

DISERTASI

PENGARUH PEMBERIAN BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA-L*) TERHADAP GAMBARAN KLINIS, CAT (KATALASE) DAN IL-8 (*INTERLEUKIN-8*) PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE

THE EFFECT OF AJWA DATES (*PHOENIX DACTYLIFERA L*) ON CLINICAL FEATURES, CATALASE SERUM (CAT) AND INTERLEUKIN 8 SERUM (IL-8) ON PERIMENOPAUSAL WOMEN



**NUR FATIMAH SIRAJUDDIN
C013202017**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



HALAMAN PENGAJUAN

PENGARUH PEMBERIAN BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA-L*) TERHADAP GAMBARAN KLINIS, CAT (KATALASE) DAN IL-8 (*INTERLEUKIN-8*) PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE

THE EFFECT OF AJWA DATES (PHOENIX DACTYLIFERA L)ON CLINICAL FEATURES, CATALASE SERUM (CAT) AND INTERLEUKIN 8 SERUM (IL-8) ON PERIMENOPAUSAL WOMEN

DISERTASI

Diajukan sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
dan mencapai gelar Doktor

**NUR FATIMAH SIRAJUDDIN
C013202017**

PROMOTOR :

Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG. Subsp. FER, MARS

CO-PROMOTOR :

1. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, MSc, Sp. GK (K)
2. Dr. dr. Nasrudin A. Mappaware, Sp. OG Subsp. Obginsos, MARS, MSc

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DISERTASI

**PENGARUH PEMBERIAN BUAH KURMA AJWA (PHOENIX DACTYLIFERA-L)
TERHADAP GAMBARAN KLINIS, CAT(KATALASE) DAN IL-8
(INTERLEUKIN-8) PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**

**THE EFFECT OF AJWA DATES (PHOENIX DACTYLIFERA L)ON CLINICAL
FEATURES, CATALASE SERUM (CAT) AND INTERLEUKIN 8 SERUM (IL-8)
ON PERIMENOPAUSAL WOMEN**

Disusun dan diajukan
Oleh

Nur Fatimah Sirajuddin
C013202017

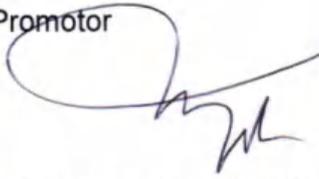
*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 28 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG. Sub. Sp. FER, MARS
Nip. 19611225 198810 1 001

Co. Promotor

Co. Promotor


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K) Dr. dr. Nasrudin A. Mappaware, Sp. OG. Subsp. Obginsos, M
Nip. 19600504 198601 2 002 NIDN. 0930057601

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,




Kes
02 1 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Nur Fatimah Sirajuddin**
Nomor Pokok : C013202017
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : Pengaruh Pemberian buah kurma ajwa (Phoenix Dactilifera-L) terhadap gambaran klinis, CAT (katalase) dan IL-8 (Interleukin-8) pada perem puan perimenopause Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa

Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 November 2023

Yang menyatakan,



Nur Fatimah Sirajuddin

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat dan limpahan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **PENGARUH PEMBERIAN BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP GAMBARAN KLINIS, SERUM KATALASE (CAT) DAN SERUM INTERLEUKIN – 8 (IL-8) PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin. 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.dr.Nusratuddin Abdullah, SpOG.Subsp.FER,MARS sebagai Promotor, Prof. Dr. dr. Suryani As’ad, M.Sc, Sp.GK(K) dan Dr. dr. Nasrudin A.M, Sp.OG.Subsp.Obginsos,MARS,M.Sc, FISQua sebagai Co Promotor, serta Prof.Dr.dr. Hendy Hendarto,SpOG,Subsp.FER, Prof.dr.Rosdiana Natzir,Ph.D,Sp.Biok , Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MS sebagai 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 Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
2. Staf pengajar di program studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
3. Dr. dr. Ida Royani, M.Kes,MHPE yang senantiasa memberikan saran kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
4. dr. Erlin Syahril, Sp. Rad (K-TR) dan dr.Farah Ekawati Mulyadi,M.BioMed 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 Ibu saya tercinta Hj.St.Halwatiah Sirajuddin atas kasih sayang 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 tercinta H.Ismail Muammil dan anak tercinta Amirah Febrianti, Afifah Nabilah, Anisah Sakinah, Muh. Fadhlurrohman, H.Abdurrahman Hasanuddin serta cucu tercinta Amandira Misha RA 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 dimasa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Aamiin YRA

Makassar, 5 Januari 2024

Nur Fatimah Sirajuddin



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

NUR FATIMAH SIRAJUDDIN. *Pengaruh Pemberian Buah Kurma Ajwa (Phoenix dactylifera L.) terhadap Gambaran Klinis, Serum Katalase (CAT) dan Serum Interleukin 8 (IL-8) pada Perempuan Perimenopause* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Suryani As'ad, dan Nasruddin A. Mappware).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa terhadap gambaran klinis, serum katalase dan serum IL-8 pada perempuan perimenopause. Perimenopause adalah periode waktu di mana terjadi perubahan fisiologis yang menandakan akan berakhirnya periode menstruasi. Perubahan fisiologis ini dipengaruhi oleh perubahan kadar antioksidan berupa katalase (CAT) dan marker inflamasi berupa Interleukin-8 (IL-8). Perubahan fisiologis perimenopause juga menghasilkan perubahan hormon yang bermanifestasi dalam berbagai gejala yang sangat memengaruhi kualitas hidup seorang wanita sehingga diperlakukan penanganan klinis yang kompleks. Berbagai penelitian terkait produk alamiah semakin marak dikembangkan yang salah satunya adalah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) yang dikenal sebagai salah satu pengobatan alternatif yang memiliki banyak manfaat terhadap fungsi reproduksi. Efek antioksidan dan pro-apoptosis dari kurma ajwa dinilai dapat memengaruhi kadar CAT dan IL-8 dianalisis menggunakan ELISA sedangkan gejala klinis diukur menggunakan kuesioner dan didapatkan terdapat perbaikan klinis yang signifikan terhadap gangguan tidur, kekeringan vagina, dan perubahan *mood* pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol (masing-masing $p < 0,001$, $p < 0,001$, dan $p = 0,002$). Namun, tidak terdapat perbaikan klinis yang signifikan terhadap siklus menstruasi yang tidak teratur ($p = 0,375$) dan gejala vasomotor ($p = 0,063$). Terdapat peningkatan kadar CAT ($p < 0,05$) dan penurunan kadar IL-8 ($p < 0,05$) yang signifikan pada kelompok intervensi. Dengan demikian, konsumsi kurma ajwa dapat meningkatkan kadar CAT dan menurunkan kadar IL-8 serta memperbaiki manifestasi klinis dan meningkatkan kualitas hidup wanita perimenopause.

Kata kunci: perimenopause, gejala klinis, kurma ajwa, serum katalase.



ABSTRACT

NUR FATIMAH SIRAJUDDIN. *The Effects of Ajwa Dates (Phoenix dactylifera L.) on Clinical Features, Catalase Serum (CAT), and Interleukin 8 (IL-8) Serum in Perimenopausal Women* (supervised by Nusratuddin Abdullah, Suryani As'ad, and Nasruddin A. Mappaware)

The aim of this study is to determine the effect of giving ajwa dates on clinical features, serum catalase, and serum IL-8 in perimenopausal women. Perimenopause is a period in which physiological changes occur that signal the end of the menstrual period. This physiological change is influenced by changes in antioxidant levels in catalase (CAT) and inflammatory markers in the form of interleukin-8 (IL-8). Physiological changes in perimenopause also produce hormonal changes that manifest in various symptoms that greatly affect a woman's quality of life, so complex clinical treatment is required. Various studies related to natural products are increasingly being developed, one of which is ajwa dates (*Phoenix dactylifera L.*), one of the alternative treatments that has many benefits for reproductive function. The antioxidant and pro-apoptotic effects of ajwa dates are considered to affect CAT and IL-8 levels and improve clinical manifestations of perimenopause. This study was an experimental research using pre-post test control design using 44 perimenopausal women aged 42-48 years divided into an intervention group consisting of 28 subjects consuming 7 ajwa dates every day for 8 weeks and a control group consisting of 16 subjects who did not consume anything. The results show that CAT and IL-8 levels are analyzed using ELISA. At the same time, clinical symptoms are measured using questionnaires. There is a significant clinical improvement in sleep disturbances, vaginal dryness, and mood changes in the intervention group compared to the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.002$, respectively). There is also no clinically significant improvement in irregular menstrual cycles ($p = 0.375$) and vasomotor symptoms ($p = 0, 063$). There is a significant increase in (CAT) ($p < 0.05$) and (IL-8) ($p < 0.05$) levels in the intervention group. Thus, the consumption of ajwa dates can increase levels of CAT and lower IL-8 levels, improve clinical manifestations, and improve the quality of life of perimenopausal women.

Keywords: perimenopause, clinical symptoms, ajwa dates, catalase serum



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN DAN LAMBANG	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Perimenopause	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Epidemiologi.....	8
2.1.3. Fisiologi Perimenopause.....	9
2.1.4. Gejala Perimenopause	16
2.1.6. Faktor yang Memengaruhi Perimenopause	18
2.2. Gambaran Klinis Perempuan Perimenopause	19
2.2.1. Perubahan Siklus Menstruasi	19
a. Gejala Vasomotor	21
b. Atrofi vulvovaginal.....	22
c. Gangguan Tidur dan Insomnia	23



2.2.5 Gangguan Mood	25
2.3. <i>Catalase</i> (CAT)	29
2.3.1. Mekanisme Kerja Enzim Katalase.....	30
2.3.2. Enzim Katalase pada Perempuan Perimenopause	32
2.4. Interleukin – 8 (IL – 8)	32
2.4.1 Mekanisme Kerja Interleukin-8 (IL-8)	32
2.4.2 Interleukin-8 pada Perempuan Perimenopause	34
2.5. Kurma Ajwa	36
2.5.1. Gambaran Umum Buah Kurma	36
2.5.2. Kurma Ajwa dalam Literatur Islam.....	39
2.5.3. Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma	40
2.5.4. Kandungan Nutrisi.....	47
2.5.5. Manfaat Tradisional dan Efek Terapeutik	52

BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori	57
3.2. Kerangka Konsep	58
3.3. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel Penelitian.....	59
3.4. Hipotesis Penelitian.....	60

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian.....	61
4.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	61
4.3. Populasi dan Sampel	61
4.3.1. Populasi.....	61
4.3.2. Sampel	61
4.3.2.1. Besar Sampel	61
4.3.2.2. Teknik Pengambilan Sampel	62
4.3.2.3 Kriteria Sampel.....	62
Prosedur Penelitian.....	63
Prosedur Perekrutan Sampel	63



4.4.2. Penentuan Subyek Penelitian	65
4.4.3 Informed Consent	66
4.4.4. Pengambilan Sampel Darah	66
4.4.5. Perlakuan Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol	69
4.5. Pemilihan Kurma Ajwa	71
4.6. Analisa Data	71
4.7. Etika Penelitian	71
4.8. Alur Penelitian.....	73

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian	74
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	74
5.1.2 Uji Normalitas Data	76
5.1.3 Kadar Enzim Katalase (CAT) Pada Perempuan Perimenopause Sebelum dan Sesudah Pemberian Kurma Ajwa	77
5.1.4 Kadar Interleukin 8 (IL-8) Pada Perempuan Perimenopause Sebelum dan Sesudah Pemberian Kurma Ajwa.....	78
5.1.5 Perubahan Gejala Gangguan Siklus Menstruasi Pada Perempuan Perimenopause	79
5.1.6 Perubahan Gejala Vasomotor/ <i>Hot Flush</i> Pada Perempuan Perimenopause	80
5.1.7 Perubahan Gejala Gangguan Tidur Pada Perempuan Perimenopause	81
5.1.8 Perubahan Gejala Vagina Kering Pada Perempuan Perimenopause	82
5.1.9 Perubahan Gejala Gangguan Mood Pada Perempuan Perimenopause	83
5.2. Pembahasan.....	84
5.2.1 Pengaruh Kurma Ajwa Terhadap Kadar Enzim Katalase (CAT).....	84
5.2.2 Pengaruh Kurma Ajwa Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8)	86
5.2.3 Pengaruh Kurma Ajwa Terhadap Gambaran Klinis Perempuan Perimenopase	88
KESIMPULAN DAN SARAN	
mpulan.....	90



6.2. Saran 90
DAFTAR PUSTAKA 91



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Nomor Urut.....	Halaman
Tabel 1 Kandungan antioksidan berbagai jenis kurma	41
Tabel 2 Kandungan asam organik berbagai jenis kurma	44
Tabel 3 Kandungan flavonoid berbagai jenis kurma	45
Tabel 4 Kandungan mineral berbagai jenis kurma.....	46
Tabel 5 Kandungan makronutrien buah kurma ajwa	48
Tabel 6 Kandungan mineral buah kurma ajwa.....	49
Tabel 7 Kandungan asam amino buah kurma ajwa.....	49
Tabel 8 Kandungan glukosa buah kurma ajwa	49
Tabel 9 Kandungan asam amino buah kurma ajwa	50
Tabel 10 Kandungan mineral buah kurma ajwa	51
Tabel 11 Kandungan fenolik buah kurma ajwa	51
Tabel 12 Kandungan flavonoid buah kurma ajwa	52
Tabel 13 Karakteristik subjek penelitian.....	75
Tabel 14 Perbandingan asupan nutrisi kelompok intervensi dan kontrol	76
Tabel 15 Kadar enzim katalase (CAT) pada perempuan perimenopausesebelum dan setelah pemberian buah kurma ajwa	77
Tabel 16 Kadar interleukin 8 (IL-8) sebelum dan setelah pemberian buah kurma ajwa	78



DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut.....	Halaman
Gambar 1 Staging penuaan reproduksi wanita berdasarkan STRAW+10	7
Gambar 2 Perbandingan skematis ovarium premenopause dan perimenopause	13
Gambar 3 Pada fase transisi menopause , kegagalan ovarium dikaitkan dengan pelepasan vesikula ekstraseluler.....	15
Gambar 4 Mekanisme kerja enzim katalase melindungi kerusakan sel.....	31
Gambar 5 Contoh jenis buah kurma.....	37
Gambar 6 Pohon kurma.....	38
Gambar 7 Jenis kurma berdasarkan kematangannya	38
Gambar 8 Struktur isolat murni dari kurma ajwa.....	48



DAFTAR GRAFIK

Nomor Urut.....	Halaman
Grafik 1 Analisis bivariat uji McNemar pemberian buah kurma ajwa terhadap gangguan siklus menstruasi.....	79
Grafik 2 Analisis bivariat uji McNemar pemberian buah kurma ajwa terhadap gejala vasomotor	80
Grafik 3 Analisis bivariat uji McNemar pemberian buah kurma ajwa terhadap gejala gangguan tidur	81
Grafik 4 Analisis bivariat uji McNemar pemberian buah kurma ajwa terhadap gejala vagina kering	82
Grafik 5 Analisis bivariat uji McNemar pemberian buah kurma ajwa terhadap gejala gangguan mood	83



DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN DAN LAMBANG

Lambang/Singkatan	Penjelasan
%	Persen
Δ	Rerata
$^{\circ}\text{C}$	Derajat celcius
α	Alpha
β	Beta
μmol	Mikromol
AMH	<i>Anti-mullerian Hormone</i>
CAT	Catalase
CEE	<i>Conjugated Equine Estrogen</i>
CINC	Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMP	<i>Final Menstrual Period</i>
FP	<i>Folliculogenesis Phase</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
	Gram
	Gula darah puasa



GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GPX	<i>Glutation Peroxidase</i>
GR	<i>Glutation Reductase</i>
H ₂ O ₂	Hidrogen Peroksida
IMT	Indeks Massa Tubuh
IU	<i>International Unit</i>
kg	Kilogram
L	Liter
LH	<i>Luitenizing Hormone</i>
m	Meter
mg	Miligram
MIP	<i>Macrophage Inflammation Protein</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NMDA	N-metilD-aspartat
n	Jumlah sampel
ng	Nanogram
NO	Nitrat oksida
HPA	Hipotalamus-hipofisis-adrenal
HPG	Hipotalamus-hipofisis-gonad
	Interleukin 2
	Interleukin 4



IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
pH	<i>Potential of Hydrogen</i>
pmol	Picomoles
PRX	Pirexiredoksin
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TTGO	Tes toleransi glukosa oral
USG	Ultrasonografi
VMS	<i>Vasomotor symptoms</i> (gejala vasomotor)
WHO	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perimenopause atau masa transisi menopause adalah suatu periode waktu ketika terjadi perubahan fisiologis yang menandakan akan berakhirnya periode menstruasi. Fase ini dimulai dengan timbulnya ketidakteraturan menstruasi dan berlanjut sampai seorang wanita mencapai menopause, atau satu tahun setelah amenore terjadi. Perimenopause dapat berlangsung untuk jangka waktu yang bervariasi, namun rata – rata berlangsung selama empat tahun. (Santoro et al., 2015a)

Menopause biasanya dimulai antara usia 51 dan 52 tahun. (Burkard et al., 2019a) Di Indonesia sendiri berdasarkan data dari Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia tahun 2012 diketahui bahwa perempuan yang mengalami menopause pada usia 40 - 41 tahun sebanyak 14,8%, pada usia 42 - 43 tahun sebanyak 17,8%, usia 44 - 45 tahun sebanyak 22,6%, usia 46 - 47 tahun sebanyak 32,6% dan usia 48 – 49 tahun sebanyak 44% (Kependudukan and Nasional, 2013).

Perubahan fisiologis perimenopause terutama berasal dari penurunan fungsi ovarium. Berbagai penanda penuaan ovarium telah muncul untuk melihat masa transisi pada perimenopause. Secara tradisional, FSH telah digunakan untuk melihat penuaan ovarium, tetapi penilaian ini memiliki keterbatasan mengingat FSH berhubungan tidak langsung terhadap penurunan fungsional ovarium. Meskipun penentuan status perimenopause berhubungan dengan usia pasien, riwayat menstruasi, dan adanya gejala vasomotor, evaluasi lebih lanjut pada perimenopause juga dapat diukur dengan hasil laboratorium lainnya seperti kadar estradiol dan hormon anti-mullerian. (Santoro et al., 2015a)

Perubahan hormon pada masa perimenopause bermanifestasi dalam gejala, yaitu gejala vasomotor berupa *hot flashes*, atrofi dan kekeringan vagina, gangguan tidur dan insomnia, gangguan mood berupa depresi, dan kognitif. Gejala vasomotor (VMS) yang juga dikenal sebagai *hot*



flashes atau *hot flushes* dilaporkan terjadi pada 85% wanita menopause. *Hot flashes* adalah suatu serangan tiba-tiba, digambarkan sebagai perasaan hangat yang intens yang sering mengenai wajah, leher atau dada, dan kadang-kadang diikuti dengan kedinginan. (Santoro et al., 2015a)

Studi terbaru menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar serum IL-8 pada wanita menopause dengan *hot flashes* yang parah, dibandingkan dengan wanita tanpa *hot flashes*. Karena efek vasodilatasinya pada sirkulasi perifer, sitokin proinflamasi seperti IL-8 dapat bertanggung jawab atas terjadinya gejala vasomotor pada menopause. (Malutan et al., 2013)

IL-8 diproduksi di nukleus hipotalamus paraventricular dan kelenjar hipofisis anterior sebagai respons terhadap stres. Oleh karena itu, peningkatan IL-8 selama *hot flash* dapat diinduksi oleh produksi dan sekresi dari hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior melalui penurunan kadar estradiol. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) adalah kunci utama respons stres. *Hot flashes*, sebagai stresor, yang diinduksi oleh perubahan hormonal dapat merangsang aksis HPA. IL-8 juga dapat diproduksi dan dilepaskan dari sel adrenokortikal melalui stimulasi aksis HPA karena *hot flashes*. (Malutan et al., 2013)

Gejala yang terjadi pada wanita perimenopause juga dapat disebabkan oleh reaksi stres oksidatif. Hal ini disebabkan karena kadar estrogen yang menurun pada wanita perimenopause dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas dan stres oksidatif yang akan memicu apoptosis DNA di seluruh sel. Untuk menilai stres oksidatif, antioksidan penanda enzim dapat digunakan, seperti enzim CAT dengan aktivitas tertinggi dalam peran katalisis peroksida menjadi air dan hidrogen. (Castanho et al., 2012a) Pada beberapa penelitian, enzim CAT ditemukan menurun pada wanita perimenopause walaupun penurunan aktivitas enzim CAT ini juga bergantung pada ras, diet, dan ekspresi polimorfisme CAT pada masing – masing individu. (Castanho et al., 2012a)

Berbagai gejala pada perimenopause ini menyebabkan perlunya penanganan klinis yang kompleks. Beberapa tahun terakhir telah terjadi perubahan tren yaitu masyarakat lebih tertarik menggunakan bahan-bahan yang alami dibandingkan obat sintesis dalam penanganan berbagai penyakit.



Oleh karena itu, berbagai penelitian terkait produk alamiah semakin marak dikembangkan yang salah satunya adalah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*).

Kurma ajwa telah dikenal sebagai salah satu pengobatan alternatif yang memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan termasuk efek antihiperlipidemik (Alqarni et al., 2019a), antioksidan, antiinflamasi (Nair, 2013a);(Rahmani et al., 2014a);(Royani et al., 2019a), antimicrobial (Al Jaouni et al., 2019a), hepatoprotektif (Sheikh et al., 2014a), nefroprotektif (Ali and Abdu, 2011a), dan antikanker (Khan et al., 2016a);(Rahmani et al., 2014b), bahkan terhadap fungsi reproduksi (Moshfegh et al., 2016a).

Kurma ajwa dengan kandungan polifenol yang tinggi (50,2 mg/g) terutama epikatekin dan katekin, memberi efek antioksidan baik secara in vivo maupun in vitro. Selain itu, kurma ajwa juga mengandung senyawa fitokimia seperti fitosterol dan fitoestrogen. Fitoestrogen berguna untuk memodulasi estrogen tubuh, memiliki aktivitas pro-apoptosis dan antioksidan. Fitoestrogen adalah suatu senyawa bersifat estrogenik yang berasal dari tumbuhan. Fitoestrogen digunakan sebagai alternatif terapi sulih hormon (TSH) untuk membantu penyesuaian tubuh dan mengurangi gejala perubahan hormonal yang drastis pada masa menopause, serta dapat digunakan dalam jangka panjang hingga tubuh dapat beradaptasi pada tingkat hormonal yang baru . Hormon estrogen mempengaruhi pertumbuhan, perkembangan, pematangan dan fungsi saluran reproduksi serta diferensiasi seksual dan perilaku (Desmawati and Sulastri, 2019).

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 antioksidan CAT dan kadar sitokin proinflamasi IL-8 serta kaitannya terhadap gejala klinis perimenopause belum pernah dilakukan. Untuk itu, peneliti tertarik untuk menguji efek buah kurma ajwa melalui jalur antioksidan dengan pemeriksaan biomarker CAT dan jalur inflamasi melalui pemeriksaan : IL-8, serta menilai gambaran klinis perempuan perimenopause



1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

“Bagaimana pengaruh pemberian buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap gambaran klinis, serum CAT dan serum IL-8 pada perempuan perimenopause ?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap gambaran klinis, serum CAT dan serum IL-8 pada perempuan perimenopause.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai gambaran klinis pada perempuan perimenopause yang diberi buah kurma ajwa dan yang tidak diberikan buah kurma ajwa
2. Mengukur kadar serum CAT pada perempuan perimenopause yang diberi buah kurma ajwa dan yang tidak diberikan buah kurma ajwa
3. Mengukur kadar serum IL-8 pada perempuan perimenopause yang diberi buah kurma ajwa dan yang tidak diberikan buah kurma ajwa
4. Menganalisis perbandingan gambaran klinis pada perempuan perimenopause yang diberi buah kurma ajwa dan tidak diberi buah kurma ajwa.
5. Menganalisis perbandingan serum CAT, dan serum IL-8 pada perempuan perimenopause yang diberi buah kurma ajwa dan tidak diberi buah kurma ajwa.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber pengembangan keilmuan, potensi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) baik melalui jalur : prooksidant dan anti inflamasi khususnya terhadap cadangan ovarium 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

Perimenopause menurut *World Health Organization* (WHO) adalah suatu periode (2-8 tahun) sebelum menopause dan periode satu tahun setelah menstruasi terakhir, akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium. Sementara itu, menopause sendiri didefinisikan sebagai berhentinya menstruasi secara permanen akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium yang dikonfirmasi dengan timbulnya kondisi amenore selama 12 bulan berturut-turut dengan tidak adanya penyebab patologis atau fisiologis lain (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013a), disertai bukti hipergonadotropik (peningkatan kadar FSH dan LH) serta hipogonadisme (tingkat estradiol rendah) (Agency for Healthcare Research and Quality, 2013a).

Selain istilah perimenopause dan menopause, ada beberapa istilah lain yang perlu didefinisikan untuk memudahkan pemahaman terkait penuaan reproduksi perempuan, yakni (Ambikairajah et al., 2022):

1. Fase transisi menopause adalah periode sebelum menstruasi terakhir/FMP (*final menstrual periode*), dimulai saat mulai terjadi peningkatan variabilitas dalam siklus menstruasi.
2. Klimakterik adalah fase penuaan pada wanita yang menandai transisi dari fase reproduktif ke keadaan non-reproduktif. Fase ini menggabungkan perimenopause dengan memperpanjang periode yang lebih lama sebelum dan sesudah perimenopause.
3. Menopause yang diinduksi didefinisikan sebagai penghentian menstruasi yang disebabkan operasi pengangkatan kedua ovarium (dengan atau tanpa histerektomi) atau iatrogenik ablasi fungsi ovarium (misalnya, dengan kemoterapi atau radiasi).



la Workshop *The Stages of Reproductive Aging* (STRAW) tahun 2001, sistem staging STRAW, sebagai standarisasi tata nama untuk tahapan enopause. 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), investigasi (kadar serum *follicle stimulating hormone* [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.

	Menarche			Final Menstrual Period					
Stages	-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	Until Demise	
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		
Endocrine	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH			

Gambar 1. Staging Penuaan Reproduksi Wanita berdasarkan STRAW+10 (Ambikairajah et al., 2022).

Selama fase reproduksi, siklus menstruasi teratur. Mungkin ada variabilitas di saat *menarche*, serta sedikit perubahan aliran (lebih ringan atau lebih banyak) dan durasi (lebih pendek atau lebih lama) sebelum memasuki tahap pascamenopause. Pemeriksaan laboratorium yang mendukung dapat dilakukan selama



tahap reproduksi akhir, dan biasanya memperlihatkan kadar FSH yang rendah ketika darah diambil antara hari ke-2 dan ke-5 dari siklus (Santoro, 2015a).

Tahap transisi menopause adalah periode pertama kali perimenopause terjadi. Pada tahap ini siklus menstruasi mengalami variabilitas dalam hal durasinya, sehingga lama waktu antar menstruasi berbeda 7 hari atau lebih setiap siklusnya. Saat tahap ini berkembang, wanita biasanya mengalami amenore selama 60 hari atau lebih. Setelah ini terjadi, wanita berada dalam masa transisi menopause akhir, yang berlangsung selama 1 hingga 3 tahun. Pemeriksaan laboratorium pendukung mungkin menunjukkan peningkatan kadar FSH lebih awal pada tahap transisi menopause, dan peningkatan FSH lebih besar dari 25 IU / L di kemudian hari. FSH yang lebih besar dari 25 IU / L disebabkan oleh penurunan estrogen. Pada tahap ini, wanita mungkin mengalami gejala vasomotor (Santoro, 2015b).

Perimenopause berlanjut hingga tidak ada menstruasi selama 1 tahun. Kemudian pasca-menopause dini berlanjut selama satu tahun lagi. Pemeriksaan lab penunjang menunjukkan bahwa interval waktu ini ditandai dengan peningkatan kadar FSH lebih dari 40 IU/L ketika wanita lebih mungkin mengalami gejala vasomotor. Saat tahap pasca-menopause berlanjut, pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa kadar FSH menjadi stabil dan jumlah folikel antral sangat rendah. Setelah 3 sampai 6 tahun, wanita memasuki masa pascamenopause lanjut yang memungkinkan mengalami lebih banyak gejala atrofi urogenital (Santoro, 2015b) (Harlow et al., 2013a).

2.1.2 Epidemiologi

Pada perempuan Kaukasia Barat, usia rata-rata saat menopause adalah 51 tahun. 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 metode penelitian. Di Amerika Serikat, sekitar 1,3 juta wanita menopause dini. Menopause biasanya dimulai antara usia 51 dan 52 tahun. Namun, 10% wanita mengalami menopause dini antara usia 40 dan 45. Selain itu,



1% wanita mengalami menopause dini sebelum usia 40 tahun, karena kegagalan ovarium permanen yang terjadi, mungkin terkait dengan kelainan kromosom seks (Burkard et al., 2019b).

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

2.1.3 Fisiologi Perimenopause

Perubahan Neuroendokrin

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 dimulai, terjadi pematangan poros umpan balik hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG) sehingga 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). GnRH memberi sinyal ke kelenjar pituitari anterior untuk mensintesis dan mengeluarkan hormon gonadotropin perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH) ke dalam aliran darah. Folikel ovarium yang belum matang mengalami berbagai tahap perkembangan membentuk folikel yang tumbuh. Setelah kumpulan folikel habis dari waktu ke waktu, menopause pun terjadi. Namun apakah yang transisi ke menopause? Apakah karena jumlah folikel primordial yang dan/atau justru karena perubahan otak yang mengakibatkan disregulasi



pada poros HPG masih menjadi topik perdebatan (Koebele and Bimonte-nelson, 2016a).

Sebuah studi terhadap hewan pengerat dan primata non-manusia menunjukkan bahwa sistem saraf pusat 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 and Bimonte-nelson, 2016b).

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 nte-nelson, 2016b).



imenopause sendiri ditandai dengan tiga perubahan hormonal utama lar 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, 2015a) .

Diusulkan bahwa penurunan produksi inhibin ovarium berperan dalam tingginya tingkat estrogen rata-rata selama perimenopause. Lebih spesifik, subtype 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, 2015b).

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 follikulogenesis. FSH menstimulasi inhibin yang pada gilirannya menekan FSH Kembali (Prior, 2015a).

Bukti terbaru dan penting yang menunjukkan bahwa inhibin berperan penting dalam perubahan siklus menstruasi wanita berusia empat puluhan (dan mungkin pada 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. Namun, biokimia dan pengukuran inhibin dan bentuknya masih harus dijelaskan sepenuhnya. Asosiasi dinamis dari tingkat inhibin B yang rendah

SH tinggi dan estradiol tinggi di awal FP adalah bukti terbaik dari peran dalam perubahan fisiologis yang terjadi di siklus menstruasi wanita di usia puluhan (Prior, 2015a).

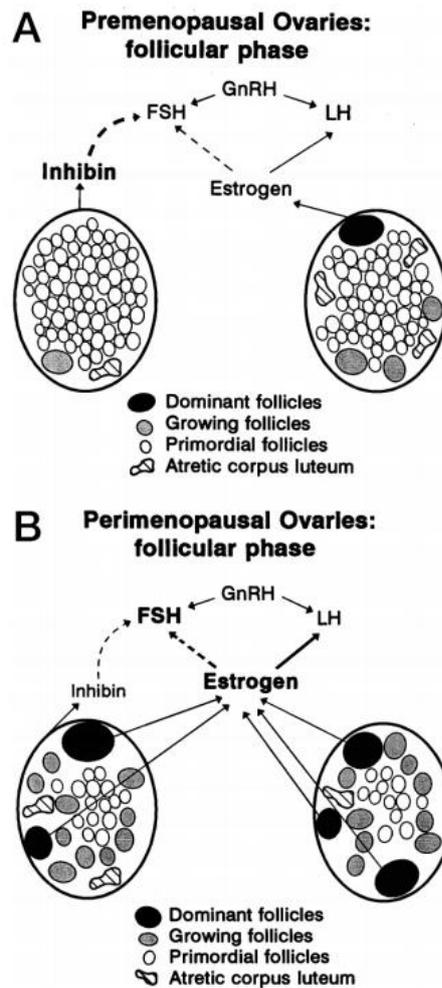


Penurunan produksi inhibin selama perimenopause memungkinkan peningkatan FSH yang kecil namun penting. Peningkatan FSH ini menyebabkan lebih banyak folikel yang akan direkrut sehingga mengarah pada peningkatan laju deplesi folikel, karena nyatanya folikel-folikel ini, biasanya tidak berkembang ke arah 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, yaitu 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, 2015a).

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 tersebut secara individu mengilustrasikan keterkaitan antara dua ovarium, hipofisis, dan hipotalamus selama fase pra-ovulasi pada ovarium wanita pramenopause (di bagian atas) dan perimenopause (di bagian bawah). Dalam skema ini, penghambatan umpan balik digambarkan menggunakan garis putus-putus, sementara garis solid mengindikasikan hubungan positif atau produksi hormonal. Penting untuk dicatat peningkatan jumlah folikel yang tumbuh, termasuk folikel dominan, pada ovarium perimenopause, serta kurangnya peningkatan FSH meskipun estrogen berada pada tingkat tinggi. Penurunan sekresi GnRH berdampak pada regulasi folikulogenesis ovarium (Prior, 2015).



Perubahan Immunologis

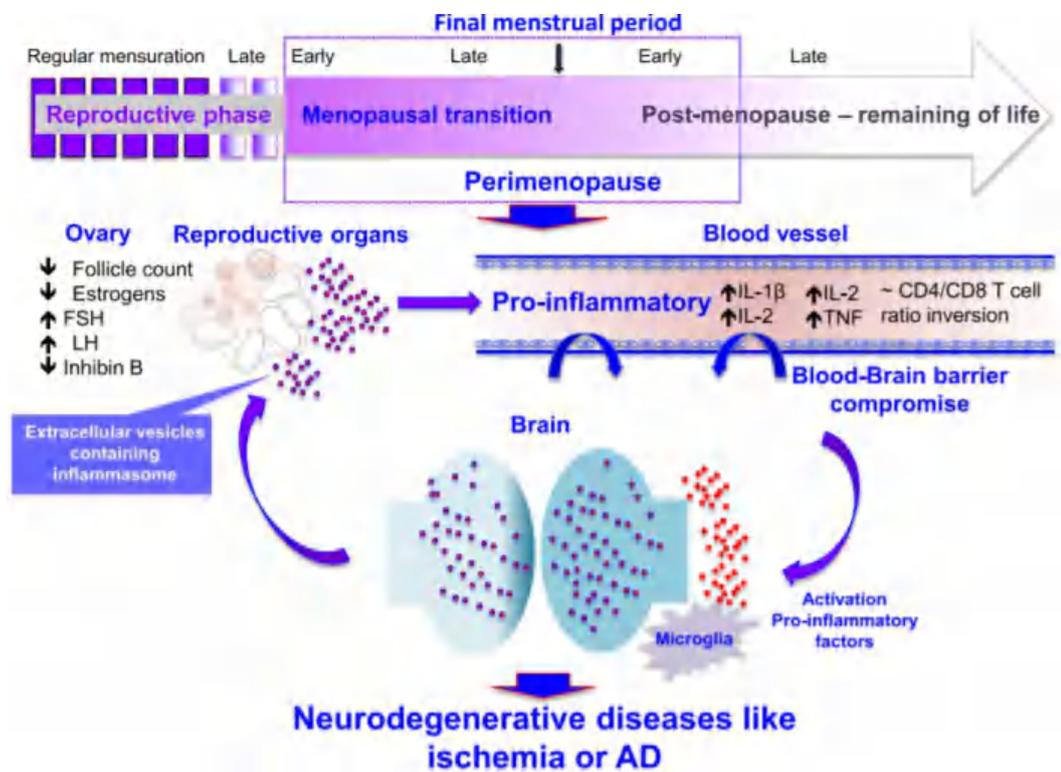
Estrogen memiliki peran penting pada proses kekebalan dan inflamasi. Peran estrogen ditunjukkan oleh peningkatan respons inflamasi terhadap infeksi dan tingkat penyakit autoimun yang lebih tinggi pada wanita pasca menopause jika dibandingkan dengan laki-laki, serta adanya variasi aktivitas penyakit peradangan 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, IL-8 dan TNF-alpha setelah menopause baik terjadi secara alami maupun akibat operasi. (Mccarthy and Raval, 2020a)

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 IL-8, IL-6, IL-4, IL-2, dan *Tumor necrosis Factor* (TNF) 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, menyebabkan penurunan jumlah sel T CD4-positif wanita menopause dan juga menyebabkan inversi pada rasio CD4 / CD8, yang mengindikasikan penuaan dan bisa jadi berkorelasi dengan peningkatan stres oksidatif. (Mccarthy and Raval, 2020a)



Perubahan keseluruhan perubahan ini menyebabkan kemunduran komponen 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 and Raval, 2020b).



Gambar 3. Pada penuaan reproduksi / transisi menopause, kegagalan ovarium dikaitkan dengan pelepasan vesikula ekstraseluler

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 and Raval, 2020a).



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, 2015a).

Fase A dari transisi perimenopause diartikan sebagai periode ketika 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, 2015a).

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, 2015a).

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 inhibin tetap rendah (Prior, 2015a).

Fase D ditandai dengan adanya onset oligomenore, dan lebih banyak VMS, fase E 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, 2015a).

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, 2015a).

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, 2015a).

Adapun gejala vasomotor (VMS) berupa rasa panas dan diaphoresis dahulunya dianggap sebagai gejala klasik defisiensi estrogen. Namun, penelitian menunjukkan bahwa wanita pada tahap awal perimenopause dapat mengalami VMS bahkan ketika kadar estrogen masih meningkat. Sebuah *studi* dilakukan pada enam wanita yang masih mengalami menstruasi, menggunakan GnRH agonis (GnRHa) untuk mengevaluasi fungsi hipofisis sebelum IVF. Wanita-wanita ini menerima pengobatan dengan estradiol benzoat segera setelah pengujian GnRH, dengan injeksi estrogen mingguan. Selama periode ini, kadar estradiol serum meningkat dari 110 pmol/liter awalnya menjadi 1011 pmol/liter. Gejala sensasi panas mulai muncul seminggu setelah injeksi estrogen pertama, dan VMS terus berlanjut selama tingginya kadar estrogen yang konsisten (Prior, 2015a).



Wanita paruh baya dengan siklus menstruasi yang teratur dapat didiagnosis perimenopause jika mengalami tiga dari kondisi berikut ini (Ambikairajah et al., 2022) :

1. Onset baru menstruasi dengan jumlah darah menstruasi yang banyak dan atau durasi menstruasi yang 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 atau bertambah beratnya sakit kepala migrain
8. Onset baru peningkatan perubahan suasana hati pramenstruasi
9. Penambahan berat badan tanpa adanya perubahan dalam aktivitas fisik atau pola makan.

2.1.5 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.



tor seperti merokok, tingkat pendidikan yang lebih rendah, tidak tidak bekerja, dan memiliki riwayat penyakit jantung semuanya secara 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 . 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 (Harlow et al., 2013b)

Penelitian epidemiologi dan klinis lainnya telah memberi bukti bahwa proses penuaan organ reproduksi dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor demografis, gaya hidup, indeks massa tubuh (BMI), dan kebiasaan merokok (Harlow et al., 2013b).

2.2 Gambaran Klinis Perempuan Perimenopause

Perimenopause adalah periode transisi yang dialami wanita saat akan memasuki masa berakhirnya menstruasi (menopause). Pada periode perimenopause, wanita dapat mengalami beberapa gejala, seperti siklus menstruasi yang tidak teratur dan *hot flashes*. Perimenopause dapat berlangsung selama 4-10 tahun sebelum menopause terjadi. Kondisi ini umumnya dimulai pada usia 30-40 tahun, namun dapat juga muncul lebih awal, misalnya karena penyakit tertentu atau memang ada riwayat menopause dini dalam keluarga.

2.2.1 Perubahan siklus menstruasi

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, 2015a).

Fase A dari transisi perimenopause diartikan sebagai periode ketika siklus menstruasi masih teratur dan berovulasi, dengan peningkatan nyeri payudara, suasana hati, retensi cairan, dan gejala pramenstruasi. Namun, pada banyak juga wanita mengalami siklus yang lebih pendek, seringkali 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, 2015a).

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, 2015a).

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, 2015a).

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, 2015a).

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

1 saat intensitas dan frekuensi VMS meningkat, meskipun hanya sedikit yang mengalaminya. Namun, gejala pramenstruasi dan kram biasanya ; 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, 2015a).

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, 2015a).

2.2.2 Gejala vasomotor

Gejala vasomotor menimpa sebagian besar wanita selama periode transisi menopause, meskipun tingkat keparahan, frekuensi, dan durasinya sangat bervariasi di antara wanita. Hot flashes dilaporkan dialami hingga 85% wanita menopause. *Hot flashes* terjadi pada 55% wanita bahkan sebelum timbulnya ketidakteraturan menstruasi yang menentukan masuknya transisi menopause dan insiden serta keparahannya meningkat saat wanita memasuki menopause, memuncak pada transisi akhir, dan berkurang dalam beberapa tahun mendatang. Durasi rata-rata *hot flashes* adalah sekitar 5,2 tahun, berdasarkan analisis Proyek Kesehatan Wanita Melbourne, sebuah studi longitudinal yang melibatkan 438 wanita. Namun, gejala dengan intensitas yang lebih rendah mungkin ada untuk waktu yang lebih lama. Sekitar 25% wanita terus mengalami *hot flashes* hingga 5 tahun atau lebih setelah menopause. Sebuah meta-analisis dari 35.445 wanita yang diambil dari 10 penelitian berbeda mengkonfirmasi durasi *hot flashes* selama 4 tahun, dengan gejala yang paling mengganggu dimulai sekitar 1 tahun sebelum periode menstruasi terakhir dan menurun setelahnya. (Santoro et al., 2015a)

Penyebab pasti dari hot flashes belum sepenuhnya dijelaskan. Salah satu teori yang paling mudah dipahami menyatakan bahwa terjadinya fluktuasi atau hilangnya produksi estrogen menyebabkan pengaturan ulang dan penyempitan pada hipotalamus (termoregulator). Pada masa lalu, hot flashes dianggap hanya dengan penghentian estrogen, tetapi tidak terjadi perubahan akut dalam estradiol selama hot flashes. Beberapa mengaitkan hot flashes dengan perubahan dalam kedua estradiol dan kadar hormon perangsang folikel (FSH).



Diperkirakan bahwa penurunan kadar estrogen dapat menyebabkan penurunan kadar serotonin, sehingga meningkatkan regulasi reseptor 5-hydroxytryptamine (serotonin) (5-HT_{2A}) di hipotalamus. Hal ini dapat menyebabkan pelepasan serotonin tambahan yang mengakibatkan aktivasi reseptor 5-HT_{2A} itu sendiri. Aktivasi ini kemudian mengubah suhu set point dan menyebabkan terjadinya hot flashes. Meskipun penyebab pasti hot flashes belum diketahui, terapi hormon dan regimen non-hormonal telah terbukti membantu meredakan gejala vasomotor (Santoro et al., 2015a).

2.2.3 Atrofi vulvovaginal

Jaringan urogenital sangat sensitif terhadap estrogen. Fluktuasi estrogen yang terjadi selama transisi menopause, diikuti oleh tingkat rendah yang berkelanjutan setelah menopause, dapat membuat jaringan ini rapuh dan menyebabkan gejala yang mengganggu. Beberapa studi berbasis populasi dan komunitas mengkonfirmasi bahwa sekitar 27% sampai 60% wanita melaporkan gejala sedang sampai berat dari kekeringan vagina atau dispareunia yang berhubungan dengan menopause. Selain atrofi vagina, penyempitan dan pemendekan vagina dan rahim, prolaps juga dapat terjadi yang menyebabkan tingginya angka dispareunia. Selain itu, saluran kemih mengandung reseptor estrogen di uretra dan kandung kemih, dan karena hilangnya estrogen menjadi jelas, pasien mungkin mengalami inkontinensia urin. Tidak seperti gejala vasomotor, atrofi vulvovaginal tidak membaik seiring waktu tanpa pengobatan. (Santoro et al., 2015a)

Terapi hormon menopause adalah pengobatan yang efektif untuk atrofi dan kekeringan vagina. Maka dari itu, estrogen sistemik atau vagina dapat digunakan, meskipun estrogen yang diterapkan secara lokal dianjurkan dan dapat diberikan dalam dosis yang sangat rendah. Dosis rendah ini diyakini aman untuk rahim, bahkan tanpa penggunaan progestin secara bersamaan. Data saat ini tidak untuk menentukan dosis efektif minimum, tetapi cincin vagina, krim, dan nuanya telah diuji dan terbukti mengurangi gejala vagina. (Santoro et al.,



Meskipun terapi hormon menopause efektif dalam membalikkan perubahan yang terkait dengan atrofi vagina, itu tidak bermanfaat untuk inkontinensia urin. Suatu studi menemukan bahwa wanita yang menerima terapi hormon menopause dan yang kontinen pada awal memiliki peningkatan kejadian semua jenis inkontinensia urin dalam 1 tahun. Risiko tertinggi terjadi pada wanita dalam kelompok *conjugated equine estrogen* (CEE) saja. Di antara wanita yang mengalami inkontinensia urin pada awal, frekuensi gejala memburuk, dan wanita ini melaporkan bahwa inkontinensia urin membatasi aktivitas sehari-hari mereka. Bukti ini dengan jelas menunjukkan bahwa penggunaan terapi hormone menopause meningkatkan risiko inkontinensia urin di antara wanita dan memperburuk karakteristik inkontinensia urin di antara wanita yang bergejala setelah 1 tahun penggunaan. (Santoro et al., 2015a)

Wanita yang memiliki gejala atrofi urogenital memerlukan perawatan jangka panjang. Pelumas dan pelembab yang dijual bebas mungkin memiliki beberapa keefektifan untuk gejala yang lebih ringan. Namun, bagi mereka yang memiliki gejala parah, pengobatan hormonal menjadi andalan. Estrogen vagina dapat diberikan secara lokal dalam dosis yang sangat kecil. Sampai saat ini, tidak ada alternatif yang tersedia. Namun, FDA menyetujui ospemifene, modulator reseptor estrogen selektif yang diberikan secara sistemik, untuk atrofi vulvovaginal pada tahun 2013. Sediaan vagina dehydroepiandrosterone juga sedang diuji efektivitasnya dalam mengobati atrofi urogenital menopause. Kedua senyawa ini mungkin sangat membantu bagi wanita yang memiliki kanker yang sensitif estrogen, seperti kanker payudara yang penggunaan estrogen eksogen dikontraindikasikan. Terlalu dini untuk mengevaluasi efektivitas komparatif dari perawatan ini. (Santoro et al., 2015a)

2.2.4 Gangguan tidur dan insomnia

Kualitas tidur umumnya memburuk seiring bertambahnya usia. Wanita an lebih banyak kesulitan tidur saat mereka memasuki periode transisi e, dan tidur telah terbukti lebih buruk sekitar waktu menstruasi, baik ran diri maupun oleh *actigraphy*. *Studi actigraphy* menunjukkan bahwa



sebanyak 25 menit tidur per malam bisa hilang ketika seorang wanita pramenstruasi di tahun-tahun reproduksinya yang terlambat. (Santoro et al., 2015a)

Wanita melaporkan kesulitan tidur kira-kira dua kali lebih banyak daripada pria. Kompromi lebih lanjut dalam kualitas tidur dikaitkan dengan perubahan hormonal yang terkait dengan transisi menopause dan penuaan, selain dari hormon. Seiring waktu, laporan kesulitan tidur meningkat pada wanita sehingga pada pascamenopause lebih dari 50% wanita melaporkan gangguan tidur. Wanita tampaknya mengalami efek yang lebih merugikan pada tidur sehubungan dengan penuaan, jika dibandingkan dengan pria. (Santoro et al., 2015a)

Sifat gangguan tidur dapat membantu memandu dokter untuk pengobatan yang tepat. Wanita yang melaporkan terbangun di malam hari terkait dengan keringat malam adalah kandidat untuk terapi hormon. Namun, riwayat klinis seringkali tidak sesederhana itu. Wanita dengan gangguan mood, terutama kecemasan dan depresi, mungkin mengalami kesulitan tidur dan/atau bangun lebih awal. Wanita berusia 40 tahun ke atas juga sering melaporkan kesulitan untuk tetap tidur. Status sosial ekonomi (SES) yang lebih rendah, ras kulit putih, dan kebahagiaan perkawinan yang rendah adalah faktor sosial yang semuanya dikaitkan dengan kualitas tidur yang lebih buruk. Gangguan seperti sleep apnea perlu dipertimbangkan. Konsekuensi klinis dari tidur malam yang buruk termasuk kelelahan dan kantuk di siang hari, yang dapat diukur secara subyektif dan menjadi dasar rujukan untuk studi. (Santoro et al., 2015a)

Polisomnografi telah menjadi alat yang berguna secara klinis untuk menilai keluhan tidur. Ketika polisomnografi tidak tersedia, dokter dapat menggunakan kuesioner tidur untuk memastikan masalah utama seputar keluhan tidur. Menggunakan polisomnografi, peneliti dalam Studi Kesehatan Wanita di Seluruh Bangsa (SWAN) mengamati 20% wanita dengan apnea/hipopnea yang secara klinis dan 8% dengan gerakan kaki berkala. (Santoro et al.,



Pengobatan keluhan tidur tergantung pada temuan klinis. Sleep apnea sering diobati dengan perangkat tekanan saluran napas positif terus menerus. Sindrom kaki gelisah dapat diobati dengan agonis dopamin, gabapentin, dan opioid. Terapi hormon dapat dipertimbangkan untuk wanita dengan kesulitan mempertahankan tidur karena gejala vasomotor tetapi tampaknya efektif sebagian besar pada wanita pascamenopause dengan menopause yang diinduksi pembedahan. (Santoro et al., 2015a)

2.2.5 Gangguan mood

Seperlima dari populasi AS akan mengalami episode depresi dalam hidup mereka, dan wanita dua kali lebih mungkin terkena. Meskipun depresi lebih mungkin terjadi pada orang dewasa muda, dengan onset puncak pada dekade keempat kehidupan, ada bukti bahwa perimenopause mewakili periode kerentanan lain bagi wanita. Beberapa penelitian kohort prospektif besar telah menunjukkan peningkatan risiko mood depresi selama transisi menopause dan risiko sekitar 3 kali lipat untuk pengembangan episode depresi mayor selama perimenopause dibandingkan dengan premenopause. Meskipun episode sebelumnya dari depresi telah terbukti memberikan peningkatan risiko, wanita tanpa episode depresi sebelumnya masih 2 sampai 4 kali lebih mungkin mengalami episode depresi selama transisi menopause dibandingkan dengan pramenopause. Gejala kecemasan telah ditemukan mendahului depresi dalam beberapa kasus, dan kecemasan juga dapat dilihat sebagai peningkatan kerentanan wanita terhadap episode depresi paruh baya. (Santoro et al., 2015a)

Faktor risiko independen lainnya untuk gangguan mood selama transisi menopause termasuk kurang tidur, periode stres, kurangnya pekerjaan, indeks massa tubuh yang lebih tinggi, merokok, usia yang lebih muda, dan ras (Afrika-Amerika dua kali lebih mungkin untuk memiliki gejala depresi). Selain itu, ada bukti bahwa perubahan hormonal yang terjadi selama menopause berperan, dan dibuktikan oleh peningkatan risiko depresi terkait dengan peningkatan kadar estradiol, peningkatan kadar FSH, menopause yang diinduksi secara artifisial, dan adanya *hot flashes*, dan riwayat sindrom pramenstruasi. Berlawanan



dengan teori sebelumnya, *hot flashes* tidak diperlukan untuk perkembangan depresi. Beberapa telah mengusulkan teori kaskade yaitu *hot flashes* menyebabkan gangguan tidur dan kemudian kelelahan di siang hari, kualitas hidup yang buruk, dan kemudian gejala depresi. Penelitian lain menunjukkan bahwa gejala depresi lebih sering mendahului *hot flashes* ketika terjadi bersamaan. (Santoro et al., 2015a)

Mungkin juga ada stresor lingkungan yang signifikan pada saat seorang wanita mencapai menopause. Selama paruh baya, seorang wanita mungkin menghadapi perubahan dalam pernikahan dan struktur keluarganya, dengan anak-anak tidak lagi tinggal di rumah. Dia mungkin mengalami perubahan dalam jalur karirnya, mungkin kembali bekerja atau pensiun. Dia mungkin mengambil tanggung jawab baru sebagai pengasuh orang tua atau mertuanya. Meskipun faktor-faktor ini tidak mungkin menyebabkan depresi dengan sendirinya, mereka pasti dapat berkontribusi dan harus dipertimbangkan, terutama jika sumber daya yang mendukung dapat membantu. (Santoro et al., 2015a)

Karena transisi menopause melibatkan ketidakstabilan yang signifikan dalam kadar estrogen, dengan fluktuasi intens yang tidak teratur, banyak peneliti telah berfokus pada pemahaman hubungan antara tingkat estrogen dan perubahan suasana hati. Sebagaimana dinyatakan di atas, dalam studi prospektif longitudinal, wanita yang mengalami depresi lebih mungkin mengalami peningkatan variabilitas kadar estrogen, terutama pada awal hingga pertengahan perimenopause. Namun, tingkat absolut estrogen tidak terkait dengan risiko. Beberapa penelitian telah menggunakan agonis gonadotropin-releasing hormone (GnRH) untuk menginduksi perubahan menopause pada wanita premenopause, sehingga pengukuran hormon, evaluasi gejala mood, dan respons terhadap terapi hormon tambahan dapat lebih mudah ditentukan. Kelompok wanita pramenstruasi yang sehat, tanpa riwayat psikiatri, pemberian agonis GnRH tidak secara seragam memicu gejala depresi. Dalam penelitian terkait lainnya yang melibatkan an pengobatan estradiol pada wanita dengan dan tanpa riwayat depresi aopause, mereka yang memiliki riwayat jenis depresi ini lebih mungkin



mengalami gejala depresi sebagai akibat penghentian terapi estradiol. (Santoro et al., 2015a)

Episode depresi mayor didefinisikan oleh Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Edisi Keempat) (DSM-IV) (1994) sebagai 5 atau lebih dari gejala berikut, muncul hampir setiap hari selama minimal 2 kali berturut-turut minggu. Setidaknya 1 gejala adalah suasana hati yang tertekan atau kehilangan minat atau kesenangan. (Santoro et al., 2015a)

Kriteria DSM-IV untuk gangguan depresi, seperti untuk gangguan mental lainnya, mengharuskan episode depresi menyebabkan penderitaan atau disfungsi yang signifikan. Sebuah episode depresi dapat diklasifikasikan sebagai ringan, sedang, atau berat, dengan atau tanpa gejala psikotik. Gejala psikotik dapat mencakup halusinasi (biasanya gangguan persepsi pendengaran) dan delusi (keyakinan salah). Gangguan depresi dapat berulang jika pasien pernah mengalami episode di masa lalu. Seseorang yang gejala depresinya tidak memenuhi kriteria untuk episode depresif berat dapat diklasifikasikan sebagai mengalami depresi ringan atau/dan gangguan penyesuaian dengan mood depresi jika ada stresor yang signifikan baru-baru ini. Gejala depresi kronis yang tidak memenuhi kriteria untuk episode depresi mayor dapat menunjukkan gangguan distimik. (Santoro et al., 2015a)

Episode depresi juga dapat terjadi pada gangguan bipolar, yaitu gangguan mood yang melibatkan setidaknya 1 episode manik sebelumnya. Sebelum pengobatan depresi, gangguan tipe bipolar harus disingkirkan karena regimen pengobatan efektif yang berbeda. Karena gangguan kecemasan sangat umum pada wanita dengan depresi, penilaian untuk gejala panik, kekhawatiran umum, serta pikiran obsesif dan perilaku kompulsif harus disertakan. Selain itu, evaluasi untuk penyalahgunaan dan ketergantungan zat, yang secara signifikan dapat mempengaruhi suasana hati, harus disertakan. Pemeriksaan medis untuk penyakit

at muncul dengan gejala depresi, seperti hipotiroidisme dan anemia, juga
ntoro et al., 2015a)



Wawancara lengkap untuk gejala depresi pada setiap pasien perimenopause tidak diperlukan. Alat skrining dapat digunakan untuk menentukan siapa yang membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Rujukan pasien ke spesialis kejiwaan tergantung pada dokter layanan primer dalam penilaian dan pengobatan depresi, ketersediaan sumber daya kesehatan mental, dan preferensi pasien/keluarga. Bahkan jika penyedia memulai pengobatan, mungkin ada alasan untuk rujukan di kemudian hari. (Santoro et al., 2015a)

Pengobatan lini pertama dari episode depresi mayor mungkin melibatkan psikoterapi, antidepresan, atau kombinasinya. Perawatan sering disesuaikan dengan preferensi pasien dan tingkat keparahan depresi. Tentu saja, episode yang lebih parah akan membutuhkan kombinasi psikoterapi dan farmakoterapi. Episode ringan sampai sedang dapat merespon baik psikoterapi atau antidepresan saja, dan jika pasien tertarik pada percobaan pengobatan, mungkin bermanfaat secara signifikan jika ini dimulai segera setelah diagnosis dibuat. (Santoro et al., 2015a)

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) adalah obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan depresi. SSRIs ini terdiri dari fluoxetine, citalopram, escitalopram, sertraline, dan paroxetine. Setiap obat ini efektif dan memiliki profil efek samping yang serupa. Pasien sering menggambarkan gangguan gastrointestinal, gelisah, atau sakit kepala, tetapi gejala ini biasanya mereda dalam beberapa minggu pertama terapi. Setelah dimulai, mungkin diperlukan 6 hingga 8 minggu bagi pasien untuk merespons. Namun, seringkali pasien melihat perbedaan dalam bulan pertama pengobatan. Dosis dapat dititrasi untuk mencapai peningkatan efektivitas, dengan peningkatan kira-kira setiap bulan sesuai toleransi. Perhatian khusus pada populasi ini adalah risiko efek samping seksual (penurunan libido dan kesulitan dengan gairah dan mencapai orgasme). Karena depresi juga dapat memengaruhi fungsi seksual wanita, risiko penghentian pengobatan mungkin lebih besar daripada beban efek samping ini. Beralih ke SSRI yang berbeda atau kelas antidepresan lain atau penambahan



Wellbutrin), yang bekerja pada sistem dopaminergic dapat membantu. Yang dinyatakan sebelumnya, estrogen dapat membantu dalam mengobati perimenopause dan perubahan fungsi seksual juga. Sebaliknya, beberapa

antidepresan SSRI yang berbeda telah terbukti efektif dalam mengobati gejala vasomotor perimenopause. (Santoro et al., 2015a)

Serotonin dan inhibitor reuptake norepinefrin, seperti venlafaxine atau duloxetine dapat sangat membantu pada pasien dengan kecemasan komorbiditas. Bupropion dapat membantu ketika pasien memiliki energi yang rendah, tetapi dapat memperburuk kecemasan dan insomnia. Psikostimulan seperti modafinil atau methylphenidate kadang-kadang dapat berguna dalam kasus ini tetapi memiliki sedikit bukti kemanjuran. Antidepresan trisiklik dan inhibitor monoamine oksidase berguna pada depresi yang resisten terhadap pengobatan tetapi seringkali memiliki efek samping yang lebih signifikan, terutama pada pasien yang lebih tua. Terapi electroconvulsive sering ditoleransi dengan sangat baik, aman, dan efektif pada pasien yang lebih tua yang gagal untuk merespon atau tidak mentoleransi obat. Ada juga bukti yang berkembang untuk kegunaan stimulasi magnetik transkraniyal dalam kelompok ini. (Santoro et al., 2015a)

Beberapa bentuk psikoterapi mungkin bermanfaat bagi pasien dengan depresi, termasuk terapi perilaku kognitif, terapi interpersonal, dan psikoterapi psikodinamik. (Santoro et al., 2015a)

Dalam uji coba terkontrol plasebo double-blind, wanita perimenopause yang menerima 17 β -estradiol transdermal jangka pendek memiliki tingkat remisi setinggi 80%. Dalam uji coba terkontrol secara acak lainnya, ketika estrogen diberikan kepada wanita pascamenopause dengan depresi, tidak ada perbaikan gejala yang signifikan atau pengobatannya tidak lebih baik daripada agen SSRI. Jadi tampaknya tingkat estrogen yang rendah yang terlibat dalam transisi menopause merupakan faktor penting dalam perkembangan depresi pada beberapa wanita tetapi sepenuhnya menjelaskan peningkatan risiko depresi dalam populasi ini. Selain itu, data ini menunjukkan jendela peluang untuk efek antidepresan estradiol, wanita dengan perimenopause tetapi tidak depresi pascamenopause pi terapi estrogen. (Santoro et al., 2015a)



2.3 Catalase (CAT)

Enzim CAT pertama kali ditemukan tahun 1811 saat Louis Jacques Thenard menemukan H₂O₂ (Hidrogen Peroksida) yang diduga terurai oleh suatu substansi yang tidak diketahui namanya. Tahun 1900, Oscar Loew pertama kali memberikan nama enzim CAT dan banyak ditemukan pada tanaman dan hewan. CAT merupakan enzim yang sering ditemukan hampir di semua makhluk hidup yang terpapar oksigen. CAT mengkatalisis perubahan dari hydrogen peroxide menjadi air dan oksigen. Satu molekul CAT dapat merubah jutaan molekul hydrogen peroxide menjadi air dan oksigen tiap detik. Enzim ini sangat penting dalam reaksi biokimia reproduktif. (Nandi et al., 2019)

CAT sebagai salah satu antioksidan endogen merupakan senyawa hemotetramer dari empat rantai polipeptida, dengan masing - masing rantai polipeptida mengandung lebih dari 500 rantai asam amino yang panjang. CAT mengandung empat kelompok porphyrin heme (iron) dengan Fe sebagai kofaktor di sandi oleh gen kromosom 11. Bila terjadi mutasi pada gen ini akan menyebabkan akatalasemia. CAT termasuk golongan enzim hidroperoksidase karena dapat mengkatalisis substrat hidrogen peroksida atau peroksida organik. pH optimum untuk aktifitas enzim CAT pada manusia adalah 7. pH optimum untuk variasi katalisis lainnya antara 4 dan 11 tergantung jenisnya. Suhu optimum juga bervariasi tergantung jenisnya. Di dalam sel, CAT banyak ditemukan di dalam peroksisom. Enzim ini dapat ditemukan juga di dalam darah, sumsum tulang, membrane mukosa, ginjal, dan hati. (Nandi et al., 2019)

2.3.1 Mekanisme Kerja Enzim CAT

Kapasitas reduksi CAT tinggi pada suasana H₂O₂ konsentrasi tinggi, sedangkan pada konsentrasi rendah kapasitasnya menurun. Hal ini disebabkan karena CAT memerlukan reaksi dua molekul H₂O₂ dalam proses reduksinya, hal ini lebih jarang ditemukan pada konsentrasi substrat H₂O₂ yang pada konsentrasi H₂O₂ yang rendah seperti yang dihasilkan dari proses



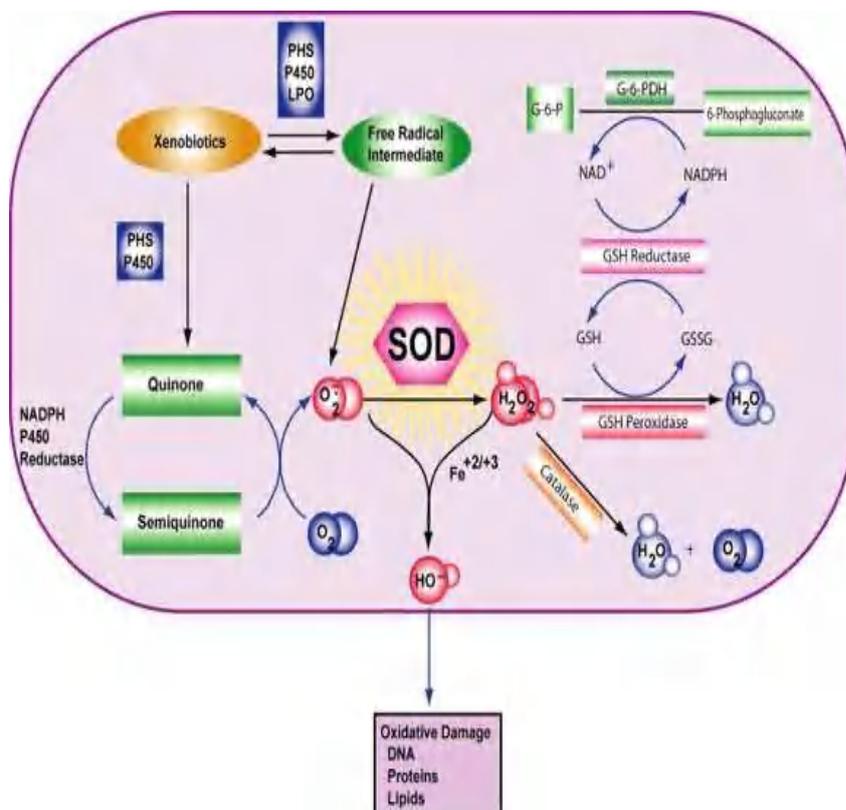
metabolisme normal, peroxiredoksin (PRX) yang berfungsi mengikat H_2O_2 dan mengubahnya menjadi oksigen dan air. (Nandi et al., 2019)

Senyawa H_2O_2 merupakan salah satu senyawa oksigen reaktif yang dihasilkan pada metabolisme di dalam sel. H_2O_2 merupakan sumber toksik berbagai macam penyakit karena dapat bereaksi menimbulkan kerusakan jaringan. Selain itu H_2O_2 dianggap sebagai metabolit kunci karena stabilitasnya relatif tinggi, cepat menyebar dan terlibat dalam sirkulasi sel. (Nandi et al., 2019)

Enzim CAT disamping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisis perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air serta mampu menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Reaksi ini disebut sebagai *chain-breaking-anti oksidant*. (Nandi et al., 2019)

CAT dan glutathion peroksidase (GPX) mempunyai sifat yang sama dalam mengkatalisis H_2O_2 . Namun GPX mempunyai aktivitas yang tinggi terhadap H_2O_2 daripada CAT. Hal ini disebabkan adanya perbedaan kinetik dari kedua enzim tersebut. CAT mengkatalisis H_2O_2 secara linier sesuai dengan konsentrasi H_2O_2 , sedangkan GPX mempunyai peranan yang lebih dominan untuk mengkatalisis H_2O_2 daripada CAT. (Nandi et al., 2019)





Gambar 4. Mekanisme kerja Enzim CAT Melindungi Kerusakan Sel.

2.3.2 Enzim CAT pada Perempuan Perimenopause

Sintase oksida nitrat (NOS) yang diekspresikan di dalam dinding pembuluh darah adalah target aksi estrogen dan menghasilkan sejumlah efek menguntungkan pada pembuluh darah. Seiring bertambahnya usia seorang wanita, NOS menjadi semakin tinggi dan mulai memproduksi superoksida, yaitu oksigen reaktif yang berbahaya. Lingkungan biokimia di sekitar NOS yang akan menentukan apakah estrogen menghasilkan produk oksida nitrat yang bermanfaat atau produk yang merusak (superoksida), dan dapat menjelaskan sifat ganda dan berlawanan dari farmakologi estrogen ini. (Castanho et al., 2012a)



efisiensi estradiol dan antioksidan glutathione yang bergantung pada usia urah wanita pascamenopause menyebabkan aktivitas kompensasi CAT k selalu cukup untuk melawan stres oksidatif. Beberapa laporan telah

mengemukakan hubungan antara paparan estrogen dan aktivitas CAT. CAT adalah komponen pertahanan antioksidan utama yang mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida menjadi air. (Castanho et al., 2012a)

2.4 Interleukin – 8 (IL-8)

Interleukin 8 (IL-8) adalah faktor kemotaksis yang menarik neutrofil, basofil, dan sel T selama proses inflamasi namun tidak untuk monosit. IL-8 terlibat dalam aktivasi neutrofil dan dilepaskan dari beberapa jenis sel sebagai respons terhadap peradangan, termasuk monosit, makrofag, neutrofil, usus, ginjal, plasenta, dan sel sumsum tulang. IL-8 adalah anggota dari superfamili beta-tromboglobulin dan secara struktural terkait dengan faktor trombosit 4. IL-8 terlibat dalam mitogenesis, penghambatan angiogenesis, inflamasi, kemotaksis, degranulasi neutrofil, aktivasi leukosit, dan homeostasis kalsium. (Brennan and Zheng, 2007)

2.4.1 Mekanisme Kerja Interleukin – 8 (IL-8)

Interleukin-8 (IL-8) atau dikenal sebagai CXCL8, adalah kemokin CXC proinflamasi. Transkripsi gen IL-8 mengkode protein dari 99 asam amino yang kemudian diproses untuk menghasilkan protein kompeten pensinyalan baik dari 77 asam amino dalam sel non imun atau 72 asam amino dalam monosit dan makrofag. Ekspresi IL-8 terutama diatur oleh protein aktivator dan atau faktor nuklir-nB - aktivitas transkripsi yang dimediasi. Dengan demikian, ekspresi IL-8 telah terbukti diatur oleh sejumlah rangsangan yang berbeda termasuk sinyal inflamasi (misalnya, tumor necrosis factor α , IL-1h) dan hormon steroid (misalnya, androgen, estrogen, dan deksametason). (Waugh and Wilson, 2008)

IL-8 adalah mediator penting dari reaksi imun dalam rekrutmen neutrofil dan degranulasi neutrofil, dan TNF- α adalah protein pensinyalan sel penting (sitokin) yang terlibat dalam peradangan sistemik. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kedua faktor memainkan peran kunci sebagai mediator inflamasi dalam pengembangan beberapa penyakit kronis sistemik termasuk insulin, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegenerative. *Hot* elah terbukti menjadi faktor risiko penyakit sistemik seperti diabetes, insulin, dan risiko kardiovaskular. Studi kami saat ini menunjukkan



bahwa IL-8 dan TNF- α mungkin merupakan mekanisme potensial yang mendasari hubungan antara *hot flashes* dan perkembangan penyakit sistemik. (Huang et al., 2017a)

Fase awal peradangan ditandai dengan infiltrasi leukosit terutama neutrofil ke dalam lesi. Kegagalan neutrofil untuk bermigrasi sering menghasilkan gejala sisa yang parah menunjukkan bahwa mereka pada dasarnya terlibat dalam perlindungan terhadap peradangan. Namun, jika neutrofil melepaskan enzim lisosom mereka atau menghasilkan anion superoksida dalam jumlah yang berlebihan, kerusakan jaringan dapat terjadi, seperti yang diamati pada cedera reperfusi. Dengan demikian, migrasi neutrofil dan aktivasi harus diatur secara ketat untuk mengendalikan reaksi inflamasi. (Huang et al., 2017a)

Neutrofil bermigrasi sesuai dengan gradien konsentrasi faktor kemotaksis. Sitokin kemotaksis leukosit polipeptida baru, interleukin-8, menunjukkan aktivitas kemotaksis *in vitro* terhadap limfosit T dan basofil serta neutrofil, mempengaruhi adhesi neutrofil ke endotelium, dan menginduksi migrasi trans endotel neutrofil. Injeksi intradermal IL-8 menyebabkan infiltrasi neutrofil serta limfosit, dan administrasi intra-artikular menginduksi destruksi sinovial dengan cara neutrofil-dependent. Selanjutnya, pemberian antibodi penetral terhadap IL-8 menghambat infiltrasi neutrofil dan kerusakan jaringan pada beberapa jenis peradangan akut. Hasil ini menunjukkan bahwa kelebihan produksi IL-8 pada dasarnya terlibat dalam reaksi inflamasi. (Huang et al., 2017a)

Berbagai jenis sel mengekspresikan mRNA IL-8 dengan cepat dan masif ketika dirangsang dengan sitokin proinflamasi seperti IL-1. Pada sebagian besar jenis sel, peningkatan mRNA IL-8 ini diamati dalam waktu 1 jam dan mencapai tingkat maksimal dalam waktu 3 jam setelah stimulasi, menurun setelahnya. Pengobatan simultan sel dengan inhibitor sintesis perlindungan, sikloheksimida, tidak menghambat melainkan meningkatkan ekspresi mRNA IL-8 yang diinduksi oleh IL-1, menunjukkan bahwa induksi mRNA IL-8 tidak memerlukan sintesis protein *de novo*. Beberapa bukti menunjukkan bahwa intermediet oksigen reaktif tidak terlibat dalam akumulasi mRNA IL-8 serta produksi protein IL-8 bahkan oleh beberapa rangsangan. Namun, saat ini, bukti langsung untuk



peran molekul-molekul ini dalam transkripsi gen IL-8 masih kurang. (Huang et al., 2017a)

2.4.2 Interleukin 8 pada Perempuan Perimenopause

IL-8 diproduksi di nukleus hipotalamus paraventrikular dan kelenjar hipofisis anterior sebagai respons terhadap stres. Oleh karena itu, peningkatan IL-8 selama *hot flash* dapat diinduksi oleh produksi dan sekresi dari hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior melalui penurunan kadar estradiol. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) adalah kunci utama respons stres. *Hot flashes*, sebagai stresor, yang diinduksi oleh perubahan hormonal dapat merangsang aksis HPA. IL-8 juga dapat diproduksi dan dilepaskan dari sel adrenokortikal melalui stimulasi aksis HPA karena *hot flashes*. (Yasui et al., 2006)

Hot flashes adalah gejala paling umum yang terkait dengan menopause dan berhubungan dengan vasodilatasi perifer, terutama pada tingkat kulit dan juga pada organ lain. Selain itu, penelitian terbaru melaporkan peningkatan IL-8, protein inflamasi makrofag (MIP)-1 β dan IL-6 pada pasien dengan menopause alami dan menopause yang diinduksi pembedahan dengan *hot flashes* yang parah, dibandingkan dengan mereka yang tidak *hot flashes*. (Malutan et al., 2013)

Pada penelitian terbaru mengevaluasi kadar serum IL-8 pada pasien dengan penyakit inflamasi kronis yang menunjukkan bahwa kadar serum IL-8 pada wanita menopause, pascamenopause, dan menopause yang diinduksi pembedahan adalah sama dengan wanita usia reproduksi dengan inflamasi kronis, menunjukkan peran IL-8 dalam inflamasi tingkat rendah sistemik yang terkait dengan menopause. (Malutan et al., 2013)

Studi terbaru menunjukkan peningkatan sitokin-induced neutrofil chemoattractant (CINC), anggota keluarga IL-8, setelah peningkatan suhu kulit pada tikus ovariektomi, menunjukkan bahwa CINC dan IL-8 memainkan peran kunci dalam homeostasis suhu tubuh. Di sisi lain, penelitian terbaru menunjukkan bahwa nitrat oksida bisa menjadi bagian dari mekanisme yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi kulit selama *hot flashes* menopause. Dengan cara ini, IL-8



t oksida (NO) dapat bertindak bersama-sama dalam patogenesis gejala r menopause, namun demikian, studi lebih lanjut diperlukan untuk an kemungkinan hubungan antara IL-8 dan NO. (Malutan et al., 2013)

IL-8 adalah kemokin yang diproduksi oleh berbagai sel, terutama termasuk sel imun bawaan (misalnya makrofag), sel epitel, hepatosit, dan sel endotel vaskular. Tingkat IL-8 yang beredar telah dilaporkan terkait dengan *hot flashes* pada wanita premenopause dan menopause serta tingkat reseptor IL-8 pada neutrofil pada wanita pascamenopause akhir. Studi ini mendeteksi hubungan yang konsisten antara *hot flashes* dan konsentrasi IL-8 yang beredar pada wanita pascamenopause. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi dan produksi gen IL-8 dalam sel imun bawaan (misalnya neutrofil dan monosit) dan jenis sel lainnya diatur oleh TNF- α , dan IL-1 β [26,27]. TNF- α adalah sitokin yang diproduksi terutama oleh makrofag aktif dan jenis sel lainnya termasuk limfosit, neutrofil, sel mast, sel Kupffer dan mikroglia. Dalam penelitian ini, TNF- α diidentifikasi sebagai penanda peradangan potensial tambahan untuk *hot flash* menopause. Baik IL-8 dan TNF- α memiliki korelasi yang signifikan yang mungkin didukung oleh hubungan biologis regulasi TNF α dengan ekspresi IL-8. Kami lebih lanjut memeriksa hubungan antara IL-8 dan variabel yang berpotensi terkait, menemukan hubungan yang signifikan dari lnIL-8 dengan hot flash yang parah, dan lnTNF- α , tetapi tidak IL-1 β . Berdasarkan temuan ini, penelitian kami mungkin menunjukkan bahwa *hot flashes* memiliki hubungan dengan peningkatan kadar IL-8 yang berpotensi sebagian dengan memediasi aktivasi jalur yang diinduksi TNF- α (Huang et al., 2017b).

IL-8 adalah mediator penting dari reaksi imun dalam rekrutmen neutrofil dan degranulasi neutrofil dan TNF- α adalah protein pensinyalan sel penting (sitokin) yang terlibat dalam peradangan sistemik. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kedua faktor memainkan peran kunci sebagai mediator inflamasi dalam pengembangan beberapa penyakit kronis sistemik termasuk resistensi insulin, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif. *Hot flashes* telah terbukti menjadi faktor risiko penyakit sistemik seperti diabetes, resistensi insulin, dan risiko kardiovaskular. Studi kami saat ini menunjukkan bahwa IL-8 dan TNF- α mungkin merupakan mekanisme potensial yang mendasari antara hot flashes dan perkembangan penyakit sistemik (Huang et al.,



2.5 Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*)

2.5.1 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.

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 (Abdul and Assirey, 2015a)

Beberapa varietas buah kurma yang tumbuh di seluruh dunia antara lain Aabel, Ajwah, Al-Barakah, Amir Hajj, Abid Rahim, Barhe, Baht, Bekreri, Bomaan, Bouhattam, Barakawi, Bireir, Deglet Noor, Dabbas, Dayri, Empress, Fard, Ftimi, Garn ghzal, Halawi, Haleema, Hayany, Iteema, Jabri, Kenta, Khadrawy, Khlas, Kenta, Kodary, Korkobbi, Khusatawi, Lulu, Maktoomi, Maghool, Manakbir, Mermilla, Medjool, Mejraf, Mishriq, Nabtat-seyf, Naptit Saif, Nefzaoui, Raziz, Rotab, Rotbi, Sagai, Smiti, Shikat alkahlas, Sagay, Shishi, Shikat alkahlas, Sokkery, Saidi, Sayir, Sekkeri, Shabebe, Sellaj, Sultana, Tagyat, Tamej, Thoory, Umeljwary, Umelkhashab, Zahidi dan Bericcha Pazham. (Rahmani et al., 2014b) Perbandingan beberapa jenis buah kurma terlihat pada Gambar 6 di bawah ini.



Gambar 5. Contoh Jenis Buah Kurma (Rahmani et al., 2014b)



Berdasarkan ilmu taksonomi, penggolongan kurma adalah sebagai berikut (Mallhi et al., 2014a):

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 6. Pohon Kurma (Rahmani et al., 2014b)

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 (Rahmani et al., 2014b).





Gambar 7. Jenis Kurma Berdasarkan Kematangannya (Rahmani et al., 2014b)

2.5.2 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.

يَضُرُّهُ ذَلِكَ الْيَوْمَ سُمٌّ وَلَا سِحْرٌ مَنْ تَصَبَّحَ بِسَبْعِ تَمْرَاتِ عَجْوَةٍ، لَمْ

“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 زَيْبَاقٌ، 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)

2.5.3 Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma

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

1. Antioksidan

Glutathione (GSH) dan asam askorbat (ASC) adalah 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 diamati untuk jenis Rashodia, Khlal Al Ahsa dan Nabtit Ali n masing-masing kadar GSH berturut-turut yaitu 0,247, 0,177 dan 0,295 g, sementara Khodry memiliki kadar GSH terendah yaitu 0,011 $\mu\text{mol/g}$. cian pula, kadar asam askorbat bervariasi secara signifikan antara



berbagai jenis kurma berkisar antara 0,051 dan 0,541 $\mu\text{mol/g}$. Rashodia, Sokary dan Nabtit Ali menunjukkan kandungan asam askorbat tertinggi secara berturut-turut yaitu 0,541, 0,526 dan 0,516 $\mu\text{mol/g}$ dan 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 $\mu\text{mol/g}$. Sokary memiliki kadar tokoferol tertinggi yaitu 0,28 $\mu\text{mol/g}$ dan Khla Al Qassim memiliki kadar tokoferol terendah yaitu 0,09 $\mu\text{mol/g}$. Rasio redoks GSH dan asam askorbat (ASC), dan α -, β -, γ - dan δ -tokoferol tercantum dalam Tabel 2.1 (Hamad et al., 2015b)

Tabel 1. Kandungan antioksidan berbagai jenis kurma (Hamad et al., 2015b)

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 1,35	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
	Alfa Toc. (ng/100 g FW)	Beta Toc. (ng/100 g FW)	Gamma Toc. (ng/100 g FW)	Delta Toc. (ng/100 g FW)
	0,086 \pm 0,009	0,023 \pm 0,002	0,016 \pm 0,001	0 \pm 0,0



Rashodia	0,124 ± 0,013	0,013 ± 0,002	0,021 ± 0,002	0 ± 0,0
Ajwa Al Madinah	0,212 ± 0,022	0,022 ± 0,002	0,022 ± 0,003	0,003 ± 0,00
Khodry	0,197 ± 0,02	0,033 ± 0,002	0,044 ± 0,004	0,002 ± 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

2. Asam Amino

Banyak asam amino yang terdeteksi dalam buah dari dua belas jenis kurma yang diteliti, yang kaya akan asam amino dan terdapat perbedaan yang signifikan kandungan asam amino berbagai jenis kurma tersebut dengan kisaran asam amino antara 37-108 $\mu\text{mol/g}$. Prolin adalah asam amino utama, dan sangat berlimpah dalam jenis kurma Nabtit Ali dan Rashodia secara berturut-turut sebesar 85 dan 126 $\mu\text{mol/g}$. Sistein adalah asam amino minor dengan kandungan sebesar 0,001-0,11 $\mu\text{mol/g}$ (Hamad et al., 2015b).

3. Gula

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



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., 2015b)

5. Fenolik dan Flavonoid

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

6. Mineral

Berbagai jenis kurma memiliki sejumlah besar mineral (Tabel 2.5). Secara khusus, kandungan kalium adalah mineral yang tertinggi sebesar 180,7-796,7 mg/100 g, diikuti dengan fosfor sebesar 30,4-110,1 mg/100 g, magnesium sebesar 21,1-97,3 mg/100 g, dan natrium sebesar 4,39-9,37 mg/100 g. Sebagian besar mineral yang dianalisis menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara berbagai jenis kurma yang berbeda. Khlas Al Kharj memiliki kandungan kalium tertinggi 796,7 mg/100 g, magnesium 97,3 mg/100 g, natrium 9,3 mg/100 g dan kalsium 0,919 mg/100 g. Nabtit Ali dan Nabtit Ali masing-masing memiliki kandungan besi tertinggi 1,648 dan 1,644 mg/100 g (Hamad et al., 2015b)



Tabel 2 Kandungan asam organik berbagai jenis kurma (Hamad et al., 2015a)

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

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



Tabel 3. Kandungan flavonoid berbagai jenis kurma (Hamad et al., 2015b)

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 ± ,002	0,127 ± 0,007	0,443 ± 0,026	0,853 ± 0,049	2,683 ± 0,155



Tabel 4 Kandungan mineral berbagai jenis kurma (Hamad et al., 2015a).

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

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
	0,70 ± 0,057	0,29 ± 0,024	0,418 ± 0,027	0,002 ± 0	1,603 ± 0,10
	0,53 ± 0,043	0,22 ± 0,018	0,261 ± 0,017	0,001 ± 0	1,000 ± 0,06
	0,65 ± 0,053	0,27 ± 0,022	0,401 ± 0,026	0,002 ± 0	1,537 ± 0,1
	3,95 ± 0,319	1,64 ± 0,133	0,293 ± 0,019	0,009 ± 0	1,127 ± 0,07



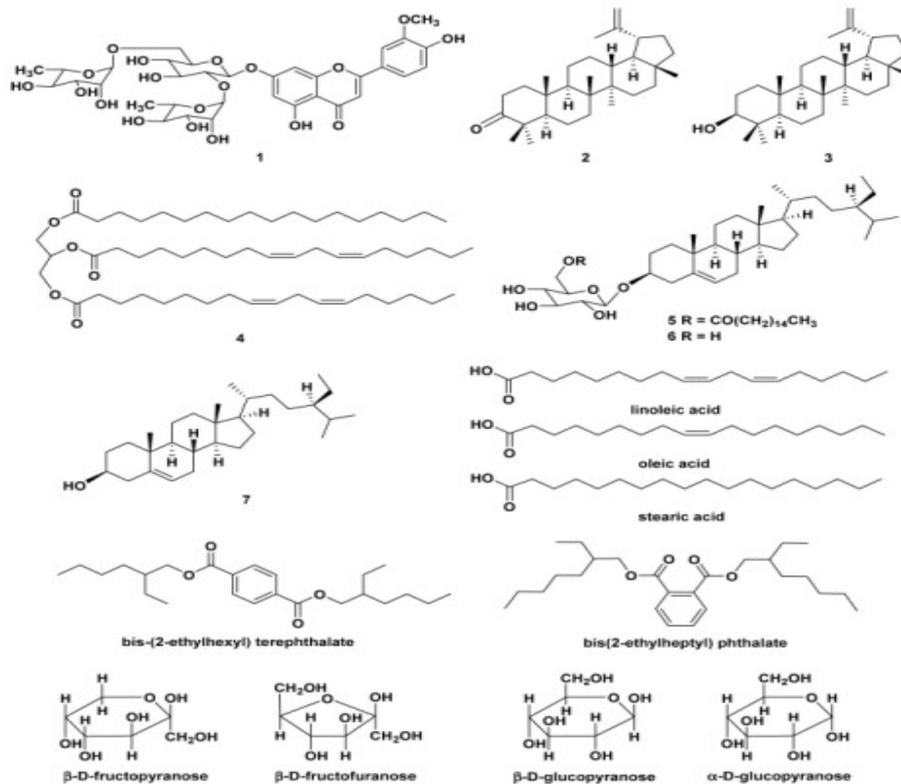
2.5.4. Kandungan Nutrisi

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., 2014b).

Analisis fitokimia terhadap buah kurma ajwa menyimpulkan bahwa buah ini mengandung karbohidrat (44-88%), serat pangan (6,4-11,5%), lemak (0,2-0,5%), protein (2,3-5,6%), alkaloid, steroid, flavonoid, vitamin dan tanin. Profil fenolik tanaman 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 palmitoleic, asam oleat, linoleat dan linolenat. Terdapat 23 jenis asam amino dalam protein kurma dan beberapa di antaranya tidak ada dalam buah-buahan bergizi lain seperti pisang, jeruk dan apel. Selain itu, kurma ajwa juga mengandung vitamin A, B1, B2 dan dan asam nikotinik (Mallhi et al., 2014b).

Pemurnian terhadap ekstrak buah kurma ajwa didapatkan isolat murni berupa *chrysoeriol-7-O-(2,6-dirhamnosyl)-glucoside*, *lup-20(29)-en-3-one*, lupeol, 1,2-dilinoleoyl-3-stearin, β -sitosteryl-3 β -glucopyranoside 6'-O-palmitate, β -sitosteryl-3-O- β -glucoside, β -sitosterol, bis(2-ethylhexyl terephthalate, dan bis(2-ethylheptyl) phthalate. Struktur kimiawi isolate murni kurma ajwa dapat dilihat pada Gambar 8 (Nair, 2013b).





Gambar 8. 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, 2013b).

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

Tabel 5. Kandungan makronutrien buah kurma ajwa (Abdul and Assirey, 2015b)

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 6. Kandungan mineral buah kurma ajwa (Abdul and Assirey, 2015b)

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

Tabel 7. Kandungan asam amino buah kurma ajwa (Abdul and Assirey, 2015b)

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	Thr	53

Selain itu (Khalid et al., 2017a) telah melakukan review terhadap hasil analisis beberapa penelitian sebelumnya mengenai kandungan kurma ajwa. Hasil tersebut disajikan pada Tabel 8,9 dan 10

Tabel 8. 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., 2017b)



Tabel 9. 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., 2017b)



Tabel 10. 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., 2017b)

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 11 dan Tabel 12

Tabel 11. Kandungan fenolik buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.)

Phenolic acid	Jumlah
Caffeic acid	0.026 – 0.050
Ferullic 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> - coumanic 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., 2017b)



flavonoid	Flavonoid	Quantity (mg/100)	Kandungan
ajwa	Quercetin	1.21	buah kurma (<i>Phoenix dactylifera</i> L.)
	Luteolin	0.04	
	Rutin	0.86	
	Iso- quercetin	0.41	
	Apigenin	0.26	
	Total flavonoid	2.78	

Dikutip dari (Khalid et al., 2017b)

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

1.5.5. 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., 2014b).

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 and Assirey, 2015b). Kemampuan pemulungan DPPH ekstrak kurma dapat dijelaskan karena tingginya kandungan antioksidan dalam buah kurma (Abdul and Assirey, 2015b). *P. dactylifera* juga menunjukkan aktivitas antioksidan pada beberapa uji kapasitas lainnya seperti pada Uji *Trolox equivalent antioxidant capacity* 2,2'-azinobis (asam 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonat) *radical cation*



assay (ABTS+), dan metode *ferric reducing/antioxidant power* (FRAP assay) (El-far et al., 2018a).

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 jenis kurma cukup tinggi berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. Secara rinci, varian kurma Ajwa Al Madinah memiliki kadar fenolik dan flavonoid tertinggi yaitu sebesar 22,11mg /100 g, diikuti oleh Nabt Saif sebesar 22 mg/100 g, sementara Khla Al Qassim memiliki kadar terendah yaitu 10,47 mg/100 g. Turunan asam gallic, p-coumaric, dan ferulic adalah senyawa fenolik yang paling dominan. Selain itu, berbagai kelas flavonoid diidentifikasi yaitu quercetin, luteolin, apigenin, isoquercetrin, dan rutin. Total kadar flavonoid berada di kisaran 1,22 dan 2,82 mg/100g, sedangkan varian Saffawy memiliki kadar tertinggi yaitu 2,82 mg/100g, diikuti oleh Ajwa Al Madinah 2,78mg/100g, dan Al Qassim memiliki kadar terendah 1,22 mg /100 g. Kurma ajwa juga mengandung antioksidan tokoferol dengan kadar alfa, beta, gamma, dan delta tokoferol berturut-turut adalah 0.212 ± 0.022 ng/100 g, 0.022 ± 0.002 ng/100 g, 0.022 ± 0.003 ng/100 g, dan 0.003 ± 0.00 ng/100 g (Abdul and Assirey, 2015b).

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

Sebagai Anti-inflamasi

Ketidakeimbangan proses inflamasi menunjukkan peran penting dalam perkembangan berbagai penyakit. Faktor transkripsi LOX dan NF-kB memainkan peran penting dalam peradangan, kanker, diabetes dan penyakit lainnya. Penghambatan faktor transkripsi ini menjadi penting sebagai langkah pencegahan

Sayangnya, penghambat yang digunakan saat ini menunjukkan efek dan memerlukan biaya yang cukup tinggi. Produk alami adalah obat untuk menekan NF-kB dan bertindak sebagai agen anti-inflamasi.



Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kandungan buah kurma seperti fenolat dan flavonoid dapat bertindak sebagai agen anti-inflamasi yang sangat baik (M et al., 2010). Kandungan fenolat dan flavonoid dapat menghambat pembentukan prostaglandin endoperoksida, yang menyebabkan penghentian mediator inflamasi seperti prostaglandin dan tromboksan (Nair, 2013b). Sementara itu, ekstrak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa menghambat enzim siklooksigenase peroksidasi lipid COX-1 dan COX2. Sebuah studi model hewan menunjukkan bahwa *Phoenix dactylifera* pollen memiliki efek perlindungan potensial melalui modulasi ekspresi sitokin (Rahmani et al., 2014b). *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., 2018b).

Sebagai Imunostimula tor

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 dkk, 2000; Karasawa dkk., 2011; Boghdadi dkk, 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., 2018b). 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 regulasi limfoma sel B 2 (Bcl2) (Khan et al., 2016b).



Efek terhadap Sistem Hematopoietik

Kurma Ajwa juga memiliki aktivitas hemopoietik yang dikonfirmasi oleh sebuah penelitian yang menggunakan 50 tikus sebagai sampel yang diberi ekstrak methanol *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., 2014b).

Sebagai Antihiperlipidemia

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 hipolipidemia 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., 2019b).



Sebagai Nefroprotektor

Kurma Ajwa memiliki efek perlindungan dan memperbaiki lesi akibat sitas dari Ochratoxin yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Penelitian

ini dilakukan terhadap 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 and Abdu, 2011b).

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 kelompok kontrol ($P > 0,05$), sedangkan estrogen dan progesteron cukup pesat pada kelompok eksperimen ($P < 0,05$). Berdasarkan 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., 2016b)

