

## DISERTASI

**PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DAN GAMBARAN OVARIUM DENGAN ULTRASONOGRAFI (USG) TRANSVAGINAL PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**

***THE EFFECT OF AJWA DATES (*Phoenix dactylifera L*) CONSUMPTION TO MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS AND OVARIUM IMAGING BY ULTRASONOGRAPHY (USG) TRANSVAGINAL OF PERIMENOPAUSE WOMEN***



**ERLIN SYAHRIL  
C013202029**

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



## **DISERTASI**

**PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DAN GAMBARAN OVARIUM DENGAN ULTRA SONOGRAFI (USG) TRANSVAGINAL PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**

***THE EFFECT OF AJWA DATES (*Phoenix dactylifera L*) CONSUMPTION TO MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS AND OVARIUM IMAGING BY ULTRASONOGRAPHY (USG) TRANSVAGINAL OF PERIMENOPAUSE WOMEN***

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelas Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun Dan Diajukan Oleh:

**ERLIN SYAHRIL  
C013202029**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR (S3)  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## DISERTASI

**PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DAN GAMBARAN OVARIUM DENGAN ULTRASONOGRAFI (USG) TRANSVAGINAL PADA PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**

**THE EFFECT OF AJWA DATES (*Phoenix dactylifera L*) CONSUMPTION TO MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS AND OVARIUM IMAGING BY ULTRASONOGRAPHY (USG) TRANSVAGINAL OF PERIMENOPAUSE WOMEN**

Disusun dan diajukan

Oleh

**Erlin Syahril**  
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 Mei 2024 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. Muhammad Ilyas, Sp. Rad(K)**  
Nip. 19520112 198312 1 001

**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp. GK(K)**  
Nip. 19600504 198601 2 002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,



**ris, M.Kes**  
199802 1 001

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



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI DOKTER KEDOKTERAN**

Jl. Perintis kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km.10 Makassar 90245 Telp(0411)5077912,586010,(0411)586200  
Psw.2186 Fax.586010,email : S3 Kedokteran01@yahoo.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang Bertanda Tangan dibawah ini :

Nama : Erlin Syahril  
NIM : C013202029  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini karya tulis saya berjudul : **Pengaruh Komsumsi Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*) Terhadap Kadar Molandoaldehyd (MDA) Dan Gambaran Folikel Ovarium Dengan Ultrasonografi (USG) transvaginal pada Perempuan Menopause**

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 atau dapat dibuktikan bahwa sebagai atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Januari 2024

Yang menyatakan,

  
Erlin Syahril



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkat dan limpahan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul

**"Pengaruh Komsumsi Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Ovarium dengan Ultra Sonografi (USG) Transvaginal 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, Sp.OG.Subsp., FER, MARS sebagai Promotor, Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K) dan Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K) sebagai Co Promotor, serta Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K), Prof.dr.Rosdiana Natzir,Ph.D,Sp.Biok(K), 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, seminar hasil penelitian, ujian tutup

ujian Promosi ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang



sebesar-besarnya kepada:

1. Pengurus Yayasan Wakaf (YW) UMI dan Pimpinan Universitas Muslim Indonesia atas dukungannya dalam proses studi lanjut kami sebagai dosen YW UMI di Bagian Radiologi.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes.,Sp.PD-KGH, Sp.GK(K). FINASIM dan Dekan Fakultas Kedokteran UMI Dr. dr. Nasudin Andi Mappaware, SpOG(K), MARS, M.Sc, FISQua atas kesempatan dan dukungannya selama proses Pendidikan kami di Prodi S3 FK UH.
3. 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.
4. 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.
5. Dr. dr. Ida Royani, M.Kes,MHPE yang senantiasa memberikan saran kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
6. Dr. dr. Nur Fatimah Sirajuddin, Sp.OG.Subsp.Obginsos dan dr. Farah Ekawati Mulyadi, M.Biomed yang telah bersama-sama dengan penulis menyelesaikan rangkaian penelitian ini.



ur RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar dr. Jusli Aras, Sp.A(K),  
s dan seluruh staf yang telah mendukung dan membantu

penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.

8. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar -besarnya.
9. Seluruh pihak ( TS Dosen, Tenaga Kependidikan dan mahasiswa) 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 ayah tercinta (Almarhum) dr. Syahril Ilias,Sp.Rad dan Ibu saya tercinta Hj. Husnah Kamaruddin atas kasih sayang dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada 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 Dr. dr. Nasrudin Andi Mappaware, Sp.OG, Subsp.Obginsos, MARS, M.Sc, FISQua dan anak tercinta Andi Rafi Fadhil Nasrudin dan Andi Rifqah Fadhillah Nasrudin 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 selama menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya i 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, 28 Mei 2024

**Erlin Syahril**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## ABSTRAK

ERLIN SYAHRIL. *Pengaruh Pemberian Buah Kurma Ajwa (Phoenix Dactylifera L.) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Ovarium dengan Ultrasonografi (USG) Transvaginal pada Perempuan Perimenopause* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Muhammad Ilyas, dan Suryani As'ad).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsumsi kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) terhadap kadar *malondialdehid* (MDA) dan gambaran folikel ovarium dengan USG transvaginal dan pada perempuan perimenopause. Perimenopause merupakan transisi dari masa reproduksi ke tahap menopause dengan penurunan jumlah dan fungsi oosit. Akumulasi stres oksidatif dianggap bertanggung jawab terhadap penurunan jumlah dan fungsi oosit. Penelitian ini menggunakan studi quasi eksperimental dengan desain prepost kontrol yang dilaksanakan di RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia pada bulan Mei - September 2023. Sebanyak 44 subjek perimenopause berusia 42 - 48 tahun dibagi menjadi 2 kelompok secara acak yang terdiri atas 28 kelompok intervensi dan 16 kelompok kontrol. Kadar MDA dianalisis menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar MDA serum pada kelompok intervensi menurun  $10,95 \pm 7,29$  % dibandingkan pada kelompok kontrol yang mengalami peningkatan sebesar  $16,06 \pm 5,97$ % secara statistik berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ). Pada pemeriksaan USG transvaginal didapatkan penurunan jumlah folikel ovarium pada kelompok intervensi lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $7,44 \pm 13,29$ % vs  $24,48 \pm 20,06$ %;  $p = 0,000$ ) dengan peningkatan ukuran folikel pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mengalami penurunan ukuran folikel dan secara statistik berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ). Kadar MDA memiliki korelasi negatif terhadap jumlah folikel dan ukuran folikel ovarium. Konsumsi buah kurma Ajwa dengan kandungan nutrisinya yang kompleks dapat menurunkan kadar MDA pada wanita perimenopause serta memengaruhi jumlah dan ukuran folikel ovarium.

Kata kunci: perimenopause, kurma Ajwa, USG transvaginal, *malondialdehid*



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)





## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL LUAR .....	
HALAMAN SAMPUL DALAM .....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR GRAFIK .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Perimenopause.....	8
1. Definisi.....	8
2. Epidemiologi.....	12
3. Fisiologi Perimenopause .....	13
4. Faktor yang Memengaruhi Perimenopause.....	16
5. Gejala Perimenopause .....	18
6. Pemeriksaan terkait Perimenopause .....	22
B. <i>Malondialdehid(MDA)</i> .....	28
1. Hubungan Stress Oksidatif dan Penuaan Ovarium .....	28
2. MDA sebagai Biomarker Stress Oksidatif.....	34
C. Gambaran Ultrasonografi (USG) Folikel Ovarium Perimenopause.....	36
a. Ajwa .....	40
b. Gambaran Umum Buah Kurma .....	40
c. Kurma Ajwa dalam Literatur Islam .....	43
d. Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma .....	44



4. Manfaat Kurma Ajwa .....	51
5. Hubungan Kurma Ajwa dan Kadar MDA Serum Perimenopause...	58
6. Hubungan Kurma Ajwa dan Gambaran Folikel Ovarium Perimenopause .....	61
E. Kerangka Teori.....	64
F. Kerangka Konsep .....	65
G. Hipotesis Penelitian .....	66
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel Penelitian .....	66

### **BAB III. METODE PENELITIAN**

A. Desain Penelitian .....	70
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	70
C. Populasi dan Sampel.....	70
1. Populasi .....	70
2. Sampel .....	70
3. Besar Sampel .....	71
4. Teknik Pengambilan Sampel .....	71
5. Kriteria Sampel .....	71
D. Prosedur Penelitian .....	73
1. Perekrutan Sampel .....	73
2. Penentuan Subyek Penelitian .....	77
3. Informed Consent.....	77
4. Pengambilan Sampel Darah.....	77
5. Pemeriksaan Folikel Ovarium dengan USG Transvaginal .....	83
6. Perlakuan Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol .....	84
E. Pemilihan Kurma Ajwa.....	86
F. Analisa Data .....	86
G. Etika Penelitian .....	87
H. Alur Penelitian. ....	88

### **BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN**



Penelitian .....	89
Karakteristik Subjek Penelitian .....	90
Perbandingan Kadar MDA Serum Perempuan Perimenopause pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....	92

3. Perbandingan Gambaran Ovarium Perempuan Perimenopause pada Kelompok Intervensi dan Kontrol.....	94
4. Hubungan Kadar MDA Serum dengan Gambaran Ovarium pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....	97
5. Perbandingan Gambaran Klinis Perempuan Perimenopause pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....	98
<b>B. Pembahasan .....</b>	<b>99</b>
1. Perbandingan Kadar MDA Serum Perempuan Perimenopause pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....	107
2. Perbandingan Gambaran Ovarium Perempuan Perimenopause pada Kelompok Intervensi dan Kontrol.....	112
3. Hubungan Kadar MDA Serum dengan Gambaran Ovarium pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....	116
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan.....	122
B. Saran.....	122
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>123</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>131</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>142</b>



## DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
Tabel 2.1. Kandungan antiosidan berbagai jenis kurma .....	45
Tabel 2.2. Kandungan asam organik berbagai jenis kurma .....	48
Tabel 2.3. Kandungan flavonoid berbagai jenis kurma .....	49
Tabel 2.4. Kandungan mineral berbagai jenis kurma.....	50
Tabel 2.5. Analisis Fitokimia Ekstrak Kurma Ajwa (Karim, M; 2021).....	51
Tabel 4.1. Karakteristik subjek penelitian .....	90
Tabel 4.2. Perbandingan asupan nutrisi kelompok intervensi dan kontrol..	91
Tabel 4.3. Perbandingan kadar MDA serum pada kelompok intervensi dan kontrol.....	94
Tabel 4.4. Perbandingan jumlah folikel ovarium pada kelompok intervensi dan kontrol.....	95
Tabel 4.5. Perbandingan ukuran folikel ovarium pada kelompok intervensi dan kontrol.....	93
Tabel 4.6. Korelasi jumlah folikel ovarium dengan kadar MDA serum pada kelompok intervensi dan kontrol.....	97
Tabel 4.7. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Gangguan Tidur .....	98
Tabel 4.8. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Vagina Kering .....	99
Tabel 4.9. Perbandingan analisis fitokimia kurma ajwa pada penelitian ini dengan literatur.....	107



## DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
Gambar 2.1. Staging Penuaan Reproduksi Wanita berdasarkan STRAW+10.....	10
Gambar 2.2. Perbandingan Skematis Ovarium Premenopause dan Perimenopause.....	16
Gambar 2.3. Fluktuasi endokrin dan pertumbuhan folikel dalam siklus menstruasi .....	26
Gambar 2.4. Stress oksidatif memicu pemendekan telomer pada ovarium .....	30
Gambar 2.5. Reactive oxygen species (ROS) vicious cycle .....	32
Gambar 2.6. Stress Oksidatif memicu apoptosis oosit dan sel granulosa. ....	34
Gambar 2.7. Penilaian folikel ovarium dengan USG transvaginal.....	38
Gambar 2.8. Contoh jenis buah kurma .....	41
Gambar 2.9. Pohon kurma.....	42
Gambar 2.10. Jenis kurma berdasarkan kematangannya .....	42
Gambar 2.11. Peran komponen bioaktif dalam buah kurma ajwa dalam mengaktifkan antioksidan endogen.....	61
Gambar 3.1. Pembuatan standar.....	80
Gambar 4.1. Gambaran USG transvaginal subjek penelitian .....	95
Gambar 4.2. Mekanisme kerja buah kurma ajwa dalam mencegah penuaan ovarium.....	119



## DAFTAR GRAFIK

Nomor Urut	Halaman
Grafik 4.1. Perbandingan Kadar MDA serum sebelum dan setelah perlakuan pada Kelompok Intervensi.....	93
Grafik 4.2. Perbandingan Kadar MDA serum sebelum dan setelah perlakuan pada Kelompok Kontrol.....	93



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## DAFTAR SINGKATAN

AA	: <i>Arachidonic Acid</i>
AFC	: <i>Antral Follicle Count</i>
AMA	: <i>Advance Maternal Aged</i>
AMH	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
APAF1	: <i>Apoptotic Protease Activating Factor 1</i>
ASC	: <i>Asam Askorbat</i>
BOV	: <i>Basal Ovarian Volume</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CCCT	: <i>Clomiphene Citrate Challenge Test</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
Cyt c	: <i>Cytochrome c</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPP	: <i>Date Powder Pollen</i>
DPPH	: <i>Difenil-1-Pikrilhidrazil</i>
EGCG	: <i>Epigallocatechin Gallate</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FMP	: <i>Final Menstrual Periode</i>
FRAP	: <i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GC	: <i>Granulosa Cell</i>
GD	: <i>Gula Darah Puasa</i>



GnRH	: <i>Gonadotropin-releasing Hormone</i>
GPx:	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GR	: <i>Glutathione Reductase</i>
GSH	: <i>Growth Stimulating Hormone</i>
GST	: <i>Glutathione S-transferase</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JNK	: <i>cJun NH2 terminal Kinase</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MDA	: <i>Mallondialdehyde</i>
NAC	: <i>N-Acetylcysteine</i>
NF	: <i>Nuclear Factor</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor erythroid-2 related factor 2</i>
PFC	: <i>Plaque-Forming Cell</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
POCS	: <i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
POF	: <i>Premature Ovarian Failure</i>
RONs	: <i>Reactive Oxygen and Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
	: <i>Ribonucleic Acid</i>
	: <i>Soluble Dietary Fiber</i>



SEPHS2	: <i>Selenophosphate Synthetase 2</i>
SELENOF	: Selenoprotein F
SELENOH	: Selenoprotein H
SELENOM	: Selenoprotein M
SOD	: <i>Superoxyde Dismutase</i>
TAG	: Triasilgliserol
TEAC	: <i>Trolox Equivalent Antioxidant Capacity</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF-alpha	: <i>Tumor Necroting Factor- alpha</i> TNFR :
	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
TXNRD	: <i>Thioredoxin reductase</i>
USG	: Ultrasonografi
VMS	: <i>Vasomotor Symptoms</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Istilah “cadangan ovarium” secara harafiah mengacu pada penyimpanan sel telur yang dimiliki seorang perempuan di ovariumnya yang memiliki potensi untuk menghasilkan folikel matang untuk ovulasi untuk mempertahankan siklus menstruasi dan/atau terjadinya kehamilan. Konsep biologis cadangan ovarium didasarkan pada pemahaman bahwa jumlah oosit dalam ovarium perempuan menurun seiring waktu. Penurunan alami ini dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang berbeda termasuk usia, genetika, dan faktor lingkungan (Peck et al., 2016; Ulrich, Nicole D and Marsh, 2019). Folikel pada perempuan mengalami deplesi semakin cepat seiring bertambahnya usia. Jumlah total oosit diperkirakan mencapai puncaknya pada kehidupan janin pada usia kehamilan 20 minggu dengan sekitar 5-7 juta. Jumlah ini menurun menjadi 500.000 hingga 1 juta folikel primordial saat lahir dan akan tersisa sekitar 400.000 folikel saat menarche. Angka ini terus menurun sepanjang kehidupan dewasa awal dan mulai menurun lebih cepat saat seorang perempuan memasuki usia pertengahan 30-an. Pada akhir 30-an, jumlah totalnya kurang dari 50.000 (Hansen et al., 2008; Peck et al., 2016). Semakin cepat cadangan ovarium seorang perempuan habis maka semakin cepat pula menopause terjadi. Periode transisi dari masa transisi ke tahap menopause ini dikenal dengan perimenopause. Pada



kondisi ini terjadi penurunan jumlah dan fungsi oosit serta perubahan endokrin yang nyata. Perubahan endokrin terutama berhubungan dengan penurunan umpan balik negatif yang berasal dari hormon-hormon ovarium pada jaras hipotalamus-hipofisis akibat penurunan folikel ovarium yang terjadi seiring dengan penambahan usia. Pada fase perimenopause ini, terjadi peningkatan kadar FSH secara bertahap sebagai respon terhadap penurunan kadar hormon ovarium, diikuti oleh tahap berikutnya berupa ketidakteraturan siklus menstruasi yang nyata. (Broekmans et al., 2009; de Kat et al., 2016).

Perimenopause dikaitkan dengan peningkatan stress oksidatif. Ketidakseimbangan produksi radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan yang menyebabkan timbulnya stres oksidatif. Stress oksidatif menyebabkan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) yang menyebabkan disfungsi endotel, vasokonstriksi, gangguan pada pembekuan darah, peroksidasi lipid, kerusakan oksidatif biomolekul dan kerusakan DNA (Basyir Vaulinne, et al, 2017). Selanjutnya ditemukan juga peranan stress oksidative yang difasilitasi oleh peroksidasi lipid pada membran sel menyebabkan kerusakan yang menyebabkan disfungsi endotel vaskuler (Serdas Z dkk, Mahendale S 2003). Peningkatan inflamasi dan stress oksidatif pada perimenopause mempercepat rusaknya cadangan ovarium, sehingga kedua jalur ini dapat dijadikan target

nen untuk menghambat laju deplesi folikel primordial.



Pengukuran jumlah folikel ovarium dengan USG transvaginal yang dikombinasikan dengan pengukuran kadar AMH merupakan pemeriksaan yang menjanjikan dan menjadi salah satu tes cadangan ovarium dengan nilai prediksi tertinggi (Righini et al., 2003; Jirge, 2011). Terdapat hubungan yang kuat antara kadar AMH dan AFC (*antral follicle count*) yang membuat penggunaan USG transvaginal adalah metode alternatif yang dapat diandalkan untuk mendeteksi cadangan ovarium (Sabek et al., 2015).

Beberapa tahun terakhir telah terjadi perubahan tren pengobatan dimana masyarakat lebih tertarik menggunakan bahan-bahan yang berasal dari alam dibandingkan obat sintetis dalam penanganan berbagai penyakit. Oleh karena itu, berbagai penelitian terkait produk alamiah semakin marak dikembangkan. Salah satunya adalah penggunaan suplementasi kurma ajwa. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) merupakan tanaman asli Kerajaan Arab Saudi dan negara Timur Tengah lainnya. Kurma ajwa telah dikenal sebagai salah satu pengobatan alternatif yang memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan termasuk efek antihiperlipidemik (Alqarni et al., 2019), antioksidan, antiinflamasi (Nair, 2013);(Rahmani et al., 2014);(Royani et al., 2019), antimicrobial (Al Jaouni et al., 2019), hepatoprotektif (Sheikh et al., 2014), nefroprotektif (Ali & Abdu, 2011), dan antikanker (Khan et al., 2016);(Rahmani et al., 2014), bahkan terhadap fungsi reproduksi (Moshfegh et al., 2016);(Mulyadi, F.E, 2023). Bahkan manfaat kurma

obat telah diungkapkan dalam sebuah hadits yang artinya “Kurma berasal dari surga, ia adalah obat dari racun” (HR Ibnu Majah no.



3453, Ahmad III/48 dari Sahabat Jabir bin Abdillah dan Abi Sa'id, demikian juga At-Tirmidzi dalam Sunan at-Tirmidzi no. 2066 dari Abu Hurairah).

Kurma ajwa dengan kandungan polifenol yang tinggi 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. Dari penelitian sebelumnya, pemberian buah kurma dalam pakan tikus bisa meningkatkan kadar hormon pertumbuhan dan plasma estrogen (Moshfegh et al., 2016). Buah kurma juga mengandung banyak sekali sumber daya mineral seperti kalsium, selenium, magnesium, mangan dan tembaga. Kalsium adalah komponen mineral yang bermanfaat dalam menghambat enzim diesterase fosfat untuk mencegah degradasi cAMP, sehingga meningkatkan kualitas sel telur. Zink dalam kurma juga berperan dalam meningkatkan kualitas sel telur melalui metabolisme hormon, organisasi DNA dan RNA, sintesis protein dan pembelahan sel. Kandungan asam amino dan asam lemak dalam buah kurma dinilai mampu merangsang secara langsung sekresi GnRH yang selanjutnya mengatur produksi hormon estrogen dan progesteron. Kandungan kalium dalam kurma dibutuhkan untuk meningkatkan kadar estrogen dan progesteron, untuk mempengaruhi pelepasan GnRH dari hipotalamus, sebagai pengatur utama status an dan androgenik (Saryono et al., 2016).



Berbagai penelitian untuk menguji efek buah kurma terhadap kesehatan sudah banyak dikembangkan, termasuk efek kurma ajwa terhadap kesehatan reproduksi wanita. Namun, penelitian yang menghubungkan efek kurma ajwa terhadap cadangan ovarium dan kaitannya dengan prediksi waktu menopause masih terbatas. Untuk itu, peneliti tertarik untuk menguji efek pemberian buah kurma ajwa terhadap keterkaitannya dengan jalur stress oksidatif dengan pemeriksaan biomarker MDA serum dan cadangan ovarium yang dievaluasi melalui pengamatan terhadap gambaran folikel ovarium dengan pemeriksaan USG transvaginal.

#### **B. Rumusan Masalah**

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

1. Bagaimanakah pengaruh konsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap kadar MDA serum pada perempuan perimenopause ?
2. Bagaimanakah pengaruh konsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap gambaran ovarium dengan pemeriksaan USG transvaginal pada perempuan perimenopause ?
3. Bagaimanakah hubungan kadar MDA serum dan gambaran folikel ovarium dengan USG transvaginal pada perempuan perimenopause yang konsumsi buah kurma ajwa dan tidak konsumsi buah kurma wa ?



## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh konsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap kadar MDA serum dan gambaran ovarium dengan pemeriksaan USG transvaginal pada perempuan perimenopause.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar MDA serum pada perempuan perimenopause yang konsumsi buah kurma ajwa dan yang tidak konsumsi buah kurma ajwa
- b. Manilai gambaran folikel ovarium dengan USG transvaginal pada perempuan perimenopause yang konsumsi buah kurma ajwa dan yang tidak konsumsi buah kurma ajwa
- c. Menganalisis hubungan kadar MDA serum dan gambaran folikel ovarium dengan USG transvaginal pada perempuan perimenopause yang konsumsi buah kurma ajwa dan tidak konsumsi buah kurma ajwa



## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

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

### **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 dengan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Perimenopause

##### 1. Definisi

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan perimenopause sebagai periode (2-8 tahun) sebelum menopause dan periode satu tahun setelah menstruasi terakhir, akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium. Sementara itu, menopause sendiri didefinisikan sebagai penghentian permanen menstruasi akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium yang dikonfirmasi dengan timbulnya kondisi amenore selama 12 bulan berturut-turut dengan tidak adanya penyebab patologis atau fisiologis lain (Cheung et al., 2004), disertai bukti hipergonadotropik (peningkatan kadar FSH dan hormon luteinizing [LH]) dan hipogonadisme (tingkat estradiol rendah) (Taylor HS et al, 2011).

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

- a. Fase transisi menopause adalah period sebelum FMP (*final menstrual periode*) dimulai saat mulai terjadi peningkatan variabilitas dalam siklus menstruasi.

Klimakterik adalah fase penuaan pada perempuan menandai transisi dari fase reproduktif ke keadaan nonreproduktif.

Fase ini



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

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

Pada Workshop *The Stages of Reproductive Aging* (STRAW) tahun 2001, dibentuk sistem staging STRAW, sebagai standarisasi tata nama untuk tahapan transisi menopause. Pada tahun 2010, lokakarya lanjutan (“STRAW+10”), kriteria untuk system staging ini diperbarui untuk menggambarkan perubahan fungsi hipotalamus-hipofisis yang terjadi selama penuaan reproduksi. Sistem pementasan STRAW membagi masa hidup perempuan menjadi tiga fase yakni fase reproduksi, fase transisi menopause, dan fase pascamenopause. Masing-masing dari tiga fase dibagi menjadi beberapa tahapan berdasarkan informasi yang diperoleh melalui klinis (pola siklus menstruasi dan gejala) dan investigasi (kadar serum hormon perangsang folikel [FSH] dan antimulerian hormon [AMH] dan data jumlah folikel antral ovarium [AFC]) berbasis ultrasonografi. Fase reproduktif itu sendiri dipecah menjadi lima ap (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	
		0								0	
Stages		-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2			
Terminology:		Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause				
		Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late			
Duration of Stage:		Variable			Variable		1 yr	4 yr	Until Demise		
		Variable to regular			Regular		Perimenopause				
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 2.1.** Staging Penuaan Reproduksi Wanita berdasarkan STRAW+10 (Sherman, 2005).

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

Tahap transisi menopause adalah periode pertama kali imenopause terjadi. Pada tahap ini siklus menstruasi mengalami iabilitas dalam hal durasinya, sehingga lama waktu antar



menstruasi berbeda 7 hari atau lebih setiap siklusnya. Saat tahap ini berkembang, perempuan biasanya mengalami amenore selama 60 hari atau lebih. Setelah ini terjadi, perempuan 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, perempuan mungkin mengalami gejala vasomotor (Santoro, 2015).

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



## 2. Epidemiologi

Usia rata-rata saat menopause adalah 51 tahun untuk perempuan Kaukasia di masyarakat Barat. Penelitian telah melaporkan perbedaan usia saat menopause (lebih awal atau lebih lambat) berdasarkan ras atau negara, tetapi temuan ini dinilai tidak konsisten. Studi di negara berkembang umumnya melaporkan usia yang lebih muda saat menopause, tetapi hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan metodologi penelitian (Cheung et al., 2004). Di Amerika Serikat, sekitar 1,3 juta wanita menopause setiap tahun. Menopause biasanya dimulai antara usia 51 dan 52. Namun, sekitar 5% wanita mengalami menopause dini antara usia 40 dan 45. Selain itu, 1% perempuan mengalami menopause dini sebelum usia 40 tahun, karena kegagalan ovarium permanen yang terjadi, mungkin terkait dengan kelainan kromosom seks (Burkard et al., 2019).

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



### 3. Fisiologi Perimenopause

Perempuan dilahirkan dengan persediaan folikel di ovarium yang berperan dalam fungsi reproduksinya sepanjang hidup. Jumlah folikel ini menurun seiring bertambahnya usia sebagai akibat dari atresia dan rekrutmen menuju ovulasi. Tingkat pertumbuhan folikel primordial kecil yang tinggi dan atresia yang relatif rendah terlihat jelas pada ovarium muda (Faddy, 2000). Akan tetapi, pada perimenopause keadaan ini terbalik dimana didapatkan adanya tingkat pertumbuhan folikel yang rendah dan atresia yang tinggi mengakibatkan penurunan jumlah folikel ovarium. Penurunan jumlah folikel ini merupakan dinamika kompleks aktivitas folikel ovarium dan produksi hormon (Burger et al., 2008). Pengukuran standar in vivo atau metode klinis untuk memperkirakan cadangan ovarium adalah pengukuran jumlah folikel antral (AFC) dengan ultrasonografi. Tidak seperti kadar hormon, AFC relatif tidak terpengaruh oleh fase siklus menstruasi (Scheffer et al., 2003).

Saat jumlah folikel primordial turun ke tingkat yang sangat rendah (<1000) dengan bertambahnya usia reproduksi, tingkat komponen kunci dari sistem umpan balik juga menurun. Akibatnya, terjadi serangkaian perubahan endokrin yang mengganggu siklus ovarium normal, sekresi hormon, dan pola ovulasi. Mengingat teraksi yang sangat terkoordinasi dari hormon ovarium, hipofisis dan hipotalamus mengatur siklus menstruasi normal, gangguan ini



biasanya kompleks dan melibatkan transisi dari siklus ovulasi yang dominan normal, menjadi siklus ovulasi atau anovulasi yang dominan abnormal sampai periode menstruasi terakhir (G. E. Hale & Burger, 2009). Pada perimenopause, sekitar 20% dari siklus yang panjangnya 40 hari atau kurang adalah anovulasi, tetapi meningkat menjadi 80% dalam siklus yang berlangsung lebih dari 40 hari (Georgina E. Hale et al., 2014).

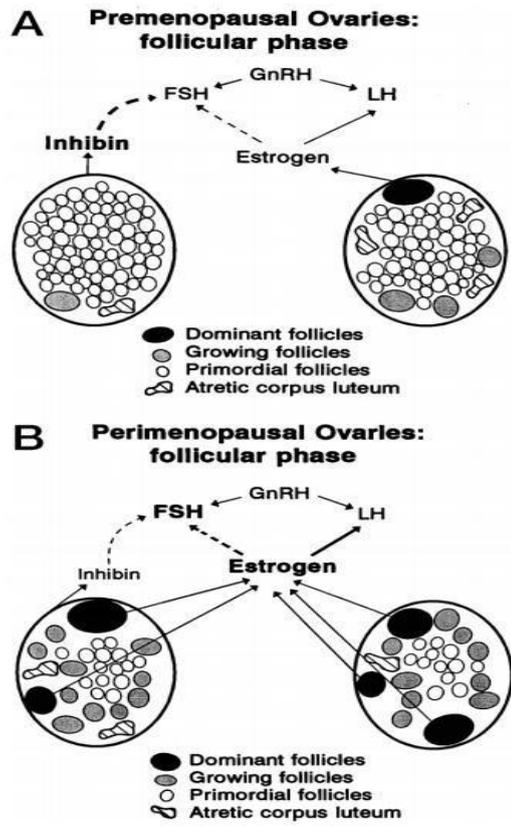
Pada usia reproduksi akhir ketika siklus menstruasi masih teratur, terjadi peningkatan monotropik pada FSH siklus awal dan perempuan sering mengalami siklus yang sedikit lebih pendek (2-4 hari) karena fase folikel yang lebih pendek (Miro & Aspinall, 2005). Perubahan FSH tidak dapat dijelaskan dengan penurunan kadar estradiol, karena pada kenyataannya banyak penelitian menunjukkan bahwa kadar estradiol tetap tidak berubah atau sedikit meningkat pada usia reproduksi lanjut. Kenaikan FSH malah dikaitkan penurunan produksi inhibin B oleh folikel antral yang menurun pada usia reproduksi lanjut dengan AFC. Telah dihipotesiskan bahwa perubahan endokrin awal terkait dengan perimenopause terutama disebabkan oleh penurunan AFC yang pada gilirannya mendasari perubahan mekanisme umpan balik yang mengatur sumbu ovarium-hipofisis. Hipotesis didasarkan pada stem klasifikasi tipe siklus yang dikembangkan untuk membedakan usia reproduksi akhir dan siklus menstruasi perimenopause dimana



hubungan antara inhibin B dan FSH berubah dari menjadi mirip dengan siklus usia pertengahan reproduksi dengan yang dicirikan oleh tingkat inhibin B yang sangat rendah dan peningkatan FSH secara kronis (Robertson et al., 2008). Pada usia reproduksi akhir, AMH juga berkurang 2-10 kali lipat dibandingkan dengan perempuan usia reproduksi pertengahan (Robertson et al., 2011) dan meskipun AMH diketahui menurunkan sensitivitas FSH pada folikel antral kecil (Jeppesen et al., 2012), efek merugikan atau sebaliknya pada fungsi ovulasi pada usia reproduksi akhir tidak diketahui. Variasi kadar AMH dalam siklus cukup rendah, AMH dapat berguna dalam penilaian fertilitas usia reproduksi lanjut dan memprediksi lamanya waktu menopause (Freeman et al., 2012)

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





**Gambar 2.2.** Perbandingan Skematis Ovarium Premenopause dan Perimenopause. Kedua skema ini masing-masing menggambarkan hubungan antara dua ovarium, hipofisis, dan hipotalamus selama awal FP di ovarium dari perempuan pramenopause (atas) dan dari perempuan perimenopause (bawah). Penghambatan umpan balik digambarkan oleh garis putus-putus, dan garis padat menunjukkan hubungan positif atau produksi hormonal. Perhatikan peningkatan jumlah folikel yang tumbuh ataupun folikel dominan di ovarium perimenopause dan kurangnya penekanan FSH meskipun tingkat estrogen tinggi. Sekresi inhibin menurun didalilkan menyebabkan perubahan regulasi follikulogenesis ovarium (Prior,2015).

#### 4. Faktor yang Memengaruhi Perimenopause

Setiap perempuan tentu akan mengalami menopause, dan enopause 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 perempuan usia 40-55 tahun, melibatkan tujuh pusat penelitian di Amerika Serikat dan lima ras / etnis. Pada studi ini didapatkan usia median terjadinya menopause adalah 51,4 tahun. Faktor seperti merokok, tingkat pendidikan yang lebih rendah, tidak menikah, tidak bekerja, dan memiliki riwayat penyakit jantung semuanya secara signifikan, secara independen terkait dengan menopause yang lebih cepat. Sedangkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral, paritas, dan ras / etnis Jepang secara signifikan, independen dikaitkan dengan menopause yang terjadi pada usia lanjut. Ras Hispanik memiliki pengaruh yang signifikan terhadap terjadinya menopause lebih awal daripada ras Kaukasia (Interval kepercayaan 95 persen: 1,01, 1,34). Hubungan riwayat penggunaan kontrasepsi oral juga diperiksa berdasarkan durasi penggunaan, sementara variabel paritas diperiksa dengan mempertimbangkan jumlah anak, namun kaitannya terhadap menopause yang terjadi lebih lama tidak ditemukan perbedaan (Gold et al., 2001).



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

## 5. Gejala Perimenopause

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

Fase A dari transisi perimenopause didalilkan menjadi periode dimana siklus menstruasi masih teratur dan berovulasi, dengan peningkatan nyeri payudara, perubahan suasana hati, retensi cairan, dan gejala pramenstruasi. Namun, pada fase ini banyak juga wanita mengalami siklus yang lebih pendek, seringkali pemendekan siklus terjadi pada tahap follikulogenesis. Selama fase ini, *vasomotor symptoms* (VMS) berupa keringat berlebih di malam hari 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 adi. Kadar FSH berubah-ubah tetapi biasanya normal. mungkinan tingkat inhibin mulai menurun (Prior, 2015).



Selama Fase B, perempuan perimenopause cenderung mengalami siklus menstruasi yang pada dasarnya teratur tetapi mengalami gangguan ovulasi (seperti fase luteal pendek, insuffisiensi fase luteal dan atau siklus anovulasi). Episode aliran deras dapat terjadi, gejala pramenstruasi dan dismenore meningkat, dan VMS bisa berulang atau meningkat pada hari-hari sebelum menstruasi terjadi. FSH pada fase ini meningkat sesekali tetapi masih hanya selama awal FP. LH tetap normal dan estradiol seringkali tinggi. Sedangkan kadar inhibin mungkin menjadi sangat rendah (Prior, 2015).

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

Fase D ditandai dengan adanya onset oligomenore, dan lebih banyak VMS, tetapi mungkin masih menunjukkan tanda-tanda dan gejala estrogen yang tinggi meskipun dalam waktu yang lama tanpa menstruasi. Ovulasi terjadi kurang dari 50% dan sering kali kadar progesteron menjadi tidak normal. Pada fase ini, menstruasi dapat terjadi dengan aliran yang biasanya ringan tetapi tidak dapat



diprediksi. FSH pada fase ini meningkat terus-menerus dan LH juga meningkat secara konsisten. Kadar inhibin menjadi sangat rendah (Prior, 2015).

Fase E dimulai dengan periode menstruasi terakhir dan termasuk tahun setelah apa yang secara retrospektif didefinisikan sebagai menopause oleh WHO. Ini adalah saat intensitas dan frekuensi VMS meningkat, meskipun hanya sedikit perempuan yang mengalaminya. Namun, gejala pramenstruasi dan kram biasanya berkurang tapi kadang-kadang terjadi tanpa adanya aliran menstruasi. Gejala nyeri payudara atau perubahan suasana hati umumnya berkurang. Kadar FSH dan LH tinggi sedangkan kadar estrogen rendah atau normal. Tingkat inhibin secara konsisten rendah (Prior, 2015).

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

Adapaun gejala vasomotor (VMS) berupa rasa panas dan diaphoresis dahulunya dianggap sebagai gejala klasik defisiensi estrogen. Namun, nyatanya wanita perimenopause dapat mengalami VMS pada tahap awal perimenopause ketika kadar estrogen masih

tingkat. Sebuah studi yang merawat enam perempuan yang

sih menstruasi dengan GnRH agonist (GnRHa) untuk menilai



hipofisis sebelum IVF. Keenam perempuan ini mulai pengobatan dengan estradiol benzoat yang disuntikkan segera setelahnya pengujian GnRH diikuti dengan pengujian GnRH $\alpha$ . Estrogen disuntikkan mingguan, hingga terjadi perubahan kadar estradiol serum dari 110 pmol / liter pada awalnya, hingga kadarnya meningkat mencapai 1011 pmol / liter. Gejala rasa panas mulai dialami keenam subjek penelitian tadi seminggu setelah injeksi estrogen pertama. VMS dimulai dan berlanjut pada saat estrogen secara konsisten tinggi (Prior, 2015); (Prior, 2011).

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

- a. Onset baru menstruasi dengan pelepasan darah yang deras dan atau lebih lama
  - b. Siklus menstruasi lebih pendek ( $<25$  hari)
  - c. Onset baru payudara terasa sakit atau bengkak
  - d. Onset baru *mid-sleep waking*
  - e. Meningkatnya kram
  - f. Vagina kering.
  - g. Berkeringat di malam hari, terutama saat menjelang menstruasi
  - h. Onset baru sakit kepala migrain /peningkatan keparahan migrain
- Onset baru/ peningkatan perubahan suasana hati pramenstruasi
- Pertambahan berat badan tanpa perubahan dalam olahraga atau



## 6. Pemeriksaan terkait Perimenopause

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

### **Volume Ovarium**

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

### ***Antral Follicle Count (AFC)***

Folikel antral diukur dengan ultrasonografi transvaginal di fase folikuler awal, dengan mengambil mean dari dua pengukuran tegak lurus. Jumlah folikel dalam kedua ovarium ditambahkan untuk mendapatkan AFC total. AFC sudah lama digunakan sebagai penanda



cadangan ovarium. Jumlah folikel 8-10 dianggap sebagai prediktor respons normal. Ukuran diameter yang berbeda digunakan untuk menentukan folikel antral yang berukuran 2–6 dan 7–10 mm. Tidak ada konsensus yang menyatakan mengenai ukuran pasti folikel antral yang benar-benar mewakili cadangan ovarium. Ditemukan bahwa jumlah folikel antral yang berukuran 2–6 mm menurun seiring bertambahnya usia dan berkorelasi dengan penanda lain seperti FSH tetapi folikel antral yang berukuran ukuran 7-10 mm tetap konstan dan karenanya, penampakan folikel menjadi penanda ovarium yang lebih baik dibandingkan hanya mengukur jumlah folikel. Pengukuran berulang menunjukkan bahwa memang terdapat variabilitas antar siklus. AFC dipertimbangkan untuk menjadi pembeda terbaik bagi ovarium yang memiliki respon buruk dibandingkan dengan total volume ovarium dan kadar basal serum FSH, E2, dan inhibin B pada hari ke-3 siklus tetapi tidak memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk memprediksi kemungkinan kehamilan. USG 3D tidak lebih baik dibandingkan USG 2D dalam penilaian cadangan ovarium (Jirge, 2011).

### **FSH Basal**

Pemeriksaan konsentrasi serum FSH bervariasi secara signifikan pada siklus haid, sehingga paling baik dilakukan saat awal fase folikuler (hari 2-4 siklus haid). Peningkatan kadar FSH dapat terjadi karena berkurangnya folikel. Pengukuran FSH mudah dan tidak mahal.



Namun, diketahui memiliki variabilitas diurnal intra dan antar siklus dan faktanya penuaan ovarium telah dimulai beberapa tahun sebelum peningkatan kadar FSH dapat dideteksi. Oleh karena itu, nilai normal pada tes ini tidak dapat menyingkirkan respon ovarium yang buruk pada beberapa perempuan. Tidak ada nilai batas yang secara universal diterima untuk mengidentifikasi respons ovarium yang buruk. FSH dapat memprediksi respon yang buruk secara memadai hanya pada level yang sangat tinggi (Jirge, 2011).

### **Estradiol Basal**

Basal estradiol (E2) telah dievaluasi sebagai penanda cadangan ovarium pada perempuan, sebelum IVF. Kadar E2 basal yang tinggi dapat menutupi kadar FSH yang abnormal dan karenanya, tingkat respon ovarium terhadap FSH sendiri mungkin tidak dapat diprediksi. Penelitian menunjukkan bahwa respon ovarium yang buruk lebih sering terlihat pada mereka dengan kadar estradiol  $<20$  atau  $> 80$  pg / ml tetapi tidak menunjukkan korelasi apapun dengan tingkat kehamilan. Sebuah studi meta-analisis menyimpulkan bahwa kadar basal E2 tidak menambah nilai prediksi terhadap tes cadangan ovarium lain yang umum digunakan, sehingga rutinitas penggunaannya dalam praktik klinis tidak disarankan (Jirge, 2011).



## **Inhibin B**

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

## **Anti Mullerian Hormone**

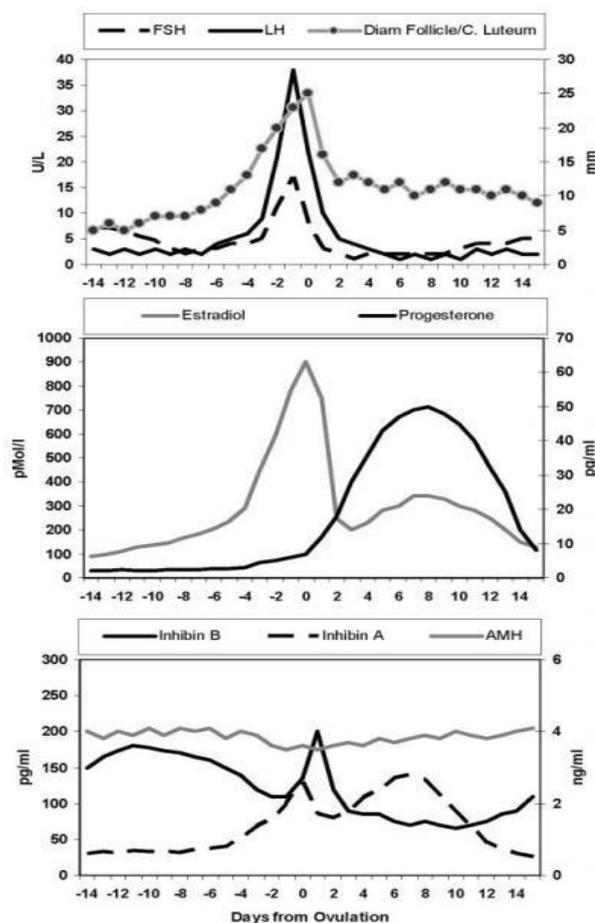
Jumlah folikel antral kecil terkait dengan jumlah cadangan folikel primordial. Penurunan jumlah folikel antral yang terjadi seiring dengan pertambahan usia sejalan dengan produksi AMH yang juga berkurang dan menjadi tidak terdeteksi pada saat dan setelah menopause. Tidak seperti penanda biokimia lainnya, AMH dapat diukur kapan saja dari siklus dan tidak menunjukkan variabilitas antar siklus. Nilai ambang

s,  $0,2-1,26$  ng / ml, telah digunakan mengidentifikasi respon ovarium yang buruk dengan sensitivitas 80–87% dan spesifitas



93%. Tingkat AMH sangat berkorelasi dengan jumlah folikel antral basal (AFC) yang diukur dengan ultrasonografi transvaginal. Pengukuran kadar AMH yang dikombinasikan dengan pengukuran jumlah folikel antral dengan USG transvaginal merupakan pemeriksaan yang menjanjikan dan menjadi salah satu tes cadangan ovarium dengan nilai prediksi tertinggi (Righini et al., 2003) (Jirge, 2011).

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



### 2.3. Fluktuasi endokrin dan pertumbuhan folikel dalam siklus menstruasi (Broekmans et al., 2009).



### ***Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT)***

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

### ***Tes Stimulasi *Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist* (GnRHa)***

Uji ini melibatkan penilaian estradiol serum pada hari ke 2 siklus diikuti dengan pemberian subkutan GnRHa (Triptorelin) 100 µg. Perubahan kadar estradiol dicatat dengan mengulang tes 24 jam kemudian pada hari ke-3 siklus. Peningkatan estradiol dianggap sebagai indikator cadangan ovarium yang baik. Tes ini memiliki kemampuan yang baik untuk memprediksi cadangan ovarium yang buruk tetapi tidak lebih baik dari inhibin B atau AFC dalam memprediksi

yang sama (Jirge, 2011).



## B. *Malondialdehid (MDA)*

### 1. Hubungan Stress Oksidatif dan Penuaan Ovarium

ROS (*reactive oxygen species*), molekul beroksigen termasuk radikal bebas dan radikal non-bebas, seperti radikal superoksida ( $O_2^-$ ),  $H_2O_2$ , hidroksil radikal ( $-OH$ ), dan oksigen singlet ( $^1O_2$ ), sebagian besar dihasilkan terus menerus sebagai produk sampingan selama proses metabolisme umum dalam sel eukariotik (Russo et al., 2018). Semuanya mengandung atom oksigen dan memiliki kemampuan oksidasi yang kuat. Pada level rendah, ROS banyak berpartisipasi dalam sinyal transduksi sel dan meningkatkan kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi. ROS juga berperan sebagai pengatur fisiologis proses di ovarium dan memainkan peran kunci dalam perkembangan folikel dan kelangsungan hidup. Namun, peningkatan kadar ROS, yang mengalahkan antioksidan seluler dan kapasitas perbaikan, dapat memicu stres oksidatif dalam sel, secara langsung menyebabkan kerusakan oksidatif pada semua biomolekul di dalam sel (termasuk protein, lipid, dan DNA), dan karenanya berkontribusi pada penuaan dan penyakit terkait penuaan. Stres oksidatif, disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi dan penghancuran ROS, langsung merusak lingkungan intraovarian, seperti halnya di lingkungan sel lainnya. Sampai saat ini, beberapa penelitian menunjukkan akumulasi



ROS di ovarium memperburuk kualitas oosit, menginduksi apoptosis sel granulosa (GC), dan mempercepat degenerasi dari

korpus luteum. Kerusakan oksidatif pada ovarium adalah umumnya disebabkan oleh perbanyakan peroksidasi lipid yang secara serius mempengaruhi follikulogenesis, meiosis, dan ovulasi, dan akhirnya menyebabkan penuaan ovarium (Yang et al., 2021). Untuk itu, biomarker stress oksidatif yang menilai turunan peroksidasi lipid (MDA) diperlukan untuk mengevaluasi status stress oksidatif pada penuaan ovarium.

Penuaan ovarium akibat stress oksidatif ini diduga terjadi melalui beberapa mekanisme seperti pemendekan telomer, disfungsi mitokondria, inflamasi dan apoptosis (Yang et al., 2021).

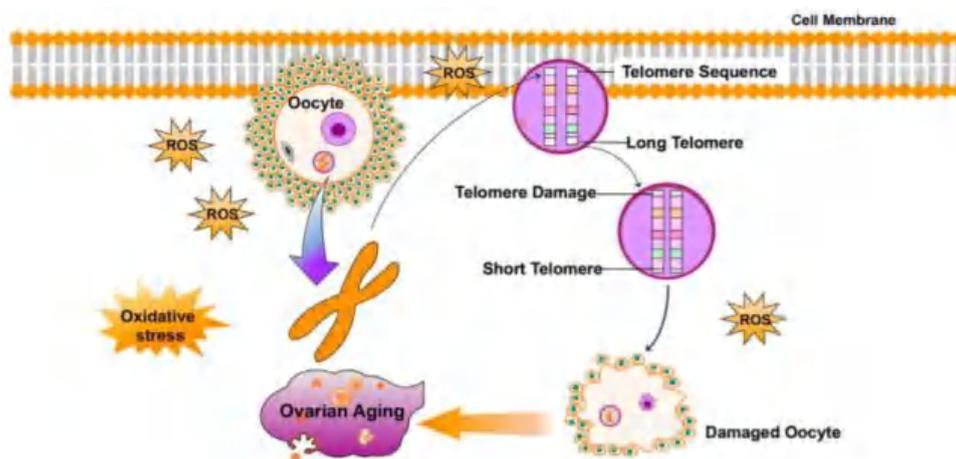
### **Stress Oksidatif dan Pemendekan Telomer pada Penuaan Ovarium**

Beberapa ulasan menyimpulkan bahwa telomer secara intrinsik terdiri ratusan basa guanin, yang paling mudah dioksidasi oleh ROS karena mereka memiliki potensi redoks terendah di antara DNA basis. Selanjutnya telomer lesi oksidatif kurang efisien diperbaiki karena keadaan heterokromatin telomer, menunjukkan bahwa telomer sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif. Dengan demikian, stres oksidatif dianggap sebagai penyebab utama pemendekan telomer. Asap rokok, merupakan sumber eksogen pro-oksidan, telah dikonfirmasi terkait dengan peningkatan stres oksidatif di ovarium. Studi terkait telah



menunjukkan bahwa tikus terkena asap rokok kronis atau asap lensat menunjukkan peningkatan fragmentasi sel telur, pembuahan

yang tertunda, peningkatan apoptosis pada blastokista, dan telomer yang memendek dalam embrio. Telah dibuktikan bahwa peningkatan kadar ROS dalam oosit menghasilkan pemendekan telomer dan penurunan kemampuan perkembangan oosit tua. Tingkat ROS lebih rendah, dan telomer lebih panjang, dalam oosit dari tikus betina muda (usia 6-8 minggu) dibandingkan tikus betina usia reproduktif (Yang et al., 2021).



**Gambar 2.4.** Stres Oksidatif memicu pemendekan telomer pada ovarium dan menyebabkan penuaan ovarium (Yang et al., 2021).

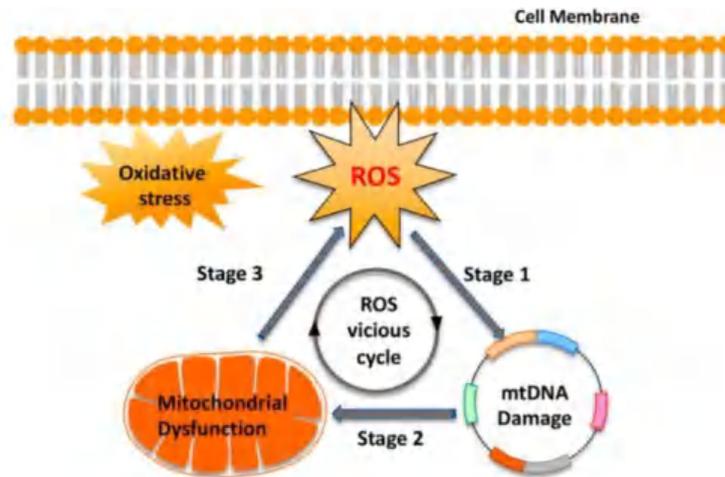
### Stress Oksidatif dan Disfungsi Mitokondria pada Penuaan Ovarium

Mitokondria menghasilkan energi untuk menggerakkan reaksi biokimia sel. Selain itu, mereka juga merupakan sumber utama ROS jika terjadi kebocoran elektron dari rantai pernapasan. Namun, secara umum, mtDNA, karena kekurangan perlindungan oleh histon atau protein pengikat DNA, khususnya rentan terhadap kerusakan yang



dimediasi oleh ROS. Apalagi situs pembuatan ROS tumpang tindih dengan posisi mtDNA, yaitu terutama melekat pada sisi matriks membran mitokondria bagian dalam. Kondisi ini menciptakan sebuah kesempatan untuk membentuk ikatan silang mtDNA-protein yang dimediasi oleh ROS, yang meningkatkan fisi mitokondria dan memperburuk kerusakan mtDNA. Pada gilirannya, kerusakan mtDNA dan mutagenesis terjadi secara langsung bertanggung jawab atas kerusakan bertahap pada fungsi rantai pernapasan dan dengan demikian meningkatkan kebocoran elektron dan produksi ROS di mitokondria. Ini menjadi suatu "lingkaran setan ROS" menyebabkan di berbagai jaringan dan sel terjadi percepatan secara eksponensial stres oksidatif seiring bertambahnya usia. Konsisten dengan teori ini, Aitken et al. menegaskan bahwa di oosit tikus MII, peroksidasi lipid yang dikatalisis oleh stres oksidatif bisa memulai transmisi ROS siklik dengan menghancurkan secara langsung komponen mitokondria. Disamping itu, paparan oosit MII tikus oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eksogen mengakibatkan disipasi potensi membran mitokondria, penurunan tingkat ATP sitoplasma, dan gangguan spindle meiosis. Namun, kerusakan yang diinduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pada oosit tikus dapat diatasi dengan suplementasi antioksidan, NAC (Zhang et al., 2006). Selain itu, sitokrom c yang diinduksi stres oksidatif (Cyt c) pelepasan dari mitokondria, dengan mengubah mitokondria nsial membran, mengaktifkan kaskade apoptosis (Yang et al., l).





**Gambar 2.5.** "Reactive oxygen species (ROS) vicious cycle" dari produksi ROS, kerusakan mtDNA, disfungsi mitokondria, dan produksi ROS lebih lanjut. Siklus ini menyiratkan pertambahan eksponensial produksi ROS dan mutagenesis mtDNA. (Yang et al., 2021).

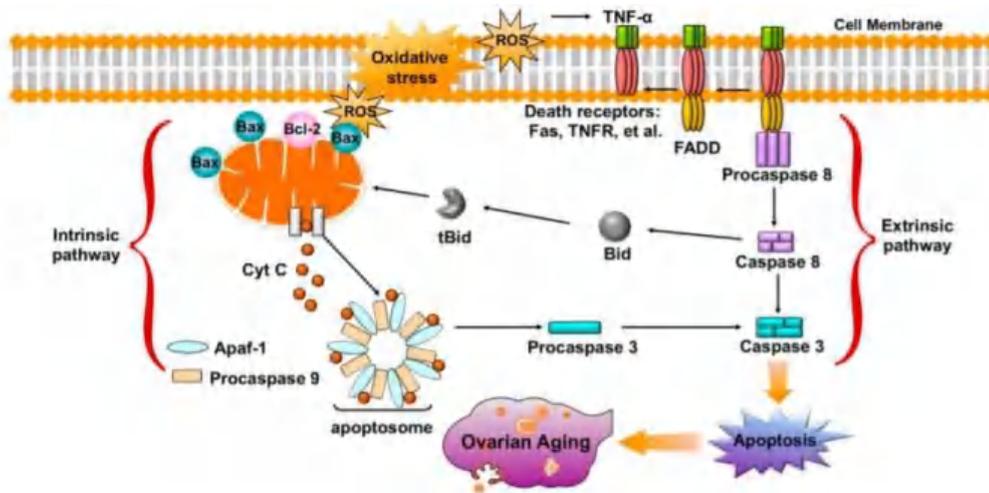
### Stress Oksidatif dan Apoptosis pada Penuaan Ovarium

Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa stres oksidatif adalah salah satu faktor kunci penyebab yang menginduksi apoptosis oosit dan GC pada mamalia. Sampai saat ini, penelitian menunjukkan bahwa ada dua jalur utama apoptosis oosit dan GC yang disebabkan oleh stres oksidatif, yakni jalur ekstrinsik (reseptor kematian) dan jalur intrinsik (mitokondria). Pertama, stres oksidatif bisa menginduksi aktivasi jalur mitokondria. ROS yang berlebihan dapat mengubah potensi membran mitokondria (MMP), mengatur rasio faktor pro-/anti-apoptosis, yang menyebabkan pelepasan Cyt c dari mitokondria ke dalam sitosol. Cyt c selanjutnya mengikat faktor pengaktif protease apoptosis 1 (APAF1), yebabkan aktivasi caspase-9. Efektor, caspase-3, menjalankan kah terakhir apoptosis dan memotong berbagai struktur dan protein



pengatur dalam sel germinal perempuan. Studi lain menemukan bahwa stres oksidatif menginduksi GC sapi untuk apoptosis dengan meningkatkan ekspresi caspase-3 yang dibelah dan rasio Bax / Bcl-2 serta menurunkan ekspresi enzim antioksidan (SOD2, glutathione peroksidase (GSH-Px)). Selain itu, ROS berlebihan pada oosit dan GC dapat menginduksi pelepasan TNF $\alpha$ . TNF- $\alpha$  berikatan dengan reseptor apoptosis (seperti Fas dan TNFR) dan kemudian mengaktifkan jalur reseptor kematian (ekstrinsik) dari apoptosis melalui *Fas-related death domain-dependent aktivasi caspase-8*. Selain itu, caspase-8 yang diaktifkan juga dapat membelah Bid, yang kemudian menyebabkan pelepasan Cyt c dari mitokondria dan mengaktifkan jalur *crossstalk* antara reseptor apoptosis dan mitokondria. Studi lain menemukan bahwa NAC melawan Apoptosis GC yang diinduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> melalui jalur ROS-JNK-p53, sehingga diduga adanya peran fungsional ROS selama proses ini. Oleh karena itu, melindungi sel germinal betina dari serangan apoptosis akibat stres oksidatif mungkin memberikan nilai terapeutik dalam pengobatan penuaan ovarium (Yang et al., 2021).





**Gambar 2.6.** Stres oksidatif memicu apoptosis oosit dan sel granulosa melalui jalur ekstrinsik (aktivasi reseptor kematian) dan jalur intrinsik (mitokondria) (Yang et al., 2021).

## 2. MDA sebagai Biomarker Stress Oksidatif

RONS (*reactive oxygen and nitrogen species*) atau dikenal dengan istilah radikal bebas diproduksi oleh beberapa proses endogen maupun eksogen, dan efek negatifnya dinetralkan oleh pertahanan antioksidan. Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi RONS dan pertahanan antioksidan tersebut. (Russo et al., 2018). Pengukuran radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan karena radikal bebas tidak menetap lama, waktu paruhnya pendek, dan segera hilang dalam hitungan detik. Untuk itu, diperlukan biomarker lain untuk menilai kondisi stress oksidatif. Malondialdehyde (MDA) banyak digunakan sebagai biomarker untuk menilai stres

oksidatif di bidang biomedis. Peroksidasi lipid merupakan fenomena



rantai yang mengakibatkan terbentuknya berbagai senyawa aktif yang mengakibatkan kerusakan sel. Biomonitoring MDA telah digunakan baik dalam studi in-vivo maupun in-vitro sebagai biomarker utama untuk berbagai pola penyakit termasuk hipertensi, diabetes, aterosklerosis, gagal jantung, dan kanker (Singh et al., 2014).

Malondialdehid (MDA), produk turunan utama lipid peroksidase adalah salah satu biomarker pertama yang menonjol. Merupakan ketoaldehyde fisiologik yang diproduksi oleh dekomposisi peroxidative dari unsaturated lipid sebagai produk sampingan metabolisme arachidonat. Produksi MDA yang berlebihan sebagai akibat dari kerusakan jaringan dapat bergabung dengan grup amino bebas dari protein, memproduksi produk olahan protein-MDA. Modifikasi protein oleh MDA dapat mengubah sifat biologik mereka. Lebih daripada itu, protein modifikasi MDA bersifat imunogenik dan autoantibody terhadap Lys residu yang dimodifikasi MDA (telah ditemukan dalam serum kelinci dan manusia) (Dalle-Donne I,dkk, 2006).



## C. Gambaran Ultrasonografi (USG) Transvaginal Folikel Ovarium

### Perimenopause

Secara umum, USG transvaginal merupakan modalitas yang dapat menggambarkan ovarium bahkan masih mampu memperlihatkan tampilan ovarium pada 2 dari 3 perempuan yang berusia lebih dari 80 tahun (Edward J. Pavlik et al., 2022). Pemanfaatan USG transvaginal dalam menilai cadangan ovarium dengan mendeteksi jumlah folikel ovarium dengan baik, minimal invasif, murah dan memiliki nilai prediksi yang baik untuk mendeteksi peningkatan ataupun penurunan fungsi ovarium (Sabek et al., 2015). Pemeriksaan USG transvaginal menggunakan probe seperti tongkat, panjang kisaran 35 cm, yang diletakkan di bagian cervix dengan gelombang suara 5 – 7,5 MHz, menghasilkan gambar yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan USG transabdomen, karena jarak posisi probe lebih ovarium lebih dekat dengan target organ yang ingin di lihat, hingga lebih jelas mengevaluasi bentuk ovarium terutama menilai jumlah dan ukuran folikel dari kedua ovarium. Dengan probe transvaginal bisa diperoleh batas folikel lebih akurat untuk mengukur ukuran folikel dan menghitung jumlah folikel ovarium di kedua ovarium, dibandingkan dengan penggunaan USG abdomen.

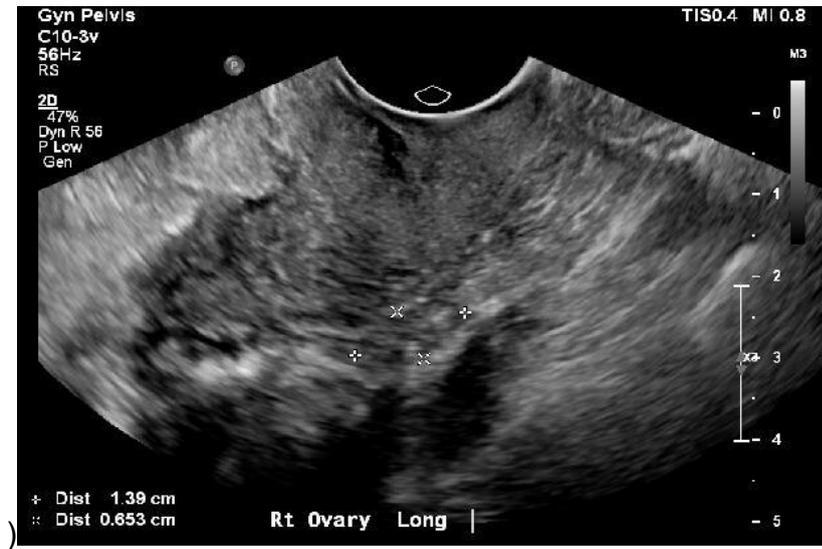
AFC sudah lama digunakan sebagai penanda cadangan ovarium. Jumlah folikel 8-10 dianggap sebagai prediktor respons ovarial. Ukuran diameter yang berbeda digunakan untuk menentukan kualitas ovarium yang berukuran 2–6 dan 7–10 mm. Tidak ada



konsensus yang menyatakan mengenai ukuran pasti folikel ovarium yang benar-benar mewakili cadangan ovarium. Ditemukan bahwa jumlah folikel ovarium yang berukuran 2–6 mm menurun seiring bertambahnya usia dan berkorelasi dengan penanda lain seperti FSH tetapi folikel ovarium yang berukuran ukuran 7-10 mm tetap konstan dan karenanya, penampakan folikel menjadi penanda ovarium yang lebih baik dibandingkan hanya mengukur jumlah folikel (Jirge, 2011).

Penggunaan berbagai pengujian menunjukkan bahwa tidak ada satu pengujian pun yang memberikan hasil yang cukup akurat, tetapi evaluasi yang dilakukan secara simultan dari kombinasi tes dapat digunakan sebagai penanda berkurangnya cadangan ovarium dan prediktor sensitif dari respon terhadap stimulasi ovarium pada pasien yang menjalani terapi fertilisasi in vitro. Kombinasi pemeriksaan AMH, AFC dan tingkat volume ovarium (OV) berkorelasi baik satu sama lain dengan penanda cadangan ovarium yang lebih konsisten (Sabek et al., 2015). Namun, salah satu keterbatasan penilaian AFC adalah adanya kemungkinan folikel atretik yang memiliki ukuran yang sama dengan folikel ovarium juga akan dimasukkan dalam jumlah total yang terlihat dengan USG sehingga seolah-olah menambah kalkulasi jumlah folikel yang responsif terhadap FSH. Selain itu, variasi intra dan intersiklus yang lebih besar didapatkan pada perempuan yang mengalami *overweight* dan obesitas, sehingga membatasi nilai iktif AFC pada subpopulasi kelompok ini, yang terus meningkat di era-negara industri (Tal & Seifer, 2017).





**Gambar 2.7.** Penilaian terhadap volume ovarium dan folikel ovarium melalui pemeriksaan USG transvaginal (Sabek et al., 2015).



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## D. Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*)

### 1. Gambaran Umum Buah Kurma

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

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

Beberapa varietas buah kurma yang tumbuh di seluruh dunia antara lain 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 and riccha Pazham (Habib & Ibrahim, 2009). Perbandingan beberapa is buah kurma terlihat pada Gambar 2.8





**Gambar 2.8.** Contoh Jenis Buah Kurma (Rahmani et al., 2014)

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

- Kingdom : Plantae
- Kelas : Liliopsida
- Ordo : Arecales
- Familia : Arecaceae
- Genus : Phoenix
- Spesies : *Phoenix dactyliferas*

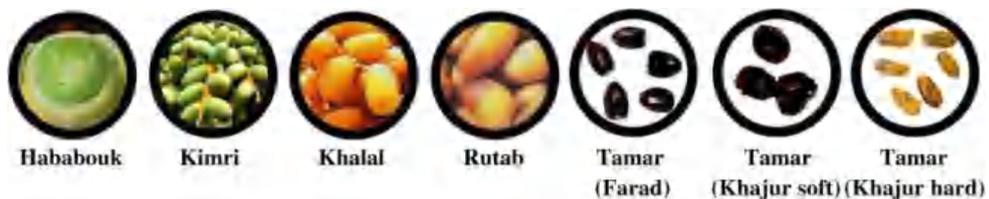
Adapun bentuk pohon kurma dapat dilihat pada gambar 2.9





**Gambar 2.9.** Pohon Kurma (Rahmani et al., 2014)

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



**Gambar 2.10.** Jenis Kurma Berdasarkan Kematangannya (Shrinath et al., 2011)



## 2. Kurma Ajwa dalam Literatur Islam

Sejarah kurma ajwa telah dimulai sejak 5000 tahun sebelum masehi. Kurma ini hanya tumbuh di Madina Al Munawwarrah 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:

- a. 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.

سِحْرٌ وَلَا سُمُّْ الْيَوْمَ ذَلِكَ يَضُرُّهُ لَمْ عَجْوَةٌ، تَمَرَاتٍ بِسَبْعِ تَصَبَّحَ مَنْ

“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)

- b. Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

السُّمُّ مِنْ شِفَاءٍ وَهِيَ الْجَنَّةُ، مِنَ الْعَجْوَةِ

“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 nat bagus, padat, agak keras dan kuat, namun termasuk kurma yang paling lezat, paling harum dan paling empuk” (Ath-Thibb An-abawy oleh Imam Ibnu Qayyim Al-Jauziyyah hal. 331)



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

الْبُكْرَةَ أَوْلَ تَرْيَاقٍ، وَأَوْنَهَا شِفَاءٌ، الْعَالِيَةِ عَجْوَةَ فِي إِنَّ

“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)

### 3. Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma

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

#### a. 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 dengan masing-masing kadar GSH berturut-turut yaitu 0,247, 0,177 dan 0,295  $\mu\text{mol/g}$ , sementara Khodry memiliki kadar GSH terendah yaitu 0,011  $\mu\text{mol/g}$ . Demikian pula, kadar asam askorbat bervariasi secara signifikan antara berbagai jenis kurma 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  $\mu\text{mol/g}$  di mana Sokary memiliki kadar tokoferol tertinggi yaitu 0,28  $\mu\text{mol/g}$  dan Khla Al assim memiliki kadar tokoferol terendah yaitu 0,09  $\mu\text{mol/g}$ . Rasio oksidasi GSH dan asam askorbat (ASC), dan  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - dan  $\delta$ - tokoferol tercantum dalam Tabel 2.1 (Hamad et al., 2015)



b. 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 kadar glukosa dan fruktosa yang lebih tinggi, sebaliknya kultivar Nabtit Ali, Sokary dan Rashodia memiliki kadar sukrosa yang lebih tinggi (Hamad et al., 2015).

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

Jenis	GSH ( $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ FW)	GSH Redox Status (%)	ASC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ FW)	ASC Redox Status (%)
Nabot Saif	0,025 ± 0,003	77,366 ± 5,532	0,254 ± 0,023	99,259 ± 2,637
Rashodia	0,247 ± 0,026	43,523 ± 5.111	0,541 ± 0,049	99,643 ± 2,646
Ajwa Al Madinah	0,062 ± 0,007	86,049 ± 5,794	0,051 ± 0,005	85,244 ± 3,061
Khodry	0,011 ± 0,001	39,373 ± 4,728	0,387 ± 0,035	98,891 ± 3,551
Khlas Al Ahsa	0,177 ± 0,018	96,507 ± 22,175	0,206 ± 0,019	100,791 ± 3,619
Sokary	0,059 ± 0,006	21,736 ± 0,580	0,526 ± 0,047	87,570 ± 2,326
Saffawy	0,039 ± 0,005	48,128 ± 5,652	0,423 ± 0,038	98,662 ± 2,621
Khlas Al Kharj	0,054 ± 0,006	94,605 ± 11,110	0,346 ± 0,031	100,261 ± 2,717
Mabroom	0,027 ± 0,003	38,279 ± 1,021	0,296 ± 0,027	99,577 ± 14,785
Khla Al Qassim	0,039 ± 0,004	72,546 ± 1,935	0,421 ± 0,038	99,408 ± 14,760
Nabtit Ali	0,295 ± 0,031	47,527 ± 1,267	0,516 ± 0,049	86,407 ± 6,863
	0,065 ± 0,007	82,268 ± 2,194	0,376 ± 0,034	100,600 ± 15,382
	0	0	0	0,093
	<b>Alfa Toc.</b>	<b>Beta Toc.</b>	<b>Gamma Toc.</b>	<b>Delta Toc.</b>



	(ng/100 g FW)	(ng/100 g FW)	(ng/100 g FW)	(ng/100 g FW)
Nabot Saif	0,086 ± 0,009	0,023 ± 0,002	0,016 ± 0,001	0 ± 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
<i>p-value</i>	0	0,154	0	0

#### c. Asam Organik

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

#### d. 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., 2015).

e. 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 Sokary masing-masing memiliki kandungan besi tertinggi 1,648 dan 1,644 mg / 100 g (Hamad et al., 2015).



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

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



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

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



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

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



Adapun hasil analisis fitokimia ekstrak buah kurma ajwa yang dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin di Makassar melalui studi oleh Karim, M tahun 2021 dapat dilihat pada tabel 2.5

**Tabel 2.5. Analisis Fitokimia Ekstrak Kurma Ajwa (Karim, M; 2021)**

<b>Kandungan Fitokimia</b>	<b>Kadar</b>
Total Flavonoid (mg/1g)	0,035
Total Polifenol (mg/1g)	2,77

#### **4. Manfaat Kurma Ajwa**

##### **a. Sebagai Antioksidan**

Radikal bebas menyebabkan banyak kerusakan oksidatif dalam tubuh dan menyebabkan karsinogenesis, mutagenesis, penuaan, atherosklerosis, dan penyakit neuro-degeneratif. Serangan radikal bebas pada protein, lipid dan asam nukleat dalam sistem biologi molekular makhluk hidup menyebabkan penurunan kualitas hidup (Mallhi et al., 2014).

Untuk itu, sebuah studi pernah dilakukan untuk menguji efek antioksidan dari berbagai jenis buah kurma dengan melakukan uji kemampuan pembersihan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH). Uji ini mampu menilai kapasitas antioksidan dalam mengatasi radikal bebas (Abdul & Assirey, 2015). Kemampuan

nolongan DPPH ekstrak kurma dapat dijelaskan karena tingginya kandungan antioksidan dalam buah kurma (Abdul & Assirey, 2015).



*P. dactylifera* juga menunjukkan aktivitas antioksidan pada beberapa uji kapasitas antioxidant lainnya seperti pada Uji *Trolox equivalent antioxidant capacity* (TEAC), 2,2'-azinobis (asam 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonat) *radical cation assay* (ABTS+ ), dan metode *ferric reducing/antioxidant power* (FRAP assay) (El-far et al., 2018).

Terdapat korelasi kuat antara aktivitas antioksidan dan total fenolik dan flavonoid total yang terkandung dalam buah kurma (Biglari et al., 2009). Kandungan fenolik total pada berbagai jensi kurma cukup tinggi berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. 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

ngan kadar alfa, beta, gamma, dan delta tokoferol berturut-turut adalah  $0.212 \pm 0.022$  ng/100 g,  $0.022 \pm 0.002$  ng/100 g,  $0.022 \pm$



0.003 ng/100 g, dan  $0.003 \pm 0.00$  ng/100 g (Abdul & Assirey, 2015).

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

#### **b. Sebagai Anti-inflamasi**

Ketidakseimbangan 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 penyakit. Sayangnya, penghambat yang digunakan saat ini menunjukkan efek samping dan memerlukan biaya yang cukup tinggi. Produk alami adalah obat yang baik untuk menekan NF-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, 2013). Sementara itu,



ak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa menghambat  
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., 2014). *P. dactylifera* mampu menghambat ekspresi sitokin inflamasi seperti IL6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , dan IGF-1, dan meningkatkan ekspresi TGF- $\beta$ . Kemampuan anti-inflamasi dari kurma ajwa juga tidak terlepas dari aksi antioksidannya (El-far et al., 2018).

### c. Sebagai Immunostimulator

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).

### d. Sebagai Anti Kanker

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



regulasi limfoma sel B 2 (Bcl2) (Khan et al., 2016).

#### **e. 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)

#### **f. Sebagai Hepatoprotektor**

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



#### **agai Antihiperlipidemik**

Kurma Ajwa merupakan sumber yang sangat baik untuk

berbagai makro dan mikronutrien, serta unsur fitokimia yang dapat memberikan manfaat nutrisi, antioksidan, dan antihiperlipidemia. Pemberian ekstrak buah kurma ajwa pada tikus hiperkolesterolemia menghasilkan perbaikan profil lipid dan kadar antioksidan dalam plasma dan hati. Ekstrak ini memperlihatkan aksi hipolipidemik berupa penurunan kadar total kolesterol, LDL-C, VLDL-C, dan trigliserida, serta peningkatan kadar HDL-C, sehingga meningkatkan indeks aterogenik pada tikus hiperkolesterolemia (Alqarni et al., 2019).

#### **h. Sebagai Nefroprotektor**

Kurma Ajwa memiliki efek perlindungan dan memperbaiki lesi akibat nefrotoksisitas 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 parah lesi berkurang secara signifikan (Ali & Abdu, 2011).



## i. Efek terhadap Fungsi Reproduksi Perempuan

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*

*none* (FSH) pada kelompok eksperimen tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol ( $P > 0,05$ ), sedangkan estrogen dan



progesteron meningkat cukup pesat pada kelompok eksperimen ( $P < 0,05$ ). Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa DPP dapat menciptakan kondisi yang baik untuk proses oogenesis dan mempertahankan kesuburan yang efisien pada mencit betina yang dapat dianggap sebagai nutraceutical yang berguna untuk potensiasi kesuburan dalam penelitian manusia di masa depan (Moshfegh et al., 2016).

## 5. Hubungan Kurma Ajwa dan Kadar MDA Serum Perimenopause

Stres oksidatif berperan dalam etiologi penuaan ovarium dan mendorong perkembangan etiologi terkait penuaan ovarium lainnya, termasuk pemendekan telomer, disfungsi mitokondria, apoptosis, dan peradangan (Yang et al., 2021). Stres oksidatif adalah salah satu faktor kunci penyebab yang menginduksi apoptosis oosit dan GC pada mamalia. Sampai saat ini, penelitian menunjukkan bahwa ada dua jalur utama apoptosis oosit dan GC yang disebabkan oleh stres oksidatif, yakni jalur ekstrinsik (reseptor kematian) dan jalur intrinsik (mitokondria). Pertama, stres oksidatif bisa menginduksi aktivasi jalur mitokondria. ROS yang berlebihan dapat mengubah potensi membran mitokondria (MMP), mengatur rasio faktor pro-/anti-apoptosis, yang menyebabkan pelepasan Cyt c dari mitokondria ke dalam sitosol. Cyt

lanjutnya mengikat faktor pengaktif protease apoptosis 1 (APAF1), yebabkan aktivasi caspase-9. Efektor, caspase-3, menjalankan



langkah terakhir apoptosis dan memotong berbagai struktur dan protein pengatur dalam sel germinal perempuan. Studi lain menemukan bahwa stres oksidatif menginduksi GC sapi untuk apoptosis dengan meningkatkan ekspresi caspase-3 yang dibelah dan rasio Bax / Bcl-2 serta menurunkan ekspresi enzim antioksidan (SOD2, glutathione peroksidase (GSH-Px)). Selain itu, ROS berlebihan pada oosit dan GC dapat menginduksi pelepasan TNF $\alpha$ . TNF- $\alpha$  berikatan dengan reseptor apoptosis (seperti Fas dan TNFR) dan kemudian mengaktifkan jalur reseptor kematian (ekstrinsik) dari apoptosis melalui *Fas-related death domain-dependent aktivasi caspase-8*. Selain itu, caspase-8 yang diaktifkan juga dapat membelah Bid, yang kemudian menyebabkan pelepasan Cyt c dari mitokondria dan mengaktifkan jalur *crossstalk* antara reseptor apoptosis dan mitokondria. Studi lain menemukan bahwa NAC melawan Apoptosis GC yang diinduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> melalui jalur ROS-JNK-p53, sehingga diduga adanya peran fungsional ROS selama proses ini. (Yang et al., 2021). Apoptosis sel granulosa dalam jumlah besar dalam membrane granulosa menyebabkan kematian folikel (Regan et al., 2018).

Beberapa antioksidan alami seperti quercetin, resveratrol, dan kurkumin memiliki peran protektif di ovarium melalui berbagai mekanisme. Temuan ini meningkatkan prospek modulator stres oksidatif-antioksidan alami sebagai intervensi terapeutik untuk mencegah penuaan ovarium (Yang et al., 2021). Kurma ajwa dengan



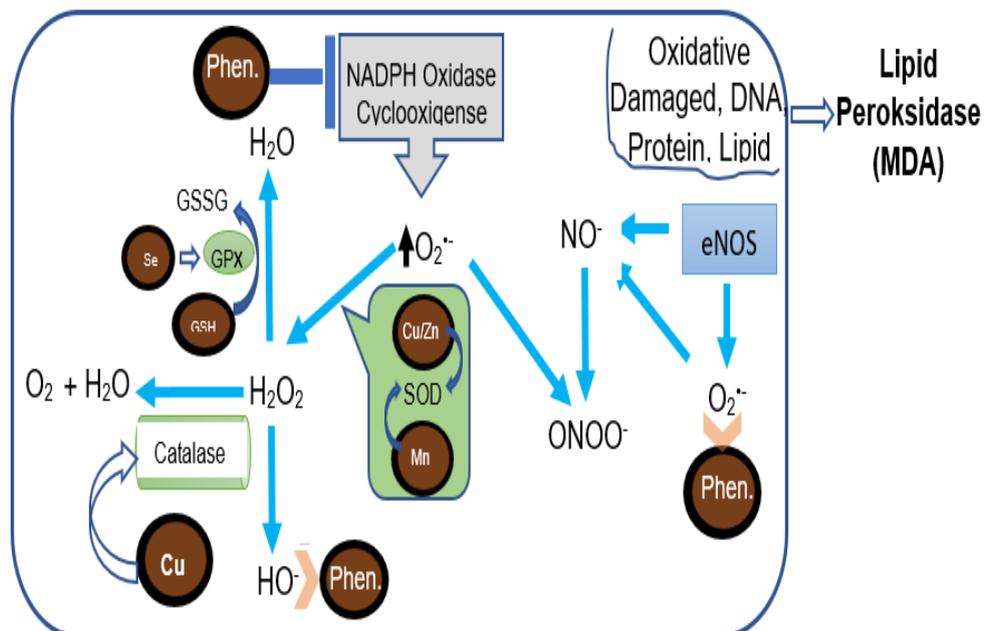
kandungan fenolik (22,11 mg/100 g) dan flavonoid yang tinggi (2,78 mg/100 g) merupakan antioksidan alami yang potensial untuk memodulasi stress oksidatif yang terjadi pada proses penuaan ovarium. Salah satu komponen flavonoid dalam kurma Ajwa yang cukup tinggi adalah kandungan quercetin ( $1.219 \pm 0.071$  mg/100g) (Hamad et al., 2015). Quercetin, merupakan bentuk bioaktif flavonoid dan memiliki manfaat biologis yang luas termasuk efek antioksidan, anti-inflamasi, antiapoptosis, dan merangsang biogenesis mitokondria ((Li et al., 2016);(Xu et al., 2019)). Baru-baru ini, penggunaan quercetin dalam pengobatan anti-penuaan ovarium semakin meningkat.

Pada hewan laboratorium, quercetin telah terbukti meningkatkan volume ovarium dan jumlah folikel primordial, yaitu jumlah folikel yang tumbuh bersama dengan korpus luteum, dan mencegah degenerasi sel folikel, perdarahan, kongesti vaskular, dan edema sambil menurunkan apoptosis sel folikel. Selain itu, secara in vitro studi menggunakan GC (sel granulosa) hewan dan manusia, pengobatan quercetin meningkatkan viabilitas GC, mengurangi persentase awal sel apoptosis, mengurangi penurunan kualitas oosit, dan meningkatkan perkembangan embrio berikutnya. Oleh karena itu, quercetin memiliki peran protektif dalam ovarium, efek dan mekanisme

spesifiknya adalah sebagai berikut: 1) meningkatkan Nrf2, p38, CAT, glutathione synthetase (GSS), GSH, dan aktivitas



glutathione peroksidase (GPx); mengurangi tingkat produksi ROS dan MDA; dan menghambat stres oksidatif; 2) menurunkan tingkat caspase anti-apoptosis; 3) menghambat jalur pensinyalan inflamasi TLR / NFκB; dan 4) meningkatkan aktivitas mitokondria (Yang et al., 2021). Suplementasi buah kurma Ajwa yang mengandung antioksidan alamiah diharapkan dapat menekan stress oksidatif yang selanjutnya diperlihatkan dengan penurunan kadar biomarker *prooxidant* MDA pada perempuan perimenopause dan dapat mencegah penuaan ovarium.



**Gambar 2. 11.** Peran komponen bioaktif dalam buah kurma ajwa dalam mengaktifkan antioksidan endogen (Royani; 2019)



## 6. Hubungan Kurma Ajwa dan Gambaran Folikel Ovarium Perimenopause

AFC sudah lama digunakan sebagai penanda cadangan ovarium. Jumlah folikel 8-10 dianggap sebagai prediktor respons normal, dan menurun dengan bertambahnya usia. Ukuran diameter yang berbeda digunakan untuk menentukan folikel ovarium yang berukuran 2–6 dan 7–10 mm. Tidak ada konsensus yang menyatakan mengenai ukuran pasti folikel ovarium yang benar-benar mewakili cadangan ovarium. Ditemukan bahwa jumlah folikel ovarium yang berukuran 2–6 mm menurun seiring bertambahnya usia dan berkorelasi dengan penanda lain seperti FSH tetapi folikel ovarium yang berukuran ukuran 7-10 mm tetap konstan dan karenanya, penampakan folikel menjadi penanda ovarium yang lebih baik dibandingkan hanya mengukur jumlah folikel (Jirge, 2011).

Studi yang mengkaji efek quercetin dan rosuvastatin baik dalam pemberian tunggal ataupun kombinasi terhadap POF (*premature ovarian failure*) yang diinduksi siklofosamid pada tikus betina albino menemukan bahwa terdapat efek protektif dari quercetin dan rosuvastatin terhadap toksisitas ovarium dan POF yang diinduksi oleh siklofosamid. Hal ini dievaluasi dengan menilai adanya peningkatan jumlah folikel primordial yang tergantung dosis, peningkatan kadar hormon anti-Mullerian serum, dan tingkat tathione jaringan ovarium ( $p < 0,05$ ), serta terjadi penurunan

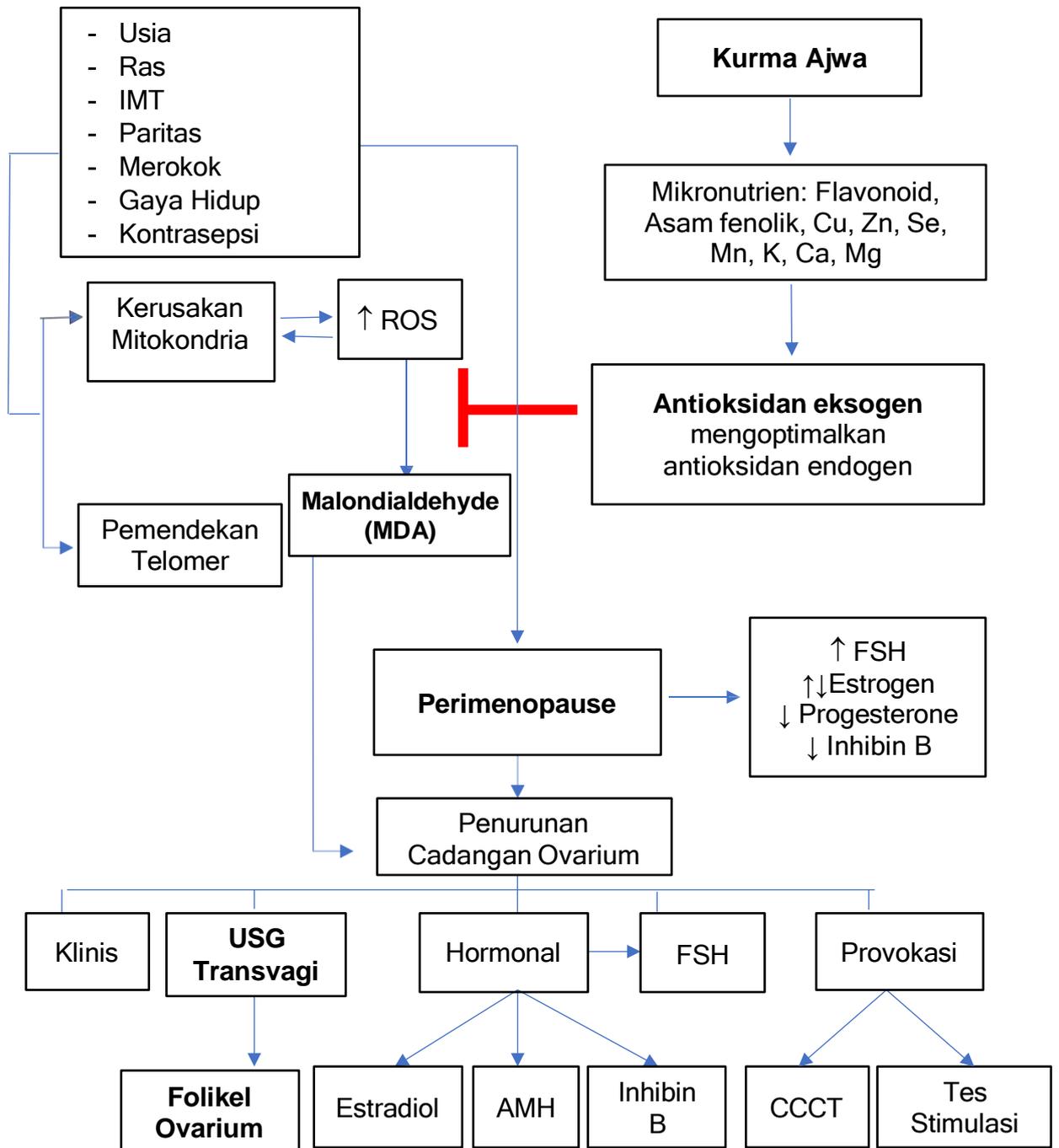


jumlah folikel atretik yang bergantung pada dosis dan juga penurunan kadar malondialdehyde jaringan ovarium ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok yang hanya diinduksi dengan siklofosfamid (Elkady et al., 2019).

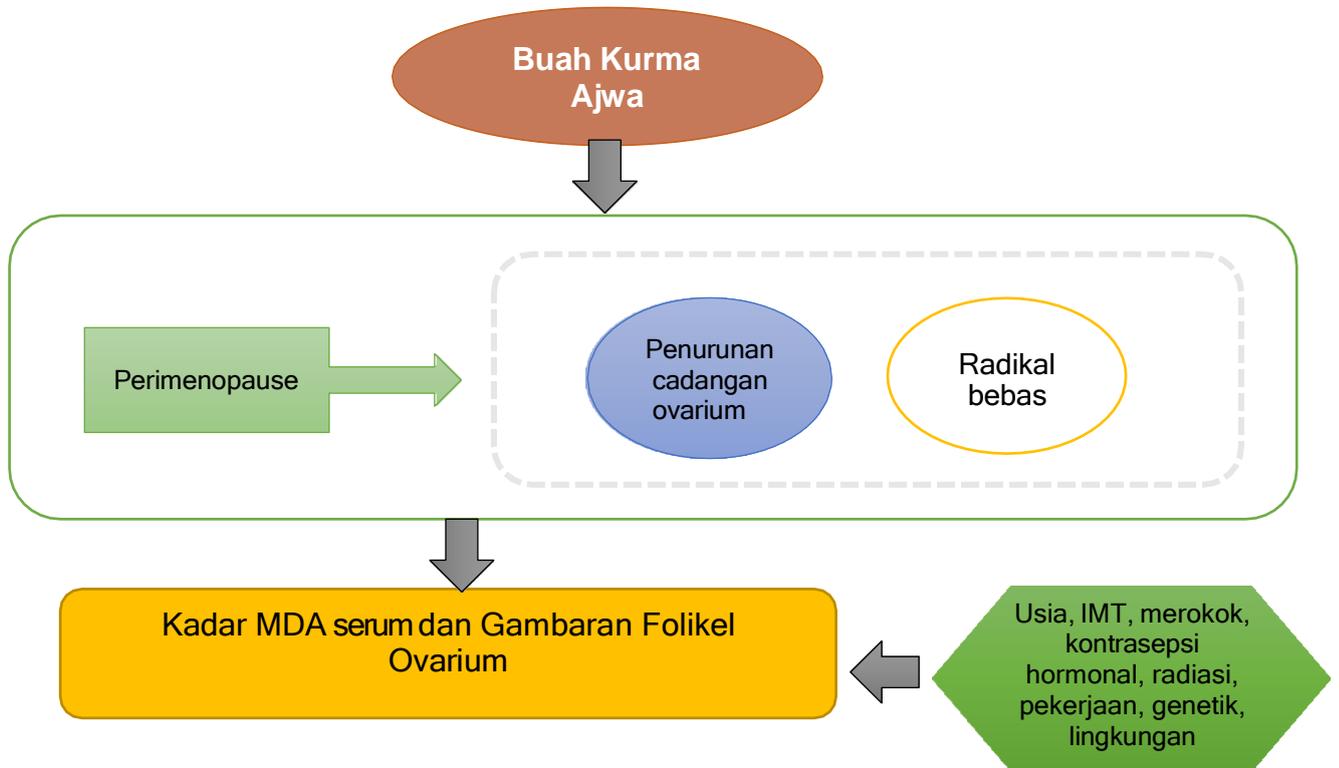
Kurma ajwa yang juga memiliki kandungan quercetin ( $1.219 \pm 0.071$  mg/100g) (Hamad et al., 2015), serta mengandung komponen fenolik dan flavonoid lainnya dianggap potensial untuk memperbaiki kondisi ovarium perempuan perimenopause yang dapat dinilai melalui pengukuran secara langsung terhadap jumlah dan ukuran folikel ovarium dengan USG transvaginal.



## E. Kerangka Teori



## F. Kerangka konsep



### Keterangan :

-  Variabel bebas
-  Variabel tergantung
-  Variabel antara
-  Variabel perancu



## G. Hipotesis Penelitian

1. Hasil pengukuran marker prooksidant ( kadar MDA serum ) pada perempuan perimenopause menurun setelah konsumsi buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*).
2. Hasil pengukuran marker biofisik (gambaran folikel ovarium) pada perempuan perimenopause lebih baik setelah konsumsi buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*).
3. Terdapat hubungan kadar MDA serum dan gambaran folikel ovarium pada perempuan perimenopause yang konsumsi buah kurma ajwa dan tidak konsumsi buah kurma ajwa.

## H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel Penelitian

### 1. Kurma Ajwa

Konsumsi buah kurma ajwa 7 butir (60-70 gram) dalam sehari selama periode penelitian (8 pekan). (HR Al-Bukhari no. 5769 dan Muslim no. 2047, 155, dari Shahabat Sa'ad bin Abu Waqqash).

Kurma Ajwa yang dibudidayakan di kota Al Madina Al-Munawwarah dan dibeli dari distributor kurma "Al Ma'aliy".

### 2. Kadar MDA serum

Kadar MDA diukur dengan cara memeriksa serum plasma subjek. Pengambilan sampel darah dilakukan setelah pasien dipuaskan selama 8 jam. Analisis kadar MDA dilakukan menggunakan metode ELISA dengan menggunakan *Human Malondialdehyde* ELISA KIT Cat. No. HUF103089 merek Assay Genie.



### 3. Gambaran Folikel Ovarium

Gambaran folikel ovarium yang dinilai pada penelitian ini adalah jumlah dan ukuran folikel ovarium menggunakan ultrasonografi transvaginal merek Alpinion Tipe e cube 7 dengan probe transvaginal EC3 10 di fase folikuler awal (hari ke-3 siklus haid). Jumlah folikel ovarium dihitung berdasarkan jumlah folikel yang tampak pada pemeriksaan USG transvaginal pada ovarium kanan dan kiri. Adapun ukuran folikel dinilai dengan mengukur diameter masing-masing folikel (0,2 — 0,9 cm) di ovarium kanan dan kiri, dan dinyatakan dalam satuan cm.

### 4. Perimenopause

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

- a. Onset baru menstruasi dengan pelepasan darah yang deras dan atau lebih lama.
- b. Siklus menstruasi lebih pendek ( $<25$  hari).
- c. Onset baru payudara terasa sakit atau bengkak.
- d. Onset baru *mid-sleep wakening*.
- e. Meningkatnya kram.
- f. Vagina kering.
- g. Berkeringat di malam hari, terutama saat menjelang menstruasi.



- h. Onset baru sakit kepala migrain/peningkatan keparahan migrain.
- i. Onset baru/ peningkatan perubahan suasana hati pramenstruasi.
- j. Peningkatan berat badan tanpa perubahan dalam olahraga atau makan (Prior, 2011) .

5. Usia

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

6. IMT

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

Kriteria Objektif (Corbel et al., 2004):

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

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

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

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

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

7. Merokok

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



8. Kontrasepsi Hormonal

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

9. Molandialdehid (MDA)

Biomarker untuk menilai stres oksidatif dalam satuan mmol/L.

10. Jumlah Folikel :

Total foliker yang tampak di kedua ovarium

11. Ukuran Folikel

Masing-masing foliker diukur ukurannya dalam ( 0,2 – 0,9 cm) satuan sentimeter (cm) dari ovarium kanan dan kiri

