

## ARTIKEL PENELITIAN

# Pengaruh Pemberian Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*) terhadap Kadar Hormon Anti-Mullerian (AMH) dan Gambaran Klinis Perempuan Perimenopause

Farah Ekawati Mulyadi<sup>1,2</sup>, Rosdiana Natzir<sup>3</sup>, Nasrudin Andi Mappaware<sup>4\*</sup>, Suryani As'ad<sup>5</sup>, Andi Wardihan Sinrang<sup>6</sup>, Liong Boy<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Magister Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

<sup>5</sup>Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>6</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>7</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korespondensi: \*nasrudin.nasrudin@umi.ac.id, <sup>5</sup>suryani\_fkuh@yahoo.com

Submisi: 16 Januari 2022; Revisi: 28 April 2023; Penerimaan: 16 Mei 2023

## ABSTRACT

**Background:** Perimenopause is clinically characterized by the appearance of various complaints such as disturbed menstrual cycles, vasomotor symptoms, and mood changes that have an impact on reduced quality of life. The decline in ovarian reserve is thought to be the beginning of this transition which eventually triggers hormonal changes. AMH is used as a marker of ovarian reserve and clinically as a predictive biomarker of menopause. Ajwa dates contain various phytochemicals that have potential to be used to protect primordial follicles from various damage while reducing perimenopause complaints.

**Objective:** This study aimed to analyze the effect of consumption of ajwa dates on AMH levels and clinical features of perimenopausal women.

**Method:** This quasi-experimental study with a pre-post control design was carried out at RSIA Sitti Khadijah I Muhammadiyah Makassar, South Sulawesi, Indonesia, from May to October 2021. This study involved 44 perimenopausal subjects aged 42-48 years who were divided into 2 groups randomly (28 intervention groups, 16 control groups). AMH levels were checked by ELISA method while the clinical features was assessed by clinical examination.

**Results and Discussion:** AMH levels in the intervention group decreased more slowly than the control group ( $0.37 \pm 0.36$  ng/ml vs  $0.55 \pm 0.19$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). Complaints of sleep disturbances, vaginal dryness, and mood changes were better in the intervention group ( $p < 0.05$ ), while complaints of irregular menstrual cycles and hot flushes were not significantly different in either control and intervention groups.

**Conclusion:** AMH levels in the intervention group decreased more slowly than in the control group. The clinical features in the intervention group were better than the control group. Ajwa dates can be a good nutrition in improving the quality of life of perimenopausal women.

**Keywords:** Anti-Mullerian Hormone (AMH); Clinical Features; Ajwa Dates; Perimenopause

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Perimenopause secara klinis ditandai dengan munculnya berbagai keluhan seperti siklus haid yang terganggu, gejala vasomotor dan perubahan mood yang berdampak pada berkurangnya kualitas hidup. Penurunan cadangan ovarium dianggap sebagai awal periode transisi ini yang akhirnya memicu perubahan hormonal. AMH digunakan sebagai penanda cadangan ovarium dan secara klinis sebagai biomarker prediktif menopause. Buah kurma ajwa mengandung berbagai fitokimia yang potensial digunakan untuk melindungi folikel primordial dari berbagai kerusakan sekaligus mengurangi keluhan perimenopause.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek konsumsi buah kurma ajwa terhadap kadar AMH dan gambaran klinis perempuan perimenopause.

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

**Hasil dan Pembahasan:** Kadar AMH pada kelompok intervensi menurun lebih lambat dibanding kelompok kontrol ( $0,37 \pm 0,36$  ng/ml vs  $0,55 \pm 0,19$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). Keluhan gangguan tidur, kekeringan vagina, dan perubahan *mood* kondisinya lebih baik pada kelompok intervensi ( $p < 0,05$ ), sedangkan keluhan siklus menstruasi yang tidak teratur dan keluhan *hot flush* tidak berbeda bermakna baik pada kelompok kontrol maupun intervensi.

**Kesimpulan:** Kadar AMH pada kelompok intervensi menurun lebih lambat dibanding kelompok kontrol. Gambaran klinis pada kelompok intervensi lebih baik dibanding kelompok kontrol. Buah kurma ajwa dapat menjadi nutrisi baik dalam memperbaiki kualitas hidup perempuan perimenopause.

**Kata Kunci:** Anti-Mullerian Hormone (AMH); Gambaran Klinis; Kurma Ajwa; Perimenopause

## PENDAHULUAN

Perimenopause oleh WHO (World Health Organization) didefinisikan sebagai periode (2-8 tahun) sebelum menopause dan periode satu tahun setelah menstruasi terakhir, akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium<sup>1</sup>. Beberapa perempuan bisa mengalami berbagai keluhan pada periode transisi ini, baik berupa perubahan siklus menstruasi, *hot flashes*, kekeringan pada vagina, penurunan libido, migrain, perubahan *mood* dan pola tidur<sup>2,3</sup>. Keluhan-keluhan ini dapat secara nyata mengganggu kualitas hidup seorang perempuan. Sekitar 80-90% perempuan bahkan akan datang ke penyedia layanan kesehatan untuk mendapatkan nasihat tentang cara mengatasi gejala menopause terutama keluhan yang terkait gejala vasomotor<sup>4</sup>.

Perubahan hormon menandai periode transisi menopause ini, tetapi dapat sangat bervariasi dan tidak selalu berkorelasi dengan gejala klinis. Sebagai contoh, FSH seringkali (tetapi tidak selalu) didapatkan meningkat bahkan sebelum timbulnya ketidakaturan siklus menstruasi, kadang-kadang bahkan 10 tahun sebelum permulaan transisi menopause<sup>3</sup>. Adapun gejala vasomotor tampaknya terkait dengan fluktuasi tak terduga kadar estrogen yang terjadi selama periode perimenopause serta penurunan kadar setelah menopause<sup>5</sup>. Perempuan yang mengalami keluhan *hot flashes* sedang hingga berat juga dikaitkan dengan adanya keluhan insomnia, tidur terfragmentasi dan anxietas<sup>6</sup>.

Siklus reproduksi perempuan melibatkan sistem umpan balik yang rumit antara otak, kelenjar pituitari, dan saluran reproduksi. Hipotalamus mensintesis dan melepaskan *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dari neuron GnRH. GnRH memberi sinyal ke kelenjar pituitari anterior untuk mensintesis dan mengeluarkan hormon gonadotropin perangsang folikel (FSH) dan hormon *luteinizing* (LH) ke dalam aliran darah. Folikel ovarium yang belum matang mengalami berbagai tahap perkembangan membentuk folikel yang tumbuh. Setelah kumpulan folikel habis secara alami dari waktu ke waktu, menopause pun terjadi. Serangkaian perubahan yang kompleks dalam neuroendokrin dan sinyal neurotransmitter yang melibatkan neuron GnRH hipotalamus dan perubahan glutamatergic, GABAergic, dan pensinyalan monoaminergik,

kemungkinan memainkan peran dalam tahap awal transisi ke keadaan penuaan reproduktif<sup>7</sup>. Namun, berkurangnya cadangan ovarium dianggap faktor terpenting yang memediasi laju transisi menopause ini. Apa yang paling bertanggung jawab terhadap penurunan cadangan ovarium masih diperdebatkan. Banyak penelitian telah mendokumentasikan bahwa stres oksidatif adalah pendorong utama proses penuaan ovarium dan mendorong perkembangan etiologi terkait penuaan ovarium lainnya, seperti pemendekan telomer, disfungsi mitokondria, apoptosis, dan peradangan<sup>8</sup>, yang kemudian dianggap menjadi penyebab berkurangnya cadangan ovarium. Penilaian secara langsung terhadap cadangan ovarium sulit untuk dilakukan untuk itu perlu penanda yang dapat secara akurat menggambarkan kondisi cadangan ovarium tersebut.

Dalam dekade terakhir, hormon anti-Mullerian (AMH) ditemukan sebagai penanda penting cadangan ovarium dan secara klinis digunakan sebagai biomarker prediktif terjadinya menopause<sup>9</sup>. AMH, turunan *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ), diproduksi oleh sel granulosa dari folikel kecil di ovarium dan terdeteksi di sirkulasi perifer. Konsentrasi serum AMH menurun dari waktu ke waktu pada wanita normoovulatori muda, sedangkan penanda lain yang terkait dengan penuaan ovarium tidak berubah<sup>10</sup>. Konsentrasi AMH berkorelasi dengan jumlah folikel antral dan usia, dan karenanya digunakan sebagai indikator cadangan ovarium<sup>11,12,13,14</sup>. Hormon ini memodulasi dua langkah pengaturan follikulogenesis, yakni menghambat aktivasi folikel primordial dan menurunkan sensitivitas folikel antral kecil terhadap FSH<sup>10</sup>.

Terapi hormon terutama dipertimbangkan untuk menghilangkan gejala menopause pada wanita pascamenopause. Namun, terapi pengganti hormon ini bukan tanpa risiko. Nyatanya, terapi sulih hormon meningkatkan potensi risiko trombotik, infark serebral dan kanker payudara<sup>15</sup>. Oleh karena itu, penggunaan pengobatan komplementer dan alternatif menjadi pilihan, salah satu yang potensial untuk dimanfaatkan adalah buah kurma ajwa. Buah kurma telah dikonsumsi di negara Arab dan daerah sekitarnya sejak dahulu kala sebagai sumber nutrisi esensial. Dalam hadist sahih disebutkan

bahwa Rasulullah SAW bersabda, “Barang siapa mengkonsumsi tujuh butir kurma Ajwa pada pagi hari, maka pada hari itu ia tidak akan terkena racun maupun sihir” (HR. Bukhari dan Muslim). Kurma ajwa kaya akan kandungan fitokimia seperti fenolik (22,11 mg/100 g), flavonoid (2,78 mg/100 g) maupun mikronutrien yang dapat berperan sebagai antioksidan alami untuk memodulasi stress oksidatif yang terjadi pada proses penuaan ovarium<sup>16</sup>. Beberapa penelitian terdahulu juga sudah mengkonfirmasi adanya efek antioksidan maupun antiinflamasi dari buah kurma ajwa<sup>17,18,19,20,21</sup>. Selain itu, diketahui bahwa buah kurma juga mengandung fitoestrogen seperti daidzein, formononetin, glycitein, genistein, pinoresinol, matairesinol, lariciresinol, coumesterol dan secoisolariciresinol<sup>22</sup>. Fitoestrogen adalah senyawa alami yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan memberikan beragam efek estrogenik yang diharapkan bermanfaat untuk mengatasi gejala perimenopause tanpa menimbulkan efek samping yang berarti. Oleh karena itu, studi ini kami lakukan untuk mengevaluasi efek konsumsi buah kurma ajwa terhadap kadar AMH, biomarker cadangan ovarium, perempuan perimenopause, sekaligus untuk mengevaluasi efek konsumsi buah kurma Ajwa dalam mengurangi keluhan perimenopause.

## METODE

**Desain Penelitian.** Studi ini merupakan penelitian quasi eksperimental dengan desain *pre-post* kontrol yang dilaksanakan di RS Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, pada bulan Mei sampai Oktober 2021, dan telah memperoleh persetujuan etik penelitian terhadap manusia dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Hasanuddin dengan nomor surat 330/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

**Kriteria Inklusi dan Eksklusi.** Kriteria inklusi meliputi (1) perempuan berusia 42-48 tahun, (2) menikah, (3) belum menopause, (4) jumlah paritas  $\geq 1$ , (5). Bersedia menjadi subjek dan menandatangani pernyataan kesediaan menjadi responden (*informed consent*). Adapun kriteria eksklusinya adalah sebagai berikut (1) kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl, (2) memiliki riwayat gangguan ovarium (PCOS) atau riwayat operasi ovarium, (3) merokok, (4)

menggunakan kontrasepsi hormonal, (5) menderita penyakit menular kronis (misalnya TBC, malaria), (6) menderita penyakit degeneratif tidak menular (kanker, gagal ginjal kronis, dan diabetes mellitus).

**Prosedur.** Semua peserta diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat dan prosedur penelitian secara rinci dan masing-masing subjek akan dimintai persetujuan tertulis. Skiring meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pengukuran indeks massa tubuh (IMT), pengukuran kadar gula darah puasa, dan USG transvaginal dilakukan untuk menentukan subjek yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian secara acak sederhana dimasukkan ke dalam kelompok intervensi (n=28) dan kelompok kontrol (n=16).

Subyek pada kelompok intervensi mengkonsumsi 7 buah kurma ajwa (dengan berat 60-80 gr/7 buah kurma) setiap pagi sebelum sarapan selama 8 minggu. Empat puluh sembilan kurma ajwa dikemas ke dalam 7 plastik kemasan berlabel (masing-masing berisi 7 buah kurma ajwa) diberikan per minggu untuk setiap subjek dalam kelompok intervensi. Mereka juga menerima lembar catatan harian untuk mencatat asupan harian kurma ajwa selama 8 minggu. Sementara subjek pada kelompok kontrol tidak diperbolehkan mengkonsumsi kurma ajwa sama sekali selama periode penelitian. *Food recall* 24 jam dilakukan pada semua subjek baik kelompok intervensi maupun kelompok kontrol.

**Pengambilan sampel.** Sampel darah (3 ml darah vena) diambil dua kali untuk semua subjek, baik pada kelompok kontrol maupun intervensi setelah puasa 8 jam. Pengambilan sampel pertama dilakukan pada awal penelitian yakni pada hari ke-3 siklus menstruasi dan yang kedua pada 8 minggu setelah pengambilan sampel darah pertama. Kadar AMH serum diperiksa dengan metode ELISA menggunakan kit dari BT Lab (nomor katalog E1052Hu), dengan sensitivitas 0.01ng/ml dan range nilai 0.05-15ng/ml. Adanya keluhan terkait siklus menstruasi yang tidak teratur, *hot flushes*, gangguan tidur, kekeringan vagina, dan perubahan *mood* diketahui melalui pemeriksaan klinis terhadap subjek penelitian yang dilakukan pada awal penelitian dan setelah 8 minggu masa intervensi.

**Analisis statistik.** Seluruh data dinyatakan dalam rerata $\pm$ SD. Perbandingan selisih perubahan kadar

AMH antara kelompok intervensi dan kontrol diuji menggunakan uji t tidak berpasangan. Perbandingan keluhan sebelum dan setelah intervensi dianalisis menggunakan uji McNemar. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan software SPSS 26.0.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografik subjek penelitian pada kelompok intervensi maupun kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan

signifikan antara kedua kelompok dalam hal usia, tekanan darah, IMT maupun paritas.

Penurunan kadar AMH pada kelompok intervensi adalah sebesar  $0,37 \pm 0,36$  ng/ml sedangkan pada kelompok kontrol  $0,55 \pm 0,19$  ng/ml yang berdasarkan uji statistik terbukti bahwa penurunan kadar AMH antara kedua kelompok berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dimana penurunan kadar AMH pada kelompok intervensi lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

**Tabel 1. Distribusi Frekuensi Responden berdasarkan Karakteristik Individu dan Perilaku**

Variabel		Kelompok Intervensi (n=28)	Kelompok Kontrol (n=16)	p-value
Usia <sup>a</sup> (tahun)		44.79±2.28	44.69±2.24	0.719 <sup>c</sup>
Tekanan Darah <sup>a</sup> (mmHg)	Sistolik	118.57±10.79	121.25±13.60	0.849 <sup>c</sup>
	Diastolik	81.07±7.37	80.00±12.65	0.776 <sup>c</sup>
IMT <sup>b</sup>	Underweight	2 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0.384 <sup>c</sup>
	Normal	5 (17,9 %)	3 (18,8 %)	
	Overweight	4 (14,3 %)	7 (43,8 %)	
	Obesitas I	13 (46,4 %)	5 (31,2 %)	
	Obesitas II	4 (14,3 %)	1 (6,2 %)	
Paritas <sup>b</sup>	Primipara	4 (14,3 %)	4 (25 %)	0.310 <sup>d</sup>
	Multipara	24 (85,7 %)	12 (75 %)	

<sup>a</sup>Mean ± Standar Deviasi, <sup>b</sup>Frekuensi (%), <sup>c</sup>Uji Mann-Whitney, <sup>d</sup>Uji Fisher, <sup>e</sup>Uji Chi Square

**Tabel 2. Perbandingan Perubahan Kadar AMH Serum pada Kelompok Intervensi dan Kelompok Kontrol**

Kelompok	Kadar AMH (ng/ml) <sup>a</sup>		Rerata Penurunan Kadar AMH <sup>a</sup>	p-value <sup>b</sup>
	Sebelum	Sesudah		
Intervensi	1,52 ± 0,39	1,15 ± 0,56	0,37 ± 0,36	0,041
Kontrol	1,24 ± 0,22	0,69±0,25	0,55 ± 0,19	

<sup>a</sup>Mean ± Standar Deviasi, <sup>b</sup>Uji t tidak berpasangan,  $p < 0,05$  signifikan secara statistic

**Tabel 3. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Siklus Menstruasi tidak Teratur**

Kelompok	Keluhan Siklus Menstruasi Tidak Teratur	Keluhan Siklus Menstruasi Tidak Teratur				p-value
		Sebelum intervensi		Setelah intervensi		
		n	%	n	%	
Intervensi	Tidak ada	11	39,3	14	50	0,375
	Ada	17	60,7	14	50	
Kontrol	Tidak ada	4	25	4	25	1,000
	Ada	12	75	12	75	

**Tabel 4. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Hot Flush**

Kelompok		Keluhan Hot Flush				p-value
		Sebelum intervensi		Setelah intervensi		
		n	%	n	%	
Intervensi	Tidak ada	15	53,6	20	71,4	0,063
	Ada	13	46,4	8	28,6	
Kontrol	Tidak ada	7	43,8	8	50	1,000
	Ada	9	56,2	8	50	

**Tabel 5. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Gangguan Tidur**

Kelompok		Keluhan Gangguan Tidur				p-value
		Sebelum intervensi		Setelah intervensi		
		n	%	n	%	
Intervensi	Tidak ada	8	28,6	26	92,9	<0,001
	Ada	20	71,4	2	7,1	
Kontrol	Tidak ada	5	31,3	6	37,5	1,000
	Ada	11	68,7	10	62,5	

**Tabel 6. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Vagina Kering**

Kelompok		Keluhan Vagina Kering				p-value
		Sebelum intervensi		Setelah intervensi		
		n	%	n	%	
Intervensi	Tidak ada	10	35,7	26	92,9	<0,001
	Ada	18	64,3	2	7,1	
Kontrol	Tidak ada	7	43,8	6	37,5	1,000
	Ada	9	56,2	10	62,5	

**Tabel 7. Analisis Bivariat Uji McNemar Pemberian Buah Kurma Ajwa terhadap Keluhan Perubahan Mood**

Kelompok		Keluhan Perubahan Mood				p-value
		Sebelum intervensi		Setelah intervensi		
		n	%	n	%	
Intervensi	Tidak ada	14	50	24	85,7	<0,001
	Ada	14	50	4	14,3	
Kontrol	Tidak ada	7	43,8	8	50	1,000
	Ada	9	56,2	8	50	

Analisis bivariat menggunakan uji McNemar terhadap keluhan gangguan tidur, kekeringan vagina, dan perubahan mood membaik dengan pemberian buah kurma Ajwa selama 8 minggu masing-masing dengan nilai signifikansi  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , dan  $p = 0,002$ , sedangkan keluhan siklus menstruasi yang tidak teratur tidak berbeda bermakna secara statistik setelah konsumsi buah kurma ajwa ( $p = 0,063$ ), begitu

pula dengan keluhan hot flush ( $p = 0,063$ ). Pada kelompok kontrol tidak terdapat perubahan yang signifikan setelah periode 8 minggu untuk semua keluhan ( $p = 1,000$ )

Penurunan kadar AMH yang terjadi pada kedua kelompok dalam interval waktu 8 minggu sesuai dengan teori bahwa AMH yang menggambarkan kondisi cadangan ovarium akan menurun sesuai

pertambahan waktu (usia)<sup>23,24</sup>. Akan tetapi, adanya temuan bahwa penurunan kadar AMH pada kelompok intervensi yang lebih sedikit dibandingkan penurunan kadar AMH pada kelompok kontrol mendukung hipotesis kami terkait adanya pengaruh buah kurma ajwa untuk mencegah kerusakan folikel primordial ovarium sehingga menghambat berkurangnya cadangan ovarium dimana kadar AMH sebagai indikatornya.

Mekanisme bagaimana kurma ajwa dapat menghambat penurunan kadar AMH belum diketahui secara pasti, namun diduga melalui perannya sebagai antioksidan dan antiinflamasi potensial yang dapat mengurangi aktivitas radikal bebas serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi yang merusak dan menurunkan cadangan ovarium. Studi lain juga telah membuktikan manfaat suplementasi antioksidan eksogen terhadap fungsi reproduksi wanita, dimana didapatkan bahwa pasien AMA (*advance maternal aged*, dengan usia  $\geq 39$  tahun) yang diberi suplementasi antioksidan memiliki hasil reproduksi yang menjanjikan dan sebanding dengan kelompok kontrol yang lebih muda<sup>25</sup>. Bahkan penelitian lain oleh Dijazi, *et al* tahun 2020 pernah melaporkan peningkatan AMH pada uji kontrol acak manfaat suplementasi selenium dan vitamin E terhadap cadangan ovarium pada pasien dengan *premature ovarian insufficiency*. Penelitian ini mendokumentasikan bahwa suplementasi 200  $\mu\text{g}$  selenium dan 400 units vitamin E dapat meningkatkan cadangan ovarium, terbukti dengan peningkatan jumlah folikel antral dan kadar AMH secara signifikan pada kelompok intervensi<sup>26</sup>. Hasil ini mendukung temuan yang kami peroleh, karena analisis terhadap kandungan mineral kurma ajwa juga telah mengungkap adanya kandungan selenium sebesar 0,24 – 0,4 mg/100g buah kurma ajwa<sup>27</sup>. Selenium berperan membentuk struktur enzim selenoprotein GPX1 yang merupakan salah satu kofaktor penting dalam enzim antioksidan. Enzim ini di ovarium terakumulasi dalam sel granulosa folikel yang sehat dan besar, tetapi tidak ditemukan pada folikel kecil dan atretik<sup>28</sup>. Peranan protektif kurma ajwa terhadap ovarium dapat pula disebabkan oleh kandungan quercetin ( $1.219 \pm 0.071$  mg/100g)<sup>16</sup>. Quercetin, merupakan bentuk bioaktif flavonoid dan memiliki manfaat biologis yang luas termasuk

efek antioksidan, anti-inflamasi, antiapoptosis, dan merangsang biogenesis mitokondria<sup>8,29</sup>.

Berkenaan dengan bagaimana gejala perimenopause bisa berkurang dengan konsumsi buah kurma Ajwa masih perlu penelitian lebih lanjut. Diketahui bahwa seiring bertambahnya usia tingkat antioksidan dalam tubuh menurun menyebabkan seseorang rentan terhadap berbagai penyakit terkait usia. Penurunan pertahanan antioksidan ini, pada perempuan perimenopause diikuti berkurangnya estrogen dalam sistem reproduksi wanita yang berdampak pada munculnya berbagai gejala perimenopause. Bagi lingkaran yang tak putus, penurunan estrogen justru meningkatkan tingkat stres oksidatif dalam tubuh. Pada konsentrasi rendah, estrogen memiliki efek seperti pro-oksidan, terutama ketika struktur kimianya mengandung katekol. Efek ini menimbulkan kerusakan materi genetik, pembentukan DNA adisi, dan oksidasi basa<sup>30</sup>. Hal ini menunjukkan adanya peluang untuk pemanfaatan antioksidan dalam mengurangi gejala perimenopause. Sebuah studi melaporkan bahwa pemberian suplementasi antioksidan berupa vitamin C dan E telah terbukti mengurangi intensitas dan jumlah *hot flashes* melalui perbaikan fungsi adrenal yang memungkinkan peningkatan produksi hormon, khususnya estrogen<sup>31</sup>.

Bertahun-tahun sebelum menstruasi terakhir, fungsi ovarium mulai menurun dan kadar estrogen berfluktuasi secara dramatis<sup>32</sup> menyebabkan pada transisi perimenopause ketidakteraturan siklus menjadi hal yang umum ditemui. Pada masa transisi menopause dini, umumnya didapatkan siklus dengan interval pendek (kurang dari 21 hari), sedangkan siklus berinterval panjang (lebih dari 36 hari) terjadi kemudian dalam masa transisi akhir<sup>3</sup>. Konsumsi buah kurma ajwa tidak memberikan perbaikan secara signifikan terhadap keluhan siklus menstruasi yang tidak teratur. Konsumsi kurma ajwa juga tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap keluhan *hot flush*. Meskipun mekanisme yang tepat untuk *hot flush* tidak diketahui, reseptor serotonin di hipotalamus terlibat dalam termoregulasi. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan kadar serotonin, yang menyebabkan peningkatan regulasi reseptor serotonin. Hal ini meningkatkan pelepasan serotonin

dan norepinefrin dan meningkatkan stimulasi pada hipotalamus, yang kemudian menurunkan suhu set poin dalam nukleus termoregulasi dan menghasilkan fungsi tubuh untuk mendinginkan tubuh dengan pengeluaran keringat<sup>33</sup>.

Pada penelitian kami 92,9% subjek mengeluh adanya kesulitan tidur. Studi yang melibatkan perempuan multietnis di seluruh dunia menemukan bahwa 37% perempuan usia antara 40 dan 55 tahun melaporkan kesulitan tidur, dengan tingkat tertinggi tercatat pada wanita Kaukasia dan Hispanik<sup>34</sup>. Gangguan tidur sangat berhubungan dengan gejala vasomotor dan psikologis, selain faktor gaya hidup yang berhubungan dengan stres dan kesehatan. Dengan keluhan vasomotor berat, seorang perempuan lebih mungkin melaporkan insomnia. Namun gejala vasomotor saja tidak menjelaskan semua perubahan tidur selama perimenopause. Kadar hormon tidak berhubungan dengan gangguan tidur. Adanya gangguan tidur sebelum periode transisi ini menjadi salah satu prediktor memburuknya gejala tidur selama menopause<sup>34</sup>. Masalah tidur justru cenderung lebih stabil dan membaik ketika seorang perempuan memasuki periode pascamenopause<sup>35</sup>. Gangguan tidur dikaitkan dengan perubahan *mood*, sementara itu perubahan *mood* selama periode perimenopause tampaknya sangat mempengaruhi kualitas hidup seorang perempuan<sup>3</sup>. Studi kami menemukan 50% subjek mengeluhkan adanya perubahan *mood* sejak memasuki usia 40-45. Penelitian kami menunjukkan bahwa konsumsi kurma ajwa 7 butir per hari selama 8 minggu mengurangi keluhan gangguan tidur maupun masalah perubahan *mood*.

Kekeringan vagina, atrofi dan gejala terkait seperti dispareunia dan keluhan terkait saluran kemih umum terjadi pada pascamenopause, mempengaruhi 1/3 hingga 1/2 perempuan atau lebih<sup>36</sup>. Gejala juga dapat timbul sejak perimenopause. Studi kohort SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*) mencatat penurunan fungsi seksual yang dilaporkan mulai terjadi sekitar 20 bulan sebelum menstruasi terakhir, dengan tingkat penurunan terbesar dalam akhir perimenopause dan penurunan yang lebih lambat pada pascamenopause<sup>37</sup>. Gejala-gejala ini, secara kolektif disebut sindrom genitourinari

menopause dan berhubungan dengan penurunan kandungan kolagen dan elastin, penipisan epitel, dan peningkatan pH vagina yang berhubungan dengan penurunan estrogen<sup>38</sup>. Konsumsi buah kurma ajwa memberikan manfaat dalam mengurangi keluhan kekeringan vagina. Penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang mendasari masih dibutuhkan, tetapi efek ini diduga melalui kandungan phytoestrogen pada buah kurma ajwa.

Pada penelitian kami semua subjek mengetahui dan secara sadar mengkonsumsi kurma yang disediakan, sehingga perbaikan pada gejala perimenopause yang dilaporkan bisa saja dipengaruhi adanya keyakinan terhadap intervensi yang diberikan. Regresi alami gejala perimenopause juga dapat berkontribusi pada temuan ini. Penelitian lebih lanjut yang menggunakan uji acak *double blind* bisa mengevaluasi kemanjuran intervensi dengan lebih baik.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Kadar AMH pada kelompok intervensi menurun lebih lambat dibanding kelompok kontrol. Gambaran klinis pada kelompok intervensi lebih baik dibanding kelompok kontrol. Buah kurma ajwa dapat menjadi nutrisi yang baik dalam memperbaiki kualitas hidup perempuan perimenopause. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang mengkombinasikan pengukuran kadar AMH dengan evaluasi terhadap kondisi ovarium melalui pemeriksaan ultrasonografi sehingga dapat memberi gambaran mengenai cadangan ovarium dengan lebih akurat serta pengukuran kadar stress oksidatif dan mediator proinflamasi untuk membuktikan hipotesis terkait mekanisme yang mendasari efek buah kurma ajwa dalam menghambat penuaan reproduksi perempuan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cheung AM, Chaudhry R, Kapral M, Jackevicius C, Robinson G. Perimenopausal and Postmenopausal Health. *BMC Womens Health*. 2004; 4(Suppl 1): S23. doi:10.1186/1472-6874-4-s1-s23
2. Prior JC. [Frontiers in Bioscience S3, January 1, 2011] The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift Jerilynn C Prior, Christine L Hitchcock. *Front Biosci*. Published online 2011: 474-486.

3. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obs Gynecol*. 2018;61(3):419-432. doi:10.1097/GRF.0000000000000389. Management
4. Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. Published online 2009: 1133-1144.
5. Deecher DC, Dorries K. Review Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Art Womans Ment Heal*. 2007; 10(December): 247-257. doi:10.1007/s00737-007-0209-5
6. Elizarraraz NLA, E F-R, JA H-M, JM M-H. Neuropeptide Y, anti-mullerian and reproductive hormones and their relationship with vasomotor symptoms in menopausal transition. *Obstet Gynecol Int J*. 2018; 9(4): 288-294. doi:10.15406/ogij.2018.09.00349
7. Koebele S V, Bimonte-nelson HA. Maturitas Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research. *Maturitas*. 2016; 87: 5-17. doi:10.1016/j.maturitas.2016.01.015
8. Yang L, Chen Y, Liu Y, Xing Y, Miao C, Zhao Y. The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging. *Front Pharmacol*. 2021; 11(January): 1-19. doi:10.3389/fphar.2020.617843
9. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(October):3593-3600. doi:10.1210/jc.2018-00724
10. De Vet A, Laven JSE, De Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002; 77(2): 357-362. doi:10.1016/S0015-0282(01)02993-4
11. Hansen KR, Ph D, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB, D M. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011; 95(1): 170-175. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.006
12. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 2014(31): 213-220. doi:10.1007/s10815-013-0149-0
13. Kruszyńska A, Słowińska-szrednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Menopause Rev*. 2017; 16(2): 47-50.
14. Lee Y, Chung HW, Jeong K, et al. Association between cadmium and anti-Müllerian hormone in premenopausal women at particular ages. Published online 2018: 1-6.
15. Mi Young Kim; Seung Do Aeli Ryu. Is Complementary and Alternative Therapy Effective for Women in the Climacteric Period? *J Menopausal Med*. 2015; 21(1): 28-35.
16. Hamad I, Abdelgawad H, Jaouni S Al, et al. Metabolic Analysis of Various Date Palm Fruit (*Phoenix dactylifera* L.) Cultivars from Saudi Arabia to Assess Their Nutritional Quality. *Molecules*. 2015; 20(June): 13620-13641. doi:10.3390/molecules200813620
17. Nair MG. Antioxidant and Anti-inflammatory Assays Confirm Bioactive Compounds in Ajwa Date Fruit. *J Agric Food Chem*. 2013; XXXX(XXX): XXX-XXX. doi:dx.doi.org/10.1021/jf401371v | *J. Agric. Food Chem*
18. Rahmani AH, Aly SM, Ali H, Babiker AY, Srikar S, Amjad A. Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-tumour activity. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(3): 483-491.
19. Royani I, As'ad S, Mappaware NA, Hatta M, Rabia. Effect of Ajwa Dates Consumption to Inhibit the Progression of Preeclampsia Threats on Mean Arterial Pressure and Roll-Over Test. *Biomed Res Int*. 2019; 2019. doi:10.1155/2019/2917895
20. Younas A, Naqvi SA, Khan MR, et al. Functional food and nutra-pharmaceutical perspectives of date (*Phoenix dactylifera* L.) fruit. *J Food Biochem*. 2020; 44(9): 1-18. doi:10.1111/jfbc.13332
21. Saleh EA, Tawfik MS, Abu-Tarboush HM. Phenolic Contents and Antioxidant Activity of Various Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruits from Saudi Arabia. *Food Nutr Sci*. 2011; 02(10): 1134-1141. doi:10.4236/fns.2011.210152
22. Idowu AT, Igiehon OO, Adekoya AE. Dates palm fruits: A review of their nutritional components, bioactivities and functional food applications. *AIMS Agric Food*. 2020; 5(September): 734-755. doi:10.3934/agrfood.2020.4.734
23. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, Gracia CR. Contribution of the rate of change of antimüllerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2012; 98(5): 1254-1259.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1139
24. Moslehi N, Mirmiran P, Azizi F, Tehrani FR. Do dietary intakes influence the rate of decline in anti-Müllerian hormone among eumenorrheic women? A population-based prospective investigation. *Nutr J*. 2019; 18(83): 1-9.
25. Katz-Jaffe MG, Lane SL, Parks JC, McCallie BR, Makloski R, Schoolcraft WB. Antioxidant Intervention Attenuates Aging-Related Changes in the Murine Ovary and Oocyte. *Life*. 2020; 250(10): 1-14.
26. Dizaji F, Mojgan M, Parviz S, Alizadeh M, Oskouei S. The effect of selenium and vitamin E supplementation on anti-Müllerian hormone and antral follicle count in infertile women with occult premature ovarian insufficiency: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2021; 56(January 2021):



102533. doi:10.1016/j.ctim.2020.102533
27. Al-Farsi MA, Lee CY. Nutritional and functional properties of dates: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008; 48(10): 877-887. doi:10.1080/10408390701724264
  28. Ceko MJ, Harris HH, Hummertsch K, Rodgers RJ. Trace Elements in Ovaries : Measurement and Physiology. *Biol Reprod.* 2016; 94(4): 86,1-14. doi:10.1095/biolreprod.115.137240
  29. Xu D, Hu M, Wang Y, Cui Y. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules.* 2019; 24(1123): 1-15. doi:10.3390/molecules24061123
  30. Wang Z, Chandrasena ER, Yuan Y, et al. Redox Cycling of Catechol Estrogens Generating Apurinic/ Apyrimidinic Sites and 8-oxo-Deoxyguanosine via Reactive Oxygen Species Differentiates Equine and Human Estrogens. 2011; 23(8): 1365-1373. doi:10.1021/tx1001282.Redox
  31. Agarwal A, Doshi S. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health.* 2013; 4(3): 140. doi:10.4103/0976-7800.118990
  32. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med.* 2005; 118(12B): 8-13. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.008
  33. Berendsen HHG. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas.* 2000; 36: 155-164.
  34. Kravitz HM, Joffe H. Sleep During the Perimenopause: A SWAN Story. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2012; 38(3): 567-586. doi:10.1016/j.ogc.2011.06.002. Sleep
  35. Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, et al. Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep.* 2018; 3(3): 235-250. doi:10.1007/s40675-017-0084-1.Sleep
  36. Santoro N, Komi J. Prevalence and Impact of Vaginal Symptoms among Postmenopausal Women. *J Sex Med.* 2009; 6: 2133-2142. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x
  37. Avis NE, Colvin A, Karlamangla AS, et al. Change in Sexual Functioning Over the Menopause Transition: Results from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2018; 24(4): 379-390. doi:10.1097/GME.0000000000000770.Change
  38. Kim H, Kang S, Chung Y, Kim J, Kim M. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med.* 2015; 21: 65-71.