

TESIS

**PENUAAN OVARIUM PADA WANITA TRANSISI
MENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE:
KAJIAN PADA *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN
*ANTI MULLERIAN HORMONE***



**ARIPIN SYARIFUDIN
04023722429001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

TESIS

PENUAAN OVARIUM PADA WANITA TRANSISI MENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE: KAJIAN PADA *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN *ANTI MULLERIAN HORMONE*

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Subspesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi**



**ARIPIN SYARIFUDIN
04023722429001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS OBSTETRI GINEKOLOGI
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI DAN REPRODUKSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

PENUAAN OVARIUM PADA WANITA TRANSISI MENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE: KAJIAN PADA *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN *ANTI MULLERIAN HORMONE*

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Subspesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi

Oleh:

ARIPIN SYARIFUDIN
0402372229001

Palembang, September 2025

Disetujui oleh:
Pembimbing I

Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIDN. 8827330017

Pembimbing II

dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 19720721 2002212 2 006

Pembimbing III

Dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 19600915 1989031 001

Pembimbing IV

DR. dr. Phev Liana, Sp.PK, Subsp.I.K(K)
NIDN. 003088102

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi

Prof.ultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Castradinata, Sp. O. G, Subsp.Onk, MARS. S.H.
NIP. 19681018 199603 1002

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa DISERTASI ini dengan judul “Penuaan Ovarium Pada Wanita ransisi Menopause dan Pascamenopause: Kajian Pada *Tumor Necrosis Factor-Alpha* dan *Anti Mullerian Hormone*”. telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 September 2024

Palembang, September 2025
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa DISERTASI

Ketua

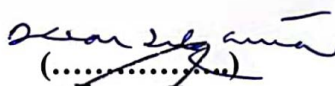
1. Dr. dr. Rizani Amran, Sp. O. G, Subsp. F.E.R
NIDN 8827330017



(.....)

Anggota

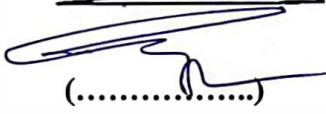
2. dr. Iskandar Zulqarnain, Sp. O. G, Subsp. F.E.R
NIDN 8886330017
3. Prof. Dr. dr. Noor Pramono K., M.Med.Sc, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIDK 8897401019
4. Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp. O. G, Subsp. F.E.R
NIDK 8817230017
5. dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031001



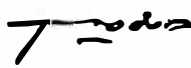
(.....)



(.....)



(.....)



(.....)

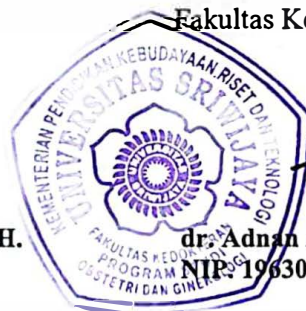
Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Koordinator Program Pendidikan
Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, MARS. S.H.
NIP. 19681018 199603 1 002



dr. Adnan Ahadi, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP. 19630619 198903 1 002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Aripin Syarifudin, Sp.O.G

NIM : 04023722429001

Judul : Penuaan Ovarium Pada Wanita ransisi Menopause dan Pascamenopause:
Kajian Pada *Tumor Necrosis Factor-Alpha* dan *Anti Mullerian Hormone*

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

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



Palembang, September 2025



dr. Aripin Syarifudin, Sp.O.G

ABSTRAK

PENUAAN OVARIUM PADA WANITA TRANSISI MENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE: KAJIAN PADA *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN *ANTI MULLERIAN HORMONE*

Latar Belakang : Menopause adalah langkah terakhir dalam proses yang disebut sebagai penuaan ovarium. Penurunan jumlah folikel yang berkaitan dengan usia menentukan timbulnya ketidakaturan siklus dan berhentinya menstruasi. Menurunnya jumlah folikel antral seiring bertambahnya usia mengakibatkan peningkatan kadar FSH secara bertahap, diikuti oleh tahap selanjutnya berupa ketidakaturan siklus yang nyata. Penurunan bertahap dalam ukuran kelompok folikel antral paling baik diwakili oleh penurunan kadar hormon anti-Mullerian. Penuaan ovarium menyebabkan berkurangnya kesuburan, gangguan sinyal endokrin, dan peningkatan beban penyakit kronis. peradangan lokal dapat memainkan peran penting dalam mendorong penuaan ovarium. Penuaan inflamasi mengacu pada keadaan proinflamasi kronis dan tingkat rendah yang terjadi dengan bertambahnya usia. Peningkatan kadar TNF-alpha dikaitkan dengan peradangan tingkat rendah kronis pada ovarium, yang berkontribusi terhadap penurunan jumlah folikel dan kualitas oosit yang berkaitan dengan usia.

Metode : Studi analitik observasional menggunakan metode potong lintang.

Hasil : Enam puluh wanita dengan rentang usia 42-60 tahun memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan rerata umur sampel adalah 49,52 tahun. Didapatkan rerata kadar AMH sebesar $0,819 \pm 2,283$ ng/mL (rentang AMH 0,023 – 13,9 ng/mL) dengan rerata AMH pada kelompok wanita transisi menopause $1,188 \pm 2,016$ ng/mL, lebih tinggi dibandingkan kelompok wanita pascamenopause $0,474 \pm 2,49$ ng/mL ($p=0,000$; $p<0,1$). Sementara didapatkan rerata kadar TNF-alpha sebesar $16,43 \pm 17,30$ pg/mL (TNF-alpha 5,7 pg/mL hingga 123,70 pg/mL). Tidak ada perbedaan bermakna antara rerata TNF-alpha pada kelompok wanita transisi menopause $17,99$ pg/mL, dibandingkan kelompok wanita pascamenopause $14,91 \pm 11,58$ pg/mL ($p=0,711$; $p<0,1$). Tidak terdapat hubungan antara kadar TNF-alpha dengan kadar AMH baik pada kelompok wanita transisi menopause maupun kelompok wanita pascamenopause (PR = 0,586; $p = 0,462$; CI = 90%).

Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan antara kadar *TNF- α* dengan kadar AMH baik pada kelompok wanita transisi menopause maupun kelompok wanita pascamenopause.

Kata kunci : transisi menopause, pascamenopause, AMH, TNF-alpha

ABSTRACT

OVARIAN AGING IN MENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL TRANSITION WOMEN: STUDIES ON TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA AND ANTI MULLERIAN HORMONE

Background: Menopause is the final step in the process referred to as ovarian ageing. The age related decrease in follicle numbers dictates the onset of cycle irregularity and the final cessation of menses. The declining cohort of antral follicles with age first results in gradually elevated FSH levels, followed by subsequent stages of overt cycle irregularity. The gradual decline in the size of the antral follicle cohort is best represented by decreasing levels of anti-Mullerian hormone. Ovarian aging results in reduced fertility, disrupted endocrine signaling, and an increased burden of chronic diseases. Local inflammation may play an important role in driving ovarian aging. Inflammatory aging refers to a chronic and low-degree proinflammatory state which occurs with increasing age. Elevated TNF-alpha levels are associated with chronic low-grade inflammation in the ovary, which contributes to age-related decline in follicle numbers and oocyte quality.

Methods: Observational analytic study using the cross-sectional method.

Results: Sixty women aged 42-60 years met the inclusion and exclusion criteria, with the mean age of the sample being 49.52 years. The mean AMH level was 0.819 ± 2.283 ng/mL (AMH range 0.023 - 13.9 ng/mL) with the mean AMH in the menopausal transition women group 1.188 ± 2.016 ng/mL, higher than the postmenopausal women group 0.474 ± 2.49 ng/mL ($p=0.000$; $p<0.1$). The mean TNF-alpha level was 16.43 ± 17.30 pg/mL (TNF-alpha 5.7 pg/mL to 123.70 pg/mL). There was no significant difference between the mean TNF-alpha in the group of menopausal transition women 17.99 pg/mL, compared to the group of postmenopausal women 14.91 ± 11.58 pg/mL ($p=0.711$; $p<0.1$). There was no relationship between TNF-alpha levels and AMH levels in both the menopausal transition women and postmenopausal women groups (PR = 0.586; $p = 0.462$; CI = 90%).

Conclusion: There was no association between TNF-alpha levels and AMH levels in both the menopausal transition group and the postmenopausal group.

Keywords: menopausal transition, postmenopause, AMH, TNF-alpha.

RINGKASAN

PENUAAN OVARIUM PADA WANITA TRANSISI MENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE: KAJIAN PADA *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN *ANTI MULLERIAN HORMONE*

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi, 11 September 2025

Aripin Syarifudin, dibimbing oleh Rizani Amran, Fatimah Usman, Theodorus, Phey Liana

Program Pendidikan Dokter Spesialis 2 Peminatan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi, Universitas Sriwijaya

xv, 72 halaman, 8 tabel, 13 gambar, 17 lampiran

Menopause adalah langkah terakhir dalam proses yang disebut sebagai penuaan ovarium. Penurunan jumlah folikel yang berkaitan dengan usia menentukan timbulnya ketidakteraturan siklus dan berhentinya menstruasi. Menurunnya jumlah folikel antral seiring bertambahnya usia mengakibatkan peningkatan kadar FSH secara bertahap, diikuti oleh tahap selanjutnya berupa ketidakteraturan siklus yang nyata. Penuaan ovarium menyebabkan berkurangnya kesuburan, gangguan sinyal endokrin, dan peningkatan beban penyakit kronis. peradangan lokal dapat memainkan peran penting dalam mendorong penuaan ovarium. Penuaan inflamasi mengacu pada keadaan proinflamasi kronis dan tingkat rendah yang terjadi dengan bertambahnya usia. Peningkatan kadar TNF- α dikaitkan dengan peradangan tingkat rendah kronis pada ovarium, yang berkontribusi terhadap penurunan jumlah folikel dan kualitas oosit yang berkaitan dengan usia.

Studi analitik observasional menggunakan metode potong lintang.

Enam puluh wanita dengan rentang usia 42-60 tahun memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan rerata umur sampel adalah 49,52 tahun. Didapatkan rerata kadar AMH sebesar $0,819 \pm 2,283$ ng/mL (rentang AMH 0,023 – 13,9 ng/mL) dengan rerata AMH pada kelompok wanita transisi menopause $1,188 \pm 2,016$ ng/mL, lebih tinggi dibandingkan kelompok wanita pascamenopause $0,474 \pm 2,49$ ng/mL ($p=0,000$; $p<0,1$). Sementara didapatkan rerata kadar TNF- α sebesar $16,43 \pm 17,30$ pg/mL (TNF- α 5,7 pg/mL hingga 123,70 pg/mL). Tidak ada perbedaan bermakna antara rerata TNF- α pada kelompok wanita transisi menopause $17,99$ pg/mL, dibandingkan kelompok wanita pascamenopause $14,91 \pm 11,58$ pg/mL ($p=0,711$; $p<0,1$). Tidak terdapat hubungan antara kadar TNF- α dengan kadar AMH baik pada kelompok wanita transisi menopause maupun kelompok wanita pascamenopause (PR = 0,586; $p = 0,462$; CI = 90%).

Tidak terdapat hubungan antara kadar TNF- α dengan kadar AMH baik pada kelompok wanita transisi menopause maupun kelompok wanita pascamenopause.

Kata kunci : transisi menopause, *pascamenopause*, *AMH*, *TNF-alpha*

Kepustakaan 47 (2005 – 2024)

SUMMARY

OVARIAN AGING IN MENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL TRANSITION WOMEN: STUDIES ON TUMOR NECROSIS FACTOR- ALPHA AND ANTI MULLERIAN HORMONE

Scientific paper in form of Disertation, 11 September 2025

Aripin Syarifudin, supervised by Rizani Amran, Fatimah Usman,
Theodorus, Phey Liana

Reproductive Endocrinology and Infertility Division, Department of
Obstetric and Gynecology, Sriwijaya University

xv, 72 pages, 8 tables, 13 figures, 17 attachments

Menopause is the final step in the process referred to as ovarian ageing. The age related decrease in follicle numbers dictates the onset of cycle irregularity and the final cessation of menses. The declining cohort of antral follicles with age first results in gradually elevated FSH levels, followed by subsequent stages of overt cycle irregularity. The gradual decline in the size of the antral follicle cohort is best represented by decreasing levels of anti-Mullerian hormone. Ovarian aging results in reduced fertility, disrupted endocrine signaling, and an increased burden of chronic diseases. Local inflammation may play an important role in driving ovarian aging. Inflammatory aging refers to a chronic and low-degree proinflammatory state which occurs with increasing age. Elevated TNF-alpha levels are associated with chronic low-grade inflammation in the ovary, which contributes to age-related decline in follicle numbers and oocyte quality.

Observational analytic study using the cross-sectional method.

Sixty women aged 42-60 years met the inclusion and exclusion criteria, with the mean age of the sample being 49.52 years. The mean AMH level was 0.819 ± 2.283 ng/mL (AMH range 0.023 - 13.9 ng/mL) with the mean AMH in the menopausal transition women group 1.188 ± 2.016 ng/mL, higher than the postmenopausal women group 0.474 ± 2.49 ng/mL ($p=0.000$; $p<0.1$). The mean TNF-alpha level was 16.43 ± 17.30 pg/mL (TNF-alpha 5.7 pg/mL to 123.70 pg/mL). There was no significant difference between the mean TNF-alpha in the group of menopausal transition women 17.99 pg/mL, compared to the group of postmenopausal women 14.91 ± 11.58 pg/mL ($p=0.711$; $p<0.1$). There was no relationship between TNF-alpha levels and AMH levels in both the menopausal transition women and postmenopausal women groups (PR = 0.586; $p = 0.462$; CI = 90%).

There was no association between TNF-alpha levels and AMH levels in both the menopausal transition group and the postmenopausal group.

Keywords: menopausal transition, postmenopause, AMH, TNF-alpha.

Citations: 47 (2005 – 2024)

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aripin Syarifudin
NIM : 04023722429001
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis 2 Obstetri Ginekologi
Peminatan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Disertasi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak **Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

”Penuaan Ovarium Pada Wanita ransisi Menopause dan Pascamenopause: Kajian Pada *Tumor Necrosis Factor-Alpha* dan *Anti Mullerian Hormone*”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, September 2025

Yang menyatakan,

Aripin Syarifudin

HALAMAN PERSEMBAHAN

*Dengarkanlah nasihat dan terimalah didikan,
supaya engkau menjadi bijak di masa depan.*

*Banyaklah rancangan di hati manusia,
tetapi keputusan Tuhanlah yang terlaksana.*

(Amsal 19:20-21)

Untuk ibuku, istriku
dan keempat anak-anakku
yang selalu memberi dukungan dan
doa kepada Tuhan Yang Maha Kuasa.

Dengan penuh cinta dan sayang dari papi,
Terimakasih.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan **DISERTASI** yang berjudul “**Penuaan Ovarium Pada Wanita Transisi Menopause dan Pascamenopause: Kajian Pada *Tumor Necrosis Factor-Alpha* dan *Anti Mullerian Hormone***”.

Penulis menyadari kesempurnaan hanyalah milik Tuhan Yang Maha Kuasa. Jika ada kesalahan dan kekurangan dalam DISERTASI ini kiranya dapat dimaklumi dan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa penulis memohon ampun. Dalam menyelesaikan DISERTASI ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Yang terhormat Bapak Rektor Universitas Sriwijaya dan Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 2 (PPDS-2) Obstetri dan Ginekologi Peminatan Fertilitas Endokrinologi Dan Reproduksi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Yang terhormat Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya dan Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi baik sarana dan prasarana di Rumah Sakit selama penulis menempuh pendidikan.
3. Yang terhormat Bapak Dr. dr. Patiyyus Agustiansyah, Sp.O.G, Subsp.Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, Bapak dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk, MARS. S.H. selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bapak dr. Adnan Abadi, Sp.O.G, Subsp.F.E.R selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi 2 (PPDS-2) dan Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp.F.E.R selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi 2 (PPDS-2) Peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi, yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
4. Yang terhormat kepada para Guru Senior Bagian Obstetri dan Ginekologi Peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yaitu: Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, dr. Iskandar Zulqarnain, Sp.O.G. Subsp.F.E.R, yang telah berdedikasi mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu kepada penulis.

5. Yang terhormat para pembimbing DISERTASI ini yaitu: Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R (Pembimbing I), dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R (Pembimbing II), dan dr. Theodorus, M.Med.Sc (Pembimbing III), dan Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK, Subsp.I.K.(K) yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah DISERTASI.
6. Yang terhormat Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp.F.E.R selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi 2 (PPDS-2) Peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi dan kepada tim penguji DISERTASI, yaitu : Prof. Dr. dr. Noor Pramono K., M.Med.Sc, Sp.O.G, Subsp.F.E.R; Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subp.F.E.R; Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, dr. Theodorus, M.Med.Sc., yang telah memberikan masukan dan koreksi kepada penulis.
7. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.
8. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kepala Puskesmas dan seluruh bidan koordinator di Puskesmas Palembang atas kerjasama dan bantuannya.
9. Penulis mengucapkan rasa terimakasih, hormat sebesar-besarnya kepada Guru kami, Bapak **Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R** yang telah memberikan kesempatan, memberikan dukungan, mendampingi dan percaya kepada penulis untuk menempuh pendidikan peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi (PPDS-2 OBGIN FER FK UNSRI).
10. Kepada orang tua penulis, **Ayahanda (alm) Rustam Syarifudin** dan **Ibunda Nelly Mariani** yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, membimbing, mendampingi, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar sejak penulis lahir.
11. Kepada istriku tercinta: **dr. Diella Puspa Chandra**, dan ketiga putra serta putri tunggalku tersayang yaitu **Matthew Kenzo Syarifudin, Maximus Keitaro Syarifudin, Marcel Kenshin Syarifudin**, dan **Louise Sarvenaz Syarifudin**, yang telah mendampingi, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar dalam suka dan duka perjalanan pendidikan ini.
12. Kepada mertua penulis, Papa **Yudi Chandra** dan Mama **Luciana Iskandar**, yang telah sabar mendukung, mendoakan penulis dengan cinta kasih yang begitu besar selama pendidikan peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi (PPDS-2 OBGIN FER).

13. Kepada sahabat seperjuangan penulis “*The Pong-Pongs*” **dr. Muhammad Sirojuddin, Sp.O.G; dr. Rustam Basyar, Sp.O.G; dan. dr. Damayanti Eka F.M., Sp.O.G** yang telah saling menguatkan, mengingatkan, mendampingi dalam kepahitan dan kebahagiaan di perjalanan pendidikan ini. Tidak mudah namun kita berempat berhasil menyelesaikannya bersama-sama, terimakasih sahabat. Perjalanan pendidikan ini akan kita kenang selamanya.
14. Kepada Mantan Direktur RSUD Siti Aisyah Lubuklinggau **dr. Sharlie Esa Kenedy, MARS** yang telah memberikan dukungan penuh pada penulis untuk menempuh pendidikan peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi (PPDS-2 OBGIN FER).
15. Kepada Direktur RS Siloam Silampari Lubuklinggau **dr. Susanti Abdiwidjaja, M. Biomed; Ancillary Medical Affairs (AMA) dr. Liana Anggara**, seluruh direksi, staf manajemen dan staf pelayanan RS Siloam Silampari, Lubuklinggau, yang memberikan dukungan penuh pada penulis selama pendidikan peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi (PPDS-2 OBGIN FER).

Tiga tahun menuju tahun keempat, bukanlah waktu yang sebentar dan bukan pula waktu yang terlalu lama. Hanya syukur yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati. Dan akhirnya penulis berharap semoga DISERTASI ini bermanfaat bagi peneliti dan masyarakat. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Palembang, September 2025

dr. Aripin Syarifudin, Sp.O.G

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	ix
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi

BAB I PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah Penelitian	4
1.3.Tujuan Penelitian	4
1.4.Hipotesis.....	4
1.5.Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Ilmu Pengetahuan.....	4
1.5.2 Pelayanan	5
1.5.3 Penelitian.....	5
1.6.Keaslian Penelitian.....	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. <i>Tumor Necrosis Factor</i> (TNF)-alpha	7
2.1.1 Peran TNF-alpha dalam Inflamasi dan Resolusi Inflamasi	8

2.1.2 Peran TNF-alpha dalam Aktivasi Makrofag.....	9
2.1.3 Peran TNF-alpha dalam Proliferasi, Apoptosis dan Diferensiasi Makrofaq	10
2.2. Penuaan Ovarium	10
2.2.1 Gejala Klinis Penuaan Ovarium.....	12
2.2.2 Mekanisme Potensial Penuaan Ovarium.....	12
2.3. Hubungan antara TNF-alpha dan Penuaan Ovarium	15
2.4. Periode Transisi Menopause.....	21
2.4.1 Tahapan-tahapan Transisi Menopause.....	23
2.4.1.1 Tahap Reproduksi Akhir atau <i>Late Reproductive Stage</i>	23
2.4.1.2 Transisi Menopause Awal	24
2.4.1.3 Transisi Menopause Akhir	26
2.4.1.4 Pasca-menopause Awal	27
2.4.2 Faktor-faktor yang berhubungan dengan durasi dan karakteristik transisi menopause	28
2.4.3 Perubahan pada Sistem Saraf Pusat selama Transisi Menopause	28
2.4.4 Tanda dan Gejala Transisi Menopause	30
2.4.4.1 Gejala Vasomotor dan Sistem Kardiovaskular	31
2.4.4.2 Genitourinaria	32
2.4.4.3 Mood (Suasana Hati)	32
2.4.4.4 Kognitif.....	33
2.4.4.5 Tidur	34
2.4.4.6 Libido.....	35
2.4.4.7 Tulang.....	36
2.5. Penuaan Ovarium di Masa Transisi Menopause dan Keterkaitannya dengan TNF-alpha	36
2.6. AMH sebagai Refleksi Penuaan Ovarium	38
2.6.1 Pemeriksaan Ketersediaan Ovarium Lainnya.....	40
2.7. Kerangka Teori.....	46
2.8. Kerangka Konsep	47

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	48
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	48
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	48
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	48
3.4.1 Populasi	48
3.4.2 Sampel Penelitian.....	48
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel.....	48
3.5.1 Kriteria Inklusi	48
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	49
3.6 Besar dan Cara Pengambilan Sampel	49
3.7 Variabel	50
3.7.1 Variabel Bebas	50
3.7.2 Variabel Terikat	50
3.7.3 Variabel Universal	50
3.8 Mekanisme Pemeriksaan.....	51
3.9 Definisi Operasional.....	52
3.10 Parameter Keberhasilan	54
3.11 Analisis Data	54
3.12 Alur Penelitian	55
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	56
4.1 Karakteristik Sosiodemografi Sampel Penelitian.....	56
4.2 Karakteristik Laboratorium Sampel Penelitian.....	59
4.3 Titik Potong Kadar TNF-Alpha berdasarkan Status Menopause.....	60
4.4 Titik Potong Kadar AMH berdasarkan Status Menopause	61
4.5 Hubungan antara TNF-Alpha pada Wanita Transisi Menopause dan Pascamenopause.....	62
BAB V PEMBAHASAN	63
BAB VI KESIMPULAN	70
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan FSH, AFC, dan AMH	43
Tabel 2. Sensitivitas dan Spesifisitas FSH, AFC, AMH.....	44
Tabel 3. Definisi Operasional	52
Tabel 4. Karakteristik Sosiodemografi Sampel Penelitian	57
Tabel 5. Karakteristik Sosiodemografi berdasarkan Status Menopause.....	58
Tabel 6. Karakteristik Laboratorium Sampel Penelitian.....	59
Tabel 7. Karakteristik Laboratorium berdasarkan Status Menopause	59
Tabel 8. Hubungan antara Kadar <i>TNF-Alpha</i> dengan AMH	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perubahan-perubahan di dalam ovarium pada pasien lanjut usia	13
Gambar 2. Mekanisme <i>inflamm-aging</i>	17
Gambar 3. Tahapan-tahapan reproduksi yang meliputi transisi menopause	23
Gambar 4. Fisiologi Transisi Menopause	27
Gambar 5. Kontrol neuron KNDy terhadap sekresi GnRH dan gejala sensasi panas	30
Gambar 6. Inflamasi pada menopause	38
Gambar 7. Penanda ketersediaan ovarium pada tahapan pematangan folikel	41
Gambar 8. Normogram AMH sesuai penambahan usia rentang 18 tahun hingga 35 tahun.	45
Gambar 9. Normogram AMH sesuai penambahan usia rentang 36 tahun hingga 50 tahun.	45
Gambar 10. Kurva ROC Kadar TNF-Alpha	60
Gambar 11. Titik Potong Kadar TNF-Alpha	60
Gambar 12. Kurva ROC Kadar AMH	61
Gambar 13. Titik Potong Kadar AMH	61

DAFTAR SINGKATAN

1. TNF- α : *Tumor necrosis factor- α*
2. FADD : *Fas-associated protein with death domain (FADD)*
3. MLKL : *Mixed lineage kinase domain-like*
4. IBD : *Inflammatory bowel disease*
5. IFN γ : *Interferon gamma*
6. POI : *Premature ovarian insufficiency*
7. BCL-2 : *B-cell lymphoma-2*
8. MCL-1 : *Myeloid cell leukemia-1*
9. AGEs : *Advanced glycation end products*
10. ROS : *Reactive oxygen species*
11. IGF-1 : *Insulin-like growth factor 1*
12. FGF- β : *Fibroblast growth factor β*
13. EGF : *Epithelial growth factor*
14. TGF- α : *Tumor growth factor- α*
15. FSH : *Folicle stimulating hormone*
16. STRAW+10 : *Stages of Reproductive Aging Workshop +10*
17. PCOS : *Polycystic Ovarium Syndrome*
18. HPO : *Hipotalamus-hipofisis-ovarium axis*
19. AMH : *Anti Mullerian Hormone*
20. LOOP : *luteal-out-of-phase*
21. LH : *Luteinizing Hormone*
22. ELA : *Evidence luteal activity*
23. NKB : *Neurokinin B*
24. IMT : *Indeks massa tubuh*
25. WHIMS : *Women's Health Initiative Mental Status Trial*
26. KEEPS-Cog : *Cognitive Affective Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study*
27. OSA : *Obstructive Sleep Apnea*
28. PRESIDE : *Prevalence of Female Sexual Problems Associated with*

Distress and Determinants of Treatment Seeking

- 29. AFC : *Antral follicle count*
- 30. HPO : aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Peneliti	76
Lampiran 2. Pernyataan Keaslian Karya Ilmiah	77
Lampiran 3. Lembar <i>Informed Consent</i>	78
Lampiran 4. <i>Log Output</i> Analisis Data SPSS.....	82
Lampiran 5. Sertifikat GCP Pembimbing Penelitian	97
Lampiran 6. Kelayakan Etik Penelitian	98
Lampiran 7. Surat Izin Pelaksanaan Penelitian.....	99
Lampiran 8. Pengantar Pelaksanaan Penelitian di Laboratorium RS. M. Hoesin.	100
Lampiran 9. Pernyataan Memulai Pengambilan Data.....	101
Lampiran 10. Surat Izin Pemerintah Kota Palembang.....	102
Lampiran 11. Surat Izin Dinas Kesehatan Kota Palembang.....	103
Lampiran 12. Dokumentasi Pelaksanaan Pengambilan Sampel	104
Lampiran 13. Pernyataan Selesai Pengambilan Data Penelitian.....	109
Lampiran 14. Keterangan Selesai Pengambilan Data Penelitian	110
Lampiran 15. Lembar Konsultasi Penulisan Tesis.....	111
Lampiran 16. Persetujuan Pembimbing Tesis Untuk Ujian Tesis	113

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan ovarium merupakan suatu proses yang alami dan fisiologis berupa proses berkurangnya kualitas dan kuantitas oosit secara perlahan. Pada perempuan, proses normal penuaan reproduktif sangat bervariasi, beberapa perempuan terus fertil hingga usia di atas 40 tahun, sedangkan perempuan lain mengalami keadaan patologis penurunan kesuburan pada usia di atas 30 tahun. Proses penuaan reproduktif pada perempuan kebanyakan berawal dari perubahan fungsi ovarium akibat penuaan usia. Ovarium lebih dipengaruhi oleh penuaan alami dibandingkan jaringan-jaringan lainnya. Meskipun alasannya belum diketahui dengan pasti, namun faktor-faktor endokrin, parakrin, genetik, serta metabolik dipikirkan dapat memengaruhi penurunan kualitas *follicular pool* dan oosit.¹

Kesuburan perempuan menurun drastis seiring bertambahnya usia, terutama karena hilangnya jumlah dan kualitas oosit. Pasokan oosit seumur hidup seorang perempuan disimpan di ovariumnya dalam struktur yang disebut folikel primordial. Sebagian besar folikel primordial tidak aktif, tetapi beberapa pada satu waktu menjadi aktif untuk memulai folikulogenesis, yang ditandai dengan pertumbuhan oosit, ditambah proliferasi, dan diferensiasi sel granulosa yang mendukung perkembangan oosit. Folikulogenesis menghasilkan siklus produksi hormon reproduksi perempuan yang memiliki peran penting dalam kehamilan dan kesehatan perempuan, dan akhirnya memuncak pada ovulasi oosit yang matang. Setelah lahir, jumlah folikel primordial terus menurun akibat perekrutan folikel, atresia folikel, dan proses penuaan normal. Akhirnya pasokan folikel yang sehat menjadi sangat rendah sehingga perempuan menjadi tidak subur dan mengalami menopause. Selain penuaan ovarium alami, folikel dapat habis lebih awal dari yang diharapkan, menyebabkan insufisiensi ovarium prematur. Hilangnya fungsi ovarium, sebagai akibat dari proses fisiologis atau patologis, memiliki dampak kesehatan yang serius dan meluas bagi perempuan, termasuk inkesuburan dan peningkatan risiko penyakit jantung dan patah tulang osteoporosis karena produksi

hormon berkurang. Terlepas dari signifikansi ini, rangkaian mekanisme molekuler yang mendasari penurunan fungsi ovarium spesifik usia normal, atau hilangnya folikel ovarium dini, sebagian besar masih belum diketahui.^{1,2}

Menopause menurut *World Health Organization (WHO)* berlangsung dalam beberapa tahapan menopause. Tahapan tersebut yaitu perimenopause (termasuk dalam *menopause transition*), menopause, dan post menopause.³ *Menopausal transition (MT)* merupakan periode waktu sebelum periode menstruasi terakhir, dimana terdapat peningkatan perubahan pola siklus menstruasi. *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)* mendefinisikan *menopausal transition* sebagai onset terjadinya fluktuasi siklus menstruasi (lebih dari 7 hari dari siklus normal) diikuti dengan peningkatan *follicle-stimulating hormone (FSH)* sampai akhir dari periode menstruasi terakhir. Periode dari dimulainya *MT* sampai 1 tahun setelah akhir dari siklus menstruasi final disebut sebagai periode perimenopause.⁴

Menurut data Kemenkes Indonesia (2009) hingga saat ini perempuan Indonesia yang memasuki masa menopause diperkirakan sebanyak 7,4% dari populasi. Jumlah tersebut meningkat menjadi 11,54% pada 2020.⁵ Membayangkannya derajat kesehatan masyarakat mendorong peningkatan populasi penduduk usia lanjut dan tingginya usia harapan hidup bersamaan dengan peningkatan jumlah perempuan menopause. Menurut data Statistik Indonesia tahun 2023, jumlah total penduduk Indonesia tahun 2022 sebesar 275.773.800 dengan 136.384.800 penduduk perempuan. Data tersebut juga menunjukkan jumlah perempuan rentang usia 45-49 tahun, berjumlah 9.348.800 penduduk, sementara rentang usia 50-54 tahun, berjumlah 8.259.600 penduduk, dan rentang ≥ 55 tahun berjumlah 22.391.600 penduduk.⁶

Usia rata-rata menopause pada perempuan adalah sekitar 51 tahun, menghasilkan masa postreproductive itu meluas hampir sepertiga dari hidup mereka. Lebih jauh, karena banyak perempuan telah memilih untuk menunda reproduksi, karena karir dan pertimbangan lain, mereka temui realitas penuaan reproduktif dan penuaan ovarium. Akibatnya, mekanisme yang terlibat dalam proses penuaan ovarium telah meningkatkan visibilitas dan relevansi. Jika menopause hanya mempengaruhi kesuburan, studi tentang ovarium penuaan

kemungkinan besar tidak akan menjadi prioritas setinggi itu. Sejumlah sistem fisiologis lainnya juga dipengaruhi oleh tiba-tiba penarikan dukungan hormonal yang terkait dengan menopause, antara lain: kepadatan tulang, kesehatan jantung, kognisi dan mungkin beberapa jenis kanker.⁷

TNF-alpha adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam berbagai proses fisiologis, termasuk respon imun dan peradangan. Telah dikemukakan bahwa TNF-alpha mungkin juga terlibat dalam penuaan ovarium. Penuaan ovarium mengacu pada penurunan alami fungsi ovarium dan kualitas oosit seiring bertambahnya usia perempuan, yang menyebabkan penurunan kesuburan dan akhirnya menopause. Selama proses ini, terjadi penipisan bertahap dari folikel ovarium, yang mengandung oosit. Penuaan ovarium dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain faktor genetik dan lingkungan, serta adanya peradangan kronis.^{2,8}

Pada penelitian 2021 in vitro pada mencit, yang dilakukan Carolina liberos, mengevaluasi sitokin-sitokin inflamasi, antara lain IL-1 α/β , TNF-alpha, IL-6 pada mencit-mencit berusia 2, 6, 12, dan 18 bulan, didapatkan bahwa inflamasi dapat menjadi salah satu yang berperan dalam penuaan ovarium, seiring bertambahnya usia mencit. Namun penelitian ini belum dapat menunjukkan hubungan sebab akibat antara inflamasi dan penurunan jumlah folikel seiring bertambahnya usia mencit.⁹

TNF-alpha merupakan sitokin inflamasi yang paling kuat dan dilepaskan secara akut dalam respon peradangan. TNF-alpha juga berperan dalam stimulasi sitokin pro-inflamasi lainnya seperti IL-1 dan IL-6, kemokin dan molekul adhesi. Selain itu TNF-alpha dibandingkan dengan IL-6 memiliki peran sebagai pengatur utama inflamasi terutama dalam memicu dan memperkuat respon inflamasi secara sistemik. Selain sebagai pengatur utama inflamasi, TNF-alpha juga berperan dalam apoptosis, meningkatkan permeabilitas vascular dan juga menimbulkan respons inflamasi sistemik.^{8,9}

Penelitian mengenai hubungan antara TNF-alpha terhadap penuaan ovarium pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause belum pernah dilakukan, dikonfirmasi dengan pencarian pada Pubmed, Elsevier. Selain itu, penelitian ini juga belum ada dilakukan di Palembang. Oleh karena itu peneliti

tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan TNF-alpha dengan penuaan ovarium pada perempuan transisi menopause dan menopause di Palembang.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Apakah terdapat hubungan TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik sosiodemografi perempuan transisi menopause dan pascamenopause.
2. Mengetahui rerata kadar TNF-alpha pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.
3. Mengetahui rerata kadar *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

1.4 Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

H1: Terdapat hubungan TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah yang bermanfaat memperluas wawasan mengenai hubungan TNF-alpha dengan

Anti Mullerian Hormone pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

1.5.2 Pelayanan

Menyediakan suatu hasil penelitian yang dapat dijadikan acuan dalam melakukan konseling mengenai hubungan TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* pada perempuan transisi menopause dan pascamenopause.

1.5.3 Penelitian

- 1) Menjadi landasan ilmiah terjadinya peran inflamasi dalam penuaan ovarium pada perempuan transisi menopause dan menopause
- 2) Sebagai landasan untuk penelitian imunoseruler terutama peran sitokin inflamasi dalam patofisiologi penuaan ovarium.

1.6 Keaslian Penelitian

Penulis belum menemukan pada penelitian-penelitian sebelumnya tentang pemeriksaan TNF-alpha pada perempuan transisi menopause serta hubungannya terkait dengan penuaan ovarium. (PubMed search, 1 Juni 2023: *relationship of TNF-alpha with ovarian aging in menopausal transition women*), tanpa filter. Didapatkan ada 2 penelitian sebelumnya yang berkaitan antara TNF-alpha dan proses inflamasi pada menopause dan penurunan folikel ovarium.

Penelitian Lliberos, pada tahun 2021 dengan mengukur kadar sitokin pro-inflamasi IL-1 α / β , TNF- α , IL-6 dari serum dan ovarium mencit betina C57BL/6 berusia 2 bulan, 6 bulan, 12 bulan dan 18 bulan. Menyimpulkan bahwa proses inflamasi berperan dalam regulasi jumlah folikel ovarium dihubungkan dengan usia mencit.⁹

Penelitian Bertone-Johnson, pada tahun 2019, secara kohort, meneliti hubungan antara kadar *soluble fraction of tumor necrosis factor alpha receptor 2* (sTNFR2), C-reactive protein, interleukin-6 (IL6) serum dengan menopause dini, pada 328 subjek dan 492 kontrol. Menyimpulkan bahwa sTNFR2 berhubungan dengan menopause dini.¹⁴

Penelitian tentang hubungan antara kadar TNF-alpha dengan *Anti Mullerian Hormone* belum pernah dilakukan, terutama di Indonesia, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang X, Wang L, Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *J Ovarian Res.* 2023 Apr 6;16(1):67.
2. Wu J, Liu Y, Song Y, Wang L, Ai J, Li K. Aging conundrum: A perspective for ovarian aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 19;13:952471.
3. World Health Organization. Menopause. [Internet] [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
4. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2020 Dec;17(1):317.
5. Setiawan R, Iryanti, Muryati. Efektivitas Media Edukasi Audio-visual dan Booklet terhadap pengetahuan Premenopause, Efikasi Diri dan Stres pada Wanita Premenopause di Kota Bandung. *Perilaku dan Promosi KEsehatan: Indonesian Journal of Health Promotion and Behavior.* 2020; 2(1): 1-8
6. Badan Pusat Statistik. Indonesia, Juni 2023 [Internet] [cited 2023 Jul 6]. Katalog No. 1101001 Available from: <https://www.bps.go.id/publication/2023/02/28/18018f9896f09f03580a614b/statistik-indonesia-2023.html>
7. Julie MW, Mary BZ, Donald KI, Mary AO. Ovarian Aging and Menopause: Current Theories, Hypotheses, and Research Models. *Exp Biol Med.* 2005 230: 818
8. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Journal of Immunology Research.* 2016;2016:1–12.
9. Lliberos C, Liew SH, Zaire P, Gruta NLL, Mansell A, et al. Evaluation of Inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice. *Sci Rep.* 2021 Jan 11;11(1):278.
10. Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer Letters.* 2013 Jan;328(2):222–5.
11. Jang D in, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alpha) in Autoimmune Disease and Current TNF-alpha Inhibitors in Therapeutics. *IJMS.* 2021 Mar 8;22(5):2719.
12. Parameswaran N, Patial S. Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages. *Crit Rev Eukar Gene Expr.* 2010;20(2):87–103.
13. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):49–62.
14. Bertone-Johnson, Elizabeth R., Manson, Joann E, Purdue-Smithe, Alexandra C, Hatkinson, Suzan E, et.al. A Prospective Study of Inflammatory Biomarker

- Levels and Risk of Early Menopause. *Menopause* 26(1):p 32-38, January 2019.
15. Brodowska A, Laszczyńska M, Starczewski A. Apoptosis in ovarian cells in postmenopausal women. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45(2):99-105.
 16. Yamamoto Y, Kuwahara A, Taniguchi Y, Yamasaki M, Tanaka Y, Mukai Y, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries. *Reprod Med Biol.* 2015 Jul;14(3):107–15.
 17. Al-Dahr MHS. The Influence of Menopause on Inflammatory Cytokine and Adipocytokines Profile in Saudi Women. *ARGH* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2023 Jul 6];13(1). Available from: <https://juniperpublishers.com/argh/ARGH.MS.ID.555851.php>
 18. Lambalk CB, Van Disseldorp J, De Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas.* 2009 Aug;63(4):280–91.
 19. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):1–15.
 20. Reproductive Aging: Perimenopause and Psychopathological Symptoms | IntechOpen [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/59576>
 21. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1159–68.
 22. Santoro N, Johnson J. Diagnosing the Onset of Menopause. *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):775–6.
 23. Shaw ND, Srouji SS, Welt CK, Cox KH, Fox JH, Adams JA, et al. Compensatory Increase in Ovarian Aromatase in Older Regularly Cycling Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3539–47.
 24. Menopause transition: Physiology and symptoms - ScienceDirect [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693422000426>
 25. Endocrines | Free Full-Text | Neuroendocrine Changes during Menopausal Transition [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-396X/2/4/36>
 26. Karaoulanis SE, Daponte A, Rizouli KA, Rizoulis AA, Lialios GA, Theodoridou CT, et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. *Ann Gen Psychiatry.* 2012 Apr 10;11:9.
 27. Wang Y, Mishra A, Brinton RD. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-

- associated neurodegenerative diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 30;9:F1000 Faculty Rev-68.
28. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(2):129–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
 29. Iliodromiti S, Nelson SM. Ovarian response biomarkers: Physiology and performance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):182–6.
 30. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/818912>
 31. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370–85.
 32. Kruszynska A, Slowinska-Szednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):47–50.
 33. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(2):50–59.
 34. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, Van Rooij IAJ, De Vet A, Themmen APN, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: A long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2532–9.
 35. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-Mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1673–80.
 36. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):688–701. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu020>
 37. Seifer D, Tal R. Anti-Mullerian hormone: biology, role in ovarian function and clinical significance. New York: Nova Science Publishers; 2016:339
 38. Wiweko B, Prawesti DM, Hestiantoro A, Sumapraja K, Natadisastra M, Baziad A. Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Dec;30(12):1563-7.
 39. Wiweko, B., Wibawa, Y. S., Febri, R. R., Mutia, K., Putro, A. L. R., Agung, P. G., Hestiantoro, A. (2019). *Indonesian kalkulator of oocytes (IKO): A validation study to establish smart application to determine biological age*.
 40. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, Tsuyoshi H and Yoshida Y (2023) Chronic low-grade inflammation and

- ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. *Front. Endocrinol.* 14:1324429.
41. Palacios, S., Chedraui, P., Sánchez-Borrego, R., Coronado, P., & Nappi, R. E. (2024). Obesity and menopause. *Gynecological Endocrinology*, 40(1).
 42. Diyu, I. A. N. P., & Satriani, N. L. A. Menopausal symptoms in women aged 40-65 years in Indonesia. *International Journal of Health & Medical Sciences*, 2022,5(2), 169-176.
 43. Oladipupo I, Ali T, Hein DW, Pagidas K,Bohler H, Doll MA, et al. (2022) Association between cigarette smoking and ovarian reserve among women seeking fertility care. *PLoS ONE* 17(12): e0278998.
 44. Lliberos, C., Liew, S.H., Zareie, P. et al. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice. *Sci Rep* 11, 278 (2021).
 45. Kozlowski IF, Carneiro MC, Rosa VBD, Schuffner A. Correlation between anti-Müllerian hormone, age, and number of oocytes: A retrospective study in a Brazilian in vitro fertilization center. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Apr 17;26(2):214-221.
 46. Abildgaard J, Tingstedt J, Zhao Y, Hartling HJ, Pedersen AT, Lindegaard B, et al. Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PLoS ONE.* 2020 15(6): e0235174
 47. Jessica M Stringer, Lauren R Alesi, Amy L Winship, Karla J Hutt, Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life, *Human Reproduction Update*, Volume 29, Issue 4, July-August 2023, Pages 434–456.