



Peran *Anti-Mullerian Hormone* pada Penilaian Kapasitas Reproduksi Wanita

Liong Boy Kurniawan

Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar
RSPTN Universitas Hasanuddin-RS dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Unit fungsional ovarium pada manusia adalah folikel ovarium. Jumlah folikel pada *pool* folikel primordial merupakan faktor penentu penting lamanya usia reproduksi pada wanita. Kadar *anti-mullerian hormone* (AMH) serum secara esensial merefleksikan cadangan folikuler ovarium dan menjadi tidak terdeteksi pada saat menopause. Variasi kadar AMH sepanjang siklus menstruasi tidak berbeda signifikan, sehingga pemeriksaan dapat dilakukan kapan saja. Pemeriksaan AMH plasma pada wanita subur digunakan untuk menilai cadangan ovarium dan dapat digunakan sebagai tes skrining status fertilitas wanita yang ingin memiliki anak pada usia di atas 35 tahun.

Kata kunci: AMH, reproduksi, wanita

ABSTRACT

Ovarian follicle is the functional unit of ovaries. The quantity of follicles in primordial follicle pool is important determinant of woman's reproduction capacity. The serum anti-mullerian hormone (AMH) level essentially reflects ovarian follicular reserve capacity and become undetectable after menopause. AMH level does not vary significantly during menstruation cycle. AMH level in fertile woman refers to ovarian reserve capacity and can be used to measure fertility status of women above 35 years old who want to become pregnant. **Liong Boy Kurniawan. The Role of Anti-Mullerian Hormone in Assessing Woman Reproduction Capacity**

Keywords: AMH, reproduction, woman

PENDAHULUAN

Unit fungsional ovarium pada manusia adalah folikel ovarium. Setiap folikel memiliki satu oosit yang dikelilingi oleh sel granuloosa dan sel theka. Pada saat awal terbentuk, folikel ovarium masih merupakan folikel primordial. Jumlah folikel di *pool* folikel primordial merupakan faktor penentu penting lamanya usia reproduksi wanita. Folikel primordial dapat tetap bertahan sebagai folikel primordial selama bertahun-tahun sebelum mengalami transisi menjadi folikel primer. Setelah transisi, folikel akan bertumbuh dan berovulasi atau akan apoptosis dan terjadi atresia folikuler. Jika *pool* folikel primordial telah terdepleksi, fungsi reproduksi akan menurun dan wanita akan mengalami menopause.¹

Anti-mullerian hormone (AMH) merupakan anggota famili β -transforming growth factor yang berperan dalam regresi duktus Mullerian pada fase perkembangan seksual normal fetus laki-laki. Penelitian menunjukkan AMH juga

diekspresikan di ovarium oleh sel granuloosa folikel antral sekunder atau folikel antral awal.² Sejumlah penelitian juga mempelajari peran AMH terhadap fungsi ovarium.^{3,4}

Penemuan AMH

Anti-mullerian hormone pertama kali ditemukan oleh A. Jost pada tahun 1940.⁵ Jost melaporkan adanya substansi protein yang dibentuk oleh testis mamalia termasuk manusia dan memiliki bentuk yang berbeda dari testosteron yang berperan pada regresi duktus Mullerian. *Anti-mullerian hormone* (AMH) juga dikenal sebagai *mullerian inhibiting substance*.⁶ Penelitian lebih lanjut menunjukkan AMH merupakan peptida homodimer dengan berat molekul 140 kDa terdiri dari dua subunit glikoprotein identik yang dihubungkan oleh jembatan disulfida.^{6,9} Gen yang mengkode AMH terletak pada lengan pendek kromosom 19, pita 19p, 13.3 manusia dengan panjang 2750 *base pairs*.^{6,7} Organ target AMH adalah duktus Mullerian

pada laki-laki dan gonad pada laki-laki dan perempuan. Pada laki-laki, AMH diproduksi oleh sel sertoli testis sejak usia janin 5 minggu, sedangkan pada perempuan dibentuk oleh ovarium sejak usia kehamilan 36 minggu.⁶

Fisiologi AMH pada Laki-laki

AMH merupakan protein spesifik terhadap sel sertoli yang paling awal diekspresikan oleh gonad. Hormon ini disekresikan oleh testis sejak usia janin 6 minggu dan kadarnya tinggi hingga pubertas. Pada saat sel sertoli mengalami maturasi, produksi AMH akan menurun.⁶

Fisiologi AMH pada Perempuan

Pada perempuan, AMH diproduksi oleh sel granuloosa folikel pre-antral dan antral, disekresikan oleh ovarium ke dalam sirkulasi; berkurangnya jumlah folikel akan menyebabkan berkurangnya kadar AMH dalam sirkulasi.⁶ Kadar AMH serum secara esensial merefleksikan cadangan folikuler



ovarium.

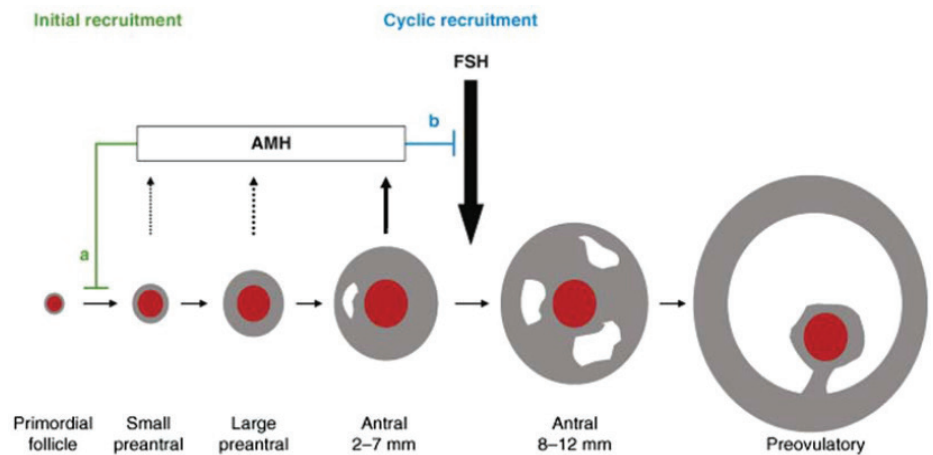
Anti-mullerian hormone (AMH) tidak diekspresikan pada folikel yang atresia dan sel theka. Ekspresi AMH pada ovarium dilaporkan telah ditemukan pada fetus manusia pada usia kehamilan 36 minggu. Peran fisiologis utama AMH pada ovarium tampaknya terbatas pada inhibisi stadium awal perkembangan folikel. Penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa perubahan dari folikel primordial menjadi folikel yang berkembang dipicu oleh absennya AMH. Folikel juga menjadi lebih sensitif terhadap FSH jika AMH absen.¹⁰ Sekresi AMH oleh folikel pre-antral dan antral ditunjukkan pada gambar 1.

Pada perempuan, saat lahir kadar AMH hampir tidak dapat terdeteksi dan akan mulai meningkat pada 2 hingga 4 tahun pertama, stabil saat remaja; akan menurun sebagai tanda berkurangnya cadangan folikuler dan menjadi tidak terdeteksi saat menopause. Tampaknya AMH dalam sirkulasi perempuan hanya berasal dari ovarium karena menjadi tidak terdeteksi setelah ovariectomi bilateral. Korelasi kuat antara kadar AMH dan sisa cadangan folikel menunjukkan bahwa kadar AMH dapat digunakan untuk prediksi saat menopause.^{10,11}

Variasi kadar AMH sepanjang siklus menstruasi tidak berbeda signifikan. Sejumlah penelitian membuktikan bahwa variabilitas interdan intra-siklus cukup rendah, sehingga pengukuran kadar AMH dapat dilakukan setiap saat (**Gambar 2**).^{10,11}

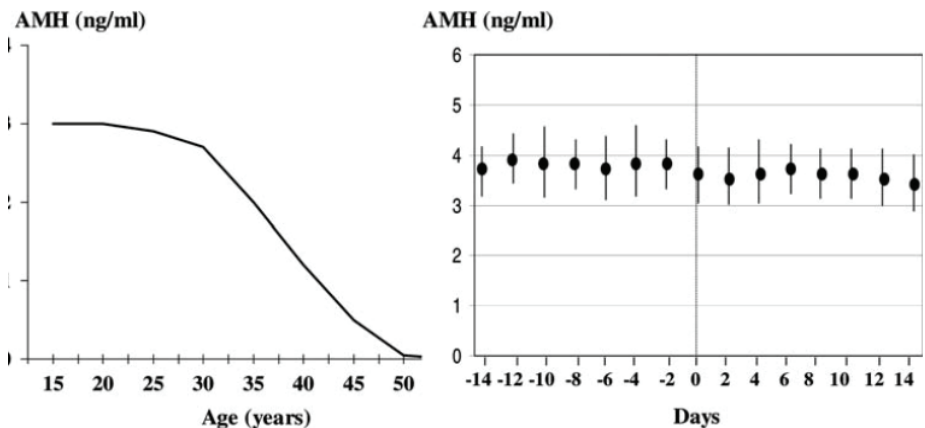
Perkembangan folikel awal sebelum rekrutmen folikel sekunder bersifat independen terhadap gonadotropin. Kadar AMH serum tidak dipengaruhi oleh perkembangan folikel dominan pada fase folikuler akhir dari siklus menstruasi normal (**Gambar 3**), sehingga AMH dapat digunakan secara klinis sebagai penanda penuaan ovarium dibandingkan penanda lain seperti inhibin B, estradiol (E₂), dan FSH yang dependen terhadap siklus menstruasi. Kadar AMH juga dapat digunakan sebagai penanda deplesi *pool* folikel primordial.¹²

Penuaan ovarium berhubungan dengan penurunan kuantitas dan kualitas *pool* folikel ovarium seiring pertambahan umur. Kadar AMH rendah selama masa pre-pubertas, meningkat pada pubertas awal dan



Gambar 1. Sekresi AMH oleh folikel pre-antral dan antral¹⁰

Keterangan: Peran AMH pada perkembangan folikel ovarium normal (warna merah di tengah adalah oosit, abu-abu lapisan sel granulosa, dan warna putih cairan folikel dalam antrum). AMH diekspresikan pada folikel pre-antral kecil dan besar (panah putus-putus) dan pada folikel antral kecil (panah). Rekrutmen folikel tahap dini berlangsung kontinu, sedangkan rekrutmen siklik diatur oleh peningkatan FSH serum pada akhir siklus menstruasi sebelumnya. Efek *inhibitor* AMH ditunjukkan pada rekrutmen awal folikel primer dari *pool* folikel primordial (a) dan pada sensitivitas folikel antral terhadap FSH (b)



Gambar 2. Rerata kadar AMH menurun seiring bertambahnya usia (Kiri). Pola AMH sirkulasi selama siklus menstruasi pada wanita muda yang sehat berumur 18-24 tahun (Kanan).¹⁰

membentuk pola *plateau* pada usia 20 - 25 tahun diikuti penurunan gradual hingga tidak terdeteksi pada saat menopause (**Gambar 4**). Oleh karena itu, kadar AMH hanya dapat digunakan untuk menilai penuaan ovarium pada wanita di atas usia 25 tahun.¹²

Anti-Mullerian Hormone sebagai Penanda Cadangan Ovarium dan Menopause

Cadangan ovarium adalah jumlah dan kualitas ovum yang masih terdapat dalam ovarium perempuan termasuk kemampuan ovarium untuk berespons terhadap injeksi stimulasi FSH.⁷ AMH merupakan penanda ideal cadangan ovarium karena hormon ini hanya dibentuk oleh folikel primer yang

berpotensi mengalami maturasi. Kadar AMH merefleksikan jumlah folikel pre-antral, sehingga menjadi penanda *pool* oosit yang sangat baik. Kadar AMH plasma juga berkorelasi kuat dengan jumlah folikel matang. Pemeriksaan kadar AMH plasma pada wanita subur digunakan untuk menilai banyak dan lamanya cadangan ovarium, lebih spesifik dibandingkan FSH dan inhibin karena AMH tidak terlibat dalam mekanisme umpan balik aksis hipotalamus - hipofisis - ovarium. Kadar AMH tidak tergantung fase siklus menstruasi, sehingga pemeriksaan AMH tunggal dapat digunakan untuk menilai cadangan ovarium. AMH dapat digunakan untuk tes skrining status fertilitas wanita yang ingin memiliki



anak pada usia di atas 35 tahun.⁹

Kadar AMH juga merupakan tes yang baik untuk menilai cadangan ovarium terutama penting pada wanita yang menunda memiliki anak, sehingga berisiko gangguan fertilitas. Penilaian cadangan ovarium juga penting pada wanita yang bertahan hidup setelah menderita kanker pada masa kanak-kanak. Kerusakan ovarium menyebabkan akselerasi berkurangnya folikel primordial dan menyebabkan kegagalan fungsi ovarium prematur. Analisis kadar AMH pada wanita penyintas keganasan pada masa kanak-kanak juga berguna dalam menilai cadangan ovarium.¹⁴ Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa AMH merupakan penanda yang lebih baik untuk menilai usia reproduktif wanita dibandingkan usia kronologis.¹⁰ Karena variasi usia menopause, usia kronologis bukan merupakan indikator yang bagus untuk menilai cadangan ovarium.¹⁴

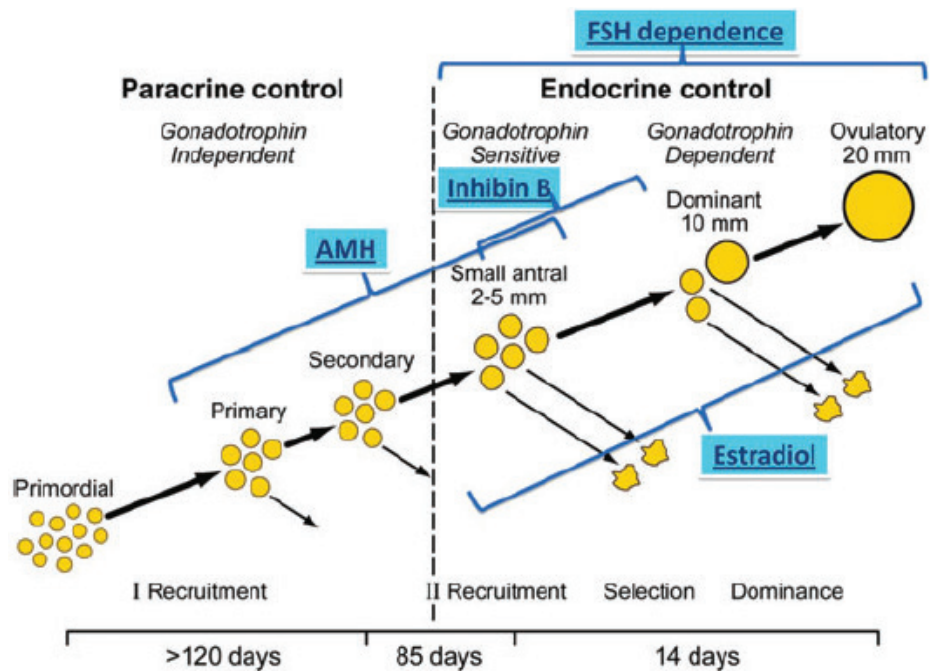
Anti-Mullerian Hormone dan Konsepsi

Sejumlah penelitian pada pasien yang melakukan fertilisasi *in vitro* menunjukkan wanita yang tidak berespons terhadap obat-obat pemicu fertilitas memiliki kadar AMH lebih rendah. Wanita dengan kadar AMH rendah cenderung menghasilkan lebih sedikit ovum selama fertilisasi *in vitro* daripada wanita dengan kadar AMH tinggi. Tingkat kehamilan juga lebih rendah pada wanita dengan kadar AMH rendah.^{7,11,12,14}

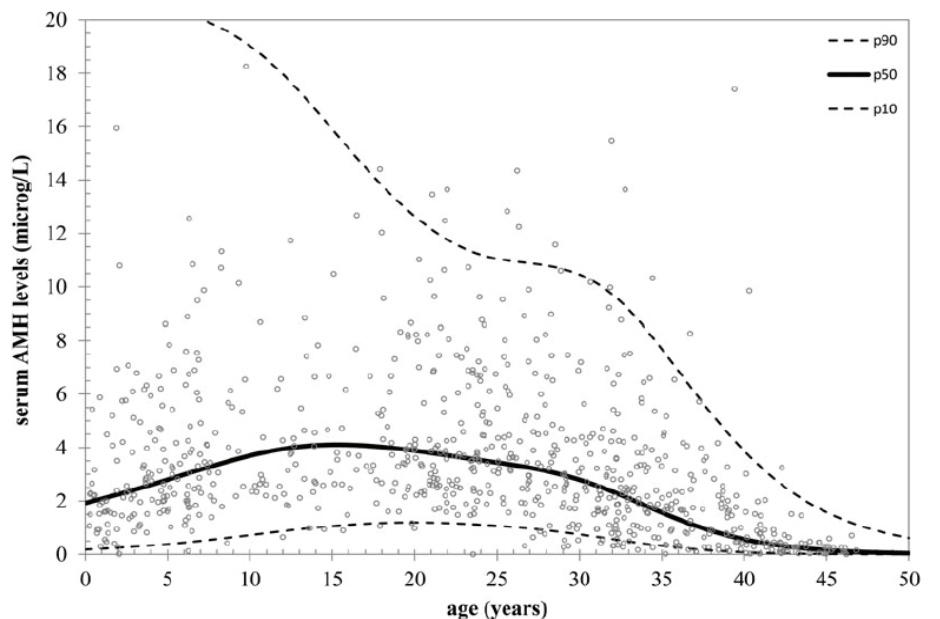
Interpretasi kadar AMH bervariasi. Kadar yang dianggap normal masih belum diklarifikasi dan disetujui. Berbagai *kit* tes AMH yang ada juga belum ekuivalen. Secara umum kadar AMH 1 – 3 ng/mL dianggap normal, 0,7 – 0,9 ng/mL dianggap normal rendah, 0,3 – 0,6 ng/mL dianggap rendah, dan kurang dari 0,3 ng/mL dianggap sangat rendah. Kadar AMH lebih dari 3 ng/mL dianggap tinggi dan pada beberapa kasus terkait *polycystic ovarium syndrome* (PCOS). Masih terdapat variasi subjektif dalam interpretasi klinis.⁷

SIMPULAN

Folikel ovarium merupakan unit fungsional ovarium. Jumlah folikel di *pool* folikel primordial menentukan lamanya usia reproduksi wanita. *Pool* folikel primordial yang telah terdepleksi menyebabkan fungsi reproduksi wanita menurun dan akan mengalami menopause.



Gambar 3. Gambar skematik perkembangan folikel yang menunjukkan produksi AMH pada tahap awal perkembangan folikel (independen terhadap gonadotropin) dibandingkan dengan inhibin B dan estradiol yang dihasilkan folikel pada tahap lanjut (tergantung FSH).¹²



Gambar 4. Normogram AMH wanita sehat sejak lahir hingga menopause¹³

Anti-mullerian hormone yang diproduksi oleh sel granulosa folikel pre-antral dan antral wanita merefleksikan cadangan folikuler ovarium. Variasi kadar AMH sepanjang siklus menstruasi tidak berbeda bermakna, sehingga tes dapat dilakukan setiap saat. Pemeriksaan AMH plasma pada wanita subur digunakan untuk menilai banyak dan lamanya cadangan

ovarium dan dapat digunakan sebagai skrining status fertilitas wanita yang ingin memiliki anak pada usia di atas 35 tahun. Penilaian kadar AMH juga penting untuk memprediksi keberhasilan fertilisasi *in vitro* pada wanita.



DAFTAR PUSTAKA

1. Nilsson EE, Schindler R, Savenkova MI, Skinner MK. Inhibitory actions of anti-mullerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS ONE* 2011;6(5):20087.doi:10.1371/journal.pone.0020087.
2. Weenen C, Laven JSE, von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reproduction* 2004;10(2):77-83.
3. Franchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reproduction* 2003;18:323-7.
4. Singer T, Barad D, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of anti-mullerian hormone and baseline follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009;91:2616-9.
5. Jost A. Recherches sur la differenciation sexuelle de L'embryon de Lapin. *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* 1946;36:271-315.
6. Omabe M, Ezeani M, Martin O. Clinical utilities of anti-mullerian hormone. *Sch J App Med Sci.* 2013;1(5):606-18.
7. Dahiya P, Dahiya K, Dhankhar R, Hooda N, Nayar KD. The role of the anti-mullerian hormone in female fertility: A review. *J Clin Diagnostic Res.* 2011;5(2):384-7.
8. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones* 2011;10(2):95-103.
9. Shukla H, Kakade A, Kulkarni Y. Anti-mullerian hormone and its role in gynecological endocrinology: A review. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2015;4(3):30-3.
10. Marca AL, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16(2):113-30. doi: 10.1093/humupd/dmp036.
11. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85.
12. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Frauser BCJM. Anti-mullerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):688-701.
13. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females; A normogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4650-5.
14. Van Houten ALAF, Themmen APN, Visser JA. Anti-mullerian hormone (AMH): Regulator and marker of ovarian fuction. *Annales d'Endocrinologie* 2010;71:191-7.