

Laporan Penelitian

**Kadar Anti Mullerian Hormone (AMH) serum sebagai prediktor
respons ovarium pada perempuan yang mendapatkan
stimulasi ovarium pada fertilisasi invitro (FIV)**

*Serum Anti Mullerian Hormone level as ovarium response predictor at women received
ovarium stimulation invitro*

Soegiharto Soebijanto

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Abstrak

Tujuan: Untuk mengevaluasi nilai klinis pengukuran *Anti Mullerian Hormone* (AMH) sebagai prediktor respons stimulasi ovarium pada metode fertilisasi invitro (IVF) dibandingkan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), estradiol, dan folikel antral basal (FAB).

Metode: Penelitian dilakukan di klinik Yasmin RSCM sebagai pusat rujukan reproduksi dan FIV. Pasien infertilitas yang akan dilakukan siklus hiperstimulasi ovarium terkontrol untuk FIV dilakukan pengukuran kadar FSH basal, kadar estradiol, AMH, dan penghitungan folikel antral basal (FAB). Kami mengategorikan pasien menjadi 2 kelompok yaitu berespons baik dan berespons buruk. Analisis statistik menggunakan ANOVA untuk mengevaluasi data demografi dan *Receiver Operator Characteristic area under curve* (ROC_{AUC}) untuk melihat apakah AMH lebih superior dibandingkan 3 prediktor yang lain dan juga untuk mendapatkan nilai titik potong kadar AMH.

Hasil: Dari 22 pasien, 14 dikategorikan sebagai pasien yang berespons baik dan 8 pasien berespons buruk. Rata-rata kadar AMH pada kelompok yang berespons baik adalah $4,46 \pm 1,01$ dan $1,35 \pm 0,96$ pada kelompok yang berespons buruk (p 0,000). Berdasarkan ROC_{AUC} AMH merupakan prediktor respons ovarium yang baik pada pasien berespons baik (AUC 0,821) dibandingkan ketiga prediktor yang lain (FSH, E2, dan FAB). Nilai titik potong AMH yang didapatkan adalah 3, nilai AMH <3 berarti kemungkinan respons ovarium pada FIV buruk dan sebaliknya nilai ≥ 3 , baik.

Kesimpulan: AMH mempunyai kemampuan memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovarium pada fertilisasi invitro (FIV). Secara keseluruhan AMH lebih superior dibandingkan prediktor yang lain (FSH, E2, dan FAB).

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009;33-4:224-7]

Kata kunci: *anti mullerian hormone, follicle stimulating hormone, prediktor respons ovarium*

Abstract

Objective: To evaluate clinical value of basal anti-Mullerian Hormone level as predictor of ovarian response to stimulation in women following in vitro fertilization program; compared with Follicle Stimulating Hormone (FSH), estradiol and basal antral follicle.

Method: Research was conducted in Yasmin Clinic Cipto Mangunkusumo Hospital as tertiary referral center for reproductive health and in vitro fertilization. Infertile patients which going to undergo controlled ovarian hyper stimulation cycle for in vitro fertilization were checked for basal FSH level, estradiol level, AMH level and amount of basal antral follicle. We were divided the sample into two categories; poor responders and good responders. Statistical analysis using ANOVA was done to evaluate demographic data and Receiver Operator Characteristic area under curve (ROC_{AUC}), and to analyze whether AMH was more superior than the other 3 predictors and to get the cut off point for AMH level.

Result: We have collected 22 patients data; 14 were categorized as good responders and 8 were bad responders. Mean AMH value in the good responders group was 4.46 ± 1.01 and in the poor responders group was 1.35 ± 0.96 , with p 0,000. According to ROC_{AUC} AMH is a good predictor for good ovarian response in patient who are a good responders (AUC 0,821), compared to the other three predictors (FSH, E2 and basal antral follicle). Anti Mullerian Hormone cut-off point level is 3, which means value <3 means poor ovarian response in in vitro fertilization and in reverse, value ≥ 3 means good ovarian response.

Conclusion: Anti mullerian hormone has a diagnostic value in predicting ovarian response to ovarian stimulation in in-vitro fertilization. Overall, AMH was more superior than other predictors (FSH, E2, and basal antral follicle).

[Indones J Obstet Gynecol 2009;33-4:224-7]

Keywords: *anti mullerian hormone, follicle stimulating hormone, ovarian response predictor*

Korespondensi: Soegiharto Soebijanto, Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jalan Salemba Raya 6, Jakarta 10430, Email: mtiefkui@yahoo.com

PENDAHULUAN

Pada saat ini masalah infertilitas merupakan masalah yang hangat dibicarakan. Penundaan untuk memiliki keturunan merupakan tantangan baru bagi dokter yang menangani kasus infertilitas karena salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan penanganan infertilitas adalah usia. Menurut Broekmans *et al*, 2006, semakin bertambahnya usia, semakin menurun keberhasilan untuk hamil.¹ Para dokter tersebut dihadapkan pada masalah menurunnya cadangan ovarium. Akan tetapi, hubungan antara usia dan cadangan ovarium sangat bervariasi. Pada beberapa kasus perempuan yang berusia lebih muda memiliki cadangan ovarium yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan yang lebih tua. Oleh karena itu, dibutuhkan data yang objektif untuk menentukan cadangan ovarium.¹

Salah satu penatalaksanaan infertilitas adalah fertilisasi invitro (FIV). Besarnya biaya fertilisasi invitro (FIV) dan komplikasi yang bisa terjadi menjadi pertimbangan sebelum melaksanakan FIV.¹ Pertanyaan yang muncul adalah "apakah FIV akan tetap dilakukan jika kemungkinan keberhasilan pada kasus tertentu kecil?", hal ini bukanlah suatu keputusan yang mudah sehingga dibutuhkan pemeriksaan cadangan ovarium.²

Untuk memprediksi keberhasilan FIV diperlukan indikator yang dapat mengetahui respons ovarium terhadap stimulasi gonadotropin eksogen. Sementara itu, untuk mengetahui respons ovarium sangat penting mengetahui cadangan ovarium. Beberapa indikator cadangan ovarium adalah kadar *follicle stimulating hormone* (FSH) basal, estradiol (E2), dan folikel antral basal (FAB).¹ Di antara indikator tersebut jumlah folikel antral adalah yang paling sensitif,³ tetapi hasil pemeriksaannya sangat bergantung pada jenis ultrasonografi (USG) yang digunakan dan keahlian operator USG. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan yang lebih akurat dan mudah untuk mengetahui secara pasti cadangan ovarium.

Anti mullerian hormone (AMH) merupakan hormon yang diduga dapat menjadi parameter cadangan ovarium. AMH merupakan struktur dimer glikoprotein dan termasuk kelompok *transforming growth factor* β (TGF β). AMH mempunyai peran penting pada perkembangan dan maturasi folikel. AMH diproduksi oleh sel granulosa ovarium mulai dari usia kehamilan 36 minggu dan menghambat ambilan folikel primordial pada fase rekrutmen awal sehingga mencegah deplesi folikel primordial. Oleh karena itu, AMH termasuk salah satu regulator folikulogenesis yang secara tidak langsung menggambarkan jumlah folikel antral dan dapat memberikan gambaran tentang cadangan ovarium.^{4,5} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai AMH dibandingkan FSH, estradiol, dan folikel antral basal sebagai prediktor respons ovarium pada FIV.

METODE

Desain penelitian ini adalah *cross sectional*. Sebanyak 22 pasien FIV di Klinik Yasmin Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo yang memenuhi kriteria inklusi masuk dalam penelitian. Kriteria inklusi di antaranya tampak kedua ovarium pada pemeriksaan USG, tidak ada riwayat operasi ovarium, tidak terpapar kemoterapi dan radiasi, dan tidak mengonsumsi terapi hormonal pada 3 bulan terakhir.

Kadar FSH dan estradiol diperiksa pada hari ke-2 atau ke-3 siklus haid, sedangkan pengukuran kadar AMH tidak ditentukan di hari tertentu siklus haid. USG transvaginal untuk menghitung jumlah folikel antral dilakukan pada hari ke-2 atau ke-3 siklus haid.

Stimulasi ovarium menggunakan *Long protocol* dan *short protocol*. Pada *long protocol* diberikan suntikan GnRH agonis dengan dosis 500 μg yang diberikan sejak midluteal sampai dengan 10-14 hari. Kemudian gonadotropin diberikan dengan takaran yang sesuai dengan keadaan pasien (terutama usia pasien dan kadar FSH basal), mulai dari 150, 225, atau 300 IU, sedangkan pada saat yang sama dosis GnRH agonis diturunkan menjadi 250 μg /hari. Setelah lima hari pertama suntikan gonadotropin, dilakukan pemantauan dengan ultrasonografi dan kadar estradiol darah setiap 3 hari, dan bila didapatkan paling tidak 3 buah folikel berukuran 18-20 mm diberikan suntikan *human chorionic gonadotrophin* (hCG) dan 36 jam kemudian dilakukan *ovum pick up* (OPU) *short protocol* (*antagonist protocol*).

Saat ini terdapat 2 pilihan *antagonists protocol* yaitu dosis tunggal bila cetorelix disuntikkan dengan dosis 3 mg pada hari ke-6 stimulasi atau saat folikel terbesar berdiameter 14 mm. Pilihan lain adalah cetorelix diberikan dengan suntikan 0,25 mg setiap hari sejak hari ke-6 stimulasi atau folikel terbesar berdiameter 14 mm. Keuntungan dalam menggunakan *antagonist protocol* adalah waktu dan jumlah GnRH analog yang digunakan lebih sedikit serta mampu menurunkan risiko terjadinya stimulasi ovarium yang berlebihan.

Pada penelitian ini pasien dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan jumlah oosit yang didapat pasca stimulasi ovarium. Jika jumlah oosit <6 dikategorikan ke kelompok pasien berespons buruk, sedangkan jika oosit ≥ 6 dikategorikan ke kelompok pasien berespons baik.

Analisis statistik menggunakan SPSS 16. Data demografi dievaluasi dengan ANOVA, sedangkan untuk melihat sensitivitas dan spesifisitas masing-masing variabel kami gunakan *Receiver Operator Characteristic area under curve* (ROC_{AUC}).

HASIL

Sebanyak dua puluh dua perempuan yang memenuhi kriteria inklusi masuk dalam penelitian. Pada para perempuan tersebut dilakukan pemeriksaan kadar FSH basal, E2, kadar AMH dan penghitungan folikel antral basal. Mereka dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan respons ovarium terhadap stimulasi. Sebanyak 14 orang merupakan kelompok berespons baik dan 8 orang kelompok berespons buruk.

Tabel 1 merupakan data demografi pasien, kadar FSH, E2, kadar AMH dan FAB pasien. Pada kedua kelompok responder, usia pasien yang masuk kelompok berespons buruk lebih tua dibandingkan kelompok yang berespons baik. Kadar FSH pada pasien yang berespons baik lebih rendah dibandingkan kelompok yang berespons buruk. FAB lebih banyak didapatkan pada kelompok berespons baik, begitu juga kadar AMH secara signifikan meningkat pada pasien yang berespons baik dibandingkan yang berespons buruk. Jumlah oosit matur pascastimulasi lebih tinggi pada pasien yang berespons baik daripada yang berespons buruk.

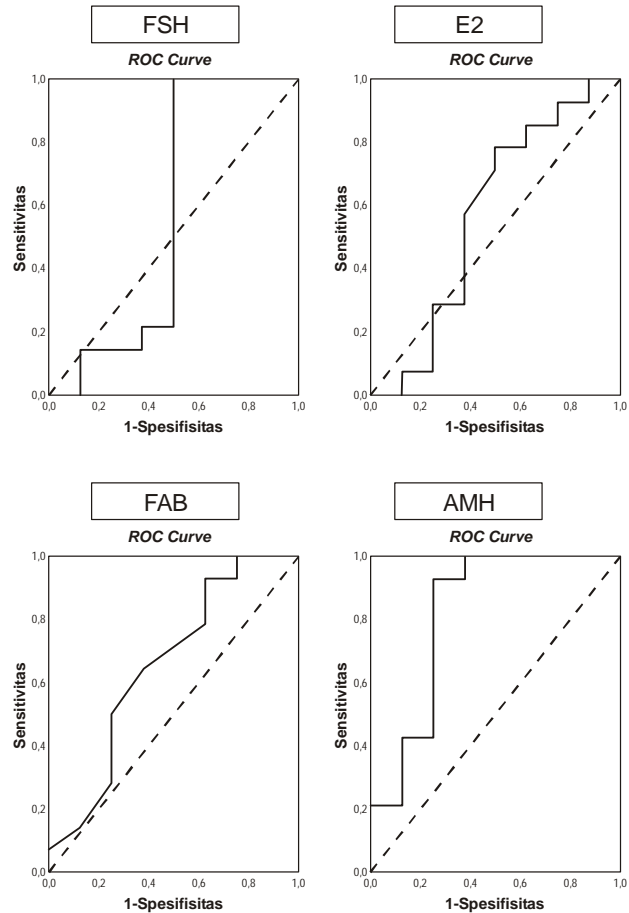
Tabel 1. Karakteristik dasar pasien yang mengikuti FIV

	Berespons Baik	Berespons buruk	Nilai p
Usia (tahun)	32,29±4,30	37,38±1,99	0,005
IMT (kg/m ²)	24,11±3,78	23,77±2,49	0,824
Kadar FSH (IU/l)	5,85±1,44	12,24±8,66	0,013
E2 (pmol/l)	43,92±15,17	53,25±31,23	0,353
Kadar AMH (g/ml)	4,46±1,01	1,35±0,96	0,000
FAB (n)	9,86±3,37	6,25±3,19	0,023
Oosit matur (n)	9,57±1,98	4,38±1,18	0,057

Pada penelitian ini terdapat satu pasien yang mengalami *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS), yang berasal dari kelompok berespons baik. Pasien ini merupakan pasien sindrom ovarium polikistik (SOPK) yang didiagnosis berdasarkan kriteria Rotterdam.

Gambar 1 menunjukkan kurva ROC sensitivitas dan spesifisitas kadar FSH, E2, FAB, dan AMH dalam memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi pada fertilisasi invitro.

Tabel 2 menunjukkan ringkasan dari pengukuran ROC_{AUC} tersebut. AUC dari AMH adalah 0,82 ($p=0,014$). Hal ini menunjukkan AMH merupakan prediktor yang lebih baik dibandingkan FSH, E2, bahkan FAB. Titik potong kadar AMH yang didapatkan pada penelitian ini adalah 3 µg/ml, AMH kurang dari 3 µg/ml, memprediksi respons yang buruk ovarium pada stimulasi, sedangkan >3 µg/ml memprediksi respons yang baik ovarium pada stimulasi dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 70%.



Gambar 1. Receiver Operator Characteristic dan area under curve (ROC_{AUC}) kadar FSH, E2, FAB dan AMH dalam memprediksi respons ovarium

Tabel 2. Ringkasan ROC_{AUC} Kadar FSH, E2, AMH dan FAB dalam memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi

Prediktor	ROC _{AUC}	Signifikansi
FSH	0,562	0,633
E2	0,571	0,585
FAB	0,656	0,232
AMH	0,821	0,014

DISKUSI

Pada penelitian ini usia kedua kelompok berbeda bermakna, yaitu usia kelompok yang berespons baik, lebih muda (32,29±4,30) daripada kelompok yang berespons buruk (37,38±1,99) dengan $p=0,005$. Hubungan respons ovarium dengan usia sudah tidak diperdebatkan lagi. Semua indikator cadangan ovarium berhubungan dengan usia,^{1,6} walaupun beberapa kasus berbeda, yaitu didapatkan penurunan cadangan ovarium bila dibandingkan dengan perempuan lain yang seusianya.⁷ Penyebab keadaan yang berbeda ini di antaranya, penggunaan kemoterapi, penggunaan radiasi,

riwayat operasi ovarium, dan lain-lain,⁸⁻¹⁰ sedangkan indeks massa tubuh (IMT) pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,824$).

Nilai AUC *Anti mullerian hormone* (AMH) adalah 0,82 ($p=0,014$), yang menunjukkan AMH merupakan prediktor cadangan ovarium yang lebih baik dibandingkan dengan prediktor yang lain (AUC FSH 0,562, AUC E2 0,571, dan AUC FAB 0,656). Sebagai alternatif baru prediktor respons ovarium, AMH mempunyai beberapa keuntungan bila dibandingkan FAB. Pada FAB hasil yang didapat bergantung pada jenis USG yang digunakan dan keahlian operator USG, sedangkan AMH hanya membutuhkan darah vena untuk pemeriksaannya. Selain itu, AMH tidak dipengaruhi oleh siklus haid. Hal ini berbeda dengan kadar FSH dan estradiol yang harus diperiksa pada hari ke-2 atau ke-3 dari siklus haid.

AMH merupakan struktur dimer glikoprotein dan termasuk dalam kelompok *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). AMH diproduksi ovarium oleh sel granulosa folikel sekunder, preantral, dan antral kecil dengan diameter = 4 mm dan tidak diproduksi lagi oleh folikel dengan diameter = 8 mm, dan proses ini telah dimulai dari usia kehamilan 36 minggu. Sel pregranulosa folikel primordial tidak menghasilkan AMH, tetapi ketika proses ambilan folikel primordial dimulai, sel granulosa segera memproduksi AMH. AMH akan menghilang ketika folikel menjadi atresia. AMH tidak ditemukan pada sel teka, oosit, dan sel interstitial ovarium. Kadar AMH tertinggi didapatkan pada sel granulosa folikel preantral besar dan antral kecil, sehingga kadar AMH mempunyai korelasi dengan jumlah folikel antral yang terdapat di ovarium, seperti penurunan jumlah folikel antral yang terjadi karena faktor usia akan dapat terlihat dari penurunan kadar AMH dalam darah.^{4,5,11}

KESIMPULAN

Anti mullerian hormone mempunyai kemampuan memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovarium

pada fertilisasi invitro (FIV). Secara keseluruhan AMH lebih superior dibandingkan prediktor yang lain (FSH, E2, dan FAB).

RUJUKAN

1. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update Advance Access* 2006 4 september 2006:1-34.
2. Mol BW, Verhagen TE, hendriks DJ, collind JA, Coomarasamy A, Opmeer BC, broekmans FJ. Value of ovarian reserve testing before IVF: a clinical decision analysis. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1816-23.
3. John L, Frattarelli, Denise F, Lauria-Costa. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil and Steril* 2000;74(3):512-5.
4. Maria JG, Gruijters, LLAlexandra. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *moleculer and celluler endocrinology.* 2003;211:85-90.
5. Marca L, Giulini S, Tirelli A, Bertucci e, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti Mullerian Hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predict ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2007;22(3):766-71.
6. Kline J, Kinney A, Kelly A, B.Levin MR. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2005 April 28, 2005;20(8):2179-89.
7. Bancsi LFJMM, broekmans FJ, Looman cW, Habbema JDF, Velde ERT. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil steril* 2004;81(1):35-41.
8. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani P. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cyst significantly affect ovarian reserve? *Insight from IVF.* *Hum Reprod* 2003;18(11):2450-3.
9. Group ECW. Fertility and ageing. *Hum Reprod.* 2005; 11(3):261-76.
10. Fong SL, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen APN, Jong FHd, Sonneveld P, laven J. Anti mullerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2008;23(3):674-8.
11. Visser JA, Themmen AP. Anti Mullerian Hormone and folliculogenesis. *Mol Cell endocrinol* 2005;234:81-6.