

ANTI-MULLERIAN HORMONE (AMH) VÀ CÁC ỨNG DỤNG

Hồ Mạnh Tường

Tóm tắt

AMH trong vài năm gần đây đã trở thành một vấn đề thời sự trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản và hứa hẹn sẽ được quan tâm đến nhiều hơn trong tương lai. Mục tiêu báo cáo này nhằm giới thiệu khái niệm về dự trữ buồng trứng, về AMH, các ứng dụng hiện tại và tiềm năng trong tương lai của AMH. Những dữ liệu mới nhất trên y văn về các vấn đề trên cũng được trình bày.

Summary:

Anti-Mullerian Hormone (AMH) and its applications

AMH in recent years has become a topical issue in the field of reproductive health care and promises to be more interested in the future. The objective of this report is to introduce the concept of ovarian reserve, the AMH, the current applications and potential of AMH in future. The latest data on the literature on these issues are also presented.

CGRH, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP HCM.

Dự trữ buồng trứng là gì?

Dự trữ buồng trứng là khái niệm mô tả số lượng và chất lượng các nang noãn còn lại ở buồng trứng. Dự trữ buồng trứng giảm dần theo tuổi và là nguyên nhân chính làm giảm chức năng sinh sản của phụ nữ. Số nang noãn có ở 2 buồng trứng đã được xác định từ rất sớm. Trong giai đoạn bào thai (trẻ gái), các tế bào mầm sinh dục tăng sinh và tạo thành các tế bào noãn nguyên thủy, sau đó các tế bào này được bao bọc bởi các tế bào sinh dưỡng để tạo thành các nang noãn nguyên thủy. Vào thời điểm sinh, bé gái có khoảng 1 triệu nang noãn ở 2 buồng

trứng. Con số này giảm dần trong giai đoạn tuổi nhỏ và thiếu niên. Đến tuổi dậy thì, 2 buồng trứng chỉ còn khoảng 300.000 – 500.000 nang noãn.

Trong đời sống sinh sản của phụ nữ, các nang noãn nguyên thủy lần lượt phát triển. Hiện tượng các nang noãn nguyên thủy chuyển sang giai đoạn phát triển diễn ra liên tục từ trong bào thai. Tuy nhiên, hầu hết đều thoái hóa sau đó. Chỉ đến giai đoạn dậy thì, trục nội tiết sinh sản hoạt động mới làm tăng tiết FSH trong mỗi chu kỳ kinh giúp cứu một số nang noãn không bị thoái hóa, tiếp tục phát

triển và phóng noãn. Trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng, chỉ có một nang noãn phát triển đến cùng và phóng noãn. Hiện tượng trưởng thành noãn và phóng noãn chỉ diễn ra khi có đỉnh LH vào giữa chu kỳ kinh. Quá trình phát triển, thoái hóa và chọn lọc các nang noãn liên tục diễn ra trong tuổi sinh sản, số lượng nang noãn nguyên thủy ở 2 buồng trứng giảm dần cho đến khi không còn nang noãn ở 2 buồng trứng, khi này người phụ nữ bước vào giai đoạn mãn kinh.

Các nang noãn nguyên thủy được sinh ra từ giai đoạn bào thai, sau đó không tăng thêm nữa và chỉ giảm dần theo tuổi. Do đó, tuổi của các nang noãn cũng gần như tương ứng với tuổi của người phụ nữ. Ngoài việc giảm số lượng, tỉ lệ bất thường của noãn cũng tăng dần theo tuổi. Từ sau 30 tuổi, số nang noãn có xu hướng giảm nhanh hơn và tỉ lệ bất thường noãn cũng tăng nhanh. Đến khoảng sau 35 tuổi, tốc độ suy giảm này càng tăng nhanh hơn. Điều này dẫn đến khả năng sinh sản của người phụ nữ suy giảm nhiều: khả năng có thai giảm, đồng thời tỉ lệ sẩy thai, biến chứng trong thai kỳ tăng lên, tỉ lệ bất thường của trẻ cũng tăng.

Khả năng sinh sản ở người bắt đầu giảm khoảng 13 năm trước khi thật sự mãn kinh. Nghĩa là, khoảng 1 phần 10 phụ nữ có khả năng sinh sản bắt đầu giảm rõ rệt vài năm sau khi 30 tuổi. Trong sự phát triển của xã hội hiện đại, người phụ nữ ngày càng có xu hướng bắt đầu mong có và có con ở tuổi lớn hơn và khoảng cách giữa các lần sinh dài hơn. Điều này dẫn đến việc ngày càng có nhiều phụ nữ mong muốn có con ở độ tuổi mà dự trữ buồng trứng đã suy giảm nhiều. Do nhiều nguyên nhân khác nhau, dự trữ buồng trứng của mỗi người ở mỗi thời điểm là khác nhau. Do đó, việc xác định dự trữ buồng trứng có vai trò rất quan trọng để đánh giá, tiên lượng chức năng sinh sản của người phụ nữ.

Anti-Mullerian Hormone là gì?

Trong bào thai bé trai, AMH được tiết ra bởi tế bào Sertolie của tinh hoàn thai nhi. AMH có tác dụng làm thoái hóa các ống Muller, góp phần hình thành cơ quan sinh dục nam. Ở bé gái, AMH được tiết ra từ các tế bào hạt của các nang noãn tiền hốc và nang noãn có hốc nhỏ, ở buồng trứng, bắt đầu từ lúc thai 36 tuần tuổi và sau sinh. Nang noãn nguyên thủy, các nang noãn phát triển sau đó thoái hóa và các nang noãn lớn (> 4-6 mm) không tiết AMH. Như vậy, 2 giai đoạn quan trọng nhất của sự phát triển nang noãn là (i) từ nang noãn nguyên thủy chuyển sang nang noãn phát triển; (ii) từ nang noãn phát triển chuyển sang lớn và phụ thuộc nhiều vào FSH, đều ảnh hưởng trực tiếp đến sự chế tiết AMH. Ngược lại, chính nồng độ AMH cũng tác động ngược lại để điều hòa 2 quá trình quan trọng này.

Do đó, AMH là một chất đánh dấu “động” rất tiềm năng thể hiện tình hình phát triển nang noãn của buồng trứng, hay nói cách khác là chức năng sinh sản của buồng trứng. Các nghiên cứu cơ bản cho thấy xét nghiệm AMH nhiều lần theo thời gian có thể giúp đánh giá dự trữ còn lại của buồng trứng (số noãn còn ở buồng trứng) và diễn tiến của hiện tượng lão hóa của buồng trứng. Từ đó, xét nghiệm này có thể dùng để chẩn đoán khả năng sinh sản và tiên lượng thời gian cần can thiệp điều trị để có con.

Các ứng dụng của AMH

AMH để đánh giá dự trữ buồng trứng trong chẩn đoán và điều trị hiếm muộn

Cho đến nay rất nhiều nghiên cứu khẳng định vai trò của AMH trong đánh giá dự trữ buồng trứng. Xét nghiệm định lượng AMH huyết thanh cho kết quả ổn định trong chu kỳ kinh nguyệt phụ nữ, do đó có nhiều ưu điểm so với các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng hiện nay. AMH hiện nay được áp dụng chủ yếu ở các trung tâm điều trị vô sinh và là xét nghiệm

thường qui trên bệnh nhân hiếm muộn ở các nước trên thế giới.

AMH có thể giúp tiên lượng khả năng đáp ứng với kích thích buồng trứng. Khả năng tiên lượng của AMH rất tốt đối với các trường hợp đáp ứng kém hoặc đáp ứng quá mức với kích thích buồng trứng. Từ đó, giúp bác sĩ chọn phác đồ và liều phù hợp cho kích thích buồng trứng. Giá trị tiên lượng đáp ứng buồng trứng của AMH tương đương với phương pháp đếm nang noãn đầu chu kỳ (AFC). Tuy nhiên, AFC bắt buộc phải thực hiện đầu chu kỳ và kết quả khá chủ quan do phụ thuộc nhiều vào người siêu âm, cũng như kỹ thuật và thiết bị sử dụng, nên kết quả không ổn định.

Ngoài ra, AMH còn rất hữu ích trong việc tư vấn cho bệnh nhân về dự trữ buồng trứng, khả năng thành công của chu kỳ điều trị và chọn lựa các biện pháp điều trị thích hợp.

AMH có thể tiên lượng khá chính xác đáp ứng buồng trứng (số lượng nang noãn), nhưng không chính xác lắm trong tiên lượng khả năng có thai khi điều trị hiếm muộn (chất lượng nang noãn và các yếu tố khác). Tuy nhiên, nếu AMH quá thấp, thì bệnh nhân có rất ít khả năng có thai với trứng của mình.

AMH để tiên lượng khả năng sinh sản trong tương lai

Một số nghiên cứu cho thấy AMH có mối liên quan đến khả năng sinh sản. AMH giảm dần theo thời gian với tốc độ khác nhau ở mỗi người. Do đó, xét nghiệm AMH và sau đó thử lại nhiều lần theo thời gian có thể giúp tiên lượng khả năng có thai còn lại và tốc độ lão hóa của buồng trứng. Từ đó, có thể tư vấn cho phụ nữ thời điểm thích hợp để có thai tự nhiên hoặc cần can thiệp điều trị.

Tuy nhiên, hiện nay người ta chưa xác định được ngưỡng cảnh báo của AMH với

khả năng sinh sản, cũng như bao lâu cần đánh giá lại AMH.

Tiên lượng tuổi mãn kinh

Ở phụ nữ, AMH được xem là xét nghiệm duy nhất có kết quả giảm dần và liên quan đến sự lão hóa của buồng trứng. AMH giảm dần cho đến khi không còn phát hiện bằng xét nghiệm vào tuổi mãn kinh. Ở những trường hợp suy buồng trứng sớm hay mãn kinh sớm, AMH giảm nhanh và mất rất sớm. Do đó, xét nghiệm AMH có thể giúp chẩn đoán và tiên lượng sự khởi phát của hiện tượng mãn kinh ở phụ nữ.

Gần đây, một số tác giả đã báo cáo về việc xây dựng các biểu đồ thay đổi AMH theo tuổi, từ đó, tiên lượng thời điểm mãn kinh của phụ nữ. Các nghiên cứu này có thể mở ra một triển vọng ứng dụng quan trọng của AMH trong tương lai. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu và dữ liệu để có thể khẳng định vai trò của AMH trong chỉ định này cũng như xây dựng các mối tương quan và công thức tính.

Đánh giá và tiên lượng khả năng sinh sản sau điều trị ung thư

Một số nghiên cứu cho thấy AMH giảm sau các phác đồ hóa trị ung thư, đồng thời có sự khác biệt về biến đổi AMH giữa các phác đồ điều trị khác nhau. Một số báo cáo cũng cho thấy rằng AMH có thể hồi phục một phần sau khi kết thúc hóa trị.

Các kết quả trên mở ra khả năng ứng dụng của AMH trong theo dõi, đánh giá và bảo tồn khả năng sinh sản trong điều trị các bệnh ác tính.

Tiên đoán tổn thương buồng trứng sau phẫu thuật

AMH được xem là một xét nghiệm nhạy cảm với các thay đổi về số nang noãn ở buồng trứng hay dự trữ buồng trứng. Do đó, AMH có thể sử dụng như một dấu

hiệu phát hiện sớm, đáng tin cậy và trực tiếp cho các tổn thương ở mô buồng trứng sau phẫu thuật. Chỉ định phẫu thuật trên buồng trứng ngày càng tăng do sự phổ biến rộng rãi của phẫu thuật nội soi trong phụ khoa. Song song đó, việc sử dụng đốt điện để cầm máu và thủ thuật cắt, bóc tách trên buồng trứng chắc chắn sẽ làm giảm số lượng nang noãn hiện có ở buồng trứng.

Mặc dù AMH chưa tiên lượng được chính xác khả năng sinh sản. AMH có tiềm năng đánh giá tổn thương buồng trứng sau thủ thuật nhằm tư vấn cho bệnh nhân sau phẫu thuật về khả năng sinh sản trong tương lai, cũng như chiến lược điều trị vô sinh nếu cần. Do đó, AMH có thể được sử dụng trước khi có chỉ định và sau khi phẫu thuật buồng trứng nhằm giúp bác sĩ có thêm thông tin và tư vấn cho bệnh nhân trước và sau phẫu thuật về khả năng sinh sản. Mặc dù nếu phát hiện AMH giảm nhiều sau phẫu thuật thì khả năng điều trị phục hồi là không có, thông tin về dự trữ buồng trứng bất lợi sau phẫu thuật có thể giúp tư vấn bệnh nhân chiến lược điều trị thích hợp để có thể có con.

Gần đây, có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về ảnh hưởng của phẫu thuật lên kết quả AMH, mối liên quan giữa qui mô phẫu thuật và AMH, thời điểm nên thử AMH sau phẫu thuật và cần thử lại bao nhiêu lần nếu thấy AMH giảm. AMH được đề xuất thực hiện trước và sau phẫu thuật buồng trứng nhằm tư vấn cho bệnh nhân trước và sau phẫu thuật về khả năng sinh sản.

Kết luận

Sự ra đời của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đã giúp nhiều cặp vợ chồng có thể có con mặc dù mắc phải các bệnh lý phức tạp ảnh hưởng lớn đến khả năng sinh sản. Tuy nhiên, sẽ hiệu quả hơn rất nhiều để kiểm soát vấn đề vô sinh nếu chúng ta có thêm những yếu tố chỉ điểm để có thể

biết được trường hợp nào là rất khó hoặc không có thai bình thường được hoặc không điều trị được có thể tư vấn và có chiến lược điều trị phù hợp, nhằm đem lại hiệu quả điều trị tốt nhất, đồng thời giúp giảm tổn kém và căng thẳng không cần thiết cho bệnh nhân.

Với mong muốn trên, sự xuất hiện của xét nghiệm AMH với chức năng là test đánh giá dự trữ buồng trứng cho kết quả ổn định, đáng tin cậy có thể giúp ích bác sĩ và bệnh nhân rất nhiều trong chẩn đoán và định hướng điều trị. Ngoài ra, AMH còn mở ra thêm nhiều triển vọng ứng dụng khác liên quan đến khả năng sinh sản của phụ nữ. Tuy nhiên, chúng ta còn cần nhiều nghiên cứu và dữ liệu để có thể khẳng định vai trò của AMH trong nhiều chỉ định khác nhau.

Một số trung tâm điều trị vô sinh và Sản Phụ khoa ở Việt Nam đã bắt đầu nghiên cứu triển khai thực hiện xét nghiệm AMH và ứng dụng vào lâm sàng từ đầu năm 2011. Sắp tới, sẽ tiếp tục có nhiều bệnh viện, trung tâm triển khai thực hiện xét nghiệm này. Việc cập nhật các ứng dụng mới AMH vào thực tế lâm sàng sẽ giúp bác sĩ và bệnh nhân có thêm cơ hội tiếp cận với xét nghiệm mới này nhằm cải thiện chất lượng công tác chẩn đoán, điều trị và tư vấn cho bệnh nhân về những vấn đề liên quan đến chức năng sinh sản.

Đây là một vấn đề mới, thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Các thông tin và kiến thức mới về AMH ngày càng xuất hiện nhiều trên y văn thế giới. Các nghiên cứu ứng dụng AMH ở Việt Nam cũng đã được bắt đầu trong thời gian gần đây. Việc nắm bắt thông tin và nghiên cứu các vấn đề mới của y học thế giới sẽ góp phần giúp chúng ta hội nhập và rút ngắn khoảng cách với trình độ phát triển của y học thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baird DD and Steiner AZ (2012) Anti-Mullerian Hormone: A Potential New Tool in Epidemiologic Studies of Female Fecundability *Am J Epidemiol* 175(4):245–249
2. Celik HG et al. (2012) Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels *Fertil Steril* 97:1472–1478
3. Gracia CR et al (2012) Impact of cancer therapies on ovarian reserve *Fertil Steril* 97:134–40
4. Kelsey TW et al. (2011) A Validated Model of Serum Anti-Mullerian Hormone from Conception to Menopause. *PLoS ONE* 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024
5. Loh JS và Maheswari A (2011) Antin-Mullerian Hormone – is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Human Reproduction* 26(11): 2925-2932.
5. La Marca A et al. (2010) Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) *Human Reproduction Update* 16(2): 113–130
6. Rosen MP et al. (2012) A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age *Fertil Steril* 97: 238 –243
7. Visser JA et al. (2006) Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 131: 1–9