

## Laporan Penelitian

**Perbandingan pengaruh letrozol dan klomifen sitrat  
terhadap jumlah folikel matang, terjadinya ovulasi dan  
ketebalan endometrium pada perempuan dengan siklus tidak berovulasi**

*The effect of letrozole and clomiphene citrate in mature follicle count,  
ovulation and endometrial thickness in unovulated cycle women*

**Sri Maryati, Andon Hestiantoro, Enud Surjana**

*Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

**Abstrak**

**Tujuan:** Diketuainya pengaruh penggunaan letrozol dan klomifen sitrat terhadap pemicuan ovulasi pada perempuan dengan siklus tidak berovulasi.

**Metode:** Selama kurun waktu Januari - Oktober 2007. Didapatkan 44 perempuan dengan siklus tidak berovulasi yang berusia antara 18-35 tahun. Dilakukan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, ultrasonografi dan pemeriksaan hormon (FSH, LH, E2, Progesteron, Prolaktin). Dilakukan pembagian kelompok menjadi kelompok letrozol dan klomifen sitrat. Untuk setiap subjek yang masuk kelompok letrozol diberikan letrozol 2,5 mg per hari pada hari ke-3 sampai hari ke-7 siklus haid, sedangkan untuk setiap subjek yang masuk kelompok klomifen sitrat diberikan klomifen sitrat 50 mg dua kali sehari pada hari ke-3 sampai hari ke-5 siklus haid. Pada hari ke-12 siklus haid dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai jumlah folikel matang dan ketebalan endometrium. Pada hari ke-18 siklus haid dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai terjadinya ovulasi.

**Hasil:** Didapatkan 44 perempuan dengan siklus tidak berovulasi, terbagi menjadi 22 pada kelompok letrozol dan 22 pada kelompok klomifen sitrat. Terdapat perbedaan bermakna pada kelompok letrozol dengan kelompok klomifen sitrat ( $p=0,04$ ) dengan jumlah folikel matang pada kelompok letrozol adalah  $1,08 (\pm 0,27)$ , sedangkan pada kelompok klomifen sitrat  $1,40 (\pm 0,51)$ . Dengan purata ukuran folikel yang tidak berbeda bermakna ( $p=0,32$ ). Kejadian ovulasi pada kedua kelompok, tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,53$ ), 59% pada kelompok letrozol dan 68% pada kelompok klomifen sitrat. Terdapat perbedaan bermakna dalam perbandingan ketebalan endometrium pada kedua kelompok. Pada kelompok letrozol rerata ketebalan endometrium  $8,77 \text{ mm } (\pm 2,32 \text{ mm})$  dan pada kelompok klomifen sitrat  $6,66 \text{ mm } (\pm 2,34 \text{ mm})$  ( $p<0,01$ ). Walau pada awal penelitian tidak dievaluasi kejadian kehamilan pada kedua kelompok penelitian, namun peneliti mendokumentasikan terdapatnya kehamilan pada 2 dari 13 kejadian ovulasi pada kelompok letrozol (15,4%), dan 1 dari 15 kejadian ovulasi pada kelompok klomifen sitrat (6,6%).

**Kesimpulan:** Penggunaan letrozol dibanding klomifen sitrat berbeda bermakna dalam hal jumlah folikel matang dan ketebalan endometrium, tetapi tidak dalam terjadinya ovulasi.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009; 33-4: 228-32]

**Kata kunci:** pemicu ovulasi, letrozol, klomifen sitrat

**Abstract**

**Objective:** To know the efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in anovulation women.

**Method:** During the period of January-October 2007, 44 women who met criteria for an ovulation age 18-35 years old, were done anamnesis, physical examination, USG, and hormonal analysis (FSH, LH, E2, Progesterone and Prolactin). All participants were divided into letrozole and clomiphene citrate group. For the letrozole group received 2,5 mg letrozole daily on 3<sup>th</sup> until 7<sup>th</sup> day menstrual cycle. The clomiphene citrate group received 50 mg twice a day, on 3<sup>th</sup> until 5<sup>th</sup> day menstrual cycle. On 12<sup>th</sup> menstrual cycle the ultrasound examination was performed to measure number of mature follicle and endometrial thickness. On the 18<sup>th</sup> day of menstrual cycle, ultrasound was performed to evaluate ovulation.

**Result:** There was significant difference between letrozole group and clomiphene citrate group ( $p=0.04$ ) with the number of follicles in letrozole group is  $1.08 (\pm 0.27)$ , in clomiphene citrate group  $1.40 (\pm 0.51)$ . There was no significant different in mean of follicle size ( $p=0.32$ ). Ovulation in both groups was not significantly different ( $p=0.53$ ), 59% in letrozole group and 68% in clomiphene citrate group. There was significant difference in endometrial thickness, mean of endometrial thickness in letrozole group is  $8.77 \text{ mm } (\pm 2.32 \text{ mm})$  and in clomiphene citrate group  $6.66 \text{ mm } (\pm 2.34 \text{ mm})$  ( $p<0.01$ ). In the beginning of this study, the pregnancy in both groups were not evaluated, 2 pregnancies were documented 13 ovulation in letrozole group (15.4%) and 1 in 15 ovulation in clomiphene citrate group (6.6%).

**Conclusion:** Compared with clomiphene citrate, the use of letrozole was significantly different in number of follicles and endometrial thickness, but there is no difference in ovulation event.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-4: 228-32]

**Keywords:** ovulation induction, letrozole, clomiphene citrate

*Korespondensi:* Sri Maryati, Jalan Lembaga Pemasarakatan no. 25, Gobah Pekanbaru, Telp. 0813-14403778,  
Email: srim\_dsog@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

Infertilitas saat ini masih merupakan masalah yang luas di dunia. Diperkirakan mencapai 6% populasi di Amerika Utara, 5,4% di Eropa, 3% di Timur Tengah, 10,1% di Afrika, 4,8% di Asia dan Oseania, 3,1% di Amerika Latin, dan 6,5% di Karibia.<sup>1</sup> Walaupun penyebarannya tidak merata namun tingginya prevalensi kasus infertilitas ini membutuhkan penanganan medis.<sup>1</sup> Infertilitas karena gangguan ovulasi dengan penyebab endokrinologis merupakan penyebab terbesar yang meliputi 20-36% dari keseluruhan kejadian infertilitas.<sup>2</sup> Dalam penanganan infertilitas pada kasus gangguan ovulasi, pemicu ovulasi digunakan baik pengobatan tunggal maupun pengobatan kombinasi dengan teknik reproduksi berbantu seperti inseminasi intrauterin atau fertilisasi in vitro dan transfer embrio.<sup>1</sup>

Klomifen sitrat telah luas dipergunakan dalam terapi infertilitas sejak diperkenalkannya untuk penggunaan klinik tahun 1960-an. Pada awalnya klomifen sitrat digunakan untuk pemicuan ovulasi pada perempuan dengan sindroma ovarium polikistik. Namun, sekarang diperluas baik pemakaian tunggal maupun kombinasi dengan *human Menopause Gonadotropine* (hMG) atau *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) rekombinan sebagai bagian pemicuan ovulasi atau protokol inseminasi intrauterin dalam penatalaksanaan infertilitas dengan gangguan ovulasi. Penggunaan klomifen sitrat menghasilkan 60-80% angka rerata ovulasi dan kehamilan 10-20% kehamilan per siklus. Efek antiestrogen perifer merupakan alasan yang dapat menjelaskan penurunan relatif angka rerata kehamilan dengan klomifen dibanding ovulasi. Depleksi reseptor estrogen di endometrium yang lama menghasilkan penipisan endometrium yang bermakna (8 mm). Hal ini didapatkan dari perbandingan antara siklus klomifen dengan siklus normal dan siklus klomifen/hMG dengan hMG saja.<sup>3-6</sup> Dari beberapa hasil penelitian dilaporkan tidak ditemukannya kehamilan pada ketebalan endometrium <6 mm dan terdapat peningkatan angka kehamilan pada ketebalan 6-8 mm seperti juga pada gambaran endometrium non-trilaminar pada pertengahan siklus klomifen dengan nilai duga negatif 90%.<sup>6</sup>

Letrozol merupakan penghambat aromatase oral reversibel yang poten dan telah digunakan sebagai agen kemoterapi pada perempuan dengan kanker payudara. Letrozol menekan produksi estron dari androstenedion baik intratumor maupun sistemik dengan menghambat aktivitas aromatase. Pemberian 2,5 mg/hari dapat menekan secara optimal kadar estrogen serum pada perempuan pascamenopause. Jika diberikan pada siklus normal tikus perempuan Letrozol menekan > 80% kadar estradiol dari ovarium dan menyebabkan peningkatan nyata *Luteinizing Hormone* (LH) dan FSH. Beberapa peneliti dan penulis melaporkan penggunaan letrozol dalam memicu ovulasi memiliki efektivitas 83,7%. Mereka beranggapan bahwa letrozol dapat digunakan dalam protokol pemicuan ovulasi pada kasus infertilitas. Bahkan penggunaannya memiliki

beberapa keuntungan dibandingkan klomifen sitrat, karena letrozol dieliminasi lebih cepat dan tidak menyebabkan deplesi reseptor estrogen, sehingga letrozol tidak menimbulkan penipisan pada endometrium seperti yang terdapat pada penggunaan klomifen sitrat.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian pendahuluan telah dilakukan untuk mengetahui perbandingan pematangan folikel dan ketebalan endometrium pada penggunaan letrozol dan klomifen sitrat pada perempuan normal. Sebagian penelitian mendapatkan hasil bahwa letrozol memberikan hasil yang lebih baik dalam pematangan folikel dan ketebalan endometrium dibanding klomifen sitrat. Namun, penelitian lain menyatakan penggunaan letrozol dan klomifen sitrat tidak berbeda bermakna dalam jumlah folikel matang ataupun ketebalan endometrium.<sup>6,7</sup> Berdasarkan perbedaan hasil tersebut peneliti mengadakan pengamatan terhadap beberapa kasus pemicuan ovulasi dengan klomifen sitrat dan letrozol di klinik Yasmin RSCM. Ternyata, tidak terdapat perbedaan di antara keduanya dalam hal jumlah folikel matang dan ketebalan endometrium.

Adanya kontroversi ini menyebabkan peneliti ingin melakukan penelitian perbandingan jumlah folikel matang dan ketebalan endometrium pada perempuan dengan siklus tidak berovulasi, mengingat belum adanya penelitian pada populasi tersebut di Indonesia. Perempuan dengan siklus tidak berovulasi yang sebagian besar ditemukan pada pasien ovarium polikistik atau sindrom ovarium polikistik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Muharam, dikatakan bahwa terdapat perbedaan metabolisme pada perempuan Indonesia yang memiliki penyakit ovarium polikistik di mana nisbah gula darah puasa dengan insulin puasa lebih tinggi dibanding negara Jepang dan Amerika yang disebabkan oleh perbedaan pola makan dan ras.<sup>8</sup> Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi data penelitian-penelitian yang sudah ada tentang penggunaan letrozol sebagai pemicu ovulasi. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa letrozol dapat digunakan sebagai alternatif obat pemicu ovulasi selain klomifen sitrat yang biasa digunakan.

## METODE

Penelitian dilakukan selama sepuluh bulan mulai dari Januari 2007 sampai dengan Oktober 2007 di klinik Yasmin Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Pada penelitian ini berhasil dikumpulkan sampel sebanyak 44 subjek yang memenuhi kriteria penerimaan, masing-masing 22 orang untuk kelompok letrozol dan 22 orang kelompok klomifen sitrat. Semua peserta penelitian telah diberikan penjelasan dan memberikan persetujuan tertulis, semua data didokumentasi di dalam status penelitian. Sebelum mendapat perlakuan pada subjek penelitian dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan ultrasonografi untuk melihat terdapatnya ovarium polikistik dan pemeriksaan hormonal yang dilakukan pada awal fase proliferasi (hari ke-3 siklus haid).

Rancangan penelitian menggunakan uji klinik acak terbuka pada 44 perempuan dengan siklus tidak berovulasi yang berusia 18-35 tahun. Poliklinik Yasmin Divisi Imunoendokrinologi Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Dengan kriteria penerimaan semua perempuan usia reproduksi yang telah didiagnosis infertil dengan siklus anovulas, uterus bentuk dan ukuran dalam batas normal, kadar estrogen  $\geq 37$  pmol/l, kadar FSH  $\leq 15$  mU/ml, kadar Prolaktin  $< 24$  ng/ml.

Dilakukan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, ultrasonografi dan pemeriksaan hormon (FSH, LH, E2, Progesteron, Prolaktin). Dilakukan pembagian kelompok menjadi kelompok letrozol dan klomifen sitrat. Untuk setiap subjek yang masuk kelompok letrozol diberikan letrozol 2,5 mg per hari pada hari ke-3 sampai hari ke-7 siklus haid, sedangkan untuk setiap subjek yang masuk kelompok klomifen sitrat diberikan klomifen sitrat 50 mg dua kali sehari pada hari ke-3 sampai hari ke-5 siklus haid.

Pada hari ke-12 siklus haid dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai jumlah folikel matang dan ketebalan endometrium. Pada hari ke-18 siklus haid dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai terjadinya ovulasi.

## HASIL

Dari penelitian yang dilakukan dari Januari hingga Oktober 2007 diperoleh 44 kasus infertilitas dengan siklus tidak berovulasi. Pada 44 kasus infertilitas dengan siklus tidak berovulasi ditemukan 84% infertilitas primer dan 16% infertilitas sekunder.

Gambaran hormon pada subjek penelitian yang diambil pada awal fase proliferasi, purata kadar FSH kelompok letrozol adalah  $7,1 \pm 0,20$  mU/ml, sedangkan pada kelompok Klomifen sitrat adalah  $7,7 \pm 0,18$  mU/ml; dan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,03$ ) antara kedua kelompok. (Tabel 1)

**Tabel 1.** Profil hormon pada kasus infertilitas dengan siklus tidak berovulasi pada kelompok letrozol dan klomifen sitrat.

Jenis pemeriksaan hormon	Letrozol			Klomifen sitrat			p*
	n	$\bar{x}$	(SD)	n	$\bar{x}$	(SD)	
FSH (mU/ml)	22	7,1	0,20	22	7,7	0,18	0,03
Prolaktin (ng/ml)	22	15,8	0,42	22	15,0	0,59	0,30
Estradiol (pg/ml)	22	80,4	3,80	22	81,4	2,48	0,82
Progesteron (ng/ml)	22	1,95	0,11	22	2,06	0,16	0,56

\*Uji t tidak berpasangan

Selain itu pada pemeriksaan hormonal lainnya tampak kadar prolaktin ( $p=0,30$ ), estradiol ( $p=0,82$ ), progesteron ( $p=0,56$ ), tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok letrozol dan klomifen sitrat.

Berdasarkan penyebab siklus tidak berovulasi pada subjek penelitian didapatkan 33 (75%) kasus dengan penyakit ovarium polikistik, sedangkan 11 (25%) lainnya tidak peneliti gali lebih lanjut.

**Tabel 2.** Profil perempuan yang mendapat pemicuan ovulasi dengan letrozol dan klomifen sitrat.

Keterangan	Letrozol			Klomifen sitrat			p*
	n	$\bar{x}$	(SD)	n	$\bar{x}$	(SD)	
Lama infertilitas (th)	22	4,70	0,70	22	4,73	0,81	0,96
Umur (th)	22	31,96	2,96	22	31,18	3,97	0,49

\*Uji t tidak berpasangan

Pada Tabel 2 tampak bahwa antara kelompok letrozol dan klomifen sitrat tidak terdapat perbedaan bermakna dalam lama infertilitas ( $p=0,96$ ) dengan uji t tidak berpasangan dan umur ( $p=0,49$ ) dengan uji t karena didapatkan distribusi data yang normal.

**Tabel 3.** Perbandingan jumlah folikel matang, kejadian ovulasi, dan ketebalan endometrium perempuan yang mendapat pemicuan ovulasi dengan letrozol dan klomifen sitrat.

Keterangan	Letrozol			Klomifen sitrat			p
	n	$\bar{x}$	(SD)	n	$\bar{x}$	(SD)	
Jumlah folikel matang (bh)	22	1,08	0,27	22	1,40	0,51	0,04 <sup>a</sup>
Ukuran Folikel	22	16,3	0,86	22	17,5	0,83	0,32 <sup>a</sup>
Kejadian ovulasi (%)	22	59		22	68		0,53 <sup>b</sup>
Tebal endometrium (mm)	22	8,77	2,32	22	6,66	2,34	$<0,01$ <sup>a</sup>

a. Uji t tidak berpasangan

b. Uji Chi square

Pada Tabel 3, tampak bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kelompok letrozol dengan kelompok klomifen sitrat ( $p=0,04$ ) dengan jumlah folikel matang pada kelompok letrozol adalah 1,08 ( $\pm 0,27$ ), sedangkan pada kelompok klomifen sitrat 1,40 ( $\pm 0,51$ ). Dengan purata ukuran folikel yang tidak berbeda bermakna ( $p=0,32$ ).

Kejadian ovulasi pada kedua kelompok, tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,53$ ), 59% pada kelompok letrozol dan 68% pada kelompok klomifen sitrat.

Dengan menggunakan uji nonparametri Kruskal Wallis, didapatkan tidak adanya hubungan antara lama infertilitas dengan kejadian ovulasi ( $p=0,5$ ).

Terdapat perbedaan bermakna dalam perbandingan ketebalan endometrium pada kedua kelompok. Pada kelompok letrozol rerata ketebalan endometrium 8,77 mm ( $\pm$  2,32 mm) dan pada kelompok klomifen sitrat 6,66 mm ( $\pm$  2,34 mm) ( $p < 0,01$ ). Walau pada awal penelitian tidak dievaluasi kejadian kehamilan pada kedua kelompok penelitian, namun peneliti mendokumentasikan terdapatnya kehamilan pada 2 dari 13 kejadian ovulasi pada kelompok letrozol (15,4%), dan 1 dari 15 kejadian ovulasi pada kelompok klomifen sitrat (6,6%).

### DISKUSI

Dari 44 kasus infertilitas dengan siklus tidak berovulasi yang diteliti terdiri atas 88,2% infertilitas primer dan 11,8% infertilitas sekunder. Ditemukan 75% ovarium polikistik (OPK) pada seluruh subjek penelitian. Pada tahun 1999 diproyeksikan di Indonesia terdapat 52.996.200 perempuan usia subur.<sup>9</sup> Bilamana angka kejadian ovarium polikistik diekstrapolasikan pada kelompok perempuan usia subur maka akan dijumpai lebih dari 5 juta perempuan Indonesia yang mengalami sindrom ovarium polikistik.

Sel granulosa mengubah androgen menjadi dihidrotosteron dengan bantuan enzim  $5\alpha$  reduktase, sehingga menghambat aromatisasi dan kerja FSH. Akibatnya adalah terhambatnya pembentukan folikel dan terjadinya atresia folikel yang menghasilkan anovulasi kronik. Pada penelitian ini kadar progesteron pada kelompok letrozol  $1,95 \pm 0,11$  ng/ml dan pada kelompok klomifen sitrat  $2,06 \pm 0,16$  ng/ml. Suasana anovulasi kronik ini lambat laun akan berdampak pada infertilitas, hiperestrogenemia yang menjadi pemicu kanker endometrium.

Peneliti mendapatkan jumlah folikel matang secara bermakna lebih besar pada kelompok klomifen sitrat dibanding kelompok letrozol. Klomifen sitrat memiliki kecenderungan menduduki reseptor estrogen dalam jangka lama. Dengan masa paruh yang lebih dari 2 minggu, dihasilkan akumulasi klomifen sitrat tersebut pada siklus berikutnya. Akibatnya kadar estrogen yang tinggi tidak mampu mengembalikan umpan balik negatif secara normal, sehingga sering terjadi pematangan folikel dominan dan kehamilan ganda dengan klomifen sitrat, dibandingkan yang terjadi pada siklus alami atau letrozol.<sup>4</sup> Namun, jumlah folikel matang pada penggunaan letrozol dengan dosis yang lebih besar yaitu 7,5 mg seperti yang dilakukan oleh Al-Fozan dan kawan-kawan<sup>10</sup> dalam superovulasi pada perempuan *unexplained infertility* yang direncanakan inseminasi buatan, lebih tinggi berbeda bermakna pada kelompok letrozol ( $1,3 \pm 0,1$ ) dibanding kelompok klomifen sitrat ( $1,1 \pm 0,1$ ).

**Tabel 4.** Ekstrapolasi perkiraan jumlah penderita gangguan ovulasi dan penderita ovarium polikistik pada proyeksi jumlah perempuan Indonesia tahun 1999.<sup>9</sup>

Penderita	Persentase	Jumlah penderita (perempuan)
Gangguan ovulasi	15-25% dari perempuan usia subur	7.949.430 – 13.249.050
Ovarium polikistik (OPK)	75% dari penderita gangguan ovulasi	9.936.788
Penyakit ovarium polikistik (POPK)	80% dari OPK	7.949.430
Sindrom ovarium polikistik (SOPK)	5-10% dari perempuan usia subur	5.299.620

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna kejadian ovulasi pada kedua kelompok penelitian berkisar antara 50-70%. Penggunaan klomifen sitrat menghasilkan 60-80% angka rerata ovulasi dan kehamilan 10-20% kehamilan per siklus. Angka kejadian ovulasi letrozol lebih rendah dibanding penelitian yang dilakukan oleh Al-Omari dan kawan-kawan<sup>11</sup> Efek antiestrogen perifer merupakan alasan yang dapat menjelaskan penurunan relatif angka rerata kehamilan dengan klomifen dibanding ovulasi.<sup>4,6</sup>

Klomifen sitrat merupakan zat yang paling sering digunakan untuk pemicuan ovulasi. Namun, walau tingginya angka ovulasi yang didapat, rerata kejadian kehamilan relatif rendah. Efek anti estrogen klomifen sitrat pada endometrium telah disebutkan sebagai penyebab. Penggunaan klomifen sitrat berhubungan dengan penipisan lapisan endometrium pada 15-50% ( $< 8$  mm) dengan kecenderungan gambaran endometrium pada siklus pertengahan menjadi nontrilaminar.<sup>6</sup> Namun rendahnya angka kehamilan yang didapat pada penelitian ini belum dapat diambil kesimpulan, bahwa letrozol memiliki angka kehamilan yang lebih baik dibanding klomifen sitrat. Selain dari ketebalan endometrium, keberhasilan implantasi juga dipengaruhi oleh penerimaan endometrium, dengan keseimbangan perkembangan kelenjar dan stroma, arus darah ke uterus,<sup>7</sup> sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahuinya.

Bioavailabilitas oral letrozol yang sangat baik (100%) dan waktu paruh yang relatif singkat (45 menit) membuat letrozol memungkinkan untuk alternatif pemicu ovulasi. Pemberian letrozol pada fase awal folikular mengurangi umpan balik negatif estrogen pada hipotalamus dengan menghambat pembentukan estrogen dan menyebabkan peningkatan sekresi gonadotropin sama dengan klomifen sitrat tanpa efek pada endometrium. Penipisan endometrium pada penggunaan klomifen sitrat disebabkan oleh deplesi reseptor endometrium yang lama pada endometrium. Letrozol memiliki efek minimal pada endometrium. Hal ini disebabkan waktu paruh yang cepat dan resersibel pada endometrium diikuti respons endometrium yang

baik terhadap peningkatan estrogen pada fase folikuler akhir.<sup>6,9</sup>

Penjelasan di atas sesuai dengan hasil data ketebalan endometrium yang didapat pada penelitian ini. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian dengan nilai  $p < 0,01$ , pada kelompok letrozol rerata ketebalan endometrium 8,77 mm ( $\pm 2,32$  mm) dan pada kelompok kломifen sitrat 6,66 mm ( $\pm 2,34$  mm).

### KESIMPULAN

Penggunaan letrozol untuk induksi ovulasi pada perempuan yang mengalami siklus tidak berovulasi menunjukkan jumlah folikel matang lebih sedikit dan ketebalan endometrium lebih tinggi dibandingkan dengan kломifen sitrat. Tidak terdapat perbedaan kejadian ovulasi pada penggunaan kedua obat tersebut.

### SARAN

Untuk dapat mengetahui mekanisme kerja letrozol yang lebih banyak dan lengkap dalam potensi letrozol untuk memperbaiki sensitivitas terhadap FSH, memperbaiki perkembangan endometrium dibanding dengan kломifen dan memperbaiki angka implantasi yang disebabkan kadar estrogen yang lebih fisiologis, maka dibutuhkan lagi beberapa penelitian lanjutan mengenai pengaruh kломifen sitrat dan letrozol terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi kemampuan penerimaan endometrium terhadap implantasi.

### RUJUKAN

1. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 406-15
2. Baziad A. Gangguan obat pemicu ovulasi. Dalam: *Endokrinologi Ginekologi*. Ed ke-2. Jakarta: Media Aesculapius; 2003: 103-12
3. Adashi EY. Clomiphene Citrate. Dalam: Seibel MM, Blackwell RE, editor. *Ovulation Induction*. New York: Raven Press; 1994: 95-106
4. Putra ID. Letrozol sebagai alternatif pemicu ovulasi. *Maj obstet ginekol Indones* 2004; 28: 178-83
5. Haas GG, Seibel MM. Human Menopausal Gonadotropins for Ovulation Induction, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproduction. Dalam: Seibel MM, Blackwell RE, editor. *Ovulation Induction*. New York: Raven Press; 1994: 117-34
6. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 280-5
7. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase inhibitor for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 10: 1210-60
8. Muharam R, Kadarusman Y, Jacob TZ, Sudarsono. Mengetahui nisbah gula darah puasa/insulin puasa pada ovarium polikistik. Jakarta: Universitas Indonesia; 2000
9. Kumpulan data kependudukan dan keluarga berencana Indonesia. Kantor Menteri Negara Kependudukan/BKKBN. Jakarta, 1999: 10
10. Al-Fozan H, Al-Khadouri, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-3
11. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomifen-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 289-91