

## Pengaruh pemberian klomifen sitrat atau letrozole terhadap perkembangan folikel dan profil hormonal pada *unexplained infertility*

SUGONO  
S.T. HIDAYAT

Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
RSUP Dr. Kariadi  
Semarang

**Tujuan:** Membandingkan perbedaan pengaruh pemberian klomifen sitrat (CC) atau letrozole terhadap pertumbuhan folikel, keberhasilan ovulasi dan profil hormonal pada perempuan dengan *unexplained infertility*.

**Tempat:** Klinik Infertilitas Subbagian Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Manusia Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

**Rancangan/rumusan data:** Uji klinik acak buta berganda tanpa kecocokan.

**Bahan dan cara kerja:** Selama kurun waktu April 2008 - Juni 2008 didapat subjek pada kelompok CC dan 28 subjek pada kelompok letrozole. Pada hari ke-3 siklus haid seluruh subjek dilakukan pemeriksaan TVS dan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar FSH, LH, dan E2 (estradiol). Mulai hari ke-3 - 7 siklus haid, masing-masing kelompok mendapat CC 50 mg atau letrozole 2,5 mg per hari. Pada hari ke-8 dan 12 siklus. Subjek mengalami pemeriksaan ulang. Jika pada hari ke-12 siklus belum terjadi ovulasi, TVS dilanjutkan hingga hari ke-14, 16, dan 18 siklus.

**Hasil:** Pada kelompok CC didapatkan hari ke-8 dan ke-12 siklus, diameter folikel lebih besar. Diameter folikel telah mencapai 18 mm pada hari ke-8 dan > 25 mm pada hari ke-12 siklus, seluruhnya berupa folikel matur multipel, terjadi ovulasi mulai pada hari ke-12 - 13 siklus haid, kadar FSH, LH, dan E2 lebih tinggi baik pada hari ke-8 maupun ke-12 siklus. Pada kelompok letrozole didapatkan seluruh objek berupa folikel matur tunggal, ovulasi terjadi pada hari ke 14 - 15.

**Kesimpulan:** Pada kelompok CC didapatkan; diameter lebih besar, seluruhnya berupa folikel matur multipel, terjadi ovulasi lebih awal, kadar hormon FSH, LH, E2 lebih tinggi. Pada kelompok letrozole didapatkan seluruhnya berupa folikel matur tunggal, ovulasi terjadi mulai pada hari ke-14 dan 15 siklus.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009; 33-3: 185-94]

**Kata kunci:** klomifen sitrat, letrozole, induksi ovulasi, superovulasi, diameter folikel, FSH, estradiol, E2

**Objective:** To compare the difference of the effect of CC or letrozole on follicle growth, ovulation event and hormonal profile (FSH, LH, E2) in unexplained infertility.

**Setting:** Infertility clinic of FER sub-division of Obstetrics and Gynecology Division, Medical Faculty of Diponegoro University/Dr. Kariadi Central General Hospital, Semarang, Indonesia.

**Design/data identification:** Randomized double blind controlled trial non matching.

**Material and methods:** From April - June 2008 there were 27 subjects in CC group and 28 in letrozole group. On the 3<sup>rd</sup> day of menstrual period, all subject underwent transvaginal sonography (TVS) and examine of TSH, LH, and E2 level. Subject then received 50 mg of CC or 2,5 mg of letrozole, per oral, once a day until 7<sup>th</sup> day of period. On the 8<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> day of period, all subject underwent TVS and hormonal examination. If ovulation did not event yet, TVS was continued on the 14<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup> until 18<sup>th</sup> day of period.

**Result:** In CC group: On the 8<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> of period, follicles diameter were bigger, 18 mm on 8<sup>th</sup> and > 25 mm on 12<sup>th</sup> all were multiple mature follicles; ovulation event on 12<sup>th</sup> -13<sup>th</sup> day; FSH, LH, and E2 level were higher. In letrozole group: all subjects were single mature follicles; ovulation event on 14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> day.

**Conclusion:** Bigger in follicle diameter, all were multiple mature follicles, earlier ovulation event, and higher FSH, LH, and E2 in CC group. In letrozole group: all were single mature follicles, ovulation event on 14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> of period.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-3:185-94]

**Keywords:** clomiphene citrate, letrozole, ovulation induction, superovulation, follicle diameter, FSH, LH, estradiol, E2

### PENDAHULUAN

Selama lebih dari empat dekade, *clomiphene citrate* (CC) telah digunakan sebagai terapi lini pertama untuk perempuan infertil dengan gangguan ovulasi karena CC mudah digunakan dan mengakibatkan ovulasi pada kebanyakan pasien (60% - 90%), namun angka kehamilannya mengecewakan, yaitu sekitar 10% - 40%.<sup>1</sup> Hal ini diketahui karena efek

anti estrogennya di perifer, terutama terhadap endometri-um dan lendir serviks.

Penggunaan CC terhadap perempuan yang ovulatoar, termasuk dalam hal ini *unexplained infertility*, belum diketahui dengan pasti manfaatnya. Terdapat suatu studi meta analisis yang melaporkan adanya manfaat yang signifikan<sup>2</sup>, namun beberapa studi menunjukkan kesempatan untuk hamil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo.<sup>3</sup>

Gonadotropin lebih efektif dibanding CC, namun harganya jauh lebih mahal dan ia berhubungan dengan risiko tinggi terjadinya *ovarian hyperstimulation syndrome* dan kehamilan multipel.<sup>4</sup> Tidak seperti CC, gonadotropin tidak mengeluarkan efek antiestrogenik perifer.

Sehubungan dengan kekecewaan terhadap hasil terapi dengan CC dan mahalnya harga serta komplikasi yang bisa terjadi pada penggunaan gonadotropin, para ahli berusaha menemukan obat baru yang mudah digunakan, relatif tidak mahal, dan lebih efektif.

Dalam tahun 2000-an, Mitwally dan Casper melaporkan bahwa induksi ovulasi dengan letrozole, pada perempuan ovulatoar dan anovulatoar. Disimpulkan bahwa letrozole dapat mengakibatkan stimulasi ovarium yang moderat dan meningkatkan respons ovarium terhadap FSH pada *unexplained infertility* dan penderita yang memiliki respons buruk terhadap FSH.<sup>5-7</sup> Letrozole bekerja sebagai penghambat aromatase, yang selama ini digunakan untuk pengobatan kanker payudara.

Karena adanya keunggulan-keunggulan yang dimiliki letrozole, banyak peneliti yang meramalkan penggunaannya sebagai obat pilihan utama pada pengobatan perempuan dengan infertilitas anovulatoar (untuk induksi ovulasi) maupun ovulatoar (superovulasi). Selain itu, penggunaan letrozole sebagai induksi ovulasi maupun superovulasi tidak memerlukan pengawasan yang ketat, yang memerlukan biaya yang cukup mahal.

Masih sedikit penelitian uji klinik yang mendukung hipotesis bahwa letrozole lebih baik dibandingkan CC dan masih perlu banyak penelitian agar letrozole dapat menggantikan CC sebagai obat pilihan pertama induksi ovulasi maupun superovulasi.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hipotesis tersebut dengan menilai perkembangan folikel serta profil hormonal yang ditimbulkannya, khususnya FSH, LH dan estradiol (E2) pada perempuan *unexplained infertility*.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Desain penelitian ini adalah uji klinik acak buta berganda (*randomized controlled double blind trial*) tanpa *matching*. Kriteria inklusi: usia 17 - 38 tahun, indeks massa tubuh  $\geq 15$  s/d  $\leq 30$ , setuju untuk mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi: sedang mendapatkan terapi hormonal, seperti progesteron, estrogen, androgen dan bromokriptin. Pada pemeriksaan TVS hari ke-3 siklus haid, terdapat massa ovarium yang berukuran  $\geq 18$  mm, menderita ovarium polikistik. Riwayat penyakit

hepar, ginjal dan DM, galaktore, hipertiroid, hipotiroid, serta tumor payudara. *Drop out*: timbul efek samping obat, subjek mengundurkan diri atau tidak datang kontrol sesuai jadwal yang ditentukan. Subjek yang *drop out* tidak diikuti dalam analisis. Pengambilan subjek secara *consecutive sampling*. Dilakukan randomisasi secara blok.

Pada hari ke-3 siklus haid, sebelum subjek mendapat perlakuan, subjek menjalani pemeriksaan TVS dan pengambilan darah vena untuk memeriksa kadar FSH, LH, dan E2. Lalu subjek masing-masing kelompok diberi CC 50 mg, atau letrozole 2,5 mg dosis tunggal per hari per oral, mulai hari ke-3 sampai 7 siklus haid. Masing-masing obat digerus, dimasukkan ke dalam kapsul enterik nomor 2 dengan ukuran, bentuk dan warna yang sama lalu dimasukkan ke dalam amplop tertutup, diberi label A atau B. Pemberian obat dilakukan oleh petugas di luar peneliti.

Selanjutnya subjek menjalani pemeriksaan TVS dan hormonal pada hari ke-8, 12 siklus haid. Jika belum terjadi ovulasi, pemeriksaan TVS dilanjutkan pada hari ke-14, 16 hingga 18 siklus.

Analisis normalitas distribusi pada variabel berskala numerik dilakukan uji Shapiro-Wilk. Analisis deskriptif dengan menghitung *mean*. Uji analitik dilakukan dengan uji *independent t-test* atau uji *Mann Whitney U-test*. Untuk menganalisis hubungan antara jenis perlakuan dengan kategori perkembangan folikel dilakukan uji *Chi square*.

Penghitungan statistik dengan menggunakan program komputer SPSS. Semua uji statistik dilakukan pada nilai  $\alpha=0,005$ .

## BATASAN OPERASIONAL

- Letrozole: diberikan dengan dosis 2,5 mg/hari per oral dosis tunggal pada siklus haid hari ke-3 - 7. Merek obat yang digunakan adalah Femara (Novartis).
- Klomifen sitrat: diberikan dengan dosis 50 mg/hari per oral dosis tunggal pada siklus haid hari ke-3 - 7. Merek obat yang digunakan adalah Clomifil (Sunthi Sepuri).
- Diameter folikel: yaitu diameter folikel terbesar yang didapatkan dari pemeriksaan TVS pada hari ke-8, 12, 14, 16, 18. Dinyatakan dalam mm.
- Folikel matur: yaitu folikel yang berukuran  $\geq 18$  mm. Dibedakan menjadi folikel tunggal bila ditemukan 1 folikel matur dan folikel multipel bila ditemukan  $> 1$  folikel matur.
- Keberhasilan ovulasi: yaitu bila tidak dijumpai lagi adanya folikel matur, atau berkurang jumlah folikel matur pada pemeriksaan TVS serial mulai hari ke-12 menstruasi.

- Kadar hormon FSH, LH, Estradiol (E2): yaitu angka yang didapatkan berdasarkan pemeriksaan laboratorium dari serum subjek, dengan metoda ELISA.

HASIL PENELITIAN

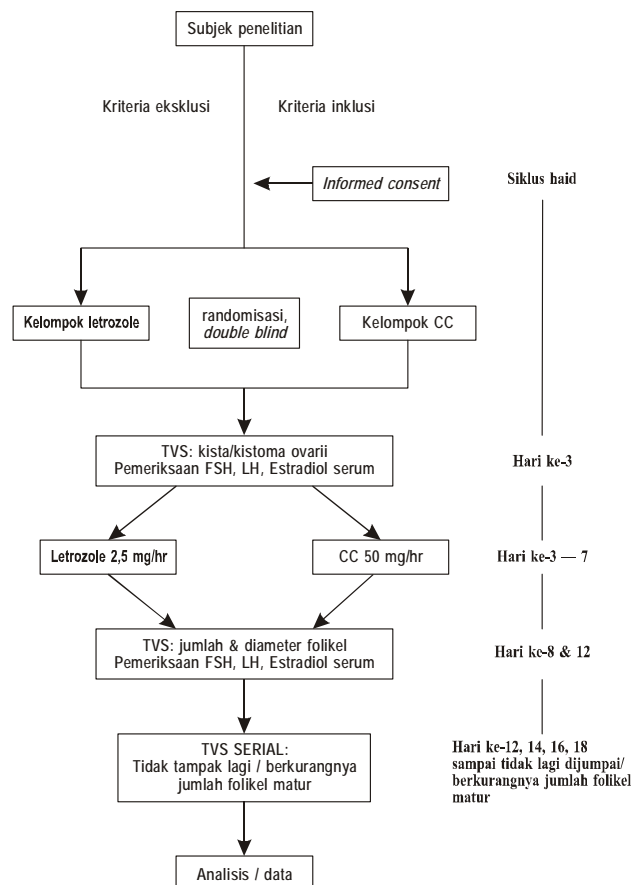
Didapat sebanyak 30 subjek di kelompok CC dan 30 subjek di kelompok letrozole yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tiga subjek pada kelompok CC dikeluarkan dari penelitian. Satu subjek mengalami pusing, mual dan muntah, dua subjek tidak datang kontrol sesuai jadwal yang ditentukan. Dua subjek pada kelompok letrozole juga dikeluarkan dari penelitian karena tidak datang kontrol sesuai jadwal yang ditentukan. Sehingga tinggal 27 subjek pada kelompok CC dan 28 subjek pada kelompok letrozole yang ikut serta hingga akhir penelitian dilakukan analisis.

Analisis menunjukkan bahwa perbedaan usia tidak bermakna ( $p=0,186$ ), indeks massa tubuh tidak bermakna ( $p=0,980$ ), perbedaan lama infertilitas tidak bermakna ( $p=0,944$ ). Karakteristik subjek pada kedua kelompok adalah sama.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan bermakna rerata diameter folikel antara kelompok CC dan kelompok letrozole baik pada hari ke-8 maupun hari ke-12 siklus haid (keduanya dengan nilai  $p<0,005$ ). Rerata diameter folikel pada kelompok CC lebih besar daripada kelompok letrozole baik pada hari ke-8 maupun hari ke-12 siklus haid. Pada kelompok CC, diameter folikel telah mencapai ukuran folikel matur (18-25 mm) sejak hari ke-8 dan bahkan melebihi 25 mm pada hari ke-12 siklus haid. Perbedaan diameter folikel dan frekuensi folikel hari ke-8 dan 12 siklus haid antara kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 2.

Hasil uji *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan proporsi kategori jumlah folikel pada hari ke-8 siklus haid antara kedua kelompok ( $p=0,067$ ). Namun terdapat kecenderungan bahwa proporsi folikel multipel lebih banyak terdapat pada kelompok CC (100%) dibanding pada kelompok le-

ALUR PENELITIAN



Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27)		letrozole (n=28)		p
	Mean ± SD	n (%)	Mean ± SD	n (%)	
Usia (tahun)	31,9 ± 2,98		30,5 ± 4,34		0,186 <sup>a</sup>
Lama infertilitas (tahun)	3,0 ± 0,81		3,8 ± 1,13		0,944 <sup>b</sup>
Indeks massa tubuh	26,28 ± 2,323		26,41 ± 1,762		0,980 <sup>b</sup>
Jenis infertilitas					
Primer		26 (96,32)		28 (100,00) <sup>c</sup>	
Sekunder		1 ( 3,72)		0 ( 0,00)	

<sup>a</sup> Uji t tidak berpasangan

**Tabel 2.** Perbedaan diameter folikel terbesar dan kategori jumlah folikel pada hari ke-8 dan 12 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27)	n(%)	letrozole (n=28)	n(%)	p
Diameter folikel (mm)					
- Hari ke-8	21,0 ± 1,95		14,3 ± 2,07		0,0001 <sup>a</sup>
- Hari ke-12	28,8 ± 2,56		22,1 ± 1,96		
Kategori jumlah folikel					
- Hari ke-8					
*) Tunggal		0 ( 0,0%)		5 ( 17,9%)	0,067 <sup>b</sup>
*) Multipel		27 (100,0%)		23 ( 82,1%)	
- Hari ke-12					
*) Tunggal		1 ( 3,7%)		28 (100,0%)	0,0001 <sup>b</sup>
*) Multipel		26 (96,3%)		0 ( 0,0%)	

<sup>a</sup> Uji Mann Whitney<sup>b</sup> Continuity Correction

trozole (82,1%). Sedangkan pada hari ke-12 siklus haid, pada kelompok letrozole tidak lagi didapatkan folikel multipel (100%), berbanding sangat bermakna dibandingkan kelompok CC ( $p=0,0001\%$ ). Pada hari ke-12 siklus haid, pada kelompok letrozole telah mencapai ukuran folikel matur. Perbedaan jumlah folikel matur pada hari ke-8 dan 12 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole.

Hasil uji *Chi-square* membuktikan adanya perbedaan bermakna proporsi kategori folikel matur pada hari ke-8 di antara kelompok CC dan letrozole ( $p=0,0001$ ). Proporsi folikel matur multipel pada kelompok CC (81,5%) jauh lebih besar dibanding kelompok letrozole (0,00%). Karena pada hari ke-8 siklus haid, hanya terdapat 2 subjek yang mencapai ukuran folikel matur pada kelompok letrozole dan berupa folikel tunggal. Demikian juga halnya pada hari ke-12 siklus haid di mana proporsi folikel matur multipel pada kelompok CC jauh lebih besar (96,3%) dibanding (0,0%) pada kelompok letrozole. Seluruh subjek (100%) pada kelompok letrozole didapatkan folikel matur tunggal. Perbedaan proporsi jumlah folikel matur pada hari ke-8 dan 12 siklus haid, ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Perbedaan kategori jumlah folikel matur hari ke-8 dan 12 siklus pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27) n (%)	letrozole (n=28) n (%)	p
Kategori jumlah folikel matur			
- Hari ke-8			
*) Folikel matur tunggal	5 (18,5%)	2 ( 7,1%)	0,0001 <sup>a</sup>
*) Folikel matur multipel	22 (81,5%)	0 ( 0,0%)	
*) Belum matur	0 ( 0,0%)	26 ( 92,9%)	0,0001 <sup>a</sup>
- Hari ke-12			
*) Folikel matur tunggal	1 ( 3,7%)	28 (100,0%)	

<sup>a</sup> Continuity correction

### Perbedaan hari terjadinya ovulasi pada kelompok CC dan letrozol

Sebagian besar subjek [18 (66%)] pada kelompok CC mengalami ovulasi di antara hari ke-12 dan 13 siklus haid dan 9 (34%) mengalami ovulasi di antara hari ke-12 dan 15 siklus haid. Sedangkan pada kelompok letrozole, sebagian besar [21 (77%)] mengalami ovulasi di antara hari ke-14 dan 15 siklus haid dan 7 (23%) mengalami ovulasi di antara hari ke-16 dan 17 siklus haid. Pada kedua kelom-

pok tidak terjadi ovulasi sebelum hari ke-12 siklus haid. Kelompok letrozole baru mengalami ovulasi mulai hari ke-14 siklus haid. Seluruh subjek pada kedua kelompok mengalami ovulasi selama pengamatan dengan TVS serial hingga hari ke-18. Perbedaan terjadinya hari ovulasi pada kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Perbedaan hari terjadinya ovulasi pada kelompok CC dan letrozole

Kelompok terapi	Hari terjadinya ovulasi			
	Sblm hari 12 (TVS hr 12) n (%)	Hari 12-13 (TVS hr 14) n (%)	Hari 14-15 (TVS hr 16) n (%)	Hari 16-17 (TVS hr 18) n (%)
CC (n=27)	0 (0,0%)	18 (66%)	9 (34%)	0 (0,0%)
letrozole (n=28)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	21 (77%)	7 (23%)

#### Perbedaan kadar FSH, LH dan E2 hari ke-3 siklus haid antara kelompok CC dan letrozole

Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna rerata kadar FSH dan LH pada hari ke-3 siklus haid (sebelum perlakuan/kadar hormonal basal) antara kelompok CC dan letrozole ( $p > 0.05$ ). Namun untuk estradiol terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ( $p = 0,026$ ). Meskipun demikian kadar estradiol pada kedua kelompok masih termasuk dalam rentang normal kadar estradiol fase folikuler (30-100 pg/ml). Perbedaan kadar FSH, LH, dan estradiol pada hari ke-3 siklus (sebelum perlakuan/basal diperlihatkan pada Tabel 5).

**Tabel 5.** Perbedaan kadar FSH, LH dan E2 hari ke-3 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27)	letrozole (n=28)	p
Kadar hormon hari ke-3			
FSH (mIU/ml)	7,37 ± 1,2777	6,911 ± 1,456	0,216 <sup>a</sup>
LH (mIU/ml)	7,48 ± 2,365	6,46 ± 1,788	0,277 <sup>b</sup>
E2 (pg/ml)	45,38 ± 11,247	61,15 ± 23,427	0,026 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> uji t tidak berpasangan

<sup>b</sup> uji Mann Whitney

#### Perbedaan kadar FSH, LH, E2 pada hari ke-8 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Dari penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna rerata kadar FSH, LH dan E2 hari ke-8 si-

klus haid pada kelompok CC dan letrozole (ketiga dengan nilai  $p < 0,005$ ). Didapatkan rerata kadar ketiga hormon tersebut pada hari ke-8 siklus haid lebih tinggi pada kelompok CC dibanding kelompok letrozole. Perbedaan kadar ketiga hormon pada hari ke-8 siklus haid ditampilkan pada Tabel 6.

**Tabel 6.** Perbedaan kadar FSH, LH, dan E2 pada hari ke-8 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27)	letrozole (n=28)	p
Kadar hormon hari ke-8			
FSH (mIU/ml)	36,95 ± 5,111	32,74 ± 5,997	0,0001 <sup>a</sup>
LH (mIU/ml)	37,33 ± 3,967	10,26 ± 2,070	0,0001 <sup>b</sup>
E2 (pg/ml)	230,43 ± 42,961	87,61 ± 15,363	0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> uji Mann Whitney

<sup>b</sup> uji t tidak berpasangan

#### Perbedaan kadar FSH, LH, E2 pada hari ke-12 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Dari penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna rerata kadar FSH, LH, dan E<sub>2</sub> pada hari ke-12 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole (ketiganya dengan nilai  $p < 0,005$ ). Rerata kadar ketiga hormon tersebut di atas lebih tinggi pada kelompok CC dibanding kelompok letrozole. Selengkapnya ditampilkan pada Tabel 7.

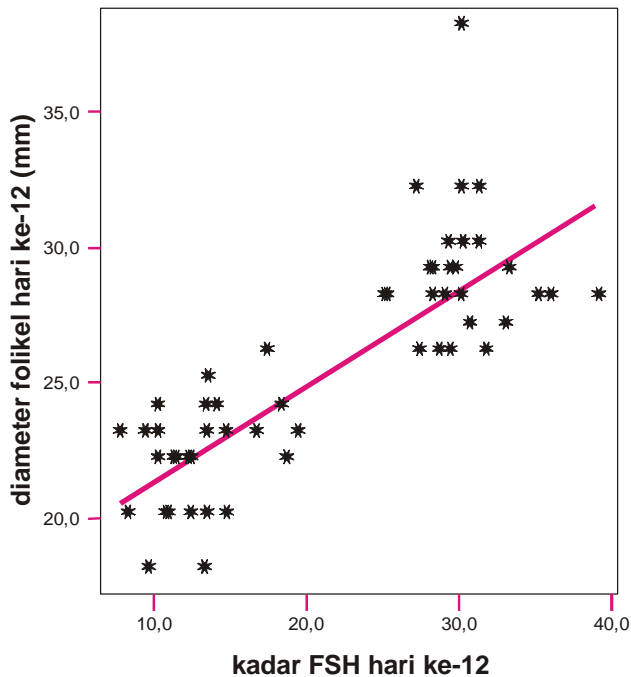
**Tabel 7.** Perbedaan kadar FSH, LH, E2 pada hari ke-12 siklus haid pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=27)	letrozole (n=28)	p
Kadar hormon hari ke-12			
FSH (mIU/ml)	30,28 ± 3,08	12,86 ± 3,086	0,0001 <sup>a</sup>
LH (mIU/ml)	47,32 ± 4,328	15,39 ± 2,581	0,0001 <sup>a</sup>
E2 (pg/ml)	327,88 ± 44,916	252,28 ± 66,687	0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> uji t tidak berpasangan

#### Hubungan kadar FSH dengan diameter folikel

Pada penelitian ini dengan uji koreksi Rank Spearman membuktikan adanya hubungan yang bermakna/erat antara kadar FSH hari ke-8 dengan diameter folikel hari ke-8 ( $p = 0,013$ ;  $r = 0,333$ ). Demikian juga terdapat hubungan antara kadar FSH hari ke-12 dengan diameter folikel hari ke-12 ( $p = 0,0001$ ;  $r = 0,799$ ). Hubungan antara kadar FSH



**Gambar 1.** Hubungan kadar FSH dan diameter folikel hari ke-12 siklus menunjukkan hubungan yang kuat ( $R\ square=0,66$ )

dan ukuran folikel hari ke-12, ditampilkan pada Gambar 1.

## PEMBAHASAN

Pemeriksaan kadar FSH, LH, dan E2 basal pada hari ke-3 siklus haid selain untuk mengetahui keadaan hormonal awal sebelum perlakuan, juga bermanfaat untuk menilai cadangan ovarium. Pemeriksaan ini merupakan salah satu parameter yang telah lama digunakan untuk mengevaluasi cadangan ovarium. Telah banyak diteliti tentang hubungan kadar FSH hari ke-3 dengan keluaran IVF. Kadar FSH serum meningkat seiring dengan penurunan fungsi ovarium.<sup>8</sup> Beberapa penelitian lain membuktikan bahwa kadar FSH basal merupakan prediktor yang lebih baik dibanding faktor usia, meskipun usia juga berpengaruh terhadap fekunditas.<sup>9-12</sup> Dari studi prospektif dan meta-analisis lainnya disimpulkan bahwa kemampuan pemeriksaan FSH basal cukup baik untuk populasi dalam memprediksi respons ovarium yang buruk, namun kurang baik untuk memprediksi keberhasilan kehamilan.<sup>13,14</sup>

Kadar LH pada fase folikuler dapat memberi gambaran aktivitas mitotik sel-sel granulosa folikel. Normalnya LH tidak terdapat dalam cairan folikuler hingga pertengahan siklus. Jika terjadi peningkatan LH yang prematur di dalam sirkulasi dan cairan pre

antral, maka aktivitas mitotik sel-sel granulosa akan berkurang, terjadi perubahan degeneratif, dan kadar androgen intrafolikuler meningkat.<sup>9</sup>

Kadar estradiol fase awal folikuler memberikan informasi yang bermanfaat. Konsentrasinya lebih dari 75-80 pg/ml mencerminkan perkembangan folikuler lanjut yang merupakan ciri dari perempuan dengan cadangan ovarium yang menurun.<sup>15</sup> Pada penderita dengan kadar FSH basal normal, pengukuran kadar estradiol basal dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan ovulasi dan jumlah oosit yang kurang. Pada penelitian lain disebutkan bahwa keberhasilan ovulasi berhubungan dengan kadar estradiol basal tetapi tidak berhubungan dengan *outcome* kehamilan.<sup>16,17</sup> Kadar estradiol basal bila dikombinasikan dengan kadar FSH basal dan usia, sangat bermanfaat untuk menentukan prognosis keberhasilan ovulasi. Hal ini penting untuk memberikan konseling pada penderita infertilitas dengan usia reproduksi yang lanjut.<sup>18</sup>

Berdasarkan pertimbangan hal tersebut di atas, maka kami juga melakukan pemeriksaan kadar FSH, LH, dan estradiol hari ke-3 siklus, untuk memperkirakan keberhasilan stimulasi ovarium, meskipun cadangan ovarium tidak merupakan objek yang diteliti.

Dari penelitian di Semarang pada 2008 tentang *clomiphene citrate challenge test* disimpulkan bahwa akurasi kategori kadar FSH hari ke-10 siklus lebih tinggi dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 100% dibanding kategori kadar FSH hari ke-3 dengan sensitivitas 50,0% dan spesifisitas 90,2%.<sup>19</sup>

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar FSH, LH, dan estradiol dan pemeriksaan TVS berikutnya pada hari ke-8 dan ke-12 siklus untuk menilai efek obat terhadap kadar hormon tersebut, dan dihubungkan dengan maturasi folikel serta keberhasilan ovulasi. Pertimbangan pemeriksaan kadar hormonal pada hari ke-8 siklus adalah karena penelitian terdahulu didapatkan folikel multipel pada hari ke-7 dan akan menjadi folikel matur tunggal pada pertengahan siklus pada kelompok letrozole. Selain itu karena cepatnya *onset* dan singkatnya masa kerja letrozole, yaitu akan terjadi supresi estrogen maksimal dalam 48-73 jam<sup>20,21</sup> serta akan didapatkan kadar letrozole di bawah kadar terapi setelah 3-4 kali waktu paruh (6-8 hari pemakaian obat terakhir). Pemeriksaan hari ke-12 siklus untuk menilai keadaan hormonal dan maturasi folikel pada pertengahan siklus.

Pada penelitian di Chili (2005) didapatkan rerata (simpang baku) perkiraan ovulasi pada kelompok letrozole terjadi pada 14,4 (1,4) hari. Pada penelitian di Kanada (2003) didapatkan perkembangan folikel matur terjadi pada hari ke-11 siklus. Dari

penelitian di Swiss (2002) didapatkan ovulasi pada kelompok CC 14,7 hari. Penelitian di Kanada (2001) didapatkan ukuran folikel matur pada hari ke-11–19. Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-12 dapat ditemukan folikel matur selama pemberian induksi ovulasi baik dengan CC maupun letrozole.<sup>22</sup> Hal ini yang menjadi pertimbangan lain dilakukannya pemeriksaan TVS pada hari ke-12.

Penelitian yang membandingkan efektivitas CC dan letrozole untuk induksi ovulasi telah pernah dilakukan sebelumnya dengan subjek perempuan infertil dengan ovulasi normal<sup>39,51,66</sup> serta perempuan dengan infertilitas tak ter jelaskan.<sup>7,23</sup> Penelitian ini dilakukan terhadap subjek dengan infertilitas tak ter jelaskan, sehingga kemungkinan munculnya folikel matur pada kelompok CC sangat tinggi.

Pada karakteristik subjek, peneliti menganalisis usia dan indeks massa tubuh. Walaupun kedua parameter tersebut tidak berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok letrozole<sup>24</sup>, namun kedua parameter tersebut berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok CC.<sup>25,26</sup> Lama infertilitas dapat mempengaruhi keberhasilan kehamilan (hal ini dihubungkan antara lain dengan faktor kualitas ovarium dan spermatozoa), namun tidak berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi. Pada penelitian ini didapatkan karakteristik usia, jenis infertilitas, lama infertilitas dan indeks massa tubuh pada kedua kelompok adalah sama.

Pada penelitian ini didapatkan kadar FSH dan LH tidak berbeda bermakna pada hari ke-3 siklus (Tabel 5). Kadar FSH dan LH hari ke-3 siklus pada kedua kelompok masih dalam rentang nilai normal fase folikuler awal (FSH: 3,2-10,0 mIU/ml, LH: 1,68-15 mIU/ml). Namun didapatkan kadar estradiol yang lebih tinggi pada kelompok letrozole ( $61,15 \pm 23,427$ ) banding ( $45,38 \pm 11,247$ ). Meskipun demikian kadar estradiol pada kelompok letrozole tersebut masih termasuk dalam rentang nilai normal kadar estradiol pada fase folikuler awal berdasarkan nilai rujukan reagen dan metoda yang dipakai (30-100 pg/ml). Jika dihubungkan dengan kemampuan cadangan ovarium berdasarkan kadar FSH hari ke-3 yang  $< 12$  mIU/ml dan kadar estradiol yang tidak lebih dari 70-80 pg/ml serta kadar LH yang normal, maka dapat dikatakan cadangan ovarium kedua ke-lompok subjek adalah normal.

Pada penelitian ini didapatkan kadar FSH, LH, dan estradiol pada hari ke-8 siklus ketiganya lebih tinggi pada kelompok CC (Tabel 7). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Kanada (2002).<sup>27</sup> Hal ini sesuai dengan mekanisme kerja CC yang karena struktur kimianya menyerupai estrogen hingga berikatan dengan reseptor estrogen

di hipofisis untuk jangka waktu yang lama, sehingga tidak timbul efek balik negatif terhadap hipofisis untuk mengurangi sekresi FSH dan LH. Hal ini tampak pula pengaruhnya terhadap jumlah dan ukuran folikel pada hari ke-8 siklus pada penelitian ini. Pada hari ke-8 siklus (Tabel 7) pada kelompok CC didapatkan rerata diameter folikel lebih besar pada kelompok CC ( $21,0 \pm 1,95$  banding  $14,3 \pm 2,07$ ). Pada kelompok CC ukuran folikel telah mencapai ukuran folikel matur ( $>17$  mm).

Pada penelitian ini dengan uji koreksi Rank Spearman membuktikan adanya hubungan yang bermakna antara kadar FSH hari ke-8 dengan diameter folikel hari ke-8 ( $p=0,013$ ;  $r=0,333$ ). Demikian juga terdapat hubungan yang bermakna antara kadar FSH hari ke-12 dengan diameter folikel hari ke-12 ( $p=0,0001$ ;  $r=0,799$ ).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna proporsi kategori jumlah folikel pada hari ke-8 siklus (Tabel 2). Pada kedua kelompok ditemukan folikel yang multipel. Hal ini sesuai dengan mekanisme pengaruh letrozole sebagai penghambat proses aromatisasi, sehingga kadar estradiol masih rendah hingga hari ke-8 akibatnya hipofisis masih mensekresi FSH dalam jumlah yang banyak untuk menstimulasi pembentukan folikel. Kadar estradiol akan meningkat kembali setelah hari ke-10 karena efek letrozole telah mulai berkurang. Dengan demikian pada kelompok letrozole akan didapatkan folikel yang multipel pada hari ke-7 dan biasanya akan menjadi folikel matur tunggal pada akhir fase folikuler.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar FSH, LH, dan estradiol pada hari ke-12 siklus, lebih tinggi pada kelompok CC (Tabel 7,  $p<0,005$ ). Hal ini sesuai dengan mekanisme kerja CC yang berikatan di reseptor estrogen lebih lama dibanding ikatan estrogen pada reseptornya serta efek CC yang lama karena masa paruhnya lebih dari 2 minggu.<sup>25,28,30</sup> Keadaan ini berpengaruh pula terhadap jumlah folikel matur yang terbentuk pada hari ke-12 (Tabel 2). Pada penelitian ini didapatkan bahwa terjadi folikel matur multipel pada semua subjek kelompok CC (100%) dan semua subjek (100%) pada kelompok letrozole didapatkan folikel matur tunggal. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Kanada.<sup>28</sup> Pada penelitian tersebut membandingkan kelompok letrozole dengan kelompok dengan siklus natural. Pada penelitian tersebut didapatkan jumlah folikel yang lebih banyak pada kelompok letrozole ( $2,0 \pm 0,9$  banding  $1,0 \pm 0,0$ ) dan ukuran folikel preovulasi yang lebih besar pada kelompok letrozole ( $23,8$  mm  $\pm 2,7$  banding  $19,3 \pm 2,1$ ). Penelitian tersebut menggunakan sampel perempuan dengan infertilitas tak ter-

jelaskan, namun dosis letrozole yang lebih tinggi 5 mg/hr di mana penelitian kami menggunakan letrozole 2,5 mg/hr. Hasil ini juga tidak sesuai dengan hasil penelitian di Semarang (2008)<sup>29</sup> dan dua hasil penelitian RCT di Kanada (2002) dan di Korea (2006)<sup>7,23,30,31</sup> di mana didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal diameter folikel dan jumlah folikel matur pada kelompok CC dan letrozole. Pada penelitian di Semarang didapatkan diameter kelompok CC dibanding letrozole [21,65 (3,58) banding 19,80(7,03),  $p=0,3$  dengan uji t berpasangan] dan jumlah folikel matur tunggal [14 (80%) banding 13 (100%),  $p=0,09$  dengan uji *Fischer's exact*].<sup>29</sup> Meskipun dosis dan cara pemberian CC dan letrozole sama dengan penelitian ini, namun subjek yang digunakan pada penelitian tersebut adalah perempuan infertil dengan haid yang tidak teratur, yang merupakan petunjuk klinis sebagai infertilitas yang anovulatoar yang memungkinkan terjadinya folikel matur tunggal meskipun mendapat CC untuk induksi ovulasi. Pada penelitian yang di Kanada, dosis dan cara pemberian letrozole sama dengan penelitian ini. Pada penelitian pertama menggunakan sampel perempuan infertil dengan siklus ovulasi. Namun pada penelitian kedua dosis CC yang digunakan adalah 100 mg/hr sedangkan dosis dan cara pemberian letrozole sama. Sampel penelitian adalah perempuan infertil. Sedangkan penelitian yang dilakukan di Korea, sampel perempuan yang dipergunakan adalah perempuan dengan *unexplained infertility* dan perempuan infertil. Pada keseluruhan penelitian di Kanada dan Korea tersebut, distribusi perempuan infertil dengan siklus anovulasi pada sampel tidak diketahui.

Hasil penelitian ini membuktikan hipotesis yang dikemukakan oleh seorang peneliti dari Kanada. Hipotesis tersebut mengemukakan bahwa CC bekerja sebagai kompetitif reseptor estrogen di sentral, sehingga kadar FSH akan meningkat. Pengaruh hambatan kompetitif reseptor estrogen yang disebabkan oleh CC masih berlangsung sampai fase proliferasi akhir hingga tidak dapat mengaktifkan mekanisme umpan balik negatif terhadap FSH sehingga terbentuk folikel matur multipel pada kelompok CC.

Pada penelitian ini didapatkan semua subjek (100%) pada kedua kelompok mengalami ovulasi (Tabel 4). Indikator keberhasilan ovulasi pada penelitian ini adalah berkurangnya satu folikel matur berdasar pemeriksaan TVS serial berselang satu hari, mulai hari ke-12 siklus. Pada kedua kelompok belum terjadi ovulasi pada hari ke-12 siklus. Pada kelompok CC terjadi ovulasi lebih awal, di mana sebagian besar subjek [18 (66%)] mengalami ovu-

lasi antara hari ke-12 – 13 siklus dan sisanya 9 subjek (34%) mengalami ovulasi pada hari ke-14 – 15 siklus. Sedangkan pada kelompok letrozole mengalami ovulasi yang lebih lambat yaitu mulai hari ke-14 – 15 siklus. Pada kelompok letrozole didapatkan sebagian besar mengalami ovulasi pada hari ke-14 – 15 siklus, yaitu 21 subjek (77%). Sedangkan sisanya 7 subjek (23%) mengalami ovulasi pada hari ke-16 – 17 siklus. Hasil ini sedikit berbeda dibanding penelitian yang dilakukan di Semarang (2008).<sup>29</sup> Di mana pada penelitian tersebut menggunakan pemeriksaan kadar progesteron serum pada fase midluteal  $\geq 3$  ng/dl sebagai indikator keberhasilan ovulasi. Pada penelitian tersebut keseluruhan subjek pada kelompok CC mengalami ovulasi, namun angka keberhasilan ovulasi pada kelompok letrozole adalah 90%. Meskipun demikian berdasarkan perhitungan statistik angka keberhasilan ovulasi kedua kelompok adalah sama.

Tidak didapat keluhan efek samping pada kelompok letrozole selama penelitian ini. Didapat satu subjek pada kelompok CC yang mengeluh pusing, mual dan muntah yang mengakibatkan pemberian obat dihentikan dan subjek dikeluarkan dari penelitian. Meskipun tidak termasuk variabel yang diukur dalam penelitian ini, namun saat hasil penelitian ini kami tulis, satu subjek dari kelompok letrozole melaporkan kehamilannya. Tidak ditemukan kehamilan pada kelompok CC.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa keberhasilan stimulasi ovarium pada kedua kelompok adalah sama. Pada kelompok CC didapatkan folikel matur multipel dan pada kelompok letrozole didapatkan folikel matur tunggal. Kadar FSH, LH, dan estradiol pada hari ke-8 dan 12 siklus lebih tinggi pada kelompok CC. Dengan demikian letrozole lebih sesuai dipilih untuk stimulasi ovarium pada perempuan dengan *unexplained infertility* jika diinginkan folikel matur tunggal dan dengan kadar hormonal yang lebih alami.

Kekuatan penelitian ini adalah merupakan uji analitik acak terkontrol buta berganda (*randomized controlled trial*). Kelemahan penelitian ini adalah tidak dihitung nilai *Kappa intraobserver* dan juga tidak menilai faktor perancu lain seperti kadar peptida (aktivin dan inhibin), serta faktor imunologis pada subjek. Selain itu, karena subjek yang digunakan adalah pasien rawat jalan, sehingga jam pengambilan sampel darah yang tidak persis sama, namun dibatasi hingga jam 8.30 WIB. Pengambilan sampel darah hanya satu kali sehingga dapat menjadi faktor perancu untuk pemeriksaan hormonal, khususnya FSH. Masih diperlukan penelitian dengan pemberian obat lebih dari satu siklus dan pengamatan yang lebih lama untuk menilai keberha-



silan kehamilan, serta pemeriksaan yang menyertakan penilaian kadar aktivin, inhibin dan faktor imunologis.

### KESIMPULAN

Terdapat perbedaan diameter folikel antara kelompok CC dan letrozole di mana pada hari ke-8 dan 12 siklus haid folikel kelompok CC lebih besar.

Pada kelompok letrozole didapatkan folikel matur tunggal pada hari ke-12 siklus haid sedangkan pada kelompok CC didapatkan folikel matur yang multipel.

Pada kelompok CC terjadi ovulasi lebih awal, yaitu mulai hari ke-12 dan 13 siklus haid, sedangkan kelompok letrozole mulai hari ke-14 dan 15 siklus haid.

Kadar hormon FSH, LH, dan estradiol pada hari ke-8 dan 12 siklus haid lebih tinggi pada kelompok CC.

### SARAN

1. Stimulasi ovulasi pada perempuan dengan infertilitas tak terjelaskan, relatif lebih aman menggunakan letrozole, dengan pertimbangan profil hormon dan jumlah folikel matur yang dihasilkan lebih sesuai dengan siklus alami, sehingga relatif lebih aman untuk institusi yang tidak memiliki sarana pengawasan yang memadai dan dapat mencapai tujuan untuk mendapatkan kehamilan tunggal.
2. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut yang menilai kadar aktivin, inhibin serta faktor imunologi, dosis obat yang berbeda, serta dengan siklus dan pengamatan yang lebih lama sehingga dapat menilai keberhasilan kehamilan.

### RUJUKAN

1. Holzer H, Casper RF, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006; 85: 277-83
2. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004
3. Fuji S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y. The effects of clomiphene citrate on normally ovulatory women. *Fertil Steril* 1997; 68: 997-9
4. Lunenfeld B, Van Steirteghem A, Bertarelli Foundation. Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: condensed meeting report from the Bertarelli Foundation's second global conference. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 317-26

5. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-9
6. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776-80
7. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-97
8. Scott RT Jr, Hofman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63(1): 1-11
9. Speroff L, Fritz MA. Regulation of the menstrual cycle. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility 7th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 187-233
10. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT, Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666-9
11. Martin JSB, Nisker JA, Tumon IS. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variable elevated day 3 follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996; 65: 1238-40
12. Ebbiary A, Lenton EA, Salt C. The significance of elevated basal follicle stimulating hormone in regularly menstruating infertile women. *Hum Reprod* 1994; 9: 245-52
13. Pearlston AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women 40 and older: the importance of basal follicle stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 58
14. Van Rooij IA, De Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil Steril* 2004; 81: 1478-85
15. Bancsi LS, Broekmans FJ, Mol BW, Hobbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization; a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-100
16. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17 $\beta$  predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 110-4
17. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Shahara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 518-24
18. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997; 68(2): 272-7
19. Toenggall R. Clomiphene citrate challenge test pada perempuan infertil umur 35 tahun ke atas [Tesis]. Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, 2008
20. Scott RT Jr, Hofman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11
21. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? *Fertil Steril* 2003; 80: 1335-9
22. Lunenfeld B, Van Steirteghem A, Bertarelli Foundation. Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: condensed meeting report from the Bertarelli Foundation's second global conference. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 317-26

23. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation prior to intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2001; 76: S110
24. Elnashar AE, Fouad H, Eldosky M, Abelfagar N. Letrozole induction of ovulation in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: responders and non responders. *Mid East Fertil Soc J* 2004; 2: 157-62
25. Speroff L, Fritz MA. Induction of ovulation. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1097-132
26. Fozan HA, Khadouri MA, Tan LS, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-3
27. Casper RF, Mitwally MF. Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-71
28. Cortinez A, Carvalho ID, Vantman D, Gabler F, Iniguez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 110-5
29. Dewantiningrum J. Pengaruh pemberian clomiphene citrate atau letrozole terhadap folikel, endometrium, dan lendir serviks pada perempuan infertil dengan siklus haid tidak teratur [Tesis] Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, 2008
30. Bucket WM, Tan SL. In vitro maturation of oocytes. In: *Textbook of In vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Toronto: Andover Hampshire, 2005: 32-9
31. Fatemi HM, Kolbianakis E, Tournay H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod. Biomed Online* 2003; 7: 543-6