

Pengaruh pemberian clomiphene citrate atau letrozole terhadap folikel, endometrium dan lendir serviks (uji klinik pada perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II)

J. DEWANTININGRUM
N. PRAMONO
H. TIAHJANTO

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

Tujuan: Untuk membandingkan perbedaan diameter folikel, jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi antara pemberian *clomiphene citrate* (CC) atau letrozole.

Bahan dan cara kerja: Uji acak terkontrol buta berganda dengan desain paralel tanpa *matching* mulai periode 1 September 2007 sampai 31 Januari 2008 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jumlah sampel adalah 40 perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II terbagi masing-masing 20 subjek pada kelompok CC dan kelompok letrozole dengan randomisasi blok. Variabel bebas adalah CC (50mg/hari) dan letrozole (2,5mg/hari) diberikan pada siklus haid hari ke-3 sampai 7. Variabel tergantung adalah diameter folikel, jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi. Analisis data untuk uji beda 2 kelompok tidak berpasangan dengan *chi square*, *t test*, Mann Whitney dan uji korelasi Lambda dan Spearman, dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Karakteristik subjek pada kedua kelompok sama. Diameter folikel pada kedua kelompok sama kelompok CC 21,65 (3,58) mm dan kelompok letrozole 19,8 (7,03) mm. Sebanyak 18 subjek pada kelompok CC mempunyai folikel matur dan 4 subjek di antaranya mempunyai folikel matur multipel. Sementara itu pada kelompok letrozole, folikel matur tunggal ditemukan pada 13 subjek. Jumlah folikel matur pada kedua kelompok sama ($p=0,09$). Kualitas endometrium ($p=0,03$) dan kualitas lendir serviks ($p=0,02$) pada kelompok letrozole lebih baik (kualitas endometrium baik pada 14 subjek dan kualitas lendir serviks baik pada 14 subjek) bila dibandingkan kelompok CC (kualitas endometrium baik pada 6 subjek dan kualitas lendir serviks pada 6 subjek). Semua subjek pada kelompok CC dan 18 subjek pada kelompok letrozole berhasil mengalami ovulasi.

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan diameter folikel, jumlah folikel matur dan keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok namun kualitas endometrium dan lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009; 33-3: 195-202]

Kata kunci: *clomiphene citrate*, letrozole, folikel matur, kualitas endometrium, skor Moghissi dan kualitas lendir serviks

Objective: To compare the follicle diameter, the number of mature follicle, quality of endometrium, quality of mucus cervix and a success rate of ovulation between *clomiphene citrate* (CC) and letrozole.

Material and methods: Randomized controlled double blind trial was done parallel design non matching from September 1st, 2007 until January 31st, 2008 in Dr. Kariadi General Hospital Semarang. Forty infertile women with an ovulation WHO II were eligible as subject, divided into 20 subject each according block randomisation. Dependent variables were CC (50mg/day) and letrozole (2.5mg/day) given on day 3-7 of the menstrual cycle. Independent variable were the follicle diameter, the number of mature follicle, quality of endometrium, quality of mucus cervix and a success rate of ovulation that comparable between groups. Analysis was done using chi square, t test and Mann Whitney comparing independent sample test and Lambda and Spearman correlation with statistically significance if $p < 0.05$.

Result: The patient's characteristics were the same between two group. The follicle diameter were the same between two group CC group is 21.65 (3.58) mm and letrozole group is 19.8 (7.03) mm. Eighteen subject on CC group had mature follicle, 4 had multiple mature follicle. Single mature follicle was found in 13 subject on letrozole group. The number of mature follicle were the same between the two group ($p=0.09$). Quality of endometrium ($p=0.03$) dan quality of mucus cervix ($p=0.03$) were significantly better on letrozole group than CC group (good quality of endometrium and good quality of mucus cervix were 14 vs 6). All subject on CC group and 18 subject on letrozole group had ovulation ($p=0.49$).

Conclusion: There were no significant difference on the follicle diameter, the number of mature follicle and the success rate of ovulation, but the quality of endometrium and mucus cervix were better on letrozole group than CC group.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-3: 195-202]

Keywords: *clomiphene citrate*, letrozole, mature follicle, quality of endometrium, Moghissi's score and quality of mucus cervix

PENDAHULUAN

Clomiphene citrate (CC) dikenal sebagai induksi ovulasi sejak tahun 1962.^{1,2} Namun beberapa penelitian menyatakan bahwa angka kehamilannya hanya mencapai 50% dari keseluruhan terjadinya ovulasi yang berhasil diinduksi oleh CC. Hal ini

disebabkan oleh efek antiestrogen CC pada endometrium dan lendir serviks. Pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks terjadi pada 15% kasus. Sementara itu, penipisan endometrium terjadi pada satu dari 6-7 pasien setelah siklus pemberian awal maupun berulang.³

Selama ini, bila tidak terjadi kehamilan setelah pemberian induksi ovulasi dengan CC, maka dilanjutkan pemberian gonadotropin. Pemberian gonadotropin tersebut berhubungan dengan komplikasi yang lebih serius, misalnya sindrom hiperstimulasi. Sehingga diperlukan pengawasan yang ketat, rasa tidak nyaman karena harus diberikan secara parenteral dan harganya yang relatif lebih mahal.¹

Karena pertimbangan-pertimbangan tersebut, beberapa peneliti dari Canada mengajukan alternatif obat induksi ovulasi selain CC, yaitu letrozole. Berbagai penelitian telah dilakukan sejak tahun 2001, baik berupa penelitian awal maupun dengan metode *randomized controlled trial* (RCT).⁴ Letrozole diduga memiliki beberapa keuntungan bila dibandingkan dengan CC. Letrozole tidak menimbulkan hambatan kompetitif reseptor estrogen khususnya pada jaringan endometrium dan lendir serviks, sehingga mampu mempertinggi terjadinya implantasi.³⁻⁵

Salah satu indikasi pemberian induksi ovulasi adalah perempuan infertil dengan gangguan WHO II. Riwayat menstruasi dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis tersebut karena biasanya terjadi siklus menstruasi yang tidak teratur yakni amenore maupun oligomenore. Bila hal tersebut sudah menjadi keluhan utama yang dikemukakan oleh perempuan infertil, maka tidak memerlukan pemeriksaan lain untuk menentukan adanya anovulasi.⁶

Ultrasonografi transvaginal (TVS) sering digunakan untuk memantau pertumbuhan folikel pada induksi ovulasi. Bila ditemukan ukuran folikel ≥ 18 mm pada fase folikuler akhir, diharapkan pada saat ukuran folikel mencapai 20 mm maka folikel tersebut dapat ruptur dan terjadi ovulasi.^{7,8}

Karena keuntungan-keuntungan letrozole tersebut, banyak peneliti yang meramalkan penggunaan letrozole sebagai obat pilihan utama pada pengobatan infertilitas anovulasi. Namun, masih sedikit penelitian RCT yang mendukung hipotesis bahwa letrozole lebih baik bila dibandingkan CC.³ Sehingga penelitian ini dilakukan untuk membuktikan penggunaan letrozole sebagai induksi ovulasi pada perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO kelas II dan akan dibandingkan dengan CC.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan uji klinik buta berganda (*randomized controlled double blind trial*) tanpa *matching* (paralel) di sub bagian Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Manusia Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr.

Kariadi - Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP) Semarang mulai 1 September 2007 sampai 31 Januari 2008.

Sampel penelitian ini adalah perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II dan mempunyai indeks massa tubuh (IMT) ≤ 30 . Gangguan ovulasi WHO II berdasarkan pada siklus haid amenore/oligomenore. Hasil uji progesteron pada subjek amenore menunjukkan hasil positif (*withdrawal bleeding*). Subjek dieksklusi bila sedang mendapatkan terapi estrogen/androgen, massa kistik pada ovarium yang berukuran ≥ 18 mm, ketebalan endometrium ≥ 14 mm, servitis, riwayat penyakit hepar, ginjal dan DM, galaktore, hipertiroid, hipotiroid, tumor payudara dan sumbatan tuba fallopii.

Untuk menguji hipotesis dengan kekuatan (*power*) statistik $(1-\beta)$ 80% dengan tingkat kemaknaan (α) 0,05 untuk membedakan rerata dua kelompok didapatkan perhitungan besar sampel sebesar 17 subyek untuk masing-masing kelompok letrozole dan kelompok CC. Dosis CC yang diberikan adalah 50 mg/hari dan letrozole 2,5 mg/hari mulai hari ke 3 - 7 siklus haid. Baik subjek maupun peneliti tidak mengetahui jenis obat yang digunakan. Variabel yang akan diukur adalah diameter folikel, jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi. Diameter folikel adalah diameter terbesar yang didapatkan dari pemeriksaan TVS pada hari ke-12 siklus haid. Dinyatakan dalam mm, folikel matur adalah folikel yang berukuran ≥ 18 mm. Dibedakan menjadi folikel tunggal bila ditemukan 1 folikel matur dan folikel multipel bila ditemukan > 1 folikel matur. Kualitas endometrium dibedakan menjadi kualitas baik dan tidak baik. Kualitas baik bila ketebalan endometrium ≥ 6 mm dan *triple line*. Kualitas tidak baik bila ditemukan ketebalan endometrium < 6 mm dan atau *non triple line*. Kualitas lendir serviks baik bila skor Moghissi ≥ 10 dan tidak baik bila skor Moghissi < 10 . Ovulasi dianggap telah terjadi bila kadar progesteron serum ≥ 3 ng/dl.

Sebelum diberi perlakuan, seluruh perempuan dilakukan pemeriksaan TVS pada hari ke-3 untuk menilai folikel ovarium dan endometrium. Pada hari ke-3 itu juga penderita diberikan kapsul yang berisi obat sebagai perlakuan. Setelah diberi perlakuan, pada hari ke-12 dilakukan pemeriksaan TVS untuk menilai jumlah folikel matur, ketebalan endometrium, gambaran *triple line* dan dilakukan pemeriksaan lendir serviks dengan skor Moghissi. Pemeriksaan ini dilakukan oleh satu orang. Penilaian ovulasi dilakukan dengan pemeriksaan progesteron dilakukan pada hari ke-21 siklus haid. Cara pemeriksaan progesteron serum dilakukan dengan teknik EIA.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian pada kelompok CC dan letrozole.

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		p ^a
	Median (min-maks)	n (%)	Median (min-maks)	n (%)	
- Usia (tahun)	27,00 (22,00 - 37,00)		32,00 (22,00 - 38,00)		0,2
- Jenis infertilitas					
Primer		18 (90)		17 (85)	
Sekunder		2 (10)		3 (15)	
- Lama infertilitas (tahun)	3,00 (2,00 - 10,00)		4,00 (2,00 - 13,00)		0,3
- IMT	20,03 (16,85 - 30,04)		22,74 (18,13-29,97)		0,4
- Gangguan ovulasi					
Amenore		5 (25)		8 (40%)	
Oligomenore		15 (75)		12 (60%)	

^a Uji Mann-Whitney

Pada penelitian ini didapatkan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sejumlah 20 subjek pada kelompok CC dan 20 subjek pada kelompok letrozole. Tidak ada satupun subjek yang mengalami *drop out*. Karakteristik subjek pada 2 kelompok ditampilkan pada Tabel 1.

Analisis menunjukkan perbedaan usia tidak bermakna (p=0,2), perbedaan lama infertilitas tidak bermakna (p=0,3) dan perbedaan BMI tidak bermakna (p=0,4). Karakteristik subjek pada kedua kelompok adalah sama. Pada Tabel 2 ditampilkan gambaran folikel dari pemeriksaan TVS pada hari ke-3 sebelum pemberian induksi ovulasi.

Tabel 2. Gambaran folikel dari pemeriksaan TVS pada hari ke-3

Variabel	CC (n=20) Median (min - maks)	Letrozole (n=20) Median (min - maks)
Diameter folikel	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)
Jumlah folikel pada ovarium kanan	4 (2 - 10)	4 (2 - 10)
Jumlah folikel pada ovarium kiri	4 (- 7)	4 (2 - 9)

Perbedaan jumlah folikel matur setelah pemberian obat induksi ovulasi antara kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 3. Analisis menunjukkan perbedaan tersebut tidak bermakna (p=0,09).

Ketebalan, tekstur dan kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole ditampilkan pada Tabel 4. Analisis menunjukkan perbedaan ketebalan endometrium tidak bermakna (p=0,2), perbedaan ketebalan endometrium ≥ 6 mm tidak bermakna dan perbedaan tekstur endometrium tidak bermakna (p=0,1). Analisis juga menunjukkan perbedaan ber-

Tabel 3. Perbedaan jumlah folikel matur antara kelompok CC dan letrozole.

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		p ^a
	Rerata (SB)	n (%)	Rerata (SB)	n (%)	
- Diameter folikel	21,65 (3,58)		19,80 (7,03)		
- Folikel matur		18 (90)		13 (65)	
Folikel tunggal		14 (80)		13 (100)	0,09
Folikel multipel		4 (20)		0	

^a Uji Fischer's exact

Tabel 4. Perbedaan kualitas endometrium antara kelompok CC dan letrozole.

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		P
	Median (min-maks)	n (%)	Median (min-maks)	n (%)	
- Ketebalan endometriu	5 (3-7) mm		6 (2-12) mm		0,2 ^a
< 6 mm		13 (65)		6 (30)	0,06 ^b
≥ 6 mm		7 (35)		14 (70)	
- Tekstur endometriu					
<i>Non triple line</i>		12 (60)		6 (45)	0,1 ^b
<i>Triple line</i>		8 (40)		14 (65)	
- Kualitas endometrium					
Tidak baik		14 (70)		6 (35)	0,03 ^b
Baik		6 (30)		14 (65)	

^a Uji Mann-Whitney^b Uji χ^2 dengan koreksi Yate

makna dalam hal kualitas endometrium yang baik (p=0,02). Kualitas endometrium pada kelompok le-

trozole lebih baik bila dibandingkan pada kelompok CC.

Tabel 5. Perbedaan lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		P
	Median (min-maks)	n (%)	Median (min-maks)	n (%)	
- Viskositas =					0,03 ^a
Tebal		5 (25)		1 (5)	
Agak kental		8 (40)		4 (20)	
Agak mukus		6 (30)		3 (15)	
Mukus		1 (5)		12 (60)	
- Spinbarkeit =					0,01 ^b
< 1 cm		4 (20)		3 (15)	
1 - 4 cm		8 (40)		3 (15)	
5 - 8 cm		7 (35)		4 (20)	
> 9 cm		1 (5)		10 (50)	
- Jumlah =					0,06 ^b
< 0,1 ml		0		0	
0,1 ml		7 (35)		5 (25)	
0,2 ml		7 (35)		2 (10)	
0,3 ml		6 (30)		13 (65)	
- Ferning =					1 ^a
Tidak ada kristalisasi		5 (25)		4 (20)	
Kristalisasi atipik		2 (10)		2 (10)	
Kristalisasi primer - sekunder		4 (20)		3 (15)	
Kristalisasi tertier - kuartener		9 (45)		11 (55)	
- Selularitas =					0,3 ^b
≥ 11 sel/LPB		0		0	
6 - 10 sel/LPB		0		0	
1 - 5 sel/LPB		8 (40)		5 (25)	
Tidak ada sel		12 (60)		15 (75)	
- Skor Moghissi	8 (3-12)		12 (3-15)		0,01 ^a
- Kualitas lendir serviks					0,03 ^c
Tidak baik		14 (70)		6 (30)	
Baik		6 (30)		14 (70)	

^a Uji Kolmogorov-Smirnov^b Uji χ^2

Perbedaan skor Moghissi antara kelompok CC dan letrozole ditampilkan pada Tabel 5. Analisis menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal viskositas ($p=0,005$) dan spinbarkeit ($p=0,01$). Viskositas dan spinbarkeit pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan kelompok CC. Sementara itu, analisis menunjukkan perbedaan tidak bermakna dalam hal jumlah lendir ($p=0,06$), ferning ($p=1$) dan selularitas ($p=0,3$). Jumlah lendir, ferning dan selularitas pada kedua kelompok adalah sama. Analisis juga menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam hal nilai skor Moghissi antara kedua kelompok ($p=0,01$) dan kualitas lendir serviks ($p=0,02$). Kualitas lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.

Kadar progesteron serum ≥ 3 ng/ml merupakan *cut off point* terjadinya ovulasi. Pada Tabel 6 ditampilkan keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok berdasarkan kadar progesteron pada fase mid-luteal. Seluruh subjek pada kelompok CC mengalami ovulasi setelah pemberian obat. Pada kelompok letrozole, 2 subjek tidak mengalami ovulasi (ovulasi terjadi pada 90% subjek). Analisis menunjukkan perbedaan keberhasilan ovulasi antara kedua kelompok tidak bermakna ($p=0,49$). Keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok adalah sama.

Tabel 6. Perbedaan keberhasilan ovulasi antara kelompok CC dan letrozole

Variabel	CC (n=20) n (%)	Letrozole (n=20) n (%)	p ^a
Kadar progesteron			
≥ 3 ng/dl	20 (100)	18 (90)	0,49
< 3 ng/dl	0	2 (10)	

^a Uji Fischer's exact

Pada kelompok CC, sangat sedikit subjek penelitian yang mengeluh efek samping penggunaan obat. Hanya 1 orang mengeluh penambahan nafsu makan. Namun pada kelompok letrozole didapatkan keluhan mengantuk sebanyak 2 orang, mual dan muntah sebanyak 1 orang, kehilangan nafsu makan sebanyak 1 orang dan pusing sebanyak 2 orang. Keluhan tersebut sering dirasakan pada hari ke-3 minum obat, namun berangsur-angsur membaik dan hilang pada hari ke-10 siklus haid. Keluhan tersebut dirasakan tidak terlalu berat, hanya 1 orang yang memerlukan pengobatan untuk menghilangkan keluhan mual dan muntah.

DISKUSI

Letrozole mulai dipergunakan sebagai induksi ovulasi sejak dipublikasikan sebuah hasil penelitian di Kanada (tahun 2001). Sama halnya seperti CC, letrozole dapat digunakan sebagai induksi ovulasi sendiri atau dikombinasikan dengan FSH eksogen pada perempuan dengan siklus anovulasi, oligoanovulasi maupun ovulasi. Adanya pemikiran mengenai alternatif obat induksi selain CC disebabkan karena adanya efek antiestrogen obat tersebut terhadap endometrium dan lendir serviks.⁹

Beberapa penelitian sebelumnya membandingkan kedua efektivitas obat induksi ovulasi tersebut pada perempuan dengan riwayat infertilitas dengan ovulasi normal¹¹, infertilitas¹²⁻¹⁴ dan *unexplained infertility*.^{2,10} Pada penelitian ini sampel perempuan yang digunakan adalah perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II. Dasar diagnosis perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II berdasarkan siklus menstruasi amenore maupun oligomenore. Pemberian obat induksi ovulasi pada subjek amenore diberikan setelah terjadi perdarahan lecut pasca-uji progesteron. Sementara itu, pemberian obat induksi ovulasi pada subjek oligomenore diberikan setelah terjadi perdarahan spontan.

Kelemahan penelitian ini adalah pemeriksaan TVS hanya dilakukan satu kali. Pemeriksaan TVS hanya dilakukan pada hari ke-12 karena untuk meningkatkan tingkat kepatuhan subjek penelitian. Subjek penelitian kebanyakan berasal dari luar kota Semarang sehingga tidak memungkinkan untuk melakukan TVS guna memantau pertumbuhan folikel matur dan ovulasi. Hal ini dapat menimbulkan bias pengukuran karena kemungkinan masih terjadi pertumbuhan folikel matur baru setelah hari ke-12. Namun, untuk memastikan terjadi ovulasi maka dilakukan pemeriksaan progesteron pada hari ke - 21.

Pada karakteristik subjek, peneliti menganalisis usia dan BMI karena meskipun kedua parameter tersebut tidak berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok letrozole¹⁵, namun kedua parameter tersebut berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok CC.^{13,16} Lama infertilitas dapat berpengaruh terhadap keberhasilan kehamilan, namun tidak berpengaruh terhadap keberhasilan induksi ovulasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik usia, jenis infertilitas, lama infertilitas dan BMI pada kedua kelompok adalah sama.

Jumlah folikel matur pada kedua kelompok penelitian ini adalah sama. Hasil penelitian ini sama dengan dua hasil penelitian RCT oleh Fischer dan kawan-kawan dan Fatemi dan kawan-kawan. Pada

penelitian pertama dosis obat yang digunakan sama dengan pada penelitian ini, yaitu dosis CC 50 mg/hari dan dosis letrozole 2,5 mg/hari mulai hari ke 3-7 siklus haid. Sampel penelitian adalah perempuan infertil dengan siklus ovulasi. Namun pada penelitian kedua dosis CC yang digunakan adalah 100 mg/hari. Sampel penelitian adalah perempuan infertil. Hasil yang berbeda dikemukakan beberapa penelitian yaitu penelitian RCT oleh Sammour dan kawan-kawan, Mitwally dan Casper, Fozan dan kawan-kawan dan Jee dan kawan-kawan.^{2,10,12,14} Sampel perempuan yang dipergunakan adalah perempuan dengan *unexplained infertility* dan perempuan infertil. Pada keseluruhan penelitian-penelitian tersebut, distribusi perempuan infertil dengan siklus anovulasi pada sampel tidak diketahui.

Hasil penelitian ini tidak membuktikan hipotesis yang dikemukakan oleh seorang peneliti dari Kanada. Hipotesis tersebut mengemukakan CC bekerja sebagai kompetitif reseptor estrogen di sentral sehingga kadar FSH tinggi. Pengaruh hambatan kompetitif reseptor estrogen yang disebabkan oleh CC masih berlangsung sampai fase proliferasi akhir, sehingga peningkatan sekresi estradiol dari ovarium pada fase proliferasi akhir tidak dapat mengaktifkan mekanisme umpan balik negatif terhadap FSH sehingga terbentuk folikel matur multipel.⁵ Hal ini kemungkinan disebabkan karena sampel perempuan yang dipergunakan adalah perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II. Peneliti menduga bahwa pemberian induksi ovulasi pada perempuan infertil dengan gangguan ovulasi WHO II akan menyebabkan jumlah folikel matur tidak akan terjadi multipel.

Kualitas endometrium yang baik diperlukan untuk keberhasilan implantasi. Parameter yang paling mudah digunakan untuk menentukan kualitas endometrium adalah pemeriksaan TVS bila dibandingkan dengan pemeriksaan histokimia dan pemeriksaan histopatologi.¹⁷ Ketebalan endometrium ≥ 6 mm dan ditemukan *triple line* sering dihubungkan dengan kualitas endometrium yang baik yang berhubungan dengan keberhasilan implantasi embrio.^{17,18} Sebuah *review article* oleh Friedler dan kawan-kawan menyebutkan bahwa lebih baik tidak hanya menggunakan ketebalan endometrium saja sebagai parameter reseptivitas endometrium dalam keberhasilan implantasi.¹⁷

Pada penelitian ini, kualitas endometrium pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC. Belum pernah ada penelitian yang membandingkan kualitas endometrium yang terdiri dari parameter ketebalan endometrium dan *triple line* antara kelompok CC dan letrozole.

Penelitian-penelitian sebelumnya membandingkan antara ketebalan endometrium atau gambaran *triple line*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan pada kedua parameter tersebut. Hal ini sesuai dengan sebuah penelitian RCT oleh Fischer dan kawan-kawan yang mendapatkan ketebalan endometrium yang sama, namun frekuensi gambaran *triple line* lebih banyak dijumpai pada kelompok letrozole. Kedua parameter tersebut tidak dibandingkan antara kedua kelompok langsung, namun dibandingkan dengan siklus menstruasi normal.⁶ Hasil yang berbeda didapatkan oleh penelitian RCT yang juga dilakukan oleh Sammour dan kawan-kawan dan Fatemi dan kawan-kawan. Hasil penelitian yang didapatkan ketebalan endometrium pada kelompok letrozole lebih besar bila dibandingkan kelompok CC.^{10,19} Pengaruh negatif CC terhadap ketebalan endometrium bersifat individual dan secara klinik tidak bermakna, kecuali bila ketebalan endometrium pada fase folikuler akhir < 6 mm.¹⁶ Namun hasil penelitian ini juga menunjukkan frekuensi ketebalan endometrium < 6 mm pada kedua kelompok adalah sama. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dosis CC yang digunakan adalah 50 mg/hari (dosis minimal). Efek negatif CC terhadap endometrium makin bertambah besar dengan bertambahnya dosis dan pengulangan siklus atau semakin lamanya durasi pengobatan.²⁰

Abnormalitas interaksi antara lendir serviks dan sperma akan menyebabkan infertilitas. Penilaian kualitas lendir serviks pada penelitian ini didasarkan atas sistem skoring yang dibuat oleh Moghissi. Kualitas lendir baik bila skor menunjukkan ≥ 10 .²¹ Kelemahan penilaian lendir serviks ini adalah pada unsur subjektivitasnya yang cukup tinggi. Akan tetapi kelemahan ini dapat dikurangi dengan metode penelitian acak buta. Tidak ada penelitian-penelitian terbaru yang membandingkan pengaruh CC terhadap lendir serviks dan sangat sedikit penelitian yang mengemukakan pengaruh letrozole terhadap lendir serviks. Hal ini disebabkan karena semakin jarang digunakannya penilaian lendir serviks pada penggunaan klinik sehari-hari.²¹

Pemberian CC dapat merubah kualitas lendir serviks yaitu membuatnya menjadi lebih tebal, jumlah air berkurang dan sulit ditembus oleh sperma. Penelitian-penelitian lama menunjukkan pengaruh negatif CC terhadap skor Moghissi.^{7,22,23} Pada penelitian ini skor Moghissi kelompok CC lebih rendah dan kualitas lendir serviks lebih buruk bila dibandingkan kelompok letrozole.

Efek negatif CC terhadap lendir serviks tersebut tidak dapat diperbaiki dengan estrogen.²⁴ Oleh ka-

rena itu bila dijumpai kelainan lendir serviks akibat pemberian CC maka sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan uji pasca-senggama atau pendekatan terapi infertilitas diganti dengan teknik inseminasi buatan atau penggantian obat dengan letrozole.¹⁶ Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak diketahui skor Moghissi sebelum penelitian, sehingga tidak dapat dinilai apakah lendir serviks merupakan permasalahan utama penyebab infertilitas.

Keberhasilan ovulasi pada penelitian ini adalah berdasarkan kadar progesteron serum pada fase midluteal ≥ 3 ng/dl. Keseluruhan subjek penelitian pada kelompok CC berhasil mengalami ovulasi. Namun pada kelompok letrozole, angka keberhasilan ovulasi adalah 90%. Keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok adalah sama. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian-penelitian sebelumnya.^{7,8,10,11}

Keluhan akibat efek samping obat banyak dikeluarkan dari kelompok letrozole. Dua subjek mengeluh pusing, satu pasien mual dan muntah, 2 subjek mengeluh mengantuk dan 1 subjek mengeluh penurunan nafsu makan. Hal yang menarik adalah terdapat 2 subjek (10%) yang mengeluh mengantuk, di mana menurut sebuah kepustakaan keluhan tersebut hanya ditemukan $< 1\%$. Hal ini mungkin disebabkan karena pengaruh rendahnya kadar estrogen yang mencapai maksimal pada hari ke-3 pemberian obat (supresi estrogen maksimal dijumpai setelah 48 - 72 jam pemberian obat).²⁵ Sementara tidak satu pun pasien yang mengeluh selama pemakaian CC. Hanya 1 pasien mengeluh peningkatan nafsu makan. Meskipun tidak termasuk variabel yang diukur dalam penelitian ini, namun selama penelitian ini berjalan terdapat 1 kehamilan pada kelompok letrozole. Tapi pada kelompok CC tidak ada satu subjek pun yang berhasil hamil. Kelemahan penelitian ini adalah tidak dihitung nilai Kappa *intraobserver*.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan diameter folikel, jumlah folikel matur dan keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok namun kualitas endometrium dan lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC. Letrozole dapat digunakan sebagai *first line alternative* bila selama penggunaan CC dijumpai efek negatif terhadap endometrium dan lendir serviks.

RUJUKAN

1. De Ziegler D. The dawning of the non-cancer uses of aromatase inhibitors in gynecology. *Hum Reprod* 2003; 18: 1598-602
2. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian hyperstimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-97
3. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini review. *Hum Reprod journal*. Available in: www.humrep.com
4. Putra ID. Letrozol sebagai alternatif pemicu ovulasi. *Indones J Obstet Gynecol* 2004; 28: 125-90
5. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? *Fertil Steril* 2003; 80: 1335-9
6. Speroff L, Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1013-213
7. Pierson RA. Ovarian imaging. In *Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB. Fertility and Reproductive Medicine*. Netherlands: Elsevier science; 1998: 85-99
8. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D. Sonographic in infertility. Kurjak A, Chervenak FA editors. *Textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology*. United Kingdom: Parthenon publishing group; 2003: 658-90
9. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-71
10. Sarmour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2001; 76: 110
11. Fischer SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RFA. 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
12. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tourney 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
13. 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
14. Jee BC, Yup KS, Suh SC, Kim KC, Lee WD, Kim SH. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1774-7
15. Elnashar AE, Fouad H, Eldosoky 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
16. Speroff L, Fritz MA. Induction of ovulation. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility* 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1175-213
17. Friedler S, Schenker J, Herman A, Lewin A. The role ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323-5
18. Sanders RC. The role of ultrasound in the management of infertility. In *Wallach EE, Zacur HA. Reproductive Medicine and Surgery*. 1st ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995: 1031-45

19. Drugan A, Itskovitz J, Brandes J. The use of transvaginal in the diagnosis and treatment of infertility. Timor-tritsch IE, Rottem S editors. In Transvaginal sonography. New York: Elsevier; 1998: 193-209
20. Triwitayakorn A dkk. Effects of initiation day of clomiphene citrate on the endometrium of women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 2002; 78: 102-7
21. Moghissi KS. Cervical factor in infertility. In Wallach EE, Zacur HA. *Reproductive Medicine and Surgery*. 1st ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995: 376-97
22. Assad M, Abdulla U, Hipkin L, Diver M. The effect of clomiphene citrate on cervical mucus and plasma oestradiol and progesterone level. *Fertil Steril* 1993; 59: 539-43
23. Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993; 60: 471-6
24. Prescribing information femara. Available at: www.novartis.com
25. Thompson L, Barrat C, Thornton S, Bolton A, Cooke. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril* 1993; 59: 125-9