

Peranan Aromatase Inhibitor dalam Induksi Ovulasi

**Oleh:
Dr. Wiryawan Permadi, dr., Sp.OG(K)**



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN/
RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN
BANDUNG
2013**

*Disampaikan pada PCOS, Endometriosis, and Adenomyosis Conference & Exhibition (P.E.A.C.E)
Jakarta, 3-4 Desember 2013*

Peranan Aromatase Inhibitor dalam Induksi Ovulasi

Wiryawan Permadi

Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNPAD/RS DR Hasan Sadikin
Bandung

Pendahuluan

Dengan berkembangnya pola kehidupan dimana wanita lebih memilih menunda usia kehamilan dalam kehidupannya, telah menempatkan wanita-wanita ini dalam risiko sulit mendapatkan kehamilan^[1]. Induksi ovulasi adalah suatu cara untuk mengatasi masalah infertilitas yang disebabkan oleh keadaan anovulasi^[2]. Penatalaksanaan induksi ovulasi yang sekarang banyak dipakai adalah dimaksudkan agar wanita ini dapat mencapai paling tidak ovulasi folikel tunggal^[3] ataupun mencapai ovulasi dengan lebih dari satu folikel, yang dikenal dengan teknik pendekatan superovulasi atau *controlled ovarian hyperstimulation*^[4]. Induksi ovulasi hanya dibatasi dan optimal pada pasien-pasien dengan fungsi pituitari yang utuh^[2-4], yaitu mereka yang dikategorikan ke dalam kelompok I (hipogonadotropik hipogonadisme) dan II (sebagian besar memiliki masalah sindroma polikistik ovarii) berdasarkan kriteria World Health Organization mengenai kelainan ovulasi^[2]. Seperti yang telah disinggung diatas, tujuan yang diinginkan adalah sedapat mungkin mendapatkan sebuah folikel (untuk menghindari risiko kehamilan kembar) yang dapat mencapai ukuran pre-ovulasi dan berhasil berovulasi dan pada saat yang bersamaan mendapatkan kadar Estradiol dan ketebalan endometrium yang cukup implantasi dan mempertahankan kehamilan^[2]. Aromatase inhibitor merupakan tambahan modalitas yang ikut melengkapi “perlengkapan persenjataan“ dalam terapi untuk infertilitas. Obat ini mudah diberikan (per oral), mudah digunakan, dan relatif tidak mahal, dengan efek samping yang kecil^[4].

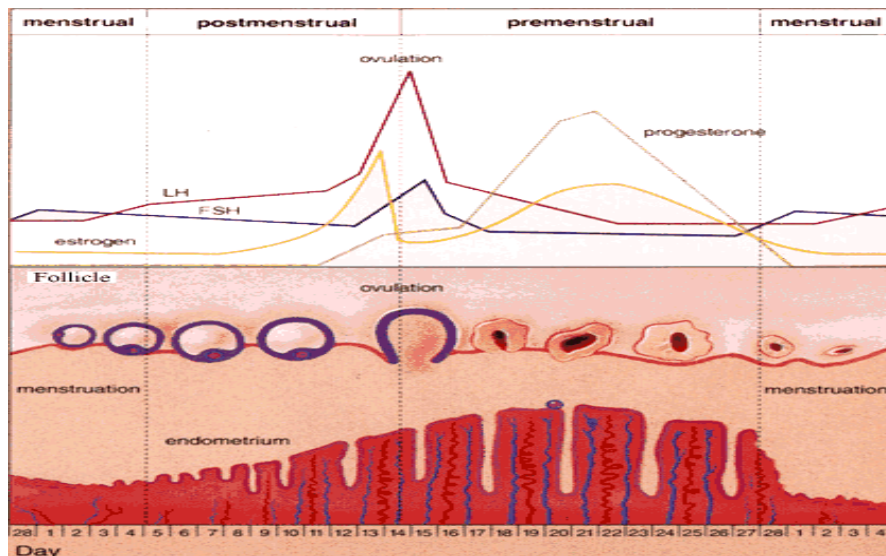
Aromatase inhibitor merupakan obat yang memberikan harapan setelah kломifen sitrat yang telah 40 tahun digunakan untuk terapi ovulasi dan superovulasi^[5].

Uraian Singkat Proses Menstruasi Normal^[6]

Lapisan endometrium pada fase awal relatif tipis tetapi dipadati oleh jaringan. Terdiri dari komponen-komponen lapisan basal yang belum sepenuhnya bekerja, di atas lapisan basalis ini terdapat sedikit sisa lapisan spongiosum, yang ketika menstruasi, terjadi proses proses-proses penghancuran kelenjar, pemutusan pembuluh-pembuluh darah dan jaringan stroma dengan didapatkannya bukti terjadinya proses nekrosis, infiltrasi sel darah putih dan diapedesis sel-sel darah merah. Meskipun terjadi proses penghancuran, dapat juga ditemukan proses perbaikan komponen-komponen jaringan yang terjadi secara bersamaan, sehingga hal ini merupakan jembatan yang menghubungkan proses transisi ke arah proses pertumbuhan dan perkembangan siklus menstruasi. Sintesis DNA pada lapisan basalis sudah mulai bekerja sejak hari ke 2-3 dari siklus menstruasi dengan terlihatnya pertumbuhan permukaan epitel baru yang cepat dan dimulai pada sisa-sisa tonjolan kelenjar di lapisan basalis tertinggal pada saat menstruasi. Pertumbuhan dan perbaikan lapisan epitel baru terjadi karena dibantu dengan adanya lapisan fibrolas yang dibawahnya yang merupakan lapisan massa padat yang membantu memfasilitasi migrasi sel-sel epitel baru, selain juga diduga mengeluarkan faktor-faktor bersifat autokrin dan parakrin yang juga merangsang terjadinya pertumbuhan dan migrasi. Lapisan basalis kaya reseptor estrogen. Perbaikan ini berlangsung cepat, dimana pada hari ke 4 siklus menstruasi, lebih dari dua pertiga rongga uterus sudah tertutupi oleh lapisan baru, dan pada hari ke 5-6, seluruh rongga uterus sudah memiliki lapisan sel epitel baru dan kini jaringan stromalah yang akan tumbuh^[6].

Di bawah pengaruh rangsangan akibat pertumbuhan folikel dan meningkatnya sekresi estrogen, dimana didapatkan pertumbuhan kelenjar yang tadinya kurus, tubular dan dilapisi oleh sel-sel epitel kolumnar rendah. Dengan berjalannya proses mitosis, terjadi peningkatan sintesis DNA inti dan RNA sitoplasma, maka kelenjar, sel-sel endotel pembuluh darah dan jaringan stroma tumbuh ke arah perifer dan mengadakan kontak dengan kelenjar-kelenjar disebelahnya. Proses ini mencapai puncaknya pada hari ke 8-10 siklus menstruasi seiring dengan tercapainya puncak kadar estrogen darah dan reseptornya pada endometrium. Endometrium yang pada awalnya 0,5 mm akan tumbuh menjadi ketebalan 3,5-5,5 mm^[6].

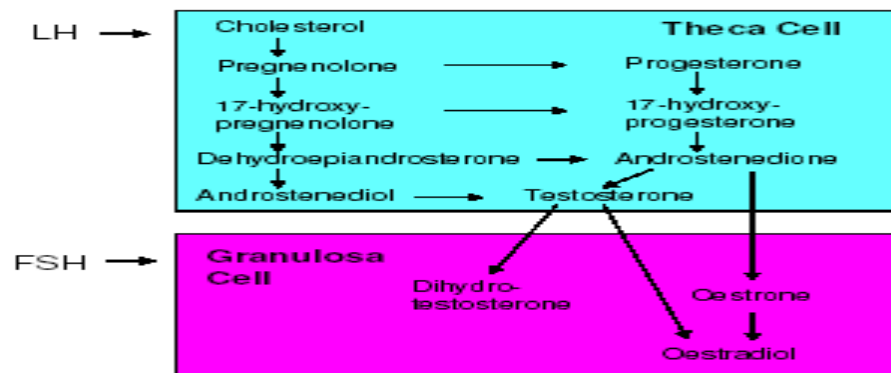
Proses ovulasi dimulai dari proses folikulogenesis yang berawal dari folikel primordial, dengan bermultiplikasinya sel-sel kuboid lapisan granulosa hingga menjadi berjumlah sekitar 15 buah sel, maka folikel primer akan terbentuk dan berlanjut dengan lapisan sel granulosa yang berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi lapisan konsentris yang disebut lapisan theca interna yang paling dekat ke lamina basalis dan lapisan theca externa di sebelah luarnya. Pembentukan folikel pre-antral / folikel sekunder, selanjutnya akan terbentuk dan ketika lapisan folikel pre-antral berkembang menjadi 6-7 lapis maka tahap folikel antral / folikel tersier dimulai, bila dalam hal ini tidak ada stimulasi hormon gonadotropik yang cukup maka folikel akan berhenti berkembang dan berakhir sebagai folikel atretik, sebaliknya bila stimulasi hormone gonadotropiknya cukup maka akan berdiferensiasi menjadi folikel pre-ovulatory / Folikel Graafian^[7] dan dengan adanya *LH surge*, folikel Graafian akan pecah dan sel telur beserta kumulusnya akan dikeluarkan, meninggalkan sel folikel untuk menjadi korpus luteum.



Folikulogenesis yang dimulai dari proses perekrutan yang mana folikel yang didestinasikan untuk ber-ovulasi direkrut dari kumpulan folikel-folikel primordial dan jumlah folikel yang direkrut akan berkurang dengan bertambahnya usia. Ovarium menghasilkan faktor pertumbuhan lokal seperti faktor diferensiasi pertumbuhan “Transforming Growth Factor” 9 dan 10 yang bersifat parakrin dan berfungsi mengatur proliferasi dan diferensiasi sel-sel granulosa dalam pertumbuhan folikel primer

dan merangsang proses pembelahan sel-sel granulosa pada tahap folikel pre-antral. Hingga tahap folikel antral awal, perkembangannya secara relatif tidak tergantung pada hormon gonadotropin yang dihasilkan kelenjar pituitari.

Setelah melalui proses perekrutan, folikel-folikel tersebut akan mengalami proses seleksi, perkembangan dan diferensiasi, dimana jumlah sel-sel granulosa akan bertambah dan sel telur akan bertambah besar. Zona pellucida akan terbentuk dan sel-sel theca akan terbentuk mengelilingi folikel di bagian luar dan memiliki pembuluh darah yang mandiri. Dalam perkembangan selanjutnya, sel-sel granulosa akan memiliki reseptor FSH dan sel-sel theca akan memiliki reseptor LH. Pengikatan yang terjadi antara hormon LH dan reseptornya akan merangsang pembentukan androgen dengan mengaktifkan adenyl cyclase dan cAMP dengan produksi utamanya androstenedione dan testosterone. Pada tahap awal dari folikulogenesis, androgen ikut mempromosikan pertumbuhan folikel; sedangkan pengikatan yang terjadi antara FSH dan reseptornya pada sel-sel granulosa akan merangsang system enzim aromatase, yang mampu mengkonversikan androgen menjadi hormone estrogen, sehingga menjadikan lingkungan intra folikel kaya akan konsentrasi hormone estrogen. Ini disebut “two cell, two gonadotrophins theory”. Proses ini tergantung kepada sensitifitas terhadap FSH.



Bagan skematis dari “Two Cell Two Gonadotrophin Principle”

Pada folikel preantral dan folikel antral manusia, reseptor LH hanya terdapat pada sel-sel theca dan reseptor FSH hanya ada pada sel-sel granulosa. Meningkatnya kadar FSH yang mendahului perkembangan folikel ini memiliki jendela seleksi (selection window) dan

hanya folikel yang mampu mencapai tahap inilah yang akan berkembang dan memproduksi estrogen. Peningkatan konsentrasi FSH sebesar 30 % - 50 % pada fase folikular awal mengakibatkan perkembangan folikular, sedangkan ambang konsentrasi FSH yang diperlukan untuk memulai pertumbuhan folikel adalah peningkatan sebesar 10 % - 30 %. Berdasarkan temuan ini maka dikenal konsep Ambang FSH (FSH Threshold) untuk menetapkan konsentrasi minimum dari konsentrasi FSH yang harus dicapai sebelum proses perkembangan folikel dapat dimulai^[7].

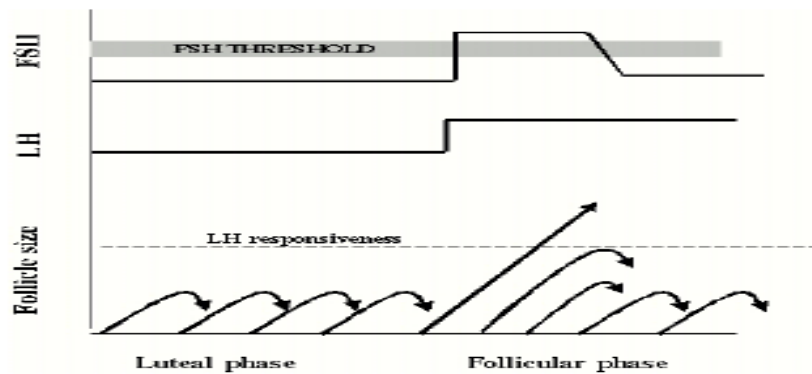


Diagram skematik dari Ambang FSH (FSH Threshold)

Dalam fase luteal, kadar FSH yang dibawah ambang akan mengakibatkan folikel tidak berkembang lebih dari folikel pre-antral dan atresia. Pada akhir fase luteal dimana masa aktif korpus luteum berakhir, FSH meningkat sehingga terdapat satu folikel pre-antral yang berkembang. Seiring dengan proses aromatisasi androgen menjadi estrogen, terjadi peningkatan estrogen yang mensupresi FSH kembali sehingga folikel-folikel yang kurang matang akan mengalami proses atresia. Dengan rangsangan FSH terhadap pembentukan reseptor LH menjadikan folikel dominan mampu tumbuh meskipun konsentrasi FSH yang di bawah ambang.

Interaksi antara lapisan granulosa dan theca, menghasilkan percepatan produksi estrogen. Folikel yang paling cepat memiliki kemampuan aktifitas enzim aromatase dan reseptor LH diduga yang paling memiliki potensi menjadi folikel dominan.

Meningkatnya kadar sekresi FSH pada masa peri menstruasi terjadi seiring mengikuti regresi korpus luteum dari menstruasi sebelumnya dan kadar estradiol tetap rendah. Kurang lebih 5 hari sebelum kadar puncak hormon gonadotropin mid-cycle tercapai,

konsentrasi serum estrogen mulai meningkat. Sehubungan dengan penambahan kadar estradiol yang bertahap ini, terjadi penurunan progresif dari kadar konsentrasi FSH akibat mekanisme *negative feedback* dari estrogen dan juga mungkin oleh pengaruh inhibin terhadap sekresi gonadotropin. Mekanisme *negative feedback* antara estradiol dan FSH inilah yang merupakan komponen utama dalam proses penyeleksian folikel. Diantara folikel-folikel muda yang direkrut, akan selalu ada kelompok folikel-folikel yang berbeda kematangannya yang lebih siap untuk berkembang ke tahap pre-ovulasi dibawah pengaruh FSH, dan produksi estrogen akan meng-supresi sekresi FSH hingga di bawah kadar minimum yang diperlukan untuk mempertahankan perkembangan folikel-folikel tersebut, sehingga folikel-folikel yang kurang berkembang atau tidak mencapai tahap yang cukup akan mengalami kemunduran dan berakhir dengan proses atresia sedangkan ketergantungan folikel dominan akan FSH menjadi berkurang, hal ini diduga karena, akibat rangsangan FSH pada sel-sel granulosa, sel-sel tersebut kini juga memiliki reseptor terhadap hormon LH, sehingga sel-sel granulosa akan ber-respon baik pada FSH maupun LH, diduga dengan adanya kedua macam reseptor inilah yang menyebabkan folikel dominan mampu bertahan disaat turunnya konsentrasi FSH dengan menggantikannya dengan LH.

Pada saat folikel dominan telah mencapai kematangan yang cukup, sekresi estrogen yang dihasilkannya cukup untuk menciptakan “Positive Feedback” yang berakibat disekresikannya konsentrasi hormon LH dalam doses tinggi dari kelenjar pituitari (*LH surge*), beraksi melalui hormon prostaglandin, yang menginduksi perubahan pada struktur dan biokimia dari dinding folikel yang mengakibatkan pecahnya dan ekstrusi (pengeluaran) sel telur dari dalam folikel yang dikelilingi oleh massa cumulus (cumulus oophorus).

Perkiraan waktu ovulasi berkisar antara 10-12 jam setelah tercapainya puncak kadar LH dan 24-36 jam setelah puncak kadar estradiol tercapai. Indikator yang menandai akan terjadinya ovulasi yang paling dipercaya adalah permulaan naiknya kadar LH secara mendadak (*LH surge*) yang terjadi 34-36 jam sebelum pecahnya folikel. Biasanya peningkatan mendadak LH atau *LH surge* ini berlangsung selama 48-50 jam.

Pada umumnya *LH surge* terjadi sekitar jam 3 dini hari dengan tenggang waktu antara tengah malam hingga jam 8 pagi pada dua pertiga wanita^[6].

Proses *LH surge* akan melanjutkan proses meiosis pada sel telur, mulainya proses luteinisasi sel-sel granulosa, penebalan kumulus, dan sintesis prostaglandin dan senyawa eikosanoid lainnya yang penting dalam proses pematangan akhir, disertai dekomposisi lapisan kolagen dan pecahnya stigma dinding folikel yang diikuti dengan keluarnya sel telur dan massa kumulus sel-sel granulosanya / ovulasi.

Setelah proses ovulasi terjadi, Membrana basalis yang memisahkan lapisan granulosa-lutein dan lapisan theca-lutein menjadi kabur, dan pada hari ke dua setelah ovulasi, pembuluh darah dan kapiler yang baru terbentuk hasil stimulasi faktor angiogenik (vascular endothelial growth factor) menginvasi lapisan sel granulosa. Hormon LH berikatan dengan reseptor LH sel-sel granulosa yang terbentuk akibat stimulasi FSH sebelumnya, merangsang pembentukan dan sekresi progesteron yang akan merubah morfologi dan fungsi folikel menjadi korpus luteum melalui proses luteinisasi^[7].

Aromatase inhibitor

Anastrozole dan letrozole merupakan aromatase inhibitor generasi ketiga yang telah banyak digunakan untuk mengatasi gangguan ovulasi^[4]. Hingga saat ini, letrozole telah lebih banyak diteliti dibandingkan anastrozole. Data-data yang tersedia sejauh ini menandakan letrozole dapat menggantikan fungsi klomifen sitrat sebagai terapi garis pertama untuk wanita dengan gangguan ovulasi. Dibandingkan dengan klomifen sitrat, penggunaannya akan menghasilkan endometrium yang lebih tebal. Untuk superovulasi, didapatkan pola keberhasilan kehamilan yang lebih tinggi dibandingkan dengan klomifen sitrat. Ketika letrozole ditambahkan pada regimen gonadotropin, hal ini akan mengurangi kebutuhan akan gonadotropin dan mendapatkan angka kehamilan yang sama tinggi dengan terapi gonadotropin saja. Meskipun demikian peranan aromatase inhibitor dalam teknik reproduksi buatan masih harus dibuktikan.

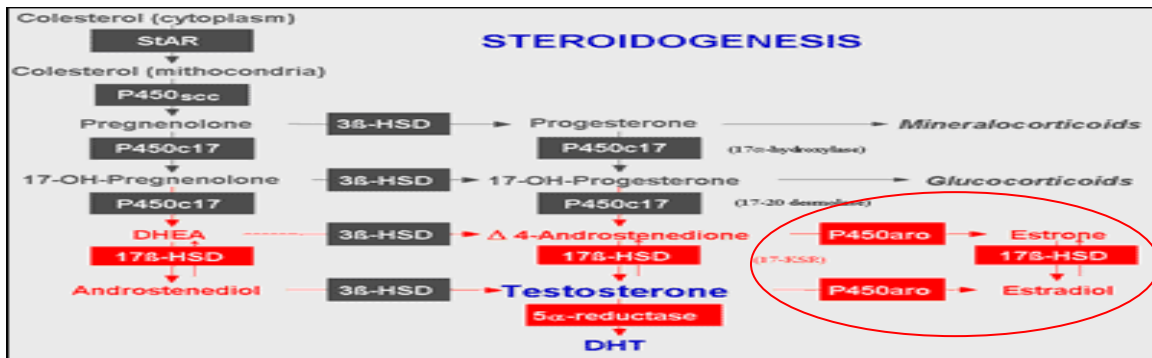
Penggunaan aromatase inhibitor dalam stimulasi ovarium mempunyai beberapa keuntungan, meliputi^[8]:

1. Peningkatan kemungkinan implantasi dengan menurunkan kadar suprafisiologis estrogen yang timbul dari proses hiperstimulasi ovarium yang diduga memiliki efek negatif dalam perkembangan endometrium, sel telur dan embrio.
2. Mengurangi kebutuhan akan dosis gonadotropin yang diperlukan untuk mencapai stimulasi ovarium yang optimum. Hal ini akan mengurangi kemungkinan efek langsung negatif pemberian gonadotropin eksogen dan sebagai konsekuensinya, akan mengurangi biaya yang diperlukan. Peningkatan kemungkinan implantasi ini dan juga penurunan biaya yang diperlukan untuk dosis gonadotropin akan mendorong keluarnya peraturan untuk hanya mentransfer satu embrio guna mengurangi risiko kehamilan kembar dan hal ini akan berdampak positif pada ekonomi pelayanan kesehatan secara keseluruhan.
3. Keuntungan lainnya adalah, perbaikan respon ovarium pada wanita yang memiliki respon buruk terhadap FSH, dan pencegahan *surge* gonadotropin endogen prematur, dan juga menurunkan risiko sindroma hiperstimulasi ovarium.

Uraian Singkat Mengenai Enzim Aromatase, Biosintesis Estrogen dan Perkembangan Aromatase Inhibitor^[8]

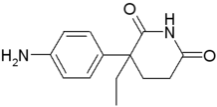
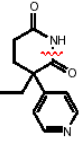
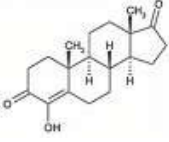
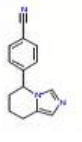
Enzim Aromatase

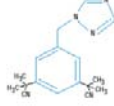
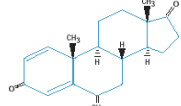
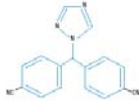
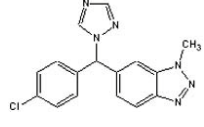
Enzim ini adalah anggota mikrosomal dari sitokrom P450 superfamili kompleks enzim yang mengandung hemoprotein (P450 arom) yang merupakan produk dari gen CYP19. Fungsinya adalah untuk mengkatalisis langkah-langkah proses dalam pembuatan estrogen, yaitu pada konversi androstenedion dan testosteron melalui 3 langkah proses hidroksilasi menjadi estron dan kemudian estradiol. Aktivitas enzim ini banyak didapatkan pada jaringan-jaringan seperti ovarium, otak, jaringan lemak, otot, hati, jaringan payudara, dan pada tumor ganas payudara. Sumber utama estrogen dalam sirkulasi darah berasal dari ovarium wanita pre-menopause dan jaringan lemak wanita pasca menopause.



Perkembangan Aromatase Inhibitor

Enzim aromatase merupakan sasaran yang tepat dalam mengupayakan proses inhibisi selektif karena produksi estrogen merupakan langkah akhir dari urutan proses biosintesis steroid. Beberapa aromatase inhibitor telah digunakan dalam 20 tahun terakhir. Yang paling banyak digunakan adalah aromatase inhibitor generasi ketiga yang terdaftar sebagai terapi untuk kanker payudara. Aromatase inhibitor telah dicoba untuk diklasifikasikan berdasarkan generasi, steroid/non-steroid, reversibel (ikatan ion) dengan ireversibel (*suicide inhibitor, ikatan kovalen*).

Generasi	Non-Steroid	Steroid
Pertama	 Aminoglutethimide	
Kedua	 Rogletimide	 Formestane
	 Fadrozole	

Ketiga	 Anastrozole	 Exemestane
	 Letrozole	
	 Vorozole	

Aromatase inhibitor steroid adalah analog androstenedione yang mempunyai mekanisme senyawa semu yang berikatan secara ireversibel pada tempat perlekatan androgen enzim tersebut. Sedangkan aromatase inhibitor non-steroid memperlihatkan fungsinya dengan berikatan melalui ikatan *heme* pada enzim sitokrom P450. Obat generasi pertama yang dipakai secara klinis adalah aminoglutethimide, yang menimbulkan adrenalectomi secara medikoterapi melalui inhibisi enzim-enzim yang terlibat dalam biosintesis steroid. Meskipun aminoglutethimid adalah obat hormonal yang efektif untuk pengobatan kanker payudara, penggunaannya dipersulit dengan keharusan menambahkan kortikosteroid sebagai obat substitusi pada saat yang bersamaan, ditambah lagi dengan efek samping berupa perasaan gelisah, manifestasi *rash* di kulit, mual dan demam yang mengakibatkan 8-15 % pasien menghentikan pengobatannya. Karena kurangnya spesifisitas dan efek toksik, dan juga karena aminoglutethimide tidak mampu untuk menginhibisi enzim aromatase secara penuh, yang kurang dapat ditolerir inilah, maka diperlukan aromatase inhibitor pengganti aminoglutethimide.

Aromatase Inhibitor Generasi Ketiga^[8]

Obat anti aromatase generasi ketiga yang tersedia secara komersial adalah 2 preparat non-steroid, yaitu anastrozole dan letrozole, sedangkan preparat steroid adalah exemestane. Anastrozole dan letrozole lebih dikenal dengan istilah aromatase inhibitor, sedangkan exemestane lebih dikenal dengan istilah aromatase inaktivator. Anastrozole,

ZN 1033, Arimidex dan Letrozole, CGS 20267, Femara, merupakan aromatase inhibitor selektif, yang terdaftar untuk terapi kanker payudara pasca menopause. Turunan Triazole (anti jamur) ini merupakan aromatase inhibitor yang reversibel, berikatan secara kompetitif, dengan potensi yang tinggi dan selektif. Dengan dosis 1-5 mg/hari, kedua obat ini menghambat kadar estrogen hingga 97% - > 99% mengakibatkan penurunan konsentrasi estrogen dibawah kemampuan teknik deteksi immunoassay yang paling sensitif sekalipun. Aromatase inhibitor diabsorpsi secara lengkap setelah administrasi secara oral, dengan rata-rata waktu paruh akhir 45 jam (bervariasi antara 30-60 jam). Dan diekskresikan dari sistem sirkulasi darah terutama melalui hati. Gangguan gastrointestinal merupakan efek samping yang paling banyak dikeluhkan, meskipun jarang perlu diobati. Efek samping lainnya adalah asthenia, *hot flushes*, nyeri kepala, dan nyeri punggung. Rata-rata biaya pengobatan untuk satu bulan (30 tablet) di Amerika Serikat berkisar antara \$150 hingga \$250.

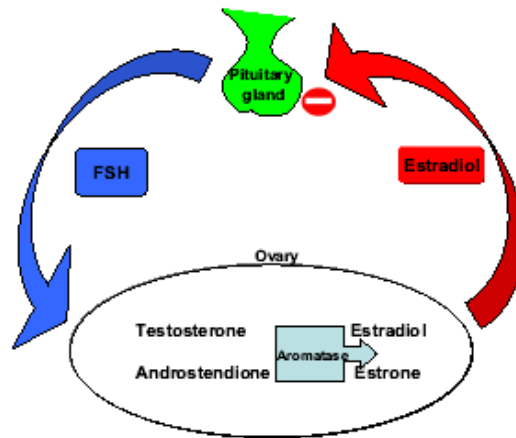
Bedaiwy et al, membandingkan biaya yang harus dikeluarkan oleh wanita di Kanada (Mount Sinai hospital) yang menjalani IUI dan diterapi dengan menggunakan aromatase inhibitor-rFSH dengan hanya FSH saja. Ini merupakan penelitian prospektif yang tidak acak. Harga letrozole per siklus adalah US\$30, sedangkan harga FSH adalah US\$1 per unit. Hasil yang didapat, dosis FSH yang diperlukan lebih sedikit ketika letrozole digunakan dan angka kehamilan yang terjadi per siklus IUI sama pada dua kelompok, rata-rata biaya pada kelompok letrozole adalah US\$558 per siklus, sedangkan pada kelompok FSH saja US\$1.689. Biaya yang harus dikeluarkan hingga terjadinya kehamilan pada kelompok Letrozole-FSH adalah US\$5.803,2 sedangkan pada kelompok FSH US\$17.945,5. hal ini berarti kelompok letrozole-FSH-IUI dapat menghemat US\$12.000 untuk setiap siklus klinis kehamilan yang terjadi^[9].

Dasar hipotesis dibalik penggunaan aromatase inhibitor dalam stimulasi ovarium bermula di awal 1990-an dengan penemuan suatu senyawa yang mampu menyerupai mekanisme kerja kломifen sitrat tanpa memiliki efek pengurangan/menghilangkan (*depletion*) reseptor estrogen, yaitu dengan cara memberikan aromatase inhibitor pada awal siklus

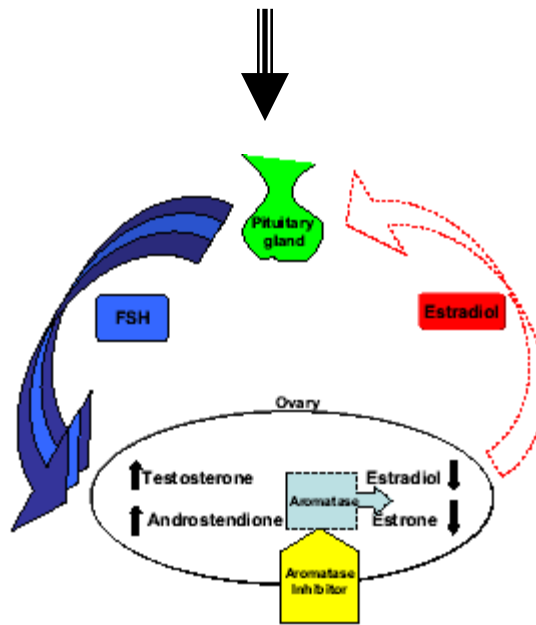
menstruasi^[10]. Secara teoritis terdapat 2 dugaan mekanisme kerja aromatase inhibitor, yaitu^[8] :

1. Hipotesis pusat (Central Hypothesis)

Estrogen memberikan efek balik negatif pada jalur hipotalamik-pituitari dan menurunkan sekresi FSH dari kelenjar pituitari, Sebagai hasilnya, estrogen tidak diproduksi, obat ini sebaliknya akan membebaskan sumbu hipotalamik-pituitari dari efek balik negatif dari estrogen (*estrogenic negative feedback*), yang mana akan meningkatkan sekresi gonadotropin (FSH) dan merangsang perkembangan folikel ovarium. Non-steroid aromatase inhibitor selektif ini memiliki waktu paruh yang relatif pendek (sekitar 45 jam) dibandingkan dengan klomifen sitrat (2 minggu), dan akan menguntungkan karena diekskresikan secara cepat dari dalam tubuh. Ditambah pula, tidak didapatkannya efek samping pada jaringan target yang dipengaruhi estrogen, karena tidak terjadinya *down-regulation* estrogen reseptor dan tidak ada efek negatif pada endometrium sebagaimana yang terjadi pada siklus terapi klomifen sitrat^[4, 8].



Sumbu pituitari-ovarium pada fase folikular, dimana estradiol dihasilkan oleh sel-sel granulosa dan mengeluarkan efek *negatif feedback* pada menurunnya sekresi FSH



Efek aromatase inhibitor yang menginhibisi proses aromatisasi androgen menjadi estrogen, mencegah efek *negative feedback* sehingga sekresi FSH meningkat, dan androgen yang terakumulasi di dalam ovarium akan meningkatkan sensitivitasnya terhadap FSH.

2. Hipotesis Periferal (Peripheral Hypothesis)

Mekanisme kerja lain dari aromatase inhibitor pada stimulasi ovarium, diduga bekerja secara lokal pada jaringan ovarium yang meningkatkan sensitivitas folikel terhadap

rangsangan FSH. Hal ini akan berakibat penumpukan androgen di dalam ovarium, karena aromatase inhibitor menghalangi konversi senyawa androgen menjadi estrogen secara reversibel.

Data-data penelitian hewan primata percobaan menunjukkan bahwa androgen memiliki peranan dalam pertumbuhan folikel awal, dimana testosteron diketahui meningkatkan ekspresi reseptor FSH di folikel hewan primata, hal ini menunjukkan androgen kemungkinan ikut mempromosikan pertumbuhan folikel dan biosintesis estrogen secara tidak langsung dengan meningkatkan efek FSH. Sebagai tambahan, penumpukan androgen dalam folikel dapat merangsang keluarnya *insulin-like growth factor* (IGF-1), yang bersama-sama dengan faktor parakrin dan endokrin lainnya, bekerja sama dengan FSH untuk mempromosikan folikulogenesis. Hal ini akan lebih terlihat pada pasien-pasien dengan PCOS^[4]. Seperti yang terlihat dari penelitian yang dilakukan Karaer et al^[11], yang menyelidiki efek embrionik dan endometrium anastrozole terhadap fase pre-implantasi dan implantasi setelah diinduksi dengan FSH pada hewan tikus. Disimpulkan bahwa, anastrozole selain meningkatkan penerimaan tingkat implantasi, tetapi juga mendukung perkembangan embrio, sehingga disimpulkan bahwa anastrozole, pada siklus induksi FSH, memiliki efek positif terhadap kualitas embrio dan implantasi. Hanya efek ini baru teruji pada tikus dan percobaan pada manusia masih perlu dibuktikan lagi.

Peranan yang dimainkan oleh aromatase inhibitor dalam teknik reproduksi buatan masihlah belum jelas, meskipun secara teoritis dengan didapatkannya kadar E2 yang lebih rendah pada terapi kombinasi menggunakan letrozole dan FSH akan menghasilkan insidensi hiperstimulasi ovarium yang lebih rendah dan mencegah luteinisasi prematur, memberikan kondisi endometrium yang lebih baik dan tingkat implantasi yang lebih tinggi. Sebagai tambahan, karena dapat mengurangi kebutuhan akan dosis gonadotropin, terapi kombinasi ini akan lebih memberikan keuntungan.

Penggunaan aromatase inhibitor dalam induksi ovulasi

Prabowo, 2006, melakukan penelitian pada 36 wanita infertil yang diteliti, 18 orang diberikan 2,5 mg letrozole dan 18 orang sisanya diberikan 50 mg kломifen sitrat yang

keduanya diberikan selama hari ke 3-7 siklus menstruasi, evaluasi dilakukan menggunakan transvaginal USG guna membandingkan keberhasilan ovulasi, ketebalan dan pola ekogenik endometrium serta menggunakan sistem skoring moghissi untuk menilai kualitas lendir serviks antara wanita infertil yang mendapat induksi ovulasi menggunakan letrozole dan klomifen sitrat. Hasilnya, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara diameter folikel praovulasi, ketebalan endometrium antara letrozole dan klomifen sitrat, sebaliknya didapatkan perbedaan bermakna dalam kualitas lendir serviks letrozole yang lebih baik dibandingkan klomifen sitrat. Kesimpulan yang didapat, Letrozole dapat digunakan sebagai alternatif induksi ovulasi disamping klomifen sitrat sekalipun masih memerlukan penelitian dan pengamatan lebih lanjut^[12].

Pada penelitian lain, letrozole diuji-cobakan kepada 10 pasien dengan PCOS yang resisten dengan terapi klomifen sitrat atau mereka yang memiliki ketebalan endometrium kurang dari 5 mm. 7 pasien (70 %) berhasil mencapai ovulasi dengan rata-rata jumlah folikel yang didapat dua buah. Dua pasien berhasil mendapatkan kehamilan dan ketebalan endometrium sebelum ovulasi adalah 7-9 mm^[4].

Demikian pula pada penelitian yang dilakukan oleh Mitwally et al, 2000, dimana 15 orang yang gagal mencapai ovulasi dengan terapi klomifen sitrat, diberikan letrozole dengan dosis 2,5 – 5 mg/hari selama 2 bulan sebelum diberikan HCG sebanyak 10.000 IU untuk mengpresipitasi ovulasi. Hasilnya, dari ke 15 pasien ini, 13 orang berhasil mencapai ovulasi (77%) dan 5 orang diantaranya mendapatkan kehamilan (33%)^[13].

Pada penelitian lain, 12 pasien PCOS yang tidak memberikan respon terhadap terapi klomifen sitrat, diberikan terapi dengan letrozole. Hasilnya, dari 12 pasien, 9 orang (75 %) berhasil mencapai ovulasi dan 3 pasien berhasil mendapatkan kehamilan, rata-rata ketebalan endometrium 8,1 mm (dibandingkan 6,2 mm dengan klomifen sitrat).

Penelitian selanjutnya, juga dievaluasi efek pemberian dosis tunggal letrozole dengan kadar tinggi (20 mg pada hari ke 3 siklus menstruasi) pada 7 orang pasien, dan didapatkan bahwa jumlah folikel, kadar estradiol, dan ketebalan endometrium pada

wanita-wanita ini serupa dengan wanita yang diterapi dengan pemberian preparat letrozole selama 5 hari.

Al –Omari et al^[14], Melakukan penelitian perbandingan antara letrozole dan anastrozole pada wanita PCOS yang resisten terhadap terapi dengan klomifen sitrat. 22 orang pasien mendapatkan letrozole dan 18 orang mendapatkan anastrozole, terapi dimulai pada hari ke 3 hingga 7 siklus menstruasi. Dari penelitian ini didapatkan bahwa :

- ❖ Ketebalan endometrium didapatkan lebih besar pada kelompok letrozole (8,2 mm vs. 6,5 mm).
- ❖ Tingkat pencapaian ovulasi lebih banyak didapatkan pada kelompok letrozole (84,4 % vs 60 %).
- ❖ Tingkat kehamilan yang berhasil didapatkan juga lebih tinggi pada kelompok letrozole (18,8 % vs 9,7 % per siklus).
- ❖ Rata-rata folikel yang berhasil didapatkan sama pada kedua kelompok.
- ❖ Tidak adanya kasus kehamilan kembar.

Jee et al^[15], melakukan penelitian prospektif perbandingan pada 93 orang wanita dengan memberikan 2,5 mg/hari letrozole pada 66 orang pasien dan 100 mg/hari klomifen sitrat pada 27 orang sisanya pada hari ke 3-7 siklus menstruasi, yang keduanya dikombinasikan dengan pemberian hMG dengan dosis 150 IU mulai hari ke 5 dengan selang waktu 1 hari. Hasil yang didapatkan memperlihatkan jumlah folikel matang (3,2 vs 5,6) serta kadar estradiol (231 vs 1.371 pg/ml) yang diukur pada hari pemberian hCG lebih rendah pada kelompok letrozole, dan terapi menggunakan letrozole menghasilkan angka keberhasilan kehamilan yang sebanding dengan kelompok klomifen sitrat.

Pada penelitian acak yang melibatkan 49 orang pasien dengan diagnosis infertilitas idiopatik, 24 pasien diterapi menggunakan klomifen sitrat dan 25 orang dengan letrozole, hasilnya, dibandingkan klomifen sitrat, letrozole menghasilkan kadar estradiol yang lebih rendah, jumlah folikel yang lebih sedikit (1 vs 2), endometrium yang lebih tebal (8,6 mm vs 6,9 mm) dan aliran darah stoma yang lebih tinggi, sehingga peneliti menyimpulkan

bahwa letrozole memberikan lingkungan uterus yang lebih baik. Terlebih lagi, terlihat angka keberhasilan kehamilan lebih tinggi pada kelompok letrozole (16,7 % vs 5,6 %).

Demikian pula dari penelitian prospektif acak pada 238 wanita infertil yang dilakukan oleh Al-Fozan et al^[16], yang membandingkan efek aromatase inhibitor letrozole (7,5 mg/hari) dengan kломifen sitrat (100 mg/hari). Hasil yang didapat adalah, tidak adanya perbedaan dari jumlah total folikel yang berkembang, ketebalan endometrium, angka keberhasilan kehamilan. Hanya angka keguguran terlihat lebih tinggi pada kelompok kломifen sitrat.

Penelitian lain yang lebih kecil, menggunakan 8 orang pasien, terlihat bahwa letrozole (dengan dosis 2,5 mg per hari selama 5 hari) menghasilkan konsentrasi estradiol yang lebih rendah dan jumlah folikel yang lebih sedikit dibandingkan pada penggunaan kломifen sitrat (100 mg per harinya). Dan ovulasi yang terjadi pada wanita-wanita endometrium yang tipis akibat respon inadekuat terhadap kломifen sitrat terlihat lebih tinggi pada terapi dengan aromatase inhibitor.

Penelitian lain yang bersifat prospektif, acak, blinded dilakukan oleh Barroso et al, 2006, dimana 41 orang wanita dengan infertilitas idiopatik yang diacak untuk menerima letrozole dengan dosis 2,5 mg/hari diberikan hari ke 3-7 atau kломifen sitrat dengan dosis 100 mg/hari sebagai adjuvan sebelum rFSH dan IUI. Tujuan yang diharapkan adalah tingkat respon stimulasi terhadap ovarium (diukur dari kadar estradiol dan jumlah folikel). Hasilnya adalah tidak adanya perbedaan dari jumlah folikel pre-ovulasi dan keberhasilan angka kehamilan. Kadar serum estradiol yang lebih rendah dan endometrium yang lebih tebal terlihat pada kelompok letrozole-rFSH. Sehingga disimpulkan bahwa aromatase inhibitor letrozole dapat merupakan pengganti yang baik untuk kломifen sitrat untuk pasien dengan infertilitas yang idiopatik^[17].

Dari hasil yang penelitian yang dilakukan oleh Mitwally et al, mengenai hasil angka kehamilan dan hasil dari kehamilan yang terjadi selama 2 tahun pertama terapi dengan letrozole, baik diberikan secara dosis tunggal maupun bila dikombinasikan dengan FSH.

Hasilnya dibandingkan dengan jumlah kehamilan dari hasil terapi dengan klomifen sitrat, FSH, atau kombinasi klomifen sitrat dengan FSH dan kehamilan spontan. Angka keberhasilan kehamilan ternyata kurang lebih sama diantara pasien-pasien yang diterapi dengan FSH, klomifen sitrat-FSH, letrozole-FSH dan letrozole saja, dan lebih rendah pada kelompok yang diterapi dengan klomifen sitrat saja. Sedangkan angka kehamilan kembar lebih tinggi pada kelompok klomifen sitrat saja. Hanya karena tingkat heterogenitas karakter pasien yang sangat bervariasi, belumlah dapat ditarik suatu kesimpulan yang pasti.

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan menggunakan aromatase inhibitor diterapkan sebagian besar pada wanita yang tidak memiliki respon yang cukup terhadap klomifen sitrat atau kegagalan akibat tipisnya endometrium sebagai efek sampingnya. Secara garis besar pada semua penelitian, didapatkan pasien ber-respon dengan baik pada penggunaan aromatase inhibitor. Hasil yang didapat pada umumnya, tingkat pencapaian ovulasi 70 %-88%, ketebalan endometrium berkisar 7-9 mm, dan keberhasilan kehamilan berkisar 20 %-27 %. Meskipun dengan menggunakan terapi aromatase inhibitor ini, didapatkan multipel folikel pada saat stimulasi (hari ke 7), tetapi pada saat ovulasi hanya didapatkan satu folikel dominan.

Dengan memblokir feedback negatif E_2 sebelum dilakukan terapi menggunakan gonadotropin, maka diharapkan terjadi peningkatan jumlah folikel pre-ovulasi dan mengurangi tingkat kebutuhan gonadotropin. Klomifen Sitrat telah lama digunakan untuk maksud ini, dengan hasil yang kurang memuaskan, hal ini disebabkan dampak yang kurang menguntungkan akibat efek anti-estrogenik pada endometrium dan serviks. Sedangkan aromatase inhibitor, di pihak lain, dapat memberikan keuntungan yang sama tanpa memberikan efek anti-estrogenik yang tidak diharapkan.

Pada penelitian non-acak melibatkan 110 orang wanita dengan masalah infertilitas yang idiopatik atau adanya masalah pada faktor pria, dengan kriteria :

- 36 orang diterapi menggunakan letrozole dan FSH,
- 18 orang dengan klomifen sitrat dan FSH dan

- 56 orang menggunakan FSH saja yang diberikan hari ke 3 hingga 7 siklus haid.

Hasil yang didapatkan :

- ❖ Jumlah kebutuhan FSH secara signifikan lebih sedikit pada kelompok letrozole-FSH dan kelompok kломifen sitrat-FSH dibandingkan kelompok FSH saja.
- ❖ Tidak adanya perbedaan dalam jumlah folikel dengan ukuran > 18 mm pada ketiga kelompok
- ❖ Keberhasilan pencapaian kehamilan paling kecil didapatkan pada kelompok CC-FSH (10,5 %) dibandingkan kelompok letrozole-FSH (19,1 %) dan kelompok FSH saja (18,7 %).

Healy et al^[18], melakukan penelitian pada 205 wanita yang menjalani stimulasi superovulasi dengan membagi 145 orang diberikan terapi dengan gonadotropin saja (diberikan hari ke 3-7 siklus haid) dan 60 orang menggunakan terapi letrozole dan gonadotropin (diberikan dengan teknik pendekatan overlapping, dimana keduanya diberikan pada hari ke 3-7 siklus haid). Hasil yang didapatkan, pasien yang diterapi menggunakan kombinasi terapi memerlukan lebih sedikit dosis gonadotropin dan mereka menghasilkan lebih banyak jumlah folikel berukuran > 14 mm, tetapi endometrium yang dihasilkan lebih tipis dibandingkan pada kelompok FSH saja. Tidak ada perbedaan hasil yang didapatkan dalam tingkat keberhasilan kehamilan (20,9 % pada lengan terapi kombinasi vs 21,6 % pada lengan FSH saja).

Karena aromatase inhibitor menurunkan feedback negative pada sekresi FSH dan meningkatkan sensitivitas ovarium terhadap FSH, maka penggunaannya cocok pada pasien yang tidak ber-respons pada FSH. Pada satu penelitian, peneliti mengevaluasi 12 orang pasien dengan infertilitas idiopatik yang tidak memberikan respons cukup terhadap FSH. Pasien-pasien ini diterapi menggunakan 2,5 mg letrozole per hari pada hari ke 3-7 dan FSH (50-225 IU per hari) dari hari ke 7 siklus haid (teknik pendekatan sekuensial). Dan ketika pada kedua kelompok telah ditemukan 2 folikel matang dengan ukuran 20 mm, yang lalu diteruskan dengan IUI. Tingkat kehamilan yang didapatkan pada terapi kombinasi adalah 21 % setelah 3 siklus. Dibandingkan dengan terapi FSH saja,

kombinasi terapi letrozole dan FSH menurunkan kebutuhan FSH dan lebih banyak folikel matang yang didapatkan.

Penelitian yang dilakukan Mitwally et al^[19], pada 345 pasangan infertil dengan membandingkan angka keberhasilan kehamilan antara aromatase inhibitor letrozole, letrozole-gonadotropin, kломifen sitrat, kломifen sitrat -gonadotropin dan gonadotropin saja, disimpulkan bahwa kehamilan setelah terapi dengan menggunakan letrozole memiliki angka keguguran dan kehamilan ektopik yang sebanding pada semua kelompok, dan letrozole memiliki hubungan dengan angka kehamilan kembar yang lebih rendah bila dibandingkan dengan penggunaan kломifen sitrat.

Sebuah penelitian studi kasus yang dilakukan Moreno et al^[20], terhadap 147 orang wanita yang memiliki riwayat respon yang tidak berhasil setelah *long protocol*. 76 orang dijadikan kelompok kontrol, menerima protokol stimulasi dengan GnRH antagonis-FSH/hMG pada hari ke 3 siklus menstruasi, dan 71 orang menerima GnRH antagonis tetapi ditambahkan letrozole 2,5 mg/hari mulai hari ke 1-5 siklus menstruasi. Hasil yang diteliti menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna dari lamanya hari stimulasi, kadar rata-rata estradiol pada saat diberikan hCG, ketebalan endometrium. Meskipun tidak ada perbedaan dari jumlah folikel matang yang diperoleh, tetapi pada kelompok letrozole terlihat sel telur yang lebih banyak berhasil dan tingkat implantasi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Hingga kini penelitian menggunakan terapi adjuvan dengan letrozole pada gonadotropin memberikan hasil yang bervariasi, akan tetapi dibandingkan dengan terapi menggunakan gonadotropin saja, penambahan letrozole menguntungkan, yaitu kebutuhan akan gonadotropin yang lebih sedikit dan sedikitnya didapatkan jumlah folikel yang sama atau lebih banyak pada terapi kombinasi. Meskipun pada satu penelitian dengan menggunakan teknik pendekatan *overlapping* didapatkan endometrium dengan ketebalan yang kurang, akan tetapi tingkat pencapaian kehamilan tidak berbeda.

Pada satu penelitian acak pada 38 orang wanita dengan riwayat respons kurang baik pada terapi gonadotropin. 13 orang mendapatkan terapi letrozole dengan dosis 2,5 mg per hari dari hari ke 3 hingga ke 7 disertai dengan pemberian 75 IU rekombinan FSH per hari dari hari ke 3 – 8, dimana 25 orang sisanya mendapatkan terapi Protokol panjang dengan GnRH-agonist (GnRH-a) yang dilanjutkan dengan stimulasi menggunakan FSH. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa penggunaan menggunakan terapi kombinasi letrozole-FSH membutuhkan total dosis FSH yang lebih kecil sehingga menurunkan biaya yang diperlukan, kadar Estradiol yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok GnRH-a dengan FSH. Sedangkan pencapaian tingkat keberhasilan dalam kehamilan secara keseluruhan adalah sama.

Kemampuan aromatase inhibitor untuk menurunkan dosis FSH yang diperlukan dalam proses stimulasi ovarium menempatkan obat ini sebagai terapi pilihan bagi wanita yang menderita kanker payudara yang masih ingin mempertahankan kesuburannya sebelum terapi kemoterapi.

Dan terlihat dari penelitian yang dilakukan oleh Oktay et al^[21], yang membandingkan penggunaan tamoxifen dan dengan menggunakan letrozole yang dikombinasikan dengan FSH dosis rendah pada wanita dengan kanker payudara yang menginginkan *embryo cryopreservation*, dan terapi dengan kombinasi letrozole menghasilkan kadar Estradiol yang lebih rendah dan jumlah embrio yang lebih banyak.

Dari penelitian awal terlihat penggunaan letrozole dengan dosis 2,5 hingga 7,5 mg untuk 5 hari pemberian atau menggunakan dosis tunggal 20 mg per oral. Alasan digunakannya dosis 2,5 mg diambil dari penggunaan dosis letrozole yang sama per hari sebagai terapi adjuvan pada pengobatan hormonal tumor ganas payudara, dan durasi penggunaan selama 5 hari dilatar-belakangi penggunaan klomifen sitrat yang dipakai selama 5 hari. Penggunaan letrozole selama 5 hari dari hari ke 3 hingga ke 7 ini secara teoritis tidak merugikan karena masih memberikan waktu yang cukup untuk dibersihkan dari sistem sirkulasi tubuh dan hanya akan meninggalkan kadar obat yang tidak bermakna pada saat dekat waktu ovulasi.

Kemungkinan yang terlihat, adalah bila dibandingkan dengan dosis 2,5 mg per hari, penggunaan dosis 5 mg menghasilkan folikel yang lebih banyak. Baru-baru ini, telah dilakukan penelitian untuk membandingkan kedua dosis di atas dan disimpulkan bahwa penggunaan letrozole dengan dosis 5 mg per hari memberikan hasil jumlah folikel yang lebih banyak dan tingkat keberhasilan kehamilan yang lebih tinggi. Pada percobaan acak lain terhadap 238 wanita dengan stimulasi superovulasi, dibandingkan penggunaan letrozole dengan dosis 7,5 mg dengan 100 mg klomifen sitrat selama 5 hari, dan disimpulkan bahwa angka keberhasilan kehamilan pada kedua kelompok sama, tetapi angka keguguran lebih tinggi pada kelompok yang diterapi dengan klomifen sitrat.

Informasi mengenai keefektifan pengobatan dengan dosis tunggal masih sangat terbatas. Pada sebuah penelitian kecil yang telah dilakukan, 9 orang pasien diterapi dengan dosis tunggal 20 mg letrozole pada hari ke 3 siklus menstruasi. Hasilnya, 8 orang berhasil mencapai ovulasi dan 1 orang berhasil mendapatkan kehamilan. Hasil ini kelihatannya memberikan hasil yang sama dengan penggunaan terapi selama 5 hari. Dosis ideal letrozole masih belum dapat ditentukan, diduga dosis 5 mg per hari selama 5 hari mungkin merupakan dosis yang paling efektif.

Tredway et al^[22], melakukan penelitian yang ditujukan untuk mengevaluasi farmakodinamik, farmakokinetik dan tingkat keamanan aromatase inhibitor anastrozole yang diberikan pada wanita usia reproduksi. Percobaan ini dilakukan pada 26 orang wanita sehat, dimana 20 orang bertindak sebagai kelompok kontrol yang diacak untuk menerima dosis tunggal anastrozole pada hari kedua sebanyak 5 mg, 10 mg, 15 mg, atau 20 mg, sedangkan 6 orang sisanya dibagi menjadi 3 orang menerima 10 mg/hari selama 5 hari dan 3 orang sisanya menerima 15 mg/hari selama 5 hari yang diberikan pada hari ke 2-6. Hasilnya, Supresi kadar estradiol terjadi secara cepat pada semua pasien yang diberikan anastrozole, pada kelompok yang menerima dosis tunggal, kadar estradiol terendah dicapai antara 3-6 jam setelah pemberian, dimana penurunan kadarnya rata-rata 39 % dari nilai batas awal. Kadar estradiol ini akan kembali normal dalam waktu 24 jam. Pada kelompok yang diterapi selama 5 hari, juga didapatkan kadar estradiol yang

menurun dalam waktu yang sama, dan kadar ini akan kembali ke keadaan awal sesudah hari ke 5 dari terapi.

Kadar FSH meningkat pada terapi anastrozole, mencapai puncaknya 24 jam setelah pemberian, pada penelitian ini kadar puncak FSH mencapai 13 %, 52 %, 49 %, dan 75 % pada masing masing pemberian dosis tunggal 5, 10, 15, dan 20 mg. Pada kelompok yang menerima dosis multipel, didapatkan kenaikan rata-rata FSH sebanyak 39 % dari batas awal pemberian pada hari ke 2-6.

Tidak ada pengaruh yang terlihat pada kadar LH, androstenedione, atau testosterone.

Tidak ada pengaruh pada pematangan endometrium di fase mid-luteal.

Satu orang pasien yang diberikan dosis multipel 15 mg menghasilkan 3 folikel matang sementara lainnya hanya menghasilkan satu folikel dominan.

Efek samping berbanding lurus dengan dosis, dan yang paling banyak dirasakan, adalah sakit kepala, menstruasi yang tidak teratur, gejala-gejala gastrointestinal.

Kesimpulannya : Anastrozole dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dan berbanding lurus dengan dosis yang diberikan, hasil yang diperoleh sesuai dengan yang diharapkan, yaitu supresi estradiol endogen, durasi aksi obat yang sesuai dengan waktu paruhnya, tidak menimbulkan efek samping pada fungsi menstruasi secara umum.

Kesimpulan

1. Aromatase inhibitor merupakan tambahan modalitas yang ikut melengkapi terapi untuk infertilitas. Obat ini mudah diberikan (per oral), mudah digunakan, ditoleransi dengan baik oleh pasien dan efek samping yang relatif kecil.
2. Non-steroid aromatase inhibitor selektif ini memiliki waktu paruh yang relatif pendek (sekitar 45 jam) dibandingkan dengan klomifen sitrat (2 minggu), dan akan menguntungkan karena dieksresikan secara cepat dari dalam tubuh. Ditambah pula, tidak didapatkannya efek samping pada jaringan target yang dipengaruhi estrogen, karena tidak terjadinya *down-regulation* estrogen reseptor dan tidak ada efek negatif pada endometrium sebagaimana yang terjadi pada siklus terapi klomifen sitrat

3. Aromatase inhibitor dapat digunakan sebagai alternatif induksi ovulasi disamping kломifen sitrat sekalipun masih memerlukan penelitian dan pengamatan lebih lanjut
4. Peranan aromatase inhibitor dalam teknik reproduksi buatan masih harus dibuktikan.
5. Informasi mengenai keefektifan pengobatan dengan dosis tunggal masih sangat terbatas, meskipun beberapa penelitian memperlihatkan hasil yang sama dengan penggunaan terapi selama 5 hari. Dosis ideal letrozole masih belum dapat ditentukan.
6. Mengurangi kebutuhan akan dosis gonadotropin yang diperlukan untuk mencapai stimulasi ovarium yang optimum akan mengurangi kemungkinan efek langsung negatif pemberian gonadotropin eksogen dan juga akan mengurangi biaya yang diperlukan.
7. Penurunan biaya yang diperlukan untuk dosis gonadotropin akan mendorong keluarnya peraturan untuk hanya mentransfer satu embrio guna mengurangi risiko kehamilan kembar dan hal ini akan berdampak positif pada ekonomi pelayanan kesehatan secara keseluruhan.
8. Aromatase inhibitor merupakan obat yang memberikan harapan setelah kломifen sitrat yang telah 40 tahun digunakan untuk induksi ovulasi

Daftar Kepustakaan

- [1] Moultry AM, Easton A, Che S. A pharmacotherapeutic review of treatment options for infertility in women. *Formulary* 2005 [cited October 10, 2006]; Available from:
<http://mediwire.skyscape.com/main/Default.aspx?P=Content&ArticleID=201212>
- [2] Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2688-97.
- [3] Balen A. Ovulation induction. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2004;14:261-8.
- [4] Holzer H, Casper RF, Tulandi T. A New era in ovulation induction. *Fertility and Sterility*. 2006;85(2):277-83.
- [5] Mitwally RFCMFM. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;91(3):760-71.
- [6] Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. seventh edition ed: Lippincott Williams & Wilkins 2005:113-21.
- [7] Zeleznik AJ. The Physiology of Follicle Selection. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2004;2(31):1-7.
- [8] Mitwally MFM, Casper RF, Diamond MP. The role of aromatase inhibitors in ameliorating deleterious effects of ovarian stimulation on outcome of infertility treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005;3(54):24-45.
- [9] Bedaiwy MA, Forman R, Casper RF. Cost effectiveness of an Aromatase Inhibitor and Recombinant FSH Versus FSH Alone in Older Patients Undergoing Intrauterine Insemination. *Fertility and Sterility*. 2005;84(Suppl 1):S42.
- [10] Bulun SE. Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors. *Fertility & Sterility*. 2003;80(6):1338.
- [11] Karaer O, Vatansever SH, Oruc S, et al. The aromatase inhibitor anastrozole is associated with favorable embryo development and implantation marker in mice ovarian stimulation cycles. *Fertility and Sterility*. 2005;83(6):1797-806.
- [12] Prabowo YDU. Perbandingan Efek Letrozole dan Klomifen Sitrat terhadap Keberhasilan Ovulasi, Kualitas endometrium, dan Lendir Serviks pada Wanita Infertil *Kongres Obstetri dan Ginekologi XIII*. Manado, Makasar: Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga 2006.
- [13] Mitwally MFM, Casper RF. The Aromatase Inhibitor, Letrozole: a Promising Alternative for Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation. *Fertility & Sterility*. 2000;20(3):S35.
- [14] RAI-Omari W, RSulaiman W, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *International journal of gynecology & obstetrics*. 2004;85(3):289-91.
- [15] Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles : a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1774-7.
- [16] Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertility & Sterility*. 2003;82(6):1561-3.

- [17] Barroso G, Menocal G, Felix H, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective randomized, blinded clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2006;xx(x):1-5.
- [18] Healy S, Tan SL, Tulandi T, et al. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility & Sterility*. 2003;80:1325-9.
- [19] Mitwally MFM. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertility & Sterility*. 2002;78(3 Suppl 1):S277-8.
- [20] Moreno L, Guillen A, Pacheco A, et al. Aromatase inhibitor letrozole improves implantation rate in poor responder IVF/ICSI patients. *Fertility & Sterility*. 2004:S123.
- [21] Oktay K, Hourvitz H, Sahin G, et al. Letrozole Reduces Estrogen and Gonadotropin Exposure in Women with Breast Cancer Undergoing Ovarian Stimulation before Chemotherapy *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(10):3885-90.
- [22] Tredway D, Buraglio M, Hemsey G, et al. Potential of anastrozole for release of endogenous FSH. *Fertility & Sterility*. 2003;80(3):S44.