



Kemanjuran Letrozole Dibandingkan dengan Clomiphene Citrate untuk Induksi Ovulasi pada Wanita dengan PCOS: Tinjauan Sistematis dan Analisis Meta

Pinda Hutajulu^{1*}, Ronaldi Lawira²

^{1,2} Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Indonesia

*Penulis Korespondensi: pd_hutajulu@yahoo.com

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common hormonal disorder in women of reproductive age and often causes ovulation disorders and infertility. For decades, clomiphene citrate (CC) was the go-to choice for stimulating ovulation, but letrozole is now considered a more effective alternative with the potential for better reproductive outcomes. This study systematically assessed the comparison of the effectiveness of letrozole and CC based on the PRISMA 2020 guidelines. Literature searches through PubMed and Google Scholar include randomized controlled clinical trials (RCTs) published between 2015–2025 in English, with a population of women diagnosed with PCOS. Data were combined using a fixed-effects model to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence intervals, as well as assess heterogeneity through Cochran's Q and I² tests. Of the 11 RCTs involving 1,995 participants (1,000 using letrozole and 995 using CC), the rate of ovulation with letrozole ranged from 37.9–88%, while with CC it was 19.7–85.2%. Most studies showed significant improvements in ovulation and clinical pregnancy rates using letrozole (22–61%) compared to CC (13–43%). Overall, letrozole increased the chances of reproductive success (OR = 2.13; 95% CI = 1.73–2.61; $p < 0.00001$) with low heterogeneity, demonstrating better effectiveness and safety than CC.

Keywords: Clomiphene Citrate; Letrozole; Ovulation and Pregnancy; Polycystic Ovary Syndrome; Randomized Clinical Trials.

Abstrak. Sindrom ovarium polikistik (PCOS) merupakan gangguan hormonal paling sering terjadi pada wanita usia reproduksi dan sering menyebabkan gangguan ovulasi serta infertilitas. Selama beberapa dekade, clomiphene citrate (CC) menjadi pilihan utama untuk merangsang ovulasi, namun letrozole kini dianggap sebagai alternatif yang lebih efektif dengan potensi hasil reproduksi lebih baik. Kajian ini secara sistematis menilai perbandingan efektivitas letrozole dan CC berdasarkan pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur melalui PubMed dan Google Scholar mencakup uji klinis terkontrol acak (RCT) yang diterbitkan antara tahun 2015–2025 dalam bahasa Inggris, dengan populasi wanita yang terdiagnosis PCOS. Data dikombinasikan menggunakan model efek tetap untuk menghitung odds ratio (OR) dan interval kepercayaan 95%, serta menilai heterogenitas melalui uji Cochran's Q dan I². Dari 11 RCT yang melibatkan 1.995 peserta (1.000 menggunakan letrozole dan 995 menggunakan CC), tingkat ovulasi dengan letrozole berkisar 37,9–88%, sedangkan dengan CC 19,7–85,2%. Sebagian besar studi menunjukkan peningkatan bermakna pada tingkat ovulasi dan kehamilan klinis menggunakan letrozole (22–61%) dibandingkan CC (13–43%). Secara keseluruhan, letrozole meningkatkan peluang keberhasilan reproduksi (OR = 2,13; 95% CI = 1,73–2,61; $p < 0,00001$) dengan heterogenitas rendah, menunjukkan efektivitas dan keamanan yang lebih baik dibandingkan CC.

Kata kunci: Clomiphene Citrate; Letrozole; Ovulasi Dan Kehamilan; Sindrom Ovarium Polikistik; Uji Klinis Acak.

1. LATAR BELAKANG

Sindrom ovarium polikistik (PCOS) adalah gangguan endokrin yang paling umum yang mempengaruhi 6-20% wanita kelompok usia reproduksi. Wanita dengan PCOS mungkin memiliki periode menstruasi yang jarang, kadar hormon pria (androgen) berlebih, dan ovarium dengan banyak kumpulan kecil cairan (folikel) (Witchel, 2019).

PCOS memiliki gambaran klinis yang sangat heterogen dan multifaktorial dalam etiologi. Patofisiologi kompleks yang melibatkan sumbu hipotalamo-hipofisis-ovarium, hiperplasia sel teka ovarium, hiperinsulinemia, dan banyak faktor sitokin dan adiposit lainnya. Manifestasi klinis mungkin termasuk obesitas, peningkatan resistensi insulin dan hiperinsulinemia kompensasi, oligo/anovulasi, dan infertilitas. Diagnosis PCOS didasarkan pada kriteria Rotterdam untuk adanya dua kondisi berikut: (1) anovulasi kronis,

(2) parameter klinis/biokimia untuk hiperandrogenisme, dan (3) ovarium polikistik pada ultrasonografi (Dapas M, 2022).

Penanganan PCOS berdasarkan Pedoman Berbasis Bukti Internasional untuk penilaian dan pengelolaan sindrom ovarium polikistik 2023 adalah manajemen gaya hidup (termasuk manajemen berat badan, diet, olahraga, dan intervensi perilaku), penanganan hiperandrogenisme & hirsutisme, ketidakaturan menstruasi, manajemen Kesuburan & Infertilitas (Teede H, 2023)

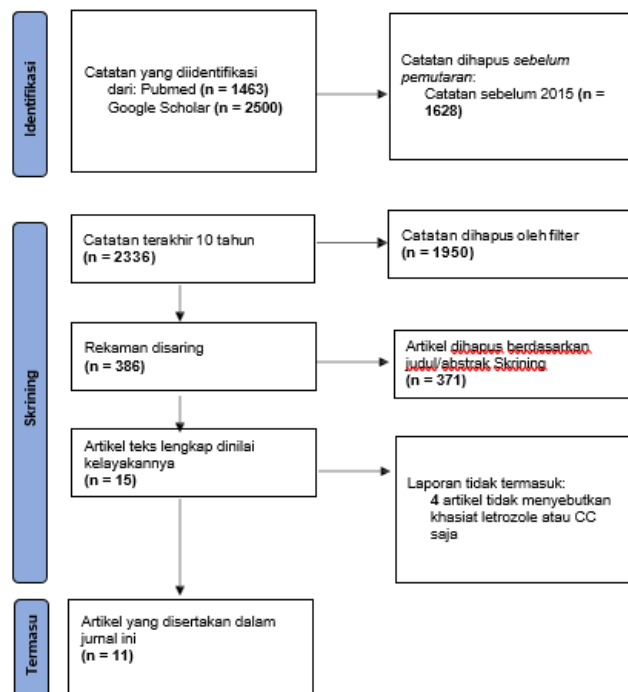
Clomiphene citrate (CC) adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang disetujui FDA yang diindikasikan untuk mengobati infertilitas anovulasi atau oligo-ovulasi untuk menginduksi ovulasi bagi pasien yang ingin hamil. Menggunakan clomiphene untuk menginduksi kehamilan dapat menghasilkan tingkat kelahiran hidup 6 bulan sebesar 20% hingga 40%. CC secara selektif mengikat reseptor estrogen di hipotalamus, ovarium, endometrium, dan serviks, menghasilkan efek estrogenik dan anti-estrogenik. Clomiphene juga bertindak sebagai agonis estrogen parsial di hipotalamus, menghasilkan penghambatan umpan balik estrogenik negatif, sehingga meningkatkan gonadotropin (Mbi Feh, 2025).

Letrozole, inhibitor aromatase yang memblokir sintesis estrogen dengan menghambat langkah terakhir jalur biosintesis estrogen, telah digunakan dalam aplikasi berbagai pengaturan infertilitas. Sudah lebih dari 20 tahun sejak uji klinis awal letrozole untuk induksi ovulasi (Yang AM, 2021).

Perdebatan tentang manfaat letrozole dan CC dalam infertilitas anovulasi tidak pernah berhenti. Untuk pasien dengan anovulasi kelompok II WHO, ada bukti berkualitas tinggi yang telah membuktikan bahwa letrozole lebih unggul dari CC dalam hal tingkat ovulasi, tingkat kehamilan dan tingkat kelahiran hidup, tetapi tidak berbeda dalam hal tingkat OHSS, kehamilan ganda, dan tingkat keguguran (Yang AM, 2021).

2. METODE PENELITIAN

Untuk memastikan ketelitian metodologis, penulis merancang penelitian ini sesuai dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) 2020. Kepatuhan terhadap standar ini meningkatkan validitas dan keandalan temuan penelitian. Tinjauan sistematis ini secara kritis mengevaluasi dan mensintesis bukti yang ada yang membandingkan kemanjuran letrozole dan clomiphene citrate dalam induksi ovulasi untuk sindrom ovarium polikistik (PCOS) dari database elektronik Pubmed dan Google Scholar. Dengan menganalisis studi sebelumnya, tinjauan ini bertujuan untuk memberikan penilaian komprehensif tentang intervensi farmakologis ini. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menggarisbawahi implikasi klinis dan terapeutik dari perawatan ini dalam manajemen PCOS.



Gambar 1. Bagan Alur Penelusuran Artikel.

Agar memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini, penelitian harus memenuhi kriteria berikut: (1) naskah harus diterbitkan dalam bahasa Inggris (2) Studi uji coba terkontrol acak yang terutama menyelidiki kemanjuran komparatif letrozole versus clomiphene citrate dalam pengobatan wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS); (3) hanya studi yang diterbitkan antara tahun 2015 dan periode tinjauan saat ini yang dipertimbangkan. Kriteria pengecualian meliputi: (1) Studi yang tidak melaporkan hasil ovulasi atau kehamilan yang terukur, (2) Studi yang tidak secara terpisah menganalisis efek letrozole dan clomiphene citrate pada tingkat ovulasi.

Kami menggunakan "Letrozole", "Clomiphene Citrate", Polycystic Ovary Syndrome" dan "Ovulation induction" sebagai kata kunci. Pencarian studi yang akan dimasukkan dalam tinjauan sistematis dilakukan mulai 8 Agustus 2025 menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan memasukkan kata-kata: (((("sindrom ovarium polikistik"[Istilah MeSH] ATAU ("polikistik"[Semua Bidang] DAN "ovarium"[Semua Bidang] DAN "sindrom"[Semua Bidang]) ATAU "sindrom ovarium polikistik"[Semua Bidang] ATAU "PCOS"[Semua Bidang]) DAN ("letrozole"[Konsep Tambahan] ATAU "letrozol"[Semua Bidang] ATAU "letrozol"[Semua Bidang] ATAU "letrozol"[Semua Istilah MeSH]) DAN ("clomiphene"[Konsep Tambahan] ATAU "clomiphene"[Semua Bidang] ATAU "clomiphene sitrat"[Semua Bidang] ATAU "clomiphene"[Istilah MeSH] ATAU ("clomiphene"[Semua Bidang] DAN "sitrat"[Semua Bidang]))) ATAU ("clomiphene"[Semua Bidang] ATAU "clomiphene"[Konsep Tambahan] ATAU "clomiphene"[Semua Bidang] ATAU "clomid"[Semua Bidang] ATAU "clomiphene"[Semua Bidang] ATAU "clomifene"[Semua Bidang])) DAN ("induksi ovulasi"[Semua Bidang] ATAU ("ovulasi"[Semua Bidang] DAN "induksi"[Semua Bidang])

ATAU "induksi ovulasi"[Semua Bidang])) ATAU (("ovulabilitas"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua Bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi"[Semua bidang] ATAU "ovulasi s"[Semua bidang]) DAN ("merangsang"[Semua bidang] ATAU "dirangsang"[Semua bidang] ATAU "merangsang"[Semua bidang] ATAU "merangsang"[Semua Bidang] ATAU "stimulasi"[Semua Bidang] ATAU "stimulasi"[Semua Bidang] ATAU "stimulatif"[Semua Bidang] ATAU "stimulator"[Semua Bidang] ATAU "stimulator"[Semua Bidang] ATAU "stimulator"[Semua Bidang])) DAN ((ffrft[Filter]) DAN (randomizedcontrolledtrial[Filter]) DAN (2015:2025[pdat])) digunakan dalam mencari literatur.

Penulis menilai kelayakan setiap penelitian berdasarkan penyaringan awal judul dan abstraknya. Temuan ini diperoleh melalui penyelidikan berulang mengikuti pendekatan metodologis yang konsisten. Hanya kontribusi yang diterbitkan dalam bahasa Inggris yang dipertimbangkan untuk dimasukkan.

Tinjauan sistematis secara eksklusif menggabungkan studi yang memenuhi kriteria kelayakan yang telah ditentukan sebelumnya, sehingga menyempurnakan ruang lingkup hasil pencarian. Hasil penelitian yang dianggap tidak memuaskan dikecualikan dari analisis lebih lanjut, yang akan dirinci di bagian berikutnya. Karakteristik studi utama termasuk nama penulis, tanggal publikasi, lokasi geografis, kegiatan penelitian, dan parameter terukur didokumentasikan secara sistematis.

Dua peninjau independen memeriksa judul dan abstrak makalah yang relevan. Artikel teks lengkap kemudian dinilai untuk kelayakan dan ekstraksi data. Pengecualian terdiri dari artikel ulasan, studi hewan, makalah konferensi, dan masalah kesehatan yang tidak terkait.

Sebelum seleksi akhir, penulis secara independen mengevaluasi studi yang diidentifikasi dalam judul dan fase skrining abstrak. Selanjutnya, semua makalah yang memenuhi kriteria inklusi tinjauan menjalani pemeriksaan menyeluruh untuk memastikan ketelitian dan relevansi metodologis.

Berdasarkan penilaian terstruktur ini, pemilihan akhir studi untuk dimasukkan dalam ulasan ditentukan. Pendekatan sistematis ini memastikan proses seleksi yang ketat dan transparan untuk literatur yang dievaluasi. Kami melakukan meta-analisis untuk memperkirakan kemanjuran antara letrozole dibandingkan dengan clomiphene citrate untuk induksi ovulasi pada wanita dengan PCOS, melaporkan rasio peluang yang dikumpulkan (OR) dengan interval kepercayaan (CI) 95% yang sesuai. OR yang dikumpulkan dihitung menggunakan metode Mantel-Haenszel di bawah model efek tetap. Heterogenitas statistik di antara studi dinilai menggunakan tes Q Cochran dan diukur dengan statistik. Bias publikasi potensial diperiksa melalui inspeksi visual plot corong, di mana OR yang diubah log diplot terhadap kesalahan standar log (OR).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Al Thuwaynee, et al (2023) menemukan bahwa kelompok letrozole menunjukkan tingkat ovulasi yang lebih tinggi secara klinis (86,0%) dibandingkan dengan kelompok clomiphene citrate (72,0%), meskipun perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik ($p=0,086$). Demikian pula, tingkat kehamilan menunjukkan keunggulan numerik sederhana untuk letrozole (22,0% vs 18,0%, $p = 0,617$) tanpa mencapai signifikansi statistik. Perbedaan yang signifikan secara statistik diamati dalam waktu perkembangan folikel, dengan kelompok letrozole menunjukkan durasi rata-rata yang lebih pendek dari menstruasi hingga ovulasi ($17,20 \pm 1,32$ hari) dibandingkan dengan clomiphene citrate ($24,08 \pm 1,56$ hari, $p<0,001$). Ini menunjukkan pematangan folikel yang lebih cepat dengan pengobatan letrozole.

Wang L, dkk (2021). Hasil penelitian menunjukkan tingkat ovulasi yang sebanding antara kelompok perlakuan letrozole (LE) dan clomiphene citrate (CC), tanpa perbedaan yang signifikan secara statistik diamati ($p > 0,05$). Namun, evaluasi komprehensif penerimaan endometrium mengungkapkan parameter yang ditingkatkan secara signifikan pada kelompok LE di berbagai ukuran. Penilaian ultrasonografi menunjukkan ketebalan endometrium (ET), volume endometrium (EV), dan indeks vaskularisasi (VI, FI, VFI) yang jauh lebih besar pada pasien yang diobati dengan LE dibandingkan dengan kelompok siklus CC dan alami ($p < 0,05$ untuk semua perbandingan). Tingkat kehamilan klinis dan kehamilan yang sedang berlangsung dari kelompok LE secara signifikan lebih tinggi daripada pada kelompok CC ($P < 0,05$).

Liu C, dkk (2017). Tingkat ovulasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok LE daripada kelompok CC; namun, tidak ada perbedaan signifikan yang dicatat antara kelompok LE dan CC, CC, dan CC + MET, atau LE dan LE + MET dalam tingkat kehamilan, tingkat aborsi, dan tingkat kelahiran hidup.

Wang L, dkk (2019). Sebuah studi terkontrol secara acak melibatkan 160 pasien yang didiagnosis dengan PCOS, 80 pasien menerima 50 mg CC dan 80 pasien menerima 2,5 mg letrozole untuk induksi ovulasi yang berhasil. Studi ini mengevaluasi beberapa parameter endometrium, termasuk ketebalan, pola, aliran darah, volume, dan indeks vaskularisasi. Kelompok letrozole menunjukkan penerimaan endometrium yang jauh lebih baik dibandingkan dengan kelompok clomiphene citrate (CC). Secara khusus, 77,5% wanita dalam kelompok letrozole memiliki pola endometrium berlapis-lapis yang menguntungkan pada hari hCG versus hanya 55,0% pada kelompok CC. Letrozole juga secara signifikan meningkatkan semua parameter vaskular yang diukur (volume endometrium, VI, FI, dan VFI) baik pada hari hCG maupun selama fase pertengahan luteal (7-9 hari pasca ovulasi). Keuntungan fisiologis ini diterjemahkan ke hasil klinis yang unggul, dengan kelompok letrozole mencapai jauh lebih tinggi: Tingkat kehamilan biokimia (36,3% vs 21,3%), Tingkat kehamilan klinis (30,0% vs 13,8%), Tingkat kehamilan yang sedang berlangsung (22,5% vs 10,0%).

Amer SA, dkk (2017). Studi ini menunjukkan keuntungan letrozole yang signifikan secara statistik dibandingkan clomiphene citrate (CC) dalam beberapa hasil reproduksi utama. Wanita yang diobati dengan letrozole mencapai tingkat kehamilan yang jauh lebih tinggi (61%) dibandingkan dengan mereka yang menerima CC (43%), dengan perbedaan absolut 18% (95% CI: 3-33%; $P = 0,022$). Selain itu, waktu pembuahan secara signifikan lebih pendek pada kelompok letrozole, membutuhkan median 4 siklus pengobatan (IQR: 3-5) versus 6 siklus (IQR: 4-7) dengan CC (log rank $P = 0,038$). Sementara tingkat kelahiran hidup (LB)

menunjukkan keunggulan numerik untuk letrozole (48,8% vs 35,4%), perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik ($P = 0,089$). Pada fase crossover penelitian, tingkat kehamilan (28,9% vs 22,6%) dan tingkat LB (24,4% vs 19,4%) sebanding antara letrozole ($n = 45$) dan CC ($n = 31$), tanpa perbedaan yang signifikan secara statistik yang diamati (masing-masing $P = 0,539$ dan $P = 0,601$).

Tabel 1. Literatur Termasuk dalam Penelitian Ini.

Pengarang	Asal	Tahun	Metode	Ukuran sampel	Hasil
Al Thuwaynee, dkk.	Irak	2023	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	100 Pasien	Tingkat ovulasi lebih tinggi pada kelompok letrozole (86,0%) dibandingkan dengan kelompok clomiphene citrate (72,0%), The Tingkat kehamilan sedikit lebih tinggi pada kelompok letrozole (22,0% vs 18,0%).
Li Wang, dkk.	Cina	2021	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	270 Pasien	Tingkat ovulasi yang berhasil tidak berbeda antara kelompok LE dan kelompok CC ($P > 0,05$). Tingkat kehamilan klinis dan kehamilan yang sedang berlangsung dari kelompok LE secara signifikan lebih tinggi daripada di CC
Liu C, dkk.	Cina	2017	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	240 Pasien	kelompok ($P < 0,05$). Tingkat ovulasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok LE daripada kelompok CC; namun, tidak ada perbedaan signifikan yang dicatat antara kelompok LE dan CC, CC, dan CC + MET, atau LE dan LE + MET dalam tingkat kehamilan, tingkat aborsi, dan hidup
Wang L, dkk.	Cina	2019	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	160 Pasien	Tingkat kelahiran Rasio pola endometrium berlapis pada kelompok letrozole meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok CC (77,5% vs 55,0%). Volume, indeks vaskularisasi (VI), indeks aliran (FI), dan indeks aliran vaskularisasi (VFI) endometrium pada hari pemberian hCG dan 7-9 hari setelah ovulasi pada kelompok letrozole meningkat secara signifikan. Biokimia
Amer SA, dkk.	Banglade sh	2017	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	149 Pasien	tingkat kehamilan, tingkat kehamilan klinis, dan tingkat kehamilan yang sedang berlangsung pada kelompok letrozole meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok CC (36,3%, 30,0%, 22.5% Vs. 21.3%, 13.8%, 10.0%, masing-masing)

Wanita yang menerima letrozole mencapai tingkat kehamilan yang lebih tinggi secara signifikan ($P = 0,022$; perbedaan absolut (95% CI) 18% (3-33%) daripada mereka yang menggunakan CC

					(43%).
Zafar, dkk.	Pakistan	2021	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	360 Pasien	Induksi ovulasi yang berhasil dicatat pada tahun 172 dengan letrozole dan 150 dengan nilai p clomiphene sitrat = 0,001.
Ilangovan S	India	2024	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	384 Pasien	Ovulasi dicapai pada 76,0% peserta dalam kelompok letrozole dibandingkan dengan 55,2% pada kelompok CC ($p < 0,001$). Tingkat kehamilan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok letrozole (44,8%) dibandingkan dengan kelompok CC (28,1%) ($p < 0,001$). Demikian pula, tingkat kelahiran hidup lebih tinggi dengan letrozole (36,5% vs. 22,4%; $p = 0,002$). Ketebalan endometrium lebih besar pada kelompok letrozole (8,7 mm vs. 7,5 mm; $p < 0,001$). Efek samping, secara signifikan lebih rendah pada letrozole kelompok
Bansal S, dkk.	India	2020	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	90 Pasien	Ketebalan endometrium rata-rata adalah $9,86 \pm 2,32$ mm dan $9,39 \pm 2,06$ mm dengan letrozole dan CC, masing-masing ($P = 0,751$). Tingkat ovulasi kumulatif masing-masing 86,7% dan 85,2% dengan letrozole dan CC ($P = 0,751$). Kehamilan dicapai pada 42,2% wanita dalam kelompok letrozole dan 20,0% wanita dalam kelompok CC ($P = 0,04$). Waktu rata-rata untuk mencapai kehamilan secara signifikan lebih pendek (log rank $P = 0,042$) dengan letrozole (9,65 minggu) daripada dengan CC (11,07 minggu).
Chakravorty R, dkk.	India	2016	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	127 Pasien	Jumlah total folikel selama stimulasi secara statistik secara signifikan lebih besar pada kelompok letrozole ($6,81 \pm 1,0$ vs. $6,1 \pm 1,5$; $P = 0,002$). Si jumlah folikel ≥ 18 mm secara statistik secara signifikan lebih tinggi pada kelompok letrozole dibandingkan dengan kelompok CC. Ovulasi terjadi pada 25 subjek (37,87%) pada kelompok letrozole dan 13 (19,67%) pada kelompok CC, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok ($P = 0,024$).
Mohamed SAS, dkk.	Mesir	2020	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	100 Pasien	Perbedaan antara Letrozole dan Clomiphene sitrat untuk tingkat ovulasi adalah 44 (88%) versus 30 (60%) masing-masing. Letrozole memfasilitasi induksi kehamilan pada 19 pasien (38%) versus 8 pasien (16%) untuk Clomiphene sitrat, yang

Wasim T, dkk.	Pakistan	2023	Uji Coba Kontrol Acak (RCT)	220 Pasien	signifikan secara statistik. Letrozole Telah Secara signifikan Tingkat kehamilan yang lebih baik (29,0% vs 15,4% nilai p 0.015), pengembangan monofolikel (77,2% vs 52,7% nilai p 0,000) dan langsung Tingkat kelahiran (25,4% vs 10,9% nilai p 0,005) dibandingkan dengan clomiphene sitrat. Tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam tingkat ovulasi (68,1% vs 63,6%, nilai p 0.477),
---------------	----------	------	-----------------------------	------------	--

Zafar, dkk (2021). Usia rata-rata pasien dalam kelompok letrozole adalah $26,61 \pm 4,81$ tahun dan pada clomiphene citrate adalah $27,89 \pm 4,24$ tahun. Induksi ovulasi yang berhasil dicapai pada 172 pasien yang diobati dengan letrozole dibandingkan dengan 150 pasien yang menerima clomiphene sitrat, perbedaan yang signifikan secara statistik ($p = 0,001$).

Ilangovan S (2024). Ovulasi dicapai pada 76,0% peserta yang menerima letrozole dibandingkan dengan 55,2% pada kelompok CC ($p < 0,001$), mewakili peningkatan absolut 20,8% dalam tingkat ovulasi. Tingkat kehamilan klinis secara substansial lebih tinggi pada kelompok letrozole (44,8%) versus kelompok CC (28,1%) ($p < 0,001$), dengan perbedaan absolut 16,7%. Demikian pula, angka kelahiran hidup menunjukkan peningkatan absolut 14,1% dengan letrozole (36,5%) dibandingkan dengan CC (22,4%) ($p = 0,002$).

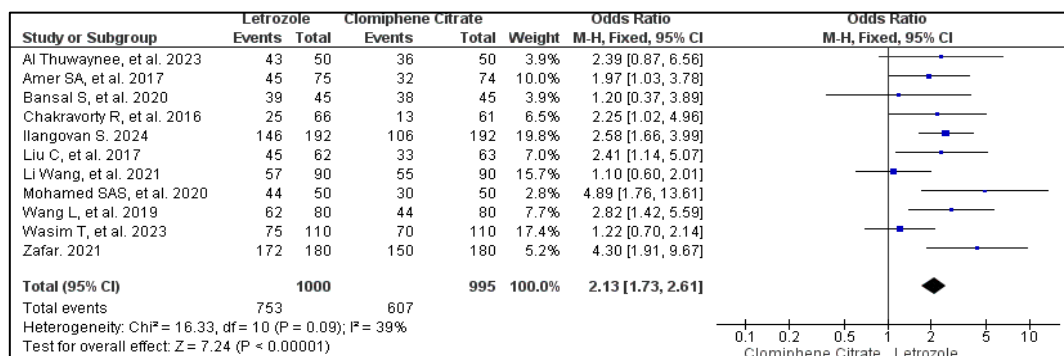
Bansal S, dkk (2020). Ketebalan endometrium rata-rata adalah $9,86 \pm 2,32$ mm pada kelompok letrozole dan $9,39 \pm 2,06$ mm pada kelompok clomiphene citrate (CC), tanpa perbedaan yang signifikan antara keduanya ($P = 0,751$). Tingkat ovulasi kumulatif sebanding, yaitu 86,7% untuk letrozole dan 85,2% untuk CC ($P = 0,751$). Namun, tingkat kehamilan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok letrozole (42,2%) dibandingkan dengan kelompok CC (20,0%) ($P = 0,04$). Selain itu, waktu rata-rata untuk mencapai kehamilan lebih pendek dengan letrozole (9,65 minggu) daripada dengan CC (11,07 minggu), perbedaan yang signifikan secara statistik (log rank $P = 0,042$).

Chakravorty R, dkk (2016). Kelompok letrozole menunjukkan jumlah total folikel yang jauh lebih tinggi selama stimulasi ($6,81 \pm 1,0$) dibandingkan dengan kelompok clomiphene citrate (CC) ($6,1 \pm 1,5$; $P = 0,002$). Selain itu, jumlah folikel ≥ 18 mm secara signifikan lebih besar pada kelompok letrozole daripada pada kelompok CC. Ovulasi diamati pada 37,87% subjek yang menerima letrozole, dibandingkan dengan hanya 19,67% pada kelompok CC, perbedaan yang signifikan secara statistik ($P = 0,024$).

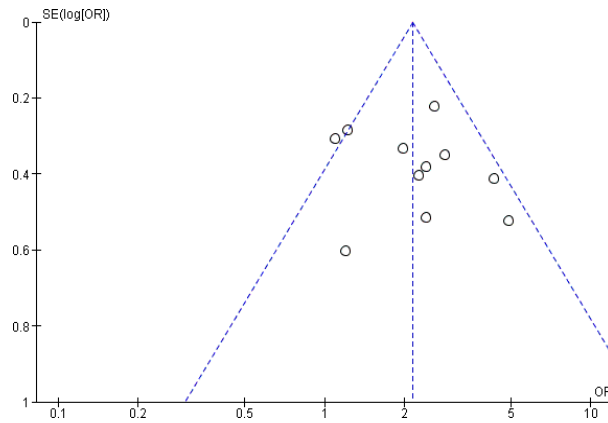
Mohamed AS, dkk (2020). Tingkat ovulasi secara signifikan lebih tinggi dengan letrozole (88%) dibandingkan dengan clomiphene citrate (CC) (60%) Selain itu, letrozole menunjukkan kemanjuran yang lebih besar dalam mencapai kehamilan, dengan 38% pasien hamil versus hanya 16% pada kelompok CC, perbedaan yang signifikan secara statistik.

Wasim T, dkk (2023). Letrozole menunjukkan hasil yang lebih unggul secara signifikan dibandingkan dengan clomiphene citrate (CC), dengan tingkat kehamilan yang lebih tinggi (29,0% vs. 15,4%, $P = 0,015$), insiden perkembangan monofolikel yang lebih besar (77,2% vs. 52,7%, $P < 0,001$), dan peningkatan tingkat kelahiran hidup (25,4% vs. 10,9%, $P = 0,005$). Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat ovulasi antara kedua kelompok (68,1% vs. 63,6%, $P = 0,477$).

Total 11 uji coba terkontrol acak (RCT) yang terdiri dari 1.995 peserta (1.000 dalam kelompok letrozole dan 995 dalam kelompok clomiphene sitrat) dimasukkan dalam meta-analisis. Analisis gabungan dari Gambar 2. menunjukkan bahwa letrozole secara signifikan meningkatkan kemungkinan keberhasilan ovulasi atau kehamilan dibandingkan dengan clomiphene sitrat, dengan rasio peluang gabungan (OR) 2,13 (95% CI: 1,73–2,61, $p < 0,00001$). Ini menunjukkan bahwa wanita dengan PCOS yang diobati dengan letrozole memiliki peluang sekitar dua kali lebih tinggi untuk mencapai keberhasilan ovulasi atau kehamilan dibandingkan dengan mereka yang menerima clomiphene sitrat. Uji heterogenitas menunjukkan $\text{Chi}^2 = 16,33$, $\text{df} = 10$, $p = 0,09$, dan $I^2 = 39\%$, menunjukkan heterogenitas rendah hingga sedang di seluruh studi yang disertakan. Ini menunjukkan bahwa meskipun ada beberapa variabilitas di antara uji coba, hasil keseluruhan sebagian besar konsisten.



Gambar 2. Plot Hutan Kemanjuran Letrozole Dibandingkan dengan Clomiphene Citrate untuk Induksi Ovulasi Pada Wanita Dengan PCOS.



Gambar 3. Plot Corong Kemanjuran Letrozole Dibandingkan dengan Clomiphene Citrate untuk Induksi Ovulasi Pada Wanita Dengan PCOS.

Plot corong tampak umumnya simetris di sekitar OR yang dikumpulkan, menunjukkan bahwa bias publikasi minimal. Sebagian besar penelitian berkumpul dalam batas kepercayaan semu 95%, mendukung kekokohan temuan.

Sindrom ovarium polikistik (PCOS) mewakili gangguan multisistem kronis dan kompleks yang mempengaruhi sekitar 8-20% wanita usia reproduksi dan 3-11% remaja perempuan, dengan tingkat prevalensi bervariasi sesuai dengan karakteristik populasi dan kriteria diagnostik yang diterapkan. Diagnosis bergantung pada keberadaan setidaknya dua dari tiga fitur utama: oligo- atau amenore (OA), hiperandrogenisme klinis atau biokimia (HA), dan morfologi ovarium polikistik (PCOM) yang diidentifikasi melalui pemeriksaan ultrasound, setelah pengecualian penyebab potensial lainnya. (Witchel S.F,2019)

Patofisiologi yang mendasari PCOS melibatkan perubahan rumit di berbagai sistem fisiologis, termasuk steroidogenesis, folikulogenesis ovarium, fungsi neuroendokrin, proses metabolisme, produksi dan sensitivitas insulin, aktivitas adiposit, jalur inflamasi, dan fungsi sistem saraf simpatik. Menurut Barre dan rekan-rekannya, empat faktor utama berkontribusi secara signifikan terhadap perubahan patofisiologis yang diamati pada PCOS: konsumsi karbohidrat yang berlebihan, hiperinsulinemia, hiperandrogenemia, dan peradangan tingkat rendah kronis. Sementara hiperandrogenisme dan resistensi insulin diakui sebagai pendorong utama manifestasi PCOS, faktor etiologis mendasar, terutama kontribusi genetik dan epigenetik ke berbagai jalur penyakit, tetap tidak sepenuhnya dipahami (Dapas, 2022);(Rotterdam, 2023)

Ciri khas biokimia PCOS adalah hiperandrogenemia, yang bermanifestasi secara klinis sebagai hirsutisme, jerawat, dan alopecia. Tingkat androgen yang tinggi diamati pada 75-90% pasien PCOS dengan oligomenore, dan konsentrasinya sering meningkat dengan tingkat keparahan fenotipe.¹⁸ Pada PCOS, gangguan folikulogenesis adalah efek awal dari kelebihan

androgen yang mengganggu sintesis androgen normal. Disregulasi sistem neuroendokrin diperkirakan menyebabkan ketidakseimbangan sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium (HPO), yang kemudian menyebabkan kelebihan gonadotropin. Peningkatan GnRH mendorong produksi LH di atas FSH, menghasilkan lonjakan hormon yang substansial dalam rasio LH:FSH dalam PCOS (Bulsara, 2021);(Walter, 2018).

Hiperinsulinemia memainkan peran penting dalam mempromosikan produksi androgen yang berlebihan melalui dampak negatifnya pada kadar globulin pengikat hormon seks (SHBG). Karena insulin menekan produksi protein peredaran darah utama yang mengatur bioavailabilitas testosteron, penurunan konsentrasi SHBG menghasilkan peningkatan kadar androgen bebas, yang kemudian mengarah pada karakteristik manifestasi klinis PCOS (Bulsara, 2021). Bukti substansial menunjukkan bahwa intervensi yang ditujukan untuk meningkatkan sensitivitas insulin biasanya menghasilkan penurunan kadar androgen dan peningkatan klinis secara keseluruhan dalam gejala PCOS (Ding, 2021);(Marshall, 2012);(De Leo, 2003).

Pendekatan terapeutik untuk PCOS harus diindividualisasi dengan hati-hati sesuai dengan kebutuhan spesifik dan tujuan pengobatan masing-masing pasien, yang mungkin termasuk pengurangan gejala hiperandrogenik, induksi ovulasi, pengaturan siklus menstruasi, dan pencegahan potensi komplikasi kardiometabolik. Mengingat sifat PCOS yang kompleks dan multifaktorial, manajemen yang efektif jarang bergantung pada modalitas terapeutik tunggal melainkan menggabungkan strategi yang dipersonalisasi yang menargetkan gejala yang paling menonjol. Modifikasi gaya hidup, terutama perubahan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik, membentuk dasar dasar manajemen PCOS. Berbagai intervensi farmakologis dan non-farmakologis tersedia untuk mengatasi beragam manifestasi PCOS, termasuk ketidakaturan menstruasi, gejala terkait androgen, dan infertilitas akibat anovulasi. Sementara banyak pilihan terapeutik menunjukkan janji untuk mengelola komorbiditas metabolisme yang terkait dengan PCOS, penting untuk menyadari bahwa tidak ada pendekatan pengobatan tunggal yang dapat secara komprehensif mengatasi spektrum penuh gangguan metabolisme yang ada pada wanita yang terkena (Singh S, (2023).

Disfungsi ovulasi merupakan salah satu fitur diagnostik utama PCOS, dan induksi ovulasi merupakan intervensi terapeutik penting bagi pasien dengan masalah kesuburan. Karakteristik anovulasi PCOS berasal dari kadar FSH yang tidak memadai dikombinasikan dengan perkembangan folikel antral yang terhenti selama tahap akhir pematangan. Proses ini tampaknya dipengaruhi oleh beberapa faktor yang saling terkait, termasuk produksi LH yang

berlebihan, kelebihan androgen, dan hiperinsulinemia, yang dapat bertindak secara independen atau sinergis untuk mengganggu perkembangan folikel normal sekaligus mempromosikan steroidogenesis yang berlebihan (Thessaloniki, 2008)

Studi yang disertakan melaporkan temuan campuran mengenai ovulasi. Sementara empat RCT (Al Thuwaynee 2023, Ilangovan 2024, Mohamed 2020, Chakravorty 2016) menunjukkan tingkat ovulasi yang jauh lebih tinggi dengan letrozole (76–88% vs 55–72% dengan CC), 7,13,15,16 beberapa lainnya (Wang 2021, Bansal 2020, Wasim 2023) tidak menemukan perbedaan yang signifikan secara statistik. Namun demikian, semua penelitian menunjukkan keunggulan numerik yang mendukung letrozole, menunjukkan konsistensi yang lebih besar dalam menginduksi ovulasi.

Delapan dari sebelas penelitian menunjukkan hasil kehamilan yang unggul secara statistik dengan letrozole. Tingkat kehamilan klinis secara konsisten lebih tinggi dengan letrozole (22-61% vs 13-43% untuk CC). Perbedaan absolut berkisar antara 8% hingga 18%. Tingkat kelahiran hidup secara signifikan mendukung letrozole dalam dua penelitian (Ilangovan: 36,5% vs 22,4%; Wasim: 25,4% vs 10,9%) Clomiphene sitrat (CC) adalah agen farmakologis lini pertama untuk induksi ovulasi pada pasien PCOS sebelumnya. Sebagai modulator reseptor estrogen selektif, CC memberikan efeknya dengan memblokir umpan balik negatif estrogen pada sumbu hipotalamus-hipofisis, sehingga meningkatkan sekresi FSH. Peningkatan kadar FSH yang dihasilkan merangsang pertumbuhan folikel, yang kemudian diikuti oleh lonjakan LH dan akhirnya ovulasi. Pendekatan alternatif termasuk terapi gonadotropin dosis rendah, yang juga dapat secara efektif menginduksi ovulasi sambil mempromosikan perkembangan mono-folikel (Takasaki, 2018); (Dhurve, 2024).

Kekurangan relatif aktivitas aromatase yang diamati pada wanita dengan PCOS berkontribusi pada gangguan perkembangan folikel dan anovulasi selanjutnya. Inhibitor aromatase (AI) efektif sebagai agen pemicu ovulasi, termasuk letrozole dan anastrozole, dengan letrozole menjadi yang paling banyak digunakan. Agen-agen ini mencegah konversi androgen yang diinduksi aromatase menjadi estrogen, termasuk di ovarium. Dengan menghambat konversi androgen menjadi estrogen di folikel ovarium, jaringan perifer, dan sistem saraf pusat, agen-agen ini menciptakan loop umpan balik positif dalam sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium. Tindakan ini mempromosikan pelepasan GnRH endogen, meningkatkan produksi FSH, dan pada akhirnya merangsang pertumbuhan folikel (Badawy, 2011);(Yang AM, 2021);(Casper R.F, 2011).

Di antara inhibitor aromatase selektif, letrozole telah menunjukkan keuntungan klinis tertentu, termasuk promosi perkembangan mono-folikel sambil menghindari efek anti-estrogenik yang berpotensi merugikan pada endometrium yang terkait dengan perawatan lain. Oleh karena itu, Pedoman Berbasis Bukti Internasional untuk penilaian dan pengelolaan PCOS 2023 merekomendasikan letrozole sebagai pengobatan farmakologis lini pertama untuk induksi ovulasi pada wanita anovulasi infertil dengan PCOS, tanpa faktor infertilitas lainnya.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Letrozole menunjukkan kemanjuran yang unggul dibandingkan clomiphene sitrat dalam induksi ovulasi untuk wanita dengan PCOS, menawarkan peningkatan tingkat kehamilan dan kelahiran hidup sambil mempertahankan profil keamanan yang sebanding. RCT multisenter berskala besar lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi hasil jangka panjang, rejimen dosis yang optimal, dan dampak faktor spesifik pasien (misalnya, BMI, resistensi insulin) pada kemanjuran pengobatan.

DAFTAR REFERENSI

- Al-Shoraky, M. S., El-Din Hussien, H., & Ahmed El-Desouky, E. S. (2020). Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Al-Azhar Medical Journal*, 49(1), 209–218. <https://doi.org/10.21608/amj.2020.67551>
- Al-Thuwaynee, S., & Swadi, A. A. J. (2023). Comparing efficacy and safety of stair step protocols for clomiphene citrate and letrozole in ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A randomized controlled clinical trial. *Journal of Medicine and Life*, 16(5), 725–730. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0069>
- Amer, S. A., Smith, J., Mahran, A., Fox, P., & Fakis, A. (2017). Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 32(8). <https://doi.org/10.1093/humrep/dex227>
- Badawy, A., & Elnashar, A. J. (2011). Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*, 3, 25. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S11304>
- Bansal, S., Goyal, M., Sharma, C., & Shekhar, S. (2021). Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 152(3), 345–350. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13375>
- Bulsara, J., Patel, P., Soni, A., & Acharya, S. (2021). A review: Brief insight into polycystic ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, 3, 100085. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100085>

- Casper, R. F., & Mitwally, M. F. (2011). Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54, 685–695. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182353d0f>
- Chakravorty, R., Athwal, A., Sur, D., & Saha, R. (2016). A prospective, randomized trial comparing the effects of letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation and pregnancy rate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility Science and Research*, 3(2), 93–97. https://doi.org/10.4103/fsr.fsr_10_17
- Dapas, M., & Dunaif, A. (2022). Deconstructing a syndrome: Genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification. *Endocrine Reviews*, 43, 927–965. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001>
- De Leo, V., La Marca, A., & Petraglia, F. (2003). Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 24, 633–667. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0015>
- Dhurve, K., Narvekar, N., & Dhanvij, M. (2024). Study of the response of PCOS patients to clomiphene citrate based on hormonal parameters and body mass index. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 13(3), 624–629. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20240466>
- Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., Zhang, S., Chen, X., Liang, W., & Xie, Q. (2021). Resistance to insulin and elevated level of androgen: A major cause of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 741764. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741764>
- Ilangovan, S. (2024). A comparative study of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20241954>
- Kanbour, S. A., & Dobs, A. S. (2022). Hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome: Pathophysiology and controversies. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 3, 22–30. <https://doi.org/10.1089/andro.2021.0020>
- Liu, C., Feng, G., Huang, W., Wang, Q., Yang, S., Tan, J., Fu, J., & Liu, D. (2017). Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized trial. *Gynecological Endocrinology*, 33(11), 872–876. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332174>
- Marshall, J. C., & Dunaif, A. (2012). Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertility and Sterility*, 97, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.036>
- Mbi Feh, M. K., Patel, P., & Wadhwa, R. (2025). *Clomiphene*. In *StatPearls* [Internet] (Updated January 11, 2024). StatPearls Publishing.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19, 41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>

- Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic ovary syndrome: Etiology, current management, and future therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
- Takasaki, A., Tamura, I., Okada-Hayashi, M., Orita, T., Tanabe, M., Maruyama, S., Shimamura, K., & Morioka, H. (2018). Usefulness of intermittent clomiphene citrate treatment for women with polycystic ovarian syndrome that is resistant to standard clomiphene citrate treatment. *Reproductive Medicine and Biology*. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12219>
- Teede, H., Tay, C. T., Laven, J., et al. (2023). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. *The Australian NHMRC*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025>
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 23, 462–477. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem426>
- Walters, K. A., Gilchrist, R. B., Ledger, W. L., Teede, H. J., Handelsman, D. J., & Campbell, R. E. (2018). New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29, 841–852. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005>
- Wang, L., Lv, S., Li, F., Bai, E., & Yang, X. (2021). Letrozole versus clomiphene citrate and natural cycle: Endometrial receptivity during implantation window in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12, 676133. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.532692>
- Wang, L., Wen, X., Lv, S., Zhao, J., Yang, T., & Yang, X. (2019). Comparison of endometrial receptivity of clomiphene citrate versus letrozole in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Gynecological Endocrinology*, 35(10), 862–865. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1612358>
- Wasim, T., Nasrin, T., Zunair, J., & Irshad, S. (2024). Efficacy of letrozole vs clomiphene citrate for induction of ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 40(1 Part-I), 78. <https://doi.org/10.12669/pjms.40.1.7971>
- Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3, 1545–1573. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
- Yang, A. M., Cui, N., Sun, Y. F., & Hao, G. M. (2021). Letrozole for female infertility. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12, 676133. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.676133>
- Zafar, T., Asif, F., Naurin, R., Majeed, T., & Mahmood, Z. (2021). Comparing effectiveness of letrozole versus clomiphene citrate to evaluate the ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome. *Age (Years)*, 26(4.81), 27–89.