

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril.* 2004;82:1561–3.
- Allahbadia GN, Merchant R. Polycystic ovary syndrome and impact on health. *Middle East Fertility Society Journal.* 2011;16(1):19-37.
- Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3):289-91.
- Badawy A, Aal IA, Abulatta M. Clomiphene citrate or anastrazole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome? A prospective controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;92(3):860-3.
- Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrazole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1209-12.
- Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril.* 2006;85:1045–8.
- Bergman RN, Hope ID, Yang YJ, Watanabe RM, Meador MA, et al. Assessment of insulin sensitivity in vivo: a critical review. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5(5):411-29.
- Casper R. Letrozole: ovulation or superovulation? *Fertil Steril.* 2003;6:1335–1337.
- Chen MJ, Wei-Shiung Yang WS, Chen CL, et al. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008;23(4): 952–957.
- Dennett CC, Simon J. The role of polycystic ovary syndrome in reproductive and metabolic health: overview and approaches for treatment. *Diabetes Spectr.* 2015;28(2):116-20.

- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 1993;59:756-60.
- Dickey RP. Clomiphene citrate for Women with Unexplained Infertility. In: *Unexplained Infertility*. New York, NY: Springer New York. 2015: 261–71.
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
- Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21:1805-8.
- Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2007;88:432–7.
- Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1985;12:605–32.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28–38e25.
- Fritz MA, Speroff L. Induction ovulation in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8<sup>th</sup> eds. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2011;1296-1309.
- Fontana PG, Leclerc JM. Contraindication of Femara† (letrozole) in premenopausal women. <http://www.ca.novartis.com/downloads/en/letters/femara-hcp-e-17-1105.pdf>.

- Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of chlomiphene sitrat on endometrial growth. *Hum Reprod*. 1990;5:6704.
- Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrazole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;2:751–7.
- Healey S, Tan S, Tulandi T, Biljan M. Effects of letrozole on superovulation with gonadotrophins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2003;80:1325–9.
- Hestiantoro A, Natadisastra M, Wiweko B, Sumapraja K, Harzif A. Current update on polycystic ovary syndrome endometriosis adenomiosis. CV Sagung Seto, 2014.
- Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2006; 85:277–84.
- Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:2043–51.
- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361–5.
- Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066-84.
- Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, et al. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with klomifen sitrat for intrauterine insemination. *Reproductive BioMedicine Online* 2004;8:115–8.
- Kovacs G, Wood C. The current status of polycystic ovary syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2001;41:65–8.
- Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, et al. Racial influence on the polycystic ovary syndrome phenotype: a black and white case-control study. *Fertil Steril*. 2011;96(1):224-229.e2.

- Lee VC, Ledger W. Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):537-46.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
- McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54-64.
- Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(11):765-9.
- Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005;20:2688-97.
- Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):305-9.
- Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002;77:776-80.
- Nam Menke M, Strauss JF 3rd. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):188-204.
- Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):123-47.
- Orio F, Palomba S. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):130-2.
- Overbeek A, Kuijper EA, Hendriks ML, Blankenstein MA, Ketel IJ, et al. Clomiphene citrate resistance in relation to follicle-stimulating hormone receptor Ser680Ser-polymorphism in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(8):2007-13.

- Palatnik A, Strawn E, Szabo A, Robb P. What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomifene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1089-94.
- Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1838-44.
- Pritts E. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gyn.* 2010;22:289-94.
- Sekhon LH, Rekawek P, Grunfeld L. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Unexplained Female Infertility. In: *Unexplained Infertility*. New York, NY: Springer New York. 2015: 273-81.
- Sereepapong W, Triratanachat S, Sampatanukul P, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril.* 2000;73:287-91.
- Sipe C, Davis W, Maifeld M, Van Voorhis B. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation induction protocol using gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:1676-81.
- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89:505-22.
- Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1720-4.
- Wang S, Alvero R. Racial and ethnic differences in physiology and clinical symptoms of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2013;31(5):365-9.
- Walters KA. Androgens in polycystic ovary syndrome: lessons from experimental models. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(3):257-63.

- Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2951–6.
- Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care.* 2002;6(4):335-41.
- Vendola K, Zhou J, Wang J. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod.* 1999;61:353–7.
- Yagel S, Ben-Chetrit A, Anteby E, Zuck D, HochnerCelnikier D, Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomifene citrate. *Fertil Steril.* 1992;57:336.
- Zayed F, Abu-Heija A. The management of unexplained infertility. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1999;54:121–30.

**LAMPIRAN 1****NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)**

Selamat pagi ibu, saya dr. Yashinta Sampeling yang akan melakukan penelitian tentang :

**PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN  
ANASTROZOLE TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM  
DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA  
KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

Perlu ibu ketahui bahwa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) gangguan hormonal pada wanita usia reproduksi yang ditandai oleh hiperandrogenisme, disfungsi ovulasi dan ciri morfologi polikistik ovarium. Dampak lanjut disfungsi atau gangguan fungsi ovulasi menyebabkan ketidaksuburan (infertilitas) sehingga mempengaruhi untuk memiliki anak. Stimulasi ovarium baik dengan klonifen sitrat maupun inhibitor aromatase (anastrozol) merupakan upaya dalam pengobatan SOPK untuk mengatasi disfungsi ovulasi. Oleh karena itu, saya akan melakukan pemeriksaan untuk mengetahui pengaruh pengobatan stimulasi ovarium yang diberikan kepada ibu. Saya berharap melalui penelitian ini akan memperoleh hasil yang bermanfaat untuk pengobatan disfungsi ovulasi pada SOPK sehingga pengobatan terhadap dampak dari penyakit ini ini dapat lebih efektif.

Keikutsertaan ibu dalam penelitian ini memberikan sumbangan yang besar bagi kemajuan ilmu dan upaya pencegahan dan pengobatan kanker serviks. Karena itu kami sangat mengharapkan ibu bersedia untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela dan mengijinkan kami menggunakan data ibu dalam laporan kami baik laporan tertulis maupun laporan secara lisan. Bila ibu bersedia, kami mengharapkan ibu memberikan persetujuan secara tertulis. Keikutsertaan ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, oleh karena itu ibu berhak untuk menolak atau mengundurkan diri dari penelitian ini.

Kalau ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, maka kami akan meminta ibu untuk mengisi kuesioner dan menerima arahan tentang penelitian. Tahapan penelitian ini terdiri dari :

1. Stimulasi ovarium

Regimen induksi ovulasi dengan klomifen sitrat (Blesifen) 50mg/hari atau anastrozol (Arimidex) 1 mg/hari pada hari ke-3 menstruasi selama 5 hari untuk satu kali siklus menstruasi.

2. Pemeriksaan USG transvaginal

Pemeriksaan USG transvaginal dilakukan sebelum diberikan stimulasi ovarium (hari ke-3 menstruasi) dan setelah pengobatan pada hari ke-12 dari siklus menstruasi.

Kami menjamin keamanan dan kerahasiaan semua data pada penelitian ini. Data akan disimpan dengan baik dan aman, sehingga hanya bisa dilihat oleh yang berkepentingan saja. Data pribadi disamarkan pada semua catatan dan pada pelaporan baik lisan ataupun tertulis tidak akan menggunakan data pribadi. Data penelitian akan disajikan pada forum ilmiah Program Pasca Sarjana (S2) dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obgin FK Universitas Hasanuddin.

Bila ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka ibu dapat menanyakan atau minta penjelasan pada saya : dr. Yashinta (telepon 081355551400). Jika ibu setuju untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya kami ucapkan banyak terimakasih.

Identitas Peneliti :

Nama : dr. Yashinta Sampeliling

Alamat : PPDS Obgin Fak. Kedokteran UNHAS

Telepon : 081355551400

**DISETUJUI OLEH  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
FAK. KEDOKTERAN UNHAS  
Tgl. 24 April 2019 (perpanjangan)**

**LAMPIRAN 2****FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH  
MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Pekerjaan : .....

No Telepon : .....

Dengan sesungguhnya saya menyatakan bahwa setelah mendapat penjelasan dan menyadari manfaat penelitian yang berjudul **"PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN ANASTROZOLE TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK"** maka saya setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian ini dan bersedia berperan serta dengan mematuhi ketentuan yang berlaku dalam penelitian ini dan memberikan keterangan yang sebenarnya.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan sehingga saya bisa menolak ikut dan mengundurkan diri dari

penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti, demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

<b>NAMA</b>	<b>TANDA TANGAN</b>	<b>TGL/BLN/THN</b>
Klien	.....	.....
Saksi 1	.....	.....
Saksi 2	.....	.....

**Penanggung Jawab Penelitian :**

Nama : dr. Yashinta Sampeling

Alamat : PPDS Obgin Fak. Kedokteran UNHAS

Telepon : 081355551400

**Penanggung Jawab Medik:**

1. Nama : Dr. dr. A. Mardiah Tahir, SpOG(K)

Telepon : 0811410595

2. Nama : dr. Eddy Hartono, SpOG(K)

Telepon : 0816254905

**DISETUJUI OLEH  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
FAK. KEDOKTERAN UNHAS  
Tgl .....**

**LAMPIRAN 3****FORMULIR PENELITIAN**

**PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN  
ANASTROZOLE TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL VARIUM  
DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA  
KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

Nomor sampel penelitian : \_\_\_\_\_

Tanggal pemeriksaan : \_\_\_\_\_

Pemeriksa : \_\_\_\_\_

Rumah Sakit : \_\_\_\_\_

Nomor Register : \_\_\_\_\_

**I. Identitas**

Nama : \_\_\_\_\_

Usia : \_\_\_\_\_

Pekerjaan : \_\_\_\_\_

Suku : \_\_\_\_\_

Alamat : \_\_\_\_\_

a. Di Makassar : \_\_\_\_\_

b. Di Tempat Lain : \_\_\_\_\_

c. Telepon rumah/HP : \_\_\_\_\_

d. Kontak person : \_\_\_\_\_

e. : \_\_\_\_\_

## **II. Data Umum Pasien**

1. Infertilitas :  Primer       Sekunder
2. Lama Perkawinan : .....
3. GPA : .....
4. Berat badan : .....kg
5. Tinggi Badan : .....cm
6. Tekanan darah : .....mmHg

## **III. Data Klinis Pasien**

1. Jenis stimulasi ovarium :  Klomifen sitrat       Anastrozol
2. Keadaan umum :  Baik       Sedang       Lemah
3. Haid terakhir : .....
4. Nafsu makan :  Berkurang       Tetap       Bertambah
5. Riwayat abortus :  Ya       Tidak
6. Riwayat operasi :  Ya       Tidak
7. Riwayat penyakit yang pernah atau sedang diderita : .....

## **IV. Pemeriksaan USG transvaginal (hari ke 12 menstruasi)**

1. Pemeriksaan awal (hari ke-3 menstruasi)

- Jumlah folikel antral : .....
- Ukuran folikel : ..... mm

Ketebalan endometrium : mm

2. Pemeriksaan setelah pengobatan (hari ke-12 menstruasi)

Jumlah folikel dominan :

Ukuran folikel : mm

Ketebalan endometrium : mm