

**UNIVERSITI SAINS MALAYSIA  
GERAN PENYELIDIKAN UNIVERSITI  
PENYELIDIKAN  
LAPORAN AKHIR**

**THE EFFECT OF LETROZOLE (AROMATASE  
INHIBITOR/FEMARA) AND CLOMIPHENE CITRATE  
CLOMID/SEROPHENE) FOR INDUCTION OF OVULATION  
IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)**

**PENYELIDIK**

**PROF. MADYA DR. NIK HAZLINA NIK HUSSAIN**

**PENYELIDIK BERSAMA**

**DR. MURIZAH MOHD ZAIN  
DR. BAVANANDAN NAIDU  
DR. WAN MOHD ZAHIRUDDIN WAN MOHAMED  
PROF. MADYA DR. ROSZAMAN RAMLI  
PROF. MADYA AHMAD MURAD ZAINUDDIN  
DR. MUNAWWIRAH ISMAIL**

**2012**



**USM**

**UNIVERSITI  
SAINS  
MALAYSIA**



**Pusat Pengajian Sains Perubatan**  
School of Medical Sciences

Ruj. Fail : USMKK/PPSP@/Geran RU/2012 (5)  
Tarikh : 15hb. Ogos 2011

Prof. Nor Hayati Othman  
Dekan Penyelidikan  
Pelantar Penyelidikan Sains Klinikal  
Universiti Sains Malaysia

Pusat Pengajian Sains Perubatan

**Kampus Kesihatan**  
**Universiti Sains Malaysia,**  
16150 Kubang Kerian  
Kelantan, Malaysia.  
Tel: 609 767 3000  
Fax: 609 765 3370  
www.medic.usm.my

Prof.,

**1. Laporan Akhir Geran Universiti Penyelidikan (RU)**

**1.1 Prof. Madya Dr. Nik Hazlina Nik Hussain**  
**(Unit Perkembangan Kesihatan Wanita)**  
*The Effects of Letrozole (Aromatase Inhibitor/Femara) And Clomiphene Citrate (Clomid/ Serophene) For Induction of Ovulation In Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) "*

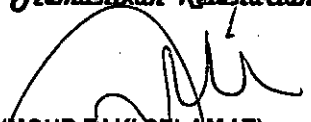
Dengan segala hormatnya perkara di atas dirujuk.

Bersama-sama ini disertakan  **satu**  Laporan Akhir Geran RU yang dikemukakan melalui Pengerusi Jawatankuasa Penyelidikan dan Dekan, PPSP untuk tindakan Prof. selanjutnya.

Kerjasama Prof. dalam hal ini saya dahului dengan ucapan ribuan terima kasih.

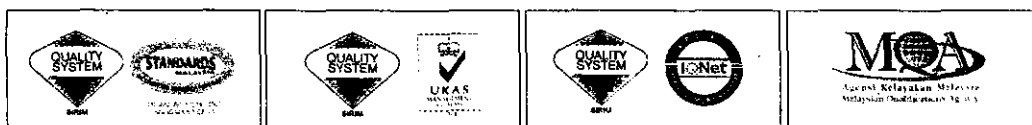
Sekian.

**"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"**  
*"Memastikan Kelestarian Hari Esok"*

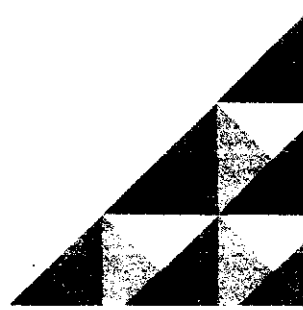
  
**(MOHD ZAKI SELAMAT)**  
Pegawai Sains Kanan  
Bahagian Penyelidikan, PPSP

- s.k. - Dekan, PPSP ] untuk makluman
- Timb. Dekan (Penyelidikan), PPSP ] untuk makluman
- Penyelidik Berkenaan ] untuk makluman
- En. Hazlan Abdul Hamid  
Ketua Penolong Pendaftar  
Pej. Pengurusan & Kreativiti Penyelidikan (RCMO) ] untuk makluman

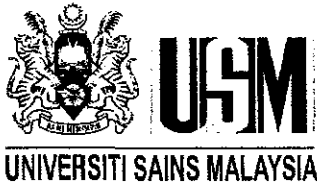
In: su2/JK-P/ bio-per & kes./Sue



CERTIFIED TO ISO 9001:2008  
CERT. NO. AN-024

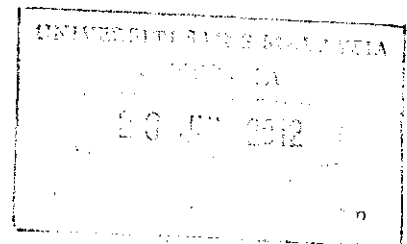


RU09(8)

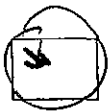


**UNIVERSITY RESEARCH GRANT  
FINAL REPORT  
Geran Penyelidikan Universiti  
Laporan Akhir**

<b>A.</b>	<b>PARTICULARS OF RESEARCH / MAKLUMAT PENYELIDIKAN:</b>
(i)	<p><b>Title of Research:</b> <i>Tajuk Penyelidikan:</i> <b>THE EFFECTS OF LETROZOLE (AROMATASE INHIBITOR/ FEMARA) AND CLOMIPHENE CITRATE (CLOMID/ SEROPHENE) FOR INDUCTION OF OVULATION IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)</b></p>
(ii)	<p><b>Account Number:</b> <i>Nombor Akaun:</i> 1001/PPSP/812040</p>
<b>B.</b>	<b>PERSONAL PARTICULARS OF RESEARCHER / MAKLUMAT PENYELIDIK:</b>
(i)	<p><b>Name of Research Leader:</b> <i>Nama Ketua Penyelidik:</i> ASSOC. PROF. DR NIK HAZLINA NIK HUSSAIN</p>
	<p><b>Name of Co-Researcher</b> <i>Nama Penyelidik Bersama:</i></p> <p>DR MURIZAH MOHD. ZAIN DR BAVANANDAN NAIDU DR. WAN MOHD. ZAHIRUDDIN WAN MOHAMED ASSOCIATE PROF. DR ROSZAMAN RAMLI ASSOCIATE PROF. AHMAD MURAD ZAINUDDIN DR. MUNAWWIRAH ISMAIL</p>
(ii)	<p><b>School/Institute/Centre/Unit :</b></p> <p><i>Pusat Pengajian /Institut/Pusat/Unit :</i> WOMEN'S HEALTH DEVELOPMENT UNIT, SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES, HEALTH CAMPUS, USM</p>



**C. Research Platform (Please tick (f) the appropriate box):**  
*Pelantar Penyelidikan (Sila tanda (f) kotak berkenaan):*



**A. Life Sciences**  
*Sains Hayat*



**B. Fundamental**  
*Fundamental*



**C. Engineering & Technology**  
*Kejuruteraan & Teknologi*



**D. Social Transformation**  
*Transformasi Sosial*



**E. Information & Communications Technology (ICT)**  
*Teknologi Maklumat & Komunikasi*



**F. Clinical Sciences**  
*Sains Klinikal*



**G. Biomedical & Health Sciences**  
*Bioperubatan Sains Kesihatan*

**D. Duration of this research :**  
*Tempoh masa penyelidikan ini :*

\*Duration : .....21/2 YEARS.....  
*Tempoh :*

**From** : .....1/8/2009..... 2012\_\_ **To** : .....31/3/.....2012\_\_  
*Dari:* *Ke:*

## E. ABSTRACT OF RESEARCH

(An abstract of between 100 and 200 words must be prepared in **Bahasa Malaysia and in English**. This abstract will be included in the Annual Report of the Research and Innovation Section at a later date as a means of presenting the project findings of the researcher/s to the University and the community at large)

### **Abstrak Penyelidikan**

(Perlu disediakan di antara 100 - 200 perkataan di dalam **Bahasa Malaysia dan juga Bahasa Inggeris**.)

Abstrak ini akan dimuatkan dalam Laporan Tahunan Bahagian Penyelidikan & Inovasi sebagai satu cara untuk menyampaikan dapatan projek tuan/puan kepada pihak Universiti & masyarakat luar).

### **ABSTRAK (VERSI BAHASA MALAYSIA)**

**Objektif :** Kajian ini bertujuan untuk mengkaji kesan perbandingan di antara Letrozole dan clomiphene citrate (CC) sebagai agen induksi ovulasi dalam kalangan wanita yang mengalami Sindrom Ovari Polisistik atau 'Polycystic Ovarian Syndrome' yang mengalami masalah ketidaksuburan. Selain daripada itu, ia juga bertujuan untuk mengkaji keberkesanan antara dua jenis ubat seperti yang disebut diatas terhadap kadar kehamilan, ketebalan lapisan (dinding) endometrium dan bilangan jumlah folikel yang dihasilkan.

**Metodologi :** Wanita yang telah dikenalpasti mengalami Sindrom Ovari Polisistik terlibat di dalam kajian ini. Mereka telah dibahagikan kepada dua kumpulan secara rawak iaitu Kumpulan Letrozole dan Kumpulan CC. Semasa lawatan pertama, indeks jisim badan dan ukur lilit pinggang, aras hormon perangsang folikel (Follicular Stimulating Hormone), hormon peluteinan (Luteinising Hormone), hormon prolaktin, darah fungsi hati dan darah fungsi ginjal diambil. Kumpulan Letrozole (n = 75) telah menerima Letrozole 5.0mg sehari sekali, diambil bermula pada hari ke lima hingga hari ke sembilan kitaran haid. Sementara kumpulan clomiphene citrate (n = 75) mengambil tablet clomiphene citrate. Dose clomiphene citrate yang diambil ialah 100 mg sekali sehari, juga bermula pada hari ke 5 hingga ke 9 kitaran haid. Untuk setiap kumpulan, ovulasi dipastikan dengan membuat imbasan ultrabunyi faraj (transvaginal scan) secara berkala melalui faraj (transvaginal scan). Pada masa yang sama ketebalan lapisan endometrium akan diukur dan bilangan folikel akan dikenal pasti.

**Keputusan:** Seramai 150 orang pesakit yang telah dikenal pasti mengalami PCOS yang kesemuanya yang menjalani rawatan dianalisa. Daripada kajian ini didapati tiada perbezaan di antara kumpulan letrozole dan CC dari segi sosio-demografik, antropometrik dan tempoh infertiliti. Ini menunjukkan bahawa pembahagian pesakit adalah sekata di antara kedua-dua kumpulan kajian. Hasil kajian ini menunjukkan terdapat perbezaan antara ubat letrozole dan CC yang signifikan dari segi kadar ovulasi dimana kadar ovulasi pada pesakit-pesakit dalam kajian ini, 59 (78.7%) bagi kumpulan letrozole dan 40 (53.3%) bagi kumpulan CC dengan nilai  $p=0.001$ . Letrozole juga menunjukkan lebih banyak menghasilkan satu folikel (monofollicle) berbanding CC. Peratusan pesakit yang hamil juga adalah lebih tinggi pada kumpulan letrozole berbanding CC, bagi kumpulan letrozole 19 (25.3%) pesakit dan 12 (16.0%) bagi kumpulan CC;  $p=0.27$  tetapi perbezaan ini adalah tidak signifikan secara statistik. Kajian ini juga menunjukkan perkembangan yang positif kepada kumpulan letrozole dimana jika dilihat pada ketebalan dinding endometrium letrozole meningkatkan ketebalan lapisan endometrium berbanding CC. Maka ia dijangkakan boleh meningkatkan peluang kehamilan. Walaubagaimanapun perbezaan tersebut tidak signifikan ( $p=0.861$ ). Kajian ini juga menunjukkan tiada pesakit dari mana-mana kumpulan mendapat komplikasi seperti ovari yang terlebih rangsang (ovarian hyperstimulation). Regresi logistik pelbagai (MLR) 'Multiple logistic regression' menunjukkan kumpulan letrozole mengalami peningkatan ovulasi adalah sebanyak tiga kali ganda berbanding kumpulan CC setelah faktor-faktor seperti umur, tempoh perkahwinan, jenis ketidaksuburan, tahap hormon dan BMI dikawal. Hanya BMI yang penting dalam menentukan keberkesanan ovulasi, dengan meningkatnya 1 unit  $\text{kg/m}^2$  akan mengurangkan sembilan peratus keberkesanan ovulasi.

**Kesimpulan:** Ubat letrozole adalah lebih efektif sebagai agen induksi ovulasi dari segi kadar ovulasi dan respon kepada ketebalan lapisan endometrium berbanding ubat CC dan seterusnya meningkat peluang kehamilan di kalangan wanita PCOS yang menjalani rawatan stimulasi.

## ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

**Objectives:** To compare the effectiveness of Letrozole and Clomiphene Citrate as ovulation agent in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) with infertility.

**Methodology:** Women who was diagnosed to have Polycystic Ovarian Syndrome (according to the revised Rotterdam ESHRE/ASRM criteria, 2003) (2004) attending Infertility Clinic at Hospital Sultanah Bahiyah, Alor Star, Hospital Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan and Hospital Tengku Ampuan Afzan, Kuantan, Pahang were recruited in this study. They were later randomized into two groups i.e. Letrozole Group (Letrozole, n=75), Clomiphene Citrate Group (CC n=75). During initial visit, the Body Mass Index and Waist Circuference were measured. Baseline investigations were taken which include Follicular Stimulating Hormone, Luteinising Hormone, Liver Function Test, Renal Function Test and serum prolactin. In Letrozole Group, Letrozole 5.0 mg daily was given from the fifth until the ninth day of menstruation. Clomiphene citrate 100mg daily was given for those patients in CC Group from the fifth until the ninth day of menstruation as well. Serial tranvaginal scan were done to see the dominant follicles, endometrial thickness and number of follicles. Tranvaginal scan were repeated to look for evidence of ovulation.

**Result:** Total of 150 subjects enrolled in this study, completed the ovulation induction cycle and included in data analysis. There were no statistical differences noted in term of sociodemographic, antropometrics and duration of infertility in between these two studied groups suggestive that the subjects were homogenously distributed. The difference between letrozole and CC in term of ovulation rate, 59 (78.7%) vs 40 (53.3%);  $p < 0.001$  which was statistically significant, and pregnancy rate, 19 (25.3%) versus 12 (16.0%);  $p 0.22$  which was statistically not significant. Letrozole also produce better dominant follicle which is monofollicle compare to CC, 33 (46.5%) versus 20 (26.7%) patients respectively. Endometrial response also yielded similar result. No incidence of adverse pregnancy outcome like Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) observing in this study. Multiple logistic regression (MLR) shows letrozole group had three times more likely having ovulation outcome compare to CC group after controlling other variables of age, duration of infertility, type of infertility, baseline hormonal profile and BMI. Only BMI made significant contribution to predict successful ovulation. If BMI of a patient increases by 1 unit  $\text{kg}/\text{m}^2$ , there is a nine percent of chance of her to have successful ovulation.

**Conclusion:** Letrozole provide a more efficient stimulation to CC in term of ovulation induction, thicken the endometrial lining and achieving a successful pregnancy among PCOS women undergoing ovulation induction.

## F. SUMMARY OF RESEARCH FINDINGS

*Ringkasan dapatan Projek Penyelidikan*

Letrozole was noted to be superior to Clomiphene citrate in terms of ovulation induction, thickening of endometrial lining and achieving successful pregnancy among PCOS women undergoing ovulation induction