



Efektivitas Inositol dan Metformin pada Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS): Tinjauan Sistematis dari Uji Klinis Acak Terkontrol

Widya Puspita Sari ^{1*}, Daivan Febri Juan Setiya ², Dinda Ashilah Putri Kusnan ³,
Hani'a Fauza ⁴, Riyas Hasan Yazid ⁵, Meidy Zulvan Prabowo ⁶

¹⁻⁶ Universitas Islam Indonesia, Indonesia

³ Universitas Gadjah Mada, Indonesia

Email : widya.ps22@gmail.com ^{1*}, 22711009@students.uui.ac.id ², dindaashilahputrikusnan@mail.uqm.ac.id ³,
22711015@students.uui.ac.id ⁴, 22711103@students.uui.ac.id ⁵, 23711015@students.uui.ac.id ⁶

Abstract, Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine-metabolic disorder common in women of reproductive age, characterized by insulin resistance (IR), anovulation, and hyperandrogenism, often leading to infertility. Metformin is the first-line therapy used. However, inositol, especially myo-inositol (MI) and D-chiro-inositol (DCI), have shown promising therapeutic potential. Direct comparison and optimal efficacy of both still require a comprehensive review. **Objective:** This systematic review aims to evaluate the efficacy of inositol (as monotherapy or in combination) compared with metformin, placebo, or no intervention, in improving reproductive, hormonal, and metabolic outcomes in women with PCOS. **Methods:** Conducted according to PRISMA guidelines, a systematic literature search was conducted in Pubmed and Ebsco databases for randomized controlled trials (RCTs) published in the last 10 years. Studies evaluating inositol and/or metformin in women with PCOS and reporting reproductive, hormonal, or metabolic outcomes were included. Study selection and data extraction were performed independently by five reviewers. **Results:** Six randomized controlled trials (RCTs) were included in this review. Metformin consistently showed improvements in insulin resistance and androgen levels. Myo-inositol also demonstrated efficacy in improving metabolic and hormonal parameters, as well as reproductive outcomes, often with a better tolerability profile, especially as monotherapy. The combination of metformin and myo-inositol has shown potential improvements in some reproductive functions (such as live birth rate) compared to metformin alone in some studies. However, other studies have shown comparable or superior efficacy of myo-inositol monotherapy with fewer side effects. Adjuvant therapies such as dexamethasone or calcium/vitamin D have shown benefits in certain subpopulations. **Conclusions:** Both inositol (especially myo-inositol) and metformin have significant therapeutic roles in the management of PCOS. Metformin remains an important intervention for metabolic dysregulation and hyperandrogenism. Inositol appears to be an effective and often better tolerated alternative, with significant reproductive benefits. The choice of therapy should be individualized based on patient phenotype and treatment goals.

Keywords: Fertility, Inositol, Metformin, Myo-inositol, Polycystic Ovary Syndrome, Systematic Review.

Abstrak, Latar Belakang: Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS) adalah gangguan endokrin-metabolik kompleks yang umum pada wanita usia reproduktif, ditandai dengan resistensi insulin (IR), anovulasi, dan hiperandrogenisme, yang sering menyebabkan infertilitas. Metformin merupakan terapi lini pertama yang digunakan. Namun, inositol, khususnya myo-inositol (MI) dan D-chiro-inositol (DCI), menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan. Perbandingan langsung dan efektivitas optimal keduanya masih memerlukan tinjauan komprehensif. **Tujuan:** Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas inositol (sebagai monoterapi atau kombinasi) dibandingkan dengan metformin, plasebo, atau tanpa intervensi, dalam memperbaiki luaran reproduksi, hormonal, dan metabolik pada wanita dengan PCOS. **Metode:** Dilakukan sesuai panduan PRISMA, pencarian literatur sistematis pada basis data Pubmed dan Ebsco untuk studi uji klinis acak terkontrol (RCT) yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Studi yang mengevaluasi inositol dan/atau metformin pada wanita dengan PCOS dan melaporkan luaran reproduksi, hormonal, atau metabolik diinklusi. Seleksi studi dan ekstraksi data dilakukan secara independen oleh lima peninjau. **Hasil:** Enam uji klinis acak terkontrol (RCT) diinklusi dalam tinjauan ini. Metformin secara konsisten menunjukkan perbaikan pada parameter resistensi insulin dan kadar androgen. Myo-inositol juga menunjukkan efikasi dalam memperbaiki parameter metabolik dan hormonal, serta luaran reproduksi, seringkali dengan profil tolerabilitas yang lebih baik, terutama sebagai monoterapi. Kombinasi metformin dan myo-inositol menunjukkan potensi peningkatan pada beberapa fungsi reproduksi (seperti tingkat kelahiran hidup) dibandingkan metformin saja dalam beberapa studi. Meskipun studi lain menunjukkan efektivitas sebanding atau superior dari monoterapi myo-inositol dengan efek samping yang lebih rendah. Terapi adjuvan seperti dexamethasone atau kalsium/vitamin D menunjukkan manfaat pada subpopulasi tertentu. **Kesimpulan:** Baik inositol (khususnya myo-inositol) maupun metformin memiliki peran

terapeutik signifikan dalam tatalaksana PCOS. Metformin tetap menjadi intervensi penting untuk disregulasi metabolik dan hiperandrogenisme. Inositol muncul sebagai alternatif yang efektif dan seringkali lebih dapat ditoleransi, dengan manfaat signifikan pada aspek reproduksi. Pilihan terapi harus diindividualisasi berdasarkan fenotipe pasien dan tujuan pengobatan.

Kata Kunci: Fertilitas, Inositol, Metformin, Myo-inositol, Sindrom Ovarium Polikistik, Tinjauan Sistematis.

1. PENDAHULUAN

Salah satu masalah kesehatan pada wanita yang sangat umum menyebabkan anovulasi hingga infertilitas adalah PCOS. PCOS terjadi dalam rentang usia reproduktif dengan estimasi kasus sekitar 6-13%. *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), suatu kondisi yang digambarkan sebagai gangguan kompleks endokrin dan metabolik, dikarakterisasikan dengan adanya kondisi *insulin resistance* (IR), obesitas, anovulasi, dan adanya gambaran polikistik pada ovarium (Singh et al., 2023). Etiologi PCOS belum sepenuhnya dipahami, namun terdapat bukti bahwa penyebab kondisi PCOS dipengaruhi banyak (Escobar-Morreale, 2018). Hal-hal seperti toksin lingkungan, predisposisi genetik, diet, hingga dysbiosis usus menjadi beberapa faktor risiko yang dapat menginduksi kondisi PCOS. Berbagai faktor risiko tersebut dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan hormonal, hiperandrogenisme, dan IR (Singh et al., 2023). Berdasarkan patomekanismenya, PCOS dikarakterisasikan dengan adanya peningkatan frekuensi sekresi *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) dan gangguan pada umpan balik negatifnya. Peningkatan GnRH berlebih pada PCOS menyebabkan peningkatan kadar *luteinizing hormone* (LH) diikuti dengan adanya penurunan sekresi *follicle-stimulating hormone* (FSH). Kadar LH yang tinggi menstimulasi peningkatan produksi androgen sel theca yang dimanifestasikan dengan kondisi hiperandrogenisme. Sedangkan defisiensi FSH dapat menyebabkan terjadinya *follicular arrest*, oligoovulasi, dan gambaran polikistik (Singh et al., 2023). Pada PCOS peningkatan hormon androgen, terutama testosteron sangat dipengaruhi oleh kondisi hiperinsulinemia (HI), dimana hal ini menyebabkan berbagai manifestasi klinis pada pasien PCOS (Pateguana & Janes, 2019).

Hiperinsulinemia (HI) pada PCOS dapat terjadi sebagai bentuk kompensasi kondisi IR, kompensasi tersebut berperan sebagai pendorong utama patofisiologi PCOS. Kondisi IR yang mendasari adalah suatu keadaan yang secara signifikan terjadi pada wanita dengan PCOS, oleh karena itu obat sensitisasi insulin menjadi salah satu modalitas baru dalam penanganan PCOS (Zhao et al., 2023). Salah satunya adalah metformin, obat yang sering digunakan untuk terapi diabetes mellitus (DM) tipe 2. Obat ini memiliki efek penurunan insulin dan gula darah pasien PCOS. Prinsipnya metformin bekerja dengan menurunkan produksi glukosa hepatic, meningkatkan sensitivitas insulin perifer, dan menurunkan penyerapan glukosa di usus. Tidak

hanya itu, pada wanita dengan sindrom PCOS, metformin dapat memperbaiki siklus menstruasi dan kondisi fertilitas. Penggunaan metformin memiliki potensi dalam memperbaiki kualitas hidup pasien PCOS (Shamim et al., 2022).

Metformin akan bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan produksi glukosa hepatic, dan mengurangi kadar insulin sirkulasi. Efek tersebut berkontribusi pada perbaikan parameter metabolik dan hormonal pada wanita dengan PCOS. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan metformin dapat menurunkan berat badan rata-rata sebesar 3,13 kg, indeks massa tubuh (IMT) sebesar 0,82 kg/m², kadar glukosa puasa, kolesterol LDL, serta hormon androgen seperti testosteron total, androstenedion, dan 17-hidroksiprogesteron. Selain itu, metformin meningkatkan kemungkinan terjadinya kehamilan klinis dengan rasio odds (OR) sebesar 3,00 (95% CI: 1,95–4,59) dibandingkan dengan plasebo (Abdalla et al., 2022).

Selain metformin, terdapat beberapa agen lain yang digunakan sebagai terapi tambahan yaitu inositol. Inositol, khususnya myo-inositol (MI) dan D-chiro-inositol (DCI) telah banyak diteliti sebagai terapi tambahan dalam penatalaksanaan sindrom ovarium polikistik (PCOS). MI, sebagai isomer dari inositol, berperan penting dalam sinyal seluler terkait metabolisme glukosa dan fungsi ovarium. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa suplementasi inositol memperbaiki siklus menstruasi menjadi teratur hampir dua kali lipat (Greff et al., 2023). Sebuah meta-analisis yang mencakup 17 uji klinis acak dengan 1083 pasien PCOS menunjukkan bahwa suplementasi MI dapat menurunkan kadar insulin puasa dan indeks homeostasis model assessment (HOMA) secara signifikan, meskipun efek pada parameter hormonal lainnya bervariasi (Unfer et al., 2017). Selain itu, MI juga dapat meningkatkan kadar globulin pengikat hormon seks (SHBG), yang berperan dalam mengikat testosteron bebas, sehingga mengurangi efek hiperandrogenisme.

Meskipun beberapa data menunjukkan potensi manfaat MI atau DCI untuk beberapa ukuran metabolik dan hormonal, tingkat kepastian bukti masih rendah karena menunjukkan hasil yang bervariasi. Myoinositol menyebabkan efek samping gastrointestinal meskipun ringan dan bersifat sementara (Fitz et al., 2024). Oleh karena itu, studi ini diperlukan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan kedua terapi tersebut dalam pengelolaan PCOS. Meskipun metformin telah lama digunakan sebagai terapi lini pertama untuk PCOS, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa inositol, khususnya myo-inositol (MI) dan D-chiro-inositol (DCI), juga dapat memberikan manfaat terapeutik. Namun, perbandingan langsung antara keduanya dalam konteks PCOS masih terbatas, dan hasilnya bervariasi.

2. METODE

Strategi Pencarian

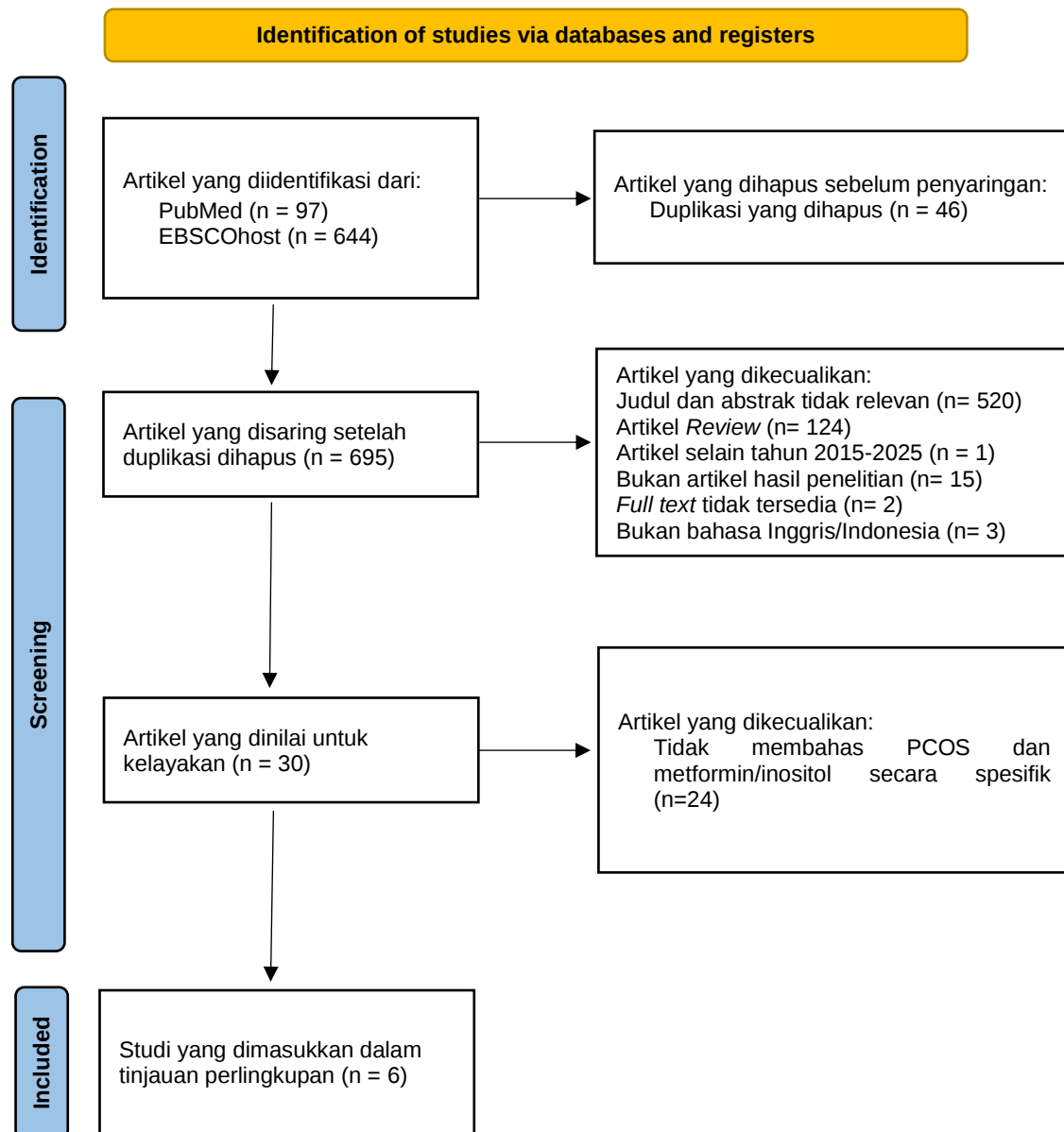
Pubmed	(pcos or polycystic ovary syndrome or polycystic ovarian syndrome or polycystic ovaries) AND (inositol or myo-inositol or d-chiro-inositol) AND metformin
Ebsco	(pcos or polycystic ovary syndrome or polycystic ovarian syndrome or polycystic ovaries) AND (inositol or myo-inositol or d-chiro-inositol) AND metformin

Tinjauan sistematis ini, mengikuti panduan PRISMA, bertujuan mengevaluasi efektivitas inositol (tunggal atau kombinasi) dibandingkan metformin, plasebo, atau tanpa intervensi, terhadap luaran reproduksi, hormonal, dan metabolik pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS). Pencarian literatur dilakukan di Pubmed dan Ebsco menggunakan kata kunci terkait PCOS, inositol, dan metformin.

Proses seleksi studi melibatkan lima peninjau independen melalui skrining judul/abstrak dan evaluasi teks lengkap. Kriteria inklusi mencakup studi RCT pada wanita PCOS yang mengevaluasi intervensi inositol, metformin, atau keduanya, dengan pembanding metformin, plasebo, atau tanpa perlakuan, serta melaporkan luaran yang relevan. Studi 10 tahun terakhir berbahasa Inggris atau Indonesia dipertimbangkan. Kriteria eksklusi meliputi studi non-primer, studi hewan/in vitro, populasi campuran tanpa analisis PCOS terpisah, studi yang tidak secara eksplisit mengevaluasi inositol/metformin, dan artikel tidak teks lengkap.

Ekstraksi data dari studi terpilih dilakukan oleh dua peninjau independen menggunakan formulir standar. Pelaporan hasil akan mengacu pada panduan PRISMA, mencakup diagram alur seleksi, karakteristik studi, dan sintesis temuan.

3. HASIL



Gambar 1 Hasil Seleksi Artikel

Tabel 1 Hasil Ekstraksi Artikel

(Penulis, Tahun)	Desain & Latar Studi	Populasi (N, Karakteristik Utama, Komparabilitas Awal)	Intervensi (Grup, Obat, Dosis, Durasi)
(Tariq et al., 2018)	Uji klinis acak terkontrol (RCT). Departemen Obstetri dan Ginekologi, Nishtar Hospital Multan, Pakistan. Januari 2017 – Juni 2017.	66 wanita PCOS; usia rata-rata 29.35 ± 4.01 tahun, BMI rata-rata 29.74 ± 2.75 kg/m ² . Karakteristik awal sebanding antar kelompok.	Grup A (n=33): Metformin 1500 mg/hari (dalam 3 dosis terbagi) selama 6 bulan. Grup B (n=33): Pioglitazone 15mg/hari selama 6 bulan.
(El-Garhi et al., 2019)	Uji klinis acak terkontrol komparatif (comperative controlled randomized clinical trial) . Klinik Fertilitas Rumah Sakit Umum Port Said (Infertility Clinic of Port Said General Hospital) selama periode Juli 2017 hingga Mei 2018.	60 wanita PCOS yang resisten terhadap clomiphene citrate (CC) pasca <i>laparoscopic ovarian drilling</i> (LOD).	Kedua grup pasca LOD. Grup A (n=30): Metformin 850mg dua kali sehari + Dexamethasone 2mg/hari (hari ke-5 hingga ke-14 setiap bulan) selama 3 bulan. Grup B (n=30): Metformin 850mg dua kali sehari saja selama 3 bulan.
(Agrawal et al., 2019)	Uji klinis acak terkontrol. Pusat rujukan tersier. Januari 2016 – Mei 2017.	120 wanita infertil dengan PCOS (BMI <30kg/m ² , tuba paten). (Grup I n=60, Grup II n=60). Parameter demografi, hormonal, dan biokimia awal sebanding.	Grup I (n=60): Metformin 500mg tiga kali sehari (TDS) + Myoinositol 600mg TDS selama 6 bulan. Grup II (n=60): Metformin 500mg TDS saja selama 6 bulan. (Kedua grup disarankan konsepsi alami selama 3 bulan pertama, kemudian 3 siklus induksi ovulasi + IUI).
(Kadoura et al., 2019)	Uji klinis acak terkontrol, tersamar tunggal, plasebo-terkontrol Rumah Sakit Obstetri dan Ginekologi Universitas Damaskus &	40 wanita PCOS dengan defisiensi/insufisiensi vitamin D (25-OH-vitamin D < 30 ng/ml; usia 18-30). 34 menyelesaikan per-	Grup A (n=16): Metformin (1500 mg/hari) + Plasebo selama 8 minggu. Grup B (n=18): Metformin (1500 mg/hari) + Kalsium (1000 mg/hari) +

	Rumah Sakit Orient, Suriah. Desember 2016 – Desember 2017.	protokol (Grup A n=16, Grup B n=18). Karakteristik awal sebanding.	Vitamin D3 (6000 IU/hari) selama 8 minggu.
(Prabhakar et al., 2021)	Uji klinis acak terkontrol. Pusat rujukan tersier. Januari 2018 – Mei 2019.	116 wanita infertil dengan PCOS. 105 menyelesaikan per-protokol (Grup I n=57, Grup II n=59). Parameter demografi, metabolik, dan hormonal awal sebanding.	Grup I (n=57): Metformin (1500 mg/hari) + Myoinositol (4g/hari) selama 6 bulan. Grup II (n=59): Myoinositol (4g/hari) saja selama 6 bulan. (Kedua grup disarankan konsepsi alami selama 3 bulan pertama, kemudian induksi ovulasi).
(Sohrevardi et al., 2016)	Uji klinis acak terkontrol (RCT). Departemen Ginekologi, Rumah Sakit Shahid Sadoughi, Yazd, Iran. April 2014 – Mei 2015.	84 wanita PCOS (usia 18-40, menstruasi tidak teratur, infertilitas, dan/atau hiperandrogenisme klinis). 66 menyelesaikan (Metformin n=22, Pioglitazone n=21, Kombinasi n=23).	Grup 1 (n=28): Metformin 500mg TDS selama 3 bulan. Grup 2 (n=28): Pioglitazone 30mg/hari selama 3 bulan. Grup 3 (n=28): Kombinasi (Pioglitazone 30mg/hari + Metformin 500mg TDS) selama 3 bulan.

(Penulis, Tahun)	Luaran Ovulasi & Menstruasi	Luaran Kehamilan & Kelahiran Hidup	Perubahan Hormonal	Perubahan Metabolik & Antropometri
(Tariq et al., 2018)	-Tingkat ovulasi: Metformin 42.4% (14 dari 33 pasien), Pioglitazone 45.5% (15 dari 33 pasien). Tidak ada perbedaan signifikan (p=0.849).	Tidak dilaporkan secara spesifik.	-Efektivitas keseluruhan (termasuk normalisasi LH, FSH, prolaktin): Metformin 69.7%, Pioglitazone 72.7%. Tidak ada perbedaan signifikan (p=0.786).	-Penurunan BMI termasuk dalam efektivitas keseluruhan, tidak ada perbedaan signifikan antar grup.
(El-Garhi et al., 2019)	-Tingkat Ovulasi: Metformin + Dexamethasone 70% vs. Metformin saja 43.3% . Perbedaan signifikan (p=0.034). -Siklus Menstruasi Teratur: Metformin + Dexamethasone 73.3% vs. Metformin saja 56.7%. Tidak signifikan (p=0.272). -Penurunan volume ovarium signifikan di kedua grup, lebih besar pada Metformin + Dexamethasone (p=0.000).	-Tingkat Kehamilan: Metformin + Dexamethasone 56.7% vs. Metformin saja 23.3% . Perbedaan signifikan (p=0.017).	-Peningkatan progesteron signifikan pada kedua grup (p<0.001), sebanding antar grup. -Pada grup Metformin + Dexamethasone, wanita hamil memiliki volume ovarium awal lebih rendah (p=0.017), siklus lebih teratur (p=0.009), dan tingkat ovulasi lebih tinggi (p=0.002) dibandingkan yang tidak hamil.	-Glukosa puasa & HOMA-IR awal lebih tinggi pada grup Metformin + Dexamethasone.

(Agrawal et al., 2019)	-Perbaikan siklus menstruasi (panjang siklus & hari perdarahan) setelah 3 bulan: Signifikan lebih baik pada Grup Metformin + Myoinositol vs. Metformin saja (p=0.03 & p=0.01). (luaran ovulasi/ ovulation outcomes) Pada siklus induksi ovulasi pertama, laju ovulasi di Grup I (metformin + myo-inositol) adalah 34,8% dibandingkan 13,5% di Grup II (metformin saja), dengan p = 0,013 (signifikan). Pada siklus kedua, laju ovulasi 78,4% di Grup I versus 60,4% di Grup II (p = 0,07, mendekati signifikan). Pada siklus ketiga, tingkat ovulasi hampir sama, sekitar 75% di kedua grup (p = 0,95). (luaran menstruasi) Setelah 3 bulan terapi, terjadi perbaikan signifikan pada panjang siklus menstruasi di Grup I (1,13 ± 0,28 bulan) dibandingkan Grup II (1,25 ± 0,36 bulan), p = 0,03. Lama perdarahan juga membaik di Grup I (4,34 ±	-Konsepsi spontan (3 bulan pertama): Metformin + Myoinositol 23.3% vs. Metformin saja 13.3%. Tidak signifikan (p=0.15). -Tingkat Kehamilan Klinis (total): Metformin + Myoinositol 63.3% vs. Metformin saja 33.3%. Perbedaan signifikan (p=0.001). -Tingkat Kelahiran Hidup: Metformin + Myoinositol 55% vs. Metformin saja 26.67%. Perbedaan signifikan (p=0.002).	-Parameter hormonal (LH, FSH, Testosteron, SHBG, AMH) membaik serupa pada kedua grup dan sebanding setelah 3 bulan.	-Perbaikan HOMA-IR setelah 3 bulan: Signifikan lebih tinggi pada Grup Metformin + Myoinositol vs. Metformin saja (p=0.03). -BMI dan skor jerawat membaik serupa pada kedua grup dan sebanding setelah 3 bulan.
-------------------------------	--	--	--	--

	0,64 hari) dibandingkan Grup II ($4,57 \pm 0,84$ hari), $p = 0,01$.			
(Kadoura et al., 2019)	-Perbaikan irregularitas siklus menstruasi: Metformin + Plasebo 38.5%, Metformin + Kalsium/Vit D 58.8%. Perubahan signifikan secara statistik hanya pada grup Metformin + Kalsium/Vit D ($p=0.002$).	Tidak dilaporkan secara spesifik.	-Gonadotropin (LH, FSH, rasio LH/FSH): Perubahan dari awal tidak berbeda signifikan <i>antar</i> kedua grup (meskipun ada perubahan signifikan <i>dalam</i> masing-masing grup).	-Kadar 25-OH-Vit D & Kalsium setelah 8 minggu: Peningkatan signifikan pada grup Metformin + Kalsium/Vit D vs. Metformin + Plasebo ($p=0.0001$ & $p=0.014$). -Antropometri (Berat Badan, BMI, Lingkar Pinggang/Panggul): Penurunan signifikan <i>dalam</i> kedua grup, tetapi perubahan rata-rata <i>antar</i> grup tidak berbeda signifikan. -Sistem IGF-1: Penurunan IGF-1 signifikan <i>hanya dalam</i> grup Metformin + Kalsium/Vit D ($p=0.019$); tidak ada perbedaan

				signifikan antar grup.
(Prabhakar et al., 2021)	-Perbaikan siklus menstruasi tidak dirinci perbandingan antar grup, namun parameter metabolik dan hormonal membaik sebanding di kedua grup setelah 3 bulan.	-Konsepsi spontan (3 bulan pertama): Metformin + Myoinositol 28.0% vs. Myoinositol saja 27.2%. Tidak signifikan (p=0.939). -Tingkat Kehamilan Klinis (total): Metformin + Myoinositol 42.0% vs. Myoinositol saja 45.5%. Tidak signifikan (RR 0.92, p>0.05). -Tingkat Kelahiran Hidup: Metformin + Myoinositol 40% vs. Myoinositol saja 41.8%. Tidak signifikan (p=0.849).	-Parameter hormonal membaik sebanding di kedua grup setelah 3 bulan.	-Parameter metabolik membaik sebanding di kedua grup setelah 3 bulan.

(Sohrevardi et al., 2016)	-Perbaikan keteraturan menstruasi: Pioglitazone (71.4%) & Kombinasi (73.9%) lebih efektif daripada Metformin (36.4%). Perbedaan signifikan Metformin vs. Kombinasi ($p=0.031$).	-Kehamilan Spontan (total 11): Metformin (3), Pioglitazone (7), Kombinasi (1). Kehamilan Selama 3 bulan pengobatan, tercatat total 11 kehamilan pada 84 wanita PCOS: 3 kehamilan pada kelompok metformin (10.7%) 7 kehamilan pada kelompok pioglitazone (25%) 1 kehamilan pada kelompok terapi kombinasi (3.5%) Ini menunjukkan pioglitazone memiliki efek positif yang lebih kuat dalam induksi kehamilan dibandingkan metformin dan terapi kombinas kelahiran hidup tidak tersedia dari data.	-Rasio LH/FSH: Penurunan signifikan pada grup Metformin dan Kombinasi. -Testosteron Total: Penurunan signifikan hanya pada grup Metformin ($p=0.018$). -FSH: Peningkatan signifikan pada grup Pioglitazone dan Kombinasi. -Tidak ada perubahan signifikan pada DHEAS di grup manapun.	-Resistensi Insulin (Insulin puasa, HOMA-IR): Ketiga grup menunjukkan perbaikan signifikan. -Glukosa Puasa: Penurunan signifikan pada grup Metformin dan Pioglitazone. -Berat Badan, BMI, Rasio Pinggang-Panggul: Peningkatan signifikan pada grup Pioglitazone. -Skor Jerawat: Penurunan signifikan pada ketiga grup. -Hirsutisme: Tidak ada penurunan signifikan pada grup manapun.
---------------------------	---	--	--	--

Tabel 2 Perbandingan Luaran Studi Terkait Ovulasi, Kehamilan, Perubahan Hormonal, dan Metabolik pada Pasien PCOS

Keenam studi klinis terkontrol acak ini secara kolektif memberikan wawasan penting mengenai berbagai pendekatan farmakologis untuk penanganan wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS). Intervensi yang dievaluasi mencakup penggunaan insulin sensitizer seperti metformin dan pioglitazone, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi, serta penambahan agen seperti myoinositol, dexamethasone, kalsium, dan vitamin D. Fokus utama evaluasi adalah pada peningkatan luaran reproduksi, termasuk tingkat ovulasi dan kehamilan, serta perbaikan profil metabolik dan hormonal.

Perbandingan Langsung Antara Metformin dan Pioglitazone:

Studi pertama oleh (Tariq et al., 2018) secara langsung membandingkan pioglitazone (15mg/hari) dengan metformin (1500mg/hari) selama periode 6 bulan pada 66 wanita PCOS. Hasilnya menunjukkan tidak adanya perbedaan statistik yang signifikan dalam hal induksi ovulasi, dengan tingkat ovulasi sebesar 45.5% pada kelompok pioglitazone dan 42.4% pada kelompok metformin ($p=0.849$). Demikian pula, efektivitas keseluruhan, yang didefinisikan sebagai normalisasi parameter hormonal (LH, FSH, prolaktin) dan penurunan BMI sebesar 15-20%, juga tidak berbeda signifikan, yaitu 72.7% untuk pioglitazone berbanding 69.7% untuk metformin ($p=0.786$). Studi ini menyimpulkan bahwa pioglitazone memiliki efektivitas yang sebanding dengan metformin dalam konteks yang diteliti.

Melengkapi ini, studi keenam oleh (Sohrevardi et al., 2016) melibatkan 84 wanita PCOS yang dibagi menjadi tiga kelompok: metformin (1500mg/hari), pioglitazone (30mg/hari), atau kombinasi keduanya selama 3 bulan. Hasil menunjukkan bahwa kelompok pioglitazone dan kelompok kombinasi menunjukkan perbaikan yang lebih superior dalam hal keteraturan siklus menstruasi, dengan 71.4% dan 73.9% pasien mencapai siklus reguler, dibandingkan hanya 36.4% pada kelompok metformin (perbedaan signifikan antara metformin dan kombinasi, $p=0.031$). Menariknya, hanya terapi metformin yang secara signifikan menurunkan kadar testosteron total serum ($p=0.018$). Temuan tersebut tidak diamati pada kelompok pioglitazone maupun kombinasi. Ketiga intervensi menunjukkan perbaikan signifikan pada parameter resistensi insulin (penurunan insulin puasa dan HOMA-IR, peningkatan QUICKI). Namun, penggunaan pioglitazone dikaitkan dengan peningkatan signifikan berat badan, BMI, dan rasio lingkar pinggang-panggul. Skor jerawat menunjukkan penurunan signifikan pada ketiga kelompok, tetapi tidak ada perubahan signifikan pada skor hirsutisme. Studi ini menyimpulkan bahwa kombinasi metformin dan pioglitazone tidak menunjukkan manfaat tambahan yang signifikan dibandingkan monoterapi masing-masing obat dalam periode studi.

Efektivitas Kombinasi Metformin dengan Adjuvan Lain:

Beberapa studi mengeksplorasi potensi penambahan agen lain pada terapi metformin. Artikel kedua oleh (El-Garhi et al., 2019) melibatkan 60 wanita PCOS yang resisten terhadap clomiphene citrate dan telah menjalani laparoscopic ovarian drilling (LOD). Penambahan dexamethasone (2mg/hari secara siklik dari hari ke-5 hingga ke-14 setiap bulan) pada metformin (1700mg/hari) selama 3 bulan secara signifikan meningkatkan tingkat ovulasi (70% pada kelompok kombinasi vs. 43.3% pada kelompok metformin saja; $p=0.034$) dan tingkat kehamilan klinis (56.7% vs. 23.3%; $p=0.017$). Selain itu, kelompok kombinasi juga menunjukkan penurunan volume ovarium yang lebih signifikan dan, meskipun tidak signifikan secara statistik, tren perbaikan siklus menstruasi yang lebih baik (73.3% vs. 56.7%; $p=0.272$).

Artikel ketiga oleh (Agrawal et al., 2019) meneliti 120 wanita PCOS infertil, membandingkan kombinasi metformin (1500mg/hari) dengan myoinositol (1800mg/hari) versus metformin saja selama 6 bulan. Kelompok kombinasi menunjukkan tingkat kelahiran hidup yang secara signifikan lebih tinggi (55% [33/60] vs. 26.67% [16/60]; $p=0.002$) dan tingkat kehamilan klinis total yang juga lebih tinggi (63.3% vs. 33.3%; $p=0.001$). Perbaikan siklus menstruasi, yang diukur dari panjang siklus dan hari perdarahan, serta perbaikan pada HOMA-IR, juga secara signifikan lebih baik pada kelompok yang menerima kombinasi metformin dan myoinositol (masing-masing $p=0.03$, $p=0.01$, dan $p=0.03$). Namun, perlu dicatat bahwa lima kasus Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) dilaporkan pada kelompok kombinasi, sementara tidak ada kasus pada kelompok metformin saja.

Artikel keempat oleh (Kadoura et al., 2019) fokus pada 40 wanita PCOS dengan defisiensi atau insufisiensi vitamin D. Mereka menerima metformin (1500mg/hari) baik dengan plasebo atau dengan suplementasi kalsium (1000mg/hari) dan vitamin D3 (6000 IU/hari) selama 8 minggu. Kelompok yang menerima kalsium dan vitamin D menunjukkan peningkatan signifikan dalam kadar 25-OH-vitamin D (perubahan +19.38 ng/ml vs +0.11 ng/ml; $p=0.0001$) dan kadar kalsium serum (perubahan +0.83 mg/dl vs +0.01 mg/dl; $p=0.014$) dibandingkan kelompok plasebo. Perbaikan dalam irregularitas siklus menstruasi tercatat pada 58.8% pasien di kelompok suplementasi dan 38.5% di kelompok plasebo. Namun, perubahan ini signifikan secara statistik hanya di dalam kelompok suplementasi ($p=0.002$) dan perbedaan antar kelompok tidak signifikan ($p=0.062$ untuk perbandingan perbaikan). Tidak ada perbedaan signifikan yang teramati antar kelompok dalam perubahan kadar gonadotropin (LH, FSH, rasio LH/FSH) atau parameter sistem IGF-1 (IGF-1, IGFBP-1, rasio IGF-1/IGFBP-1), meskipun penurunan kadar IGF-1 signifikan secara internal pada kelompok suplementasi ($p=0.019$). Parameter antropometri seperti berat badan, BMI, dan lingkaran pinggang/panggul menunjukkan

penurunan signifikan dalam kedua kelompok, tetapi rata-rata perubahan tidak berbeda signifikan antar kelompok.

Peran Myoinositol dalam Terapi PCOS:

Studi kelima oleh (Prabhakar et al., 2021) secara khusus membandingkan efektivitas kombinasi metformin (1500mg/hari) plus myoinositol (4g/hari) dengan myoinositol (4g/hari) saja pada 116 wanita PCOS infertil selama 6 bulan. Hasil utama menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat kehamilan klinis (42.0% pada kelompok kombinasi vs. 45.5% pada kelompok myoinositol saja; RR 0.92, 95% CI 0.60-1.43, $p>0.05$) maupun tingkat kelahiran hidup (40% vs. 41.8%; $p=0.849$). Tingkat konsepsi spontan dalam 3 bulan pertama juga serupa (28.0% vs. 27.2%; $p=0.939$). Setelah 3 bulan terapi, kedua kelompok menunjukkan perbaikan yang sebanding dalam parameter metabolik (BMI, HOMA-IR, AMH, kolesterol total, trigliserida, HDL) dan hormonal tanpa perbedaan signifikan antar kelompok. Namun, insiden efek samping, terutama keluhan gastrointestinal, secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang menerima kombinasi metformin dan myoinositol (84.2%) dibandingkan dengan kelompok myoinositol saja (18.7%), yang mengindikasikan profil tolerabilitas yang lebih baik untuk monoterapi myoinositol.

Dampak Metabolik dan Hormonal Lintas Studi:

Secara kolektif, intervensi berbasis insulin sensitizer (metformin, pioglitazone, myoinositol) secara konsisten menunjukkan perbaikan pada parameter resistensi insulin, seperti penurunan HOMA-IR dan kadar insulin puasa. Metformin, khususnya dalam studi (Sohrevardi et al., 2016), menunjukkan efek yang signifikan dalam menurunkan kadar testosteron total, sebuah aspek penting dalam manajemen hiperandrogenisme PCOS. Sebaliknya, pioglitazone dikaitkan dengan peningkatan berat badan dan BMI dalam studi yang sama, meskipun juga memperbaiki resistensi insulin. Parameter lipid tidak secara konsisten menunjukkan perubahan signifikan di sebagian besar studi, kemungkinan karena durasi intervensi yang relatif singkat. Siklus menstruasi menunjukkan perbaikan dengan berbagai intervensi, dengan pioglitazone dan kombinasi (metformin+pioglitazone) serta myoinositol (baik sendiri maupun dengan metformin) menunjukkan efektivitas yang baik. Suplementasi kalsium/vitamin D juga berkontribusi pada perbaikan siklus pada pasien defisiensi.

Dari analisis mendalam terhadap keenam studi ini, jelas bahwa tidak ada satu regimen terapi tunggal yang optimal secara universal untuk semua wanita PCOS. Metformin tetap menjadi pilihan utama yang terbukti bermanfaat dalam memperbaiki resistensi insulin dan hiperandrogenisme. Pioglitazone menunjukkan efektivitas yang sebanding atau bahkan lebih baik dari metformin dalam hal perbaikan siklus menstruasi dalam jangka pendek, namun perlu

diwaspadai potensi kenaikan berat badan. Myoinositol muncul sebagai agen yang menjanjikan, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi, terutama dalam meningkatkan luaran reproduksi dan menunjukkan profil tolerabilitas yang baik ketika digunakan sendiri dibandingkan dengan kombinasi metformin. Penambahan adjuvan seperti dexamethasone (khususnya pasca-LOD) atau kalsium/vitamin D (pada pasien dengan defisiensi) dapat memberikan manfaat tambahan pada subkelompok pasien tertentu.

Diskusi

Analisis komprehensif terhadap keenam studi klinis terkontrol acak ini mengungkapkan lanskap terapi yang kompleks dan beragam untuk wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS). Temuan-temuan ini menggarisbawahi bahwa meskipun berbagai agen farmakologis menunjukkan efektivitas dalam aspek-aspek tertentu dari manajemen PCOS, pilihan terapi optimal seringkali bergantung pada fenotipe pasien, tujuan pengobatan, dan profil tolerabilitas individu. Diskusi ini akan mengintegrasikan hasil-hasil tersebut untuk menyoroti implikasi klinis, area konsensus, dan area yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Peran Insulin Sensitizer: Metformin, Pioglitazone, dan Myoinositol

Insulin sensitizer tetap menjadi landasan dalam manajemen PCOS, mengingat peran sentral resistensi insulin dalam patofisiologi sindrom ini. Metformin, sebagai agen yang paling banyak diteliti, secara konsisten menunjukkan kemampuannya dalam memperbaiki parameter metabolik dan hormonal. Studi oleh (Tariq et al., 2018) dan (Sohrevardi et al., 2016) memperkuat posisi metformin sebagai terapi yang efektif, dengan yang terakhir secara spesifik menyoroti kemampuannya menurunkan kadar testosteron total, sebuah aspek krusial dalam penanganan hiperandrogenisme. Namun, efektivitas metformin dalam memperbaiki siklus menstruasi tampaknya lebih rendah dibandingkan pioglitazone atau kombinasi metformin-pioglitazone dalam studi (Sohrevardi et al., 2016). Efek samping gastrointestinal juga tetap menjadi pertimbangan penting dalam penggunaan metformin, sebagaimana diimplikasikan oleh tingginya angka efek samping pada kelompok yang menerima metformin dalam studi (Prabhakar et al., 2021).

Pioglitazone, sebagai perwakilan dari kelas thiazolidinedione, menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan metformin dalam hal induksi ovulasi (Tariq et al., 2018) dan bahkan lebih superior dalam memperbaiki keteraturan siklus menstruasi dalam jangka pendek (Sohrevardi et al., 2016). Kemampuannya untuk memperbaiki resistensi insulin juga terbukti, sejalan dengan mekanisme kerjanya. Namun, perhatian utama terkait pioglitazone adalah potensinya untuk menyebabkan peningkatan berat badan dan BMI, sebuah temuan yang

konsisten (Sohrevardi et al., 2016). Ini menjadi dilema klinis, karena obesitas seringkali merupakan komorbiditas pada PCOS dan dapat memperburuk resistensi insulin. Meskipun pioglitazone dapat memperbaiki parameter metabolik lain, risiko peningkatan berat badan perlu dipertimbangkan secara cermat, terutama pada pasien yang sudah kelebihan berat badan atau obesitas.

Myoinositol muncul sebagai alternatif atau adjuvan yang menjanjikan. Studi oleh (Agrawal et al., 2019). menunjukkan bahwa kombinasi metformin dengan myoinositol secara signifikan meningkatkan tingkat kelahiran hidup dan kehamilan klinis dibandingkan metformin saja, mengindikasikan potensi sinergis. Namun, studi oleh (Prabhakar et al., 2021) yang membandingkan kombinasi metformin-myoinositol dengan myoinositol saja tidak menemukan perbedaan signifikan dalam luaran kehamilan, tetapi menyoroti profil efek samping yang jauh lebih baik untuk monoterapi myoinositol. Ini menunjukkan bahwa myoinositol sendiri mungkin sudah cukup efektif untuk sebagian pasien, terutama jika tolerabilitas metformin menjadi masalah. Kemampuan myoinositol untuk memperbaiki parameter metabolik dan hormonal sebanding dengan kombinasi dalam studi Prabhakar et al. memperkuat potensinya sebagai insulin sensitizer yang efektif dengan profil keamanan yang baik. Perlu dicatat bahwa studi Agrawal et al. menggunakan dosis myoinositol yang lebih rendah (1800mg/hari) dibandingkan Prabhakar et al. (4g/hari), yang mungkin mempengaruhi hasil dan insiden OHSS yang dilaporkan pada studi (Agrawal et al., 2019).

Optimalisasi Terapi Melalui Kombinasi dan Adjuvan

Pendekatan kombinasi seringkali dipertimbangkan untuk mengatasi berbagai aspek PCOS secara simultan. Namun, studi (Sohrevardi et al., 2016) tidak menemukan manfaat tambahan yang signifikan dari kombinasi metformin dan pioglitazone dibandingkan monoterapi masing-masing, menunjukkan bahwa "lebih banyak" tidak selalu "lebih baik" dan dapat meningkatkan risiko efek samping. Sebaliknya, penambahan agen adjuvan pada subpopulasi tertentu menunjukkan hasil yang lebih menjanjikan. Penambahan dexamethasone pada metformin pasca-LOD pada wanita yang resisten terhadap clomiphene secara signifikan meningkatkan tingkat ovulasi dan kehamilan. Ini mungkin terkait dengan efek dexamethasone dalam menekan produksi androgen adrenal, yang dapat berkontribusi pada anovulasi pada sebagian wanita PCOS (El-Garhi et al., 2019). Demikian pula, suplementasi kalsium dan vitamin D pada wanita PCOS dengan defisiensi/insufisiensi vitamin D menunjukkan perbaikan yang lebih baik dalam regulasi siklus menstruasi dibandingkan plasebo, meskipun tidak mempengaruhi gonadotropin atau sistem IGF-1 secara signifikan antar kelompok (Kadoura et

al., 2019). Temuan ini mendukung pentingnya mengidentifikasi dan mengoreksi defisiensi nutrisi yang mungkin memperburuk manifestasi PCOS.

Luaran Reproduksi: Ovulasi, Kehamilan, dan Kelahiran Hidup

Peningkatan fertilitas adalah tujuan utama bagi banyak wanita PCOS. Hasil studi bervariasi tergantung pada intervensi yang digunakan. Kombinasi metformin dengan myoinositol (Agrawal et al., 2019) dan kombinasi metformin dengan dexamethasone pasca-LOD (El-Garhi et al., 2019) menunjukkan peningkatan signifikan dalam tingkat kehamilan. Perlu dicatat bahwa definisi dan pengukuran luaran reproduksi bervariasi antar studi (misalnya, tingkat ovulasi, kehamilan klinis, kelahiran hidup), yang membuat perbandingan langsung menjadi sulit. Tingkat kelahiran hidup, sebagai luaran paling relevan, secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kombinasi metformin-myoinositol dalam studi (Agrawal et al., 2019). Sementara itu, (Prabhakar et al., 2021) tidak menemukan perbedaan signifikan dalam tingkat kelahiran hidup antara kombinasi metformin-myoinositol dan myoinositol saja. Ini menunjukkan bahwa jalur menuju perbaikan fertilitas mungkin melibatkan mekanisme yang berbeda, dan peran masing-masing agen atau kombinasi perlu dievaluasi lebih lanjut dalam konteks yang lebih luas.

Aspek Metabolik dan Hormonal Lainnya

Perbaikan resistensi insulin adalah tema yang konsisten di sebagian besar intervensi, yang mencerminkan target utama dari insulin sensitizer. Namun, dampaknya terhadap parameter hormonal lain seperti gonadotropin (LH, FSH) dan androgen bervariasi. Metformin tampaknya memiliki efek yang lebih konsisten dalam menurunkan testosteron. Perubahan pada parameter antropometri juga beragam; sementara sebagian besar studi yang melibatkan metformin tidak melaporkan perubahan berat badan yang signifikan atau bahkan sedikit penurunan, pioglitazone secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan berat badan. Manajemen manifestasi klinis seperti jerawat menunjukkan perbaikan dengan beberapa intervensi (misalnya, metformin, pioglitazone, dan kombinasi) (Sohrevardi et al., 2016), tetapi hirsutisme tampaknya lebih resisten terhadap perubahan dalam jangka pendek.

Keterbatasan dan Arah Penelitian Masa Depan

Meskipun memberikan wawasan berharga, studi-studi ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk variasi dalam desain studi, durasi intervensi, dosis obat, karakteristik populasi, dan definisi luaran. Banyak studi memiliki ukuran sampel yang relatif kecil, yang mungkin membatasi kekuatan statistik untuk mendeteksi perbedaan yang lebih kecil namun signifikan secara klinis. Durasi tindak lanjut yang umumnya singkat (3-6 bulan) mungkin tidak

cukup untuk mengevaluasi efek jangka panjang atau luaran yang membutuhkan waktu lebih lama untuk terwujud, seperti dampak pada risiko kardiovaskular atau endometrial.

Penelitian di masa depan harus diarahkan untuk mengatasi keterbatasan ini. Studi dengan ukuran sampel yang lebih besar dan durasi tindak lanjut yang lebih lama diperlukan. Penting juga untuk melakukan studi yang membandingkan berbagai dosis myoinositol dan mengeksplorasi perannya dalam fenotipe PCOS yang berbeda. Lebih banyak data diperlukan mengenai keamanan jangka panjang dari berbagai kombinasi terapi, terutama selama kehamilan. Selain itu, identifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap terapi tertentu akan sangat bermanfaat dalam mempersonalisasi manajemen PCOS. Studi farmakogenomik mungkin dapat membantu mengidentifikasi pasien mana yang akan mendapat manfaat terbesar dari agen tertentu.

Implikasi Klinis

Secara klinis, temuan ini menekankan perlunya pendekatan individual dalam manajemen PCOS. Tidak ada "satu ukuran untuk semua". Pilihan terapi harus didasarkan pada evaluasi komprehensif terhadap profil klinis, metabolik, dan hormonal pasien, serta tujuan pengobatan mereka. Untuk pasien dengan fokus utama pada perbaikan resistensi insulin dan hiperandrogenisme, metformin tetap menjadi pilihan yang kuat. Jika keteraturan siklus menstruasi menjadi prioritas dan pasien dapat mentoleransi potensi kenaikan berat badan, pioglitazone bisa menjadi alternatif. Myoinositol menawarkan pilihan yang menarik, terutama sebagai monoterapi karena profil tolerabilitasnya yang baik, atau dalam kombinasi dengan metformin untuk meningkatkan fungsi reproduksi. Suplementasi adjuvan seperti kalsium/vitamin D harus dipertimbangkan pada pasien dengan defisiensi yang teridentifikasi. Penting bagi klinisi untuk mendiskusikan potensi manfaat dan risiko dari setiap pilihan terapi dengan pasien, serta memantau respons dan efek samping secara berkala.

Secara keseluruhan, keenam studi ini berkontribusi pada pemahaman kita yang terus berkembang tentang manajemen PCOS, menyoroti kemajuan dalam penggunaan insulin sensitizer dan terapi adjuvan, sambil juga menggarisbawahi area di mana penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk mengoptimalkan perawatan bagi wanita dengan kondisi kompleks ini.

4. KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini mengkonfirmasi bahwa baik inositol (khususnya myo-inositol) maupun metformin memiliki kontribusi terapeutik signifikan dalam tatalaksana Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS). Kedua agen ini menunjukkan efikasi dalam memodulasi resistensi insulin, profil hormonal, dan luaran reproduksi. Metformin teridentifikasi sebagai intervensi

farmakologis yang mapan dalam mitigasi disregulasi metabolik dan manifestasi hiperandrogenik PCOS. Sementara itu, inositol tampil sebagai alternatif terapeutik yang menjanjikan, seringkali dengan profil tolerabilitas yang lebih baik, dan menunjukkan efektivitas baik sebagai agen tunggal maupun dalam terapi kombinasi, terutama dalam konteks peningkatan fertilitas. Kendati demikian, heterogenitas temuan lintas studi menggarisbawahi imperatif untuk pendekatan terapeutik yang dipersonalisasi. Hal ini didasarkan pada karakteristik pasien dan target klinis spesifik, sekaligus menegaskan kebutuhan akan investigasi ilmiah berkelanjutan guna mengoptimalkan strategi tatalaksana PCOS.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla, M. A., Shah, N., Deshmukh, H., Sahebkar, A., Östlundh, L., Al-Rifai, R. H., Atkin, S. L., & Sathyapalan, T. (2022). Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13. <https://doi.org/10.1177/20420188221127142>
- Agrawal, A., Mahey, R., Kachhawa, G., Khadgawat, R., Vanamail, P., & Kriplani, A. (2019). Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 35(6), 511–514. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>
- El-Garhi, I. T., El-Omda, F. A. A., El-Khatib, G. Z., & Awad, A. M. F. (2019). Effect of Metformin Only versus Effect of Metformin and Corticosteroids after Laparoscopic Ovarian Drilling on Ovulation in Women with Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovary Syndrome. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 74(1), 63–69. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.22433>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Fitz, V., Graca, S., Mahalingaiah, S., Liu, J., Lai, L., Butt, A., Armour, M., Rao, V., Naidoo, D., Maunder, A., Yang, G., Vaddiparthi, V., Witchel, S. F., Pena, A., Spritzer, P. M., Li, R., Tay, C., Mousa, A., Teede, H., & Ee, C. (2024). Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(6), 1630–1655. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad762>
- Greff, D., Juhász, A. E., Váncsa, S., Váradi, A., Sipos, Z., Szinte, J., Park, S., Hegyi, P., Nyirády, P., Ács, N., Várbíró, S., & Horváth, E. M. (2023). Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>

- Kadoura, S., Alhalabi, M., & Nattouf, A. H. (2019). Effect of Calcium and Vitamin D Supplements as an Adjuvant Therapy to Metformin on Menstrual Cycle Abnormalities, Hormonal Profile, and IGF-1 System in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/9680390>
- Pateguana, N. B., & Janes, A. (2019). The contribution of hyperinsulinemia to the hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome. *Journal of Metabolic Health*, 4(1). <https://doi.org/10.4102/jir.v4i1.50>
- Prabhakar, P., Mahey, R., Gupta, M., Khadgawat, R., Kachhawa, G., Sharma, J. B., Vanamail, P., Kumari, R., & Bhatla, N. (2021). Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles - randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 37(4), 332–336. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1810657>
- Shamim, H., Jean, M., Umair, M., Muddaloor, P., Farinango, M., Ansary, A., Dakka, A., Nazir, Z., White, C. T., Habbal, A. B., & Mohammed, L. (2022). Role of Metformin in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome-Associated Acne: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28462>
- 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>
- Sohrevardi, S. M., Nosouhi, F., Khalilzade, S. H., Kafaie, P., Karimi-Zarchi, M., Halvaei, I., & Mohsenzadeh, M. (2016). Evaluating the effect of insulin sensitizers metformin and pioglitazone alone and in combination on women with polycystic ovary syndrome: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14(12), 743–754. <https://doi.org/10.29252/ijrm.14.12.743>
- Tariq, A., Mir, M. A., Babar, S., & Akhtar, R. (2018). PCOS. *The Professional Medical Journal*, 25(04), 568–572. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2018.25.04.348>
- Unfer, V., Facchinetti, F., Orrù, B., Giordani, B., & Nestler, J. (2017). Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*, 6(8), 647–658. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>
- Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X., & He, B. (2023). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>