



Efektivitas Metformin dalam Meningkatkan Kehamilan Klinis dan Angka Kelahiran Hidup pada Wanita dengan PCOS: Tinjauan Naratif dengan Implikasi bagi Kesehatan Masyarakat

Juwana Janu^{1*}, Reny Haryani²

^{1,2}Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan, Indonesia

Email: ¹juwana.janu@fa.itera.ac.id, ²reny.haryani@fa.itera.ac.id

Abstract

Infertility due to ovulatory disorders presents a significant challenge in reproductive health, with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) being one of the leading causes. Metformin has been widely used in clinical practice to manage ovulatory dysfunction in women with PCOS, either as monotherapy or in combination with other therapeutic approaches. This narrative review aims to evaluate the effectiveness of metformin on clinical pregnancy rate (CPR) and live birth rate (LBR) through a critical appraisal of nine scientific publications published in the past ten years. Relevant literature was gathered through the PubMed database using selected keywords and screened based on predefined inclusion and exclusion criteria. Findings indicate that metformin provides beneficial effects on improving CPR, particularly when used as an adjunct therapy prior to IVF protocols or in combination with non-pharmacological approaches such as acupuncture. However, evidence related to LBR demonstrates greater variability. Overall, these findings support the role of metformin as part of an individualized, evidence-based fertility treatment strategy. This review offers important clinical implications for optimizing infertility management in women with PCOS.

Keywords: *Metformin, Clinical Pregnancy, Live Birth Rate, Infertile, PCOS.*

Abstrak

Infertilitas akibat gangguan ovulasi merupakan tantangan signifikan dalam bidang reproduksi, dengan Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) sebagai salah satu penyebab utama. Metformin telah banyak digunakan dalam praktik klinis untuk menangani gangguan ovulasi pada wanita dengan PCOS, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan terapi lain. Tinjauan naratif ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas metformin terhadap clinical pregnancy rate (CPR) dan live birth rate (LBR) melalui telaah kritis terhadap sembilan publikasi ilmiah yang terbit dalam sepuluh tahun terakhir. Literatur dikumpulkan melalui database PubMed dengan kata kunci terpilih dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. Hasil menunjukkan bahwa metformin memberikan manfaat terhadap peningkatan CPR ketika sebagai terapi tambahan sebelum protokol IVF dan juga pada kombinasi dengan non farmakologis,

Penulis Korespondensi:

Juwana Janu | juwana.janu@fa.itera.ac.id

akupunktur. Namun, data terkait LBR menunjukkan variasi yang lebih besar. Secara keseluruhan, temuan ini mendukung peran metformin sebagai bagian dari strategi individualisasi terapi kesuburan berbasis bukti. Kajian ini memberikan implikasi penting dalam praktik klinis untuk optimalisasi manajemen infertilitas pada pasien dengan PCOS.

Kata Kunci: Metformin, Angka Kehamilan Klinis, Angka Kelahiran Hidup, Infertil, PCOS.

PENDAHULUAN

Secara global, prevalensi Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam tiga dekade terakhir. Berdasarkan data *Global Burden of Disease Study 2021*, jumlah kasus PCOS pada wanita usia 10–24 tahun meningkat sebesar 59% sejak tahun 1990, diperkirakan terus naik hingga 2036. Wilayah Asia Tenggara, Asia Timur, dan Oseania tercatat sebagai kawasan dengan pertumbuhan kasus PCOS tercepat (Wange et al., 2025). Hingga saat ini, belum terdapat data yang secara resmi dari Kementerian Kesehatan ataupun Badan Pusat Statistik yang menyajikan prevalensi PCOS di Indonesia.

Berdasarkan kriteria Rotterdam, seseorang dapat didiagnosis mengalami PCOS apabila terdapat dua dari tiga indikator utama. Indikator tersebut meliputi adanya tanda hiperandrogenisme yang teridentifikasi secara klinis maupun biokimia, gangguan ovulasi seperti menstruasi yang tidak teratur atau jarang terjadi, serta gambaran ovarium polikistik yang terlihat melalui pemeriksaan ultrasonografi (Christ & Cedars, 2023). PCOS merupakan penyebab tersering anovulasi kronik dan menyumbang 70–85% dari kasus anovulasi pada wanita, serta menjadi salah satu penyebab utama infertilitas (Naseem et al. 2021).

Infertilitas tidak hanya mampu memengaruhi aspek kehidupan pasangan suami istri tetapi juga berpotensi menimbulkan tekanan secara emosional maupun finansial. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menekankan bahwa setiap individu dan pasangan memiliki hak untuk menikmati standar kesehatan tertinggi yang dapat dicapai, termasuk hak untuk membentuk keluarga. Kenyataannya infertilitas memiliki tantangan tersendiri dibidang reproduksi seperti tatalaksananya yang memerlukan waktu cukup panjang, mulai dari evaluasi hingga terapi yang kemudian sering kali menjadi pengalaman yang melelahkan secara fisik dan mental bagi pasangan yang menjalaninya (HIFERI, 2019; World Health Organization [WHO], 2023). Infertilitas sendiri dilaporkan memengaruhi sekitar 6–15% wanita usia reproduktif secara global (Teede et al., 2023). Di Indonesia, diperkirakan infertilitas terjadi pada 10–15% pasangan usia subur atau sekitar 4–6 juta pasangan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Wanita dengan PCOS memiliki kerentanan terhadap resistensi insulin yang tinggi (Arlt et al., 2022). Secara umum resistensi insulin mengakibatkan gangguan metabolik, namun pada PCOS resistensi insulin dapat meningkatkan risiko keguguran, serta perubahan pada lapisan endometrium yang dapat menghambat proses penempelan embrio, penurunan mutu sel telur (Castello et al., 2019). Kompleksitas PCOS memiliki dampak terhadap keberhasilan program fertilitas yang dapat dinilai melalui angka kehamilan klinis atau *Clinical Pregnancy Rate* (CPR) dan angka kelahiran hidup atau *Live Birth Rate* (LBR).

Dalam konteks evaluasi terapi infertilitas, CPR dan LBR merupakan dua luaran klinis yang lazim digunakan. CPR mencerminkan keberhasilan proses awal reproduksi, seperti ovulasi, fertilisasi, dan implantasi embrio, sehingga menjadi luaran utama keberhasilan terapi jangka pendek, khususnya pada program fertillisasi berbantu seperti IVF atau induksi ovulasi. Sementara itu, LBR dianggap sebagai luaran akhir yang paling

relevan secara klinis karena menunjukkan keberhasilan terapi hingga fase persalinan. Studi telah menekankan bahwa CPR dan LBR merupakan luaran utama yang disarankan untuk dilaporkan dalam penelitian fertilitas, karena keduanya mewakili dimensi yang berbeda dalam keberhasilan terapi infertilitas dan saling melengkapi dalam evaluasi intervensi klinis (Zegers-Hochschild et al., 2017; Maheshwari et al., 2017). Oleh karena itu, dalam kajian ini, kedua luaran ini menjadi fokus utama dalam menilai efektivitas penggunaan metformin pada wanita dengan PCOS.

Metformin yang awalnya digunakan sebagai terapi lini pertama pada diabetes tipe 2 telah diadopsi secara luas dalam upaya mengatasi disfungsi ovulasi dan memperbaiki hasil terapi infertilitas pada pasien PCOS (Wang et al., 2023). Gambaran mekanisme fisiologis metformin diantaranya menurunkan kadar insulin dalam sirkulasi, memodifikasi respon ovarium terhadap insulin dalam produksi androgen, serta menghambat pertumbuhan sel theca yang berperan dalam sintesis androgen. Obat ini juga mempengaruhi struktur endometrium, yang berpotensi meningkatkan kesiapan rahim untuk implantasi. Selain itu, metformin diperkirakan memiliki efek langsung terhadap ovarium dengan cara menekan proses pembentukan glukosa di jaringan ovarium (ovarian gluconeogenesis) sehingga dapat menurunkan produksi androgen lokal (Lord et al., 2003).

Penggunaan metformin dalam terapi infertilitas pada wanita dengan PCOS telah menjadi bagian dari pendekatan terapi infertilitas, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan agen lain. Meskipun menjadi bagian dari terapi infertilitas studi intervensi metformin masih belum banyak disajikan, fokus luaran utama berupa CPR dan LBR masih minim dilaporkan, beragamnya metodologi studi, variasi protokol fertilisasi berbantu, serta keragaman populasi pasien pada studi yang terbatas ini menarik untuk dikaji. Hal ini memperkuat urgensi dilakukannya kajian untuk menelaah secara lebih terintegrasi dan kritis peran metformin dalam terapi infertilitas pada PCOS menggunakan data yang ada. Kajian ini dilakukan dengan pendekatan naratif terhadap sembilan publikasi ilmiah yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir, guna menggambarkan potensi dan memperkuat posisi metformin dalam strategi pengelolaan kesuburan yang berbasis bukti.

METODE

Kajian ini menggunakan rancangan narrative review, yaitu tinjauan naratif yang bersifat deskriptif-kritis dan non sistematis, sesuai pedoman dari Ferrari (2015) yang menyatakan bahwa narrative review bertujuan untuk memberikan sintesis literatur secara luas dan dinamis, dengan memperhatikan strategi pencarian, analisis, dan sintesis yang transparan. Pendekatan naratif dipilih karena dinilai paling sesuai untuk menggali secara komprehensif penggunaan metformin pada wanita dengan PCOS di berbagai situasi klinis dan populasi yang beragam. Meskipun tidak menerapkan metode sistematis sepenuhnya seperti protokol PRISMA, proses penulisan, penyusunan informasi, serta analisis kritis dilakukan secara terstruktur guna menjaga objektivitas dan mengurangi potensi bias.

Pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed untuk publikasi tahun 2015–2025. Kata kunci yang digunakan adalah Metformin, PCOS, Clinical Pregnancy Rate, Live Birth Rate, dan Infertility, dikombinasikan menggunakan operator Boolean “AND”, “OR” kemudian ditemukan 61 artikel. Selanjutnya, dari 61 artikel yang terjaring, hanya 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berupa artikel uji klinis acak, meta-analisis, dan systematic reviews yang melibatkan wanita dengan diagnosis PCOS, meneliti intervensi metformin, baik metformin diberikan secara tunggal maupun kombinasi dengan obat lain atau kombinasi dengan terapi non farmakologis, melaporkan

CPR dan atau LBR, tersedia teks lengkap ataupun teks yang terbatas abstrak namun menyajikan hasil yang dibutuhkan.

Eksklusi artikel diterapkan pada studi hewan, in vitro, opini, atau studi tanpa luaran uatam yang dibutuhkan, dan tidak menggunakan metformin sebagai intervensi. Terdapat 1 artikel yang menggunakan kombinasi non farmakologi yang kemudian tetap dipertahankan, hal ini dimaksudkan agar mendapatkan informasi keberhasilan terapi metformin jika dikombinasikan dengan terapi non farmakologi sehingga memberikan pengayaan pada hasil tinjauan serta dapat mencerminkan pendekatan komplementer yang tetap relevan dengan praktik klinis holistik. Dengan demikian hasil tinjauan dapat memperluas wawasan efektivitas intervensi dalam konteks kesehatan masyarakat.

Keseluruhan artikel yang dipilih melalui proses seleksi dilakukan secara manual, dan setiap informasi artikel disajikan melalui tabel ringkasan sesuai praktik penulisan narrative review yang baik. Studi yang memenuhi kriteria dievaluasi secara deskriptif dan dikritisi menurut: efek metformin terhadap CPR dan LBR, desain studi, ukuran sampel, dosis, dan durasi pengobatan. Sintesis dilakukan secara naratif, membandingkan laporan efektivitas metformin sebagai terapi tunggal dengan kombinasi. Pendekatan ini sejalan dengan standar kualitas narrative review berdasarkan SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles), yang menekankan pentingnya perumusan tujuan yang eksplisit, transparansi metode pencarian literatur, serta integrasi temuan secara kritis dan sistematis.

HASIL

Kajian ini mereview sembilan artikel utama yang merupakan studi terpublikasikan antara tahun 2015 hingga 2025, dimana studi tersebut mengevaluasi efektivitas metformin terhadap CPR dan LBR pada wanita dengan PCOS yang menjalani terapi kehamilan. Intervensi yang ditinjau meliputi metformin sebagai terapi tunggal, serta kombinasi dengan terapi farmakologi lainnya seperti myoinositol, clomiphene citrate, gonadotropin hingga golongan obat anti diabetes lainnya, Pioglitazone. Terdapat juga intervensi kombinasi metformin yang dikombinasikan dengan terapi non farmakologi, akupunktur. Studi yang terjaring merupakan uji klinis acak terkendali (RCT), dan beberapa merupakan tinjauan sistematis atau meta-analisis. Dalam penulisan *narrative review* ini tidak terbatas pada negara tertentu agar supaya dapat merepresentasikan variasi populasi klinis dan pendekatan terapi.

Tabel 1. Ringkasan Studi yang Direview

No	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Jumlah Subjek	Intervensi	Dosis & Durasi Pengobatan	CPR	LBR
1	Unanyan et al. (2022)	Systematic review + Meta-analysis	4.668 (35 RCT)	Metformin, vs Myoinositol, vs Kombinasi Metformin dengan Myoinositol, vs Plasebo.	Tidak disebutkan secara spesifik.	Metformin vs plasebo: RR = 1.30 (95% CI: 1.12–1.50, p = 0.0004) Myoinositol vs plasebo: RR = 1.37 (95% CI: 0.79 to 2.38, p = 0.26) Myoinositol vs	Metformin vs plasebo: RR = 1.12 (95% CI: 0.93–1.36, p = 0.24)

						metformin: RR = 1.52 (95% CI: 1.05–2.18, p = 0.03)	
2	Rajasekaran et al. (2021)	RCT	102 wanita PCOS menjalani IVF	Myoinositol vs. Metformin	Myoinositol 2 g, 2x sehari vs Metformin 850 mg, 2x sehari, 3 bulan pretreatment	Myoinositol: 36% (18/50), Metformin: 18% (9/50) p = 0.04	Tidak dilaporkan
3	Bordewijk et al. (2017)	Systematic review + Meta-analysis	264 wanita dengan PCOS (5 RCT)	Gonadotropin kombinasi Metformin vs Gonadotropin	Metformin 850 mg 2-3 kali sehari selama minimal 4 minggu maksimal 3 bulan	OR 2.51 (95% CI: 1.46–4.31) I ² = 0%	OR 2.31 (95% CI: 1.23–4.34) I ² = 0%
4	Tso et al. (2020)	Systematic review & Meta-analysis	1132 wanita dengan PCOS (13 RCT)	Metformin vs plasebo	2 RCT menggunakan Metformin pada hari dimulainya stimulasi ovarium, 11 RCT lain sebelum dan selama masa stimulasi, dosis metformin yang digunakan beragam antar RCT	Long protocol GnRH: RR 1.32 (95% CI: 1.08–1.63); I ² = 13% Short protocol GnRH: RR 1.38 (95% CI: 0.21–9.14) I ² = 87%	Long protocol GnRH: RR 1.30 (95% CI: 0.94–1.79) I ² = 47% Short protocol GnRH: RR 0.48 (95% CI: 0.29–0.79)
5	Agrawal et al. (2019)	RCT	120 wanita infertil dengan PCOS	Metformin kombinasi Myoinositol vs. Metformin,	Metformin 500 mg 3x sehari kombinasi Myoinositol 600 mg 3xsehari, selama 3 bulan	Tidak dilaporkan	Kombinasi: 55% (33/60); Metformin: 26,7% (16/60); p = 0.002
6	Chen et al. (2022)	Systematic review & meta-analysis (9 RCTs)	1.159	Metformin Vs Metformin kombinasi Akupunktur	Tidak disebutkan	RR 1.35 (95% CI: 1.13–1.63) p = 0,001	Tidak dilaporkan
7	Kar & Sanchita (2016)	RCT	105	Clomiphene Citrate (CC) vs Metformin vs CC kombinasi Metformin	Metformin 1700 mg/hari; CC 50–150 mg/hari; durasi hingga 6 bulan atau hingga hamil	50% pada kelompok kombinasi kelompok lain tidak dilaporkan	Kelompok kombinasi: 41.6% Metformin: 37.5% CC: 28.1%
8	Prabhakar et al. (2020)	RCT	116	Myoinositol vs	Metformin 1500 mg/hari	42%	Tidak dilaporkan

				Myoinositol kombinasi Metformin	kombinasi Myoinositol 4 g/hari vs Myoinositol 4 g/hari; selama 3 bulan lalu 3 siklus ovulasi	Myoinositol kombinasi dengan Metformin, 45.5% kelompok Myoinositol P>0.05	
9	Taheripanah et al. (2024)	RCT	172	Metformin vs Pioglitazone	Pioglitazone 15 mg vs Metformin 1000 mg, 2xsehari; selama 6 minggu sebelum IVF	32.6% kelompok metformin, 48.8% kelompok Pioglitazon P=0.03	Tidak dilaporkan

Berdasarkan kesembilan studi yang direview, terlihat bahwa intervensi metformin, baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan agen lain seperti myoinositol, clomiphene citrate, pioglitazone, dan akupunktur. Metformin menunjukkan efek bervariasi terhadap luaran terapi infertilitas pada wanita dengan PCOS. Sebagian besar studi melaporkan peningkatan CPR, namun tidak semuanya menunjukkan peningkatan LBR secara signifikan. Perbedaan hasil antar studi dalam terapi infertilitas pada wanita dengan PCOS dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk heterogenitas desain studi, variasi dosis dan durasi terapi, serta protokol stimulasi ovarium yang digunakan. Hal ini telah diidentifikasi dalam panduan internasional berbasis bukti dan tinjauan sistematik sebelumnya (Teede et al., 2018; Tang et al., 2012). Oleh karena itu, penilaian menyeluruh terhadap efektivitas intervensi perlu memperhatikan konteks masing-masing studi.

PEMBAHASAN

Efektivitas Intervensi terhadap Clinical Pregnancy Rate (CPR). Beberapa studi menunjukkan bahwa metformin dan inositol, baik secara tunggal maupun kombinasi, berkontribusi terhadap peningkatan CPR pada wanita dengan PCOS. Meta-analisis oleh Unanyan et al. (2022) terhadap 35 RCT dengan total 4.668 partisipan menunjukkan bahwa metformin secara signifikan meningkatkan CPR dibandingkan plasebo (RR 1,30; 95% CI: 1,12–1,50; p = 0,0004). myoinositol tunggal tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kontrol (RR 1,37; 95% CI: 0,79–2,38; p = 0,26), namun saat dibandingkan langsung dengan metformin, myoinositol menunjukkan keunggulan (RR 1,52; 95% CI: 1,05–2,18; p = 0,03).

Studi RCT oleh Rajasekaran et al. (2021) pada 102 wanita PCOS menunjukkan bahwa CPR lebih tinggi secara signifikan pada kelompok myoinositol yaitu 36% dibandingkan metformin (18%) sebagai pretreatment *In Vitro Fertilization* (IVF) (p = 0,04). Bordewijk et al. (2017), dalam tinjauan sistematik terhadap lima RCT (n = 264), melaporkan bahwa penambahan metformin pada tatalaksana gonadotropin secara signifikan meningkatkan CPR (OR 2,51; 95% CI: 1,46–4,31). Meta-analisis oleh Tso et al. (2020) juga menunjukkan bahwa metformin meningkatkan CPR pada protokol IVF dengan long GnRH agonist (RR 1,32; 95% CI: 1,08–1,63 I² = 13%), heterogenitas rendah menunjukkan hasil dari studi-studi yang dianalisis relatif konsisten satu sama lain. Berbeda

pada protokol short GnRH antagonist dimana hasil menunjukkan tidak signifikan (RR 1,38; 95% CI: 0,21–9,14 $I^2 = 87\%$), kemudian pada data ini menunjukkan heterogenitas yang sangat tinggi disebabkan 1 data RCT yang diikutsertakan menunjukkan hasil berbeda dengan RCT yang lain. Terdapat keterbatasan pada studi Agrawal et al. (2019) dimana tidak melaporkan data CPR.

Chen et al. (2022) melaporkan bahwa kombinasi metformin dan akupunktur meningkatkan CPR signifikan dibandingkan metformin tunggal (RR 1,35; 95% CI: 1,13–1,63; $p = 0,001$). Kar dan Sanchita (2015) menunjukkan CPR tertinggi pada kombinasi clomiphene citrate (CC) dan metformin (50%), terdapat keterbatasan data CPR pada kelompok lain CC atau Metformin tunggal. Prabhakar et al. (2020) menemukan CPR sebesar 42% terdapat pada kelompok Myoinositol kombinasi Metformin dan 45,5% Myoinositol tunggal. Sementara itu, Taheripanah et al. (2024) menunjukkan CPR lebih tinggi pada pioglitazone (48,8%) dibandingkan metformin (32,6%; $p = 0,03$), hasil 2 kelompok ini signifikan secara statistik.

Dari sembilan artikel utama yang dianalisis dalam tinjauan ini, hanya tiga studi yang secara spesifik menunjukkan bahwa metformin meningkatkan CPR secara signifikan dibandingkan kelompok lain. Ketiga studi tersebut adalah Unanyan et al. (2022), Bordewijk et al. (2017), dan Chen et al. (2022). Meskipun ketiganya menunjukkan arah temuan yang serupa dalam manfaat penggunaan metformin dalam peningkatan CPR, masing-masing studi menggunakan pendekatan intervensi yang berbeda. Unanyan et al. (2022) secara spesifik meneliti wanita dengan PCOS yang menjalani prosedur Assisted Reproductive Technology (ART), seperti IVF dan *Intracytoplasmic Sperm Injection* (ICSI) serta membandingkan efek metformin, myoinositol, dan kombinasinya terhadap efektivitas dalam meningkatkan luaran. Rincian mengenai waktu inisiasi pemberian metformin, dosis yang digunakan, serta lama terapi tidak dapat diakses secara lengkap, sehingga interpretasi terhadap efek terapi dalam studi ini dilakukan dengan kehati-hatian.

Bordewijk et al. (2017) dalam studinya bertujuan untuk menentukan efektivitas dan keamanan penggunaan metformin sebagai terapi tambahan selama induksi ovulasi dengan gonadotropin, terhadap angka kelahiran hidup dan kehamilan ganda pada wanita dengan PCOS. Pada tinjauan Cochrane melibatkan 5 studi RCT yang menggunakan wanita subfertil yang resisten terhadap clomiphene citrate sebagai populasinya. Keseluruhan studi menggunakan metformin sebagai terapi tambahan dan kemudian dibandingkan dengan plasebo. Penggunaan metformin cukup seragam pada semua pasien yaitu menggunakan dosis 850 mg, 2 hingga 3 kali sehari. Namun beragam pada durasi penggunaannya, mulai dari 4 minggu hingga 3 bulan sebelum dilakukan induksi. Hanya 1 RCT menggunakan *Folikel Stimulating Hormone* (FSH) murni sebagai induksi ovulasi oleh gonadotropin, selebihnya menggunakan FSH rekombinan. Hal yang menarik dari studi ini adalah terdapat 7 pasien kelompok metformin mengalami ovulasi spontan bahkan sebelum dilakukan induksi FSH walaupun tidak ditelusuri lebih rinci, apakah ovulasi spontan berujung dengan kehamilan. Meskipun ovulasi spontan dalam studi Bordewijk et al. (2017) bukan merupakan luaran utama yang disoroti, namun data ini memberikan kontribusi nyata metformin untuk wanita infertil. Hal ini sejalan dengan temuan studi lain, seperti Palomba et al. (2005), yang menunjukkan bahwa metformin dapat meningkatkan ovulasi pada wanita dengan PCOS, termasuk pada mereka yang resisten terhadap clomiphene citrate.

Pada sistematik review Chen et al., (2022) yang bertujuan melihat kombinasi metformin dengan akupunktur dalam meningkatkan kehamilan, studi ini melibatkan populasi wanita dengan PCOS tanpa memberikan informasi kondisi khusus seperti resisten terhadap clomiphene citrate. Durasi pasien yang mendapatkan terapi metformin

kombinasi akupunktur atau metformin tunggal cukup beragam, rentangnya 2 bulan hingga 6 bulan. Studi ini mencakup berbagai jenis teknik akupunktur yang digunakan sebagai bagian dari intervensi, termasuk moksibusi (pemanasan titik akupunktur dengan herbal), elektroakupunktur (stimulasi listrik melalui jarum), penanaman benang di titik akupunktur (embedding), injeksi pada titik akupunktur, akupunktur telinga, pemanasan jarum (warm needling), akupunktur dengan jarum panas (fire-needle), serta teknik tusuk dangkal (floating needle). Semua variasi teknik ini dikelompokkan dalam satu kategori intervensi, sehingga hasil studi merepresentasikan efek keseluruhan dari pendekatan yang sangat heterogen. Hanya saja studi tidak menyebutkan secara spesifik frekuensi akupunktur. Begitu pula dengan data metformin, pada penelitian tidak dijelaskan secara spesifik dosis dan frekuensi yang diberikan kepada pasien meskipun akses artikel secara penuh dapat dilakukan. Keterbatasan ini tetap memberikan kontribusi informasi, dimana kombinasi intervensi non farmakologi dapat menunjang keberhasilan kehamilan wanita infertil.

Dari ketiga studi yang memiliki hasil CPR yang meningkat, dua studi diantaranya menyertakan data *ovulation rate* atau angka ovulasi sebagai luaran tambahan untuk menilai efektivitas terapi pada tahap awal reproduksi, yaitu Chen et al. (2022) dan Bordewijk et al. (2017). Chen et al., (2022) membagi angka ovulasi menjadi dua yaitu jumlah wanita yang mengalami ovulasi dan jumlah siklus ovulasi. Berdasarkan analisisnya, jumlah wanita yang mengalami ovulasi setidaknya satu kali selama terapi, kombinasi tersebut menunjukkan peningkatan yang signifikan dibandingkan kontrol, dengan RR sebesar 1,31 (95% CI: 1,07–1,59; $p = 0,008$; $I^2 = 63\%$), meskipun heterogenitas sedang perlu diperhatikan. Sementara itu, ketika keberhasilan ovulasi dihitung berdasarkan jumlah siklus ovulasi, efek terapi kombinasi tetap menunjukkan manfaat yang bermakna, dengan RR sebesar 1,18 (95% CI: 1,08–1,29; $p = 0,0004$; $I^2 = 0\%$), disertai heterogenitas yang rendah. Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi akupunktur dan metformin tidak hanya meningkatkan kemungkinan ovulasi pada tingkat individu, tetapi juga memperbaiki konsistensi ovulasi dalam setiap siklus terapi, yang secara klinis dapat meningkatkan peluang keberhasilan fertilisasi dan kehamilan.

Sementara itu, meta-analisis oleh Bordewijk et al. (2017) tidak menemukan perbedaan bermakna dalam angka ovulasi antara kelompok yang menerima metformin dan kelompok plasebo. Meskipun hasil kedua studi tampak berbeda, perbedaan desain intervensi dan kelompok pembandingan membuat keduanya tidak sepenuhnya sebanding. Chen mengevaluasi manfaat tambahan dari akupunktur di atas terapi metformin, sedangkan Bordewijk menilai efektivitas metformin itu sendiri dibanding tanpa metformin. Hal ini menunjukkan bahwa interpretasi terhadap efektivitas metformin sangat bergantung pada konteks penggunaannya dan desain studi.

Kontribusi lain Chen et al (2022) dapat dilihat juga pada studinya dimana kombinasi akupunktur dan metformin mampu mempengaruhi keadaan resistensi insulin menggunakan parameter HOMA-IR. Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi tersebut secara signifikan lebih efektif menurunkan nilai HOMA-IR dibandingkan metformin tunggal, dengan mean difference sebesar $-0,68$ (95% CI 1,01 hingga $-0,35$; $Z = 4,02$; $p < 0,0001$). Penurunan ini menunjukkan bahwa kombinasi terapi dapat meningkatkan sensitivitas insulin secara lebih optimal dibandingkan terapi tunggal. HOMA-IR merupakan parameter yang banyak digunakan untuk menilai tingkat resistensi insulin pada wanita dengan PCOS (Ghazeeri et al., 2022). Nilai yang lebih rendah mencerminkan peningkatan respons tubuh terhadap insulin, ini menjadi penting dalam konteks PCOS karena resistensi insulin sering kali menjadi salah satu mekanisme patofisiologis utama (Escobar-Morreale et al., 2020). Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi akupunktur dan metformin dapat memperbaiki profil resistensi insulin wanita

PCOS. Nilai p yang sangat kecil ($p < 0,0001$) mengindikasikan bahwa kemungkinan hasil ini terjadi secara kebetulan sangat rendah, sehingga dapat dianggap memiliki signifikansi statistik yang kuat. Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, temuan ini mendukung terwujudnya pendekatan yang integratif mencegah dan mengelola resistensi insulin di populasi yang lebih luas. Berdasarkan temuan ini juga, akupunktur dapat menjadi terapi komplementer dan dapat menjadi langkah strategis untuk menurunkan beban PCOS.

Secara keseluruhan, tinjauan atas sembilan studi mengindikasikan bahwa metformin baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan agen lain atau terapi non farmakologi yang secara konsisten meningkatkan CPR pada wanita dengan PCOS. Tiga meta-analisis utama (Unanyan et al., 2022; Bordewijk et al., 2017; Chen et al., 2022) melaporkan peningkatan CPR yang signifikan direntang RR/OR 1,30–2,51, meskipun heterogenitas hasil dipengaruhi oleh variasi dosis, durasi pretreatment, dan jenis kontrol.

Efektivitas Intervensi terhadap Live Birth Rate (LBR). Evaluasi terhadap angka LBR dari studi-studi terpilih menunjukkan hasil yang lebih bervariasi. Unanyan et al. (2022) melaporkan bahwa meskipun CPR meningkat, LBR antara kelompok metformin dan plasebo tidak berbeda signifikan (RR 1,12; 95% CI: 0,93–1,36; $p = 0,24$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kehamilan belum tentu diikuti dengan keberhasilan melahirkan bayi hidup. Sebaliknya, Agrawal et al. (2019) melaporkan bahwa kombinasi metformin dan myoinositol menghasilkan LBR yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metformin tunggal (55% vs. 26,7%; $p = 0,002$). Hasil ini menunjukkan potensi sinergis didapatkan ketika kombinasi dua agen insulin-sensitizer diberlakukan. Bordewijk et al. (2017) juga melaporkan peningkatan LBR dengan metformin sebagai terapi tambahan dibandingkan gonadotropin tanpa metformin (OR 2,31; 95% CI: 1,23–4,34).

Studi Tso et al. (2020) menemukan bahwa pengaruh metformin terhadap LBR bergantung pada jenis protokol IVF. Pada protokol long GnRH agonist, terdapat tren peningkatan LBR (RR 1,30; 95% CI: 0,94–1,79 $I^2 = 47\%$), namun tidak signifikan secara statistik, heterogenitas yang sedang diperoleh dari variasi persiapan protokol antar kelompok. Sebaliknya, pada protokol short GnRH antagonist, metformin menurunkan LBR secara signifikan (RR 0,48; 95% CI: 0,29–0,79). Tidak terdapat nilai heterogenitas pada luaran LBR ini dikarenakan hanya terdapat 1 RCT saja yang melaporkan LBR pada protokol short GnRh. Studi Kar dan Sanchita (2015) menunjukkan LBR tertinggi pada kombinasi CC dan metformin (41,6%) dibandingkan metformin tunggal (37,5%) atau CC (28,1%). Studi Kar et al. membandingkan LBR antar tiga kelompok perlakuan: CC, metformin, dan kombinasi CC dengan metformin. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada LBR antar kelompok tersebut. Perbandingan CC dengan metformin menghasilkan *odds ratio* (OR) 1.533 (95% CI: 0.496–4.746; $P = 0.45$), kombinasi CC dengan metformin dibandingkan dengan CC tunggal memiliki OR 0.547 (95% CI: 0.178–1.677; $P = 0.29$), sedangkan kombinasi CC dengan metformin dibandingkan dengan metformin tunggal menunjukkan OR 0.84 (95% CI: 0.263–2.674; $P = 0.76$). Dengan demikian, seluruh perbandingan menunjukkan nilai $P > 0.05$, yang mengindikasikan tidak adanya perbedaan signifikan dalam LBR di antara ketiga rejimen terapi. Sementara itu, LBR tidak dilaporkan secara eksplisit oleh Prabhakar et al. (2020), Chen et al. (2022), Taheripanah et al. (2024), dan Rajasekaran et al. (2021).

Dari sembilan studi yang direview, hanya dua penelitian yang menunjukkan peningkatan LBR yang signifikan akibat intervensi metformin, yaitu studi yang dilakukan oleh Bordewijk dan Agrawal. Penelitian oleh Agrawal et al. (2019) bertujuan mengevaluasi efektivitas kombinasi metformin dan myoinositol dibandingkan metformin

tunggal pada wanita infertil dengan PCOS. Selama tiga bulan intervensi, pasien menjalani pemantauan untuk kemungkinan kehamilan spontan, perbaikan profil hormonal dan siklus menstruasi sebelum dan sesudah terapi. Hasil menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami perbaikan, namun kelompok yang menerima kombinasi memperlihatkan peningkatan yang lebih baik pada parameter hormonal dan regulasi siklus haid, meskipun tidak disertai analisis statistik yang lebih rinci. Pasien yang belum mengalami kehamilan spontan setelah tiga bulan intervensi obat, dilanjutkan dengan induksi ovulasi dan inseminasi intrauterin. Diakhir protokol kelompok kombinasi menghasilkan LBR yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok metformin tunggal (55% vs 26,67%; $p = 0,002$), menegaskan potensi keunggulan intervensi kombinasi dalam meningkatkan keberhasilan reproduksi pada pasien PCOS.

Sebelumnya telah membahas Bordewijk et al. dalam konteks capaian nilai CPR yang signifikan pada pasien dengan atau tanpa terapi tambahan metformin. Masih dalam studi tersebut, Bordewijk et al juga memapar data LBR yang meningkat secara bermakna, odds ratio sebesar 2,31 (95% CI 1,23–4,34), tanpa adanya heterogenitas antar studi ($I^2 = 0\%$). Makna tidak ada heterogenitas memberikan gambaran bahwa pasien yang menerima terapi tambahan metformin cukup konsisten dalam menaikkan LBR, meskipun kualitas bukti yang dilaporkan tergolong rendah.

Rentang efek intervensi terhadap LBR pada studi-studi yang menunjukkan hasil positif cukup beragam, mulai dari OR 2,31 (95% CI: 1,23–4,34) dalam meta-analisis Bordewijk et al. (2017), hingga peningkatan absolut sebesar hampir dua kali lipat (55% vs. 26,7%; $p = 0,002$) pada studi Agrawal et al. (2019). Secara keseluruhan hanya sedikit studi yang melaporkan nilai LBR dan CPR yang signifikan secara bersamaan, sehingga membatasi kekuatan kesimpulan terkait keberhasilan intervensi secara menyeluruh. Hanya pada studi dalam studi Bordewijk cukup konsisten dalam menyajikan data CPR dan LBR yang menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok.

Keterbatasan data LBR mungkin muncul karena tantangan secara teknis bagi peneliti yang melaporkan LBR sebagai temuan yaitu penelitian membutuhkan waktu yang lebih panjang, serta kemungkinan yang mungkin dihadapi selama masa monitoring adalah bahwa benar kondisi kehamilan berisiko tinggi tidak berujung pada kelahiran. Meskipun kehamilan pada wanita dengan PCOS tergolong berisiko tinggi, dengan peningkatan kemungkinan komplikasi seperti abortus spontan, preeklampsia, diabetes gestasional, dan kelahiran prematur (Boomsma et al., 2006; Palomba et al., 2015). LBR tetap perlu menjadi prioritas luaran utama dalam evaluasi program fertilitas karena memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai keberhasilan akhir program dibandingkan hanya CPR. Hal ini menarik cukup menarik karena LBR merupakan wujud nyata atas pencapaian tujuan wanita infertil yang sedang menjalankan program kehamilan.

Implikasi klinis, temuan dari sejumlah studi dalam tinjauan ini menegaskan bahwa meskipun CPR sering digunakan sebagai luaran utama dalam penelitian fertilitas, LBR justru memberikan representasi yang lebih bermakna terhadap keberhasilan akhir dari intervensi fertilitas. Bagi wanita dengan PCOS yang umumnya menghadapi risiko komplikasi kehamilan lebih tinggi, keberhasilan mencapai kehamilan tidak selalu menjamin hasil akhir yang positif berupa kelahiran hidup. Oleh karena itu, LBR seharusnya diprioritaskan sebagai luaran utama keberhasilan terapi infertilitas, terutama dalam populasi berisiko tinggi seperti PCOS. Pertimbangan terhadap luaran jangka panjang ini penting dalam praktik klinis agar intervensi yang diberikan tidak hanya fokus pada pembuahan, tetapi juga mempertimbangkan keamanan dan keberlangsungan kehamilan hingga persalinan.

Mengacu pada pandangan WHO bahwa akses terhadap layanan fertilitas merupakan hak reproduksi dasar dan juga temuan positif metformin dalam kajian ini dapat berimplikasi penting pada kebijakan kesehatan reproduksi di Indonesia. Keunggulan metformin dalam terapi infertilitas dapat dimanfaatkan secara luas di fasilitas kesehatan. Integrasi opsi terapi seperti metformin pada pasien PCOS di layanan primer dapat menjadi strategi yang efektif dan terjangkau. Potensi manfaat metformin yang lebih besar apabila dikombinasikan dengan dukungan pemerintah berupa ketersediaan layanan manajemen PCOS di seluruh layanan kesehatan primer. Hal ini penting mengingat sistem rujukan infertilitas masih belum terstruktur dan terjadi kesenjangan layanan antarwilayah.

Lebih lanjut, penyedia layanan kesehatan dan pemerintah dapat mengembangkan program promosi kesehatan reproduksi yang menyoar masyarakat luas, termasuk peningkatan pemahaman tentang tanda dan gejala PCOS serta pentingnya pengelolaan gaya hidup melalui edukasi. Dengan begitu, pengelolaan infertilitas tidak lagi semata menjadi tanggung jawab klinis di rumah sakit rujukan, melainkan juga bagian dari strategi promotif dan preventif nasional dalam bidang kesehatan reproduksi.

Rekomendasi praktis, berdasarkan hasil kajian, metformin dapat menjadi terapi lini pertama yang layak dipertimbangkan dalam manajemen fertilitas pada wanita dengan PCOS. Dilihat dari studi yang terpilih, metformin sebagai terapi tunggal, dikombinasikan dengan obat lain seperti myoinositol, atau dikombinasikan dengan terapi non-farmakologi seperti akupunktur menunjukkan potensi peningkatan LBR. Namun demikian, pilihan intervensi sebaiknya didasarkan pada karakteristik individual pasien, termasuk status metabolik, kadar hormon, serta indeks massa tubuh (IMT). Individualisasi terapi ini penting untuk mengoptimalkan keberhasilan pengobatan sekaligus meminimalkan risiko, mengingat heterogenitas kondisi klinis pada populasi pasien PCOS.

Di tingkat kesehatan masyarakat, rekomendasi klinis sebagai langkah strategis diperlukan seperti skrining dini PCOS dilayanan kesehatan primer untuk deteksi awal dan penentuan tata laksana, kemudian kerja sama lintas sektor, seperti melibatkan ahli gizi, edukator kesehatan, dan tenaga kebugaran, juga perlu dikembangkan untuk mendukung pendekatan terapi komprehensif berbasis gaya hidup sehat.

Implementasi dari rekomendasi klinis yang dikemukakan pada kajian ini berpotensi mendukung pencapaian dari Tujuan Pembangunan Berkelanjutan/ *Sustainable Development Goals* (SDG) 3 yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di semua usia: upaya skrining dini PCOS dapat mencegah kehamilan beresiko tinggi, tatalaksana yang tepat mampu menghantarkan pada kelahiran hidup, kolaborasi lintas sektor mampu menurunkan resistensi insulin yang beresiko PCOS dan menurunkan status metabolik pada populasi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kajian ini menyoro bahwa penggunaan metformin—baik sebagai terapi tunggal, dikombinasikan dengan terapi farmakologis lain seperti clomiphene citrate, myoinositol, atau pioglitazon, maupun dikombinasikan dengan terapi non farmakologis seperti akupunktur; sebagai terapi tambahan sebelum protokol inseminasi—menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam meningkatkan CPR pada wanita dengan PCOS. Secara umum, pendekatan kombinasi tampak lebih efektif dibandingkan terapi tunggal, terutama pada pasien yang menunjukkan resistensi terhadap pengobatan awal. Namun demikian, meskipun peningkatan CPR cukup konsisten dilaporkan, LBR masih belum mendapat perhatian yang setara dan sering kali tidak disampaikan secara menyeluruh, padahal luaran ini merupakan luaran utama dalam keberhasilan terapi infertilitas.

Berdasarkan temuan yang ada, metformin layak dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan terapi berbasis bukti dalam menangani infertilitas pada wanita dengan PCOS, khususnya pada mereka yang mengalami gangguan metabolik seperti resistensi insulin. Meski demikian, pemilihan regimen terapi tetap perlu mempertimbangkan kondisi klinis tiap individu, serta memantau secara berkelanjutan hasil akhir kehamilan. Selanjutnya, dibutuhkan lebih banyak studi yang menitikberatkan pada luaran kelahiran hidup serta aspek keamanan jangka panjang penggunaan metformin selama masa kehamilan, guna mendukung praktik klinis yang lebih komprehensif dan tepat sasaran.

Studi di masa depan sebaiknya memprioritaskan luaran primer berupa angka LBR dan CPR meskipun membutuhkan durasi pemantauan yang lebih panjang serta pencatatan dosis dan durasi terapi yang lebih ketat. Para peneliti juga disarankan untuk mengeksplorasi luaran jangka panjang lainnya, termasuk kesehatan neonatal dan risiko obstetrik yang muncul, serta menginvestigasi efektivitas kombinasi terapi yang lebih personalisasi berdasarkan karakteristik fenotipik dan metabolik pasien PCOS. Dalam konteks Indonesia, para peneliti juga perlu mempertimbangkan pendekatan berbasis komunitas atau studi kohort prospektif yang melacak LBR dan CPR, dengan memperhatikan faktor sosial, ekonomi, dan budaya yang dapat memengaruhi akses terhadap terapi, kepatuhan pengobatan, serta variasi respons klinis. Penggunaan protokol terapi yang distandarisasi, standar pelaporan yang konsisten, serta penggunaan luaran yang seragam, akan sangat membantu dalam memperkuat kesimpulan dan rekomendasi berbasis bukti di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- 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>
- Arlt, W., Witchel, S. F., Tauber, M., Thilenius, M., & Homburg, R. (2022). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00361-1>
- Bäsian, L., et al. (2019). SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
- Benmachiche, A., Benbouhedja, S., Zoghmar, A., & Humaidan, P. (2019). Supplementation with metformin improves clinical pregnancy rate in PCOS women undergoing ART. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 681. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00681>
- Boomsma, C. M., Eijkemans, M. J., Hughes, E. G., Visser, G. H., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 12(6), 673–683. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>
- Bordewijk, E. M., Nahuis, M., Costello, M. F., van der Veen, F., Tso, L. O., Mol, B. W. J., & van Wely, M. (2017). Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews, 2017(1), CD009090.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009090.pub2>

- Chen, X., Lan, Y., Yang, L., Liu, Y., Li, H., Zhu, X., Zhao, Y., Long, C., Wang, M., Xie, Q., Li, Z., & Wu, J. (2022). Acupuncture combined with metformin versus metformin alone to improve pregnancy rate in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 978280. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.978280>
- Christ, J. P., & Cedars, M. I. (2023). Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics*, *13*(6), 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
- Costello, M. F., Misso, M. L., Balen, A., Legro, R. S., Bhattacharya, S., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2019). A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *59*(6), 867–873. <https://doi.org/10.1111/ajo.13051>
- Escobar-Morreale, H. F., Roldán-Valadez, E., Chacín-Bodereau, C., López-Yacó, Y., & San Miguel, G. (2020). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues. *Journal of Ovarian Research*, *13*(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00699-5>
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, *24*(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>
- Ghazeeri, G., Rahme, M., Fahed, M., Semaan, A. B., & Meshel, H. (2022). Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women. *Journal of Ovarian Research*, *15*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
- Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI), Perkumpulan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI), Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), Perhimpunan Dokter Spesialis Andrologi Indonesia (PERSANDI), & Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI). (2019). *Konsensus penanganan infertilitas* (Edisi ke-2). Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo.
- Kar, S., & Sanchita, S. (2015). Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Human Reproductive Sciences*, *8*(4), 197–201. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170373>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022, Mei 23). *Kemandulan (infertil): Stigma negatif pada wanita Indonesia*. https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/12/kemandulan-infertil-stigma-negatif-pada-wanita-indonesia
- Lord, J. M., Flight, I. H., & Norman, R. J. (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *327*(7421), 951–953. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7421.951>
- Maheshwari, A., Bell, J., Bhide, P., Brison, D., Bhattacharya, S., Burleigh, A., et al. (2017). Toward a standardization of live birth rate as an outcome measure for clinical trials in assisted reproduction: A consensus statement. *Fertility and Sterility*, *108*(2), 255–260.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.027>

- Naseem, H. S., Rehman, R., & Habib, S. (2021). Induction of ovulation. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 31(5), 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2021.02.004>
- Palomba, S., Orio, F., Falbo, A., Manguso, F., Russo, T., Cascella, T., Tolino, A., Carmina, E., Colao, A., & Zullo, F. (2005). Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4068–4074. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0110>
- Palomba, S., Santagni, S., & La Sala, G. B. (2015). Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: Current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 7, 745–763. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
- 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>
- Rajasekaran, K., Malhotra, N., Mahey, R., Khadgawat, R., & Kalaivani, M. (2021). Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: A double-blinded randomized controlled study. *Gynecological Endocrinology*, 38(2), 140–147. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1981282>
- Taheripanah, R., Kazemi, S. N., Taheripanah, A., & Fereidoonjah, S. (2024). A randomized controlled trial comparing pioglitazone and metformin prior to in vitro fertilization in polycystic ovary syndrome-associated infertile women: Impact on pregnancy rates. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(5), 2696–2701. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001816>
- Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E., & Balen, A. H. (2012). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub5>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L. J., et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L. J., ... & Norman, R. J. (2023). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS. *Human Reproduction*, 38(1), 14–29. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac049>
- Tso, L. O., Costello, M. F., Albuquerque, L. E. T., Andriolo, R. B., & Macedo, C. R. (2020). Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(12), CD006105. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.pub4>

- Unanyan, A., Pivazyan, L., Krylova, E., Eskin, A., Zakaryan, A., Sarkisova, A., & Ishchenko, A. (2022). Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS undergoing assisted reproduction: Systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 38(12), 1035–1046. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2136160>
- Wang, R., Mol, B. W., & Legro, R. S. (2023). Role of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(2), 98–109. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00301-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00301-9)
- Wang, J., Wang, B., Li, C., Meng, T., Liu, C., Chen, J., & Guo, Y. (2025). Evolving global trends in PCOS burden: A three-decade analysis (1990–2021) with projections to 2036 among adolescents and young adults. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1569694. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1569694>
- World Health Organization. (2023). *Infertility – Diagnosis and treatment*. World Health Organization. Retrieved July 26, 2025, from https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_3
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., et al. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>