

## Efektivitas Pemberian Metformin terhadap Perbaikan Manifestasi Klinis pada Pasien Sindrom Polikistik Ovarium

Maulani Nurmuji Atmapratiwi\*, Lelly Yuniarti, Ariko Rahmat Putra

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*napmaulani@gmail.com, lelly.yuniarti@gmail.com, arikorp@gmail.com

**Abstract.** Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder characterized by ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and the presence of polycystic ovaries. Metformin, which is an insulin sensitizer agent, is the most widely used therapy in the management of PCOS. This research aims to explore and analyze articles discussing the effectiveness of metformin in improving clinical manifestations in polycystic ovarian syndrome patients. This research is a Scoping Review of articles published in 2012-2022 from the Pubmed, Springer Link, ScienceDirect, and Taylor and Francis databases that meet the criteria of Population (women with PCOS), Intervention (administration of metformin), Comparison (therapy other than metformin), Outcome (improvement of ovarian dysfunction and size of polycystic features, improved fertility, reduced body weight, reduced insulin resistance, improved menstrual cycle, hyperinsulinemia, hyperandrogenism, and abnormal metabolic disorders), Study (randomized controlled trials). The PRISMA diagram method was used in this research. From the four databases, 7,389 articles were obtained, which were then screened according to the inclusion criteria, feasibility test, and critical review according to the Joanna Briggs Institute checklist, resulting in 11 articles. Based on the results of the analysis of 11 articles, 10 articles stated that single metformin therapy was superior in reducing BMI, waist circumference, blood glucose, HOMA index, and improving the menstrual cycle compared to myoinositol therapy, rosiglitazone, letrozole, oral contraceptive pills, clomiphene citrate, cupping fennel seeds, and ovaries. There is 1 article that states that metformin therapy can improve ovulatory dysfunction.

**Keywords:** *Contraception Pils, HOMA Index, Metformin.*

**Abstrak.** *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)* merupakan gangguan endokrin umum yang ditandai dengan disfungsi ovulasi, hiperandrogen, dan adanya polikistik pada ovarium. Metformin merupakan agen sensitizer insulin adalah terapi yang paling banyak digunakan dalam penatalaksanaan PCOS. Tujuan dari penelitian adalah untuk mengeksplorasi dan menganalisis artikel yang membahas efektivitas metformin terhadap perbaikan manifestasi klinis pada pasien *polycystic ovarian syndrome*. Penelitian ini merupakan *Scoping Review* artikel yang terbit tahun 2012-2022 dari *database Pubmed, Springer Link, ScienceDirect, dan Taylor and Francis* yang sesuai dengan kriteria dengan *Population* (wanita penderita PCOS), *Intervention* (pemberian metformin), *Comparison* (terapi selain metformin), *Outcome* (perbaikan disfungsi ovarium dan ukuran gambaran polikistik, perbaikan fertilitas, menurunkan berat badan, mengurangi resistensi insulin, memperbaiki siklus menstruasi, hyperinsulinemia, hiperandrogenisme, dan kelainan metabolisme abnormal), *Study (randomized controlled trials)*. Metode diagram PRISMA digunakan dalam penelitian ini, dari keempat database didapat 7,389 artikel yang kemudian dilakukan *skinning* sesuai dengan kriteria inklusi, uji kelayakan, dan telaah kritis sesuai dengan checklist *Joanna Briggs Institute* dihasilkan 11 artikel. Berdasarkan hasil analisis dari 11 artikel terdapat 10 artikel yang menyatakan bahwa terapi metformin tunggal lebih unggul dalam menurunkan BMI, lingkar pinggang, glukosa darah, HOMA indeks, dan memperbaiki siklus menstruasi dibandingkan dengan terapi myoinositol, rosiglitazone, letrozole, pil kontrasepsi oral, clomiphene citrate, bekam biji adas dan ovarium. Terdapat 1 artikel yang menyatakan bahwa terapi metformin dapat memperbaiki disfungsi ovulasi.

**Kata Kunci:** *Pil Kontrasepsi, HOMA Indeks, Metformin.*

## A. Pendahuluan

*Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) merupakan kelainan endokrinopati kompleks yang diderita sekitar 4–21% wanita usia reproduktif di seluruh dunia (1). Berdasarkan data World Health Organization (WHO), diperkirakan sekitar 116 juta wanita yang menderita PCOS atau sekitar 3,4% dari populasi wanita di seluruh dunia. Prevalensi PCOS di Indonesia sekitar 4–6% dialami wanita usia reproduktif. Penyakit ini ditandai dengan disfungsi ovulasi, hiperandrogen, adanya polikista pada ovarium dan kelainan metabolisme abnormal seperti insulin resisten, hiperinsulinemia, dan berat badan berlebih.

Kemudian berdasarkan konsensus Rotterdam, yang mengatakan bahwa untuk mendiagnosis PCOS harus meliputi adanya dua dari tiga ciri-ciri PCOS seperti berikut (2): Oligo, anovulasi, atau keduanya yaitu gangguan menstruasi, gejala klinis, biokimia, atau keduanya dari hiperandrogen, serta gambaran USG pada PCO berdasarkan penyebab lain dari gangguan menstruasi dan hiperandrogen seperti kongenital hyperplasia adrenal, tumor yang mensekresi androgen, dan sindrom cushing. Penemuan terbaru menyatakan bahwa kriteria diagnostik untuk morfologi PCO ultrasonografi terdapat 20 atau lebih folikel per ovarium dan lebih dari 10mL ketika menggunakan transvaginal ultrasound scan (3). Prevalensi PCOS di Indonesia sekitar 4-6% dialami wanita usia reproduktif menderita PCOS. Sekitar 75% wanita dengan infertilitas karena anovulasi disebabkan oleh PCOS (4).

Metformin merupakan terapi lini pertama PCOS yang dapat meningkatkan siklus ovulasi pada wanita dengan PCOS (5). Mekanisme aksi Metformin adalah meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi kadar androgen dengan menurunkan sekresi androgen dan *luteinizing hormone* (LH) dari ovarium dan hipofisis, serta meningkatkan produksi *sex hormone binding globulin* (SHBG) di hati (6)(7). Jika PCOS tidak tertangani dengan baik maka dapat menyebabkan komplikasi, seperti infertilitas, *multiple pregnancies*, keguguran, hipertensi, dislipidemia, diabetes, obesitas (8).

Terapi PCOS saat ini adalah dengan perubahan gaya hidup seperti latihan fisik, penurunan berat badan bagi wanita yang obesitas atau dengan akupuntur yang telah dilakukan di Cina untuk terapi PCOS. Selain itu, operasi bariatrik dapat dipertimbangkan ketika perubahan gaya hidup yang dilakukan selama lebih dari satu tahun gagal. Pada pasien yang tidak responsif terhadap terapi medis dapat dilakukan *Laparoscopic Ovarian Drilling* (LOD) (8)(9).

Beberapa obat selain metformin sering digunakan sebagai terapi PCOS seperti spironolactone untuk perbaikan hirsutisme dan jerawat (10). Letrozole untuk induksi ovulasi. Clomiphene citrate untuk menginduksi ovulasi pada wanita dengan PCOS. Pil kontrasepsi yang bertujuan untuk merangsang timbulnya siklus haid yang teratur. Selain itu, obat herbal digunakan sebagai terapi tambahan salah satunya yaitu kayu manis untuk mengatur siklus menstruasi, mengurangi berat badan pada wanita dengan PCOS (11). Penelitian-penelitian yang telah ada menunjukkan perbedaan efektivitas metformin pada pasien PCOS sehingga dibutuhkan studi literatur lebih lanjut. Tujuan *review* ini adalah untuk mengeksplorasi dan menganalisis artikel yang membahas efektivitas metformin terhadap perbaikan manifestasi klinis pada pasien *polycystic ovarian syndrome*.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: "Apakah terapi metformin efektif untuk perbaikan disfungsi ovarium dan ukuran gambaran polikistik yang membesar pada PCOS?" dan "Apakah terapi metformin efektif untuk perbaikan outcome sekunder pada pasien PCOS seperti perbaikan infertilitas, menurunkan berat badan pada wanita obesitas dengan PCOS, mengurangi resisten insulin, memperbaiki siklus menstruasi, hiperinsulinemia, hiperandrogenisme, dan kelainan metabolisme abnormal?". Selanjutnya tujuan penelitian ini diuraikan sebagai berikut:

1. Menilai efektivitas metformin untuk perbaikan disfungsi ovarium dan ukuran gambaran polikistik yang membesar pada PCOS.
2. Menilai efektivitas metformin terhadap *outcome* sekunder pada PCOS seperti perbaikan infertilitas, menurunkan berat badan pada wanita obesitas dengan PCOS, mengurangi resisten insulin, memperbaiki siklus menstruasi, hiperinsulinemia, hiperandrogenisme, dan kelainan metabolisme abnormal.

## B. Metodologi Penelitian

Penelitian menggunakan studi *scoping review* artikel dari database *Pubmed*, *Springer Link*, *ScienceDirect*, dan *Taylor and Francis* yang sesuai dengan kriteria dengan *Population* (wanita penderita PCOS), *Intervention* (pemberian metformin), *Comparison* (terapi selain metformin), *Outcome* (perbaikan disfungsi ovarium dan ukuran gambaran polikistik, perbaikan fertilitas, menurunkan berat badan, mengurangi resistensi insulin, memperbaiki siklus menstruasi, hyperinsulinemia, hiperandrogenisme, dan kelainan metabolisme abnormal), *Study (randomized controlled trials)*. Artikel penelitian yang telah diterbitkan dalam rentang waktu 2012-2022, artikel penelitian yang dapat diakses adalah full text, artikel berbahasa Inggris.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Setelah dilakukan uji kelayakan berdasarkan PICOS, didapatkan sebanyak 11 artikel yang sesuai dengan PICOS. Berdasarkan atas 11 artikel yang telah di-*review*, terdapat 10 artikel yang menyatakan bahwa pemberian metformin dikatakan dapat penurunan BMI, lingkaran pinggang, glukosa darah, HOMA indeks, dan memperbaiki siklus menstruasi. Pada penelitian Li Y, et al terbukti bahwa pemberian Metformin memberikan penurunan berat badan yang lebih besar. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan El-Sharkawy AA, et al. Pada tahun 2014 serta Tagliaferri V, et al. Pada tahun 2017 dimana didapatkan hasil bahwa penggunaan metformin dapat menurunkan berat badan (12)(13)(14).

Dari sejumlah sebelas artikel yang telah dieksplorasi, terdapat tiga di antaranya yang memberikan temuan seragam terkait pemberian metformin dan dampaknya terhadap penurunan *Body Mass Index* (BMI). Penelitian yang dilakukan oleh Tao T, et al. Pada tahun 2020 menarik perhatian dengan melibatkan 61 individu yang mengidap PCOS dan menjalani intervensi metformin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan penurunan signifikan pada nilai BMI, menciptakan gambaran yang konsisten dengan temuan sebelumnya. Penelitian oleh Tagliaferri V, et al. (14) ada tahun 2017 di Eropa, yang melibatkan subjek yang diberikan metformin selama enam bulan, juga memberikan hasil serupa dengan penurunan BMI yang tercatat. Faktanya, Ahmed A (13) dan tim pada tahun 2014 memberikan kontribusi penting dalam pemahaman ini dengan penelitian yang melibatkan 90 wanita yang menderita PCOS. Kelompok kedua, yang mendapatkan metformin sebagai intervensi, membuktikan efektivitasnya dalam mencapai penurunan BMI yang nyata. Temuan ini memberikan tambahan bukti dan konsistensi terkait dampak positif metformin dalam merespons masalah peningkatan berat badan yang sering kali terjadi pada individu dengan PCOS. Keseluruhan temuan ini, yang disatukan dari berbagai penelitian, menggambarkan bahwa pemberian metformin memainkan peran penting dalam mengurangi BMI pada individu yang mengalami PCOS (15)(16).

Dalam kajian beberapa artikel, terungkap bahwa metformin memiliki dampak yang signifikan terhadap penurunan kadar glukosa. Penelitian yang dilakukan oleh Shokrpour M, et al. Pada tahun 2019 di Iran terfokus pada 53 pasien PCOS berusia 18 hingga 40 tahun, mengungkapkan bahwa metformin tidak hanya memainkan peran penting dalam penurunan berat badan, tetapi juga melibatkan inositolphosphoglycan (IPG) yang mampu mengaktifkan enzim untuk mengendalikan metabolisme glukosa. Penelitian oleh El-Sharkawy AA, et al. pada tahun 2014 di Mesir memberikan dukungan tambahan, menunjukkan bahwa pemberian metformin selama 3 bulan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa. Di sisi lain, beberapa penelitian lain mengindikasikan bahwa penggunaan myoinositol juga dapat berkontribusi pada penurunan kadar glukosa darah puasa (13)(17). Penting untuk dicatat bahwa Abd Elgafor I. Pada tahun 2013 di Mesir melakukan penelitian yang melibatkan 146 pasien, yang dibagi menjadi dua kelompok. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat implikasi positif terkait penggunaan metformin dalam pengaturan kadar glukosa, memberikan landasan tambahan untuk pemahaman mendalam mengenai manfaat metformin dalam konteks ini (18).

Dua artikel memiliki hasil akhir yang sama dalam perbaikan siklus menstruasi yang dilakukan intervensi dengan pemberian metformin. Penelitian oleh Tiwari N, et al. Menyatakan bahwa pemberian metformin dengan olahraga dapat memperbaiki siklus menstruasi. Hal ini sejalan dengan penelitian Tagliaferri V, et al yang melakukan intervensi dengan pemberian

metformin selama 6 bulan menunjukkan hasil akhir yang lebih baik dalam memperbaiki siklus menstruasi. Sementara itu, hasil penelitian oleh Mokaberinejad R, et al. Pada tahun 2019 di Iran menyarankan bahwa intervensi menggunakan kombinasi bekam adas dan ovarium setelah 6 bulan memberikan hasil yang lebih baik dalam memperbaiki siklus menstruasi (14)(19)(20). Menegaskan bahwa hasil akhir dari ketiga penelitian ini mendukung pemahaman bahwa metformin, baik dalam kombinasi dengan aktivitas fisik atau dalam konteks intervensi lainnya, dapat menjadi solusi efektif dalam merespons perbaikan siklus menstruasi.

Mekanisme yang melandasi peningkatan dalam siklus menstruasi, sebagaimana ditemukan dalam penelitian ini, menyoroti peran yang signifikan dari metformin dan penggunaan teknik *cupping*. Metformin, yang terkenal karena kemampuannya menurunkan konsentrasi androgen dalam plasma, terbukti menjadi elemen kunci dalam merespons gangguan siklus menstruasi pada individu dengan PCOS. Melalui regulasi hormon androgen, metformin menciptakan lingkungan hormonal yang mendukung perbaikan siklus menstruasi, memberikan solusi yang berpotensi efektif untuk tantangan kesehatan reproduksi yang dihadapi oleh individu dengan PCOS. Sementara itu, penerapan teknik *cupping* turut menjadi elemen yang menarik untuk dipertimbangkan dalam konteks perbaikan siklus menstruasi. *Cupping*, yang diyakini memiliki efek positif pada sirkulasi darah dan struktur pembuluh darah, membuka ruang untuk penjelasan yang lebih dalam. *Cupping* dapat mengadaptasi diri dengan aliran dalam pembuluh darah, menciptakan perubahan dalam biomedis kulit, dan secara efisien mengurangi tingkat inflamasi. Semua mekanisme ini secara kolektif berkontribusi pada pemulihan siklus menstruasi yang terganggu. Lebih lanjut, *cupping* juga memiliki dampak positif terkait suplai darah ke organ reproduksi, khususnya uterus dan ovarium. Peningkatan sirkulasi darah pada area ini dapat memfasilitasi fungsi optimal, mendukung perbaikan siklus menstruasi, dan memberikan dasar fisiologis untuk hasil yang diamati dalam penelitian ini. Dengan demikian, gabungan efek metformin dalam menyeimbangkan hormon dan kemampuan *cupping* dalam meningkatkan sirkulasi darah membentuk sinergi yang mungkin memberikan solusi holistik atau menyeluruh dalam mengatasi ketidaknormalan siklus menstruasi pada individu dengan PCOS. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, 1 artikel menyatakan tidak adanya perbedaan bermakna dalam regulasi siklus menstruasi, ovulasi, maupun kehamilan (18).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tiwari N, et al. Pada tahun 2018, ditemukan bahwa penggunaan metformin memiliki dampak yang signifikan terhadap penurunan HOMA indeks. Analisis mendalam terhadap data menunjukkan bahwa pemberian metformin secara konsisten terkait dengan penyesuaian yang nyata dalam nilai HOMA indeks, menandakan efektivitas substansialnya dalam mengelola respons insulin pada subjek penelitian. Penelitian ini memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme aksi metformin dalam merespons kondisi insulin, yang penting untuk kesehatan metabolisme. Temuan ini memperkuat dasar pengetahuan terkait peran metformin dalam mengoptimalkan indeks HOMA, suatu parameter yang mencerminkan sensitivitas insulin dan resistensi insulin pada tingkat sel. Implikasi ini memberikan landasan yang lebih kokoh untuk memahami manfaat metformin dalam konteks manajemen kondisi yang berkaitan dengan gangguan metabolisme insulin. Sejalan dengan penelitian Tiwari N, et al penelitian yang dilakukan oleh El-Sharkawy AA, et al. pada tahun 2014 di Mesir juga menyuguhkan temuan yang sama dengan hasil sebelumnya. Penurunan HOMA indeks pada subjek penelitian di Mesir memberikan tambahan bukti terkait dampak positif metformin dalam mengoptimalkan respons insulin. Penelitian ini, dengan demikian, menguatkan konsistensi dan validitas temuan terkait peran metformin dalam mencapai penurunan yang signifikan pada indeks HOMA. Kedua penelitian ini bersama-sama memberikan kontribusi berharga dalam pemahaman ilmiah tentang efek metformin terhadap HOMA indeks dan strategi pengelolaan resistensi insulin serta kondisi terkaitnya (13)(19).

Dalam eksplorasi dampak metformin terhadap pengurangan lingkaran pinggang pada individu dengan PCOS, dua penelitian terkemuka memberikan wawasan yang kaya dan konsisten. Penelitian pertama, yang dilakukan oleh Li Y, et al. pada tahun 2020 di Cina, menitikberatkan pada wanita obesitas dengan PCOS yang mengalami resistensi insulin sebelum menjalani terapi metformin. Hasil temuan menunjukkan penurunan yang signifikan pada lingkaran pinggang, mencerminkan perubahan yang tidak hanya disebabkan oleh peningkatan sensitivitas

insulin melainkan juga oleh perubahan gaya hidup yang diterapkan oleh subjek penelitian. Adanya intervensi metformin sebagai pemicu penurunan lingkaran pinggang memberikan konteks yang menarik, menggambarkan keterkaitan antara efek farmakologis substansi tersebut dan adaptasi gaya hidup. Peningkatan sensitivitas insulin tampaknya memainkan peran sentral dalam penurunan ini, menciptakan landasan bagi pemahaman lebih dalam tentang mekanisme aksi metformin dalam merespons PCOS. Penelitian kedua, yang dilakukan oleh Tiwari N, et al. pada tahun 2018 di India, menyokong temuan sebelumnya dengan hasil serupa terkait penurunan lingkaran pinggang pada individu dengan PCOS setelah pemberian metformin. Konsistensi hasil ini memberikan validitas tambahan terhadap pengaruh positif metformin dalam mengelola parameter antropometri (12)(19).

Secara menyeluruh, temuan dari kedua penelitian ini menyuguhkan gambaran yang komprehensif tentang dampak metformin terhadap penurunan lingkaran pinggang pada individu dengan PCOS. Analisis mendalam mengenai perubahan sensitivitas insulin, modifikasi gaya hidup, seperti halnya dengan berolahraga dimana disebutkan dalam beberapa literatur yang direferensikan oleh penelitian Tiwari N, et al. pada tahun 2018 di India, dapat memberikan pemahaman yang lebih luas mengenai efek metformin terhadap pendekatan terapeutik lain pada PCOS (19). Penelitian ini masih memiliki keterbatasan seperti tidak melakukan metaanalisis dalam bentuk sub grup untuk tiap tipe penelitian.

#### D. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian metformin pada pasien PCOS terbukti dapat menurunkan berat badan dan lingkaran pinggang pada wanita obesitas dengan PCOS, mengurangi resisten insulin, glukosa darah, HOMA indeks, memperbaiki siklus menstruasi, hiperinsulinemia, hiperandrogenisme, dan kelainan metabolisme abnormal. Di sisi lain, pemberian metformin menunjukkan terdapat perbaikan disfungsi ovulasi, tidak adanya hasil yang dapat memperbaiki ukuran gambaran polikistik pada PCOS yang diulas pada 11 artikel.

#### Acknowledge

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Perpustakaan Fakultas Kedokteran yang telah menyediakan saran yang telah mengakses artikel dari database yang digunakan dalam penelitian ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Erratum: Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1-1.
- [2] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Jan 2004;81(1):19-25.
- [3] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-1618.
- [4] Santoso B. Sindroma Ovarium Polikistik: Problem Reproduksi dan Tantangannya Terkait Dengan Gaya Hidup Perempuan Indonesia. 2014.
- [5] Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
- [6] Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2017;60(9):1656-1661.
- [7] Rababa'h AM, Matani BR, Ababneh MA. The ameliorative effects of marjoram in dehydroepiandrosterone induced polycystic ovary syndrome in rats. *Life sciences*. 2020;261:118353.
- [8] Artini PG, Obino MER, Sergiampietri C, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary

- syndrome. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2018;13(2):87-98.
- [9] Jelodar G, Masoomi S, Rahmanifar F. Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2018;21(6):645.
- [10] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-4245.
- [11] Hajimonfarednejad M, Nimrouzi M, Heydari M, Zarshenas MM, Raei MJ, Jahromi BN. Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2018;32(2):276-283.
- [12] Li Y, Tan J, Wang Q, Duan C, Hu Y, Huang W. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. Jan 2020;113(1):197-204.
- [13] El-Sharkawy AA, Abdelmotaleb GS, Aly MK, Kabel AM. Effect of metformin on sleep disorders in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2014;27(6):347-352.
- [14] Rizky M, H. Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) yang Tumbuh di Daerah Cianjur Menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) [Internet]. Vol. 1. 2023. Available from: <https://journal.sbpublisher.com/index.php/pharmacomedic>
- [15] Tagliaferri V, Romualdi D, Immediata V, et al. Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. May 2017;86(5):725-730.
- [16] Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 8 2021;106(3):e1420-e1432.
- [17] Al-Zubeidi H, Klein KO. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul 2015;28(7-8):853-858.
- [18] Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(5):406-411.
- [19] Abd Elgafor I. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with bilateral ovarian drilling in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. Jul 2013;288(1):119-123.
- [20] Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2019;234:149-154.
- [21] Mokaberinejad R, Rampisheh Z, Aliasl J, Akhtari E. The comparison of fennel infusion plus dry cupping versus metformin in management of oligomenorrhoea in patients with polycystic ovary syndrome: a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol*. Jul 2019;39(5):652-658.