
**REPRESENTATION OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IN THE DAILY
WORK OF PRIMARY HEALTH CARE**

Gjorgji Shumanov, Ph.D

Faculty of Medical Sciences at the University "Goce Delchev" – Stip, gorgi.sumanov@ugd.edu.mk

Mirjana Grumbareva

Faculty of Medical Sciences at the University "Goce Delchev" – Stip, Mirjana.grumbarova
@student.ugd.edu.mk

Gordana Panova, Ph.D

Faculty of Medical Sciences at the University "Goce Delchev" – Stip, gordana.panova@ugd.edu.mk

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) connects several symptoms, which more or less reduce the quality of life of the women. The etiology is unknown, but there are several theories about the origin and pathogenesis of the symptoms. **Objects of work:** To analyze whether and how the diagnosis of PCOS is frequent in the last 5-6 years, display of symptoms which are often the reason for the first visit to the doctor, on what age those symptoms are recognized as a problem and not as a part of normal development, outlining long-term risks and threats syndrome brings. **Methods and materials of work:** Descriptive method was chosen for this research, with a retrospective analysis. There were selected three gynecological clinics two in Radovish and one in Strumica. **Results:** Patients with PCOS include 0.57 of the total number of patients. Most of them are 20 to 24 years old (47.8%). 40% of them were diagnosed in age of 22 and 23. The most common symptom is disturbed menstrual cycle (with or without acne and hirsutism) in 60% of patients. Peak diagnosis is in 2015 with 17 diagnosed patients. In the last two years (2014 and 2015) were diagnosed 36% of Strumica's patients and 57% of Radovish's patients. 81% of all patients are treated with oral contraceptives. **Conclusion:** It is necessary to talk with patients to underline the importance of changing life - style, the importance of appropriate treatment and regular controls in preventing long-term risks - diabetes, endometrial cancer, sterility.

Keywords: hormonal imbalance, hirsutism, acne, infertility, oral contraceptives.

**ЗАСТАПЕНОСТ НА ПОЛИЦИСТИЧЕН ОВАРИЈАЛЕН СИНДРОМ ВО
СЕКОЈДНЕВНАТА ПРАКСА НА ПРИМАРНАТА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА**

Проф. д-р Ѓорѓи Шуманов

Медицински факултет, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Македонија

Мирјана Грумбарева

Медицински факултет, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Македонија

Проф. д-р Гордана Панова

Медицински факултет, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Македонија

Апстракт: Синдром на полицистични јајници (PCOS – polycystic ovary syndrome) поврзува неколку симптоми кои го намалуваат квалитетот на животот на засегнатите жени. Постојат повеќе теории за механизмот на настанување и патогенезата на заболувањето. Етиологијата се'уште е непозната.

Цели на истражувањето: Да се направи анализа на застапеноста на полицистичниот оваријален синдром во секојдневната пракса на примарната здравствена заштита во периодот од 2006 - 2015 година. **Материјали и методи:** Во реализација на поставените цели применет е дескриптивниот епидемиолошки метод. Анализирани се податоците за PCOS од две гинеколошки мбуланти од Радовиш со вкупно 6449 и една гинеколошка амбуланта од Струмица со 5934 пациентки. За анализа на обработените податоци, употребени се соодветни статистички методи, а добиените резултати се прикажани табеларно и графички. **Резултати:** Пациентките со PCOS опфаќаат 0,57% од вкупниот број на пациентки. Најголем дел се од 20 до 24 години 47,8%. Кај 40% од сите нив дијагнозата е поставена на 22 и 23 години. Најчест симптом е нарушен менструален циклус (со или без акни и хирзутизам) кај 60% од пациентките. Пикот на дијагноза е во 2015 година со дијагностицирани 17 пациентки. Во последните две години (2014 и 2015) се дијагностицирани 36% од струмичките и 57% од радовишките пациентки. 81% од нив се третираат со орални контрацептивни средства. **Заклучок:** Синдром на полицистични јајници е здравствен проблем на женската популација, но кој

се наметнува и како актуелен здравствен проблем, на кој треба да се мисли и соодветно да се решава. Рационално решавање на овој здравствен проблем е можно преку ефикасна примарна и секундарна превенција на многу здравствени проблеми на жените, а особено на тешките компликации како што се: дијабет, ендометријален карцином и стерилитет.

Клучни зборови: хормонален дисбаланс, хирзутизам, акни, стерилитет, орални контрацептивни средства.

1. ВОВЕД

Синдром на полицистични јајници (PCOS – polycystic ovary syndrome) е еден од поголемите гинеколошки и воопшто здравствени проблеми помеѓу младите жени и девојки во денешницата, кој за жал станува се почест. Овој синдром поврзува неколку симптоми од кои сите, помалку или повеќе го намалуваат квалитетот на животот на засегнатите жени. Етиологијата е непозната, но постојат повеќе теории за настанување и патогенеза на симптомите. Во минатото не е обратено посебно внимание на овие симптоми. Не постојат постари трудови, статии и статистички анализи. Затоа во поново време интензивно се проучуваат промените. Со оглед на разновидноста на симптомите и патогенезата, PCOS претставува предмет на повеќе медицински специјалности – гинекологија, интерни болести и ендокринологија, кожни болести, епидемиологија, фармакологија, психијатрија и психотерапија.

Почетокот на истражувањата поврзани со овој синдром датира од 1935 година. Во тоа време американските гинеколози Irving Stein и Michael Leventhal откриле поврзаност помеѓу менструалните нарушувања, хирзутизмот и дебелината. Од тогаш жените со овие симптоми се воделе со дијагноза - синдром на Штајн и Левентал. Подоцна истите лекари откриле нова поврзаност помеѓу сите овие симптоми и присуство на двострани полицистични јајници. Своето истражување го продолжиле со двострана ресекција на овариумите кај неколку пациентки. Воглавно тоа биле жени со нарушен менструален циклус и проблеми со зачнување. Кај нив со двострана ресекција била отстранета по половина од секој овариум. Кратко време по интервенцијата, кај пациентките се нормализирал циклусот и успеале да зачат. Овој терапевтски ефект Штајн и Левентал го објасниле со тоа што констатирале дека со отстранување на задебелената капсула на овариумот, се приближуваат фоликулите до површината и се олеснува овулацијата. Прецизниот механизам кој е одговорен за подобрување на симптомите, при отстранување или уништување на ткиво од овариумите не е јасен.

Врз основа на патолошката анализа на примероците од отстранети овариуми докторите Штајн и Левентал го докажале примарното нарушување, жариштето од кое потекнуваат симптомите и дотогашниот синдром кој ги носел нивните имиња, го нарекле полицистично заболување на овариумите. Подоцнежните истражувања клинички, хормонални, метаболни истражувања откриваат мултиплина патологија и комплексна клиничка слика. Затоа е воведен изразот – синдром на полицистични јајници, кој укажува на хетерогеноста на нарушувањето.

Постојат истражувања поврзани со овој синдром, но сепак не доволни, земајќи ја во обзир разликоста на клиничката слика. Се истакнува откритието на доктор Бургхен и неговите колеги во 1980 година. Тој ја докажал поврзаноста на PCOS со инсулинската резистенција и хиперинсулинемија. Подоцна била потврдена во повеќе научни трудови.

Еден од сигурните симптоми кои укажуваат на инсулинска резистенција е acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans претставува појава на задебелена, пигментирана, кадифена кожна промена. Може да се појави на вулвата, под аксилите, над нухалниот дел на вратот, под дојките и на внатрешната страна на натколеницата. (Хуанг, Гибсон, Петерсон, 2011)

2. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

На табела број 1 и 2 (6) и графикон број 1 (5) и 2 (6) прикажан бројот на пациентки со дијагностициран PCOS, во двете гинеколошки амбуланти од Радовиш и гинеколошката амбуланта од Струмица, во периодот од 2006 - 2015 година.

Од 2006 до 2015 се забележува ретко дијагностицирање на синдромот во гинеколошките амбуланти од Радовиш. Се работи за еден до два или ниту еден случај годишно. Но веќе во 2013 и 2014 кога се забележани по пет пациентки и достигнува врв последната измината година – 2015, кога има дијагностицирано 8 пациентки (34,7%) од вкупниот број. Слична е состојбата и во Струмица. Табелата број 6 и графикон број 8 го прикажуваат растот на кривата на дијагностицирање PCOS во примарната здравствена заштита. Првиот поголем врв е во 2011 година со дијагностицирани 6 пациентки, потоа 2014 година со дијагностицирани 8, а максимумот и овде е достигнат последната година со 9 пациентки (18,7%). Првата амбуланта има 13

Twelfth International Scientific Conference
KNOWLEDGE WITHOUT BORDERS
 31.3-2.4.2017, Vrnjacka Banja, Serbia

пациентки со PCOS (0.38%), втората има 10 пациентки (0.32%), третата 48 (0.80%). Три од пациентките во Струмичката амбуланта се роднински поврзани – сестри. Две од нив – роднини од прво колено и неколку што дале податок за појава на оваријални цисти кај мајка, баба, тетка, и PCOS кај братучетки од прво и второ колено - што сведочи во корист на хипотезата дека PCOS има наследна основа.

Вкупно 71 пациентка има PCOS во трите амбуланти, од 12 386 регистрирани пациентки (0,57%). Процентите на првите две се речиси идентични, додека на третата амбуланта е нешто повисок – приближно за 0,40%. Вкупниот број на пациентки е 12 386, а пациентките со PCOS се 71, што опфаќа 0,57%.

Табела 1. Пациентки со PCOS од Радовиш и Струмица во периодот од 2006 до 2015 година

ГОДИНА	PCOS- Радовиш	PCOS- Струмица
2006	2	2
2007	0	3
2008	1	2
2009	0	4
2010	1	3
2011	1	6
2012	0	5
2013	5	6
2014	5	8
2015	8	9

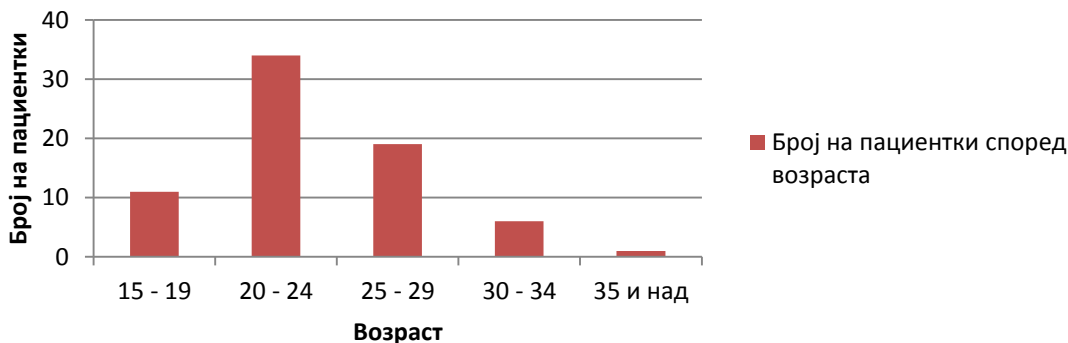


Графикон 1. Пациентки со PCOS од Радовиш и Струмица во периодот од 2006 до 2015 година

Табела 2. Возрасна дистрибуција на пациентките со PCOS

Возрасна група	Број на пациентки
15 – 19	11 (15,4%)
20 – 24	34 (47,8%)
25 – 29	19 (26,7%)
30 – 34	6 (8,4%)
35 и над	1 (1,4%)

Од овие 71 пациентка со PCOS најбројни се оние кои во моментот на собирање на податоци имаат од 20 до 24 години, речиси половина од вкупно запишаните (47,8%), потоа оние кои имаат од 25 до 30 години. Во овој момент нема пациентки постари од 35 години (најстарата има 35), кои земаат терапија. Тие имаат подобрена клиничка слика како резултат на долгорочно лекување.



Графикон 2 Возрасна дистрибуција на пациентките со PCOS

Бидејќи PCOS има сложена и разновидна клиничка слика, една од целите беше да се добие застапеноста и честотата на симптомите. Секоја од пациентките е посебен случај, со различна комбинација на симптоми. Некои од симптомите се прекриени при првата посета на гинеколог, на пример девојка која се јавува поради нередовен циклус, зголемувањето на тежината не го поврзува со тоа и не го пријавува како симптом. Хирзутизам од низок степен во некои култури и кај различни конституции на тело може да се смета како нормална појава. Обично пациентките се јавуваат доцна на лекар и повеќето од симптомите кои го карактеризираат овој синдром се веќе изразени.

Табела 3. Клиничка слика на пациентките со PCOS во Радовиш

Клиничка слика	Број на пациентки
Тешкотии со забременување (редовен циклус)	2
Тешкотии со забременување и олигоменореја	1
Тешкотии со забременување и хирзутизам	1
Секундарна аменореја/олигоменореја	3
Секундарна аменореја/олигоменореја и хирзутизам	3
Секундарна аменореја/олигоменореја и обезитет	5
Секундарна аменореја/олигоменореја и акни	1
Акни	5
Акни, хирзутизам и алопеција	1
Хирзутизам и обезитет	1

Во табела 2 комплетно се анализирани сите комбинации на симптоми – сите клинички слики кои биле пријавени во тек на прегледот на кој е дијагностициран PCOS, кај пациентките од Радовиш. Оваа табела е направена со цел да се прикаже разновидноста на симптоматологијата на PCOS и во кои се форми тој може да се јави. Овде не влегува наодот на физикален или ултразвучен преглед. Поради поголемиот број на пациентки и нецелосно потполнување на делот за анамнеза од здравствените картони, овој дел од истражувањето е оневозможен за пациентките од Струмица. Иако првичната цел на оваа табела беше само дескриптивно а не статистичко прикажување на симптоматологијата, се доби податок за мало отстапување. Две најчести клинички слики и анамнестички податоци биле само акни без други тегоби (5 пациентки) и

Twelfth International Scientific Conference
KNOWLEDGE WITHOUT BORDERS
 31.3-2.4.2017, Vrnjacka Banja, Serbia

комбинација на олигоменореја/секундарна аменореја со зголемена телесна тежина (5 пациентки). По 3 пациентки пријавиле нарушен циклус со хирзутизам и само нарушување на менструалниот циклус - што е наспроти многуте тези дека нерегуларен циклус е прв симптом на PCOS.

Во табела број 3 бројчано и графички е прикажан распоред на секој симптом поединечно кај пациентките од Радовиш, како резултат на детална анализа на секоја пациентка поединечно. Ова е направено со цел да се види зачестеноста на секој од симптомите, независно од останатата клиничка слика. При тоа е добиен податок дека најчест симптом е нерегуларен менструален циклус – олигоменореја и секундарна аменореја кој е забележан кај вкупно 14 од 23те пациентки, со или без други од симптомите на синдромот. Потоа се акните – кај 9 пациентки а најмалку застапен симптом е алопеција кај само 1 од нив. Отежнато забременување, повторно спротивно од досегашните тврдења, се јавува кај 4 пациентки и тоа кај две од нив е

Табела 4. Зачестеност на симптомите кај пациентките со PCOS од Радовиш

Симптоми	Број на пациентки
Тешкотии со забременување	4
Секундарна аменореја / олигоменореја	14
Акни	9
Хирзутизам	5
Алопеција	1
Обезитет	5

наведен како спореден симптом со олигоменореја и хирзутизам, а само кај две е причина за посета на гинеколог.

Од амбулантата во Струмица, анализирајќи ја клиничката слика се добиени следниве резултати: 28 (58,3%) од пациентките се јавиле кај матичен гинеколог поради нарушување на менструален циклус, соодветно на тоа, дел од нив (кои подолг или пократок период се омажени) и тешкотии со забременување, со помалку или повеќе изразени симптоми на хиперандрогенизам; 16 (33,3%) се јавиле поради клиничка слика на хиперандрогенизам (акни, хирзутизам, зголемена телесна тежина – машки тип на обезитет, алопеција) без пореметување на циклусот; 4 (8,3%) пациентки како главен проблем пријавиле стерилитет, притоа со нормален менструален циклус.

Табела 5. Поделба на пациентките со PCOS од струмичката гинеколошка амбуланта, врз основа на клиничката слика

Клиничка слика	Број на пациентки
Нарушен менструален циклус – олигоменореја, секундарна аменореја, со симптоми на хиперандрогенизам	28 (58,3%)
Хиперандрогенизам – акни, хирзутизам, алопеција, андроген тип на обезитет	16 (33,3%)
Тешкотии при забременување, без пореметување на менструален циклус	4 (8,3%)

Најмалку од нив – по една се дијагностицирани на 25 и 28. На најрана возраст – 16 години има 3 пациентки дијагностицирано. Со ова се потврдува тезата дека симптомите почнуваат да претставуваат проблем во периодот од 20 до 24 години. Се дотогаш дел од нив се сметаат како дел од пубертетот.

Иако неколку од пациентките се мигрирани во град или студентки, поделбата се однесува на тоа каде го поминале детството и поголемиот дел од досегашниот живот. Добиен е податок дека 18 (78,2%) од нив живеат во град, спрема 5 (21,7%) кои живеат во село.

Најголем дел од пациентките се дијагностицирани на возраст од 22 и 23 години (4 и 5 пациентки од Најмалку од нив – по една се дијагностицирани на 25 и 28. На најрана возраст – 16 години има 3 пациентки

Twelfth International Scientific Conference
KNOWLEDGE WITHOUT BORDERS
31.3-2.4.2017, Vrnjacka Banja, Serbia

дијагностицирано. Со ова се потврдува тезата дека симптомите почнуваат да претставуваат проблем во периодот од 20 до 24 години. Се дотогаш дел од нив се сметаат како дел од пубертетот.

Иако неколку од пациентките се мигрирани во град или студентки, поделбата се однесува на тоа каде го поминале детството и поголемиот дел од досегашниот живот. Добиен е податок дека 18 (78,2%) од нив живеат во град, спрема 5 (21,7%) кои живеат во село.

Времетраењето на лекување не е забележано, бидејќи е долготрајно - кај секоја повеќе од шест месеци. Од сите овие 71 пациентка, за само 6 е побарано преглед и мислење од специјалисти и субспецијалисти, во секундарно и терциерно здравствено ниво. Тие имаат ординирано терапија од ендокринолог – Metformin – антидијабетик, insulin sensitizer. Овие 6 пациентки се дијагностицирани во последниве две години, релативно млади 16 – 20 години и обезни. 7 од пациентките немаат терапија дел поради нивна желба, дел се моментално во прекин по некој од хормоналните таблети.

Најголем дел 81% од пациентките се на орална контрацептивна терапија. Многу мал дел од нив се праќаат на ендокринолог. Но самиот податок што воопшто започнале гинекологите да ги согледуваат вистинските ризици на синдромот, укажува за нивното напредување во научните истражувања. Се забележува дека clomifene citrate – класичен лек за индукција на овулација не е застапен меѓу терапијата. Порано, кога сеуште не бил дефиниран PCOS, бил користен. Денес се користи во секундарни и терциерни нивоа на здравствените организации. Гинекологите со помош на кои беше сработен овој труд велат дека е премногу ризичен лек. Негово ординирање бара постојана обсервација и ултразвучна контрола.

Полицистичен оваријален синдром е релативно нов за науката. Многу малку научни трудови го обработуваат. Се работи за синдром, а не болест, кој има повеќе потенцијални етиолошки фактори, со различна клиничка експресија. Нема релевантни статистички податоци бидејќи не се пријавува во центрите за јавно здравје. Повеќето трудови кои се достапни во научните списанија се стари и се однесуваат најмногу на добивање соодветна терапија.

Хирзутизмот кој се појавил како нарушување кај пациентките со абнормален циклус, како и гојазноста за прв пат поставува прашање за можно нивно поврзување. Во САД 70% од пациентките со PCOS имале хирзутизам. Во Јапонија овој процент е значително помал 10 – 20% (Barni, 2007). Во овој случај хирзутизам се јавува сигурно кај 21 од вкупно 71 пациентка што претставува 30%. Кај останатите не е пријавен како симптом, што може да се должи на понизок степен на експресија. Овие податоци одат во прилог на тезата дека во експресијата на симптомите има географско влијание. Авторот Барни О. со соработниците смета дека жените од Азија немаат изразен хирзутизам, додека жените од САД имаат поголема предиспозиција. Како се оди кон исток така се намалува процентот на хирзутизам кај жените со PCOS.

Хуанг, Гибсон, Петерсон (2011) докажале дека секојдневната употреба на спиринолактон за 6 месеци ги намалува симптомите на хиперандрогенизам кај 70 – 80% од пациентките. Кај 60% е воспоставен нормален, регуларен менструален циклус. Додека овде во трите амбуланти не е забележана ниту една пациентка со назначена терапија – спиринолактон. Истите автори направиле студија со две контролни групи. Едната група била третирана со метформин а другата група со плацебо. Било докажано дека монотерапијата со метформин ја зголемила стапката на овулација за 3,9 пати во споредба со плацебо групата. Друга група потоа била третирана со комбинација од метформин и кломифен цитрат. Кај нив стапката на овулација била 4,4 пати поголема од онаа група која била поставена на монотерапија со метформин.

Во друга студија изработена на Универзитетот во Јужна Калифорнија, тие ја обработуваат тезата дека жените со PCOS имаат зголемен ризик од спонтан абортус. 68 од жените биле третирани со метформин во текот на бременост и кај нив биле регистрирани 6 спонтани абортуси. Спротивно на тоа 31 трудница со PCOS не биле третирани со метформин. Кај нив имало 13 неуспешно завршени бремености. Се смета дека метформинот ги зголемува концентрациите на имуномодулатори кои имаат заштитно дејство врз плодот - IGFBP1 (инсулински growth фактор врзувачки протеин 1) и гликоделин. Наспроти сите овие трудови за метформин и неговите позитивни ефекти, неговата застапеност во групата испитанички на овој труд е кај 8,4% односно кај 6 од 71 пациентка. Дава надеж тоа што овие пациентки се скоро дијагностицирани и испратени на ендокринолог што сведочи за почеток на свесност за синдромот кај матичните гинеколози.

Барни направил истражување со група од 112 жени со PCOS од повеќе места во Њу Јорк, кои биле третирани против стерилитет. Тие биле лекувани со кломифен цитрат, но неуспешно. Сите 112 биле упатени на лапароскопска оваријална дијатермија. Просечното време на оплодување е 10,2 месеца. За 12 месеца 54% од нив забремениле, за 18 месеци 68%, за 24 месеци по операцијата фертилизација настапила кај 82% од жените. Во ова истражување се прикажани 8 жени со тешкотии при забременување. Ниту една од нив не е

Twelfth International Scientific Conference
KNOWLEDGE WITHOUT BORDERS
31.3-2.4.2017, Vrnjacka Banja, Serbia

упатена на понатамошно иследување на секундарно или терциерно ниво, за да биде третирана соодветно. Наместо тоа, тие во примарната здравствена заштита биле третирани само со орални контрацептивни средства.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на добиените резултати од мојата студија, можат да се донесат следниве заклучоци:

- Полицистичниот оваријален синдром претставува сериозно заболување на женската популација во Радовиш и Струмица;
- зафаќа помалку од 1% од регистрираните пациентки во сите три амбуланти, но овој процент не е одраз на вистинската состојба. Во прилог на предходната констатација е фактот дека дијагностицирањето е зачестено во последните две години (2014 и 2015), во Струмица - 36%, во Радовиш 57% од вкупно дијагностицираните;
- најчест пријавен симптом е нарушен менструален циклус – кај 28 од струмичките пациентки (58%) и кај 14 од радовишките (61%);
- почесто се јавува кај девојки кои живеат во урбана средина, односно 78%;
- има различна клиничка експресија, но најтипични симптоми се промени во менструалниот циклус, акни, хирзутизам;
- најголемата група пациентки кои во моментот на истражувањето се под терапија припаѓаат на возрастната група 20 – 24 години, вкупно 34 пациентки или 47,8%, а лекувањето во нашата примарна заштита е сведено на најголем дел на примена на орални контрацептивни средства 81%;
- сосема мал дел од пациентките се упатени на ендокринолог, поради спречување на долгорочни ризици 8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anchevski A. Petrova N. Petrov A “Dermatovenerologija” Kultura – Skopje, 2002
2. Barni O. R. Shust Dj. D. Jao M. V. M. “Berek and Novak’s gynecology” 14th edition 2007, мак издание 2011 Табернакул
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis *Endocr Rev* 1997; 18:774-800 copyright 1997 by the Endocrine Society
4. Gamulin S. Marushich M. Vrbanc D. “Patofiziologija” Medicinska naklada, Zagreb - 2005
5. Georgievski D. Hristova Gj. N. Kargovska K. A. Kometi P. K. “Anatomija na chovekot - karlica” Prosvetno delo, 1993 – Skopje
6. Huang I. Gibson M. Peterson M. K. “Berek and Novak’s gynecology” 14th edition 2007, мак издание 2011 Табернакул
7. Kronenberg M. H. MD, Melmed Sh. MD, FRCP, Polonsky S. K. MD, Reed Larsen P. MD, FACP, FRCP “Williams textbook of endocrinology” 11th edition 2008, мак издание 2012 Табернакул
8. Legro S. R. Barnhart X. H. “Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome” – *New England Journal of Medicine* 2007; 356:551-566, February 8, 2007
9. Legro S. R. Brzyski G. R. “Letrozole versus Clomiphene for Infertility in Polycystic Ovary Syndrome” – *New England Journal of Medicine* 2014; 371:119-129, July 10, 2014
10. Micova A. “Sindrom na policistichni jajnici, klinicko – biohemiski parametri za negova potvrda i sledenje na terapijata” – specijalisticki trud, Univerzitet “Goce Delchev” Fakultet za medicinski nauki, Shtip - 2012
11. Milenkovich T. “Policistichen ovarijalen sindrom” – avtorizirani predavanja za interna upotreba, Univerzitet “Goce Delchev”, Fakultet za medicinski nauki, Shtip – 2014
12. Milovancheva P. M. “Sindrom na policistichni jajnici” – avtorizirani predavanja za interna upotreba, Univerzitet “Goce Delchev”, Fakultet za medicinski nauki, Shtip – 05. 2013
13. Mladenovich D. Mladenovich B. Z. Mladenovich M. A. “Ginekologija i akusherstvo”, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd - 2008
14. Nestler E. J. “Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome” – *New England Journal of Medicine* 2008; 358:47-54, January 3, 2008
15. Vigersky A. R. Mehlman J. “Treatment of Hirsute Women with Cimetidine – A Preliminary Report” *New England Journal of Medicine* 1980, 303:1042, October 30, 1980