

תסמונת השחלות הפוליציסטיות

הוכן על-ידי:

פרופ' אריאל וייסמן

ד"ר אריק כהנא

ד"ר דבורה באומן

ד"ר מתן אלעמי-סוזין

בשם:

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)

החברה הישראלית לגינקולוגיה של ילדות ומתבגרות

האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

נייר עמדה מספר 206

מהדורה ראשונה

יולי 2025

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

הוכן על-ידי:

פרופ' אריאל וייסמן (איל"ה)

ד"ר אריק כהנא (איל"ה)

ד"ר דבורה באומן (החברה הישראלית לגינקולוגיה של ילדות ומתבגרות)

ד"ר מתן אלעמי-סוזין (החברה הישראלית לגינקולוגיה של ילדות ומתבגרות)

נדון נערך ואושר ע"י ועדת ניירות העמדה של איל"ה 18.5.2022.

אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב- 27.7.22.

הגדרה

ההגדרה אשר אומצה באופן נרחב והמקובלת כיום, התקבלה בפגישת הקונצנזוס ESHRE/ASRM שנערכה ברוטרדם בשנת 2003:

קיום שניים משלושת התנאים הבאים מספיק לאישור האבחנה:

חוסר ביוץ או מיעוט ביוצים: (Oligo- or anovulation)

היעדר ביוץ או ביוץ במרווחים של יותר משלושים וחמישה יום.

היפראנדורגניזם:

סימנים קליניים או ביוכימיים של היפראנדורגניזם.

סימנים קליניים של היפראנדורגניזם כוללים: אקנה, שיעור יתר, התקרחות (עם תבנית גברית), ויריליזציה. מאפיינים ביוכימיים כוללים רמות מוגברות של טסטוסטרון, אנדרוסטנדיון, ואינדקס אנדרוגני מוגבר (Free Androgen Index).

מבנה פוליציסטי של השחלות בבדיקת על-שמע:

הדגמת 20 או יותר זקיקים בקוטר 2-9 מ"מ באחת או שתי השחלות (בהיעדר זקיק בקוטר 10 מ"מ ומעלה), ו/או נפח שחלה מוגבר (>10 מ"ל). בנערות צעירות עד 8 שנים ממנרחה ריבוי הזקיקים הינו פיזיולוגי ואין להסתמך עליו לצורך אבחנת התסמונת.

בנוסף, יש לשלול תסמונות בעלות מאפיינים דומים כמו Congenital Adrenal Hyperplasia, גידולים מפרשי אנדרוגנים, ותסמונת Cushing, בהתאם לתסמינים קליניים או מעבדתיים נוספים.

שכיחות

- שחלות בעלות מראה פוליציסטי בבדיקת על-שמע (Polycystic Ovaries- PCO) מזהות בכ- 20% מהנשים, אולם אינן בהכרח מלוות במרכיבים הנוספים של התסמונת.
- PCOS היא האנדוקרינופטיה השכיחה ביותר בנשים, המופיעה בכ- 10%-15% מהנשים בגיל הפריור.
- כ- 75% מהפרעות הביוץ הגורמות לאי-פריור קשורות ל-PCOS.

אטיולוגיה

קיים חוסר בהירות לגבי האטיולוגיה של PCOS. מצטברות עדויות המכוונות לקיום מרכיב גנטי בכ- 70% מהמקרים, ובקירבת משפחה מדרגה ראשונה השכיחות גבוהה פי-5-6 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. הועלתה השערה לפיה חשיפה תוך-רחמית של עובר ממין נקבה לעודף אנדרוגנים מהווה גורם אטיולוגי.

פתופיזיולוגיה

PCOS הינה תסמונת הטרוגנית, הן מבחינת התבטאותה הקלינית והן מבחינת מאפייניה המעבדתיים. בעוד שנראה כי מקור ההפרעה הבסיסית הינו בשחלה, ההתבטאות הקלינית וחומרת התסמינים תלויות בגורמים חוץ-שחלתיים כמו השמנה, תנגודת לאינסולין ורמת LH.

מרכיבי התסמונת:

- ריבוי זקיקים פרה-אנטרליים ואנטרליים קטנים בשחלה, הרגישים לגירוי חיצוני ע"י FSH.
- הפרשה מוגברת של Anti Mullerian Hormone (AMH) – קיימת התאמה בין רמת ה-AMH בדם לבין מספר הזקיקים הפרה-אנטרליים והאנטרליים הקטנים וחומרת התסמונת. רמת AMH מוגברת תורמת להפרעת ביוץ על-ידי עיכוב פעילות ה-FSH בשחלה.
- תנגודת לאינסולין - מוחמרת משמעותית על-ידי עודף משקל, מהווה גורם מפתח בפתוגנזה של התסמונת. היפראינסולינמיה ותנגודת לאינסולין קיימות בכ- 80% מהנשים עם PCOS והשמנה מרכזית, ובכ- 30%-40% מהנשים עם PCOS ללא עודף משקל. ייתכן כי זו תוצאה של הפרעה פוסט-רצפטוראלית המשפיעה על שינוע הגלוקוז, הייחודית לנשים עם PCOS. תוארה גם הפרעה בתפקוד תאי בטא בלבב של נשים עם PCOS. נשים אלו נמצאות בסיכון מוגבר להופעת סוכרת (Type 2 (NIDDM).
- רמת LH מוגברת בכ- 40%-50% מהנשים עם PCOS, ושכיחה יותר בנשים שמשקלן תקין מאשר בנשים עם עודף משקל. רמת ה-FSH לרוב בתחום התחתון של הנורמה ורמת פרולקטין יכולה להיות מוגברת במעט.
- רמות גבוהות של אינסולין ו-LH, ביחד ולחוד, מגבירות את ייצור האנדרוגנים השחלתיים.
- הפרשה מוגברת של אנדרוגנים שחלתיים תורמת לריבוי הזקיקים הקטנים בשחלה.

טיפול

הפרעות ביוץ ותת-פוריות

■ ירידה במשקל - הינה קו הטיפול הראשון באישה עם עודף משקל המעוניינת להרות. ירידה של 5% או יותר במשקל הגוף עשויה לעתים להספיק להשגת ביוץ והיריון, וחשובה גם להפחתה בשיעורי הפלות וסיבוכי היריון.

■ לטרוזול (Letrozole)-הינו מעכב אנזים (Aromatase Inhibitor) CytP450arom. יתרונותיו האפשריים של Letrozole (בהשוואה ל-Clomiphene Citrate) כוללים היעדר אפקט אנטי-אסטרוגני על איברי הרבייה, שיעור מופחת של היריונות מרובי עוברים ומיעוט תופעות לוואי. המינון המומלץ הוא 2.5-7.5 מ"ג ליום במשך חמישה ימים, החל מיום 2-5 לוסת עצמוני או מושרה על-ידי פרוגסטין. בהיעדר ווסת ובנוכחות רירית רחם דקה ניתן להתחיל טיפול בכל עת. מומלץ מינון יומי של 2.5 מ"ג במחזור הראשון. Letrozole יגרום לביוץ בכ- 60% מהמקרים ולידת חי תושג בכ- 28% מהמקרים בתוך חמישה מחזורי טיפול. ניטור בעל-שמע של מחזור טיפול עם Letrozole משפר את יעילות הטיפול ובטיחותו על-ידי הפחתת הסיכון להיריון מרובה עוברים, זיהוי ציסטות שחלתיות לפני התחלת הטיפול ותזמון מתן hCG בנוכחות זקיק טרום ביוצי.

■ כלומיפן ציטרט (Clomiphene Citrate)- הינה תרופה להשראת ביוץ מקבוצת Selective Estrogen Receptor Modulators. המינון המומלץ הוא 50-150 מ"ג ליום במשך חמישה ימים, החל מהיום 2-5 לוסת עצמוני או מושרה על-ידי פרוגסטין. בהיעדר ווסת ובנוכחות רירית רחם דקה ניתן להתחיל טיפול בכל עת. מומלץ מינון יומי של 50 מ"ג במחזור הראשון. כאשר קיים חשש מתגובת יתר, ניתן להתחיל במינון של 25 מ"ג ליום. הטיפול יגרום לביוץ בכ- 75% מהמקרים, והיריון יושג (במצטבר) ב- 35%-40% מהמקרים. חוסר תגובה (Clomiphene Resistance) שכיח בנשים עם עודף משקל ניכר, אל-ווסת או רמות גבוהות של LH, אינסולין, AMH או אנדרוגנים בדם. רירית רחם דקה עלולה להופיע בעקבות טיפול ב- Clomiphene ללא קשר למינון או למאפייני המטופלת. במקרים אלו ניתן לשקול טיפול ב-Letrozole.

ניטור בעל-שמע של מחזור טיפול עם Clomiphene

הטיפול בנשים עם PCOS מכוון לתסמינים שבעטיים פונות הנשים: שיעור יתר ואקנה, מחזור ווסתי בלתי סדיר או תת-פוריות, וכן למניעת תחלואה לטווח ארוך.

עודף משקל

עודף שומן מרכזי בנשים עם PCOS מחמיר תגודת לאינסולין ועודף אנדרוגנים, וכתוצאה מכך את חומרת התסמינים. דיאטה ופעילות גופנית (שינוי באורח החיים) מהווים טיפול יעיל. ירידה של כ- 5% או יותר במשקל יכולה להפחית משמעותית את חומרת התסמינים. לכן, ההמלצה הראשונית בנשים הסובלות מ- PCOS עם עודף משקל הינה ירידה במשקל. יש לתת הסבר מקיף המעודד שינוי באורח החיים ודיאטה.

אקנה, שיעור יתר והתקרחות

בכ- 92% מהנשים הסובלות משיעור יתר ובכ- 84% מהנשים הסובלות מאקנה PCOS הוא הגורם. הטיפול בתופעות אלו מבוסס על הפחתה בייצור אנדרוגנים, הקטנת המקטע החופשי שלהם בדם, והגבלת פעילותם של האנדרוגנים בזיקי השיער. ניתן לטפל במקביל באמצעים נוספים, מקומיים וסיסטמיים. בגלל התחלופה האיטית של השיער הטרמינאלי (terminal hair) שיפור קליני מצריך טיפול למשך מספר חודשים.

טיפול בגלולה משולבת למניעת היריון מביא לשיפור קליני ע"י הורדת רמת ה-LH והמקטע החופשי של ססטוסטרון בדם. טיפול זה יעיל פחות מאשר הטיפול בתרופות אנטי-אנדרוגניות ספציפיות. יש לשים לב שטיפול זה עלול להחמיר גם את התסמונת המטבולית.

שילוב התכשיר האנטי-אנדרוגני Cyproterone Acetate (CPA) ו-Ethinyl Estradiol הינו טיפול יעיל ביותר כאשר ניתן באופן מחזורי. ניתן לראות שיפור באקנה בתוך שלושה חדשים, ובשיעור היתר- לאחר תשעה חודשי טיפול. תוספת של CPA בעשרת הימים הראשונים של הטיפול המחזורי המשולב נמצאה יעילה במקרים קשים.

שימוש בתכשירים אנטי-אנדרוגנים נוספים כגון Spironolactone, Flutamide, Finasteride מחייב שילוב עם טיפול מונע היריון.

היריון או הביאו לתגובת יתר בלתי נשלטת. בשל הסיכון הגבוה לתסמונת גירוי-יתר שחלתי בנשים אלו מומלץ פרוטוקול טיפול המשלב מניעת ביוץ ספונטני באמצעות אנטגוניסט של GnRH עם אפשרות להוספת GnRH agonist להבשלת ביציות סופית.

■ **In Vitro Maturation (IVM)** - שאיבת ביציות בלתי בשלות והבשלתן בתנאי מעבדה, ללא גירוי שחלתי מקדים או לאחר גירוי הורמונלי מינימלי.

היבטים נוספים בטיפול בנשים עם PCOS

■ קיים סיכון מוגבר להתפתחות סוכרת ויתר לחץ דם בהיריון.

■ נשים עם PCOS נמצאות בסיכון גבוה להתפתחות תסמונת מטבולית במהלך החיים. ללא שינוי אורח חיים והפחתת משקל בנשים אלה, הסיכון להתפתחות סוכרת גבוה פי-7, ויתר לחץ דם פי-4, בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. בנשים עם PCOS קיימת שכיחות יתר גם של היפרליפידמיה והיפרהומוציסטאינמיה. כל אלה תורמים להגברת סיכון להתפתחות מחלת לב כלילית וטרשת כלי דם. ירידה במשקל, דיאטה ופעילות גופנית עשויים להפחית סיכונים אלה.

■ הסיכון לסרטן רירית הרחם (Endometrial Carcinoma) גבוה פי-5 בנשים עם PCOS החשופות להשפעה אסטרוגנית שאינה מנוגדת על-ידי פרוגסטרון (Unopposed Estrogen) לאורך זמן. ניתן למנוע סיכון זה על-ידי טיפול בתכשירים פרוגסטיביים או גלולות משולבות למניעת היריון. במקרים בהם הרירית מעובה ו/או עולה חשד קליני יש לשקול דגימה של האנדומטריום.

PCOS במתבגרות

■ תהליך ההתבגרות הפיזיולוגי מאופיין בשינויים דומים לאלו הקיימים בנשים בוגרות עם PCOS: הפרשה בלתי סדירה של GnRH ו-LH, עלייה בנפח השחלה, עלייה בהפרשת אנדרוגנים ממקור אדרנלי, ירידה ברמת SHBG ותנגודת מוגברת לאינסולין.

■ התסמינים המהווים קריטריונים לאבחנת PCOS בנשים יכולים להופיע כחלק מתהליך התבגרות תקין. שימוש בקריטריונים האבחנתיים המקובלים בשנתיים הראשונות מהופעת הווסת, עלול להביא

משפר את יעילות הטיפול ובטיחותו על-ידי הפחתת הסיכון להיריון מרובה עוברים במקרה של תגובה חזקה וזיהוי השפעה שלילית על עובי רירית הרחם. שימוש בעל-שמע מאפשר זיהוי ציסטות שחלתיות לפני התחלת מחזור הטיפול ומאפשר מתן hCG בנוכחות זקיק טרום ביוצי.

שימוש ב-hCG להשראת השלב הסופי של הביוץ אינו הכרחי בטיפול עם כלומיפן אך עוזר בתזמון של קיום יחסים או הזרעה תוך-רחמית.

אי-השגת היריון בתוך 3-6 מחזורים ביוציים באמצעות טיפול פומי, מהווים התוויה לטיפול בגונדוטרופינים.

■ **Metformin** - תכשיר פומי המגביר רגישות לאינסולין (**Insulin Sensitizer**), היכול להגביר את תדירות הביוץ בנשים עם PCOS, כנראה על-ידי הורדת רמות אינסולין ואנדרוגנים. המינון המקובל להתוויה זו הוא 1500-2500 מ"ג ליום. יעילותו אינה תלויה באבחנה מוכחת של תנגודת לאינסולין. **Metformin** אינו טרטוגני (**FDA CLASS B**) ואינו משרה היפוגליקמיה בנשים אאוגליקמיות. השימוש ב-**Metformin** אפשרי כתכשיר יחיד כקו ראשון לטיפול, או בצירופים שונים עם **Clomiphene Citrate** או כתוספת ל-**Clomiphene Citrate**. **Metformin** אינו רשום בישראל לשימוש בהתוויה זו.

■ גונדוטרופינים במינון נמוך (**Chronic Low Dose**). מטרת טיפול זה היא ביוץ של זקיק יחיד (**mono-follicular ovulation**), אך מטרה זו אינה תמיד ברת השגה. המינון ההתחלתי המקובל הינו 25-50 יח' **FSH** ליום, ובהמשך העלאת מינון מתונה והדרגתית לפי הצורך. שיעור ההיריונות המדווחים הינו כ-20% לפי הצורך. שיעור הטיפול (תלוי גיל), ושיעור ההיריונות מרובי העוברים כ-5%-15%. שימוש בגונדוטרופינים מחייב ניטור התגובה השחלתית (ע"פ נייר עמדה "השראת ביוץ וגירוי שחלתי מבוקר").

■ קידוח השחלות בלפרוסקופיה (**Laparoscopic Ovarian Drilling**) בצריבה נמצא יעיל להשגה זמנית של ביוץ ולהשגת היריון במקרים מסוימים, בעיקר בנשים במשקל תקין ורמות גבוהות של LH. גישה זו אינה נפוצה ועלולה לגרום לתופעות לוואי כגון הידבקות אגניות ופגיעה בעתודה השחלתית.

■ הפרייה חוץ-גופית (**IVF**) מומלצת לנשים עם PCOS וחוסר ביוץ כאשר קיימים גורמים נוספים לאי-פרייה, כאשר הטיפולים להשראת ביוץ לא הביאו להשגת

לאבחנת יתר, שכן:

1. Acne מופיע בכ-85% מהמתבגרות. צמיחת שיער מואצת מתרחשת אצל רוב המתבגרות.
2. מחזור ווסת בלתי סדיר והיעדר ביוץ שכיחים בשלוש השנים הראשונות מהופעת הווסת.
3. מראה מולטיציסטי של השחלות בעל-שמע קיים ב-44% מהמתבגרות בשנה הראשונה מהופעת הווסת, ולכן אינו מהווה קריטריון לאבחנת PCOS במתבגרות.

■ למרות הקושי האבחנתי, ישנה חשיבות לאבחנה מוקדמת ובירור אבחנה מبدלת (כגון היפרפלזיה אדרנלית, גידול מפריש אנדרוגנים וכד') במצבים הבאים:

1. Severe cystic acne ו/או שיעור יתר מתקדם בפיזור גברי.
 2. אל-ווסת ראשוני בגיל 15 או יותר כאשר עברו לפחות שנתיים מהופעת רקמת שד.
- מטרות הטיפול הן הקלה בתסמיני Acne ושיעור יתר, מניעת דימומים בלתי סדירים ומניעת תחלואה עתידית. רמת הראיות בנוגע ליעילות הטיפול במתבגרות מועטה והטיפול נגזר ממחקרים שבוצעו ברובם בנשים בוגרות.

References

1. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. (2008) *Hum Reprod*; 23 462-77.
2. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. (2008) *Fertil Steril*; 89 505-22.
3. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). (2012) *Hum Reprod*; 27 14-24.
4. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, and Catteau-Jonard S. (2011) Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*; 26 3123-9.
5. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, and Escobar-Morreale HF. (2014) Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*; 20 334-52.
6. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, et al. (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*; 97 28-38 e25.
7. Homburg R and Crawford G. (2014) The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum Reprod*; 29 1117-21.
8. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, et al. (2014) Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*; 371 119-29.
9. Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts.: Lubna Pal, editor. Springer. New York 2014. Library of congress control number 2013948454.
10. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
11. https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf.
12. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. (2004) *Fertil Steril*; 81 19-25.
13. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004) *Hum Reprod*; 19 41-7.
14. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton-Fairley D, Franks S (1996). Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* ;81(11):3821-4.
15. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL et al The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2015 83:376–389.
16. Ibáñez L, Oberfield S E, Witchel SF et al An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence *Horm Res Paediatr* 13, 2017.
17. Peña A S, Witchel SF, Hoeger KM et al Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence based guideline, *BMC Medicine* , 18, 72 2020.
18. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4299–306.

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)
THE ISRAEL FERTILITY ASSOCIATION (IFA)
الجمعية الاسرائيلية للاخصاب



האיגוד הישראלי למיילדות וגinekולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה