

מניעה וטיפול בגירוי יתר שחלתי

22.11.2009

1. הגדרה: תסמונת גירוי יתר (OHSS) הינה תגובה מוגזמת לגירוי שחלתי כתוצאה משימוש בגונדורופינים, והשראת ביוץ על ידי מתן hCG.

2. פתופיזיולוגיה: התסמונת המתאפיינת בדליפת נוזלים (capillary leak syndrome) מסיבית מהמערכת האינטרוסקולרית לחללים האקסטרוסקולרים (third space).

3. גורמי סיכון: גיל צעיר, משקל גוף נמוך, PCOS, OHSS בעבר, ותגובה שחלתית מוגזמת בעבר (התפתחות מספר רב של זקיקים ו/או רמת אסטרדיול גבוהה) ובמתן hCG לתמיכה לוטאלית.

4. אבחנה וקליסיפיקציה

<u>CLINICAL</u>	<u>mild</u>	<u>moderate</u>	<u>severe</u>
* Abdominal Distention	±	+	+
* GI symptoms	±	+	+
* Ascites	minimal	US	clin
* Hydrothorax	-	-	±
* Hemoconcentration	-	-	±
* Decreased renal function	-	-	±
* Laboratory			abnormal

5. דרכים למניעה:

מכיוון שגירוי יתר עלול להופיע גם במצבים שאינם בגדר "תגובה שחלתית מוגזמת" לא ניתן למנוע את הסינדרום לחלוטין, אך הכלים שבידינו יכולים להביא לצמצום משמעותי בהארעותו (10).

א. זיהוי מראש של נשים בסיכון כולל אלו עם AFC (Antral Follicle count) גבוהה.

ב. מתן מנון מתון של גונדורופינים soft protocol -

ג. בחירת פרוטוקול מתאים המאפשר מילוט (אנטגוניסט ואגוניסט לביוץ) ובכך לצמצום ניכר של התסמונת (7).

6. דרכים להקטנת הסיכון בהפריה חוץ גופית

א. בפרוטוקול אגוניסט ארוך וקצר: לנקוט משנה זהירות כשהרמה של האסטרדיול מאוד גבוהה:

כשרמות האסטרדיול בין 13000 פיקומול/ליטר [3500 פיקוגר/מל] ל 14800 פיקומול/ליטר [4000 פיקוגר/מל] ו או יש מעל 20 זקיקים בקוטר של 16 מ"מ ומעלה

ברמות אלו ניתן לפנות לאפשרויות הבאות:

- * הפסקת טיפול מוחלטת.
- * השהיית טיפול (coasting) עד שרמתו יורדת לערך נמוך מערך הסף ואז מתן hCG (1), במינון מלא או מופחת (רצוי השהייה של פחות מ 4 ימים).
- * הפסקת האגוניסט, מתן אנטגוניסט ומתן hCG (בד"כ יום למחרת) כשרמות אסטרדיול יורדות (2).
- * מתן אנטגוניסט בפזה הלוטאלית אם מתפתחים סמני OHSS (6).
- * בכל מצב בו נותנים hCG ניתן לשקול הקפאת עוברים להפחתת גירוי יתר מאוחר.
- * בכל מצב בו נותנים hCG ניתן לשקול מתן דופמין אגוניסט (Carbegoline) מיום ה hCG למשך 8 ימים (4,5).

ב. כשהרמה גבוהה אך לא מעבר ל 13000 פיקומול/ליטר)

- * מתן hCG במינון נמוך יותר והחזרת עוברים.
- * מתן hCG במינון מקובל (אוביטרל אחד/ פרגניל אחד) והקפאת עוברים.
- * שילוב דופמין אגוניסט (0.5 Carbegoline) מ"ג מיום מתן ה hCG למשך 8 ימים (4,5).
- * אם ניתן hCG ניתן גם לגדל העוברים לשלב בלסטוציסט ולהחזיר לפי שיקול קליני.

ג. בפרוטוקול אנטגוניסט לנקוט משנה זהירות כשהרמה מאוד גבוהה (בערכים שהוזכרו לעיל)

- * מתן אגוניסט (0.2 מג דקפטייל) לבייץ והקפאת עוברים. אין מגבלה מבחינת רמת * E2 (3) השהיית טיפול (coasting) עד שרמתו יורדת לערך נמוך מערך הסף ואז מתן, (1) hCG
- * מתן אגוניסט (0.2 מג דקפטייל) לבייץ עם החזרת עוברים בתוספת גסטון 50 מ"ג ליום ואבורל 100 (מדבקות אסטרון), 3 פעמים ליום כל יומיים מיום הדיקור (תוצאות טובות אך עבודה אחת) (9)

בכל פרוטוקול, אם מסתמן פוטנציאל של גירוי יתר ניתן לעבור ל IVM

בכל הטכניקות המוזכרות לעיל שבסופן ניתן hCG לזכור שעדיין הסינדרום יכול להתפתח למרות הירידה באסטרדיול. (E2)

זאת ועוד, אם מתפתח גרוי יתר לאחר השאיבה יש לשקול להקפיא עוברים ולשלב את אחד האמצעים למניעה שהוזכרו קודם לכן.

7. דרכים להקטנת הסיכון במסגרת טיפולי פריין מרפאתיים (בקהילה)

בטיפולים עם גונדוטרופינים יש לנקוט משנה זהירות כשרמת האסטרדיול מעבר ל 1500 פיקוגרם/ליטר (5500 פיקומול/ליטר) מעבר לרמות אלו ניתן לפנות לאפשרויות הבאות:

- הפסקת הטיפול
- מתן אגוניסט לביוץ (עם תמיכה לוטאלית), עם מתן הסבר לסיכוי ולסיכון שבמרובה עוברים (והמלצה להפחתה).
- קבלת אישור למעבר מידי להפריה חוץ גופית במידת האפשר.

8. מתי לאשפז

יש לשקול אשפוז כאשר מופיע אחד או יותר מהמצאים הבאים (8):

- * כאבי בטן חזקים או סימני גירוי ציפקי
- * בחילות והקאות משמעותיים המונעים אכילה ושתייה
- * אוליגוריה או אנוריה
- * Tense ascites*
- * קוצר נשימה
- * ירידה בלחץ דם, סחרחורת או עילפון
- * שנויים מעבדתיים עשויים לכלול: המוקונצנטרציה - המטוקריט מעל 45%
 - ליוקוציטוזיס מעל 15,000
 - היפונטרמיה מתחת 135 mEq/l
 - היפרקלמיה מעל 5 mEq/l
 - פינוי קראטינין מתחת 50 mL/min
 - תיפקודי כבד מופרעים
 - תפקודי קרישה מופרעים

9. הנחיות למעקב באישפוז (8)

- * סימנים חיוניים כל 2-8 שעות בהתאם למצב האישה
- * בדיקת משקל יומי
- * בדיקה גופנית יומית (ללא בדיקה בימנולית)
- * מאזן נוזלים קפדני (fluid intake and output)
- * הערכה אולטרסונית לגודל שחלות וכמות נוזל בבטן ומתחת לכבד (להערכת המיימת)
- * נטור של pulse oximetry לפי הצורך
- * צילום חזה לפי הצורך

* בדיקת דם יומית לפרמטרים שהוזכרו בסעיף 8.

10. טיפול בנוזלים (8)

- * מאזן נוזלים מדוקדק (input & output)
- * ניטור שתייה לכמויות נסבלות על ידי האישה.
- * העמסת נוזלים מהירה של 500-1000 מל.
- * לאחר מכן מתן נוזלים שתגרום להפרשה שתן של יותר מ 20-30 סמק/לשעה.
- * דקסטרז 5% בסליין עדיף על רינגר בגלל הנטיה להיפונטרמיה והיפרקלמיה.
- * אלבומין(25%) 50-100 גרם, הניתן במשך 4 שעות, וניתן לחזור כל 4 עד 12 שעות.
- * ניתן להשתמש גם בהמצל או ב hydroxyl ethyl starch (Hes) (plasma expanders) אך אלבומין עדיף.
- * ניתן להשתמש במשתנים רק אם המטוקריט הוא פחות מ 38%
- * כשיש שיפור קליני יש לצמצם משמעותית את מתן הנוזלים
- * בהיפרקלמיה לבצע אקג ולתת Kayexelate
- * פרצנטזיס ליברלי בכל המצבים בהם נראה צורך קליני לכך.
- * יש לשקול מתן קלקסן 40 מ"ג מניעתי לכל אישה שמתאשפת.
- * אם יש כשל כיליתי יש לשקול מתן דופמין.

אם האשה בהריון וממשיכה להדרדר קלינית למרות הטיפול יש לשקול הפסקת הריון.

References

1. Garcia Velasco JA et al Fertil Steril 85 (3), 547-554
- 2 Gustafson RL et al Human Reprod 2006 21, 2830-2837
3. Manzanares MA et al Fertil Steril 2009 (Ehead of print)
4. Alvarez C et al L Clin Endocrinol Metab 2007 92 (8) (2931-7)
5. Alvarez C et al L Human Reprod 2007 22 (12), 3210-4
6. Lainas TG et al Reprod Biomed Online 2009 18 (1), 15-20
7. Lewitt N et al Human Reprod 1996 11 1399-402
8. The Practice Committee of the ASRM on OHSS Fertil Steril 90Suppl 1 pages s188-s193 11/2008
9. Engmann L et al Fertil Steril 2008 89 (11), 84-91
10. Pozzobon EG. Et al Fertil Steril. 2006 Jan;85(1):112-20
11. Ferraretti, Ginaroli L, Tarlatzis BC. OHSS Serono Fertility Series 1997

צוות הכנת נייר העמדה

הורוביץ, קול, יונס, רזיאל, אלדר-גבע