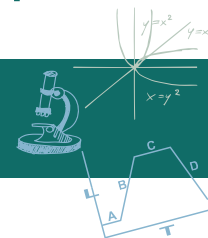


ביורפואה חישובית

מיקרוביום | לתלמיד

יחידה 4: מיקרוביום והשתלות צואה



סיפור מקרה

ג.ל. חולה בת 64, הגיעה למיון בשל ירידה חדה במשקל ותדירות שלשולים מאוד גבוהה (לפעמים אפילו יותר מ-20 פעמים ביממה). מבדיקת רקע שערכתם לחולה עולה כי היא עברה ניתוח קשה לפני חודשיים ולאחריו קיבלה טיפול אנטיביוטי מונע לתקופה ממושכת. בבדיקת הרכב אוכלוסיית חיידקי המעי של החולה נמצאו חיידקי ה-קלוסטרידיום דיפיצילה (*Clostridium difficile*) בכמות חריגה. אצל אנשים בריאים, בדרך כלל לא מוצאים חיידקים אלו בכמויות גדולות.

כדי לדעת איך לטפל בג.ל. עליכם ללמוד על חיידקי המעי בכלל ועל חיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה בפרט. לצורך כך היעזרו ברקע הביולוגי שבהמשך.

רקע ביולוגי - המיקרוביום וזיהום בחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה

בגוף של כל אחד מאתנו נמצאים כל הזמן המוני חיידקים. רוב החיידקים נמצאים במעי ועל גבי העור, אך יש גם בפה, בדרכי הנשימה, באברי המין ובאיברים נוספים. מכלול החיידקים המאכלסים את גוף האדם והחיים אתנו ביחסי הדדיות נקרא המיקרוביום האנושי.

הידעתם?

המיקרוביום מכיל לא רק חיידקים הוא למעשה מכלול המיקרואורגניזמים (חיידקים, נגיפים, פטריות ואאוקריוטיים זעירים, הרוב הגדול הם חיידקים) המאכלסים את גופם של בני אדם וחיים איתם ביחסי הדדיות.

מספר החיידקים בגוף האדם הוא כ-100 טריליון (10^{14}), פי 10 בערך ממספר התאים בגוף. משקלם כ-1.3 ק"ג ויש להם חשיבות עצומה לחיינו. החיידקים מייצרים ויטמינים, עוזרים בניצול יעיל יותר של המזון, ומתחרים בחיידקים גורמי מחלות.

בשנים האחרונות מחקרים רבים הביאו להבנה שלחיידקי המיקרוביום בכלל ולחיידקים שבחלל המעי בפרט השפעה רבה על בריאותנו. נמצא שיש הרכבים מגוונים המשקפים בריאות טובה, בעוד שלהרכבים מסוימים של אוכלוסיית החיידקים במעי השפעה משמעותית על הסיכוי לחלות במחלות רבות כגון מחלות מעי דלקתיות, השמנה, סוכרת, מחלות מפרקים ועוד.

לדוגמה, בעשורים האחרונים הולך ועולה שיעור זיהומי המעי בחיידק קלוסטרידיום דיפיצילה (*Clostridium difficile*). חיידק ממין זה יכול להימצא בכמות קטנה במערכת העיכול של אנשים בריאים. פגיעה במערכת החיסון, או חשיפה לאנטיביוטיקה שפוגעת גם בחיידקי המיקרוביום האחרים, גורמת לשינויים בהרכב של חיידקי המעי וכתוצאה מכך שיש פחות תחרות על משאבים, חיידקי הקלוסטרידיום יכולים להתרבות באופן משמעותי. הדבר גורם להופעה

של דלקת במעי המתבטאת בכאבי בטן, חום ושלשולים כרוניים. הגישה הטיפולית בזיהומים אלה כוללת טיפולים אנטיביוטיים המיועדים לחסל את חיידקי הקלוסטרודיום דיפיצילה, אבל האנטיביוטיקה עלולה גם לפגוע בחיידקי המיקרוביום האחרים שבמעי. נוסף על כך, 20% עד 30% מהחולים מפתחים זיהומים חוזרים בחיידקים שעמידים לאנטיביוטיקה. זיהומים כאלה עלולים להביא לאשפוזים ממושכים ואף למוות.

1. א. התבססו על המידע מעלה והסבירו את החשיבות של אוכלוסיית המיקרוביום התקינה במעיים במניעת מחלות זיהומיות כמו דלקת מעיים מזיהום של חיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה.

ב. שערו: מדוע הרכב החיידקים שונה בקרב אנשים שונים? איך משתנה הרכב החיידקים בצורה טבעית? נסו למצוא ברשת מידע שיאשש או יסתור את השערותיכם.

ג. חולים מאושפזים הסובלים ממחלות קשות ומבוגרים שמטופלים באנטיביוטיקה לאורך זמן נמצאים בסיכון לחלות בדלקת שנובעת מחיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה. בהנחה שהאנטיביוטיקה תפגע גם בחלק מחיידקי המיקרוביום, שערו מדוע טיפול ממושך באנטיביוטיקה יעלה את הסיכוי לחלות במחלה זו.

רמז: היזכרו במה שלמדתם ביחידה "התרבות חיידקים" וביחידה "טיפול אנטיביוטיקה". חישבו על הקשר בין הטיפול באנטיביוטיקה לבין תחרות החיידקים על משאבים וכן על קצב ההתרבות השונה שעשוי להיות לחיידקים שונים.

ד. הציעו הסבר לכך שבשנים האחרונות יש עליה במספר החולים שסובלים מזיהום בחיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה (נסו לקשר את התשובה למה שלמדתם ביחידה "עמידות לאנטיביוטיקה" על ההשלכות של שימוש רב באנטיביוטיקה).

לאחר שלמדתם על חיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה, נעבור ללמוד על הטיפולים שיש כיום למחלה שנובעת מזיהום בחיידקים אלו ועל טיפול חדשני בהשתלות צואה.

טיפול בזיהומי מעיים קשים כתוצאה מהתרבות חיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה

היעזרו באחד מהסרטונים הבאים וענו על שאלה 2.

[השתלות חיידקים לטיפול בחולים במחלות מעי דלקתיות](#)

הרצאה של כ-10 דקות של ד"ר ניצן מהרשק, מנהל היחידה למחלות מעי דלקתיות המכון למחלות לדרכי העיכול והכבד (גסטרו) בבית החולים איכילוב, המרכז הרפואי תל-אביב שמסביר על השתלות צואה. אפשר להראות לתלמידים עד דקה 5:20.

[ד"ר ניצן מהרשק על טיפול חדשני בהשתלת צואה](#)

ד"ר ניצן מהרשק מהמרכז הרפואי תל-אביב – איכילוב מתארח ב"חיים בריא" בערוץ 10 ומסביר על השתלות צואה כטיפול נגד זיהומי מעיים מחיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה. אפשר להראות לתלמידים עד דקה 8:50.

[כך זה עובד: איך בנק הצואה מרפא זיהום במעיים](#)

כתבה של כ-6 דקות מתוך אתר ynet, בה פרופ' גליה רהב, מנהלת המחלקה למחלות זיהומיות בבית החולים שיבא תל השומר, מסבירה מה הרעיון שעומד מאחורי הטיפול.

2. א. הסבירו כיצד השתלת חיידקים מצואה של אדם בריא יכולה להוביל לריפוי של דלקת מעיים שנובעת מחיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה.

ב. תארו את התהליך של השתלת הצואה. (ראו גם איור מס 1 בקטע ההרחבה)

ג. מהן העדויות התומכות בהשתלת צואה כטיפול עבור זיהום בחיידקי קלוסטרודיום דיפיצילה?

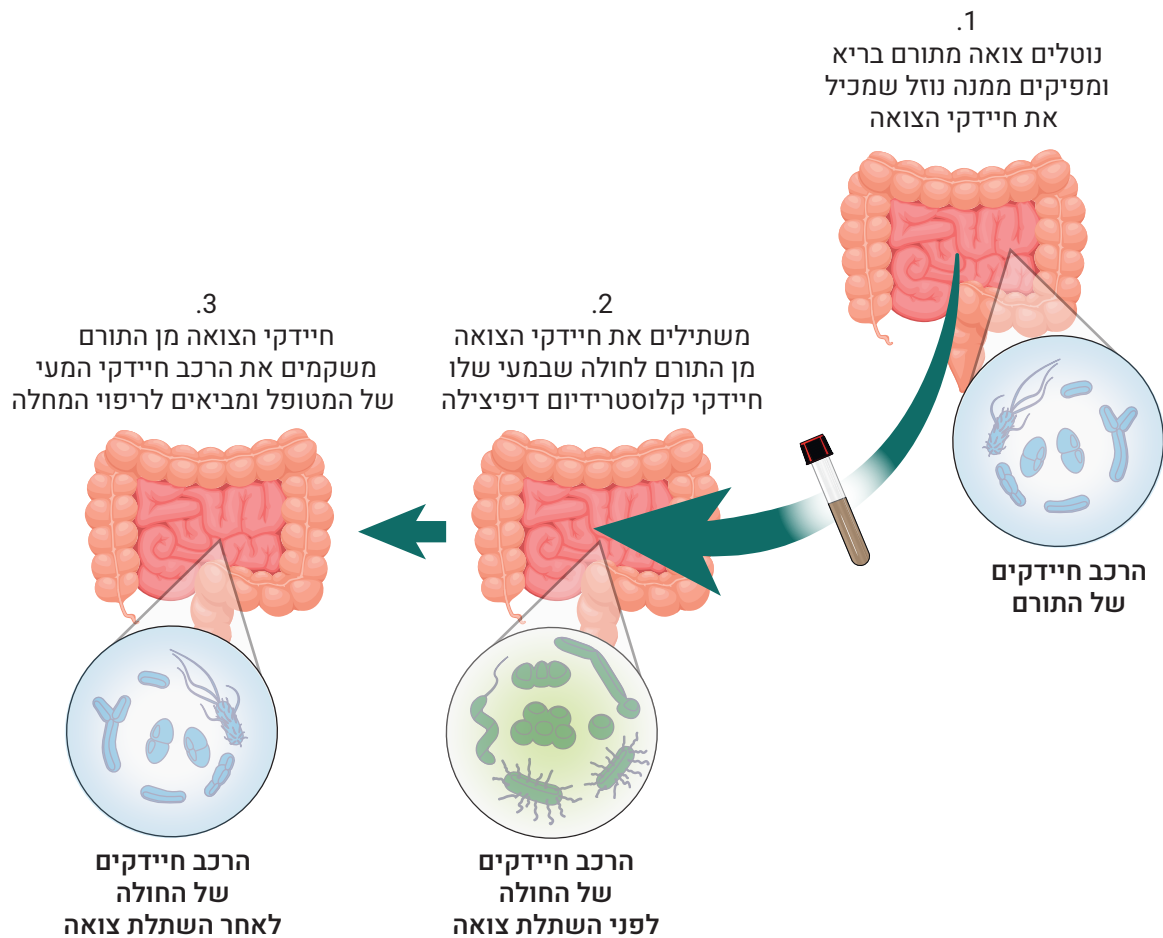
ד. אילו שאלות עלו בכם בעת הצפייה בסרטון/ים והייתם רוצים לשאול את הרופאים המומחים בתחום?

ההשערה ששיקום אוכלוסיית חיידקי המעי עשויה להביא לריפוי של זיהומי מעיים, הועלתה כבר לפני למעלה מ-50 שנה כאשר נטלו צואה מאדם בריא ובעזרת חוקן העבירו אותה למעיים של חולים בקלוסטרידיום. החולים הללו החלימו מן המחלה, אך הנושא נזנח משום שבאותה תקופה טיפולים אנטיביוטיים הראו יעילות גבוהה נגד הזיהום, והם גם לא עוררו את הסלידה הטבעית המתלווה לעיסוק בצואה. בשנים האחרונות, עקב הופעה של זיהומים עמידים לאנטיביוטיקה על ידי חיידקי הקלוסטרידיום, נבדק שוב הקשר בין שינוי אוכלוסיית החיידקים במעי להופעת המחלה ולריפוייה.

השימוש בתוכן ממערכת העיכול לצורך ריפוי מחלות אינו חדש, ווטרינרים משתמשים בשיטה זו במשך מאות שנים לטיפול בפרות ובכבשים הסובלות מתופעות שונות ובסוסים הסובלים משלשול. יש תיעוד כי הרפואה הסינית השתמשה בצואה לצורך טיפול במחלות שונות של מערכת העיכול בבני אדם כבר לפני 1700 שנים.

כיום, בתהליך השתלת הצואה, נוטלים צואה מאדם בריא שעבר בדיקות לשלילת זיהומים שונים ומחלות, ומפיקים ממנה נוזל שמכיל את חיידקי הצואה. נוזל זה מוזרק לחלל מערכת העיכול של המטופל החולה, דרך פי הטבעת למעי הגס, דרך הפה בצינור לתריסריון (זונדה), או בעזרת קפסולות סגורות שניתן לבלוע. חיידקי הצואה מן התורם מתחרים בחיידקי הקלוסטרידיום שגורמים למחלה, על המקום ועל משאבים וכך פוגעים בהתרבות שלהם ומביאים לריפוי המחלה ומשקמים את הרכב חיידקי המעי של המטופל (איור 1).

איור מספר 1: תיאור של התהליך של השתלת צואה וההשפעה שלו על הרכב חיידקי המעיים של החולה



נמצא שבני האדם זהים ב-99.9% בערך מבחינת המטען הגנטי (DNA), אבל בהרכב חיידקי המיקרוביום יש רק כ-0.1% דמיון. מכיוון שיש שוני בהרכב חיידקי המעיים של בני אדם שונים השתלת צואה מאדם לאדם יכולה לשנות את הרכב המיקרוביום של מקבל הצואה ולכן יש הגיון להעביר חיידקי מיקרוביום מאדם בריא לאדם חולה. נמצא כי בחולים

בקלוסטרודיום דפיצילה ישנו שינוי בהרכב אוכלוסיית חיידקי המעי. בעזרת השתלת צואה מאדם בריא לאדם חולה הושג ריפוי בכ-90% מהחולים בזיהום בחיידק קלוסטרודיום דפיצילה שהיה עמיד לטיפולים אנטיביוטיים חוזרים. מחקרים גילו שהשתלת חיידקים מהצואה של אדם בריא לאדם חולה, הביאה לריפוי מוחלט של המחלה תוך ימים ספורים. אחוזי ההצלחה היו גבוהים מאוד בחולים אשר סבלו משלשולים ממושכים ולא הגיבו לטיפולים אחרים. הדבר הביא למהפכה טיפולית והשיטה הטיפולית החדשה אף אושרה על ידי רשויות הבריאות העולמיות כמו ה-FDA בארצות הברית ומשרד הבריאות בישראל.

בעקבות הצלחת הטיפול, במרכזים רפואיים שונים בעולם ובארץ הקימו "בנק צואה" שבו נשמרות דגימות של חיידקי צואה מתורמים, לצורך טיפול בחולים הסובלים ממחלות שונות של דרכי העיכול. הטיפול בעזרת השתלת צואה הינו רק שלב מעבר בטרם יתפתחו טיפולים מבוססי חיידקים ספציפיים.

לאחר שלמדתם על השתלות צואה נבדוק את יעילות התהליך בעזרת תוצאות של מחקרים שבדקו את השינוי בהרכב חיידקי המעיים כתוצאה מהשתלות צואה.

כרטיסיה מספר 1:

החיידקים, ככל האורגניזמים על פני כדור הארץ, מחולקים לקבוצות שונות. חיידקי המעי משתייכים לשש מערכות (Phyla) מרכזיות:

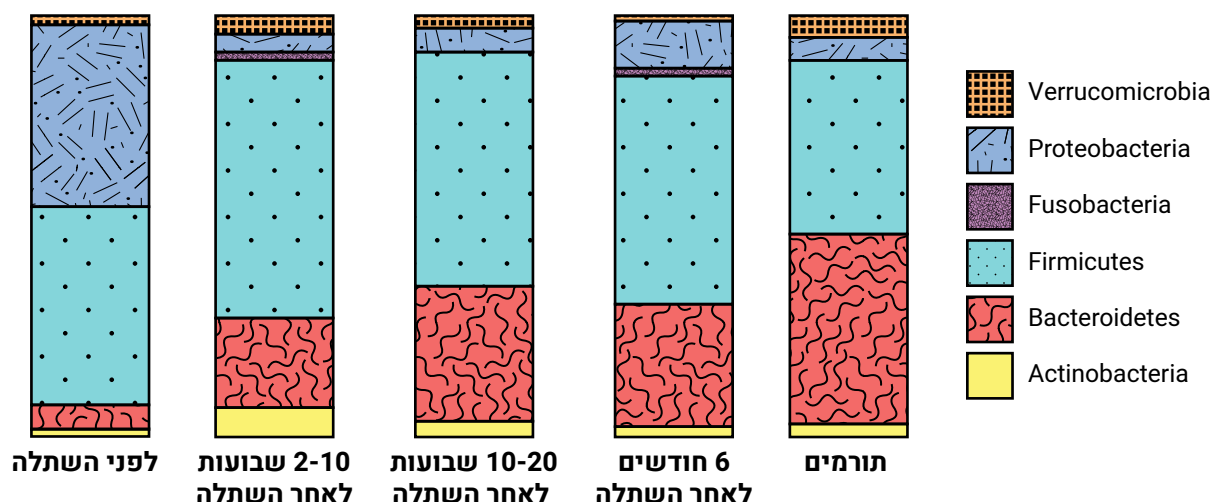
- Actinobacteria •
- Fusobacteria •
- Proteobacteria •
- Bacteroidetes •
- Firmicutes •
- Verrucomicrobia •

מרבית חיידקי המעי שייכים ל Firmicutes ו- Bacteroidetes.

אחוז החיידקים השייכים למערכה - Proteobacteria נמוך מאוד באנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי. לפניכם תוצאות של ניסוי בו בדקו את הרכב חיידקי המעיים של ילדים עם היסטוריה של זיהומים חוזרים בחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה לפני השתלת צואה ושוב 2 שבועות עד 6 חודשים לאחר השתלת הצואה. בנוסף נבדק הרכב החיידקים של תורמי הצואה להשתלה.

בדיאגרמה הבאה אפשר לראות את הכמויות היחסיות הממוצעות של שש מערכות החיידקים בזמני הדגימה השונים לפני ואחרי השתלת הצואה אצל המטופלים ואצל התורמים.

יחסים של חיידקים מהמערכות השונות בדגימות שנלקחו מילדים לפני השתלת צואה ובזמנים שונים לאחר השתלת הצואה. כמו כן, ניתן לראות את היחסים בין מערכות החיידקים אצל התורמים



- כתבו שני דברים מעניינים שאתם רואים בתוצאות שמוצגות בדיאגרמה.
- האם התוצאות שמוצגות בדיאגרמה תואמות את הטענה ש"אחוז החיידקים השייכים למערכה Proteobacteria נמוך מאוד באנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי"? הסבירו.
- השוו את הרכב החיידקים במעי אצל הילדים לפני ההשתלה לזה של התורמים. מה הם ההבדלים שאתם רואים? מה דומה?
- השוו את הרכב החיידקים במעי אצל ילדים לפני ההשתלה ובזמנים השונים לאחר ההשתלה. מה הם ההבדלים שאתם רואים? מה דומה?
- נסחו מסקנה משלכם על סמך התוצאות שמוצגות בדיאגרמה.







לפניכם טבלה ובה שלוש אפשרויות שמציגות את אחוז החיידקים של כל אחד מסוגי חיידקי המעיים בקרב שלושה ילדים.
 ו. איזו מבין האפשרויות (א-ג) יכולה לייצג את הנתונים של ילד לפני ההשתלה.
 הסבירו את שיקולכם. (תיתכן יותר מתשובה אחת נכונה)

טבלה 1: איזו אפשרות יכולה לייצג נתונים של ילד לפני השתלה?

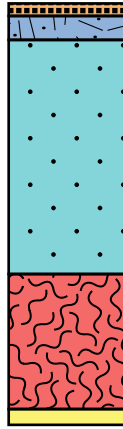
המערכה של החיידקים	אפשרות ג'	אפשרות ב'	אפשרות א'
 Verrucomicrobia	4%	10%	20%
 Proteobacteria	39%	45%	10%
 Fusobacteria	1%	3%	15%
 Firmicutes	43%	50%	25%
 Bacteroidetes	9%	27%	10%
 Actinobacteria	4%	10%	20%

ז. הציגו הצעה נוספת משלכם והסבירו מה היו השיקולים בבניית ההצעה.

טבלה לריכוז הצעתכם לאפשרות נוספת המייצגת נתונים של ילד לפני השתלה

המערכה של החיידקים	אפשרות ד'
 Verrucomicrobia	
 Proteobacteria	
 Fusobacteria	
 Firmicutes	
 Bacteroidetes	
 Actinobacteria	

ח. סכמו את מסקנותיכם לגבי התכונה של דיאגרמת עמודות מוערמות כמו זו שמופיעה בדיאגרמה בפעילות:



**10-20 שבועות
לאחר השתלה**

- מה מייצגים הצבעים השונים?
- האם המלבן מייצג אדם אחד או מספר משתתפים בניסוי?
- האם המלבן מייצג מצב נתון בזמן מסוים או השתנות לאורך זמן?
- האם במלבן מיוצגות כל מערכות החיידקים שנמצאו בניסוי? פרטו.

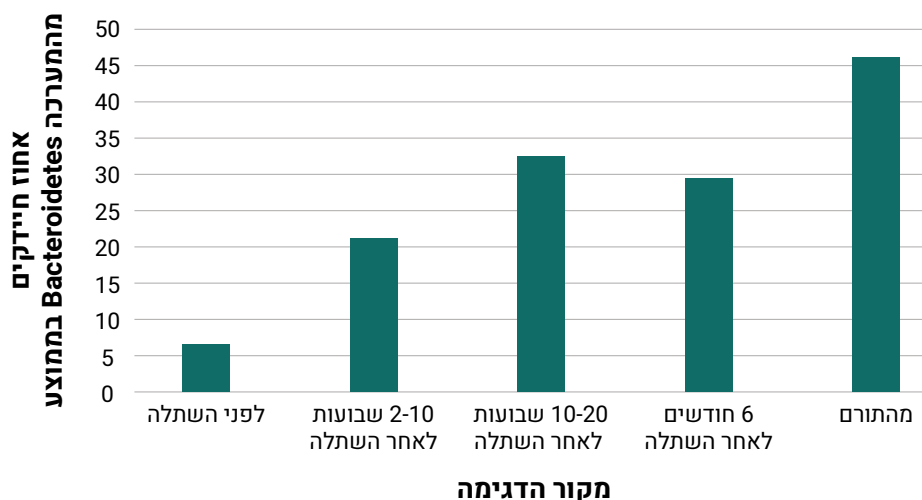
כרטיסיה מספר 2:

החיידקים, ככל האורגניזמים על פני כדור הארץ, מחולקים לקבוצות שונות.

- Actinobacteria • Bacteroidetes • מרכזיות: מרבית חיידקי המעי משתייכים לשש מערכות (Phyla)
- Fusobacteria • Firmicutes • Bacteroidetes ו-Firmicutes.
- Proteobacteria • Verrucomicrobia • אחוז החיידקים השייכים למערכת ה-Proteobacteria נמוך מאוד באנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי.

לפניכם תוצאות של ניסוי בו בדקו את אחוז החיידקים מהמערכת Bacteroidetes בחיידקי המעיים של ילדים עם היסטוריה של זיהומים חוזרים בחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה לפני השתלת צואה ושוב 2-10 שבועות עד 6 חודשים לאחר השתלת הצואה. כמו כן נבדק אחוז החיידקים ממערכת זו בחיידקי המעי של תורמי הצואה להשתלה. בדיאגרמה הבאה מופיע אחוז ממוצע של חיידקים מהמערכת Bacteroidetes בדגימות השונות. אחוז ממוצע של חיידקים מהמערכת Bacteroidetes בדגימות שנלקחו מילדים לפני השתלת צואה ובזמנים שונים לאחר השתלת הצואה ואצל התורמים.

אחוז ממוצע של חיידקים מהמערכת Bacteroidetes בדגימות שנלקחו מילדים לפני השתלת צואה ובזמנים שונים לאחר השתלת הצואה ואצל התורמים



א. תארו את התוצאות שמוצגות בדיאגרמה.

ב. השוו את אחוז החיידקים מהמערכת Bacteroidetes במעי של הילדים לפני ההשתלה לאחוז החיידקים הללו במעי של התורמים. כיצד הבדל זה בא לידי ביטוי בדיאגרמה?

ג. השוו את אחוז החיידקים מהמערכת Bacteroidetes במעי אצל ילדים לפני ההשתלה ובזמנים השונים לאחר ההשתלה. כיצד הבדל זה בא לידי ביטוי בדיאגרמה?

האם יש בדיאגרמה תוצאה או תוצאות שמפתיעות אתכם? ציינו אילו תוצאות ומה מפתיע אתכם בתוצאות אלו.

ד. נסחו מסקנה שלכם מהתוצאות שמוצגות בדיאגרמה.

ה. ענו על סעיפים א' ו-ב' וסכמו את מסקנותיכם.

(i) נועם הוא ילד שהשתתף בניסוי. האם ייתכן שלפני ההשתלה היו לנועם 15% של חיידקים ממערכת Bacteroidetes? הסבירו את תשובתכם.

(ii) מירית היא ילדה שהשתתפה בניסוי. האם ייתכן ש-2-10 שבועות אחרי ההשתלה היו למירית 15% של חיידקים ממערכת Bacteroidetes? הסבירו את תשובתכם.

(iii) סכמו את מסקנותיכם לגבי הקשר בין תוצאות של נבדק מסוים בניסוי ובין התוצאות של הממוצע המופיעות באיור מספר 3.

1. **שאלת אתגר:** עידו חישב את סכום האחוזים הממוצעים של כל העמודות וקיבל: 135%. מיכל אמרה שאין משמעות לחיבור האחוזים מהעמודות השונות. האם מיכל צודקת או שיש משמעות לחיבור האחוזים? הסבירו.

כרטיסיה מספר 3:

החיידקים, ככל האורגניזמים על פני כדור הארץ, מחולקים לקבוצות שונות. חיידקי המעי משתייכים לשש מערכות (Phyla) מרכזיות:

- Actinobacteria • Bacteroidetes •
- Fusobacteria • Firmicutes •
- Proteobacteria • Verrucomicrobia •

מרבית חיידקי המעי שייכים ל- Firmicutes ו- Bacteroidetes.

אחוז החיידקים השייכים למערכת Proteobacteria נמוך מאוד באנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי. נערך מחקר שבו נבדק הרכב חיידקי המעיים של 7 חולים מעל גיל 16, עם דלקת מעי כתוצאה מזיהום של חיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה. הרכב החיידקים נבדק לפני השתלת צואה ושוב 11-114 ימים לאחר ההשתלה. במחקר התקבלו התוצאות שמוצגות בטבלה הבאה:

ממוצע של אחוז החיידקים אצל המטופלים לאחר השתלה	ממוצע של אחוז החיידקים אצל המטופלים לפני השתלה	ממוצע של אחוז החיידקים אצל התורם	המערכת של החיידקים שנבדקו
6.5	1.1	15	Bacteroidetes
50.3	57.8	78	Firmicutes
16.3	13.9	1.1	Proteobacteria

אחוז ממוצע של חיידקים ממערכות שונות בדגימות שנלקחו ממבוגרים לפני השתלת צואה, 11-114 ימים לאחר השתלת צואה ואצל התורמים.

- האם התוצאות שמוצגות בטבלה תואמות את הטענה שאחוז החיידקים השייכים למערכת Proteobacteria נמוך מאוד בקרב אנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי? הסבירו.
- השוו את אחוז החיידקים במעי אצל הנבדקים לפני ההשתלה ואחרי ההשתלה לזה של התורמים עבור כל אחת ממערכות החיידקים: Bacteroidetes Firmicutes Proteobacteria
- האם יש בטבלה תוצאה או תוצאות שמפתיעות אתכם? הסבירו אילו תוצאות ומה מפתיע אתכם בתוצאות אלו.
- אלון אמר: "חישבתי את הסכום בכל אחת מהעמודות שבטבלה, אבל באף אחת מהן לא קיבלתי 100%. אני לא מבין איך זה יכול להיות". האם אתם חושבים שאלון היה צריך לקבל 100%? הסבירו את תשובתכם.

כרטיסיה מספר 4:

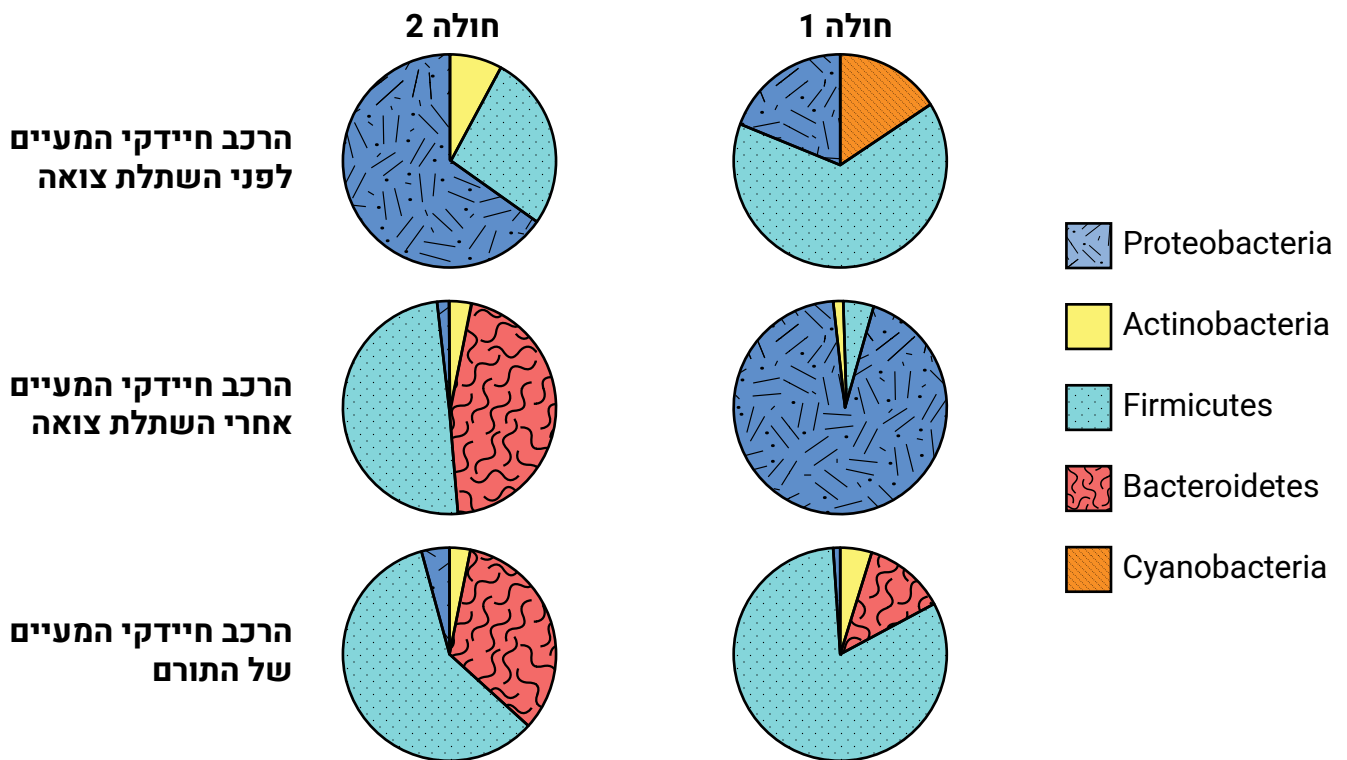
החיידקים, ככל האורגניזמים על פני כדור הארץ, מחולקים לקבוצות שונות. חיידקי המעי משתייכים לשש מערכות (Phyla) מרכזיות:

- Actinobacteria
- Bacteroidetes
- Fusobacteria
- Firmicutes
- Proteobacteria
- Verrucomicrobia

מרבית חיידקי המעי שייכים ל- Firmicutes ו- Bacteroidetes.

אחוז החיידקים השייכים למערכת Proteobacteria נמוך מאוד באנשים בריאים ועולה בעיקר במצבי חולי. בדיאגרמה תוכלו לראות את הרכב החיידקים במעיים של שני מטופלים. הרכבים אלה נמצאו בניסוי שבו נבדקו הרכב חיידקי המעיים של חולים עם דלקת מעי כתוצאה מזיהום של חיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה. הרכב חיידקי המעיים נבדק לפני השתלת צואה, אחרי השתלת צואה ואצל התורמים שלהם.

הרכב יחסי של חיידקים מהמערכות השונות בדגימות של שני חולים (חולה מספר 1 וחולה מספר 2) לפני השתלת צואה, לאחר השתלת צואה ושל התורמים שלהם



א. תארו את התוצאות של שני החולים שמוצגות בדיאגרמה, התייחסו להרכב אצל כל חולה לפני ההשתלה, אחרי ההשתלה ואצל התורם.

ב. האם יש התאמה בין התוצאות של ההשתלה אצל חולה מספר 1 ואצל חולה מספר 2? הסבירו.






ג. מה אפשר להסיק מהתוצאות שמוצגות בדיאגרמה?

ד. סכמו את מסקנותיכם לגבי התכונה של דיאגרמה כמו זו שמופיעה בפעילות:

מה מייצגים הצבעים השונים? מה מייצג כל עיגול שלם (שמכיל את כל הצבעים) בדיאגרמה?

ה. החוקרים שביצעו את הניסוי מצאו שחולה מספר 1 נהג לצרוך כמות גדולה של אלכוהול באופן קבוע. ייתכן שהדבר פגע ביכולת של חיידקי התורם להיקלט ולהתרבות במערכת העיכול שלו. הסבירו טענה זו בעזרת התוצאות המוצגות בדיאגרמה.

1. היעזרו בדיאגרמה והציעו מספרים אפשריים להשלמת הטבלה כך שיתארו את הרכב החיידקים אצל כל אחד משני החולים שבאיור אחרי ההשתלה. תוכלו להשלים את התאים בעזרת אחוזים, מספרים עשרוניים או שברים פשוטים. תארו את דרך העבודה שלכם.

סוג החיידק	חולה 2	חולה 1
 Proteobacteria		
 Actinobacteria		
 Firmicutes		
 Bacteroidetes		
 Cyanobacteria		
סכום		

דרכי פתרון: כדי לענות על השאלה יש צורך בהשוואה בין השטחים היחסיים שמתארים את החיידקים השונים. יכולות להיות מספר תשובות שונות נכונות ובלבד שהמספרים ייצגו את השטחים היחסיים באופן תואם לדיאגרמה. למשל, חיידקי Firmicutes אצל חולה 2, לאחר ההשתלה, מהווים כ-50%, מכול חיידקי המעי שלו.

ז. חשבו את הסכום המתקבל בכל עמודה. האם הסכום זהה עבור שני החולים? אם כן, מהו הסכום. אם לא, הסבירו את ההבדלים.

השפעת השתלת צואה על ריפוי ממחלה שנובעת מזיהום בחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה

עד עכשיו ראיתם תוצאות של ניסויים שבדקו את ההשפעה של השתלת צואה על הרכב חיידקי המיקרוביום אבל תוצאות אלו לא הציגו את ההשפעה של השתלת הצואה על הריפוי ממחלת המעיים שגורמים חיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה. כדי לבדוק את ההשפעה של השתלת צואה על ריפוי המחלה נבחנו את תוצאות הניסוי הבא.

בניסוי זה נבדקה האפשרות לטפל בחולים עם דלקת מעיים כתוצאה מזיהום בחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה בהשתלת צואה אפילו לפני שיטופלו באנטיביוטיקה.

בניסוי זה חילקו החוקרים 20 חולים לשתי קבוצות: קבוצה אחת קיבלה את הטיפול המקובל באנטיביוטיקה וקבוצה שנייה טופלה על ידי השתלת צואה. 3 מהחולים שקיבלו השתלת צואה ולא החלימו ממנה באופן מיידי קיבלו לאחר 4 ימים גם טיפול אנטיביוטי.

לאחר 70 יום נבדקו החולים ונקבע אם החלימו באופן מוחלט מהמחלה. בטבלה 1 שלפניכם מסוכמות התוצאות של ניסוי זה.

טבלה 1: סיכום טיפול של חולים בדלקת מעיים כתוצאה מחיידקי קלוסטרידיום דיפיצילה שטופלו באנטיביוטיקה בלבד, בהשתלת צואה בלבד או בהשתלת צואה בתוספת אנטיביוטיקה

סוג הטיפול			
השתלת צואה ותוספת אנטיביוטיקה לאחר 4 ימים	השתלת צואה בלבד	אנטיביוטיקה בלבד	
3	6	11	מספר חולים סך הכול
2	5	5	מספר חולים שהחלימו לאחר 70 יום ללא טיפול נוסף (ללא תוספת אנטיביוטיקה)
67% בקירוב	83% בקירוב	45.5% בקירוב	שכיחות יחסית של החולים שהחלימו לאחר 70 יום (באחוזים)

שכיחות יחסית היא החלק של נתון מסוים מתוך סך-כל הנתונים. אפשר לבטא את השכיחות היחסית כשבר פשוט, כמספר עשרוני או כאחוזים. למשל אם בכול אחת משתי כיתות שכיחות המצטיינים היא 10 תלמידים, אבל בכיתה אחת יש 30 תלמידים ובכיתה השנייה יש 40 תלמידים, השכיחות היחסית תהייה שונה: $\frac{1}{3}$ או 33% ו- $\frac{1}{4}$ או 25% בהתאמה.

1. השלימו את השכיחות היחסית של החולים בטבלה.

2. א. מספר החולים שהחלימו מטיפול בהשתלת צואה בלבד או מטיפול באנטיביוטיקה בלבד היה שווה (5 חולים). האם לדעתכם היעילות של שני הטיפולים הייתה זהה?

ב. מה מייצג נכון יותר את יעילות הטיפולים:

מספר החולים שהחלימו או אחוז החולים שהחלימו? הסבירו את תשובתכם.

3. א. מהו אחוז החולים שהחלימו מהשתלת צואה בסך הכול (עם ובלי תוספת אנטיביוטיקה)?

ב. האם לאור הנתונים הנוספים, המסקנה שלכם לגבי יעילות הטיפול בהשתלת צואה השתנה?

4. א. נסחו מסקנה/ מסקנות מתוצאות המחקר.

ב. מדוע חשוב היה להכניס למחקר את הקבוצה שטופלה רק בעזרת אנטיביוטיקה?

ג. באיזו מידה ניתן להמליץ על טיפול בהשתלת צואה לחולי קלוסטרודיום דיפיצילה על סמך תוצאות המחקר?
הציגו טיעון אחד **בעד** המלצה על טיפול על סמך תוצאות המחקר הזה וטיעון אחד **נגד**.
אילו טיעונים נוספים תוכלו להציג?

5. במחקרים אחרים מצאו שיש שונות (הבדלים) בתגובה של חולים להשתלת צואה מתורם אחד לעומת התגובה של אותו חולה להשתלת צואה מתורם אחר. היעזרו במידע שביחידה והציעו הסבר לכך.

6. האם תמליצו לטפל בג.ל. על ידי השתלת צואה?

הטיפול ב- ג.ל.

לאחר הבדיקות שערכתם והדיון עם הגורמים השונים במערכת הבריאות הסברתם לג.ל. ולבני משפחתה כי הטיפול הממושך באנטיביוטיקה פגע בחיידקי המיקרוביום שבמעיי שלה, וכי בעקבות כך נוצר מצב של תחרות קטנה יותר על המשאבים לחיידקי ה- קלוסטרידיום דיפיצילה. כתוצאה מכך הם התרבו בקצב גבוה. החיידקים הפרישו למעיי רעלנים וגרמו לדלקת חמורה. בנוסף, בדקתם וגיליתם כי חיידקי הקלוסטרידיום דיפיצילה היו עמידים לאנטיביוטיקה והיה חשש לחיי החולה. לאור המצב החלטתם לטפל בה בהשתלת צואה. השתלת הצואה שיקמה את המיקרוביום במעי של ג.ל.; בתוך כמה ימים, החולה התאוששה, פסקו השלשולים, ודלקת המעיים חלפה. שבועיים נוספים עברו והחולה הבריאה ושחררה הביתה.

הנחיות לקבוצה בעד השתלות צואה

גורמים במערכת הבריאות מעוניינים לפגוש אתכם ולשמוע את המלצתכם לבצע השתלות צואה כטיפול בחולי קלוסטרידיום דיפיצילה. לפגישה עליכם להכין פוסטר או מצגת שבה תציגו את המלצתכם. ההמלצה צריכה לכלול:

א. נימוקים להמלצה: עליכם להשתמש בנתונים ממחקרים שהכרתם ביחידת הלימוד המראים לדעתכם שטיפול בהשתלות צואה הוא יעיל.

ב. ייצוגים המתאימים לנתונים שבחרתם להציג (דיאגרמת עוגה, דיאגרמת עמודות מוערמות, דיאגרמת עמודות, טבלה).

ג. תוכלו לחפש גם מידע נוסף על הנושא ברשת האינטרנט ולבסס את ההמלצה שלכם בעזרת מידע על בטיחות הטיפול, תופעות לוואי, טיפול בקבוצות סיכון ועוד.

נסו ליצור המלצה שתהיה משכנעת ככל האפשר. אתם יכולים להיות יצירתיים בדרך שבה תבחרו לשכנע, או בעיצוב של ההמלצה.

הנחיות לקבוצה נגד השתלות צואה

גורמים במערכת הבריאות מעוניינים לפגוש אתכם ולשמוע את המלצתכם להימנע מהשתלות צואה כטיפול בחולי קלוסטרידיום דיפיצילה. לפגישה עליכם להכין פוסטר או מצגת שבה תציגו את המלצתכם. ההמלצה צריכה לכלול:

א. נימוקים להמלצה: עליכם להשתמש בנתונים ממחקרים שהכרתם ביחידת הלימוד המראים לדעתכם שטיפול בהשתלות צואה אינו יעיל.

ב. ייצוגים המתאימים לנתונים שבחרתם להציג (דיאגרמת עוגה, דיאגרמת עמודות מוערמות, דיאגרמת עמודות, טבלה).

ג. תוכלו לחפש גם מידע נוסף על הנושא ברשת האינטרנט ולבסס את ההמלצה שלכם בעזרת מידע על בטיחות הטיפול, תופעות לוואי, טיפול בקבוצות סיכון ועוד.

נסו ליצור המלצה שתהיה משכנעת ככל האפשר. אתם יכולים להיות יצירתיים בדרך שבה תבחרו לשכנע, או בעיצוב של ההמלצה.

Frederik E. J. et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary Clostridium difficile Infection N Engl J Med; 378 (2018) 2535-2536

כרטיסיה 1, כרטיסיה 2 (גרף)

Hourigan S. K. et al. Microbiome changes associated with sustained eradication of Clostridium difficile after single faecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 42 (2015) 741–752

כרטיסיה 3 (טבלה), כרטיסיה 4

Kellingray L. et al. Microbial taxonomic and metabolic alterations during faecal microbiota transplantation to treat Clostridium difficile infection. Journal of infection 77 (2018) 107-118