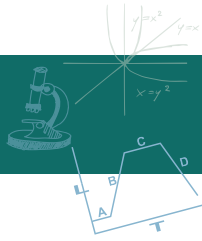


ביורפואה חישובית | עמידות לאנטיביוטיקה

מדריך למורה

יחידה 3: עמידות לאנטיביוטיקה



למורה: יחידה זאת עוסקת בהופעת זני חיידקים עמידים בעקבות טיפול עם אנטיביוטיקה, והיא השלישית בסדרת יחידות העוסקות במחלות הנובעות מזיהום בחיידקים. בחלק מהשאלות מופנים התלמידים לנלמד ביחידות הקודמות.

סיפור מקרה

א.ר. בחורה צעירה בת 18, חשה מזה ארבעה ימים צריבה וכאבים במתן שתן וצורך דחוף לגשת לשירותים לעתים קרובות. למרות מנוחה ושתייה מרובה לא חלה הטבה והתסמינים לא חלפו. היא הגיעה למיון, ואתם – צוות הרופאים, זיהיתם בבדיקה גופנית שערכתם לחולה רגישות וכאבים בבטן התחתונה. על מנת לאבחן את המחלה ביקשתם ממנה לתת דגימת שתן ושלחתם את השתן למעבדת בית החולים.

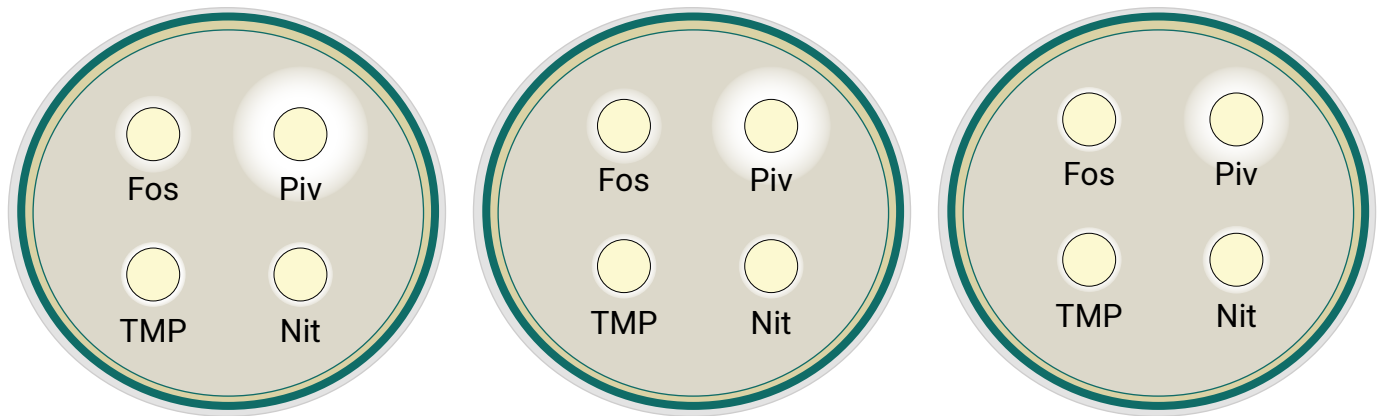
דנית המדענית קיבלה את דגימת השתן של א.ר. למעבדה שלה, זיהתה זיהום חיידקי וערכה ניסויים לצורך זיהוי מין החיידק הגורם לתסמינים של החולה. לאחר מספר בדיקות היא זיהתה ש-א.ר. סובלת מזיהום בדרכי השתן כתוצאה מהתרבות של חיידקי *Escherichia coli*.

לאחר בדיקת הרגישות של החיידקים לאנטיביוטיקה שנעשתה במעבדה של דנית, החלטתם להתחיל טיפול באנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin – Fos) ונתתם הוראה להקפיד ליטול את התרופה במינון המתאים ובאופן מלא. שלושה ימים אחרי תחילת הטיפול באנטיביוטיקה א.ר. חשה בטוב, והתסמינים חלפו. אלא ששלושה שבועות מאוחר יותר, א.ר. פנתה שוב לרופאת המשפחה שלה עם תסמינים זהים: צריבה וכאבים במתן שתן וצורך דחוף לגשת לשירותים לעתים קרובות.

מבדיקה גופנית שערכה הרופאה לחולה היא זיהתה רגישות וכאבים חזקים בבטן התחתונה. על מנת לאבחן את המחלה הרופאה ביקשה מ-א.ר. לערוך שוב בדיקת שתן וזו נשלחה למעבדת בית החולים. אבל עד שיהיו תוצאות של הבדיקה היא החליטה, בדומה לפעם הקודמת, לתת לא.ר. שוב טיפול באנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin – Fos). הפעם, למרות הטיפול האנטיביוטי התסמינים לא חלפו.

כאשר דנית ערכה תרבית מבדיקת השתן של א.ר. היא גילתה שוב זיהום חיידקי. בבדיקות לאפיון מין החיידק היא מצאה שהחיידק הוא בצורה של מתג, גרם שלילי וזמן הדור שלו 20 דקות מה שמתאים לזיהום חוזר של חיידקי *Escherichia coli*.

דנית ביצעה שלוש חזרות על בדיקת הרגישות של החיידקים שנמצאו בתרבית השתן לאנטיביוטיקות השונות. היא קיבלה את התוצאות הבאות:



איור 1: תוצאות של שלוש חזרות על בדיקת הרגישות של החיידקים שנמצאו בתרבית השתן של א.ר.

1. התבוננו באיור של שלוש הצלחות בהן בדקה דנית את הרגישות של חיידקים מהתרבית של א.ר. לאנטיביוטיקות השונות (איור 1):

א. על סמך התוצאות שבצלחות, האם החיידקים שנלקחו מהשתן של א.ר. רגישים לאנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin – Fos)? הסבירו לפי מה קבעתם את תשובתכם.

החיידקים לא רגישים לאנטיביוטיקה פוספומיצין, כי בכל הצלחות לא נוצרה הילה ללא חיידקים סביב הדיסקית עם האנטיביוטיקה הזו.

ב. לאיזה מסוגי האנטיביוטיקה רגישים החיידקים שנלקחו מהתרבית של א.ר. לאחר הזיהום החוזר? הסבירו לפי מה קבעתם את תשובתכם.

החיידקים שנלקחו לאחר הזיהום החוזר רגישים לאנטיביוטיקה Piv משום שרק סביבה נוצרה הילה שבה לא התרבו חיידקים.

ג. שערו מדוע הטיפול באנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin – Fos) לא עזר ל א.ר. לאחר הזיהום החוזר. **הטיפול בפוספומיצין לא עזר כי החיידקים שבדרכי השתן של א.ר. לא רגישים לאנטיביוטיקה זו, הם מתרבים גם בנוכחות האנטיביוטיקה הזו.**

אוכלוסייה של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה נוצרת בעקבות התרחשות של שני שלבים עיקריים:

1. היווצרות מוטציה שמקנה לחיידק עמידות לאנטיביוטיקה

2. הישרדות מועדפת של החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה והתרבותם לקבלת אוכלוסייה המורכבת מחיידקים עמידים.

רקע ביולוגי להיווצרות מוטציות שגורמות לשונות באוכלוסיית חיידקים

תוך כדי תהליכי התרבות של חיידקים מתרחשים באופן אקראי שינויים בחומר התורשתי של החיידקים. שינויים אלו נקראים מוטציות.

התרחשות השינויים גורמת לכך שאוכלוסיית החיידקים אינה אחידה – יש שונות בין החיידקים באוכלוסייה. כך למשל, יש חיידקים שיכולים לפרק סוכרים מסוימים ולהשתמש בהם כמקור לאנרגיה, וחיידקים שאינם יכולים לפרק אותם; או חיידקים שיכולים לנוע מהר יותר מחיידקים אחרים.

באופן דומה, יש גם שונות במידת העמידות של החיידקים לאנטיביוטיקות שונות (ראו איור 2). כלומר, מתרחשות מוטציות אקראיות המקנות רמות עמידות שונות לאנטיביוטיקה. חשוב לציין שמוטציות מתרחשות גם אם החיידקים לא נחשפו לאנטיביוטיקה כלל.

פתרון החידה: נסמן את משקל הפקק ב P
 משקל הבקבוק גדול ב - 1 ממשקל הפקק, לכן הביטוי המתאים הוא : P+1
 משקל הפקק והבקבוק: P+P+1 = 1.1
 כלומר: 2P+1 = 1.1
 לכן: 2P = 0.1
 ומשקל הפקק : 0.05 יחידות משקל

4. האם ייתכן שבשתי תרבויות שונות של אותו סוג חיידקים מספר החיידקים העמידים הוא זהה? אם כן, הציגו דוגמה והסבירו מדוע.

כמות החיידקים העמידים תלויה בכמות ההתחלתית של החיידקים בתרבית ובחלק היחסי של החיידקים העמידים בה. נבחן מצבים שונים:

- אם בשתי התרבויות הכמות ההתחלתית של החיידקים זהה וגם אחוז החיידקים העמידים זהה, התשובה היא כן, כמובן.
- אם אחוז החיידקים העמידים זהה בשתי התרבויות, אבל הכמות ההתחלתית של החיידקים בתרבית שונה, התשובה היא לא.
- אם אחוז החיידקים העמידים שונה, וגם הכמות ההתחלתית של החיידקים בתרבית שונה, אז אפשר לקבל מספר חיידקים עמידים שונה בשתי התרבויות.

$$0.1 \times 1,000 = 1 \quad \text{ו-} \quad \frac{5}{100} \times 200 = 1 \quad \text{בהתאמה.}$$

5. התרחשות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה מסוימת היא אקראית ומוגבלת לפרטים אחדים באוכלוסיית חיידקים. לדוגמה, כאשר חיידקי *Escherichia coli* נחשפים במעבדה לריכוז גבוה של האנטיביוטיקה סטרפטומיצין, במקרים רבים נמצא שאחד מכל 10^9 חיידקים הוא חיידק בעל מוטציה המקנה עמידות לסטרפטומיצין. א. סמנו את כל התשובות הנכונות:

בתרבית שיש בה 10^9 חיידקים, צפוי שמספר חיידקי אי קולי העמידים לסטרפטומיצין הוא:

- I. $\frac{1}{10^9}$ II. $\frac{10^9}{1}$ III. 10^{-9} IV. 10^9 V. 1

1

ב. חשבו את מספר החיידקים העמידים לסטרפטומיצין שצפויים להיות בתרבית שיש בה 2×10^{10} חיידקים.

20 חיידקים

למורה: דרכי פתרון

חיידק אחד מתוך 10^9 הוא כמו 10 חיידקים מתוך 10^{10} ולכן מתוך 2×10^{10} צפויים להיות 20 חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה סטרפטומיצין.

$$(ניזכר: a^b \cdot a^c = a^{b+c})$$

$$10^{10} = 10 \cdot 10^9$$

$$\text{לכן } 2 \cdot 10^{10} = 2 \cdot 10 \cdot 10^9$$

$$\text{מקבלים: } 20 \cdot 10^9$$

כלומר 20 חיידקים עמידים

ג. האם לדעתכם יתכן שבתרבית שיש בה 10^9 חיידקים לא יהיה אפילו חיידק אחד עמיד לסטרפטומיצין? **כן יתכן שלא יהיה חיידק עמיד כי היווצרות המוטציה היא אקראית ולמרות שנמצא במקרים מסוימים שהשכיחות של חיידקים עם מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה היא 1 ל- 10^9 זה לא בהכרח שבכל אוכלוסייה של 10^9 חיידקים יהיה חיידק אחד עמיד.**

ד. האם לדעתכם יתכן שבתרבית שיש בה 10^9 חיידקים יהיו 7 חיידקים עמידים לסטרפטומיצין? **כן יתכן שיהיו 7 חיידקים עמידים כי היווצרות המוטציה היא אקראית ולמרות שנמצא במקרים מסוימים שהשכיחות של חיידקים עם מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה היא 1 ל- 10^9 זה לא בהכרח שבכל אוכלוסייה של 10^9 חיידקים יהיה רק חיידק אחד עמיד יתכן גם מקרה שיהיו 7 חיידקים עמידים.**

חישוב הסתברויות של מאורעות אקראיים

מתוך מתמטיקה משולבת לכיתה ח' חלק ב':

הסתברות היא תחום מתמטי העוסק בחישוב או בניתוח של סיכויי תוצאות.

אי אפשר לחזות מראש תוצאה של ניסוי אחד או של משחק יחיד.

אם מבצעים מספר רב של ניסויים אפשר לחזות סיכויים של תוצאות ב**סבירות גבוהה**, כמו שלא ניתן לחזות מראש אם תתרחש מוטציה ואם כן איזו מוטציה תתרחש והאם היא תגרום לעמידות לאנטיביוטיקה. כמו כן, לא ניתן לחזות **בוודאות** אצל כמה חיידקים תתרחש מוטציה כזו.



קבוצה של תוצאות ניסוי נקראות **מאורע**.

מאורע שיש בו תוצאה יחידה נקרא **מאורע פשוט**.

דוגמה: בהטלת קובייה מקבלים אחת משש תוצאות: 1, 2, 3, 4, 5 או 6

קבוצת התוצאות "התקבל מספר גדול מ-2": 3, 4, 5 או 6 היא **מאורע**.

התוצאה "התקבל המספר 2" היא **מאורע פשוט**.

מאורע אפשרי הוא מאורע שיכול לקרות. **דוגמה:** המאורע "לקבל מספר גדול מ-2 בהטלת קוביית משחק" הוא **מאורע אפשרי**.

מאורע ודאי הוא מאורע שחייב לקרות. **דוגמה:** המאורע "לקבל מספר טבעי בהטלת קוביית משחק רגילה" הוא **מאורע ודאי**.

מאורע בלתי אפשרי הוא מאורע שלא יכול לקרות. **דוגמה:** המאורע "לקבל 8 בהטלת קוביית משחק רגילה" הוא **מאורע בלתי אפשרי**.

כדי להבין טוב יותר את ההסתברות להיווצרות מוטציות שמקנות עמידות לאנטיביוטיקה נעזר בהמחשות שונות של מושגים וחישובים בהסתברות.

למורה: אפשר לבקש מהתלמידים לתרגל חישובי הסתברויות בעזרת היישומון של גאוגברה: [Probability](https://www.geogebra.org/m/YXNa3pSV)

	<p>הכנסו ליישומון בקישור הזה: https://www.geogebra.org/m/YXNa3pSV</p>
	<p>תוצג בפניכם שקית ובה כדורים בצבעים שונים</p>
	<p>ובראש הדף תופיע שאלה: חישוב ההסתברות להוציא באופן אקראי כדור בצבע נתון (למשל, צהוב)</p>
	<p>את ההסתברות עליכם להציג כשבר פשוט, ובאחוזים (מקורבים).</p>
	<p>אם צדקתם, היישומון יכתוב: awesome -i correct</p>

6. א. בזוגות: רשמו שלושה אירועים מחיי היום-יום שקורים באופן ודאי, שלושה אירועים שיש סיכוי כלשהו שיקרו, ושלושה אירועים שלעולם לא יקרו.

ב. לאילו מהאירועים שרשמתם אתם יכולים להעריך (לאמוד) את ההסתברות שהם יתרחשו? מהי לדעתכם ההסתברות להתרחשותם? (0, קרוב יותר ל-0, קרוב יותר ל-1, 1)

ג. לאילו אירועים אתם מתקשים לקבוע את ההסתברות להתרחשותם? מה חסר לכם כדי לקבוע אותה?

7. בשאלה 5 למדנו, כי בתרבות שהיו בה 10^9 חיידקי אי קולי חיידק אחד היה בעל עמידות לסטרפטומיצין. העריכו לפי מידע זה:

א. האם האפשרות להיווצרות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה מסוימת היא לדעתכם מאורע ודאי, מאורע אפשרי, או מאורע בלתי אפשרי? הסבירו.

האפשרות להיווצרות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה מסוימת היא מאורע אפשרי.

ב. אם המאורע של היווצרות המוטציה שמקנה עמידות אפשרי האם ההסתברות תהיה קרובה יותר ל-0 או ל-1? הסבירו.

לפי המידע שניתן באוכלוסייה של 10^9 חיידקים ההסתברות להיווצרות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה מסוימת קרובה ל-1.

8. שאלות אתגר:

א. במעבדה לקחו דגימה של 10^9 חיידקים, ומצאו שיש בה חיידק אחד עמיד לאנטיביוטיקה. א. חילקו את הדגימה הזאת לעשרה כלים, כך שבכל כלי נפח זהה.

האם תוכלו לשער בכמה מעשרת הכלים הללו יהיה חיידק עמיד? הסבירו מדוע.

כן, רק בכלי אחד, משום שידוע שיש חיידק עמיד אחד ב- 10^9 חיידקים.

ב. המשיכו וחילקו את הנפח שבכל אחד מעשרת הכלים ל-10 כלים, כך שבכל כלי נפח זהה. כעת הדגימה הראשונית מחולקת ל 100 כלים.

האם תוכלו לשער בכמה ממאה הכלים הללו יהיה חיידק עמיד? הסבירו מדוע.

כן, בכלי אחד, משום שידוע שיש חיידק עמיד אחד בנפח של 10^9 חיידקים. כמות החיידקים העמידים לא תלויה במספר הצלחות.

ג. אם היו מחלקים את התרבות הראשונית ל-10,000 כלים, כך שבכל כלי נפח זהה, מה הייתה ההסתברות שבאחד מהכלים, יהיה חיידק עמיד?

100% בקירוב - מכיוון שידוע שיש חיידק אחד בתרבות המקורית, הרי שהוא אמור להימצא בוודאות באחת מהצלחות.

ד. אם היו לוקחים באופן אקראי (בלי להסתכל) כלי אחד מתוך 10,000 הכלים, שנוצרו מהתרבות הראשונה, מהי ההסתברות שבכלי הזה יהיה חיידק עמיד?

בחרו את ההיגד הנכון והסבירו.

- זהו אירוע בלתי אפשרי, ההסתברות היא 0.
- זהו אירוע אפשרי, ההסתברות קטנה מאוד וקרובה ל 0.
- זהו אירוע אפשרי, ההסתברות גדולה יותר מ 0.5.
- זהו אירוע וודאי, ההסתברות היא 1.

זהו אירוע אפשרי, ההסתברות קטנה מאוד וקרובה ל 0

למורה: כדאי לדון בהבדל שבין סעיפים א, ב, ג לבין סעיף ד.

בדוגמה הנתונה, היות וידוע שבדגימה המקורית היה חיידק אחד עמיד, ההסתברות למציאת חיידק עמיד באחד הכלים היא וודאית. אבל ההמצאות בכלי מסוים הולכת וקטנה ככל שמחלקים ליותר צלחות.

משימה זאת מדגימה שההסתברות שיהיה חיידק עמיד בדגימה קטנה היא קטנה אבל אינה בלתי אפשרית כלומר לא אפס.

א. במעבדה יש 10 תרביות של 10^9 חיידקים.

א. דני לוקח באופן אקראי (בלי להסתכל) כלי אחד מתוך 10 התרביות. מהי ההסתברות שבכלי הזה יהיה חיידק עמיד? בחרו את ההיגד הנכון והסבירו.

- זהו אירוע בלתי אפשרי, ההסתברות היא 0.
- זהו אירוע אפשרי, ההסתברות קטנה מאוד.

- זהו אירוע אפשרי, ההסתברות גדולה.
- זהו אירוע וודאי, ההסתברות היא 1.

זהו אירוע וודאי, ההסתברות היא 1.

אחד מכל 10^9 חיידקים הוא חיידק בעל מוטציה המקנה עמידות לסטרפטומיצין לכן, בכול אחד מהכלים אמור להימצא חיידק אחד.

ב. האם תוכלו לשער בכמה מעשר התרביות הללו יהיה חיידק עמיד? הסבירו מדוע.

10 בקירוב

ג. האם תוכלו לשער מה ההסתברות שלא יהיה חיידק עמיד באף אחת מהתרביות? הסבירו.

0 בקירוב

ד. בחרו במילה המתאימה:

ככל שייקחו יותר מבחנות שבכל אחת מהן 10^9 חיידקים, ההסתברות למציאת חיידקים עמידים תעלה / לא

תשתנה / תרד. הסבירו.

ההסתברות תעלה, מפני שככל שניקח יותר מבחנות המדגם יהיה גדול יותר, וכך נתקרב יותר למציאות.

למורה: שאלות אלה מדגישות את חוסר הוודאות מחד ואת הידיעה שככל שנעשה יותר חזרות, ההסתברות להמצאות חיידק עמיד גדלה. זה גם מדגיש מדוע חייבים לעשות חזרות בניסויים.

III. במה דומים ובמה שונים המצבים המתוארים בשאלות I ו-II?

9. האם לדעתכם ההסתברות להיווצרות מוטציה שמקנה עמידות של חיידקי *Escherichia coli* לאנטיביוטיקה סטרפטומיצין דומה להסתברות של היווצרות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin)? הסבירו.

ההסתברות להיווצרות מוטציה שתגרום לעמידות לאנטיביוטיקה אחת דומה להסתברות להיווצרות מוטציה שתגרום לעמידות לאנטיביוטיקה אחרת. זאת מפני ששני האירועים הם תוצאה של טעות בפעולה מנגנון שכפול ה-DNA בחיידק מנגנון זה מייצר טעויות בשכפול בתדירות האופיינית לו, ולא לסוג המוטציה או לרצף ה-DNA שהוא משכפל.

למורה: זו שאלה פתוחה שמדגישה לתלמידים את האקראיות של היווצרות המוטציה ללא קשר לטיפול באנטיביוטיקה.

רקע ביולוגי להיווצרות אוכלוסיית חיידקים עמידה לאנטיביוטיקה

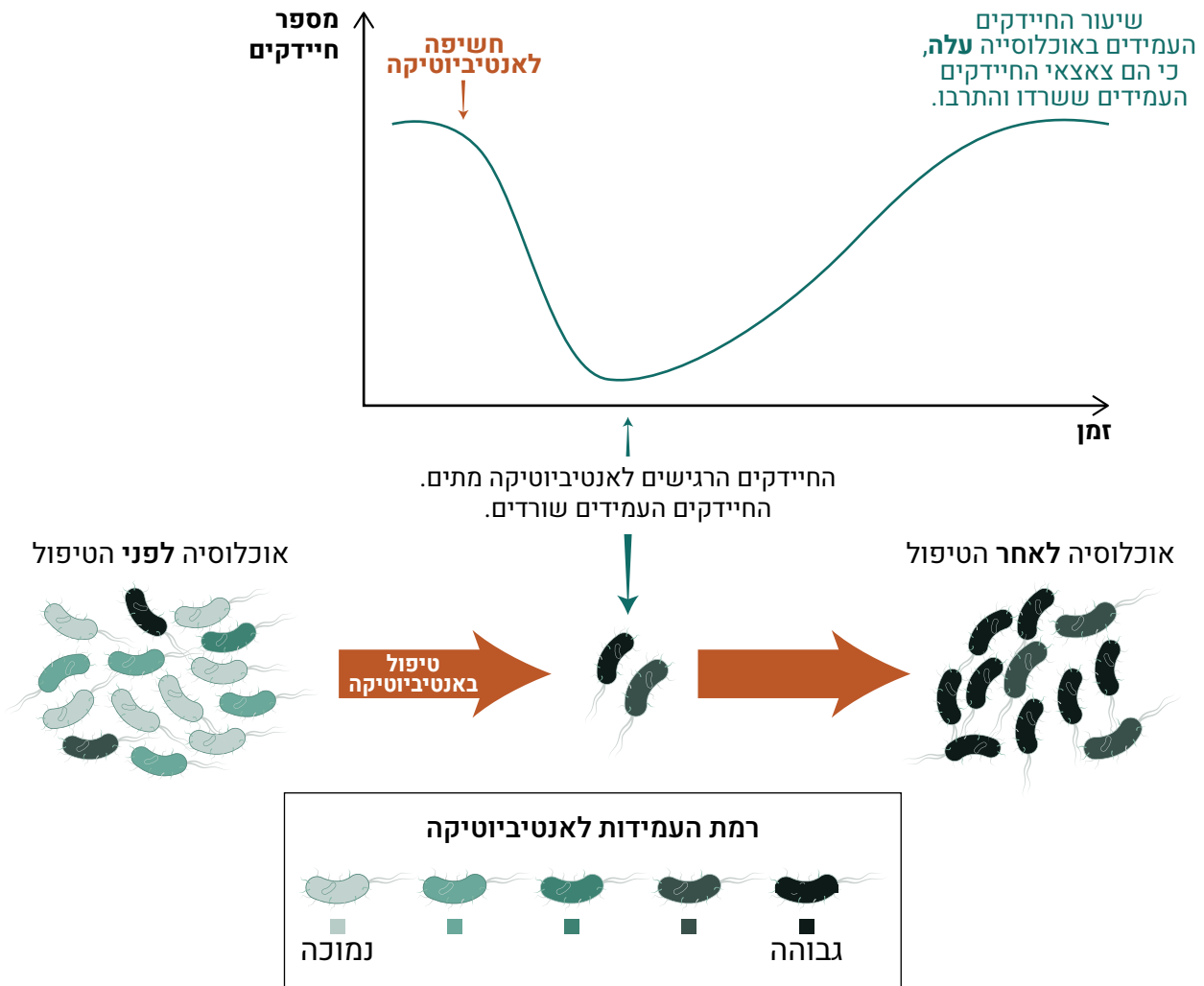
כאשר מטפלים בחיידקים בעזרת אנטיביוטיקה, החיידקים הרגישים לתרופה מתים והחיידקים העמידים מתרבים ומעבירים את התכונה של העמידות לצאצאים. כך למעשה השימוש באנטיביוטיקה בורר מתוך האוכלוסייה את החיידקים העמידים ויוצר להם יתרון ביכולת לשרוד ולהתרבות. מכאן, השימוש ממושך באנטיביוטיקה יגרום להיווצרות אוכלוסיית חיידקים שבה רוב החיידקים עמידים לאנטיביוטיקה.

חשוב להדגיש שוב כי תכונת העמידות נוצרת באופן אקראי בעקבות מוטציה מקרית בחומר הגנטי הקובע את התכונה. היא אינה נוצרת בהשפעת האנטיביוטיקה. התרופה האנטיביוטית היא רק גורם בררני שבנוכחותו יש יתרון לחיידקים העמידים והם שורדים ומתרבים ואילו החיידקים הרגישים, שאין להם את תכונת העמידות מתים. במצב זה לחיידקים העמידים יש פחות תחרות על המשאבים (כמו מזון וחמצן) ויותר משאבים שמאפשרים להם להתרבות וליצור אוכלוסייה שבה מרבית החיידקים הם בעלי עמידות לאנטיביוטיקה.

למרות שהתדירות של התרחשות מוטציה שמקנה עמידות היא נמוכה מאוד, קצב הריבוי המהיר של החיידקים ופעולת האנטיביוטיקה כנגד החיידקים הרגישים גורמים להתרבות מהירה של החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה. כך הם הופכים לרוב באוכלוסיית החיידקים.

לדוגמה, כאשר מכניסים אנטיביוטיקה לתרבית של חיידקים והיא הורגת 99.9% מהם, החלק הקטן ששרד (0.1%) מתרבה וממנו תיווצר אוכלוסיית חיידקים שעמידה לאנטיביוטיקה (ראו איור 3).

לפניכם איור 3 המתאר את מספר החיידקים בתרבית, לפני חשיפה לאנטיביוטיקה ואחריה.

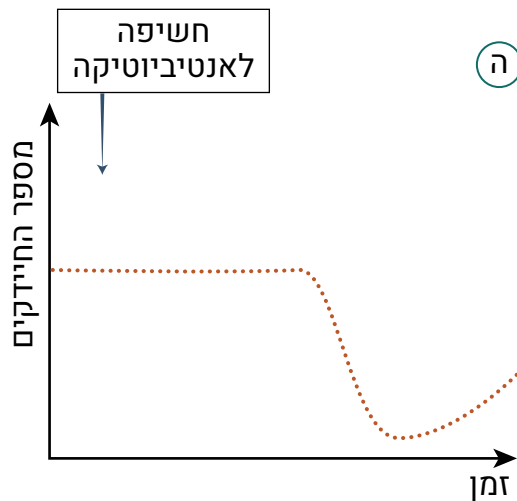
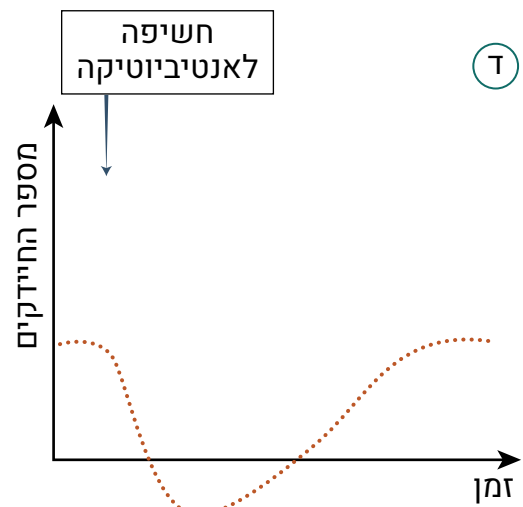
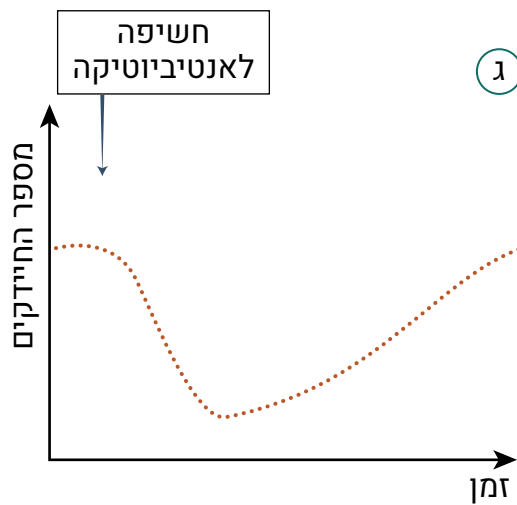
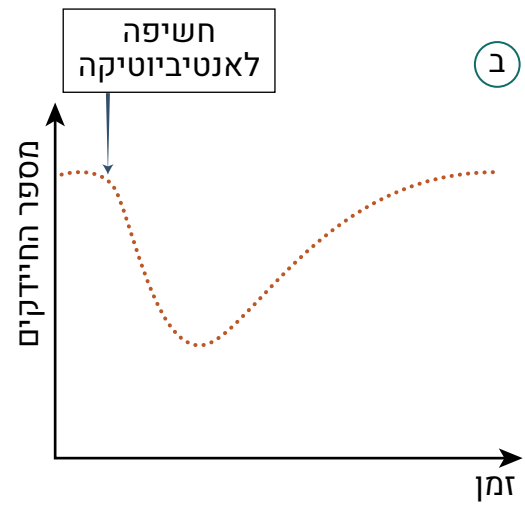
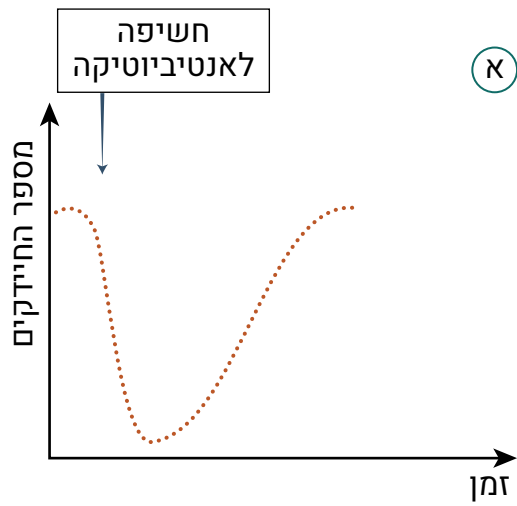


איור 3: מספר החיידקים בתרבית העמידים לאנטיביוטיקה מסוימת, לפני חשיפה לאנטיביוטיקה ואחריה.

10. לאחר קריאת הרקע הביולוגי, מה דעתכם לגבי ההחלטה של הרופאה לתת לחולה שוב טיפול באנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin – Fos) עוד לפני שהגיעו התוצאות של בדיקת הרגישות של החיידקים מדגימת השתן של א.ר. לאנטיביוטיקה?

פעילות להבנת התהליך המוביל להיווצרות של אוכלוסיית חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה

11. א. במעבדה יש תרבית בה השיעור של החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה בהתחלה היה **גדול פי 3** מזה המתואר באיור 3. בחרו את הסקיצה שמתארת באופן הנכון ביותר את מספר החיידקים בתרבית זו (אחרי החשיפה לאנטיביוטיקה). הסבירו את שיקולכם.



סקיצה ב' מתארת הכי נכון מצב שבו שיעור החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה גדול פי 3 מזה המתואר באיור 2.

למורה: כאשר מספר החיידקים העמידים גדול יותר, נצפה לראות ירידה במספר החיידקים לאחר קבלת האנטיביוטיקה אבל יישארו יותר חיידקים לאחר הטיפול ולכן קצב ההתרבות לאחר הטיפול יהיה מהיר יותר.

בסקיצה א' אנחנו רואים ירידה מהירה בקצב התמותה וההתרבות אחריה אבל נשארים לאחר הטיפול באנטיביוטיקה מעט חיידקים עמידים. זהו תיאור שלא מתאים.

בסקיצה ג' מספר החיידקים העמידים לאחר הטיפול גבוה קצת מאשר באיור 2 אבל קצב ההתרבות לאחר הטיפול איטי כמו באיור 2 ואפילו יותר.

בסקיצה ד' מספר החיידקים יורד לערך שלילי, דבר שהוא בלתי אפשרי.

ב. היעזרו באיור 3 ושרטטו סקיצה המתארת את מספר החיידקים, לפני חשיפה לאנטיביוטיקה ואחריה, בתרבית בה שיעור החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה בהתחלה היה נמוך מזה המתואר באיור 3.

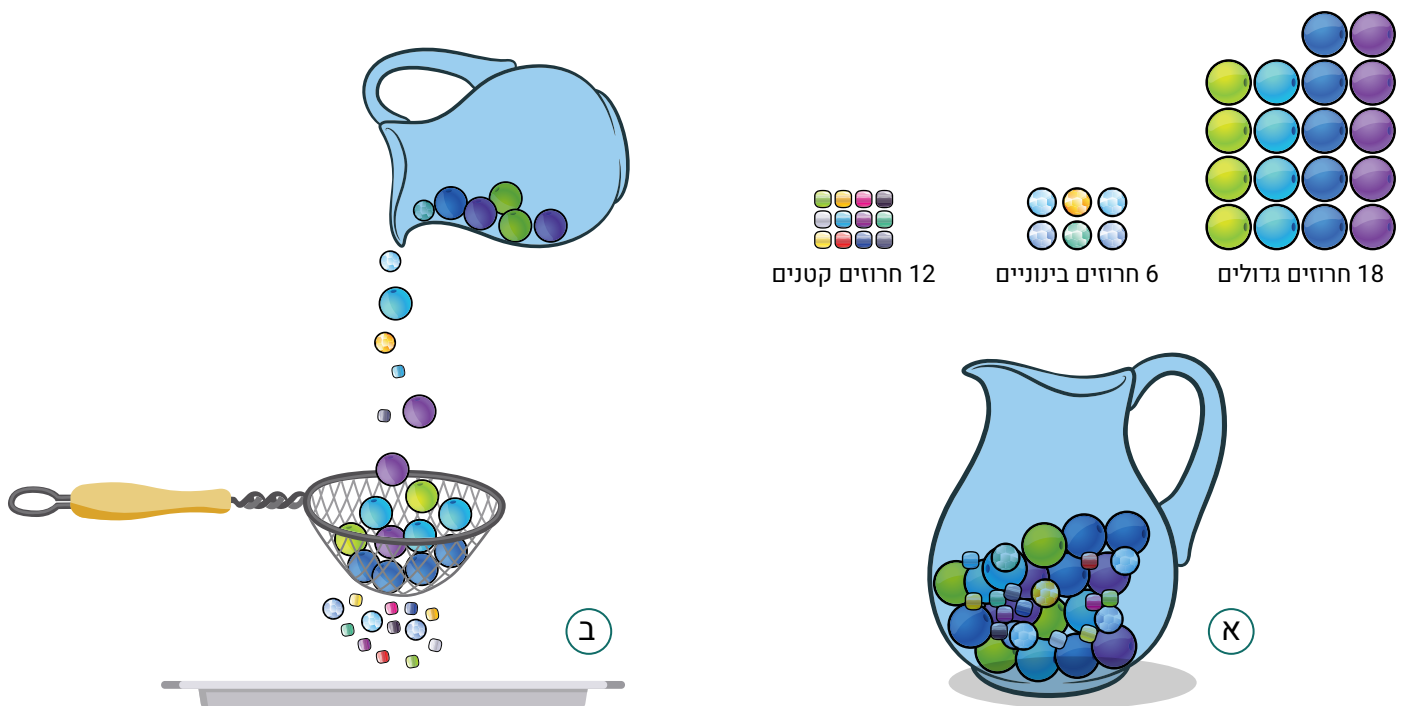


כדי להמחיש את האופן בו נוצרת אוכלוסיית חיידקים עמידה לאנטיביוטיקה, נשתמש באנלוגיה (דימוי) מתחום אחר – חרוזים:

12. לירון אוהבת להכין תכשיטים מחרוזים צבעוניים. יש לה בכד חרוזים בגדלים שונים: 18 גדולים, 6 בינוניים ו-12 קטנים (ראו איור 4 א').

א. מה ההסתברות שלירון תוציא באופן אקראי (בעיניים עצומות) חרוז אחד קטן מהכד?
 ב. לירון שופכת את תכולת הכד למגש, דרך מסננת.

רק החרוזים הקטנים והבינוניים עוברים דרך המסננת למגש (ראו איור 4 ב').
 חשבו, מה ההסתברות (סיכוי) שלירון תיקח באופן אקראי (בעיניים עצומות) חרוז אחד קטן מהמגש.



איור 4: אנלוגיה להיווצרות אוכלוסיית חיידקים עמידה לאנטיביוטיקה בעזרת חרוזים.

ב. $\frac{12}{18}$

א. $\frac{1}{36}$

ג. הוצאת החרוזים מהכד היא אנלוגיה (דימוי) להיווצרות אוכלוסיית חיידקים עמידה לאנטיביוטיקה כתוצאה משימוש מתמשך באנטיביוטיקה.

השלימו את הטבלה באמצעות מחסן ההיגדים:

כלל החיידקים, ההסתברות להימצאות חיידקים עמידים לאחר שימוש באנטיביוטיקה, שימוש באנטיביוטיקה, חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, חיידקים רגישים לאנטיביוטיקה, ההסתברות להימצאות חיידקים עמידים לפני שימוש באנטיביוטיקה

היווצרות אוכלוסיית חיידקים עמידה לאנטיביוטיקה	דוגמת הוצאת החרוזים מהכד
כלל החיידקים	כלל החרוזים בכד
ההסתברות להימצאות חיידקים עמידים לפני שימוש באנטיביוטיקה	הסתברות להוצאת חרוז קטן מהכד
שימוש באנטיביוטיקה	מסננת/מעבר החרוזים דרך המסננת
חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה	החרוזים הקטנים והבינוניים
חיידקים רגישים לאנטיביוטיקה	החרוזים הגדולים
ההסתברות להימצאות חיידקים עמידים אחרי שימוש באנטיביוטיקה	הסתברות להוציא חרוז קטן מהמגש

ד. במה הדוגמה של החרוזים אינה דומה לדוגמה של החיידקים?

• לשאלה זו תשובות רבות אפשריות, לדוגמה:

- לחיידקים יכולות להיות רמות רבות של עמידות לאנטיביוטיקה ובדוגמה של החרוזים יש רק קטן, בינוני וגדול.
- - בדוגמה של החרוזים הסיון נעשה לפי גודל, ואילו במקרה של חיידקים עמידים הסיון נעשה לפי התכונה של עמידות לאנטיביוטיקה.
- - בדוגמה של החרוזים כמות החרוזים נשארת קבועה, ואילו במקרה של החיידקים העמידים הם הולכים ומתרבים.
- ההסתברות להיווצרות חיידק עמיד קטנה בהרבה מההסתברות להוציא חרוז קטן

13. לסיכום, הקיפו את ההיגד הנכון:

באוכלוסיית חיידקים, היווצרות מוטציה שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה היא מאורע אפשרי / ודאי / בלתי אפשרי. ההסתברות של מאורע זה היא יותר קרובה ל-1 / קרובה ל-0.5 / יותר קרובה ל-0 בעקבות התרחשות מוטציות, נמצא חיידקים בעלי רמת עמידות שונה / זהה לאנטיביוטיקה מסוימת. המוטציה היא אקראית והסתברותה נמוכה, ולכן שיעור החיידקים העמידים באוכלוסייה לפני השימוש באנטיביוטיקה הוא נמוך / גבוה. לאחר שימוש ממושך באנטיביוטיקה ההסתברות להימצאות חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה עולה / יורדת / לא משתנה כי האנטיביוטיקה פוגעת ב: חיידקים רגישים לאנטיביוטיקה / חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה / כל החיידקים ומתאפשרת התרבות של חיידקים רגישים לאנטיביוטיקה / חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה / כל החיידקים.

פעילות חקר

הבעיה העולמית של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, הגורמים לה ואיך אפשר להתמודד איתה

כאשר החל השימוש הנרחב באנטיביוטיקה חשבו שנמצא הפתרון לכל המחלות בעולם הנגרמות על ידי חיידקים. אולם עם הזמן התפתחו אוכלוסיות חיידקים העמידות לסוגי האנטיביוטיקה הנמצאים בשימוש. חברות התרופות הגיבו בפיתוח אנטיביוטיקות חדשות, אבל כתוצאה מהשימוש בהן התפתחו אוכלוסיות חיידקים העמידות גם להן. היום מתגלים יותר ויותר "חיידקי על" (superbugs), העמידים לסוגים רבים של אנטיביוטיקה. אם לא יהיה שינוי בעתיד (הלא כל כך רחוק) חיידקים רבים יהיו עמידים לאנטיביוטיקות שבשימוש הרפואי, ונגיע למצב שבו אנשים מתים ממחלות כמו דלקת גרון. כדי שה"מרוץ" בין החיידקים לבני האדם לא יסתיים ב"ניצחון" החיידקים, האנושות צריכה למצוא פתרונות אחרים לטיפול במחלות זיהומיות.

לפי דו"ח "איומי העמידות לאנטיביוטיקה", שהמרכז האמריקאי לבקרת מחלות ולמניעתן (Center for Disease Control and Prevention, CDC) פרסם באפריל 2015, "עמידות לאנטיביוטיקה היא מאיומי הבריאות החמורים ביותר כיום". הצפי הוא שבשנת 2050 ימותו בעולם 10 מיליון בני אדם כתוצאה מחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, יותר מגורמים אחרים כמו סרטן, סוכרת ומחלות אחרות.

מדענים ממשיכים לפתח אנטיביוטיקות ותרופות נוספות שיתגברו גם על החיידקים העמידים, ומשאבים רבים מוקצים למחקרים אלה. במקביל נעשים מאמצים לצמצם את התפתחות הזנים העמידים על ידי הפחתת שימוש עודף ובלתי הכרחי באנטיביוטיקה.

לפניכם מספר סרטונים וכתבות על בעיית התפתחות זני חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה.

למורה: אפשר לבחור סרטונים מסוימים, להציג לכיתה ולקיים דיון בנושא. אפשרות אחרת היא לחלק את הכיתה לקבוצות, לתת לכל קבוצה חלק מהסרטונים, לבקש מהתלמידים לענות על שאלה 14 שבהמשך לאחר דיון בקבוצה ולסכם את הנושא בכיתה. סיכום הפעילות יוכל להתבצע בדרך יצירתית כמו: הכנת פוסטר, הכנת סרטון, הכנת מצגת. לדוגמה: לכתוב פוסטר/ליצור סרטון למשרד הבריאות עם הצעות להתערבויות שהממשלה יכולה לבצע לעידוד פתרון הבעיה.

שימוש מושכל באנטיביוטיקה

סרטון קצר בעברית באורך של דקה שמסביר את הבעיה של התפתחות חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה ודרכים לצמצם אותה. הסרטון הופק על ידי האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות והסתדרות הרפואית בישראל.

איך לא להידבק בחיידקים עמידים

כתבה בעברית באורך של 4 דקות במסגרת אולפן הבריאות שבה מסביר ד"ר איתי גל איך נוצרים חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, מה הסכנות בכך ואיך אפשר למנוע את התופעה.

החיידקים באים – ד"ר ניתאי שטיינברג

סרטון אנימציה באנגלית עם תרגום מובנה לעברית באורך של כ-5 דקות שמסביר באופן יפה את התהליך שמביא להתרבות של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה.

איך אנחנו יכולים לפתור את משבר העמידות לאנטיביוטיקה? גרי רייט

סרטון אנימציה באנגלית עם תרגום מובנה לעברית באורך של 6 דקות שהופק על ידי Ted-ED שמסביר את התהליך שהוביל במשך השנים להיווצרות של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקות רבות, הסיבות לכך שהיום פחות כלכלי לפתח אנטיביוטיקות חדשות ודרכים חדשניות לפתרון הבעיה.

ד"ר דרור בר ניר מיקרוביולוג האוניברסיטה הפתוחה חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה

כתבה בעברית באורך של כ-5 דקות מכאן 11 שבה ראיון עם ד"ר דרור בר ניר שבה הוא מסביר את היקף הבעיה של חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה בעולם, ההשלכות ופתרונות אפשריים.

What causes antibiotic resistance?

סרטון אנימציה באנגלית עם תרגום מובנה לעברית באורך של 4 וחצי דקות שהופק על ידי Ted-ED שמסביר על חיידיקים בכלל, פעילות של אנטיביוטיקה, הגורמים להיווצרות חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה, ודרכים לצמצם את התופעה.

Superbugs That Resist Antibiotics Can Evolve in 11 Days

סרטון באנגלית עם תרגום אוטומטי לעברית באורך של כ-8 וחצי דקות שמסכם את התהליכים מגילוי האנטיביוטיקה על ידי פלמינג ועד להתפתחות של חיידיקים שעמידים לסוגים רבים של אנטיביוטיקה.

14. א. מהן ההשלכות של התפתחות חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה?
- ב. מה אפשר לעשות כדי לצמצם את ההתפתחות של חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה?
- ג. התבססו על הסרטונים שבהם צפיתם וסכמו מדוע חברות התרופות אינן משקיעות כספים רבים יותר בפיתוח אנטיביוטיקות חדשות?
- ד. אילו פתרונות שמוצעים בסרטונים נראים לכם מבטיחים במיוחד ומדוע?
- ה. כיצד יכולה המדינה להתערב במצב שנוצר ולעודד מציאת פתרון לבעיית העמידות לאנטיביוטיקה?

מציאת טיפול מתאים לא.ר.

דנית המדענית חשדה שבתרבית שנלקחה מהשתן של א.ר. לאחר טיפול באנטיביוטיקה פוספומיצין (Fosfomycin) וחזרת התסמינים יש חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה ז.ו. היא בדקה את הרגישות לאנטיביוטיקה פוספומיצין של החיידיקים מהתרבית של א.ר. שנלקחה לפני הטיפול הראשוני בפוספומיצין בהשוואה לחיידיקים מהתרבית שנלקחה לאחר חזרת התסמינים. היא בדקה זאת לפי קוטר ההילה שנוצרה סביב לדיסקיות עם פוספומיצין. התוצאות מסוכמות בטבלה 1.

קוטר ההילה בצלחת בה נזרעו חיידיקים מתרבית שנלקחה לפני הטיפול באנטיביוטיקה (מ"מ)	קוטר ההילה בצלחת בה נזרעו חיידיקים מתרבית שנלקחה לאחר הטיפול באנטיביוטיקה (מ"מ)	
14	32	דיסקית 1
13	32	דיסקית 2
14	33	דיסקית 3
13.6	32.3	ממוצע

טבלה 1: הרגישות לאנטיביוטיקה פוספומיצין של החיידיקים מהתרבית של א.ר. שנלקחה לפני הטיפול הראשוני בפוספומיצין בהשוואה לחיידיקים מהתרבית שנלקחה לאחר חזרת התסמינים.

- א. השלימו את ממוצע קוטר ההילה בשורה התחתונה שבטבלה. תוכלו למצוא הנחיות לחישוב ממוצע ביישומון גיאוגברה, בסוף היחידה.
- ב. על סמך התוצאות המוצגות בטבלה מספר 1 האם לדעתכם לא.ר. יש חיידיקים שעמידים לאנטיביוטיקה פוספומיצין? הסבירו.

יש חיידקים עמידים לפוספומיצין כי רואים שההילה שמסביב לאנטיביוטיקה קטנה הרבה יותר עם החיידקים שאחרי הטיפול בהשוואה לחיידקים שלפני הטיפול.

ג. האם אתם ממליצים לטפל בא.ר באנטיביוטיקה פוספומיצין?
לא מומלץ לטפל בא.ר באנטיביוטיקה זו כי יש כבר אוכלוסיית חיידקים עמידים שתמשיך להתרבות גם בנוכחות האנטיביוטיקה.

ד. לאור מה שלמדתם ביחידה וביחידות הקודמות כיצד אתם ממליצים לטפל בא.ר?
כדאי לטפל בא.ר באנטיביוטיקה אחרת שעוד לא התפתחה אצלה אוכלוסייה של חיידקים עמידים אליה או אפילו לטפל בשני סוגי אנטיביוטיקה באותו הזמן וכך להקטין סיכוי להתפתחות של אוכלוסיית חיידקים עמידים.

ה. אילו בדיקות אתם ממליצים לדנית לבצע במעבדה כדי למצוא את הטיפול הטוב ביותר לא.ר?
נמליץ לדנית לקחת את החיידקים של א.ר. שחזרו לאחר הטיפול באנטיביוטיקה ולבדוק את הרגישות שלהם לסוגים שונים של אנטיביוטיקה כדי למצוא את הטיפול המתאים.

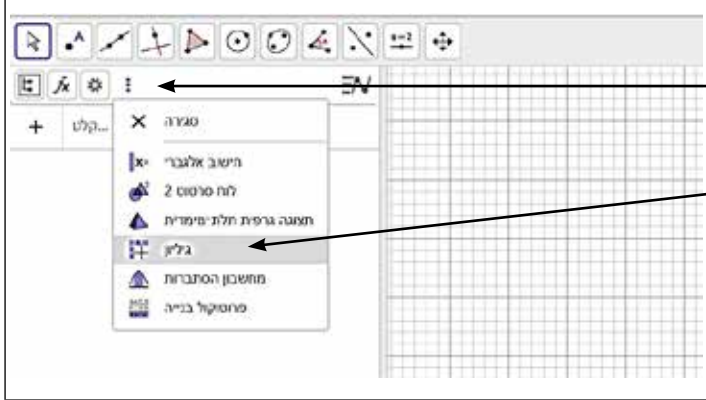
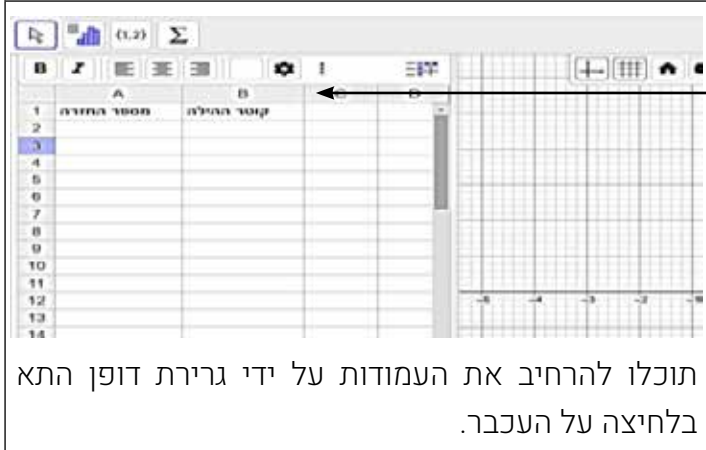
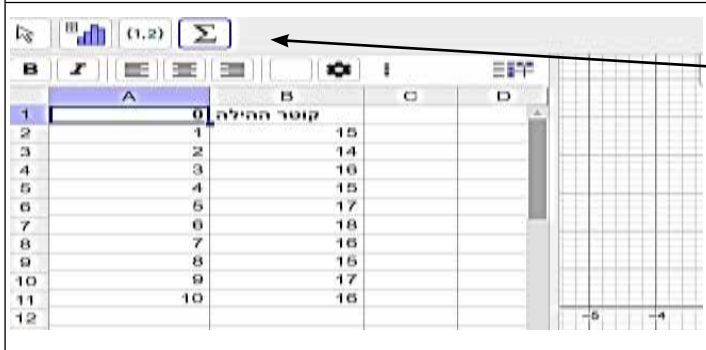
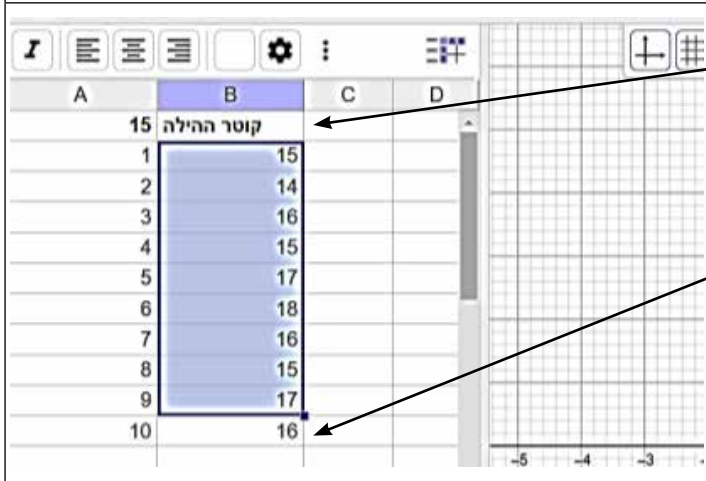
ו. סכמו מה דנית יכולה ללמוד מהתוצאות שהתקבלו בצלחות שמוצגות בתחילת היחידה והתוצאות שמוצגות בטבלה מספר 1.

דנית יכולה ללמוד שהחיידקים של א.ר. עמידים לאנטיביוטיקות : Fos, TMP, Nit ושהאנטיביוטיקה אליה החיידקים של א.ר רגישים היא כנראה Piv.

נקודות לסיכום היחידה ורפלקציה

ביחידה זו למדתם על התהליכים שגורמים להיווצרות אוכלוסיית חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה ועל ההשלכות שיש לכך על עולם הרפואה.

- באילו שלבים ביחידה נעזרתם בכלים מתמטיים?
- למשל: שרטוט, טבלה, ביטויים אלגבריים, חישובים מספריים, ממוצע חשבוני, שכיחות, הסתברות.
- האם הכלים המתמטיים עזרו לכם להבין את התהליכים עליהם למדתם? אם כן, הסבירו כיצד. אם לא, הסבירו מדוע.
- אילו נושאים שלמדתם ביחידות הקודמות עזרו לכם להבין את התהליכים עליהם למדתם ביחידה הזו?
- מה הן התובנות שלקחתם מיחידה זו לגבי השימוש באנטיביוטיקה ואיך הן יכולות להשפיע על ההתנהלות שלכם?

הכנסו ליישומון GeoGebra Classic	חפשו בגוגל, או לחצו כאן
<p>לחצו על סימן שלוש הנקודות בחרו ב-גיליון.</p>	
<p>רשמו כותרות בטבלה בעמודה A רשמו: מספר חזרה בעמודה B רשמו: קוטר ההילה (במ"מ)</p> <p>לחצו ENTER לאחר כתיבת כל אחת מהכותרות</p> <p>תוכלו להרחיב את העמודות על ידי גרירת דופן התא בלחיצה על העכבר.</p>	
<p>העתיקו לגיליון את הנתונים מטבלה 1</p>	<p>אפשר להשלים את העמודה של מספר בעזרת הגיליון: 1. בתא A2, כתבו 0, בתא A3 כתבו $A2+1$</p>
<p>סמנו את הטבלה בסרגל שנמצא למעלה מצד שמאל, בחרו בכפתור הסכום ואז ב"ממוצע".</p>	
<p>גררו את העכבר וסמנו את העמודה "קוטר", הממוצע יופיע בשורה האחרונה (מייד אחרי שורת הנתונים)</p>	

Song Z, Wang X, Zhou X, Jiang S, Li Y, Ahmad O, Qi L, Li P, Li J. Taxonomic Distribution of FosB in Human-Microbiota and .Activity Comparison of Fosfomycin Resistance. Front Microbiol. 2019 Feb 13;10:200