

SZERKESZTETTE: SOLYMOSI NORBERT

EPIDEMIOLÓGIA

SZARVASMARHA SZAKÁLLATORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS

2015

Tartalomjegyzék

Epidemiológia 5

Betegségek előfordulásának számszerűsítése 9

Diagnosztikai tesztek 15

Irodalomjegyzék 31

Epidemiológia

Az epidemiológia emberi és állati *populációkon* belül a betegségek megelőzésével és visszaszorításával foglalkozik. A betegségek előfordulását, kialakulását befolyásoló tényezők és a betegség közötti kapcsolatokat vizsgálja.

Fontos rámutatni arra, hogy az epidemiológia nem kizárólag fertőző betegségekkel foglalkozik, hanem kóroktól függetlenül az egészséggel kapcsolatos események, mozzanatok populáción belüli előfordulásával, az azt meghatározó tényezőkkel. Az állatorvosi epidemiológia ezenkívül magába foglalja egyéb, az állatok egészségével kapcsolatos tényezők (különösen a termelékenység) vizsgálatát, elemzését is.

Jelenleg még a magyar állatorvosi szaknyelvben az epidemiológia szó még jelentős áthallással bír a járványtannal. A magyar humán egészségügyi szaknyelvben már régen ugyanúgy értelmezik az epidemiológia szót, mint azt Európa többi országágában is, vagyis a fentiekben leírt definíció értelmében.

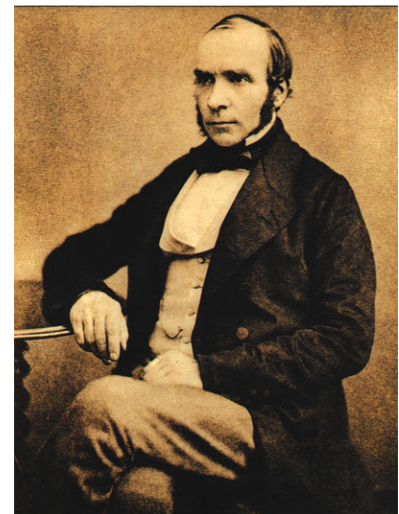
A hazai és külföldi szakirodalomban is találkozhatunk az epizootológia kifejezéssel, azonban hosszas nemzetközi vita (Dohoo et al., 1994) után ma már ezt a kifejezést nem használják.

Mivel az epidemiológia nem egyedi, hanem populációs szinten vizsgálja az egészséggel kapcsolatos eseményeket, mozzanatok, ezért szükséges, hogy az eszközei között jelentős szerepet kap az alkalmazott matematika, matematikai statisztika. Az 1. ábrával itt csak megemlítjük, hogy a bizonyítékokra alapozott orvoslás (evidence based medicine, EBM) alapján megfogalmazható különböző bizonyítottságú ismeretek forrásainak egyes szintjein, különböző mértékben, szintén szükséges az epidemiológia kvantitatív eszköztárának használata.

Sokan tartják úgy, hogy a modern epidemiológia meghatározó szereplője (egyek szerzők szerint egyenesen az „atyja”) John Snow (2. ábra). A kivételes képességeiről tanúságot tevő orvos a medicina számos területét művelte, a sebészettől kezdve, az aneszteziológián át az epidemiológiáig. Az 1854-ben a londoni Sohoban kitört kolerajárvány elemzése és az annak eredményeire alapozott felszámolás minden epidemiológiakönyvben szereplő példa. Ennek a története röviden az, hogy a Sohoban 1854-ben kolerajárvány tört ki. Abban az időben a



1. ábra. Az ismeretek forrásainak megalapozottsági hierarchiája az EBM szerint



2. ábra. John Snow (1813-1858)

betegség kóroktanáról, egyáltalán arról, hogy mi a mikroorganizmus, nem volt még egyértelmű, általános orvosi ismeret. Snow módszere az volt, hogy egy térképen (3. ábra) bejelölte, hogy az egyes házakban hányan haltak meg a járvány során.



3. ábra. John Snow kolera térképe 1854-ből

Az így létrehozott „kockázati térképen” azt látta, hogy a Broad street környékén jelentősen halmozódtak az esetek. További vizsgálat után arra jutott, hogy az érintett házakba a Broad street-i közkútról hordták a vizet, illetve arra vonatkozóan is voltak információi, hogy több, távolabbi érintett házba is onnan került az ivóvíz. Ezek alapján arra következtetett, hogy a kút lehet a megbetegedések forrása. A kút lezárása után a betegséget felszámolták.

Snow idején, de még a XX. század első felében is az emberi halálozások jelentős részéért fertőző betegségek voltak felelősek (1. táblázat). Ráadásul általában olyan fertőző betegségek, amelyeket egyetlen vagy egy-két magas virulenciájú mikroorganizmus idéz elő. A fertőző betegségek halálozási oki túlsúlya az orvostudomány fejlődésével, különösen a védőoltások elterjedésével, illetve az antibakteriális szerek használatával jelentősen csökkent (1. táblázat). Manapság az emberi halálozási okok között az összetett okú, vagy ismeretlen okú betegségek szerepelnek a statisztikai listák élén.

Az állat-egészségügyben hasonló változások figyelhetők meg, abban a tekintetben, hogy a fejlett országokban ma már nem a nagy ragályozó képességű fertőző betegségek okozzák a legnagyobb gazdasági

kárt, hanem az összetett okú betegségek. Ennek megfelelően a betegségek oksági modellje is változott az idők során.

Év	Sorrend	Betegség	Részarány (%)
1860	1	tuberkulózis	19.8
	2	hasmenés, bélgyulladás	15.0
	3	kolera	6.4
	4	pneumonia/influenza/bronchitis	6.1
	5	csecsemőkori halálozás	5.9
	6	diphtheria	2.7
		vérhas	2.7
		stroke	2.7
	9	skarlát	2.5
	10	nephritis	2.4
1900	1	pneumonia/influenza/bronchitis	14.4
	2	tuberkulózis	11.3
	3	hasmenés, bélgyulladás	8.1
	4	szívbetegségek	8.0
	5	nephritis	4.7
	6	balesetek	4.5
	7	stroke	4.2
		korai csecsemőkori betegségek	4.2
	9	rák	3.7
	10	diphtheria	2.3
1970	1	szívbetegségek	38.3
	2	rák	17.2
	3	stroke	10.8
	4	pneumonia/influenza/bronchitis	3.6
	5	balesetek (motorbalesetek kivételével), öngyilkosság	3.1
	6	motorbalesetek	2.8
	7	korai csecsemőkori betegségek	2.3
	8	cukorbetegség	2.0
	9	arteriosclerosis	1.7
	10	cirrhosis	1.6

Míg a magas virulenciájú kórokozók okságának vizsgálatában a Koch-féle posztulátumok kielégítő modelltként szolgált, addig az összetett okú betegségek esetén általában használhatatlan.

Ezekre vonatkozóan több modellt találhatunk a szakirodalomban, amelyek közül az egyik legelfogadottabb az Evans (1976) által javasolt (3. táblázat). Evans megközelítésében fontos észrevenni, hogy nem egyedek megfigyelésén, hanem populációk vizsgálatán alapszik. Mivel csoportokon belül több egyed, populáció adatait hasonlítja össze, statisztikai elemzéseket igényel, és az elemzések által jelzett összefüggéseket értelmezi biológiai, epidemiológiai szempontok alapján.

1. táblázat. Halálozási okok sorrendje 1860, 1900, 1970 (Thrusfield, 2007)

Az organizmus oksági szerepet játszik, ha

- 1 a betegség minden esetben jelen van
- 2 nem fordul elő más betegségben, mint véletlen és nem kórokozó parazita
- 3 izolálható a beteg állatból, szintenyészet hozható létre belőle, amit ismételtelen leolthatunk és más állatokban ugyanazt a betegséget idézhetjük elő vele

2. táblázat. Koch-féle posztulátumok

A továbbiakban ennek megfelelően olyan statisztikai megközelítéseket mutatunk be, amelyek általánosan használtak a kvantitatív epidemiológiában, és amelyek ismerete, értelmezésének képessége nélkül már nehezen lehet eligazodni a szakma napjainkban megjelenő eredményei között.

-
- 1 a beteg egyedek részaránya szignifikánsan magasabb kell, hogy legyen azok között az állatok között, amelyek ki *voltak* téve a feltételezett kóroknak, mint azok között, akik nem voltak kitéve
 - 2 a feltételezett oknak való kitettség gyakoribb a betegséget mutatók között, mint a betegséget nem mutatók között, amennyiben a többi kockázati tényező azonos szintű a két csoportban
 - 3 *prospektív* vizsgálatok során az új megbetegedések száma szignifikánsan magasabb a feltételezett kóroknak kitétt csoportban, mint a nem kitétek között
 - 4 időben a megbetegedés a feltételezett oknak való kitettség után következik be, a kettő között eltelt lappangási idő alakja harranggörbe
 - 5 a gazda (ember, állat) választartományának (enyhétől súlyosig) követnie kell a feltételezett oknak való kitettséget, egy biológiaiailag logikus gradiens mentén
 - 6 a gazda mérhető válaszána (pl. ellenanyag, daganatsejtek) szabályosan kell megjelenie a feltételezett oknak való kitettséget követően, azokban, akik a kitettség előtt nem adtak ilyen választ; illetve ilyen válasz nem jelentkezhet azokban, akik nem voltak kitéve a feltételezett kockázati tényezőnek
 - 7 *kísérletesen* gyakrabban lehet előidézni a betegséget azokban az egyedekben, amelyek ki voltak téve a feltételezett kóroknak, mint azokban, akik nem; (a kitettséget saját akaratukból résztvevő önkéntesekkel lehet vizsgálni;) ki lehet váltani kísérletesen laboratóriumban vagy kontrollált természetes kitettséggel
 - 8 a feltételezett kórok eltávolításának (pl. a kórokozó eltávolítása) vagy módosításának (pl. a hiányos táplálás módosítása) csökkentenie kell a betegség előfordulásának gyakoriságát
 - 9 prevencióval vagy a gazda válaszána módosításával (pl. immunizálás) csökkennie kell, vagy el kell tűnnie a feltételezett kóroknak való kitettség mellett megjelenő eseteknek
 - 10 minden kapcsolatnak és összefüggésnek biológiaiailag és epidemiológiaiailag hihetőnek kell lennie
-

3. táblázat. Evans-féle posztulátumok (Evans, 1976; Noordhuizen et al., 2001)

Betegségek előfordulásának számszerűsítése

Ahhoz, hogy bármilyen az egészséggel kapcsolatos mozzanatot vizsgálni tudjunk az állományban, annak előfordulásának, jelenlétének mértékét számszerűsíteniünk kell. Általában két alapvető megközelítése van a számszerűsítésnek.

Az egyik megközelítés azt célozza, hogy az állományban adott időszakban hány új eset jelentkezett. Ez lehet fertőzés, nem fertőző kóros állapot, sérülés vagy éppen elhullásokra vonatkozó információ. Ezt vagyis az *új* esetek számát nevezzük incidenciának.¹

Amikor azt szeretnénk számszerűsíteni, hogy az állományban hány egyed *érintett* a vizsgált kedvezőtlen egészségi állapottal az adott időpontban (időszakban), akkor azt a prevalenciával² tehetjük meg. Míg az incidencia az új esetek, addig a prevalencia a meglévő esetek számát írja le, függetlenül attól, hogy azok új esetek vagy már korábban megjelentek és még mindig fennállnak.

Természetesen egyik mérték esetén sem mondanak sokat az abszolút értékek,³ ha azokat csak önmagukban ismerjük, a veszélyeztetett populáció⁴ méretének ismerete nélkül. Ezért ezeket az esetszámadatokat valamilyen módon a veszélyeztetett populáció méretével normalizáljuk. Így különböző állományok érintettsége összehasonlíthatóvá válik. A veszélyeztetett populáció az állománynak azt a részét jelenti, amely a vizsgált egészségi, termelési károsodással érintett lehet. Pl. mastitis nem alakul ki hízóbikákban között, hanem csak teheneiben között, vagyis az hiba, ha ennek a kórképnek a leírása során a veszélyeztetett populációnak a teljes állományt tekintjük a tehének szubpopulációja helyett.

A prevalencia esetén a normalásnak azt a módját szoktuk használni, amikor az érintett egyedek számát elosztjuk a veszélyeztetett populáció méretével. Így egy 0% és 100%, vagyis 0-1 tartományba eső részarányt kapunk. Ami tulajdonképpen annak a valószínűsége, hogy a veszélyeztetett populációból véletlenül kiválasztott egyed érintett a vizsgált kórképpel, egészségkárosodással. A prevalencia időben

¹ incidencia

² prevalencia

³ Persze ez akkor nem igaz, ha egy telepen dolgozó állatorvos akar a saját állományáról képet alkotni, akkor az abszolút értékek gyakorlatilag ugyanolyan használhatók, hiszen az állomány létszáma nem változik jelentősen rövid időn belül.

⁴ veszélyeztetett populáció

vonatkozhat pontra és periódusra. Amennyiben külön nem jelölik, akkor pont-prevalenciaként szokás értelmezni a prevalenciaértékeket. A pont-prevalencia olyan mint az állomány fertőzöttségi, érintettségi állapotára vonatkozó pillanatfelvétel. Pl. amikor egy szerológiai screeninget végeznek, akkor pont-prevalenciára vonatkozó információink lesznek. A periódus-prevalencia esetén egy adott időszakban az adott fertőzéssel, kórképpel érintett egyedek részarányát fejezzük ki a veszélyeztetett populáció méretének arányában.⁵

A normált incidencia kifejezésére több mértéket is szokás használni. Az egyik ilyen a kumulatív incidencia (CI)⁶, ami az adott időszakban előfordult új esetek és az időszak kezdeti populációjának hányadosa:

$$CI = \frac{\text{az időszakban megbetegedett egyedek száma}}{\text{a populáció mérete a vizsgálati időszak elején}}$$

Értéke a prevalenciához hasonlóan 0-1 tartományba esik, szokták úgy is értelmezni, mint a a betegség kialakulásának, terjedésének átlagos kockázata.

Tegyük fel, hogy van egy szarvasmarha-állományunk, 100 egészséges, nem fertőzött állattal. Ebből a kísérletünk első hetében fertőződik 20 egyed valamilyen kórokozóval.

Így a kumulatív incidencia az első héten $20/100 = 0.2$. Ha a következő héten fertőződik újabb 15 egyed, akkor az első két hét kumulatív incidenciája $20 + 15/100 = 35/100 = 0.35$. A teljes 5 hetes időszakra vonatkozó kumulatív incidencia 0.51. Annak a valószínűsége, hogy a vizsgált állományból egy véletlenül kiválasztott egyed megfertőződött, 51% lesz. Ha a vizsgált időszak alatt egyik sem gyógyult meg és vált mentessé, akkor ez egyben a prevalenciával is megegyezik.

A vizsgálati időszak hossza jelentős hatással van a kumulatív incidenciára, a hosszabb időszakhoz nagyobb kumulatív incidencia tartozik. Ha egyes állatok kiesnek a vizsgálat során (elhullás, leölés) nevezőként használható az átlagos állatlétszám (a kezdeti és a befejezőkorai állatlétszám összege osztva kettővel, vagy a kezdeti állatlétszámból kivonjuk a kiesett állatok számának a felét).

Ha a kumulatív incidenciát egy adott x időszakra becsültük, akkor az extrapolálható egy másik y időszakra is

$$CI_y = 1 - (1 - CI_x)^{y/x}$$

feltételezve, hogy a kockázat konstans. Pl. ha a kumulatív incidencia 1 évre 0.30, és a 3 évest szeretnénk tudni, akkor $x = 1$ és $y = 3$:

$$CI = 1 - (1 - 0.3)^{3/1} = 1 - 0.7^3 = 1 - 0.34 = 0.66$$

A kumulatív incidenciát gyakran fejezik ki (főleg humán epidemiológiai vizsgálatokban) úgy, hogy egy meghatározott populációméretre

⁵ Ez különbözik az ugyanarra az időszakra vonatkozó kumulatív incidenciától, mivel a prevalencia esetén nem csak az új esetek kerülnek a számlálóba.

⁶ kumulatív incidencia

Hét	Új esetek száma	CI
1	20	0.20
2	15	0.35
3	10	0.45
4	5	0.50
5	1	0.51

(100 000, 1 000 000 fő) transzformálják. Képzeljünk el egy olyan vizsgálatot, amiben az adott évben 2000 ember ment el valamilyen szűrővizsgálatra. Tegyük fel, hogy ez a 2000 ember a szűrés célját tekintve korábban negatív volt. Tegyük fel, hogy 56 emberben a diagnosztizáltak a betegséget, mint új esetet. Így az kumulatív incidencia 0.028, míg ha ezt az általános használt 100 000-es populációra vetítjük ki, akkor 1.4/100 000.

Az *incidencia-ráta*, IR^7 az egy adott időszakban előfordult új esetek számának, illetve a a veszélyeztetett állomány összes egyedére vonatkozó *veszélyeztetett időtartam* összegének hányadosa:

⁷ incidencia-ráta

$$IR = \frac{\text{az állományban, az adott időszakban megjelenő új esetek száma}}{\text{minden állatra vonatkozóan a veszélyeztetettségben eltöltött idő összege}}$$

A veszélyeztetett idő az egyes állatok által betegségtől mentesen (azaz a betegségtől veszélyeztetve) eltöltött idejének a veszélyeztetett populációra összegzett értéke. Amint egy állat megbetegszik, a továbbiakban már nem számít bele ennek az időnek a számításába. Pl. ha hat egészséges kocát 1 évig figyelünk meg, és ezalatt nem alakult ki egyikükben sem a vizsgált betegség, akkor a rájuk vonatkozó nevező „6 veszélyeztetett állat-év”. Az incidencia-ráta mértékegysége 1/időtartam, és számítható per állat-hétre, per állat-évre, stb.

Az IR olyan esetekben is alkalmazható, amikor a populáció dinamikusan változik, egyedek kerülnek be vagy ki, olyan esetekben is, amikor a megfigyelési idő nem korlátozódik egy meghatározott időszakra. Ugyanakkor ez azt is igényli, hogy az egyedek veszélyeztetettségét pontosan tartsuk nyilván.

Az előző példát folytatva a veszélyeztetett hetek a következőképpen számíthatók:

Az első héten 20 állat fertőződött, ami $20 \times 0.5 = 10$ állat-hétnek felel meg, feltételezve azt, hogy átlagosan a hét felénél találkoztak a betegséggel.

A 15 állat, ami a második héten fertőződött, $15 \times 1.5 = 22.5$ állat-hetet jelent.⁸ A harmadik héten megbetegedettek $10 \times 2.5 = 25$, a negyediken $5 \times 3.5 = 17.5$, az ötödiken pedig $1 \times 4.5 = 4.5$ állat-hetet jelentenek. Az egészségesen maradt 49 állat $49 \times 5 = 245$ állat-hétnek felel meg. Összesen $10 + 22.5 + 25 + 17.5 + 4.5 + 245 = 324.5$ veszélyeztetett állat-hét volt a vizsgálati időszakban.

A CI és IR közötti összefüggést a következő formula írja le:

$$CI(t) = 1 - e^{(-IR * t)}$$

, ahol e a természetes logaritmus alapja, t az alkalmazott idő-egység.⁹

Esetenként a populáció csak rövid ideig¹⁰ van kitéve veszélynek, vagy azért, mert a betegséget okozó ok rövid ideig hat, vagy mert csak egy szűk életkori időszakban fordul elő a betegség. Pl. ha egy batchnyi mikotoxin kontaminált takarmányt etetünk az állatokkal, vagy egy

Hét	Új esetek száma	CI
1	20	0.20
2	15	0.35
3	10	0.45
4	5	0.50
5	1	0.51

⁸ Nevezőként csak az egészséges állatok jöhetnek számításba, mivel csak egészséges állatok veszélyeztetettek a betegséggel való érintettségre vonatkozóan. Ezek alapján az incidencia ráta $51/324.5 = 0.157$ állat per veszélyeztetett állat-hét.

⁹ Ha a CI kisebb, mint 0.10, akkor közelítőleg azonos eredményt ad az alábbi formula:

$$CI(t) = IR * t$$

¹⁰ attack-, rohamráta

nukleáris baleset utáni rövid ideig ható sugárzás. Ha még tovább folytatjuk e szűk perióduson túl a megfigyelést, az incidencia nem fog változni. Ilyen esetekben, amikor a veszélyeztetett időszak rövid, rohamrátát használunk a megbetegedettek arányának leírására. Másodlagos rohamrátát is definiálhatunk. Ez fertőző betegségek esetén azon esetek aránya, amelyekben a betegség az első esettel való érintkezés eredményeként alakult ki:

az első esetnek kietettek közül azoknak a száma, akikben kialakult a betegség a lappangási időn belül
az első esetnek kietett összes állat száma

Azok az esetek, amelyek a lappangási idő után alakulnak ki, már a másodlagos esettől való fertőzés eredményei, ezeket harmadlagos eseteknek nevezzük.

A prevalencia és az IR kapcsolatát az alábbi formulával írhatjuk le:

$$\frac{P}{1 - P} = IR * H$$

, ahol a $P/(1 - P)$ az esetek hányadát és a nem esetek részarányának hányadosát jelenti, H pedig a betegség lefolyásának átlagos hossza.¹¹ Ha egy állat megbetegszik, akkor H idő-egységre beteggé válik. Vagyis a prevalencia függ az incidenciarátától és a betegség lefolyásának hosszától (H). Az incidenciaráta csökkenése csökkenteni fogja a prevalenciát. A kezelésben bekövetkezett fejlődés csökkentheti a mortalitást, ezáltal növeli a prevalenciát, mivel a különben elpusztuló állatok életét meghosszabbítja. Pl. a heveny tüdőgyulladás kezelésében bevezetett antibiotikumos kezelés csökkenti a betegség következtében elhullott állatok számát, de növeli a lábadozó, idült tüdőgyulladásosok számát. A prevalencia szintén csökken ha a betegség hossza csökken, pl. hatékonyabb terápia következtében.

Ha a prevalencia, a kumulatív incidencia vagy az incidenciaráta a teljes veszélyeztetett állományra vonatkozóan számítható, akkor 'általános' jelzőt szokott kapni. Míg ha valamely specifikus alcsoportra számítjuk ki, akkor „specifikus” jelzőt kap (pl. ivar-specifikus incidencia).

A mortalitás¹² hasonló mérték, mint az incidencia, de itt az esemény, aminek a bekövetkeztét mérjük, a halál.

A kumulatív mortalitás, CM a kumulatív incidenciához hasonlóan becsülhető mérték, a vizsgált időszakban adott betegség következtében elhullott egyedek számának és az időszak elején az elhullástól veszélyeztetett populáció méretének hányadosaként.

$$CM = \frac{\text{a periódus alatt elhullott egyedek száma}}{\text{a periódus elején az egyedek száma}}$$

A mortalitási ráta, M az incidenciarátához hasonlóan számítandó. A számláló az elhullások száma. Azonban mivel a betegség megjelenése

¹¹ Ha P kicsi (< 0.05) a formula így egyszerűsödik:

$$P = IR * H$$

¹² mortalitás

még nem a halál bekövetkezte, ezért a megbetegedett állatok a halál bekövetkeztéig a nevező részét képezik.

$$M = \frac{\text{a betegség következtében bekövetkező elhullások száma}}{\text{az összes egyednek az elhullás veszélyében eltöltött idejének az összege}}$$

A halálozási ráta a teljes mortalitási ráta minden betegségre vonatkozóan, nem pedig csak egy specifikus betegségre. Esetenként ezt a két mértéket nem különítik el. Használható még a betegség-specifikus halálozási ráta és a teljes mortalitási ráta is.

A végzetesség¹³ adott, kóros állapot azon tulajdonsága, hogy mennyire hajlamosít elhullásra. A megbetegedettek közül az elhullottak aránya:

$$CF = \frac{\text{elhullottak száma}}{\text{megbetegedettek száma}}$$

Annak a valószínűségét méri, hogy egy megbetegedett állat elpusztul, értéke 0-1. A végzetesség értéke függ attól, hogy milyen hosszú a megfigyelési periódus, ami lehet rövidtől egészen évekig tartó. Ha a megfigyelési időszak hosszú, akkor a túlélésvizsgálat a célszerűbb.

¹³ végzetesség

Diagnosztikai tesztek

¹⁴Az állatorvosi gyakorlatban általánosan használunk diagnosztikai tesztek az egészségi, termelési és szaporodásbiológiai állapot értékelésére, mind egyed, mind állomány szinten. Habár a teszteknek számos formája lehetséges, mint pl. kórelőzményi adatok, fizikai vizsgálat, vemhességi tesztek, a leggyakoribb formája, amikor mintákat küldünk diagnosztikai laboratóriumba. Ezek a laboratóriumi vizsgálatok a következőket célozzák:

- kórokozók vagy toxinok detektálása, amelyek felelősek betegségkeltőresek vagy termelési problémákért
- szarvasmarhák egyedi fertőzési/kitettségi állapotának értékelése
- annak megállapítása, hogy a telep fertőzött volt-e, vagy ki volt-e téve fertőző ágensnek, ha igen, akkor melyik kor vagy termelési csoport (alcsopott) volt érintett
- azon egyedek részarányának becslése az állományban, amelyekben ellenanyag mutatható ki
- az állomány vakcinázásra adott immunválaszának vizsgálata
- betegségek visszaszorítását, felszámolását célzó programok előrehaladásának, sikerességének ellenőrzése

Ezen célokhoz megfelelően az optimális megoldás különbözhet, az eltérő tesztek, mintaelemszámok, a diagnosztikai stratégia a megszerzendő információtól függ. Egy meghatározott célnak megfelelő válasznak megfelelő teszt kiválasztása részben a minták minőségétől és típusától függ, illetve részben a laboratóriumban elérhető tesztekől. Számos, a szarvasmarha betegségekkel kapcsolatban alkalmazott teszt esetén a pontosságra vonatkozó becslést sajnos nem közlik. Emellett arra vonatkozó adatok sem érhetők el, hogy a különböző laboratóriumokban a tesztek megismételhetősége milyen. Habár számos lehetőség áll rendelkezésre, hogy a tesztek megbízhatóságát javítsák és ezt igyekeznek is megtenni, tisztában kell lennünk azzal, hogy minden teszt tökéletlen.¹⁵

¹⁴ A fejezet jelentős részben támaszkodik Gardner (2012) munkájára

¹⁵ a tesztek általában nem tökéletesek

A gyors szerológiai, mikrobiológiai és parazitológiai tesztek, PCR, nukleinsav immunohisztokémia in situ hibridizációs eljárások elérhetőségének növekedtével, illetve a laboratóriumok által biztosított tesztek bővülésével szükségszerű, hogy tisztában legyünk a diagnosztikai alapokkal az egyes tesztekre vonatkozóan, valamint, hogy azok gyengeségeit, erősségeit fenntartásokkal kezeljük.

Eltérések a teszteredményekben

Részben ezt megkönnyítendő a tesztek eredményeit általában, mint bináris értéket közlik, azaz vagy pozitív vagy negatív az eredménye adott mintára vonatkozóan. Vannak vizsgálati módszerek, amelyek eleve ilyen pozitív/negatív eredményt adnak (pl. baktérium- vagy vírusizoláció).¹⁶ Azonban fontos azt látni, hogy más tesztek esetén az eredmények háttérében valamilyen folytonos¹⁷ változó áll, aminek adott értéke felett tekintjük a mintát pozitívnak, alatta pedig negatívnak. Vagyis, hogy egy folytonos skálán mért értéket sorolunk igen/nem, pozitív/negatív kategóriába egy meghatározott határértékhez való viszonya alapján. Mivel a határértékek nem abszolútak, esetenként változhatnak, ez azt eredményezi, hogy ugyanazon minták más pozitív/negatív kategóriába fognak esni. Ugyanakkor azt is fontos látni, hogy a minden határértéknél lesznek olyan minták, egyedek, amelyek nem a nekik megfelelő valódi kategóriába kerülnek, vagyis hibásan lesznek besorolva.

¹⁶ dichotom tesztek

¹⁷ kvantitatív tesztek

A kvantitatív szerológiai tesztek eredményeiben megfigyelhető különbségeknek két oka lehet: a fertőzött és nem fertőzött állatok eltérő biológiai válasza, illetve az alkalmazott tesztrendszerből eredő különbségek.

Állati eredetű eltérések

A fertőzött állatokban a szerológiai válasz függ a fertőzés korától, a szervezetbe jutott kórokozók mennyiségétől, a fertőzés klinikai vagy szubklinikai jellegétől, a szervezet megbetegedés által érintett kiterjedésétől (szisztémás, lokális), egyéb konkurens fertőzésektől, és a gazdaállat biológiai adottságaitól pl. életkor. Akut fertőzések esetén, amikor az immunrendszer eltávolította a kórokozókat, vagy olyan állatok esetén, amelyek korábban voltak fertőzöttek lehet, hogy már nem fertőzöttek, amikor tesztelik őket, ezeknek az esetében helyesebb a fertőzött állatot úgy leírni, mint „kitett”. Nem fertőzött állatok esetén a keresztreakciókat adó kórokozóknak való kitettség, a kórokozó elleni vakcinázás vagy olyan vakcinázás más kórokozók ellen, amely a nem specifikus immunrendszert stimulálja, megemelheti a egyes állatokban a válaszkészséget és így fals pozitív szerológiai eredményt adhat.

Laboratóriumi eredetű eltérések

Azoknak az eltéréseknek, amelyek nem az állati szervezet oldaláról jelenhetnek meg, a háttérben lehet a laboratóriumok, technikusok tevékenységében (pl. reagensek használata) mutatkozó különbségek, a teszt eredményének értelmezésében lévő eltérések (laboratóriumközi, vizsgáló-közi). Lehet olyan különbség is, amit ugyanazon személy különböző időpontokban végzett teszteredmény-értékeléséből adódik.

Szenzitivitás és specificitás

Standard referencia

Tételezzük fel, hogy a fertőzés vagy betegség állapota minden szarvasmarhában egyértelműen meghatározható egy standard referencia teszttel. Esetenként gold standardnak nevezzük az eljárást, ha azzal az egészségi állapot tökéletes szenzitivitással és specificitással határozható meg. A legtöbb állatbetegség esetén nincsen olyan élő állaton alkalmazható teszt, ami gold standardnak lenne tekinthető. Ezért általában a referencia standard teszt az a teszt, vagy tesztek kombinációja, ami a legnagyobb pontossággal használható egy adott betegség diagnosztikájában, illetve ez az idővel változik a technológiai fejlődésnek megfelelően.

Amikor tenyészetet vagy antigéneket használunk mint referencia standard egy új teszt értékelése céljából, a negatív tenyészeteredményt bizonyos kritikával kezeljük, mivel lehet egyéb oka is a fertőzés hiányának. A negatív tenyészeteredmény megbízhatóságát növelhetjük, ha nagyobb mennyiségű szövetet vagy anyagot vonunk be a vizsgálatba, illetve a tenyészet ugyanazon szarvasmarha több szövetéből, részéből származik. Ha egy fertőzés hiányát szeretnénk definiálni, akkor egy negatív tenyészeteredmény olyan telepen, ahol sem klinikai, sem kóronctani bizonyíték nincsen a fertőzésre, inkább lehet standard, mint egy negatív tenyészeteredmény olyan telepről, amiről tudjuk, hogy fertőzött, vagy nem ismerjük a státuszát.

Egy gyenge szenzitivitású és/vagy specificitású szerodiagnosztikai teszt standardként való kezelése lehetlenné teheti annak eldöntését, hogy az alternatív teszt jobb vagy rosszabb-e.

Definíciók

Ahogy korábban említettük, a tesztek eredményeit általában dichotom, bináris, pozitív/negatív értéként kapjuk meg. Azt is említettük, hogy a tesztek általában valamilyen mértékben hibáznak. A teszt alapján történő besorolás (4. táblázat) során lesznek: valódi pozitívak

(fertőzöttek és a teszt eredménye pozitív), fals/téves pozitívok (nem fertőzöttek, de a teszt eredménye pozitív), valódi negatívok (nem fertőzöttek és a teszt eredménye negatív), illetve fals/téves negatívok (fertőzöttek, de a teszt eredménye negatív).

A szenzitivitás,¹⁸ ha a diagnosztikai vagy epidemiológiai jelentését akarjuk megfogalmazni: annak a valószínűsége, hogy a teszt korrekt módon határozza meg a fertőzött szarvasmarhát: valódi pozitív/(valódi pozitív+téves negatív). Például egy teszt, aminek 80%-os a szenzitivitása, átlagosan 80%-át fogja a fertőzött szarvasmarháknak helyesen azonosítani és 20%-ukat hibásan negatívként azonosítja.¹⁹

A specificitás²⁰ annak a valószínűsége, hogy a teszt helyesen azonosítja a nem fertőzött szarvasmarhákat: valódi negatív/(tévesen pozitív+valódi negatív). Egy teszt, aminek 90%-os a specificitása a nem fertőzött szarvasmarhák átlagosan 90%-át negatívként azonosítja (helyesen) és a nem fertőzött szarvasmarhák 10%-át pozitívként (tévesen pozitív) azonosítja.²¹

A legtöbb gyakorlati helyzetben a magas diagnosztikai szenzitivitás és specificitás érték lenne kívánatos, azonban egyetlen tesztben ennek a megvalósítása bonyolult. A teszt minimális detekciós limitjének csökkentésével a diagnosztikai szenzitivitás gyakran javul, az állapotban általában jelenlévő baktériumok számától, az ellenanyagok koncentrációjától, stb. függően, azonban ez a specificitást csökkentheti.

Az állatvásárlók vagy az állatbehozatalért felelős intézmények általában olyan tesztek szerelnének, amelyek szenzitivitása 100% körüli, így csökkentve annak a kockázatát, hogy fertőzött állatot hoznak be a területükre. Hasonló célok fogalmazódnak meg olyan esetekben is, amikor közegészségügyi jelentősége van (pl. antibiotikum maradványok) a diagnosztikai szenzitivitásnak.

Jellemző, hogy a tenyésztelő-tulajdonosok magas specificitású tesztek igényelnek, annak érdekében, hogy maximalizálhassák a tenyészállataik eladási lehetőségét. Azok a végtermék-előállító gazdák is a magas specificitású tesztek igénylik, akik részt vesznek valamilyen mentesítési programban, amiben a teszteredmények alapján vágnak ki állatokat, ennek oka, hogy a fals pozitív eredmények itt jelentős gazdasági veszteséggel járnak.

Egészséges vagy nem kitett szarvasmarhában több, nem tökéletes specificitású teszt alkalmazásának egyik következménye lehet, hogy megemelkedik az abnormális eredmények esélye. Annak a valószínűsége, hogy egy teszt abnormális eredményt ad növekszik a független tesztek számának növekedésével. Pl. tegyük fel kocákat 10 különböző, egymással kapcsolatban nem lévő teszttel screeneljük²² bakteriális és vírus fertőzésekre. Ha a kocák sohasem voltak kitéve valamely vizsgált kórokozónak és mindegyik teszt specificitása 95%-os, akkor annak a valószínűsége, hogy mind a 10 teszt eredménye negatív lesz:

4. táblázat. Alternatív teszt standard referenciához viszonyított besorolási lehetőségei, a: valódi pozitív, b: téves pozitív, c: téves negatív, d: valódi pozitív

Alternatív teszt	Standard referencia		
	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

¹⁸ szenzitivitás

¹⁹ A szenzitivitás e definíciója eltér az analitikai értelmezéstől. Abban az értelemben a minimális vagy alacsony detektálási határt jelenti az adott tesztre vonatkozóan: azt a legkisebb baktériumszámot vagy DNS-, toxin-, ellenanyag- vagy maradékanyag-mennyiséget jelenti, amit nagy valószínűséggel (pl. >95%) detektálni képes a teszt.

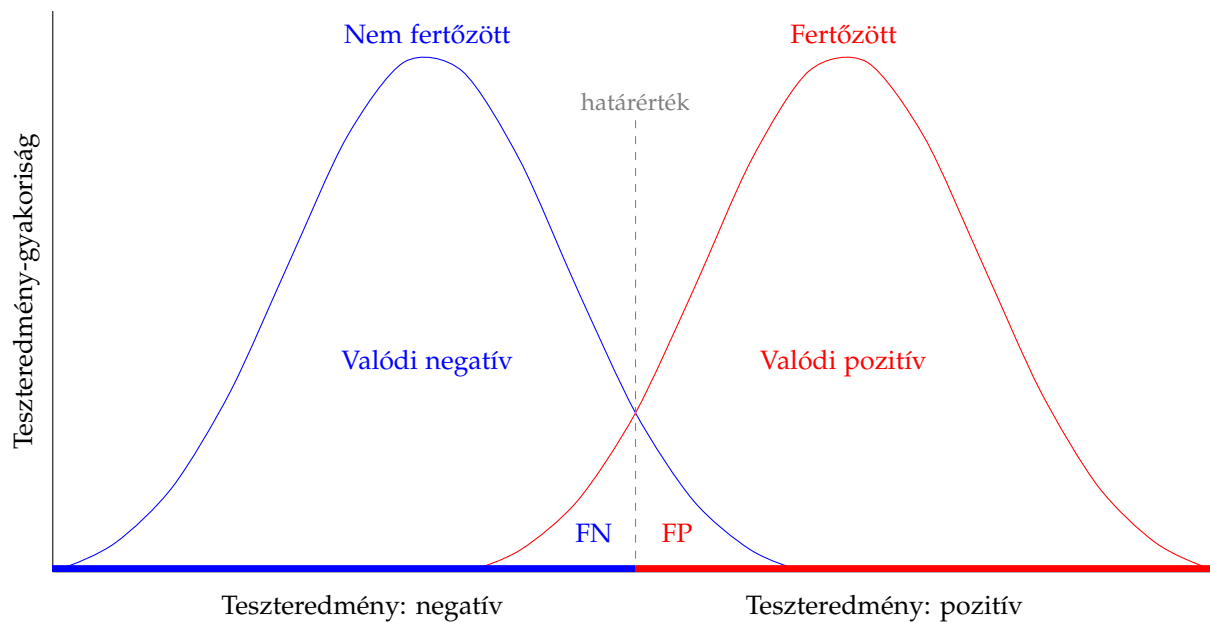
²⁰ specificitás

²¹ Analóg fogalom analitikai értelemben a specificitás vagy másképpen keresztreakciós profil, ami annak a valószínűségét jelenti, hogy az adott kórokozóval keresztreakciók adó jelenlévő kórokozó vagy betegség hasonló jelet ad.

²² screening

$0.95^{10}=60\%$. Ennek megfelelően annak a valószínűsége, hogy legalább egy teszt pozitív eredményű lesz, 40% .

A kvantitatív tesztek, mint pl. az ELISA eredménye ismerten fertőzött és ismerten nem fertőzött szarvasmarhákra vonatkozóan két, egymással átfedést mutató gyakorisági eloszlással mutatható be grafikusán (4. ábra). Itt, ha egy szarvasmarhából származó mintából a teszt eredménye meghalad egy meghatározott határértéket, akkor azt a mintát, állatot pozitívként azonosítjuk. Mivel a nem fertőzött és fertőzött szarvasmarhák teszteredményeinek eloszlásai átfedik egymást, a határérték megválasztása hibás besoroláshoz vezethet a fertőzött/nem fertőzött csoportba soroláskor.



Az ábra alapján könnyen belátható, hogy annak megfelelően, hogy melyik mértéknek az értékét szeretnénk emelni, növelhetjük vagy csökkenthetjük a határértéket annak érdekében, hogy a specifitást vagy a szenzitivitást növeljük.

A szenzitivitás és specifitás becslése

A diagnosztikai szenzitivitást és specifitást kísérletes és terepi vizsgálatok során szokásos meghatározni. De fontos megjegyezni, hogy a kísérletes körülmények között megállapított szenzitivitás- és specifitásértékek igen gyakran túlbecsültnak bizonyulnak a terepi alkalmazás során. A kísérletes vizsgálatok egyik előnye, hogy egyszerűbb egyértelműen kialakítani a betegség adott státuszát, és a szerológiai válasz időbeli változást követni lehet. Ha kísérletes fertőzést is használnak

4. ábra. Az ELISA eredmények eloszlása nem fertőzött és fertőzött szarvasmarhákban származó minták alapján. Az x-tengely optikai denzitás értéket jelent, konkrét értékek nélkül. Az eloszlások itt szabályos Gauss-görbék, azonban sok esetben nem normális eloszlások vannak a valóságban. Az FP és az FN a fals pozitív és negatív teszteredményeket jelzik (Gardner, 2012).

a teszt hatékonyságának értékelési folyamatának kezdeti szakaszában, akkor is nagyon fontos, hogy reprezentatív (életkor, klinikai státusz, fertőzési stádium, stb.), fertőzött és nem fertőzött, valódi termelő telepekről származó mintákat használjanak fel annak érdekében, hogy biztosítható legyen a teszt hatékonysága a természetesen kialakult fertőzések diagnosztikájában is. A teszteredményeket „vakon” kell összehasonlítani a referenciateszttel (standard referencia), a „vakság” azt célozza, hogy a lehetséges torzításokat elkerüljük, a lehetőségekhez képest csökkentjük. A referenciateszttel való összehasonlítás alapján kiszámítható a szenzitivitás és specifitás, illetve azok konfidencia-intervalluma.

Minél nagyobb elemszámú mintából határozzuk meg a szenzitivitás- és specifitás-értékeket, annál pontosabb becsléseket kapunk rájuk nézve, amit a konfidencia-intervallum (5. ábra) szűkebb volta jelez. Itt érdemes megjegyezni, hogy a frekventista statisztikában, így azokban az epidemiológiai elemzésekben is, amelyekben ilyen módszereket alkalmaznak, a szenzitivitás- és specifitás-értékeket általában pontbecslésként használják, még akkor is, ha megadják a konfidencia-intervallumot. Erre vonatkozóan hozunk még a későbbiekben példákat.

Prediktív értékek

A teszt által pozitívnak találtak közül a valóban pozitívok részarányát pozitív prediktív értéknek nevezzük.²³

$$PV^+ = \frac{a}{a+b} = \frac{P \times SE}{P \times SE + (1-P) \times (1-Sp)}$$

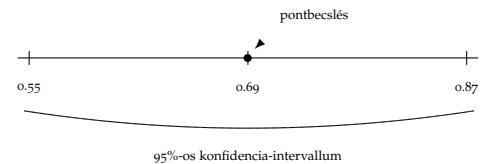
A teszt által negatívnak találtak közül a valóban negatívok részarányát negatív prediktív értéknek nevezzük.

$$PV^- = \frac{d}{c+d} = \frac{(1-P) \times SP}{P \times (1-SE) + (1-P) \times Sp}$$

A prediktív értékek egy adott populáció jellemzői, mivel függenek a prevalenciától. Tételezzük fel, hogy van egy istállónk 200 tehénnel, amelyek 50%-a szenved Z-betegségtől.

Egy cég fejlesztett egy 90%-os szenzitivitási és specifitási értékkel rendelkező tesztet. A tesztjükéről a prospektusban azt állítják, hogy nagyon hasznos a gyakorlati felhasználás céljából. A pozitív teszt prediktív értéke magas, $a/(a+b) = 0.9$.

A szomszéd gazdaságban a Z-betegség prevalenciája csak 10% a 200 tehénből. Ha ez alapján is létrehozunk egy kontingencia-táblázatot, akkor azt látjuk, hogy ilyen prevalencia mellett a teszt prediktív értéke 0.5. Vagyis ugyanolyan valószínűséggel sorolja az egyedeket a



5. ábra. Példa a 95%-os konfidencia-intervallumra

²³ A 4. táblázat alapján értelmezhetők a jelölések

		Beteg Z-betegségben		
		igen	nem	Σ
Teszt	+	90 (a)	10 (b)	100
	-	10 (c)	90 (d)	100
Σ		100	100	200

betegség vagy egészségesek közé, mint a pénzfeldobás. Ha egy betegség prevalenciája alacsony, a pozitív prediktív érték nagyban függ a specificitástól.

Alacsony prevalenciájú fertőzésre, mint pl. a humán Lyme borreliosis-ra vonatkozó teszteredmények értelmezését írtuk le egy korábbi munkánkban (Lakos et al., 2010). Ehhez a munkához kapcsolódóan fejlesztettünk egy szabadon felhasználható szoftvert²⁴. A program segítségével az ismert szenzitivitás-, specificitás- és prevalencia-értékek alapján kiszámítható a pozitív prediktív érték.

²⁴ http://www.kullancs.hu/download.php?filename=doc/PPVcalc_setup.exe

A teszteredmény értékelése különböző határértékek esetén

A szenzitivitás-, és specificitás-értékek hasznosak a teszt diagnosztikai korlátainak meghatározásában, és kettő vagy több teszt egymással való összehasonlításában. Mivel a kvantitatív tesztek esetén számos határérték használata lehetséges, sokszor helyénvalóbb a tesztek összehasonlítása több határérték mentén, mint pusztán egy határérték alkalmazásával.

Képzeljünk el egy olyan esetet, amikor egy új tesztet próbálunk ki, és a standard referenciához hasonlítjuk annak besorolási hatékonyságát, de úgy, hogy nem pusztán egy határértéket használunk, hanem azok sorát.

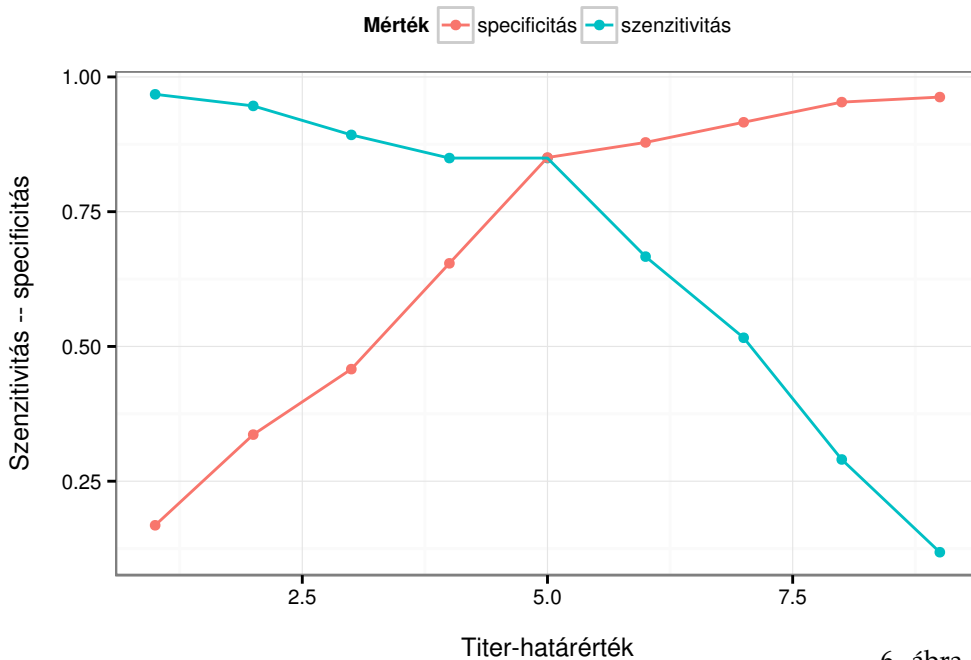
Ilyenkor úgy járunk el, hogy minden határértékre vonatkozóan pozitívként jelöljük meg a határérték feletti mintákat és negatívként az az alattiakat. Majd az így létrejött osztályozás és standard referencia alapján adódott osztályozás eredményeiből kereszttáblát hozunk létre (4. táblázat), amiből kiszámoljuk a szenzitivitás- és specificitás-értékeket. Az 5. táblázatban láthatók egy képzelte teszt szenzitivitás- és specificitás-értékei a különböző titer-határértékek alkalmazása esetén, a 6. ábra ugyanezt mutatja be grafikusán. Vegyük észre, hogy a szenzitivitás-érték csökkenésével a specificitás-érték növekszik, és van egy olyan titer-határérték, amely mellett a kettő összege a maximális, ez a határérték az 5. Ha tesztek dokumentációjában csak egyetlen értéket látunk, mind a szenzitivitás-, mind a specificitás-értékre vonatkozóan, akkor az erre az együttes maximumra megadott érték szokott lenni.

Egy teszt különböző határértékek mellett mutatott szenzitivitás- és specificitás-értékét a 6. ábrán bemutatott helyett általában az ún. ROC-görbén szokták bemutatni. A ROC-görbén a különböző határértékek mellett számított szenzitivitás-értékeket ábrázoljuk a specificitás²⁵ függvényében (7. ábra). A görbén a legbalrább-legfelül elhelyezkedő pont a két érték összegének maximuma, ami a 6. ábrán a metszéspont. A ROC-görbéket adott teszt hatékonyságának leírására, illetve több teszt hatékonyságának összehasonlítására szokták használni.

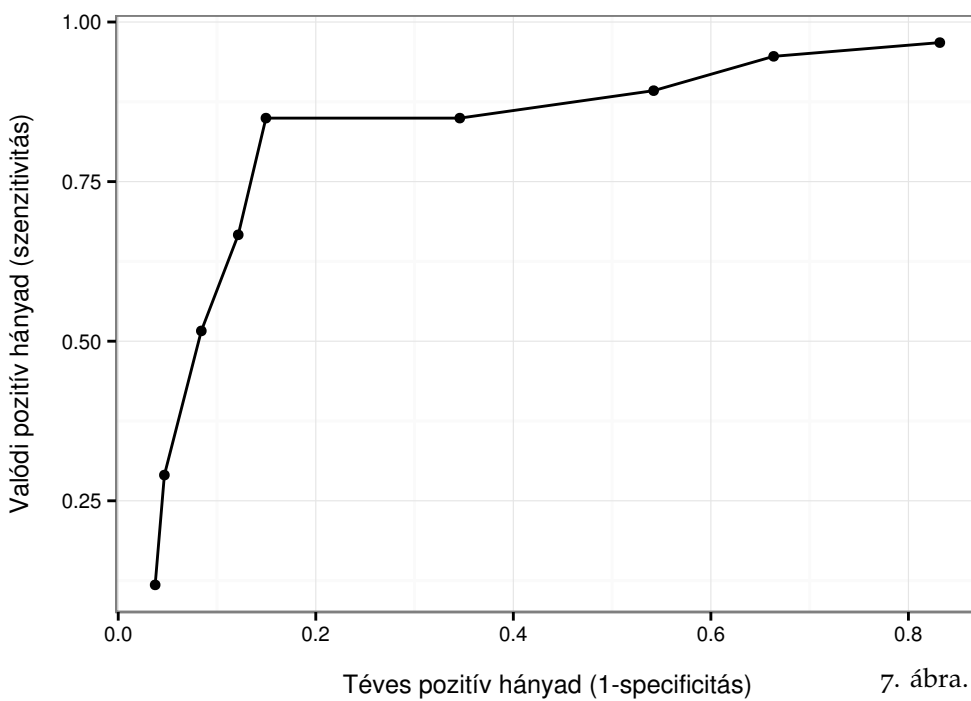
5. táblázat. Példa több határértékre számított szenzitivitás-, és specificitás-értékekre

Határérték	Szenzitivitás	Specificitás
1	0.97	0.17
2	0.95	0.34
3	0.89	0.46
4	0.85	0.65
5	0.85	0.85
6	0.67	0.88
7	0.52	0.92
8	0.29	0.95
9	0.12	0.96

²⁵ Valójában az 1-specificitás függvényében



6. ábra. Egy teszt szenzitivitás, specificitás értékeinek titer határértéktől való függése



7. ábra. Egy teszt szenzitivitása a specificitás függvényében, különböző titer-határértékek esetén

Teszt határértékének kiválasztása

Számos tényezőt kell figyelembe venni a teszthatárérték kiválasztásánál, ideértve a tesztelés célját (pl. screening vagy megerősítés), a téves pozitív és téves negatív diagnózisok „árát” (gazdasági, szociális vagy politikai), magas specificitású megerősítő teszt elérhetőségét, a betegség prevalenciáját. Valójában különböző határértékek lehetnek célravezetőek különböző körülmények között a tesztelésre és a hibás besorolásból (a fals negatív és a fals pozitív eredmények árának összevetése) származó következményektől függően. Egyszerűsítve, számos laboratórium az ELISA és egyéb tesztek alapján úgy közölnek pozitív vagy negatív eredményt, hogy csak egy határértéket használnak. Két hátránya is van ennek a megoldásnak. Az első, hogy ha határérték nélkül csak azt közlik, hogy pozitív vagy negatív, akkor a gyakorló állatorvos nem tudja, hogy a pozitív mennyivel haladja meg a határértéket, amit a gyártó kiválasztott. Ha megadnák a nyers kvantitatív értéket, és az alkalmazott határértéket, és a pozitív esetek értékei messze meghaladják a határértéket, akkor a megrendelő megbízhat az állat fertőzöttségében. A másik, hogy a laboratórium által választott határérték lehet olyan, amely az összes hiba számát csökkenti, beleértve a fals pozitív és fals negatív eredményeket, de nem veszi figyelembe, hogy a kétféle hibás besorolásnak eltérő ára lehet a gyakorlat számára. Vagyis a 6-7. ábrákon látható maximumokat választja ki. Helyzettől függően a fals pozitív vagy a fals negatív eredmények jelenthetnek nagyobb kárt. Pl. ha egy állatorvos a teszt eredményétől függően dönt egy tenyészállat levágatásáról, akkor minimalizálni próbálná a fals pozitív eredmények valószínűségét, vagyis magas specificitású tesztet alkalmazna, különösen akkor ha az állat tünetmentes és vemhes, és nincsen egyéb oka a levágásának. Másrésztől amikor tenyészállatokat eladáshoz kapcsolódóan screenelnek, a fals pozitív eredmény sokkal kevésbé kártékony a vevő számára, mint a fals negatív, ami lehetővé teszi, hogy fertőzött állat jusson be a nem fertőzött állományba. Ideális helyzetben a gyakorló állatorvosnak szüksége van a határérték kiválasztására, olyanra, ami az adott gyakorlati helyzetnek leginkább megfelelő döntést tesz lehetővé.

Egy lehetséges megoldás a szarvasmarhákkal kapcsolatos diagnosztikai döntések egyedi kezelésre az, ha a diagnózist két határértéknek megfelelően adják meg: egy határértékkel, amely esetén a szenzitivitás 100%-os (nincsen fals negatív) és egy másikkal, aminél a specificitás 100%-os (nincsen fals pozitív). A határértékek meghatároznak egy köztes tartományt, amelyen belül fordulnak elő a fals negatív és fals pozitív eredmények. Ezt a megközelítést alkalmazva a diagnosztikai eredményeket negatívként közlik, amennyiben az értéke alacsonyabb, mint a 100%-os szenzitivitású határérték, és pozitívként, ha magasabb

az értéke, mint a 100%-os specificitású határérték, illetve kétesnek, nem eldönthetőnek, ha a két határérték között van. Ha szükséges, a kétes, nem eldönthető eredményű minták státuszát egyéb teszt használatával lehet tisztázni.

Többszörös tesztek alkalmazása és értelmezése

A diagnosztikai pontosság javítása céljából a teszteket ismételhetik, vagy további teszteket lehet alkalmazni a diagnosztikai folyamat során.²⁶ Valójában a legtöbb diagnózis több teszten alapszik (pl. kór-előzmény, fizikai vizsgálat, laboratóriumi tesztek). A többszörös tesztelés alkalmazható egyidejűleg vagy egymást követően, és az eredmények értelmezhetők sorozatban vagy párhuzamosan. A különböző tesztek szenzitivitás- és specificitás-értékének kombinációja különbözik az egyedi tesztek szenzitivitás- és specificitás-értékeitől.

²⁶ Bayes

A párhuzamosan alkalmazott tesztek esetén a szenzitivitás magasabb lesz, mint bármelyik alkalmazott egyedi teszt szenzitivitása, a sorozatban végzett tesztek esetén a specificitás magasabb lesz, mint bármelyik alkalmazott egyedi teszt specificitása.

Esetenként a tesztkombinációkból származó szenzitivitás- és specificitás-értékekben a változás kisebb, mint az elméletileg várható, mivel a teszteredmények korrelálnak (függnek) a fertőzött és nem fertőzött állapotokban. A korrelációs eredmények azon szerológiai tesztek esetén várhatók, amikor a tesztek ugyanazon ellenanyagcsoportot mérik, de kevésbé valószínű, ha a tesztek különböző biológiai válaszokat (pl. hisztopatológiai és szerológiai tesztelés) mérnek.

Párhuzamos és sorozatesztek értelmezése

Ha két tesztet használunk, a következő négy eredmény egyike lehetséges: mindkét teszt pozitív, mindkét teszt negatív, az 1. teszt negatív és a 2. teszt pozitív, az 1. teszt pozitív és a 2. teszt negatív. A párhuzamos értelmezésben az állat pozitívnak tekintendő, ha az egyik teszt pozitív – ez növeli a kombinált tesztek szenzitivitását, de csökkenti a specificitását. Ez a párhuzamos tesztelési stratégia hasznos, amikor egyik teszt sem rendelkezik különösebben nagy szenzitivitással, de a betegség különböző típusait képesek detektálni (pl. korai – késői, gyorsan – lassan progrediáló). Tenyészetek vizsgálata szenzitívebb lehet, mint a szerológiai tesztek a fertőzés korai stádiumában, de a szerológia szenzitívebb lehet a fertőzés későbbi stádiumában, amikor a kórokozók mennyisége alacsonyabb.

A sorozatesztelés során mindkét, egymást követő tesztnek pozitívnak kell lennie, hogy az állat pozitívként azonosítsuk, ez növeli a specificitást, de a szenzitivitás rovására.²⁷ A sorozatban használt két

²⁷

$$SE_{ser} = SE_1 \times SE_2$$

$$SP_{ser} = 1 - (1 - SP_1) \times (1 - SP_2)$$

teszt a következő módon vezethet diagnózisra. Az első teszt lehet magas szenzitivitású és olcsó, aminek eredményét egy magas specificitású teszttel tovább vizsgálhatjuk a fals pozitívek meghatározásának céljából. A költséghatékonyság miatt azokon az állatokon, amelyeknél az első teszt negatív volt, a második tesztet nem végzik el. Ez a stratégia lehetővé teszi az állatorvos számára, hogy kevesebb tesztet használjon a betegség kizárására, ugyanakkor időigényesebb. A két teszt pozitívítása után a betegség valószínűsége úgy számítható ki, hogy a második teszt esetén a prevalencia az első teszt alapján kapott pozitív prediktív értékkel lesz egyenlő.

Például egy parazitás betegség diagnosztikájában használt A-teszt esetén a pozitív prediktív érték 67.9% volt, amikor egy olyan állományban használták, ahol a prevalencia 20% volt. Ha az A-tesztelt állat pozitív volt és azt újra vizsgálták egy másik, B-teszttel, aminek a szenzitivitása 45.9%, a specificitása 96.9%, a 67.9%-os pozitív prediktív értéket tekintjük a B-tesztnél a prevalenciának. A Bayes-tétel²⁸ alkalmazásával a második teszt alkalmazása után a pozitív prediktív érték 96.9% lesz, amennyiben feltételezhetjük, hogy az A- és B-teszt eredményei nem korrelálnak. Ha a tesztek korrelálatlanságának feltétele tartható, akkor az A- és B-teszt együttes alkalmazásával kapott két pozitív érték a fertőzésnek erősebb indikátora, mintha egyedül az A-tesztet használták volna.

28

$$p(\theta|x) = \frac{p(x|\theta)}{p(x)} \times p(\theta)$$

Tesztstratégia választása

Amikor a diagnózis felállítása során két tesztet használhat az állatorvos, akkor el kell döntenie, hogy csak az egyiket vagy mindkettőt használja-e. Az utóbbi esetében a költségek megnövekednek, amit a megbízóra át kell, hogy hárítson. Ha mindkét tesztet használjuk, akkor vagy a párhuzamos vagy a sorozattesztelés értelmezését attól függően kell megválasztani, hogy a szenzitivitás vagy a specificitás kiemelése a cél. A többszörös szerológiai tesztek alkalmazása ugyanannak a kórokozónak a detektálására gyakran kisebb haszonnal jár – amikor a teszteredmények korrelálnak –, mint azt feltételeznénk. A tesztelési stratégiák között való végső választás során figyelembe kell vennünk az egyes tesztek szenzitivitását és specificitását, a tesztek kombinációja esetén a kombináció szenzitivitását, specificitását, ha a tesztek eredményei párhuzamosan vagy sorozatban értelmezzük, a fals pozitív és fals negatív eredmények „árát”, a fertőzés prevalenciáját, és a további tesztek bevonásával felmerülő többletköltségeket.

A teszteredmények telepszintű értelmezése

Sok esetben egy populációs egység (telep, istálló, alom vagy egyéb csoport) egészségi állapotára vonatkozó becslések fontosabbak, mint a csoportbeli egyedek státuszának ismerete. Nem általánosan ismert, hogy az állományszintű teszteket máshogyan kell értelmezni, mint az egyedi tesztekét. A tesztek állományszintű értelmezése gyakran bonyolultabb, különösen, ha az alkalmazott tesztek nem tökéletes specificitásúak.

A telep fertőzöttségi státusza

A telepek egészségi státuszának korrekt besorolása, egy vagy több kórokozóra vonatkozóan, fontos állat-egészségügyi bizonyítványi rendszerek szempontjából. Ugyanakkor fontos az állatok eladásával kapcsolatosan betegségbehurcolási kockázatelemzések, illetve betegségek kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők vizsgálatában. Az egyedi teszteredmény értelmezéshez hasonlóan szükséges a telepszintű szenzitivitás- és specificitás-értékek ismerete azokra a tesztekre vonatkozóan, amelyeket a telep státuszának meghatározásában használunk. Az állomány-teszt legvalószínűbb teljesítményét általában az egyedi teszt szenzitivitási és specificitási értékekből extrapoláljuk.

Állományszintű szenzitivitás és specificitás

A telepszintű szenzitivitás annak a valószínűsége, hogy egy fertőzött telep a telep tesztelése során pozitív eredményű lesz. A telepszintű specificitás annak a valószínűsége, hogy a nem fertőzött telep a telep-teszt alapján negatív eredményű lesz. A fals negatív és fals pozitív telepek részarányát ki lehet számolni, ha 1-ből kivonjuk a telepszintű szenzitivitást, illetve a telepszintű specificitást. A telepszintű szenzitivitás és specificitás nem csak az alkalmazott teszt egyedszintű szenzitivitásától és specificitásától függ, hanem további tényezőktől is: a mintaelemszámtól, a fertőzött telepeken belüli prevalenciától, illetve, hogy hány állat pozitívítása (1,2,3, stb.) esetén tekintjük a telepet pozitívnak. Általában az egyedszintű és a telepszintű becslések eltérnek egymástól.

A telepszintű szenzitivitás- és specificitás-értékeket befolyásoló tényezők közötti néhány összefüggés igényel némi részletezést. Először is, a tesztelt állatok számának növelése növeli a telepszintű szenzitivitást. Ennek megfelelően a fals negatív telep-diagnózis valószínűsége csökken a minták számának növelésével, bármilyen telepen belüli prevalenciaszint esetén (8. ábra). Egy olyan teszt esetén, amelynek a szenzitivitása 50%, a specificitása pedig 100%, a minták számának 10-ről 20-ra való emelése jobban csökkenti a fals negatív telep-diagnózis

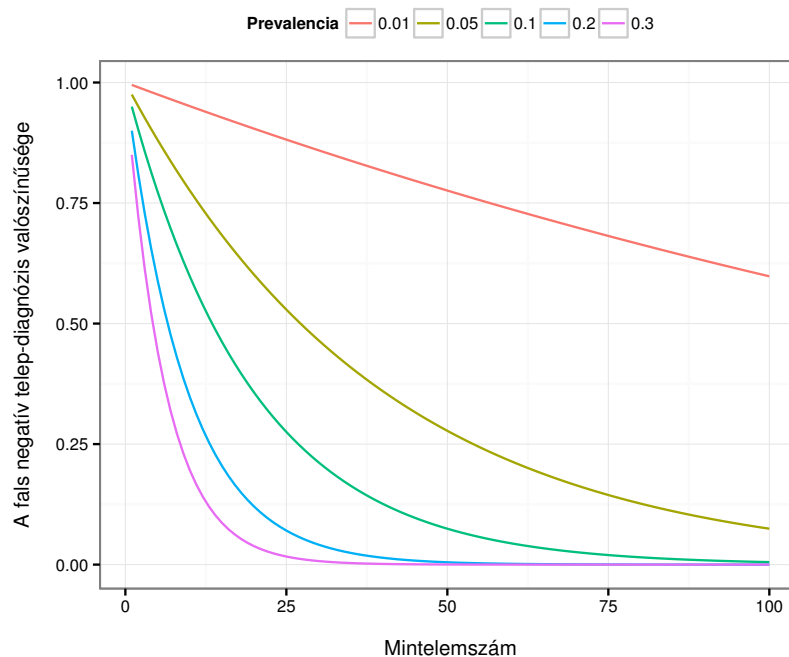
valószínűségét a közepes prevalenciájú telepeken (30%), mint az alacsony prevalenciájú telepeken (1%).

Másodsor, ahogy a telep pozitívvá nyilvánításához szükséges pozitív egyedszám növekszik²⁹ megfigyelhető egy párhuzamos növekedés a telepszintű specificitásban, míg a telepszintű szenzitivitás csökken.

Harmadszor, ugyanakkora mintaelemszám mellett könnyebb a fertőzött és nem fertőzött telepet elkülöníteni, ha magasabb a telepen belüli prevalencia (8. ábra).

Negyedszer, ahogy egy nem tökéletes specificitású teszttel vizsgált állatok száma növekszik, növekszik annak a valószínűsége, hogy legalább egy fals pozitív állatot találunk, vagyis a telepszintű specificitás csökken (9. ábra).

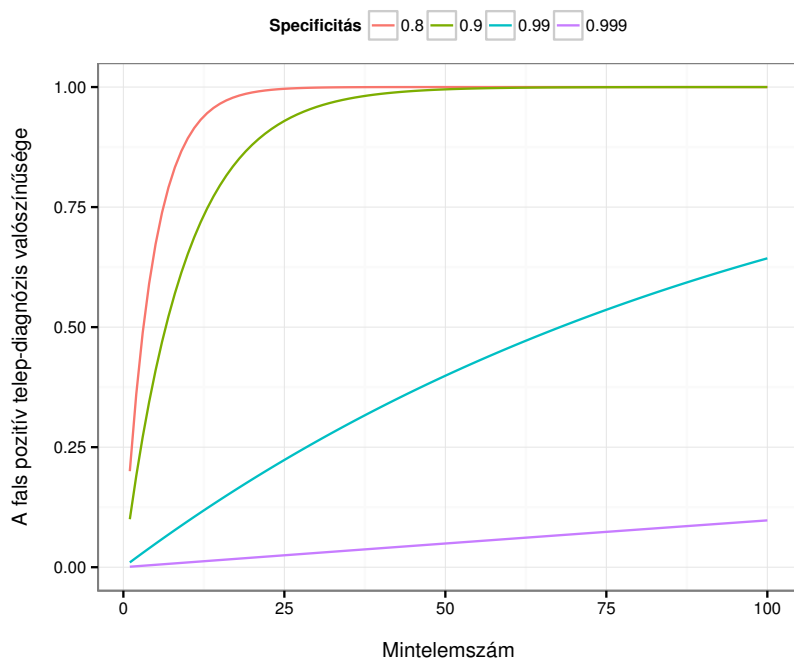
²⁹ pl. 1 helyett 2 pozitív szükséges



8. ábra. A mintaelemszám és a telepen belüli prevalencia hatása a fals negatív telep-diagnózis (1-telepszintű szenzitivitás) valószínűségére. Az alkalmazott teszt egyedszintű szenzitivitása 50%, specificitása 100%

Ez a hatás hasonló ahhoz, amikor több, nem tökéletes specificitású tesztet használunk egy szarvasmarha fertőzöttségének vagy kórokozónak való kitétségének vizsgálatában. Az egyedi minták helyett használhatunk poolozott mintákat is a telepdiagnosztikában. Ennek részleteit itt nem tárgyaljuk.

A telepszintű szenzitivásra és specificitásra vonatkozó kompromisszum kérdések megegyeznek az egyedi tesztek értelmezésénél leírtakkal.



9. ábra. A mintaelemszám és a laboratóriumi teszt specificitásának hatása a fals pozitív telep-diagnózis (1-telepszintű specificitás) valószínűségére

A prevalencia becslése

A fertőzött szarvasmarhák részarányára vonatkozó becslésre számos esetben lehet szükségünk, pl. országos vagy regionális monitoring rendszerek részeként, vakcinázási, vagy egyéb betegség-visszaszorítási és -felszámolási programok során. Ha egy véletlen mintát veszünk a szarvasmarhák közül a fertőző ágensnek való kitettség tesztelésére, a pozitív eredmények részaránya (pozitív tesztek száma/összes teszt száma) a fertőzés látszólagos (teszt alapú) prevalenciáját³⁰ adja meg. Ha az alkalmazott teszt szerológiai teszt, akkor a szeroprevalencia kifejezést is szokták használni a látszólagos prevalencia helyett. A látszólagos prevalencia alul- vagy felülbecsli a valódi prevalenciát, az alkalmazott teszt szenzitivitásától és specificitásától függően. A valódi prevalenciára vonatkozó becslést adhatunk a látszólagos prevalencia szenzitivitással és specificitással való korrigálásával (Rogan and Gladen, 1978):

$$\text{valódi prevalencia} = \frac{\text{látszólagos prevalencia} + \text{specificitás} - 1}{\text{szenzitivitás} + \text{specificitás} - 1}$$

A valódi prevalenciához becsülhetünk konfidencia-intervallumot is. A becslés pontossága vagy a gyakorló állatorvos bizalma a becslés értékére vonatkozóan elsősorban a mintaelemszámtól függ, a nagyobb minták pontosabb becslést tesznek lehetővé. Esetenként előfordul,

³⁰ látszólagos prevalencia

hogy a becslés eredménye nulla vagy negatív értékű valódi prevalencia. Az ilyen értékek arra utalhatnak, hogy a telep nem fertőzött. A valódi prevalencia és a hozzá tartozó konfidencia-intervallum becslésére fejlesztettük a CI4prev programot, ami szabadon letölthető és használható.³¹

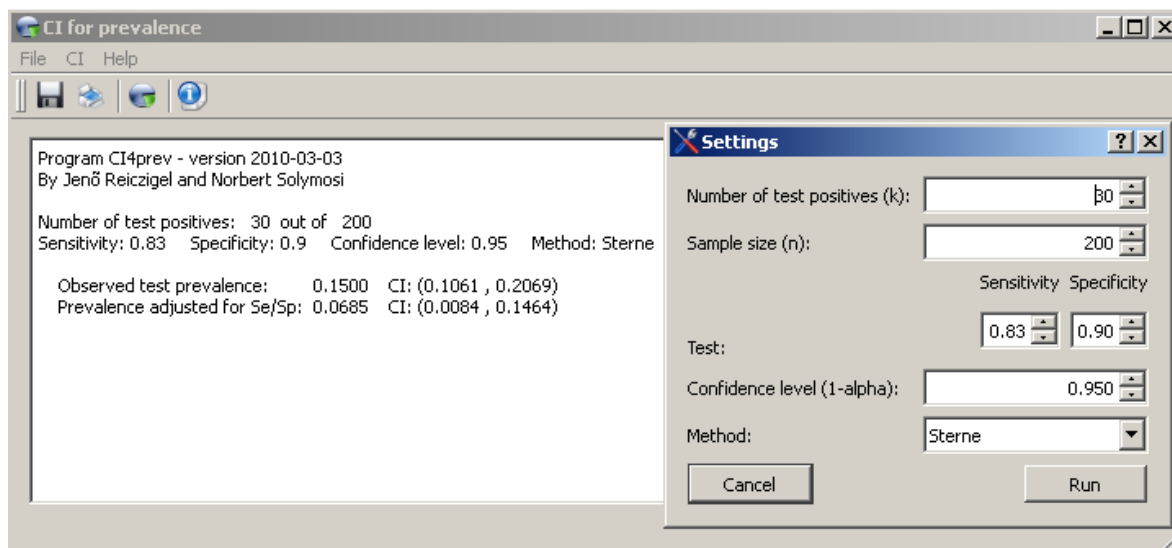
Ha a szenzitivitás- és specificitás-értékek nem ismertek, akkor természetesen a formula nem használható és a valódi prevalenciát nem lehet közvetlenül becsülni.

A Bayes-i módszerek alkalmazása a valódi prevalencia becslése céljából több előnnyel bír, ilyen az, hogy a számításokba bevonható számos bizonytalansági mozzanat, pl. a szenzitivitás- és specificitás-értékek eloszlása.

Példa Tegyük fel, hogy egy állományban az állatokat A-teszttel vizsgáltuk és 15%-os szeroprevalenciát (200 állatból 30 volt pozitív) kaptak, a teszt szenzitivitása 83%, specificitása 90%. Mekkora a valódi prevalencia? A fenti formulába behelyettesítve az értékeket: $TP = (0.15 + 0.90 - 1) / (0.83 + 0.90 - 1) = 0.0685$ (6.85%). Ez az érték kb. a fele a látszólagos prevalenciának, jelezve azt, hogy a pozitív tesztek fele fals pozitív volt.

CI4prev A kézi számítással nem kaptunk arra vonatkozóan információt, hogy a becslésünk mennyire pontos. A becslés pontosságának kifejezésére egyik lehetőség, hogy meghatározzunk a hozzátartozó 95%-os konfidencia-intervallumot. Ennek kézi kiszámítása nem célszerű, azonban számos szoftvert használhatunk erre a feladatra, így az előbb említett CI4prev-et is (10. ábra).

³¹ https://dl.dropboxusercontent.com/u/18619646/CI4prev_Setup.exe



10. ábra. Látszólagos és valódi prevalencia, illetve azok 95%-os konfidencia intervallumának becslése a CI4prev programmal.

R-ben Az R-környezet és nyelv³² alkalmazásával számos epidemiológiai számítást, becslést tudunk elvégezni. Több olyan függvénytár is elérhető hozzá, amelyeket epidemiológiai feladatok végzésére fejlesztettek, ilyen az `epiR` is. Ennek a csomagnak a `epi.prev()` függvényével számíthatjuk ki a

³² <http://www.r-project.org/>

```
# R
> library(epiR)
Loading required package: survival
Loading required package: splines
Package epiR 0.9-61 is loaded
Type help(epi.about) for summary information

> epi.prev(pos = 30, tested = 200, se = 0.83, sp = 0.90, method = "sterne", conf.level = 0.95)
$ap
  est    lower    upper
1 0.15 0.1059134 0.2069967

$tp
      est      lower    upper
1 0.06849315 0.008100577 0.1465709
```

Az R-outputjából kiolvasható a látszólagos (`$ap`) prevalencia (`est`), és a hozzátartozó 95%-os CI (`lower` és `upper`), valamint ugyanezek a becslések a valódi prevalenciára (`$tp`) vonatkozóan.

Minél nagyobb a mintánk, minél több állatból veszünk mintát, annál pontosabb lesz a becslésünk, amit a 95% CI szűkülése jelez (az alsó és a felső határérték különbsége egyre kisebb lesz).

Irodalomjegyzék

Dohoo, I. R., R. S. Morris, S. W. Martin, B. D. Perry, T. Bernardo, H. Erb, M. Thrusfield, R. Smith, and V. R. Welte (1994). Epidemiology. *Nature* 368, 284.

Evans, A. S. (1976). Causation and disease. the henle-koch postulates revisited. *Yale Journal of Biology and Medicine* 49, 175–195.

Gardner, I. A. (2012). *Diseases of swine* (10th ed.), Chapter Analysis and Use of Diagnostic Data, pp. 94–105. Wiley-Blackwell.

Lakos, A., J. Reiczigel, and N. Solymosi (2010). The Positive Predictive Value of *Borrelia burgdorferi* serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. *Inflamm Res* 59(11), 959–964.

Llovet, J. M., S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J.-F. Blanc, A. C. de Oliveira, A. Santoro,

J.-L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. F. Greten, P. R. Galle, J.-F. Seitz, I. Borbath, D. Häussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis, and J. Bruix (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 359(4), 378–390.

Noordhuizen, J. P. T. M., K. Frankena, M. Thrusfield, and G. E. A. M (2001). *Application of Quantitative Methods in Veterinary Epidemiology*. Wageningen, The Netherland: Wageningen Pers.

Pocock, S. J., T. C. Clayton, and D. G. Altman (2002, May 11). Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 359, 1686–1689.

Rogan, W. J. and B. Gladen (1978). Estimating prevalence from the results of a screening test. *Am J Epidemiol* 107, 71–76.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2012). Research data (1973–2009), national cancer institute, dccps, surveillance research program, cancer statistics branch. Available at: www.seer.cancer.gov.

Thrusfield, M. (2007). *Veterinary Epidemiology* (3rd ed.). Oxford, UK: Blackwell.