



BAYES-I MODELLEZÉS A GYAKORLATBAN

TEJELŐ TEHÉNÁLLOMÁNYOK ÁLLOMÁNYON BELÜLI PARATUBERKULÓZIS-ÉRINTETTSÉGÉNEK BECSLÉSE II.

A közlemény a Magyar Állatorvosok Lapja 2024. júniusi számában megjelent cikk másodközlése

Veres Katalin¹
Lang Zsolt¹
Monostori Attila²
Ózsvári László³

¹ ÁTE, Gazdaságtudományi és Biostatistikai Intézet, Biostatistika Tanszék

² Állattenyésztési Teljesítményvizsgáló Kft.

³ ÁTE, Gazdaságtudományi és Biostatistikai Intézet, Törvényszéki Állatorvostani és Gazdaságtudományi Tanszék

Tejelő tehenek PTBC-érintettségének modellezése

A PTBC világszerte és Magyarországon is széles körben elterjedt szarvasmarha-betegség, amit a *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) okoz. Az MAP-fertőzöttség klinikai és szubklinikai stádiumban egyaránt jelentős gazdasági károkat okoz, ám a két stádium közül gazdasági szempontból a szubklinikai a jelentősebb, hiszen ekkor az egyedek szembetűnő tüneteket nem mutatnak, ugyanakkor a termelésre gyakorolt káros hatás már fellép. Az MAP-fertőzöttség, ill. annak különböző stádiumai negatívan befolyásolják a szarvasmarhák vágási súlyát és – a hús minőségének romlásán keresztül is – a vágási értékét. Az MAP-pozitív szarvasmarhák selejtezési és a mortalitási aránya is jelentősen nagyobb a nem fertőzött egyedekhez képest. Ezen túlmenően az MAP-fertőzöttség káros hatással van a tejhozamra és jelentősen emeli a szomatikus sejtszámot. Az MAP-pozitív szarvasmarhák reprodukciós adatai is számottevően rosszabbak az MAP-negatív társaikhoz képest: jelentősen nő a teheneknek az elléstől termékenyülésig eltelt ideje, a két ellés közötti ideje és számottevően romlik a termékenyítési indexe.

Hazai nagylétszámú tehenészetben az MAP-pozitív egyedek termékenyítési indexe 2-vel nőtt az MAP-negatív egyedek mutatójához képest, amely eltérés – a megnövekedett felhasznált spermamennyiség következtében – milliós többletköltséget okozott a telepnek éves szinten.

Az MAP-fertőzöttség szűrésére nem létezik „gold-standard” eljárás, ezért a fertőzés azonosítása és a telepen belüli fertőzött állatok részarányának meghatározása kihívást jelent. A diagnosztikai tesztek által szolgáltatott eredmények alapján kalkulált *látszólagos prevalencia* (AP – apparent prevalence, a pozitív esetek részaránya) és a *valódi prevalencia* (TP – true prevalence, a valóban fertőzött esetek részaránya) között markáns különbségek lehetnek a téves negatív és téves pozitív teszteredmények miatt. Kizárólag a diagnosztikai tesztekre hagyatkozni félrevezető, és hibás telepi menedzsment döntésekhez vezethet. A fertőzöttségi szint pontosabb meghatározásához a látszólagos prevalenciát korrigálni kell a teszt szenzitivitása, specificitása és egyéb telepi adatok figyelembevételével.



Magyarországon az MAP-fertőzés országos elterjedését a tejelő tehenek körében elsőként 2018-ban mérték fel. Az eredményeket 2019-ben a korábbi mérés tapasztalatait beépítve, átfogó, országos adatokon újraértékeltük. Jelen dolgozatban az országos eredmények priorként való felhasználásával egyedi tejelőszarvasmarha-telepek valódi PTBC-prevalencia becslésére szolgáló Bayes-i modellt mutatunk be. A modell eredményeit két, számítógépes eljárással

szimulált teleppel illusztráljuk. A kapott eredményekre építve olyan egyszerű módszert is ajánlunk, amelyek segítségével a fertőzés prevalenciája a modell használata nélkül is könnyen, gyorsan közelíthető. Emellett megvizsgáljuk, hogy hogyan változik a becslés hatékonysága, ha nem szűrjük le az összes tejelő tehenet, csak egy adott százalékukat teszteljük a költségtakarékosság érdekében.

ANYAG ÉS MÓDSZER

FELHASZNÁLT ADATOK

Magyarországon 2018 februárjában országos önkéntes PTBC-felmérő program indult. Az Állattenyésztési Teljesítményvizsgáló Kft. (ÁT Kft.) tejből végezte a PTBC ELISA-vizsgálatokat végezte a Paratuberculosis Screening Antibody Test (IDEXX Laboratories Inc., Westbrook, ME, USA) segítségével a gyártó utasításai szerint. A kapott optikai sűrűség (OD) értékeket S/P hányadosá alakítottuk a következők szerint:

$$\frac{S}{P} = \frac{\text{minta OD értéke} - \text{negatív kontroll OD értéke}}{\text{pozitív kontroll OD értéke} - \text{negatív kontroll OD értéke}}$$

A vizsgálat eredményét negatívnak tekintettük azon tejminták esetében, ahol az S/P hányados 0,2-nél kisebb volt, kétesnek, ha 0,2–0,3 közé esett, pozitívnak, ha meghaladta a 0,3-at. A Bayes-i modellezés során csak a 100, vagy annál több tehenet tartó tejelőszarvasmarha-telepek 2019-ben végzett PTBC-vizsgálati eredményeit használtuk fel, így a Bayes-i modell összesen 116 tehenészet 55 594 tehenének egyedi tejmintáján végzett PTBC-vizsgálati eredményein alapul. A kétes teszteredményt adó teheneket ($n = 573$) kizártuk az elemzésből.

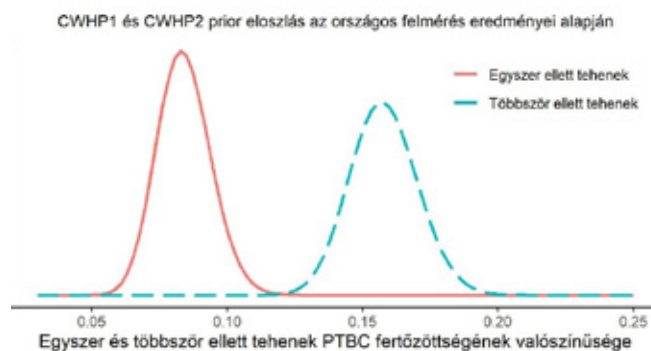
A STATISZTIKAI MODELL

Célunk egy konkrét tehenészet adatai és az országos prior tapasztalatok alapján a tejelőszarvasmarha-telep valódi fertőzöttségének becslése. Mivel az országos adatok alapján becsült valódi prevalencia 92%, a továbbiakban azt feltételezzük, hogy fertőzött teleppel dolgozunk. Bayes-i kétlépcsős hierarchikus modellt illesztünk egy fertőzött telep adataira az országos felmérés eredményeit prior eloszlásként használva. A modell eredményeit két szimulált telep elemzésével illusztráljuk.

A modellezés során annak a valószínűségét határoztuk meg, hogy egy, a telepről véletlenszerűen kiválasztott egyszerrellett, ill. többszörrellettegyedfertőzött-e ($CWHP_1$: *conditional within-herd prevalence*, prevalencia az egyszer ellett tehenek körében, $CWHP_2$: prevalencia a többször ellett tehenek körében). Feltételezzük, hogy az

egyed telepek valódi prevalenciáját jól reprezentálják az országos adatok, ezért az országos felmérés tapasztalatai alapján informatív priori konstruáltunk a $CWHP_1$ és $CWHP_2$ paraméterekhez (1. ábra).

1. ábra: Prior eloszlások az egyszer, ill. többször ellett tehenek valódi PTBC-prevalenciájának Bayes-i becsléséhez az országos adatokból származó poszterior eloszlás



A priorokat az R 4.1.0 epiR csomagjához tartozó epi.betabuster eljárással határoztuk meg, oly módon, hogy minél jobban illeszkedjenek az országos modellből kapott megfelelő poszterior eloszlásokhoz.



A becslés kiszámításához a prior mellett a telepi ELISA-tesztek eredményét, a paritást és a tehenek életkorát használtuk. A nyers adatokból kiszámítható a pozitív esetek előfordulási aránya (AP), azonban a diagnosztikai tesztek téves pozitív és téves negatív eredményei miatt a valódi prevalencia a gyakorlatban rendre eltér ettől. A tanulmányban használt ELISA-teszt érzékenysége, szenzitivitása (Se) - annak valószínűsége, hogy a fertőzött egyedekhez pozitív teszteredmény tartozik - az életkor ismeretében



meghatározható MEYER és mtsai képlete alapján. Az összefüggést a PTBC-szűrt állományra alkalmazva az állatok életkorától függően a tesztek 24–67%-a tévesen negatív eredményt adott. A teszt fajlagossága, specificitása (Sp) – annak valószínűsége, hogy a fertőzéstől mentes egyedekhez negatív teszteredmény tartozik – 99,5%. Ezt azt jelenti, hogy csupán az esetek fél százalékában kapunk tévesen pozitív eredményt. Modellünk arra szolgál, hogy a diagnosztikai teszt teljesítmény korlátait figyelembe véve becslést adjon a fertőzés valódi prevalenciájára.

Egy fertőzött telepen egy tehén teszteredménye AP valószínűséggel lesz pozitív. A látszólagos prevalenciát megkaphatjuk a valódi pozitív és a téves pozitív teszteredmények valószínűségeinek összegeként:

$$AP = Se \times CWHP + (1 - Sp) \times (1 - CWHP) \quad (1)$$

A fenti képlet azt írja le, hogy ha a vizsgált paritáscsoportban a fertőzött állatok részaránya $CWHP$, akkor a tehenek $Se \times CWHP$ részére kapunk valódi pozitív teszteredményt, míg a tehenek $(1 - Sp) \times (1 - CWHP)$ része téves pozitív eredményt produkál.

A $CHWP_1$ és $CHWP_2$ poszterior eloszlását a telepi adatokra illesztett Bayes-i modellel számítottuk ki. A $CHWP_1$, ill. a $CHWP_2$ poszterior eloszlás a konkrét telep egyszer ellett ill. többször ellett tehenekhez tartozó PTBC prevalenciájának Bayes-i becslése.

A Bayes-i modellt az R 4.1.3 statisztikai szoftver rstan csomagjának segítségével állítottuk fel és futtattuk (<https://github.com/VeresKatalin/PTBC>).

KÖZELÍTŐ MÓDSZER A TELEP FERTŐZÖTTSÉGÉNEK BECSLÉSÉRE

A Bayes-i modell mellett egyszerűen használható közelítő módszert is kidolgoztunk a valódi állomány szintű prevalencia becslésére. A modellt lefuttattuk az elemzésünkben használt 116 db, legalább 100 tehenet tartó tejelő szarvasmarha telep egyedi PTBC ELISA tejvizsgálati eredményeire, amelyre lineáris regressziót illesztettünk. A becsült valódi prevalenciát függő változóként, a nyers adatok alapján számított látszólagos prevalenciát magyarázó változóként tekintettük. A regressziós egyenes egyenlete alapján a nulla közeli tengelymetszet miatt a valódi állomány szintű prevalencia egyszerű szorzással becsülhető a látszólagos prevalenciából.

SZIMULÁCIÓS VIZSGÁLAT

A Bayes-i modellünk pontosságát számítógépes szimulációval vizsgáltuk. Összesen 500 telep adatait szimuláltuk, azaz számítógéppel véletlen értékeket generáltunk, megtartva a valódi telepek adatainak nagyságrendjeit, arányait, PTBC fertőzési mintázatait. A szimulált adatokra lefuttattuk a modellt és ellésszám szerint megvizsgáltuk, hogy az esetek mekkora hányadában esik a valódi prevalencia a modell által szolgáltatott 95%-os kredibilis intervallumba. Ezt követően megnéztük, hogy hogyan változik a becslés pontossága, ha nem tesztlünk le minden tehenet, csupán az egyszer ellett, ill. többször ellett tehenek egy adott hányadát.



A szimulációt a következőképpen végeztük. Elsőként a telepi alapadatokat generáltuk. A teleplétszámot 450 átlagú, 500 szórású negatív binominális eloszlásból kaptuk meg. Ehhez hozzáadtunk 50-et, így a minimális létszám 50 tehén és az átlagos létszám 500 tehén lett. Az országos jellemzőket figyelembe véve, minden tehén esetében 40%-os eséllyel választottunk „először ellett” státuszt. A tehenek életkorát gamma eloszlás szerint adtuk meg, a paritáscsoportokhoz tartozó hozzáadott minimum életkort, az átlagos életkort, ill. a szórást az országos adatok alapján állítottuk be.

Ezt követően minden egyes virtuális tehenhez egy diagnosztikai teszteredményt generáltunk a következő módon. Az ellésszám szerinti csoportokhoz (egyszer ellett vs. többször ellett) tartozó valódi prevalenciák között pozitív a korreláció, nem függetlenek egymástól (olyan telepen, ahol az egyszer ellett állatok az átlagnál fertőzöttebbek, általában a többször ellett állatok is fertőzöttebbek az átlagnál), így ezeket az országos adatokra épülő tanulmányban kiszámított együttes poszterior eloszlás szerint, a korrelációt figyelembe véve határoztuk meg. A $CWHP$ és az adott életkorhoz tartozó Se és az Sp ismeretében az (1) képlet alapján kiszámítottuk az AP -t. A tehenek teszteredményét AP valószínűséggel generáltuk pozitívnak.

