



İnfluenza Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Kitlerinin RT-PCR yöntemi ile Karşılaştırılması

Comparison of Rapid Diagnostic Kits with RT-PCR in the Diagnosis of Influenza

Ayşe Başak Altaş¹, Yasemin Coşgun¹, Fatma Bayrakdar²,
 Gülay Korukluoğlu¹, Selçuk Kılıç³

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı, Ankara

² T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

ORCID ID: Ayşe Başak Altaş, <https://orcid.org/0000-0003-4367-813X>, Yasemin Coşgun, <https://orcid.org/0000-0002-3815-8036>
Fatma Bayrakdar, <https://orcid.org/0000-0001-7531-5080>, Gülay Korukluoğlu, <https://orcid.org/0000-0001-7625-6350>,
Selçuk Kılıç, <https://orcid.org/0000-0002-4993-650X>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşe Başak Altaş, e-posta / e-mail: aysebasakdemir@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14-11-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Altaş A.B., Coşgun Y., Bayrakdar F., Korukluoğlu G., Kılıç S. İnfluenza Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Kitlerinin rT-PCR yöntemi ile Karşılaştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):277-282

Özet

Amaç İnfluenza rutin tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle real-time PCR testi tercih edilmektedir. Ancak PCR testlerinin yüksek maliyet ve deneyimli personel gereksinimi, laboratuvar ortamına ve cihazlarına ihtiyaç duyulması, numune transferi ve hekime sonucun ulaşmasında geçen süre gibi nedenlerle hasta başı kullanılan hızlı influenza tanı testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, influenza enfeksiyonu tanısında kullanılan 3 farklı hızlı tanı testinin gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile karşılaştırılması ve tanılma performansının belirlenmesidir.

Yöntem Çalışmamıza 2017-2018 influenza sezonunda laboratuvarımıza gönderilen toplam 209 solunum yolu örneği dahil edilmiştir. Örnekler Humasis Influenza antigen card plus (Kore), SD Biosensor Standard-Q Influenza A/B (Kore) ve SD Biosensor Standard-F Influenza A/B FIA (Kore) hızlı antijen tanı kitleri ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda test edilmiştir.

Bulgular Çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99, İnfluenza B için %68,66 hesaplanmıştır. SD Biosensor Standard Q İnfluenza A/B ve SD Biosensor Standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Humasis kitinin duyarlılığı diğer kitlere oranla daha yüksek saptanırken özgüllük tüm kitlerde %90'ın üzerinde belirlenmiştir.

Sonuç Bu çalışma ile hızlı antijen testlerinin, influenza virüs aktivitesinin yoğun olduğu influenza sezonu dönemi veya salgın durumlarında influenza virüs enfeksiyonu tanısında tarama testi veya destekleyici test olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler İnfluenza, Hızlı test, PCR, Virüs kültürü

Abstract

Aim Due to its high sensitivity and specificity, real-time PCR testing is preferred for routine diagnosis. However, for PCR tests, the use of rapid influenza diagnostic tests at bedside due to reasons such as high cost, experienced personnel, laboratory conditions and equipment requirement, sample transfer and test time has come to the fore. Purpose of the study was to compare three different diagnostic tests used in the diagnosis of influenza infection with the real-time RT-PCR method and to determine the diagnostic performance.

Methods A total of 209 respiratory tract samples sent to our laboratory during the 2017-2018 influenza season were included in our study. The samples were tested with Humasis Influenza antigen card plus, SD Biosensor Standard-Q Influenza A/B, and SD Biosensor Standard-F Influenza A/B FIA rapid antigen diagnostic kits according to the recommendations of the manufacturers.

Results In our study, susceptibility was calculated 80.99% for influenza A and 68.66% for influenza B with Humasis kit. With the SD Biosensor Standard Q Influenza A/B and the SD Biosensor Standard F Influenza A/B FIA kit, the sensitivity for both viruses was below 70%. While the sensitivity of the humasis kit was higher than the other kits, the specificity was higher than 90% in all kits.

Conclusion In this study, it was concluded that rapid antigen tests can be used as a screening test or supportive test for the diagnosis of influenza virus infection during the influenza season period or epidemic conditions during which influenza virus activity is intense.

Key words Influenza, Rapid test, PCR, Virus culture

GİRİŞ

İnfluenza virüs enfeksiyonları yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, öksürük ve bulantı kusma gibi semptomlarla başlayıp, öldürücü seyredebilmekte, toplumda salgınlara yol açabilmektedirler¹. Kış sezonunda alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile gelen hastalarda influenza pozitiflik oranı genellikle %20 civarındadır²⁻⁴. Etkenin laboratuvar tanısında hücre kültüründe virüs izolasyonu altın standart yöntem olmasına rağmen RT-PCR hızlı sonuç vermesi, özgüllüğü ve duyarlılığının yüksek olması, aynı testle birden çok etkenin test edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle en sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen test haline gelmiştir⁵⁻⁷. Ancak yüksek maliyet, deneyimli personel gereksinimi, laboratuvar şartlarına ve cihazlarına ihtiyaç duyulması, numune transferi ve hekime sonucun ulaşmasında geçen sürenin tedaviyi geciktirmesi gibi nedenlerle hasta başı kullanılan hızlı influenza tanı testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir⁸⁻¹⁰. Özellikle 2009 influenza A H1N1 pdm09 pandemisi sırasında hastaya hızlı tanı konulması, tedavi başlanması, izolasyon tedbirlerinin alınarak bulaşıcılığın önlenmesi gereklilikleri artmış ve ticari hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesi çalışmaları hız kazanmıştır. Bu testlerin kolay uygulanabilir olması, tecrübe gerektirmemesi, yaklaşık 10 dakika gibi kısa bir sürede sonuç vermesi, ucuz olması gibi avantajları bulunmakla birlikte, duyarlılık düzeylerinin düşük olması negatif saptanan sonuçlar için doğrulamaya ihtiyaç göstermektedirler^{10,11}. Ancak pozitif sonuçlar anlamlıdır ve antiviral tedavinin hemen başlanabilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi gibi önemli katkılar sağlamaktadır. Son zamanlarda 20 dakika gibi kısa bir sürede hızlı nükleik asit amplifikasyon testleri geliştirilmiş ve hızlı antijen testlerine alternatif olarak ortaya çıkmıştır, ancak test maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir. Bu çalışmanın amacı, influenza virüs enfeksiyonu tanısında kullanılan 3 farklı hızlı tanı testinin gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile karşılaştırılması ve nisal performansının belirlenmesidir.

Yöntem

Örnek seçimi

Bu çalışmaya Ulusal İnfluenza Merkezi olarak görev yapan laboratuvarımıza 2017-2018 influenza sezonunda, akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle gönderilen ve gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi ile influenza A/H1N1, A/H3N2 ve İnfluenza B virüs pozitifliği saptanan klinik örnekler, klinik örneklerin hücre kültürü izolatlarının dilüsyonları ve influenza referans aşısı viruslarının hücre kültürü izolatlarının dilüsyonlarından oluşturulan toplam 209 örnek dahil edilmiştir. Viruslar için özel olarak üretilmiş taşıma sistemleri (Copan, İtaly) kullanılarak ve soğuk zincir kurallarına uyularak laboratuvarımıza ulaştırılan solunum yolu örneklerine; laboratuvara kabul ve kayıt işlemlerinin ardından 2 ml viral transport vasatı (VTM; penisilin-streptomisin ve sığır serum albumini ile desteklenmiş modifiye eagle medium) ilave edilip vorteksenerek homojenize edildi ve 2 mL hacim kapasiteli kryovial tüplere aktarıldı. Örnekler +40C'de muhafaza edilerek 24-48 saat içerisinde çalışmaya alındı.

RT-PCR

Bu kapsamda numunelerden virus RNA'sının elde edilmesi amacıyla nükleik asit izolasyonu gerçekleştirildi. İzolasyon işlemi, Qiagen EZ1 Advanced XL Ekstraksiyon Cihazı (Qiagen, Almanya) ve Qiagen EZ1Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) ekstraksiyon kiti kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. İnfluenza virus rRT-PCR aşaması için, CDC tarafından önerilen rRT-PCR protokolü uygulandı^{12,13}. Bu protokol gereği, rRT-PCR işlemi "SuperScript™III Platinum® One-Step qRT-PCR Kit" (Invitrogen, ABD) kullanılarak ABI 7500 ve ABI 7500 fast (Applied Biosystems, ABD) real-time PCR cihazlarında gerçekleştirildi.

Hücre kültürü

Virus izolasyonu amacıyla, influenza aşısı kompozisyonunda yer alan referans influenza virus suşları ve influenza PCR pozitifliği tespit edilen klinik örnekler; 12.5 cm² hacim kapasiteli hücre kültürü flasklarında en az %80 oranında

monolayer tabaka oluşturacak şekilde alanı kaplamış olan Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) (ATCC, ABD) veya MDCK-SIAT (NIMR, Londra) hücre kültürlerine inokule edildi. Virus inokulasyonunun ardından flasklar 34°C'de %5 CO₂'li etüvde 30-45dk süreyle inkübe edildi. İnkübasyonun ardından flasklara 2 µg/ml TPCK-tripsin içeren, penisilin-streptomisin ve şgır serum albümin ile desteklenmiş besiyeri ilave edildi ve tekrar inkübasyona alındı. Viral proliferasyonun varlığı sitopatik etki (CPE) takibi ve rRT-PCR ile tespit edildi. Bu kapsamda; inokulasyon yapılan flasklar günlük olarak takip edildi, %75-100 oranında CPE görülen hücre kültürlerine ait süpernatantlar toplanarak rRT-PCR ile viral proliferasyon doğrulandı ve CT (Cycle Treshold) değerleri kaydedildi.

Hızlı test

Örnekler Humasis İnfluenza antigen card plus (Katalog no: AINFC-7010, Kore), SD Biosensor Standard-Q İnfluenza A/B (Katalog no: 09INF40D, Kore) ve SD Biosensor Standard-F İnfluenza A/B FIA (Katalog no: 10INF10D, Kore) hızlı antijen tanı kitleri ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda test edilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntem

Gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi referans alınarak hızlı tanı kitlerine ait duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerler (NPD) ve doğruluk

% 95 güven aralığında (GA) hesaplanmıştır. Tüm analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır.

Etik Onam

Çalışmada laboratuvarında stoklanmış olan numuneler kullanıldığından etik onama ihtiyaç duyulmamıştır.

Bulgular

Testlere ait duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99, İnfluenza B için %68,66 hesaplanmıştır. SD Biosensor Standard Q İnfluenza A/B ve SD Biosensor Standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Özgüllük tüm testlerde %90'ın üzerinde hesaplanmıştır. Humasis kiti ile İnfluenza A için İnfluenza B'ye göre duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hesaplanmıştır (z değeri: 1.9779, p değeri 0.02385). Humasis kiti ile ayrıca İnfluenza H1N1'de duyarlılık H3N2'ye göre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (z değeri: 1.459, p değeri: 0.07215). Biosensor standard Q İnfluenza A/B kiti ile İnfluenza A için İnfluenza B'ye göre duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hesaplanmıştır (z değeri: 4.2349, p değeri <0.00001). SD Biosensor standard F İnfluenza A/B FIA kiti ile İnfluenza A ve B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 1. Hızlı testlerin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk sonuçları

Kit Adı	Etken	Pozitif/Toplam	Duyarlılık	Negatif/Toplam	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
Humasis	İnfluenza A	115/142	%80,99	66/67	%98,51	%99,14	%70,97	%86,6
	H1N1	85/102	%83,33	106/107	%99,07	%98,84	%86,18	%91,39
	H3N2	29/40	%72,5	169/169	%100	100%	%93,89	%94,74
	İnfluenza B	46/67	%68,66	139/142	%97,89	%93,88	%86,88	%88,52
SD Biosensor standard-Q	İnfluenza A	95/142	%66,9	66/67	%98,51	%98,96	%58,41	%77,03
	H1N1	68/102	%66,67	106/107	%99,07	%98,55	%75,71	%83,25
	H3N2	26/40	%65	169/169	%100	100%	%92,35	%93,3
	İnfluenza B	24/67	%35,82	130/142	%91,55	%66,67	%75,14	%73,68
SD Biosensor standard-F	İnfluenza A	96/142	%67,61	66/67	%98,51	%98,97	%58,93	%77,51
	H1N1	69/102	%67,65	106/107	%99,07	%98,57	%76,26	%83,73
	H3N2	26/40	%65	169/169	%100	100%	%92,35	%93,3
	İnfluenza B	46/67	%68,66	130/142	%91,55	%79,31	%86,09	%84,21

Tartışma

Hızlı testlerin duyarlılığını etkileyen faktörler; karşılaştırıldığı altın standart yöntem, popülasyona, hastalığın prevalansına, örnek toplanması, transport, sürüntü çubuğu, kullanılan vaka tanımları, enfeksiyonun dönemi, kullanılan hızlı testin özellikleri ve uygulanması, test edilen alt tipler gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişmektedir¹⁴⁻¹⁶. Tanı testlerinin prediktif değerleri prevalansa bağlı olduğundan, test sonuçları sezondaki influenza aktivitesine göre yorumlanmalıdır. Prevalansın arttığı dönemlerde pozitif sonuçların enfeksiyon kanıtı olarak kullanılabilmesi, ancak negatif sonuçların enfeksiyon olasılığını dışlayamayacağı kabul edilmektedir. Ne zaman mevsimsel aktivite yüksekse, RIDT'ler gibi orta duyarlılıktaki testler önemli ölçüde yanlış negatif sonuçlara sahip olacaktır. CDC, influenza'nın klinik bulguları uyumlu ise negatif RIDT sonuçları nedeniyle influenza tedavisinin, ihmal edilmemesini önerir¹¹. Hızlı testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü ile çeşitli hasta gruplarında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Chartrand ve ark. nın yaptığı bir metaanalizde 26 hızlı influenza tanı kitinin test edildiği 159 çalışma değerlendirilmiş ve toplam duyarlılık %62,3, toplam özgüllük ise %98,2 hesaplanmıştır. Duyarlılığın çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek, influenza A'da B'ye göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir¹⁴. SOFIA İnfluenza A+B

FIA (Quidel, San Diego, CA) kiti ile yapılan bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla influenza A için % 41.5 ve % 99.2, influenza B için % 37.5 ve % 99.5 olarak hesaplanmıştır¹⁷. Türkiyede yapılan bir çalışmada Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) testinin influenza A/B RT-PCR testine göre duyarlılığı %62.5, özgüllüğü %96.2, influenza A (H1N1) pdm09 RT-PCR testine göre duyarlılığı %63.4, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur¹⁸. Berktaş ve ark. çalışmasında ise Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson) kitinin H1N1 için duyarlılığı %49, özgüllüğü ise %100 olarak bulunmuştur¹⁹. BD Veritor System Flu A+B testi, 1. Basamak sağlık hizmetinde kullanılmış ve influenza A ve B için toplam ortalama duyarlılık %80, özgüllük %94 saptanmış ve oldukça iyi performans göstermiştir²⁰. İnflü A&B Respi-Strip (Coris BioConcept, Belçika), SD-Bioline İnfluenza Antigen (SD-Standard Diagnostic, Kore), Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson), QuickVue İnfluenza A+B (Quidel, Almanya) kitlerinin değerlendirildiği bir çalışmada real-time RT-PCR ile etken saptanan 104 ornekten, Coris Bio Concept kiti ile 33'u (%31.7), SD-Standard Diagnostic kiti ile 35'i (%33.7), Becton Dickinson kiti ile 52'si (%50) ve Quidel kiti ile 50'si (%48) pozitif bulunmuştur²¹. 2017 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) influenza hızlı tanı testleri için minimum kriterler belirledi. Buna göre; hızlı tanı testlerinin, RT-PCR ile karşılaştırıl-

dığında, influenza A ve influenza B virüslerinin tespiti için %80 duyarlılığa, %95 özgüllüğe ulaşması gereklidir. Pozitif ve negatif prediktif değerler, test edilen hasta popülasyonundaki influenza prevalansına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Grip mevsimi dışında hastalık prevalansı düşük olduğundan yanlış-pozitif sonuçların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir, grip mevsiminde yani prevalans yüksek olduğu dönemde ise yanlış-negatif sonuçların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Hastanın klinik özelliklerini ve influenza prevalansını dikkate alınmalıdır bulunmuştur¹¹. Bizim çalışmamızda Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99 hesaplanmış ve CDC'nin kriterlerini karşılamış ancak İnfluenza B için %68,66 hesaplanarak kriterlerin altında kalmıştır. SD ve SD FIA kiti ile her iki virüs için de duyarlılık %70'in altında bulunmuştur. Özgüllük tüm testlerde %90'ın üzerinde hesaplanmıştır. Humasis A kiti İnfluenza A testinde diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek duyarlılık göstermiştir. Directizen EZ Grip A ve B (Becton Dickinson, Sparks, ABD), Binax Now Influenza A / B antijen kiti (Binax, Portland, ABD), Genedia influenza Ag (Green Cross, Yongin, ROK), Humasis Grip A / B antijen testi (Humasis, Anyang, ROK) ve SD Bioline hızlı grip kiti (Standart Diagnostics, Yongin, ROK) sonuçlarının viral kültür ve ters transkripsiyon RT-PCR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 253 hastadan alınan nazofarengeal swab analiz sonuçlarına göre beş hızlı test kitinin duyarlılığı, influenza A ve B'nin saptanması için sırasıyla %71.0 ile 82.1 ve %37.2 ile 47.7 arasında saptanmıştır. Directizen EZ Grip A ve B, Binax Now Influenza A / B antijen kiti, Genedia influenza Ag, Humasis İnfluenza A / B antijen testi ve SD Bioline hızlı influenza kitlerinin duyarlılıkları İnfluenza A için, sırasıyla %82,1, %71,0, 76.1 idi. Sırasıyla, %79,1 ve %82,1; İnfluenza B için ise sırasıyla %40.7, %37.2, %40.7, %41.8 ve %47.7 bulunmuş, özgüllük hepsinde %100 bulunmuştur. Humasis kitinin çalışmamızdaki sonuçları ile bu çalışmadaki sonuçları arasında influenza A için benzerlik görünmektedir, ancak kit influenza B için çalışmamızda daha iyi performans göstermiştir²². Hızlı influenza testleri ile ilgili 2012 yılında yapılan bir metaanalizde 1879 pozitif ve 3477 negatif örnekle yapılmış olan

toplam 17 çalışma incelenmiş, toplam ortalama duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %51 ve %98 hesaplanmıştır²³.

Humasis kitinin duyarlılığı diğer kitlere oranla daha yüksek saptanırken özgüllük tüm kitlerde %90'ın üzerinde belirlenmiştir. Hızlı testlerle pozitif sonuçların saptanması tanı koydurucu olmasına karşın, negatif sonuçlar hastalığı ekarte ettirmeyeceğinden RT-PCR ile doğrulanması gereklidir. Bu çalışma ile hızlı antijen testlerinin, influenza virüs aktivitesinin yoğun olduğu influenza sezonu dönemi veya salgın durumlarında influenza virüs enfeksiyonu tanısında tarama testi veya destekleyici test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Duyarlılığı yüksek hızlı tanı kitleri ile influenza'nın hızlı tanısının, antiviral ilaçların zamanında kullanımına olanak sağlayacağı; bu sayede hastalığın morbidite ve mortalitesinin azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Ayrıca bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı düşünülen hastada hızlı test ile influenza virüs pozitifliği elde edilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdf adresinden 01.10.2020 tarihinde erişildi.
2. Yıldırım D, Özdoğru Sağdıç D, Şeflek B, et al. Detection of influenza virus infections by molecular and immunofluorescence methods. [Article in Turkish] Mikrobiyol Bul. 2017; 51(4): 370-7.
3. Özdemir M, Yavru S, Baysal B. Comparison of the detection of influenza A and B viruses by different methods. J Int Med Res 2012; 40(6): 2401-8.
4. Zhang G, Hu Y, Wang H, et al. High incidence of multiple viral infections identified in upper respiratory tract infected children under three years of age in Shanghai, China. PLoS One 2012; 7(9): e44568.
5. Matsuzaki Y. Detection of influenza virus (RT-PCR assay and others). [Article in Japanese] Nihon Rinsho. 2003; 61(11): 1909-13.
6. Reina J, Plasencia V, Leyes M, et al. Comparison study of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay with an enzyme immunoassay and shell vial culture for influenza A and B virus detection in adult patients. [Article in Spanish] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(2):95-8.
7. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011; 48: 217-49.
8. Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med. 2001; 161: 2116-22.
9. Dunn J, Obuekwe J, Baun T, et al. Prompt detection of influenza A and B viruses using the BD Veritor System Flu A-B-Quidel-Sofia-Influenza A-B-FIA and Alere-BinaxNOW® Influenza A&B compared to real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Diagn Microbiol Infect Dis. 2014; 79(1): 10-3.
10. Allen AJ, O'Leary RA, Davis S, et al. Cost implications for the NHS of using the Alere™ i Influenza A & B near patient test with nasal swabs. Diagn Progn Res. 2018; 1;2: 15.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid diagnostic testing for influenza: information for clinical laboratory directors. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm> adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
12. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdf adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
13. World Health Organisation (WHO). CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_Swine-H1Assay-2009_20090430.pdf?ua=1 adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
14. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156(7): 500-11.
15. World Health Organization. Use of influenza rapid diagnostic tests, 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44304/9789241599283_eng.pdf?sequence=1 adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
16. Nam MH, Jang JW, Lee JH, et al. Clinical performance evaluation of the BD Veritor System Flu A+B assay. J Virol Methods. 2014; 204: 86-90.
17. Selove W, Rao LV. Performance of rapid SOFIA Influenza A+B test compared to Luminex x-TAG respiratory viral panel assay in the diagnosis of influenza A, B, and subtype H3. J Investig Med 2016; 64: 905-7.
18. Nalça Erdin B, Özbek AÖ, Duman M, et al. İnfuenza A (H1N1) pdm09 Tanısında Hızlı Antijen Testi ile RT-PCR Testinin Karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2015; 45(4): 160-164.
19. Berkaş M, Çıkman A, Yaman G, et al. Pandemi İnfuenza A (H1N1) Tanısında Directigen™ EZ Flu A+B Hızlı Antijen Tanı Testinin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2011; 31(3): 548-52.
20. Mese S, Akan H, Badur S, et al. Analytical performance of the BD veritor™ system for rapid detection of influenza virus A and B in a primary healthcare setting. BMC Infect Dis. 2016; 16: 481.
21. Kanturvardar M, Akçay-Ciblak M, Asar S, et al. Pandemi A/H1N1 İnfeksiyonlarının Tanısında Hızlı Test "Sorumu" Klimik Derg. 2009; 22(3): 79-81.
22. Cho CH, Woo MK, Kim JY, et al. Evaluation of five rapid diagnostic kits for influenza A/B virus. J Virol Methods. 2013; 187(1): 51-6.
23. Chu H, Lofgren ET, Halloran ME, et al. Performance of rapid influenza H1N1 diagnostic tests: a meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2012; 6: 80-86.