

Hızlı Test ile İnfluenza A ve B Tanısının Klinik Bulgulara Göre Değerlendirilmesi

Cem PAKETÇİ, Rabia Gönül SEZER, Ahu PAKETÇİ, Züleyha Aysu SAY

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Süt Çocuğu Kliniği,

ÖZET:

Amaç: İnfluenza virüslerinden kaynaklanan hastalıklar, hafif solunum yolu hastalıklarından ölümcül viral pnömoniye kadar çeşitlilik gösterir. Virüsün tanısı burun ve boğaz sürüntüleri, nazofaringeal aspirat, balgam ve bronkoalveolar lavaj gibi örneklerden konulabilir. İnfluenzanın kesin tanısı virüsün hücre kültüründen izole edilmesi ile konulur. Ancak influenza epidemisi ya da pandemisi varlığında hızlı tanı testleri viral hücre kültürü yöntemleri ile birlikte kullanılabilir.

Materyal- Metot: Çalışmaya Mart-Nisan 2008 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran, şikayetleri son üç gün içerisinde başlayan, başka nedenle açıklanamayan ani ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), öksürük ve/veya boğaz ağrısı olan 1 ay-14 yaşları arasındaki çocuk hastalar alındı

Bulgular: Bu çalışmada, klinik olarak influenza düşünülen 100 hasta (47 kız ve 53 erkek) hızlı test ile değerlendirildi. Beş olguda test pozitif olarak değerlendirildi ve viral kültürde üreme saptanamadı. İnfluenza pozitif saptanan olgularda; ateş (% 100), öksürük (% 80), nazal akıntı (% 60) ve nazal obstrüksiyon (% 20) mevcut idi ve görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Miyalji ve baş ağrısı influenza pozitif olgularda, influenza negatif olanlara göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuçlar: Hızlı tanı testlerinin kullanımının kolay ve İnfluenza tanısında kullanılabilir olmasına rağmen her zaman doğru sonuç alınamayabilir. Bu nedenle bu testlerin ancak tarama amaçlı olarak kullanılabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: ateş, baş ağrısı, influenza, hızlı test, miyalji

ABSTRACT :

Evaluation of the Importance of Rapid Test and the Clinical Findings for the Diagnosis of Influenza A and B

Objective: Diseases caused by influenza viruses range from an upper respiratory tract infection to lethal viral pneumonia. The virus can be diagnosed by materials of nasal swaps, nasopharyngeal aspirates, sputum or bronchoalveolar lavage. The golden standart for diagnosis is the isolation of virus in cell cultures. During an epidemic or a pandemic, rapid tests and cultures can be used concomitantly.

Material and methods: A retrospective review of vertical rectus muscle In this study, we aimed to evaluate the importance of rapid test and the clinical findings for the diagnosis of influenza in 100 children (47 girls and 53 boys) who were clinically compatible with influenza.

Results: There were only 5 positive results whereas no virus was isolated with culture. When we compared the occurrence of fever (% 100), coughing (% 80), nasal drainage (% 60) and nasal occlusion (% 20) based on the rapid test positivity, the results were not statistically significant ($p>0,05$). Although myalgia and headache were more commonly seen in Influenza test positive patients, the results were not significant either.

Conclusion: Although rapid tests are easy and appropriate to use for the diagnosis of influenza, they are not always reliable. For this reason, we believe that they can only be used for screening.

Keywords: fever, headache, influenza, myalgia, rapid test

İletişim Bilgileri

İlgili Doktor : Dr. Cem Paketçi

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Hastanesi. Arakiyeci
Haci Mehmet Mah. Op. Dr. Burhanettin Üstünel Caddesi.
34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel : 0 535 372 66 06

E-Mail : paketci@hotmail.com

GİRİŞ:

İnfluenza A ve B virüsleri, yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen, epidemiler yapabilen solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu viral etkenlerdir. Ani başlayan yüksek ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ve baş ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü influenza virüs enfeksiyonları oldukça bulaşıcı olup, toplumda hızlı yayılım gösterirler (1,2). Özgül olmayan bu semptomların diğer solunum yolu virüs enfeksiyonlarından ayırımı oldukça zordur. Virüsün tanısı burun ve boğaz sürüntüleri, nazofaringeal aspirat, balgam ve bronkoalveolar lavaj gibi örneklerden konulabilir. İnflüzanın kesin tanısı virüsün hücre kültüründen izole edilmesi ile konulur (3,4). Erken tanı, gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasını ve zamanında, uygun antiviral terapinin uygulanmasını sağlamaktadır (3,4,5). Bu çalışmada, influenza A ve B virüslerinin tanısının hızlı influenza testi ile klinik bulgulara göre yapıp yapılamayacağını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Mart-Nisan 2008 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kesitsel epidemiyolojik çalışmadır. Bu çalışmaya, çocuk acil polikliniğine başvuran, şikayetleri son üç gün içerisinde başlayan, başka nedenle açıklanamayan ani ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), öksürük ve/veya boğaz ağrısı olan 1 ay-14 yaşları arasındaki çocuk hastalar alındı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak, ateş, öksürük, miyalji, baş ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, solunum yetmezliği gibi bulguların varlığı sorgulandı. Ev ve okul ortamında benzer hastalık varlığı, influenza aşısı yaptırılıp yaptırılmadığı öğrenildi. Tüm hastalara aynı doktor tarafından ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Çalışmaya alınan hastalardan burun sürüntüsü alındı ve İnfluenza A ve B için hızlı test uygulandı (Clearview Exact Influenza A&B, Inverness Medical). Hızlı test sonucu pozitif olan hastaların örnekleri alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde transport medya (ViroCult, Medical

Wire&Equipment CO, Corsham, İngiltere) ile İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi. Tüm örnekler 3 gün MDCK(Madin-Darby köpek böbrek hücreleri) hücreleri ile kültür edildikten sonra hücre kültürü süpernatanı İnfluenza A ve B için immuno-kaptür ELİSA (NIC Laboratory, Lyon, Fransa) ile çalışıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında influenza görülen olgu sayısı azlığı sebebiyle gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki - Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynler bilgilendirilmiş onam formu imzaladı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Mart 2008-Nisan 2008 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 100 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 1 ay ile 13.5 yaş arasında değişmekte olup ortalama 67 ± 43 ay idi. Başvuru tarihinden örnek alınma tarihine kadar geçen süre 9 saat ile 69 saat arasında değişmekte olup ortalama $33,6 \pm 13,6$ saat-ti. Çalışmaya alınan çocukların %47'si kız; %53 erkekti. Hastaların başvuru anındaki şikayetlerinin, grip aşısı olma, ev veya okulda benzer hastalık bulunma hikayelerinin hızlı test sonuçlarına göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1: Hastalık belirtilerinin, grip aşısı olma hikayesinin ve ev/okulda benzer hastalık bulunmasının hızlı İnfluenza test sonuçlarına göre dağılımı.

Hastalık belirtileri (n = 100)	Hızlı İnfluenza Testi		p-değeri	
	Influenza (+) (n:5) (%)	Influenza (-) (n:95) (%)		
Ateş:	97	5 (%100)	92 (%96,8)	1,00
Öksürük:	73	4 (%80)	69 (%72,6)	1,00
Miyalji:	36	3 (%60)	33 (%34,7)	0,34
Baş ağrısı:	25	3 (%60)	22 (%23,2)	0,09
Burun akıntısı:	58	3 (%60)	55 (%57,9)	1,00
Burun tıkanıklığı:	29	1 (%20)	28 (%29,5)	1,00
Grip aşısı olma hikayesi:	0 (%0)	0 (%0)	12 (%12,6)	1,00
Ev/Okulda benzer hastalık:	5 (%100)	5 (%100)	45 (%47,4)	0,02*

*p-değeri $<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hızlı test ile influenza olgularının %5'inde pozitif saptanmıştır. İnfluenza görülen olguların %20'si A tipi, %80'i B tipinde idi. Olgular arasında influenza aşısı uygulananların oranı %12 idi ve hızlı influenza test sonucu pozitif bulunanlar arasında aşı olan yoktu. İnfluenza görülen olguların yaşları daha yüksek bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başvuru tarihinden örnek alma tarihine kadar geçen süreler ve cinsiyet arasında influenza pozitifliği esas alındığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). İnfluenza pozitif olgular değerlendirildiğinde ateş, öksürük, nazal akıntı ve nazal obstrüksiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Miyalji ve baş ağrısı influenza görülen olgularda daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Akut solunum yetersizliği hiçbir olguda görülmedi. İnfluenza görülen olgularda ev veya okul ortamında benzer hastalık görülme ve eşlik eden hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0,05$).

Hızlı test sonucu pozitif saptanan 5 olgunun hiçbirinde kültürde üreme saptanmadı.

TARTIŞMA

İnfluenza benzeri hastalığa neden olabilen etkenlerin başlıcaları Parainfluenza virüsleri, Adenovirüsler, Respiratuvar Sinsiyal Virüs, Rinovirüsler, Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae'dir. Bunların arasında influenza virüsünün ayırt edilebilmesi önemlidir, çünkü influenza'nın morbiditesi ve özellikle risk gruplarında mortalitesi yüksektir. Ancak aşı ile önlenmesi ve özgül tedavisi mümkündür (6). Yalnız klinik bulgulara dayanarak tanı koyabilmek her zaman mümkün olmayabilir, çünkü diğer solunum yolu virüsleri benzer bulgulara yol açabilirler, ayrıca bulgular yaşa ve virüs alt tipine göre değişkenlik gösterebilir (7,8). İnfluenza ile ilgili epidemiyolojik verilerin hızlı elde edilebilmesi için erken tanınması gereklidir, bu da hızlı tanı testlerinin tercih edilmesine yol açmaktadır (9). Toplumda influenza virüs enfeksiyonunun yayıldığı biliniyorsa, ateş ve öksürük gibi bulguların varlığında influenza tanısını doğru olarak koyabilme olasılığının %80'lere ulaştığı bildirilmekte-

dir (6,10). Ancak bu olgu tanımlamalarının negatif tahmin değeri ve özgüllüğü fazla yüksek değildir. Boivin ve ark.(6) 72 saatten kısa süreli "İnfluenza Benzeri Hastalık" (İBH) bulgularıyla gelen hastalarda olgu tanım kriterlerini araştırmışlar ve 38°C üzerinde ateş ve öksürüğün negatif tahmin değerinin %40 ve özgüllüğünün %55 olduğunu bildirmişlerdir, atipik seyirli olgularla grip sezonunun başlangıcında hızlı tanı testinin çok yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (6). Seçilmiş olgularda özgül antiviral tedavinin ilk 48 saatte başladığında yararlı olması hızlı tanı koymanın başka bir gerekçesidir (11). Ancak antiviral tedavi kullanımında gereksiz bir artışa neden olmamasına dikkat edilmelidir.

Taşbakan ve ark.(12) klinik olarak influenza düşünülen 100 erişkin hastanın 28'inde hızlı tanı testi ile influenza A/B saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada influenza olan ve olmayan hastalar arasında semptomlar açısından farklılık görülmemiştir (12). Biz influenza tanı testi pozitif bulunan olgularımızda miyaljinin, test sonucu negatif grupla karşılaştırıldığında sık görüldüğünü belirledik. Bazen ve özellikle influenza B enfeksiyonundan birkaç gün sonra akut miyozit gelişebilir, baldır ağrısı, yürümede ağrı olabilir (13). Çalışmamızda miyaljiye sık rastlanması ve vakalarda ağırlıklı olarak influenza B saptanmış olması bu komplikasyonun özellikle influenza B enfeksiyonlarında önemli olabileceğini düşündürmektedir. Aslan'ın (14) 2006 yılında yaptığı çalışmada, İnfluenza virüs pozitifliği kesinleşmiş olgularda görülen semptomlar arasında, yüksek ateş ve öksürük belirtilerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre grip hastalığının klinik ön tanısında sık kullanılan ani başlayan yüksek ateş ve öksürük kombinasyonu, kesinleşmiş laboratuvar verileriyle karşılaştırılmış ve bu belirtilerin yaş gruplarına göre duyarlılık ve özgüllüğü saptanmaya çalışılmıştır. Ateş+öksürük kombinasyonunun duyarlılığının %47-100 oranları arasında, özgüllüğü ise %23.5-70 oranları arasında olduğu belirlenmiş, en düşük özgüllük oranı 0 - 4 yaş grubunda rastlandığı görülmüştür (%23.5-33.5) (14). Bizim olgularımızda da en sık gözlenen bulgular sırası ile ateş (%97), öksürük (%73), miyalji (%36) idi. Hızlı tanı testleri ile nazofaringeal yıkama suyunda,

boğaz ve burun sürüntü örneklerinde sadece influenza A, ayırım yapılmaksızın influenza A veya B, ayırım yapılarak influenza A ve B antijenleri saptanabilir. Virüs kültürü ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile karşılaştırıldığında bu testlerin çoğunun duyarlılığı %72-96, özgüllüğü ise %76-99 civarındadır (15,16). İnfluenza prevalansının \geq %10 olduğu dönemlerde hızlı tanı testlerinin pozitif tahmin değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Kullandığımız test, influenza A ve B'yi ayırım yaparak saptayabilmekte idi. Çocuklarda uygulama kolaylığı açısından boğaz değil burun sürüntüsü tercih edildi. Bu çalışmada virüs kültürü ile üreme saptanmadı. Hızlı antijen testlerinin influenza tanısındaki duyarlılığını tespit etmek için yapılan bir çalışmada, dört farklı hızlı influenza kiti kullanılmış ve PCR ile kıyaslandığında en yüksek ve en düşük duyarlılık sırasıyla %50 ve %31,7 bulunmuştur. Yüksek oranda yanlış-negatif sonuç elde edilmesinden dolayı hızlı testlerin sadece tarama amaçlı kullanılması ve negatif sonuçların konfirme edilmesi önerilmiştir (18). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 2003-2004 döneminde bütün hastaların %31'inde İBH saptandığı (n: 37921), merkezi laboratuvara ulaşan örneklerde 0-14 yaş grubu çocuklarda %34 oranında influenza A izole edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2004-2005 döneminde toplam 38798 hastanın %26'sına İBH tanısı konulduğu, 0-14 yaş grubunda 78 olguda (%25) influenza A, 1 olguda (%0.3) influenza B izole edildiği rapor edilmiştir. İnfluenza olgularının en sık görüldüğü dönem yılın 51. ve 4. haftaları arasındadır (19).

Türkiye 2004-2005 grip surveyansı sonuçlarına göre İBH tanısı alan 41 hasta örneğinde influenza A %18.8, influenza B ise %3 oranında saptanmış. İnfluenza A için en sık oranlar sırası ile Ocak ve Aralık'ta saptanırken; influenza B izolasyonlarının tümü (%100) Mart ayında gerçekleşmiştir (19). Bu bulgular çalışmamızda karşılaştığımız oranlar ile örtüşmektedir. İnfluenza sezonu 2007-2008 yılında, 48. haftada başlamış, 3-4. haftalarda doruk noktasına ulaşmış ve 17. haftada da son bulmuştur (20). İnfluenza A'nın hakimiyetinde başlayan sezon, 8. haftadan itibaren yerini İnfluenza B'ye bırakmıştır ve

sezon bitene kadar da böyle devam etmiştir (20). Bizim çalışmamızda, pozitif bulunan vaka sayısının az olması, çalışmanın yapıldığı Mart-Nisan aylarında influenza mevsiminin bitmesine bağlanmıştır.

Günümüzde grip hastalığının klinik tanısı halen standardize edilmediği için çeşitli ülkeler arasında farklı vaka tanımlarına rastlanmaktadır. Bu farklılık çeşitli surveyans sistemlerinden elde edilen bulguların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ülkelerin vaka tanımı ile verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en duyarlı vaka tanımının ABD'de (%85) yapıldığı, bunu Yeni Zelanda (%67), İtalya (%66), Kanada'nın (%49) izlediği görülmüştür (21). Japonya'da ise en düşük vaka tanımı duyarlılığı saptanmasıyla birlikte (%43) en yüksek pozitif prediktif değer (%54) elde edilmiştir (21).

Boivin ve ark.(6)'nın yaptığı bir çalışmada ise ateşin tek başına önemli bir gösterge olmadığı özellikle yaşlılarda $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, halsizlik ve öksürük bileşeninin grip için önemli bir klinik gösterge olduğu belirtilmiştir (6). Bu çalışmada öksürük ve miyaljinin viral izolasyon yapılan vakalarda yüksek prediktif değerinin olduğu vurgulanmıştır. İnfluenza pozitif vakalarda öksürüğün prediktif değerinin yüksek olduğunu belirtmiş, miyalji için ise böyle bir saptamada bulunulmamıştır (6). Çalışmamızda influenza virüs pozitif bulunan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ateş ve öksürüktü. Buna benzer bir sonuç Ruest ve ark.(22) tarafından gerçekleştirilmiş, bu çalışmada ateş ve öksürük ile beş yaş altı çocuklarda duyarlılık %63, özgüllük %54 olarak bulunmuştur (22).

Diğer solunum patojenleri ile meydana gelen enfeksiyonların, İnfluenza virüs enfeksiyonlarından klinik ayırımı zordur. Bu yüzden İBH'lı bireylerden elde edilen örneklerden İnfluenza virüsü açısından negatif bulunmuş olanların, diğer solunum virüslerini içermesi olasılığı yüksektir. Coiras ve ark.(23) İnfluenza A, B, C, RSV ve Adenovirüslerin klinik örneklerden eş zamanlı tespiti için, nested-PCR yöntemini uygulamışlar ve Real Time PCR (RT-PCR), hücre kültürü ve immun floresan antikor (IFA) gibi farklı yöntemlerin kombine olarak çalışılmasıyla, benzer klinik semptomlara neden olan bu

virüslerin tanısının optimize edilebileceğini bildirmişlerdir (23). Bu araştırmada ayrıca eksiksiz bir influenza sürveyans çalışmasının yapılabilmesi için, salgın yapmamasına rağmen toplumda seroprevalansı yüksek olan İnfluenza C virüsü tanısının da sürveyans kapsamında olması gerektiği belirtilmiştir (23). Günümüzde birçok ticari kit şekli olan hızlı testler özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda, hastane enfeksiyonu salgınlarında ve kapalı toplumlarda görülen epidemilerde, hasta başında hızlı tanıya imkan vermesi açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hızlı testlerin influenza tanısında doğru kullanımı için önerilerde bulunmuştur (24). Buna göre İnfluenza virüs sürveyansı yapılan bir ülkede İnfluenza virüs aktivitesinin düşük olduğu zamanlarda hızlı test ile alınan pozitif sonuçlar IFA, viral kültür veya RTPCR ile konfirme edilmeli; yüksek influenza aktivitesinin olduğu dönemlerde ise, klinik tedavinin yönlendirilmesinde öncelikli olarak klinik ön tanı ve sürveyans verileri değerlendirilmeli, hızlı tanı ise sadece tedavi için acil sonuç gereken hastalarda kullanılmalıdır. Yine DSÖ'ne göre influenza sürveyansının yapılmadığı ülkelerde hızlı testin prediktif değeri bilinmeyeceği için, insan grip vakalarının tanısında kullanılması önerilmemektedir. Bu ülkelerde hızlı tanı testi ile elde edilen hem negatif hem pozitif sonuçların diğer testlerle konfirme edilmesi, konfirmasyon testlerinin gerçekleştirilemeyeceği durumlarda ise örneklerin bir influenza merkez laboratuvarına gönderilmesi tavsiye edilmiştir (24). İnfluenza mevsiminde fokal enfeksiyon bulguları saptanmayan ateşli süt çocuklarının değerlendirilmesinde influenza hızlı tanı testine yer verilmesi önerilmektedir. Böylece daha önce kesin tanı konulamayan influenza olgularının belirlenebilmesi, yapılacak tetkik sayısının, antibiyotik kullanımının ve hastanede gereksiz kalışların azalacağı bildirilmektedir (25,26,27).

Ateş, öksürükle beraber miyalji ve baş ağrısı varlığında influenza tanısı düşünülmelidir. Klinik bulgular tanı koymada yeterli olmadığından, hızlı tanı testlerinin tarama amaçlı olarak kullanılabilmesi kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cox NJ, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses: Influenza. In Mahy BWJ, Collier L, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 385-433
2. World Health Organization: Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases: Chapter 7: Influenza (<http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/Influenza.pdf>)
3. CDC: Role of Laboratory Diagnosis. Centers for Disease Control and Prevention Influenza Flu Homepage. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrole.htm>.
4. Cox NJ, Ziegler T. Influenza Viruses. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds: *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2003. p. 1360-67.
5. Hayden FG, Palese P. Influenza virus. In Richman D, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 911-42.
6. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;31: 1166-9.
7. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293: 987-97.
8. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185: 147-52.
9. Wunderli W, Thomas Y, Muller DA, Dick M, Kaiser L. Rapid antigen testing for the surveillance of influenza epidemics. *Clin Microbiol Infect* 2003;9: 295-300.
10. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160: 3243-7.
11. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 164-77.

12. Işıkgöz-Taşbakan M, Sipahi OR, Pullukçu H ve ark. Poliklinik hastalarında influenza hızlı tanı testi. *Klimik Dergisi* 2006;19(1): 10-12.
13. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006, 401-11.
14. Aslan SS. İnfluenza Virüsünün Tanısında Hücre Kültürü, Hızlı Test, Real Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve İzole Edilen Virusların Tiplendirilmesi,2006. Mikrobiyoloji uzmanlık tezi.
15. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160: 713-8.
16. Chan KH, Maldeis N, Pope W, et al. Evaluation of the Directigen FluA+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol* 2002;40: 1675-80.
17. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007;119(1): e6-11.
18. Ciblak MA, Kanturvardar M, Asar S, Bozkaya E, Yenen OS, Badur S. Sensitivity of rapid influenza antigen tests in the diagnosis of pandemic (H1N1)2009 compared with the standard rRT-PCR technique during the 2009 pandemic in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010;42(11-12):902-5.
19. Önal A, Aslan S, Bozkaya E ve Badur S. Türkiye’de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen influenza virüs suşlarının tiplendirimi. *Klimik Dergisi* 2006; 19(1): 3-9.
20. Ciblak MA, Hasoksuz M, Escuret V, Valette M, Gul F, Yılmaz H, Turan N, Bozkaya E, Badur S. Surveillance and oseltamivir resistance of human influenza A virus in Turkey during the 2007-2008 season. *J Med Virol* 2009;81:1645-51.
21. Osaka K, Nagai Y, Syoji M, Nishimura H. Evaluating Case Definitions for Clinical Influenza Surveillance. (<http://www.hsph.harvard.edu/research/takemi/files/RP205.pdf>)
22. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen Flu A+B Test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003;41: 3487-3493.
23. Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Adenoviruses in clinical 56 samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol* 2003;69:132-144.
24. World Health Organization: WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis July 2005, WHO Situation Reports 2005. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf
25. Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sanchez-Etxaniz J, Fernandez-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 1153-7.
26. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care* 2006;22: 145-9.
27. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 363-7.