

**PERBANDINGAN TINGKAT SENSITIVITAS DAN
SPESIFISITAS PADA PEMERIKSAAN INFLUENZA A DENGAN
MENGUNAKAN RAPID TES DAN *REAL TIME-
REVERSE TRANSCRIPTASE PCR (rRT-PCR)***

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Oleh :

DIAH SHINTA KARTIKASARI

NIM : G2A 004 052

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

SEMARANG

2008

HALAMAN PENGESAHAN

Perbandingan Tingkat Sensitivitas dan Spesifisitas pada Pemeriksaan Influenza A
dengan Menggunakan Rapid Tes dan *Real Time – Reverse Transcriptase PCR*
(*rRT-PCR*)

Diah Shinta Kartikasari

NIM : G2A004052

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Artikel Karya Tulis Ilmiah Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 26 Agustus 2008
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI ARTIKEL

Penguji,

Pembimbing,

dr. Bambang Isbandrio, Sp.MK

dr. Purnomo Hadi, M.Si

NIP: 130530276

NIP: 131803126

Ketua Penguji,

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D

NIP: 132149104

Perbandingan Tingkat Sensitivitas dan Spesifisitas pada Pemeriksaan Influenza A dengan Menggunakan Rapid Tes dan *Real Time-Reverse Transcriptase PCR (rRT-PCR)*

Diah Shinta K¹ Purnomo Hadi² Helmia Farida³

ABSTRAK

Latar Belakang : Virus influenza A adalah penyebab dari penyakit influenza yang menyebabkan angka morbiditas yang tinggi serta kemungkinan komplikasi yang serius. Oleh karena itu diperlukan suatu alat diagnosa dini yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik.

Tujuan : Penelitian ini membandingkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas influenza A dengan menggunakan rapid tes dan RT-PCR.

Metoda : Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik dengan sampel sejumlah 418 orang yang diambil secara urut berdasarkan data yang masuk di laboratorium Avian Influenza FK Universitas Diponegoro mulai bulan November 2007-April 2008. Sampel adalah spesimen swab hidung disertai lampiran data kuesioner dari hasil rapid tes pasien dengan gejala Influenza Like Illness di daerah Solo, Cirebon, Malang dan Boyolali. Dari sampel swab tersebut dilakukan pemeriksaan dengan PCR. Hasil dari rapid tes dan PCR virus influenza A selanjutnya dilakukan uji diagnostik untuk mengetahui tingkat sensitivitas dan spesifisitasnya.

Hasil : Tingkat sensitivitas rapid tes secara umum sebesar 23,25%, spesifisitas sebesar 99,39%, nilai duga positif sebesar 90,9% dan nilai duga negatif sebesar 83,3%. Pada uji diagnostik dengan kategori spesifik usia anak-anak memberi hasil sensitivitas sebesar 30,43%, spesifisitas 99,22%, nilai duga positif 93,33%, dan nilai duga negatif 79,87%. Sedangkan pada kategori spesifik usia dewasa memberikan hasil sensitivitas sebesar 18,75%, spesifisitas 99,52%, nilai duga positif 85,71%, dan nilai duga negatif 89,03%.

Simpulan : Tingkat sensitivitas rapid tes rendah sedangkan spesifisitas tinggi.

Kata kunci : sensitivitas, spesifisitas, rapid tes, RT-PCR

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

^{2,3} Dosen pengajar bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Comparison of Sensitivity and Specificity between Rapid Test and Real Time-Reverse Transcriptase PCR (rRT-PCR) for Diagnosis of Influenza A

Diah Shinta K¹ Purnomo Hadi² Helmia Farida³

ABSTRACT

Background : *Influenza is a disease caused by influenza viral which made high morbidity rate and possibility of serious complication in infant and the elderly people. Instrument with good sensitivity and specificity is needed to make an early detection of illness.*

Objective : *This research is aimed to compare the sensitivity and specificity between rapid test and real time-reverse transcriptase PCR.*

Method : *This research is a diagnostic test. Total samples of 418 patients were obtained from data which started from November 2007-April 2008 at The Laboratory of Avian Influenza Medical Faculty Diponegoro University. Samples were taken from nasal swab and a questioner was filled based on the rapid test result of patients with Influenza Like-Illness came from Solo, Cirebon, Malang, Boyolali. After samples sent to laboratory then researchers did diagnostic test with PCR. Both of results tests would be compared using diagnostic test.*

Result : *The sensitivity rate of rapid test include all data was 23,25%, the specificity was 99,39%, the positive predicted value was 90,9%, and the negative predictive value was 83,3%. The diagnostic test in children category gave result for sensitivity was 30,43%, the specificity 99,22%, the positive predicted value was 93,33%, and the negative predicted value was 79,87%. The diagnostic test in older category gave result for sensitivity was 18,75%, the specificity 99,52%, the positive predicted value was 85,71% and the negative predicted value was 89,03%.*

Conclusion : *The sensitivity rate of rapid test was low but the specificity was high.*

Key word : sensitivity, specificity, rapid test, RT-PCR

PENDAHULUAN

Influenza telah dikenal sejak ratusan tahun lalu. Penyakit ini disebabkan oleh virus influenza tipe A, B dan C. Virus ini masuk ke dalam nasofaring individu yang sensitif melalui inhalasi partikel kecil saat batuk maupun bersin.¹ Setelah terinhalasi virus akan menempel pada epitel saluran pernafasan, beberapa epitel akan mengadakan penolakan dengan reflex batuk dan akan dinetralisasi oleh antibodi Ig A spesifik maupun non spesifik dalam sekresi mukus.²

Sedangkan sebagian virus akan diadsorpsi dan bereplikasi menyebabkan kerusakan seluler dan deskuamasi mukosa permukaan saluran pernafasan sehingga menimbulkan edema dan timbul gejala radang mukosa nasal, faring, serta gejala lain seperti nyeri kepala, myalgia, demam hingga menggigil.³ Demam biasanya berkisar 38⁰C – 41⁰C pada hari pertama kemudian akan menurun pada hari ke 2 -3 atau dapat menetap selama seminggu.⁴

Dalam replikasinya, virus influenza dapat mengalami perubahan dari kedua susunan proteinnya yakni HA (Hemagglutinin) dan NA (Neuraminidase). Perubahan tersebut meliputi *antigenic shift* dan *antigenic drift*.⁵ Adapun *antigenic shift* adalah suatu keadaan dimana terjadi pertukaran dua genom virus influenza A yang memiliki subtype berbeda sehingga tercipta varian virus baru . Jika virus tersebut menyebar secara efisien antar manusia maka dapat terjadi pandemi.⁶ Hal ini dikarenakan tubuh manusia belum memiliki antibodi terhadap varian baru tersebut. Keadaan inilah yang sedang menjadi kewaspadaan di seluruh dunia dengan kemungkinan terjadinya pandemi flu burung (H5N1) di masa datang.

Antigenic drift adalah suatu keadaan dimana terjadi mutasi pada genom RNA.⁷ Proses ini terjadi akibat kesalahan pada saat replikasi virus yang memberi hasil terciptanya variasi antigenik sehingga menyebabkan epidemi.

Dengan demikian maka penting untuk mengetahui secara dini seseorang terjangkit influenza agar segera mendapat terapi yang adekuat, mengurangi resiko bertambah parahnya penyakit akibat komplikasi serta mencegah penyebaran virus yang meluas.⁸

Rapid tes adalah suatu alat skrining yang dilakukan di masyarakat dengan gejala influenza like-illness dengan tujuan mendeteksi dini penderita influenza A yang dapat memberikan kecenderungan kearah flu burung. Hasil yang didapatkan dari tes tersebut akan dikonfirmasi dengan menggunakan RT-PCR. Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan tingkat sensitivitas dan spesifisitas antara rapid tes dan PCR dalam mendeteksi influenza A pada penderita.

METODA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji diagnostik. Variabel tes uji adalah rapid tes dan variabel baku emas adalah RT-PCR. Sampel berasal dari spesimen swab hidung penderita dengan gejala influenza like-illness mulai bulan November 2007 hingga April 2008 yang berjumlah 418 orang. Pengambilan spesimen dilakukan oleh petugas kesehatan di puskesmas dan rumah sakit yang ditunjuk di daerah Solo, Cirebon, Malang dan Boyolali.

Rapid tes dilakukan di daerah asal spesimen yang akan menunjukkan hasil positif bila terdapat garis merah pada tes strip. Hasil pemeriksaan akan dikonfirmasi menggunakan RT-PCR di laboratorium Avian Influenza Universitas Diponegoro. Pembacaan hasil ditunjukkan secara otomatis oleh komputer berdasarkan kurva dengan batas nilai C_t (Cycle threshold) yang telah ditentukan. Hasil positif didapatkan bila C_t bernilai antara 20-40 dengan disertai gambaran kurva sigmoid yang baik yakni tidak terlalu curam atau terlalu landai.

Data yang dikumpulkan meliputi identitas pasien, riwayat penyakit, pencatatan waktu pengambilan spesimen serta hasil pemeriksaan menggunakan rapid tes dan PCR. Data lalu ditabulasi menggunakan Microsoft Excel 2007 kemudian dilakukan pengolahan data untuk uji diagnostik menggunakan tabel 2x2.

HASIL PENELITIAN

Pada uji diagnostik ini didapatkan hasil sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif dari spesimen swab hidung yang diperiksa menggunakan rapid tes dan RT-PCR yang diperlihatkan pada tabel 1.

Tabel 1

Uji diagnostik terhadap data keseluruhan

Real Time-Reverse Transcriptase PCR- NS

		Infl. A +	Infl. A -	JUMLAH
SD Bioline	Infl. A +	20	2	22
Rapid Tes- NS	Infl. A -	66	330	396
		86	332	418

$$\text{Sensitivitas} = \frac{20}{22} \times 100 \%$$

$$= 23,25 \%$$

$$\begin{aligned}\text{Spesifisitas} &= \quad \times 100 \% \\ &= 99,39 \%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Nilai Duga Positif} &= \quad \times 100 \% \\ &= 90,9 \%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Nilai Duga Negatif} &= \quad \times 100 \% \\ &= 83,33 \%\end{aligned}$$

PEMBAHASAN

Rapid tes dalam diagnosa dini penyakit influenza adalah penting, di luar negeri hasil positif dari rapid tes dapat digunakan sebagai acuan dalam permulaan pemberian terapi anti virus. Di Indonesia sendiri lebih ditekankan untuk mencegah penggunaan antibiotik yang tidak diperlukan, mencegah penyebaran virus yang meluas serta mencegah resiko komplikasi yang dapat terjadi pada pasien anak-anak dan manula. Saat ini skrining pada pasien dengan gejala influenza like-illness adalah untuk mengetahui secara dini kemungkinan pasien tersebut menderita influenza A dengan kecenderungan terjangkit flu burung yang akan dikonfirmasi pada pemeriksaan lebih lanjut dengan PCR. Untuk itulah maka rapid tes dibutuhkan sebagai alat diagnosa dini yang seyogyanya memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang baik agar hasilnya dapat dipercaya dan bermanfaat dalam penggunaannya.

Dari uji diagnostik yang dilakukan terhadap SD Bioline rapid tes didapatkan hasil sensitivitas sebesar 23,25 % yang berarti tingkat sensitivitasnya rendah jika dibandingkan nilai acuan yang dikeluarkan perusahaan sebesar 91,8 %.⁹ Hal ini dapat diakibatkan oleh berbagai faktor diantaranya dari faktor pasien itu sendiri, faktor teknik saat pengambilan sampel serta faktor saat pemeriksaan dengan rapid tes. Pertama adalah faktor pasien yang disebutkan dalam berbagai jurnal bahwa rapid tes lebih sensitif pada spesimen swab yang berasal dari anak-anak dibandingkan dengan spesimen dewasa.^{10,11,12}

Tabel 2

Uji diagnostik terhadap kategori spesifik pasien anak-anak (<12 th)

Real Time-Reverse Transcriptase PCR- NS

		Infl. A +	Infl. A -
SD Bioline	Infl. A +	14	1
	Infl. A -	32	127
Rapid Tes- NS		46	128

$$\text{Sensitivitas} = \frac{14}{46} \times 100 \%$$

$$= 30,43\%$$

$$\begin{aligned} \text{Spesifisitas} &= \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \times 100 \% \\ &= 99,22\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai Duga Positif} &= \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \times 100 \% \\ &= 93,33\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai Duga Negatif} &= \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} \times 100 \% \\ &= 79,87\% \end{aligned}$$

Tabel 3

Uji diagnostik terhadap kategori spesifik pasien dewasa

Real Time-Reverse Transcriptase PCR- NS

		Infl. A +	Infl. A -
SD Bioline	Infl. A +	6	1
Rapid Tes- NS	Infl. A -	26	211
		32	212

$$\text{Sensitivitas} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \times 100 \%$$

$$= 18,75\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \times 100 \%$$

$$= 99,52\%$$

$$\text{Nilai Duga Positif} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \times 100 \%$$

$$= 85,71\%$$

$$\text{Nilai Duga Negatif} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} \times 100 \%$$

$$= 89,03\%$$

Seperti diperlihatkan pada tabel 2, dari data penelitian didapatkan 20 pasien dengan hasil rapid tes influenza A positif, 14 diantaranya adalah anak-anak dengan umur antara 16 bulan hingga 12 tahun atau sekitar 70% dari keseluruhan hasil rapid A positif. Setelah dilakukan uji diagnostik berdasarkan kriteria umur, didapatkan hasil bahwa sensitivitas rapid tes memang lebih tinggi pada kelompok umur anak-anak, yakni sebesar 30,43% jika dibandingkan pada kelompok dewasa yang hanya 18,75 %. Penjelasan dari hal tersebut bahwa pada anak-anak pada umumnya memiliki imunitas yang lebih rendah dari orang dewasa terhadap virus influenza sehingga penyebaran virus dalam tubuh terjadi dalam jumlah yang lebih besar dan dalam waktu yang lebih lama.^{11,12} Penjelasan yang lainnya adalah pada orang dewasa lebih sering mengeluarkan maupun membersihkan sekret dari hidungnya yang berarti juga turut mengurangi jumlah virus tersebut

dibandingkan pada anak-anak yang belum bisa atau hanya sekedar saja dalam mengeluarkan maupun membersihkan sekret.¹¹

Selain itu faktor pengambilan sampel juga tidak kalah pentingnya. Saat pengambilan sampel petugas kesehatan memiliki kemungkinan kesalahan selama pengambilan swab misalnya saat pengusapan di daerah hidung yang terlalu anterior sehingga tidak terdapat jumlah virus yang cukup karena perlekatan virus influenza adalah pada sepanjang epitel saluran nafas atau kesalahan lain seperti pengusapan yang terlalu di permukaan atau kurangnya tekanan sehingga tidak menyentuh permukaan mukosa ataupun epitel secara baik. Selain itu kesalahan dimungkinkan dari penggunaan alat swab yang tidak sesuai dengan standar dari WHO dimana seharusnya menggunakan swab dari bahan dakron yang memiliki tangkai plastik, karena bila berasal dari kapas atau tangkai dari kayu maka dimungkinkan untuk menginaktivasi virus sehingga dapat mempengaruhi hasil tes.¹³ Kurangnya pelatihan kepada tenaga kesehatan juga memiliki korelasi dengan kurangnya keterampilan dalam pengambilan swab. Waktu pengambilan sampel juga berperan penting sebab virus meningkat jumlahnya pada hari 1 hingga 4 semenjak onset, maka jika pengambilan sampel dilakukan setelah melewati waktu tersebut jumlah virus telah berkurang apalagi bila pemeriksaan dilakukan terhadap orang dewasa.¹⁴ Sedangkan pada anak-anak pemeriksaan yang dilakukan pada hari ke 5 setelah onset masih memiliki arti yang bermakna.¹³

Dari segi pemeriksaan, penggunaan rapid tes dan aplikasinya yang tidak benar dapat menimbulkan kesalahan, misalnya kurangnya waktu dalam menunggu hasil yaitu kurang dari 5-10 menit sehingga pada tes strip tidak tampak hasilnya. Selain itu juga dimungkinkan adanya kontaminasi dari luar yang mengakibatkan pembacaan dengan rapid tes tidak berhasil.

Dari hasil uji diagnostik didapatkan hasil yang berbeda pada 2 spesimen, yakni positif pada pemeriksaan rapid tes tetapi negatif dengan pemeriksaan rRT-PCR. Interpretasi dari hasil tersebut adalah kemungkinan kesalahan dalam rRT-PCR sebagai baku emas dimana terjadi pencairan berulang dari sampel yang telah dibekukan serta penyimpanan pada suhu yang tidak sesuai sehingga terjadi degradasi RNA virus, disamping itu juga karena adanya kontaminasi maupun mutasi selama isolasi sampel yang mengakibatkan perubahan primer dan probe-binding site sehingga hasil tidak terbaca.¹⁵

Dari segi spesifisitas rapid tes menghasilkan angka 99,39% yang berarti kemampuannya sangat baik dalam memperkirakan seseorang pasien tidak sakit influenza. Demikian halnya juga mengenai nilai duga positif dan nilai duga negatifnya yang masing-masing memiliki nilai 90,9 % dan 83,3 % yang berarti cukup baik dalam mendiagnosa seorang pasien sedang terjangkit virus influenza bila hasil rapid tesnya positif dan sebaliknya.

RT-PCR sebagai baku emas memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi dalam mendeteksi keberadaan virus influenza dalam spesimen meskipun dalam jumlah yang sangat sedikit. Saat pembacaan amplifikasi DNA menggunakan mesin RT-PCR, selain sampel juga disertakan kontrol positif dan negatif yang kesemuanya diletakkan pada plate berisi well. Kontrol ini berfungsi untuk mengetahui apakah saat mencampurkan mix reagen ke dalam sampel terdapat kontaminasi atau tidak. Kontrol negatif akan tetap negatif setelah pembacaan jika tidak terdapat kontaminasi atau dalam arti lain bahwa pengerjaan dari mixing reagen berhasil dan hasil PCR dianggap layak dan dapat dipercaya. Hal tersebut berlaku sebaliknya yakni jika kontrol negatif menjadi positif maka dapat diperkirakan telah terjadi kontaminasi dan hasil dari pembacaan dianggap tidak dapat dipercaya untuk selanjutnya pemeriksaan akan diulang. Pada penelitian ini

telah melalui proses yang benar dengan hasil kontrol negatif tetap negatif sehingga hasil pembacaan PCR dapat dipercaya.

SIMPULAN

1. Tingkat sensitivitas dari SD Bioline rapid tes terhadap RT-PCR pada pemeriksaan influenza A di laboratorium Avian Influenza Universitas Diponegoro sebesar 23,25%, spesifisitasnya sebesar 99,39%, nilai duga positif sebesar 90,9%, dan nilai duga negatif sebesar 83,3%.
2. Untuk uji diagnostik menurut kategori usia anak-anak (<12 th) menunjukkan hasil yaitu tingkat sensitivitas sebesar 30,43%, spesifisitas 99,22%, nilai duga positif 93,33%, dan nilai duga negatif 79,87%.
3. Pada uji diagnostik menurut kategori usia dewasa memberikan hasil sensitivitas sebesar 18,75%, spesifisitas 99,52%, nilai duga positif 85,71%, dan nilai duga negatif 89,03%.
4. Rendahnya sensitivitas dari rapid tes dimungkinkan karena beberapa faktor :
 - Pasien, yaitu berdasarkan uji diagnostik yang dilakukan pada kedua kategori umur, didapatkan hasil bahwa rapid tes lebih sensitif terhadap sampel yang berasal dari anak-anak daripada dewasa.
 - Teknik dan waktu saat pengambilan sampel, yaitu kesalahan dalam melakukan swab, kesalahan instrumen yang digunakan serta waktu pengambilan swab yang tidak tepat.

- Pelaksanaan pemeriksaan dengan rapid tes, yaitu kurangnya waktu dalam menunggu hasil tes dan kemungkinan adanya kontaminasi dari luar sehingga hasil tes tidak akurat.

SARAN

Dari hasil penelitian uji diagnostik ini diketahui bahwa rapid tes masih memiliki nilai sensitivitas yang rendah tetapi memiliki nilai spesifisitas yang tinggi. Padahal untuk menjadi suatu alat skrining dalam masyarakat harus memiliki syarat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Oleh karena itu SD Bioline kurang memiliki manfaat sebagai alat skrining di Indonesia sehingga perlu penelitian lebih lanjut mengenai keakuratan hasilnya serta faktor-faktor yang turut mempengaruhi hasil tersebut. Tetapi dalam hal terjadinya suatu epidemi influenza maka rapid tes ini dapat digunakan sebagai alternatif dalam penegakkan diagnosis secara cepat, apalagi terhadap anak-anak dimana tingkat sensitivitasnya lebih tinggi sehingga dapat membantu menegakkan pengobatan secara dini dan tepat untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut akibat influenza.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih diucapkan pada dr. Purnomo Hadi, M.Si dan dr. Helmia Farida, M.Kes, Sp.A yang telah banyak membimbing dan memberi masukan dalam penelitian ini, serta tidak lupa pula kepada teman-teman sejawat yang telah banyak memberi bantuan dan dukungan moral selama pengerjaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G. Microbial Disease. 3rd ed. New York: Lippincot William & Wilkins, 1999; 336-344.
2. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi 1. Jakarta: Salemba Medika, 2005: 203-223.
3. Patu, Ilham. Flu Burung di Indonesia. [on line]. 2007 [cited on 2007 October 25]. Available from: URL: <http://www.infeksi.com>. Situs resmi Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso, Jakarta © 2003-2007.
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2004.
5. Hadi P. Aspek Virologi Avian Influenza Virus. Dalam: Susilaningsih N, Farida H, penyunting. Virology, from Basic to Clinic. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2006
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (flu) influenza viruses. [on line]. 2005 [cited on 2008 Jan 31]. Available from : URL:<http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm>
7. Levinson W, Jawetz E. Medical Microbiology & Immunology: Examination & Board Review. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc., 2002: 235-240.
8. Hovden AO. The effect of influenza virus vaccine formulation a potential for increased vaccine efficacy [Thesis]. Bergen: The Influenza Centre, The Gade Institute, Faculty of Medicine University of Bergen;2005.
9. Allied Hospital Supply Int'l Corporation. SD Bioline. [on line]. 2007. [cited on 2008 June 17]. Available from: URL: <http://www.ahsic.net/Faq.aspx>.
10. 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. Journal of Clinical Microbiology, 2003 August. Vol. 41, No. 8. Pg. 3487-3493.
11. Bein Habib Nadia, Beckwith William H. Effectiveness of Reverse Transcription-PCR, Virus Isolation, and Enzym-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Influenza A Virus Infection in Different Age Groups. Journal of Clinical Microbiology 2002 June. Vol. 40, No. 6. Pg. 2051-2056.
12. Alexander Robert, Hurt C Aeron, Lamb David. A Comparison of a Rapid Test for Influenza with Laboratory-based Diagnosis in a Paediatric Population. Communicable Disease Intelligence 2005 September. Issue number 3. Vol. 29.

13. WHO. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A (H5N1) virus infection. [on line]. 2006. [cited on 2008 June 29]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/MainTextEPR_ARO_2006_1.pdf

14. Martin Jim, Toomey E. Kathleen. Approach To a Clinical Conundrum : Influenza vs. Anthrax. [on line]. 2006. [cited on 28 June 29]. Available from: URL: <http://health.state.ga.us/pdfs/emerp/anthraxvsflu.03.pdf>

15. Krafft A. E, Russel K. L, Hawksworth A. W. Evaluation of PCR Testing of Ethanol-Fixed Nasal Swab Specimens as an Augmented Surveillance Strategy for Influenza Virus and Adenovirus Identification. *Journal Clinical Microbiology* 2005 April; 43(4): 1768-1775.