

Gebelikte Rubella: Serolojik Değerlendirme ve Maruziyet Yönetimi

DR. MELİKE TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR

Rubella (Kızamıkçık, German measles)

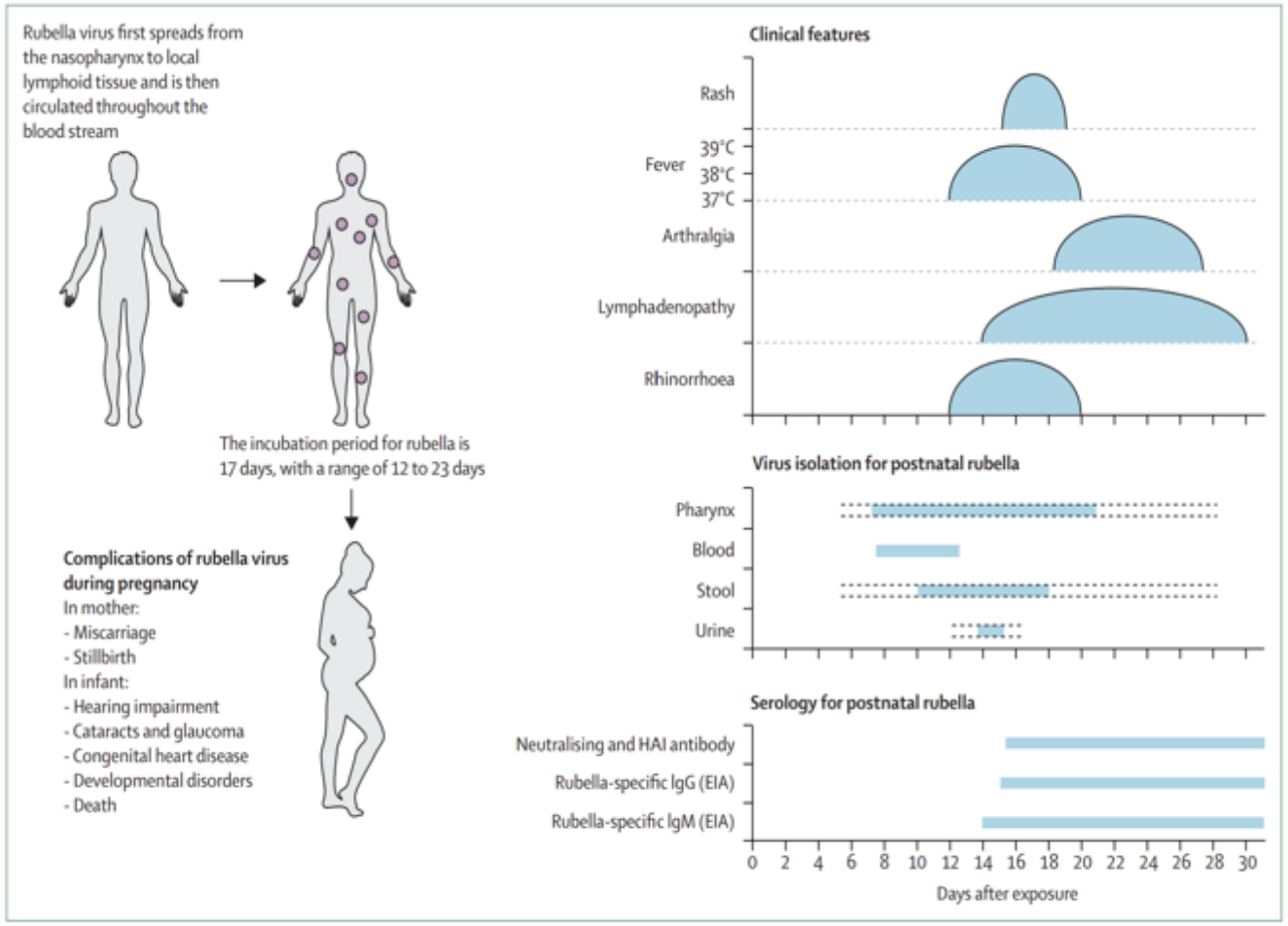


Figure 1: **Rubella disease course and complications**
The panel of clinical features, virus isolation and serology is adapted from WHO.[44] EIA=enzyme immunoassay. HAI=serum haemagglutination-inhibition.

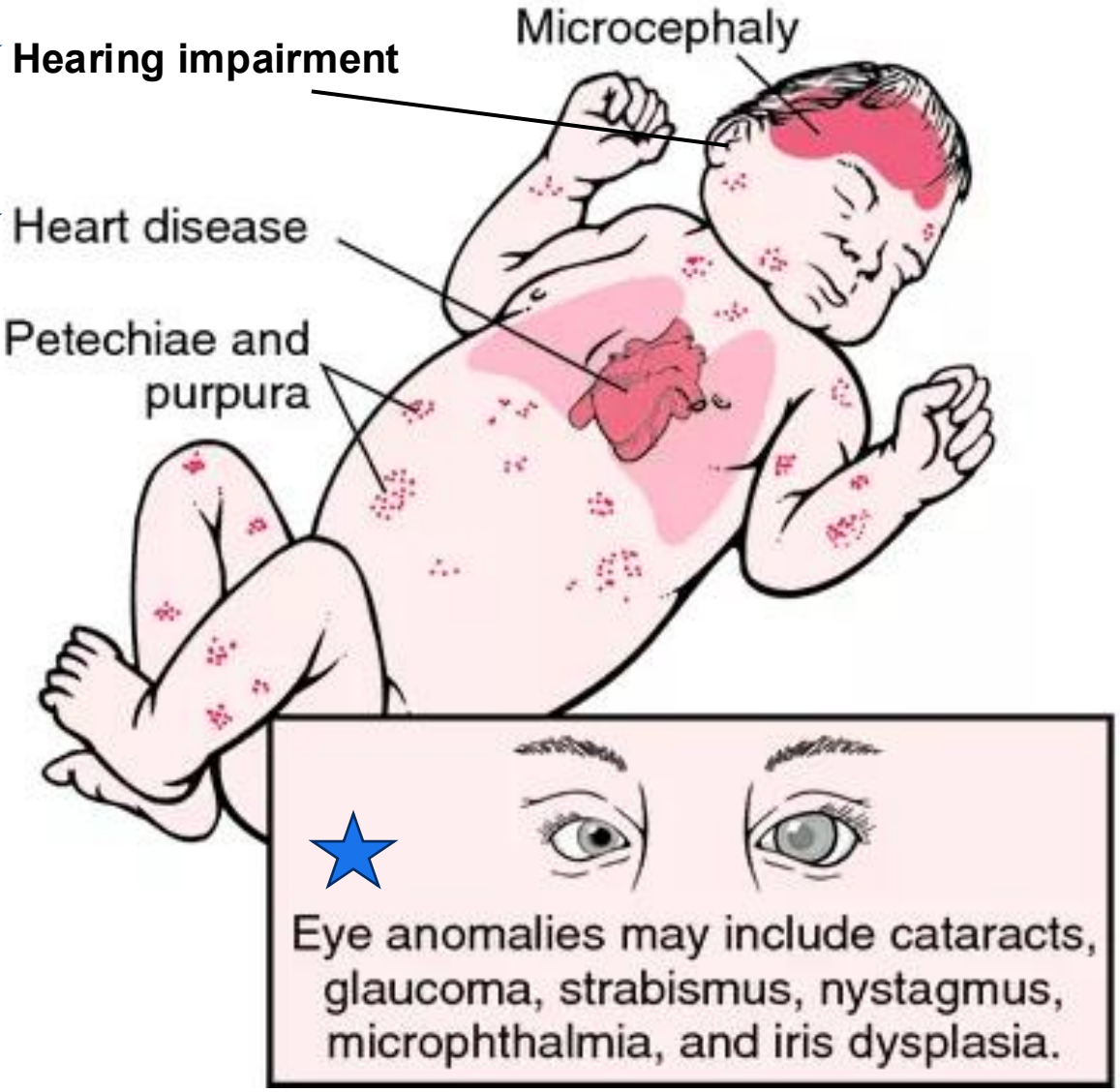
- Akut, febril, döküntülü viral hastalık
- %25-50 asemptomatik
- Semptomatik
  - Prodrom (döküntüden 1-5 gün önce)
    - Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, lenfodenopati, artrit/artralji, öksürük, rinore, konjonktivit
  - Döküntü
    - Yüzden başlayıp gövdeye yayılan
    - Eritematöz makülopapüler
    - ≈ 3 gün
  - Döküntü öncesi/sonrası **7 gün bulaştırıcı**

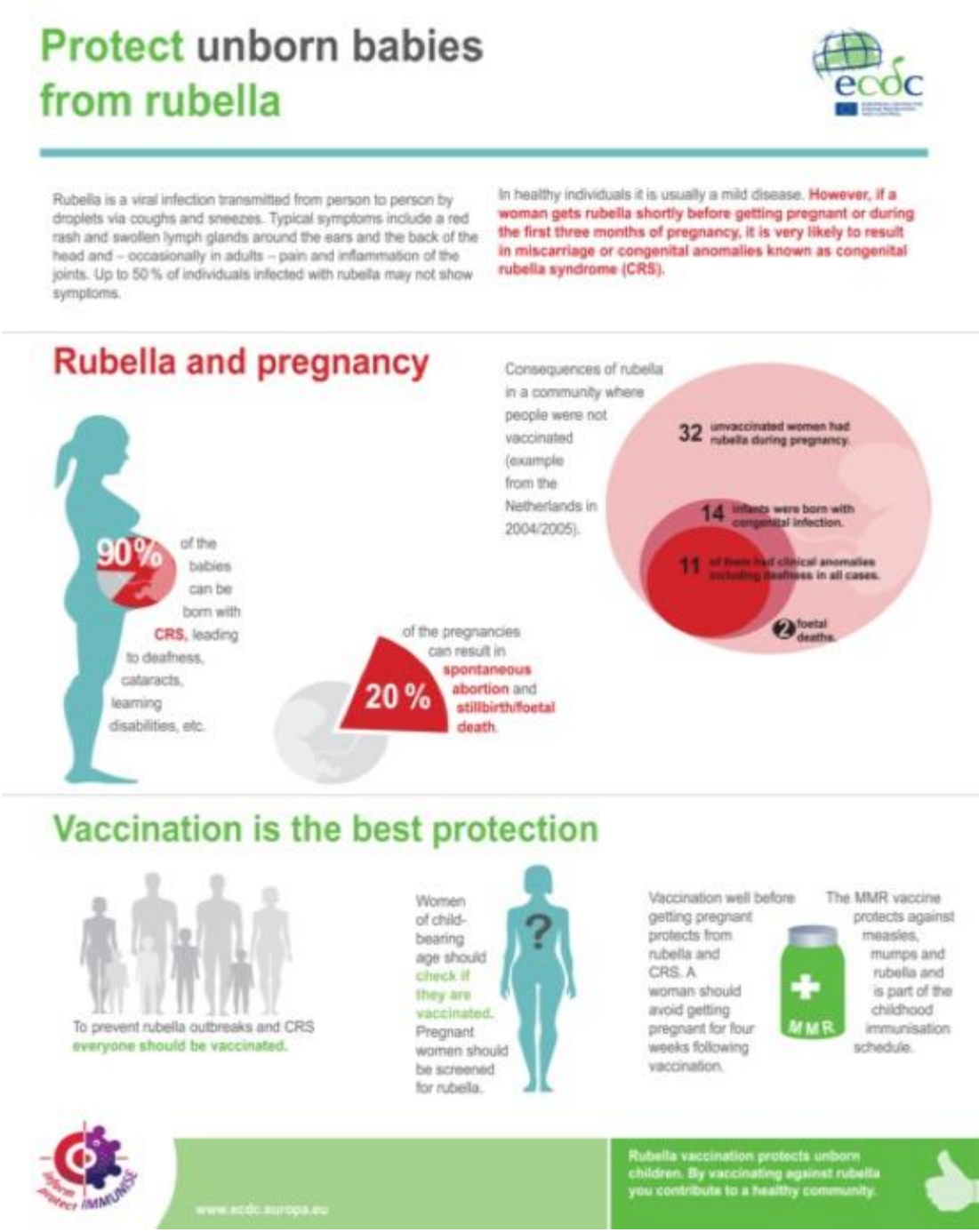




Konjenital Rubella Sendromu (CRS)

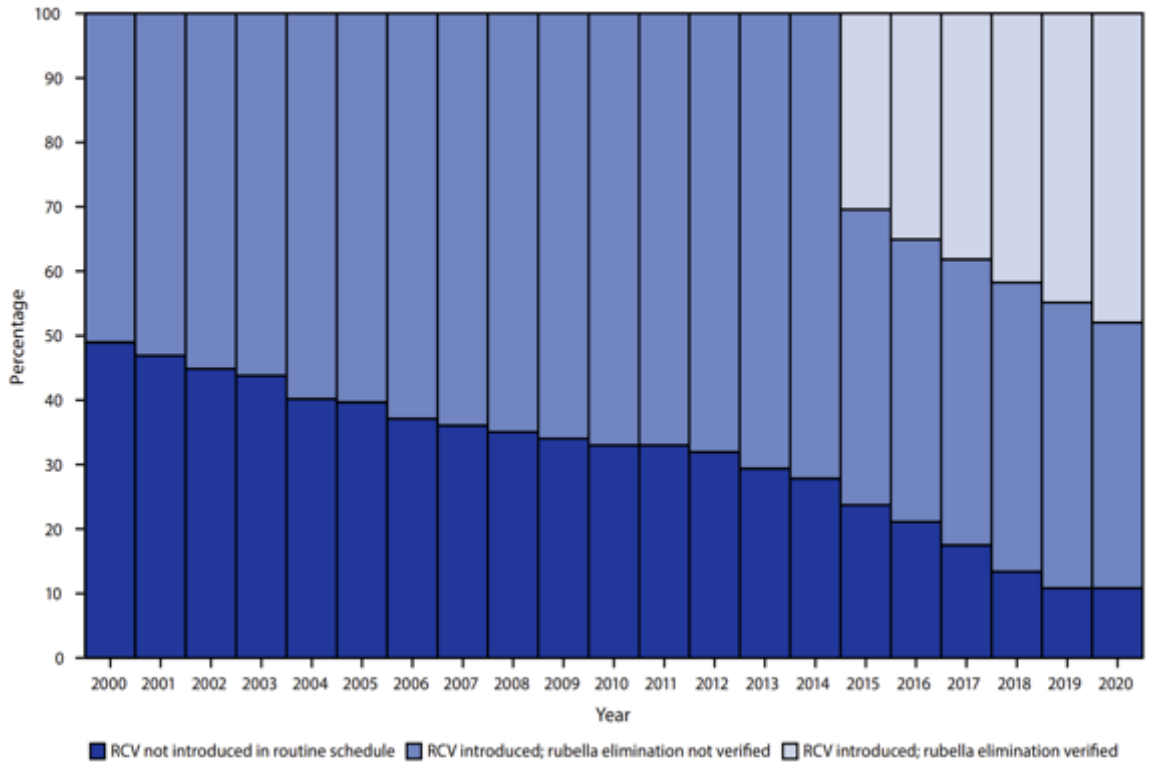
- **Hearing impairment**
- Heart disease
- Petechiae and purpura





- Dünya genelinde her yıl 32.000'den fazla bebeğin CRS ile doğduğu tahmin edilmektedir.
- RCV yi ulusal bağışıklama programına dahil eden ülkelerin sayısı 132(2022) → 175 (2022)
- RCV uygulaması sayesinde 2011-2019 yılları arasında dünya genelinde tahminen 229.000 CRS vakası önlenmiştir

FIGURE 1. Percentage of countries that have introduced rubella-containing vaccine in the routine immunization schedule and the percentage with verified rubella elimination, by year — worldwide, 2000–2020



Abbreviation: RCV = rubella-containing vaccine.

Country / Region	Disease	2025	2024	2023	2022	2021	2020	2019	2018
African Region	Congenital rubella syndrome	120	77	124	5	100	28	9	18
Eastern Mediterranean Region	Congenital rubella syndrome	310	305	836	933	200	958	26	39
European Region	Congenital rubella syndrome	7	1	5	2	2	2	9	14
Region of the Americas	Congenital rubella syndrome	0	1	2	0	0	2	0	0
South-East Asia Region	Congenital rubella syndrome	77	14	301	381	172	138	160	154
Western Pacific Region	Congenital rubella syndrome	232	213	266	206	242	124	220	224
Global	Congenital rubella syndrome	746	611	1.534	1.527	716	1.252	424	449

*WHO Congenital Rubella Syndrome (CRS) reported cases and incidence
*Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, Grant GB, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2012-2020.



1. Aşılama, sürveyans ve olgu yönetimini sağlık sistemine entegre et
2. Aşıya güveni ve toplumun aşı talebini artır
3. **Bağışıklık boşluklarını belirle ve kapat**
4. İkinci doz ve yakalama aşılamalarını güçlendir
5. **Olguları erken saptayıp hızla yanıt ver**
6. Aşı, laboratuvar ve **sürveyans** kapasitesinin sürekliliğini sağla
7. Kaliteli sürveyans/program verisini üret ve kullan

Rubella eliminasyonu → CRS önlenmesi

Türkiye'de rubella eliminasyonu

14. Kızamık ve Rubella Eliminasyonu Avrupa Bölgesel Doğrulama Komisyonu (RVC) toplantısı

Table: RVC conclusions on measles and rubella elimination status per Member State for 2024

Member State	Measles	Rubella
Serbia	Endemic	Eliminated
Slovakia	Eliminated	Eliminated
Slovenia	Eliminated	Eliminated
Spain	Re-established	Eliminated
Sweden	Eliminated	Eliminated
Switzerland	Eliminated	Eliminated
Tajikistan	Interrupted 12 months	Eliminated
Türkiye	Endemic	Eliminated
Turkmenistan	Eliminated	Eliminated
Ukraine	Endemic	Subject to provision of additional data
United Kingdom	Re-established	Eliminated
Uzbekistan	Re-established	Eliminated

The seroprevalence of Rubella in pregnant women in Turkey: a meta-analysis research of 90988 Rubella IgM, 84398 Rubella IgG, and 522 avidity results

Türkiye'de gebelerdeki Rubella seroprevalansı: 90988 Rubella IgM, 84398 Rubella IgG ve 522 avidite sonucunun meta-analiz araştırması

Rıza Aytaç Çetinkaya, Ercan Yenilmez

University of Health Sciences, Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

26 makale (2007-2017)

Türkiye geneli (IgG pozitifliği)

%93,47

(%95 GA: 91,72–95,03)

84.398 gebe

Türkiye geneli (IgM pozitifliği)

%0,783

(%95 GA: 0,505–1,120)

90.988 gebe



Rubella IgG Avidite Dağılımı (5 çalışma, 522 avidite sonucu)

IgG aviditesi	Oran (%)	%95 GA
Düşük avidite	4,66	0,969–10,906
Orta avidite	7,51	5,101–10,345
Yüksek avidite	**93,55**	82,584–99,311

Bölgeler arası belirgin fark!

Yüksek heterojenite

viruses

MDPI

Article

Screening of Rubella Virus, Cytomegalovirus, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, HIV, Syphilis, and *Toxoplasma gondii* Antibodies in Pregnant Women

Fatih Mehmet Akıllı [1,2,*], Fatih Demir [3] and Taylan Onat [3]

Table 1. Seropositivity rates of *T. gondii*, rubella, CMV, HBsAg, and HCV in pregnant women.

Test	Positive N (%)	95% CI	Borderline N (%)	Negative N (%)	Total N
Anti CMV IgG	6130 (98.69)	98.3–98.9	-	81 (1.3)	6211
Anti CMV IgM	29 (0.46)	0.34–0.73	25 (0.4)	6246 (99.1)	6300
Anti HCV	9 (0.12)	0.06–0.23	-	7157 (99.87)	7166
HBsAg	48 (0.65)	0.52–0.93	-	7324 (99.3)	7372
HIV	2 (0.02)	0.00–0.07	-	7144 (99.9)	7146
rubella IgG	5809 (95.5)	94.9–96.0	-	271 (4.5)	6080
rubella IgM	77 (1.2)	0.94–1.51	78 (1.2)	6160 (97.5)	6315
TOXO IgG	1027 (16.5)	15.6–17.4	-	5177 (83.4)	6204
TOXO IgM	60 (0.96)	0.73–1.24	17 (0.27)	6153 (98.7)	6230

CMV, cytomegalovirus; HCV, hepatitis C virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HIV, human immunodeficiency virus; TOXO, Toxoplasmosis; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M.

OLGU-1

- 29 yaşında, G2P1, 9 haftalık gebe
- İlk gebeliğinde rutin taramada rubella **IgM pozitif, IgG pozitif** saptanmış. Gebelik boyunca herhangi bir döküntü, ateş veya bilinen rubella teması olmamış. Sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiş.
- İki yıl sonra, ikinci gebeliğinin 9. haftasında yeniden rubella IgM ve IgG pozitif saptanıyor. Hasta yine asemptomatik ve bilinen temas / seyahat öyküsü bulunmuyor.
- İlk gebeliğindeki IgG avidite sonucu ve serolojik titreler henüz bilinmiyor.
- Aşılama öyküsü bilinmiyor.



A. Akut rubella infeksiyonu kabul edilmelidir.
B. Fetal infeksiyon araştırmasına doğrudan geçilmelidir.
C. Önceki sonuçlar ve doğrulayıcı serolojik değerlendirme incelenmelidir.
D. IgG pozitif olduğu için başka değerlendirmeye gerek yoktur.

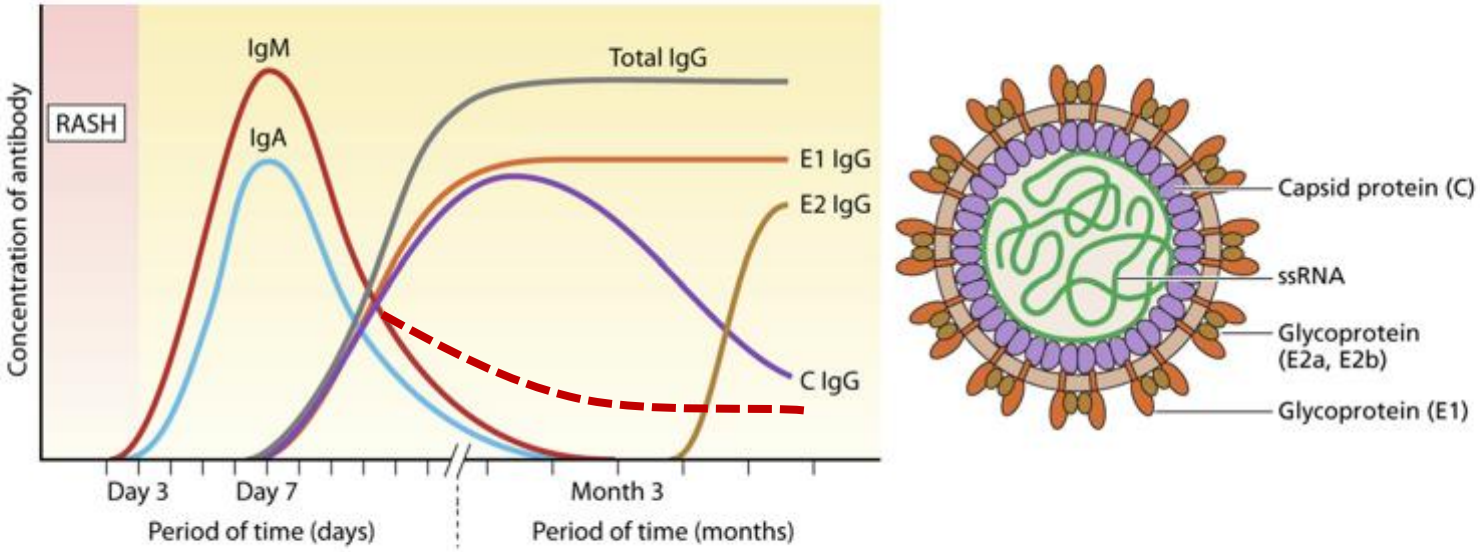
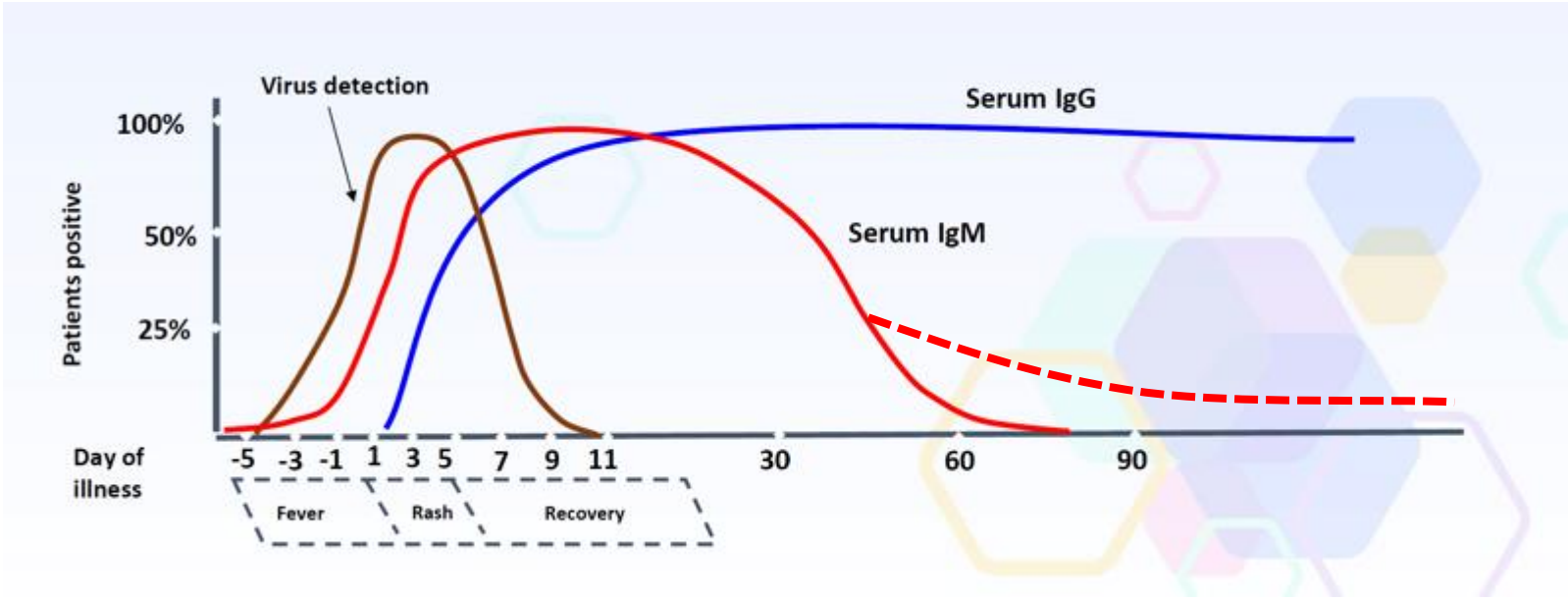
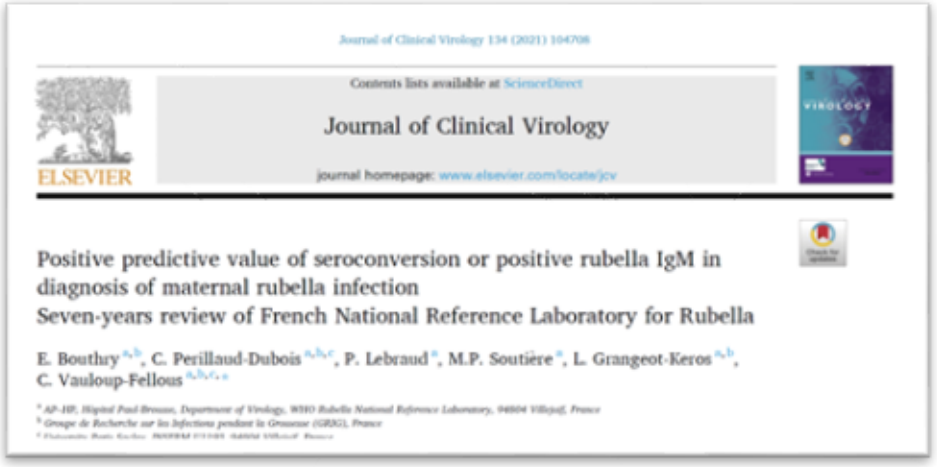


FIG 1 At the right is a schematic diagram detailing the structure of the rubella virus, including the three immunogenic antigens, i.e., two envelope (E1 and E2) antigens and a capsid (C) antigen, and single-stranded RNA (ssRNA). At the left is a plot of a normal immune response to rubella virus infections over time.



Rubella IgM pozitifliği

Olasılık	Açıklama
Primer infeksiyon	Rubella infeksiyonuna bağlı primer IgM yanıtı
Persistan IgM pozitifliği	Üç aya kadar pozitif saptanmakla beraber daha uzun süreli de olabilir.
Yanlış pozitiflik	• Parvovirus, kızamık, EBV vb. ile çapraz reaksiyon • Test interferans (RF pozitifliği vb.)
Reinfeksiyon	Önceden bağışık kişide yeniden infeksiyon
Yakın zamanda aşılama	Aşılama sonrası (6-45 gün)



Journal of Clinical Virology 134 (2021) 104708

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

Positive predictive value of seroconversion or positive rubella IgM in diagnosis of maternal rubella infection
Seven-years review of French National Reference Laboratory for Rubella

E. Bouthry [a,b], C. Perillaud-Dubois [a,b,c], P. Lebraud [a], M.P. Soutière [a], L. Grangeot-Keros [a,b], C. Vauloup-Fellous [a,b,c,*]

[a] AP-HP, Hôpital Paul-Brousse, Department of Virology, WHO Rubella National Reference Laboratory, 94804 Villejuif, France
[b] Groupe de Recherche sur les Infections pendant la Grossesse (GRIG), France

- 2013-2019 / Fransa Ulusal Referans Lab.
- Rubella infeksiyonu şüphesi olan 4104 gebe
  - IgG serokonversiyonu (n=899)
  - IgM (+) (n=3205)

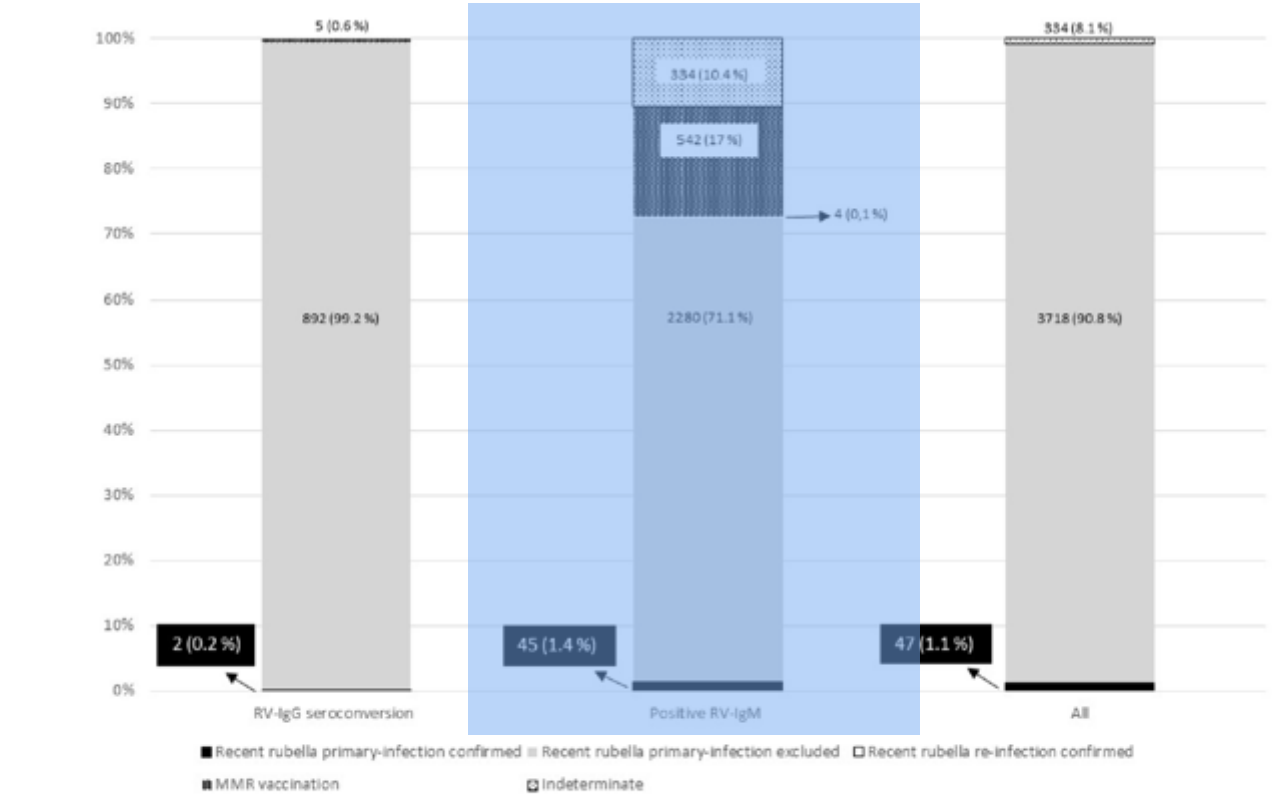


Fig. 1. Serological results for women having initial serological results suggesting possible RV infection during their pregnancy: 899 women with RV-IgG seroconversion and 3205 women with positive RV-IgM during pregnancy.

IgM (+) ≠ primer rubella infeksiyonu

PPV = %1.4

Özellikle düşük rubella dolaşımı olan, yüksek aşılama kapsamına sahip toplumlar

vaccines

MDPI

Review

Measles and Rubella Diagnostic and Classification Challenges in Near- and Post-Elimination Countries

Thomas D. Filardo *, Stephen N. Crooke, Bettina Bankamp, Kelley Raines, Adria D. Mathis, Tatiana M. Lanzieri, R. Suzanne Beard, Ludmila Perelygina, David E. Sugerman and Paul A. Rota

Country/Jurisdiction	Detection of Measles- or Rubella-Specific IgM	Source
Australia	Laboratory suggestive evidence; can support probable case definition only.	Measles: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/06/measles-surveillance-case-definition.pdf Rubella: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/06/rubella-surveillance-case-definition.pdf
Canada	Laboratory confirmation only if case is epidemiologically linked to a PCR confirmed case or has recently travelled to an area of known measles activity.	Measles: https://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/case-definitions/measles# Rubella: http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/case-definitions/rubella-(german-measles)#
England	Laboratory confirmation that can support confirmed case definition.	Measles: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65bb924dcc6fd600145dbe4d/20240123_national-measles-guidelines-February-2024.pdf Rubella: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c35e849ed915d732cade0a5/UK_measles_and_rubella_elimination_strategy.pdf
Japan	Laboratory confirmation that can support confirmed case definition.	Measles: https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/410/de4101.pdf Rubella: https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/36/425/de4251.pdf
Mexico	Can support laboratory confirmation if additional serologic studies (e.g., avidity testing, paired sera) support acute measles infection.	Measles and Rubella: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132019000500492&script=sci_arttext&tlng=en
United States of America	Laboratory confirmation that can support confirmed case definition.	Measles: https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/measles-2013/ Rubella: https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/rubella-2013/
World Health Organization	Laboratory confirmation that can support confirmed case definition.	Measles: https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-measles Rubella: https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-rubella

Note: The access date for all listed websites was 15 March 2024.

- Epidemiyolojik maruziyet
- Destekleyici ek serolojik tetkikler
- Klinik semptom/bulgu varlığı

Klinik veya epidemiyolojik şüphe olmadığında, yanlış pozitif IgM sonuçları ağır araştırma yüküne ve rubella olgularının yanlış sınıflandırılmasına neden olur.

CDC U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

2025 CDC Training for Vaccine-Preventable Disease (VPD) Surveillance

Updated Case Definition: Confirmed Classification

A case with or without clinical evidence and one of the following pieces of laboratory evidence:

- Detection of rubella virus (e.g., RT-PCR, culture, next generation sequencing [NGS])
- Significant rise, defined as seroconversion or at least a 4-fold rise in titer, observed in paired acute and convalescent serum rubella IgG antibody levels

OR

A case with a positive serologic test for rubella IgM antibody* and one of the following pieces of evidence(s):

- Low avidity rubella IgG;
- Contact with a laboratory-confirmed rubella or congenital rubella case during the case's likely infectious period;
- Clinical evidence and international travel in the 23 days prior to rash onset and lacks presumptive evidence of immunity

OR

A case with clinical evidence and close contact (e.g., household contact) with a laboratory-confirmed rubella or congenital rubella case during the case's likely infectious period

OR

A case with or without clinical evidence who gave birth to an infant with confirmed congenital rubella

* Outcomes of testing conducted as part of routine immunity screening (e.g., titers for employment documentation) need not be reported to public health authorities or investigated once reason for testing is identified

Rubella IgM pozitifliği tek başına akut rubella tanısı koydurmaz.

Rubella IgM pozitif bir olguda aşağıdaki kanıtlardan en az birinin bulunması gerekir:

1 Düşük aviditeli rubella IgG

Düşük avidite, yakın zamanda geçirilmiş primer enfeksiyonu destekler.



2 Doğrulanmış olgu ile temas öyküsü

Olası bulaştırıcılık döneminde laboratuvarla doğrulanmış rubella olgusu veya konjenital rubella olgusu ile temas (ör. hane içi temas).



3 Klinik bulgu + seyahat öyküsü + bağışıklık kanıtı yokluğu

Döküntü başlangıcından önceki 23 gün içinde uluslararası seyahat, klinik bulguların varlığı ve bağışıklık kanıtının olmaması.

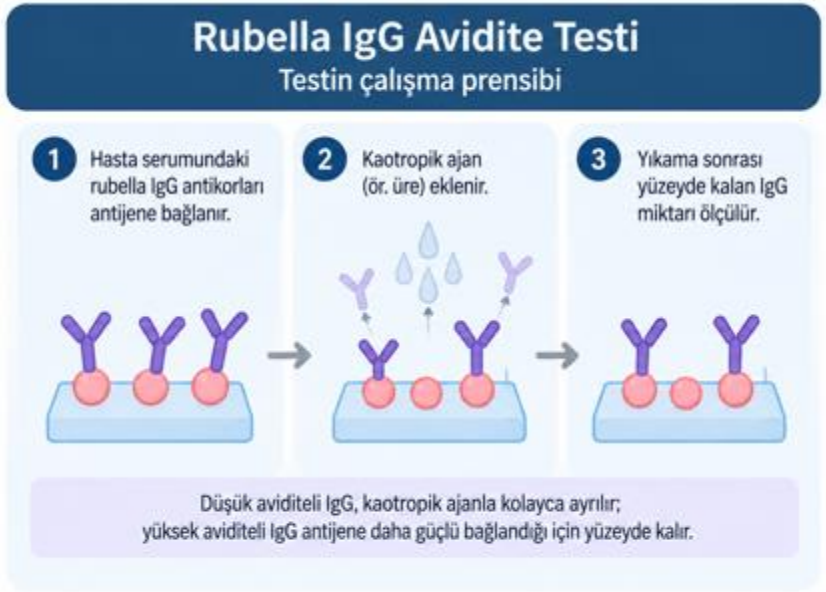


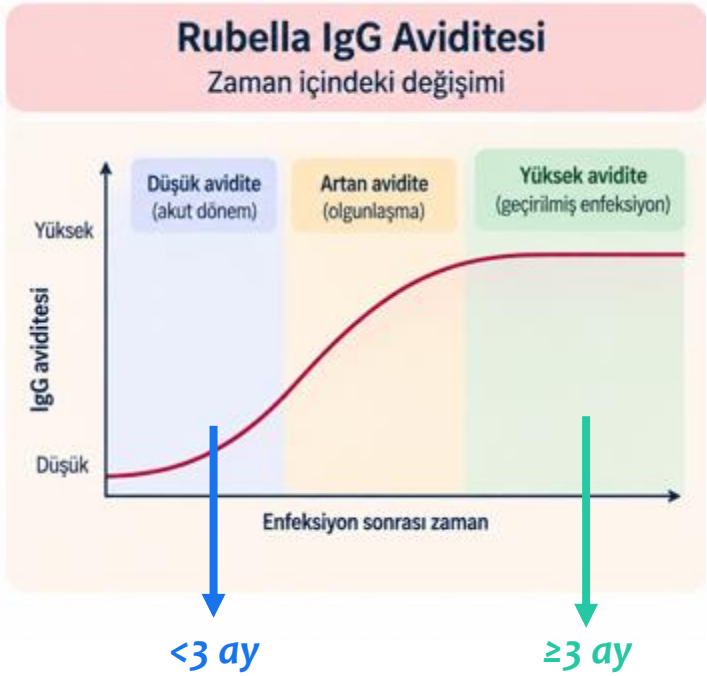
IgM capture EIA

- Rubella maruziyet öyküsü veya semptomu olmayan gebe
  - Uygunsuz IgM istemi → pozitif
  - IgM test tekrarı
    - Farklı bir laboratuvar
    - Farklı bir EIA test formatı

IgM ‘capture’ EIA testlerinde daha yüksek özgüllük

Avidite testi





- İlk örnek / temin edilememesi durumunda yeni örnek
- Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde avidite testi yapılması gebelik sırasında gebelikte rubella infeksiyonu ayırıcı tanısı için yeterli değildir.

Moleküler yöntemler (RT-PCR)

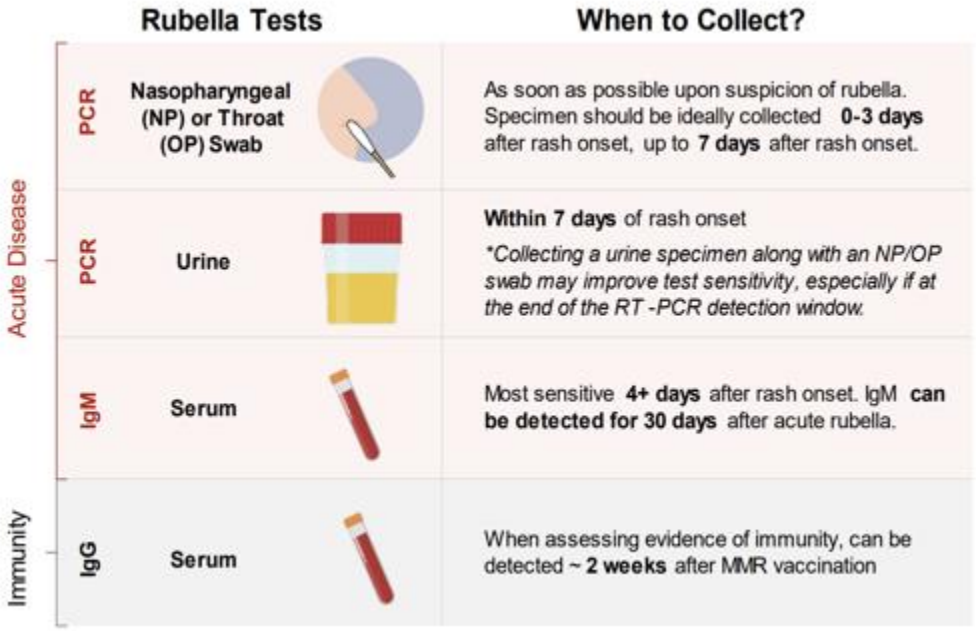
- Klinik örneklerde tespit edilebildiği zaman aralığı kısıtlı
  - Solunum yolu örnekleri → döküntü öncesi 2 gün ile sonrası 7 gün
- Eliminasyon bölgelerinde asemptomatik / IgM pozitif gebe
  - Pozitif prediktif değeri düşük
- Amniyotik sıvı / fetal örneklerin incelenmesi için;
  - Günümüzdeki testler valide değil
  - Özellikle <21 gebelik haftası → duyarlılık düşük (<%86)
  - CRS doğrulanmasında kullanılmaz → Şüpheli olgularda yenidoğandan alınan RT-PCR örnekleri kullanılır.

Rubella – Recommendations for Testing for Clinicians

Rubella is a mandatory, immediately notifiable disease. Please report confirmed and probable cases of rubella to your local health department.

	Preference	Test	Specimen	Indication	Timing	Notes
ACUTE DISEASE	Preferred Test	RT-PCR	**Nasopharyngeal (NP) or throat (OP) swab** *(preferred)* Urine can be collected in addition to an NP/OP swab	Acute Disease	• A specimen for detection of virus should be collected as soon as possible upon suspicion of rubella. • Specimen should be ideally collected within 3 days after rash onset but can be collected up to 7 days. • If >7 days since rash onset, PCR testing is generally not recommended.	• NP/OP swab collected <3 days after rash onset is the preferred specimen. Ideally, RT-PCR should be performed for all suspect rubella cases identified within 7 days of rash onset. • Collecting a urine specimen along with an NP/OP swab may improve test sensitivity. • Contact your health department regarding where to send specimens for testing and genotyping, if appropriate.
	Preferred Test	IgM (with IgG)	Serum	Acute Disease	• Ideally, serology will be obtained for suspect rubella cases, in addition to RT-PCR. • IgM is most sensitive 4+ days after rash onset and may be negative days 0–3 after rash onset. IgM can be detected for 30 days after acute rubella.	• Detection of rubella IgM can aid in the diagnosis of rubella and can increase the detection window for acute cases. • Testing IgG for acute cases can provide evidence of pre-existing immunity, which can be helpful to differentiate rare instances of vaccine failure. • **Rubella IgM testing in asymptomatic, unexposed pregnant women is inappropriate.**
IMMUNITY	Only test for immunity	IgG only	Serum	Evidence of Immunity	• IgG can be detected approximately 2 weeks after rubella vaccination.	• The presence of rubella-specific IgG indicates a recent or prior exposure to rubella virus or rubella vaccine. • **IgM is not an appropriate test for immunity.**

* Viral culture is a valid way to confirm cases of acute rubella disease; however, is not generally recommended as it takes longer to receive results than RT-PCR, which is widely available. Specimen collection and timing is similar to that for RT-PCR.
** Acute and convalescent phase serum specimen collection (separated by at least 2 weeks) to demonstrate a 4-fold increase in IgG titer can confirm rubella infection but is generally not required.

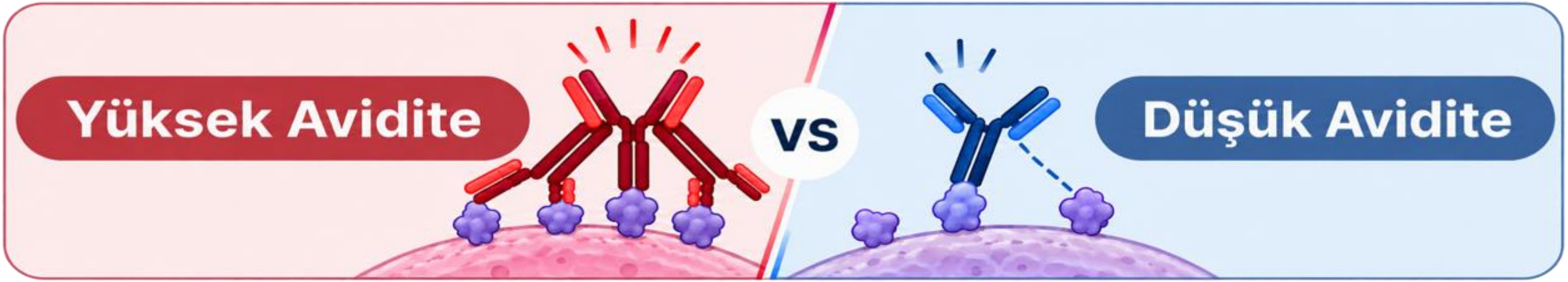


OLGU-1

- 29 yaşında, G2P1, 9 haftalık gebe
- İlk gebeliğinde rutin taramada rubella **IgM pozitif, IgG pozitif** saptanmış. Gebelik boyunca herhangi bir döküntü, ateş veya bilinen rubella teması olmamış. Sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiş.
- İki yıl sonra, ikinci gebeliğinin 9. haftasında yeniden rubella IgM ve IgG pozitif saptanıyor. Hasta yine asemptomatik ve bilinen temas / seyahat öyküsü bulunmuyor.
- İlk gebeliğindeki IgG avidite sonucu ve serolojik titreler henüz bilinmiyor.
- Aşılama öyküsü bilinmiyor.

İlk gebeliğinde 10. haftada
Rubella IgG avidite; yüksek





1. ≥3 ay infeksiyon

2. Reinfeksiyon?

- **Önceden olan bağışıklık kanıtı + yeni infeksiyonun serolojik / virolojik olarak gösterilmesi**
- **IgG serokonversiyonu / titre artışı****
- IgM pozitifliği / avidite tek başına yeterli değil

- **Primer maternal infeksiyona kıyasla özellikle asemptomatik reinfeksiyon olgularda CRS riski çok daha düşük (%5-10)***

*UKHSA, 2024; CDC, 2013; Bouthry et al., 2014.

1. Önceki kayıtları ve aşı öyküsünü incele
- Önceden IgG pozitifliği var mı? Son aylarda KKK aşısı uygulanmış mı? Klinik veya epidemiyolojik şüphe mevcut mu?

2. Referans laboratuvar doğrulaması
- IgM'yi farklı yöntemle, tercihen capture EIA ile doğrula
- Avidite sonucunu yeniden değerlendir.
- RT-PCR → duyarlılık düşük !

3. Gerekirse eşleştirilmiş serum örnekleri
- İlk örneği saklayarak 5–10 gün sonra ikinci örnek
- Aynı yöntemle IgG serokonversiyonu /anlamlı titre artışı?

Maternal infeksiyon olasılığını yeniden değerlendirilir ve perinatoloji ile birlikte danışmanlık planlanır.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

MİKROBİYOLOJİ REFERANS LABORATUVARLARI VE BİYOLOJİK ÜRÜNLER DAİRE BAŞKANLIĞI
GÜNCEL ANALİZLER LİSTESİ

GÜNCELLEME TARİHİ:09.10.2026

AÇIKLAMALAR:

1. Mavi arka fon:	**Çalışılmayan testler**
2. Pembe arka fon:	**Paket testler**
3. Ücret sütunu sarı arka fon:	**Salgın ve Sürveyans durumunda ücretsiz testler**
4. Ücret sütunu mavi arka fon:	**Ücretsiz testler**

iletişim bilgileri sayfanın sonundadır.

5. Ücret sütunu (***) işaretli testler SUT fiyatlarıdır, SGK tarafından belirlenmektedir.
6. İşgünü sütunu raporlama süresidir. LD: Laboratuvara danışınız.
7. Güncel fiyat listesine ulaşmak için tıklayınız.
8. Aynı hasta için farklı laboratuvarda çalışılan testler için ayrı kaplarda numune gönderilmelidir.

SIRA	Lab. Kodu	LABORATUVAR ADI	KURUM KODU	SUT / HSGM KODU	ANALİZ ADI	YÖNTEM	ÖRNEK MİKTARI/ TİPİ	İş Günü	Ücret
430	2	Viroloji L.		908.339	Rubella (Kızamıkçık) Virus PCR	Real Time PCR	Boğaz sürüntüsü, Burun sürüntüsü, 20 mL İdrar	3	
431	2	Viroloji L.	11.132	906.810	Rubella Antikoru, (Kızamıkçık) IgG (anti-rubella IgG)	ELISA	2 mL Serum	5	
432	2	Viroloji L.	11.134	906.830	Rubella Antikoru, (Kızamıkçık) IgM (anti-rubella IgM)	ELISA	2 mL Serum	5	
433	2	Viroloji L.		120.211	Rubella IgG	Line Immunoassay (LIA)	2 mL Serum	5	
434	2	Viroloji L.		120.228	Rubella IgG Avidite	Line Immunoassay (LIA)	2 mL Serum	5	
435	2	Viroloji L.	908.000	908.000	Rubella IgG avidite	ELISA	2 mL Serum	5	

OLGU-2

- 27 yaşında kadın, 6 haftalık gebe
- Gebelik planladığı dönemde rubella IgG negatif saptanması üzerine KKK aşısı uygulanmış.
- Aşıdan 12 gün sonra gebe kaldığı hesaplanıyor. Gebeliğini öğrendikten sonra, aşının fetüs üzerinde olumsuz etkisi olabileceği endişesiyle infeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuruyor.
- Herhangi bir rubella teması veya semptomu bulunmuyor.



A. Konjenital rubella sendromu riski nedeniyle gebeliğin sonlandırılması önerilir.
B. Rubella IgM ve IgG istenir; IgM pozitifse gebeliğin sonlandırılması değerlendirilir.
C. Aşıya bağlı fetal risk hakkında danışmanlık verilir; gebeliğin sonlandırılması önerilmez.
D. Fetal infeksiyonu dışlamak amacıyla amniyosentez planlanır.

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşılaması

Gebe olduğu bilinen / gebelik planı olan kadınlara uygulanmamalıdır.

KKK aşısı öncesi rutin gebelik testi yapılması ÖNERİLMEZ!

KKK aşısı olduktan sonraki 28 gün – 1 ay içerisinde kontrasepsiyon

Aşı yanlışlıkla gebelik sırasında uygulanırsa / aşılamadan sonraki 28 gün içinde gebelik meydana gelirse;

- CDC → Teorik risk konusunda danışmanlık
- UK → Bilinen aşıya özgü fetal zarar olmadığı konusunda güven verici danışmanlık

Gebelik sırasında / 28 gün öncesinde KKK aşısı yapılması terminasyon nedeni DEĞİLDİR!

JOURNAL ARTICLE

Pregnancy Outcomes Following Rubella Vaccination: A Prospective Study in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002

Get access >

Gloria Regina da Silva e Sá, Luiz Antonio Bastos Camacho, Mônica Santos Stavola, Xênia Rawena Lemos, Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Marilda Mendonça Siqueira

The Journal of Infectious Diseases, Volume 204, Issue suppl_2, September 2011, Pages S722–S728, https://doi.org/10.1093/infdis/jir408

Published: 01 September 2011

JOURNAL ARTICLE

Rubella Vaccination of Unknowingly Pregnant Women During Mass Campaigns for Rubella and Congenital Rubella Syndrome Elimination, The Americas 2001–2008

Get access >

Carlos Castillo-Solórzano, Susan E. Reef, Ana Morice, Nancy Vascones, Ana Elena Chevez, Rosa Castalia-Soares, Carlos Torres, Carla Vizzotti, Cuauhtémoc Ruiz Matus

me 204, Issue suppl_2, September 2011, Pages
dis/jir489

ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE DIRECT

Vaccine 24 (2006) 3558–3563

Vaccine

****Gebelik döneminde / gebelik öncesinde rubella komponenti içeren aşılama ile ilişkili bildirilen CRS olgusu yok ****

JOURNAL ARTICLE

Follow-up Study of Unknowingly Pregnant Women Vaccinated Against Rubella in Brazil, 2001–2002

Get access >

Rosa Castalia Soares, Marilda M. Siqueira, Cristiana Maria Toscano, Maria de Lourdes S. Maia, Brendan Flannery, Helena K. Sato, Rosane M. Will, Regina C. M. Rodrigues, Imaculada C. Oliveira, Tânia Cristina Barbosa ... Show more

The Journal of Infectious Diseases, Volume 204, Issue suppl_2, September 2011, Pages S729–S736, https://doi.org/10.1093/infdis/jir429

Published: 01 September 2011

JOURNAL ARTICLE

Varicella Vaccine Exposure during Pregnancy: Data from 10 Years of the Pregnancy Registry

Get access >

Eileen Wilson ✉, Mary Ann Goss, Mona Marin, Kristine E. Shields, Seward Jane F., Sonja A. Rasmussen, Robert G. Sharrar

The Journal of Infectious Diseases, Volume 197, Issue Supplement_2, March 2008, Pages S178–S184, https://doi.org/10.1086/522136

Published: 01 March 2008

Vaccine 38 (2020) 963–978

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant

Punam Mangtani[a,*], Stephen J.W. Evans[a], Berit Lange[a,c,d], Doris Oberle[b], Julianna Smith[a], Ursula Drechsel-Baeuerle[b], Brigitte Keller-Stanislawski[b]

[a] Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK
[b] Paul Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Germany
[c] Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany
[d] Department of Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Braunschweig, Germany

- 42 çalışma
- SINIRLILIKLAR
  - Aşılanan ve aşılanmayanları karşılaştıran çalışma sayısı az
  - Aşılama öncesi rubella bağışıklık durumu bilinmeyenler var
  - Konjenital infeksiyon araştırma yöntemleri arasında fark
  - Gebelik sonuçlarının izlem süreleri arasında fark…

Table 4
Risks of CRS and CRI in rubella vaccinated women known to be susceptible to rubella before rubella vaccination pre or early conception.

	Author	Year	Vaccine strain	N Susceptible at risk	N outcome susceptible	CRI Crude risk (%) (95% CI)	CRS upper bound of the 95% CI for crude risk***	Pooled risk (%) (95% CI)
CRI	ACIP '71-'79[41]	1983	Cendehill or HPV-77	61	3	4.9% (1.0 to 13.7)		1.74% (95% CI 1.21 to 2.28))****
	Enders [53]	1985	Cendehill, RA 27/3	95	2	2.1% (0.3 to 7.4)		(1.15–2.24) limited to RA77/3 rubella vaccine only studies
	ACIP '79-'88 [50]	1989	RA27/3	154	3	1.9% (0.4 to 5.6)		Above using fixed effects meta-analysis
	Tookey [51]	2001	Cendehill, RA 27/3**	25	4	16.0% (4.5 to 36.1)		(2.11% (95%CI 0.37 to 3.85) using random effects)
	Enders [54]	2005	RA27/3	13	1	7.7% (0.2 to 36.0)		
	Hamkar [20]	2006	RA 27/3	35	2	5.7% (0.7 to 23.1)		
	Lina [26]	2008	RA 27/3	262	1	0.38% (0.01 to 2.1)		
	Castillo- Solorzano [23]*	2011	RA 27/3	1980	70	3.5% (2.8 to 4.4)		
	Reyna [27]	2011			0			
			RA 27/3	174	87	0.0% (0 to 2.1)		
	Total				78			
	Total RA27/3			2799		3.1% (2.5 to 3.8)		
						3.0% (2.4 to 3.7)		
CRS	ACIP '71-'79[41]	1983	Cendehill or HPV-77	94	0		2.6%	Upper 95% CI 0.099% ie a maximum theoretical risk of 0.99 per 1000 susceptible women based on all studies (using simulation)
	ACIP '79-'88 [50]	1989	RA27/3 e	212	0		1.18%	
	Hamkar [20]	2006	RA27/3	117	0		2.12%	
	Enders [53]	1985	Cendehill, RA 27/3	98	0		2.52%	
	Tookey, P [51]	2001	Cendehill, RA 27/3**	25	0		9.47%	
	Enders [54]	2005	RA 27/3	57	0		4.29%	
	Lina [62]	2008	RA 27/3	262	0		0.95%	
	Castillo- Solorzano [23]*	2011	RA 27/3	1980	0		0.13%	
	Reyna [27]	2011			0			
			RA 27/3	3019	0		1.4%	
	Total				0			
	Total RA 27/3						0.083%	
							0.090%	

* Includes data from 6 countries (Costa Rica, Brazil, El Salvador, Ecuador, Paraguay, and Argentina).
** Assumed based on other publications (Tookey 1991 [12] and Castillo-Solorzano 2011 [23]).
*** Based on the "Jeffreys" method [63].
**** Test for heterogeneity p < 0.001.

P. Mangtani et al. / Vaccine 38 (2020) 963–978

CRI ≠ CRS

- **Rubella içeren aşılar nedeniyle oluşan CRS kanıtı yok**
- **Transplasental yolla aşı virus infeksiyonu meydana gelebilir.**

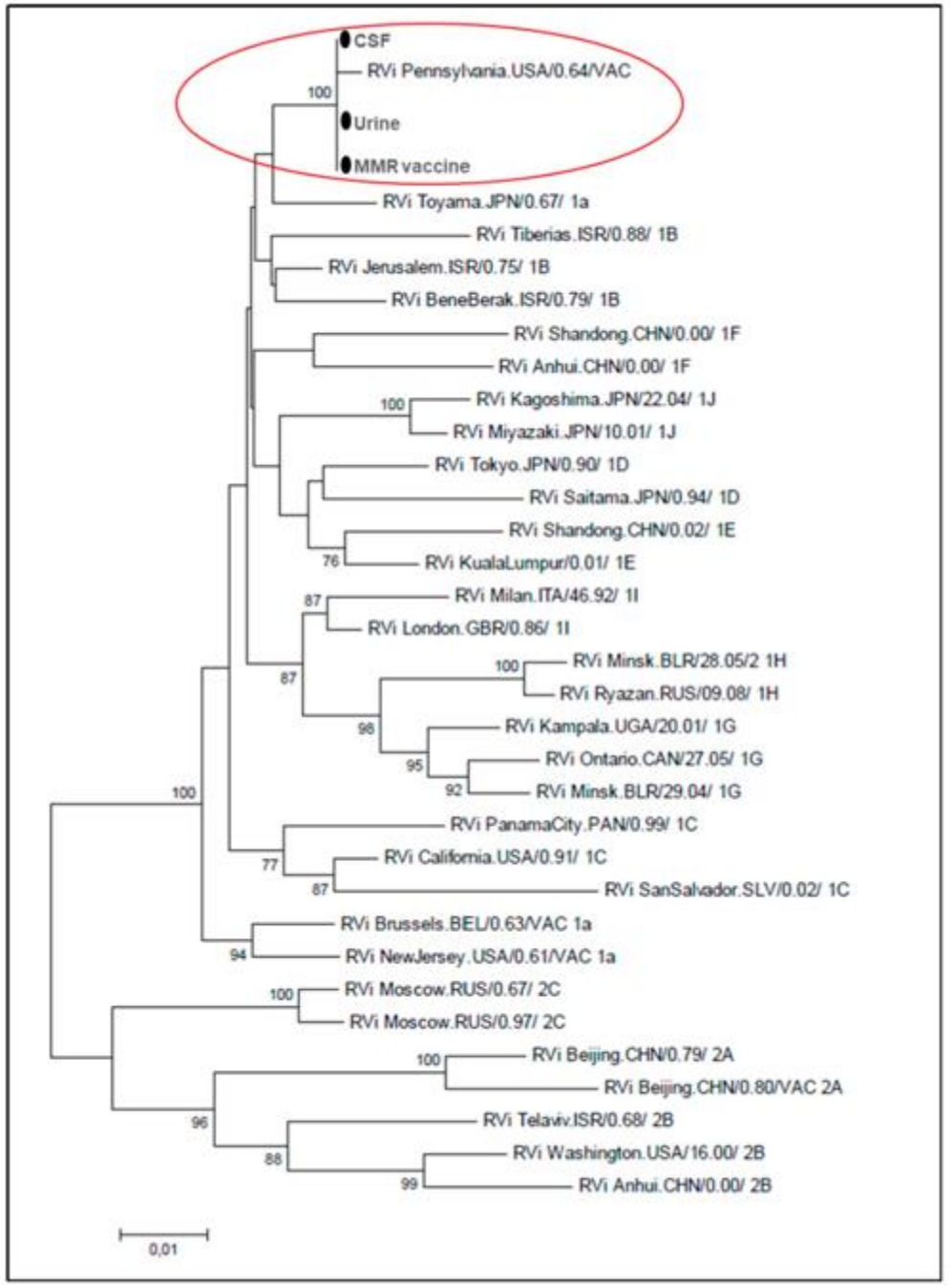
Congenital Rubella Syndrome Following Rubella Vaccination During Pregnancy

Elise Bouthry, PharmD,[a,b] Crystele Queinnec, MD,[c] Catherine Vauzelle, MD,[d] Christelle Vauloup-Fellous, PharmD, PhD[b,e,f]

abstract

Rubella vaccine is usually given in combination with measles and mumps vaccines as a measles-mumps-rubella vaccination. Because it contains live attenuated virus, its use is contraindicated during pregnancy. However, since the introduction of rubella vaccine, no cases of congenital rubella syndrome have been reported following vaccination during pregnancy. We report a case of a female infant, born to a woman inadvertently vaccinated with measles-mumps-rubella vaccination early in pregnancy, who manifested a phenotype of cardiac and neurologic defects, neurodevelopmental delay, and lymphocytopenia consistent with congenital rubella syndrome.

Olgu tarihi: 2012
Yayın tarihi: 2023



- Fransa
- 5. gebelik haftasında yanlışlıkla KKK aşılaması
- 34 haftada doğum
  - IUGR
  - Konjenital kalp anomalisi
  - Mikrosefali
- BOS / idrar ve serumda RT-PCR pozitifliği

OLGU-3

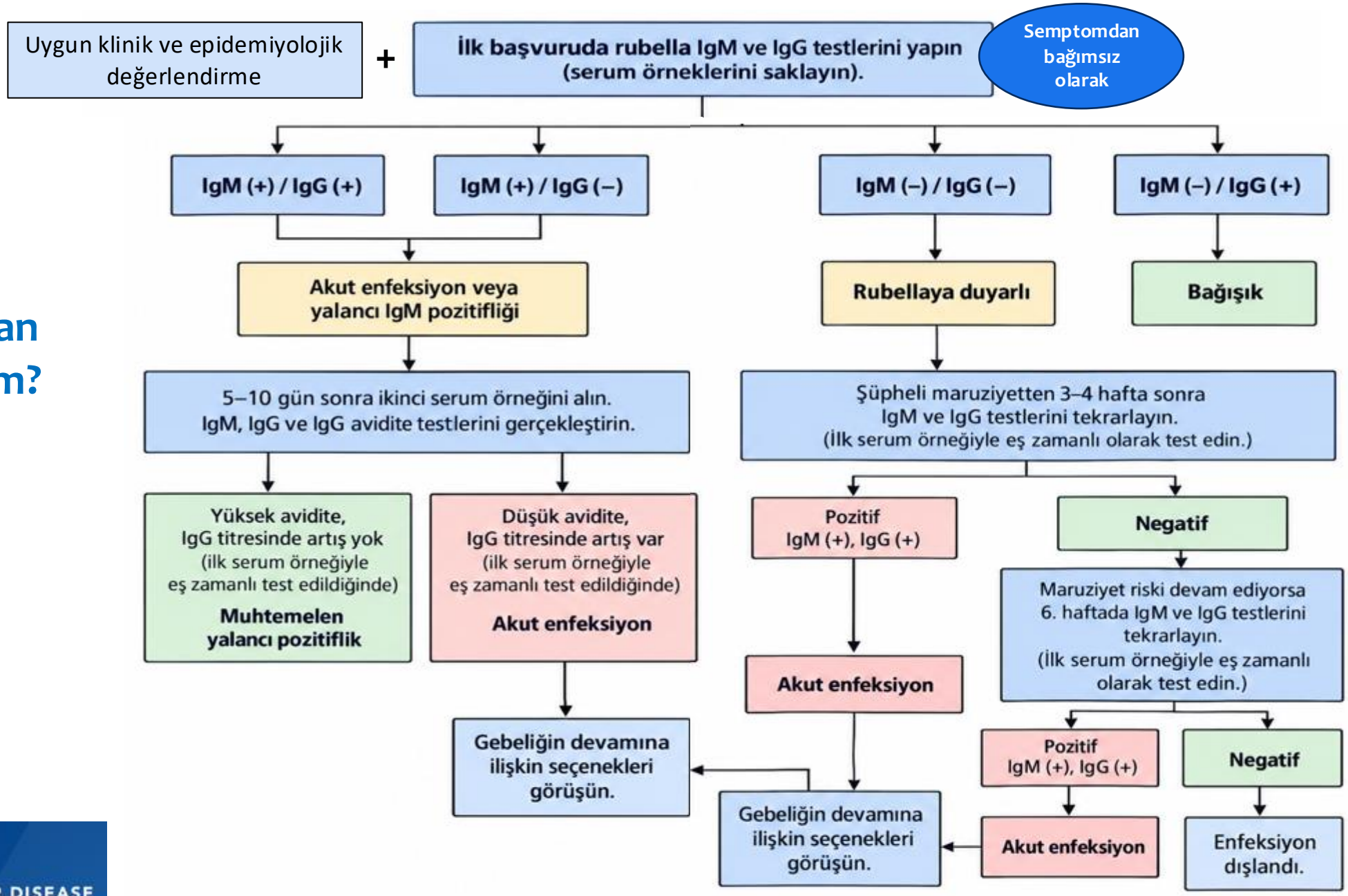
- 31 yaşında, G1P0, 10 haftalık gebe
- Çocuk acil servisinde çalışan bir hemşire, üç gün önce ateş ve döküntü şikâyetiyle başvuran bir çocuğun muayenesine yardımcı olmuş.
- Çocuğun rubella infeksiyonu laboratuvar testleriyle temastan 3 gün sonra doğrulanmış.
- Gebenin bilinen KKK aşı öyküsü yok. Daha önceki rubella IgG sonucunun negatif olduğunu beyan ediyor, dokümante sonucu yok
- Gebe asemptomatik; ateş, döküntü veya lenfadenopati tariflemiyor.





A. Temas sonrası KKK aşısı uygulanmalıdır.
B. Temasın niteliği değerlendirilmeli, önceki bağışıklık kayıtları incelenmeli ve rubella IgG ve IgM istenmelidir.
C. Temasın niteliği değerlendirilmeli, önceki bağışıklık kayıtları incelenmeli ve sadece rubella IgG istenmelidir.
D. Fetal infeksiyon riski nedeniyle doğrudan amniyosentez planlanmalıdır.

Rubella teması olan gebede ne yapalım?

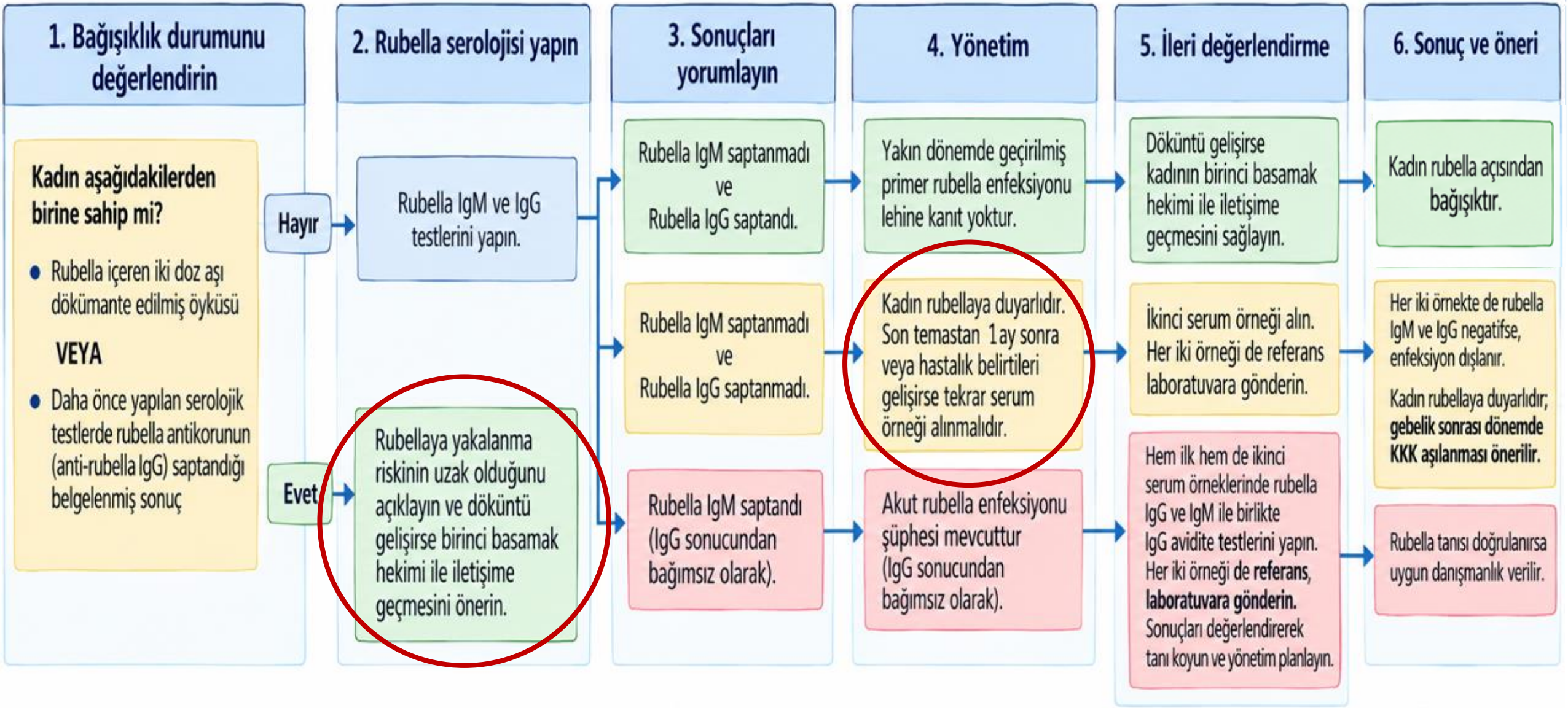


Rubella teması olan gebede ne yapalım?

UK Health Security Agency

Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness (plus syphilis), or exposure to viral rash illness, in pregnancy

August 2024



OLGU-3

- 31 yaşında, G1P0, 10 haftalık gebe
- Çocuk acil servisinde çalışan bir hemşire, üç gün önce ateş ve döküntü şikâyetiyle başvuran bir çocuğun muayenesine yardımcı olmuş.
- Çocuğun rubella infeksiyonu laboratuvar testleriyle temastan 3 gün sonra doğrulanmış.
- Gebenin bilinen KKK aşı öyküsü yok. Daha önceki rubella IgG sonucunun negatif olduğunu beyan ediyor, dokümante sonucu yok
- Gebe asemptomatik; ateş, döküntü veya lenfadenopati tariflemiyor.

Temas sonrası 3. günde
Rubella IgG negatif
Rubella IgM negatif

Temas sonrası 1. ayda
(2. serum örneğinde)
Rubella IgG negatif
Rubella IgM negatif



Temas sonrası 1. ayda
(2. serum örneğinde)
Rubella IgG pozitif
Rubella IgM pozitif
Rubella IgG avidite düşük



Gebelik haftası farklı olsaydı?

Maternal Rubella Enfeksiyonunun Zamanlamasına Göre Fetal Risk ve İzlem

Maternal enfeksiyon zamanı (gestasyon haftası)	İlk 16 hafta (özellikle < 12. hafta)	16 – 20. haftalar	20. haftadan sonra	Gebelik öncesi veya erken gebelikte MMR aşısı
				
Fetal enfeksiyon riski (yaklaşık)	%80 – 90	%50 – 60	%10'dan daha düşük	Bilinen risk yok
Fetüste klinik etkilenme riski (yaklaşık)	%90 – 97 (ciddi KKS riski)	%10 – 20	Oldukça düşük (başlıca işitme kaybı riski)	Bilinen risk yok
Başlıca fetal bulgular	• Kardiyak anomaliler • Katarakt, mikroftalmi • İşitme kaybı • MSS anomalileri • Büyüme geriliği	• İşitme kaybı (en sık) • Daha hafif kardiyak bulgular • Göz bulguları • Daha az sıklıkta diğer KKS bulguları	• İzole işitme kaybı • Diğer KKS bulguları nadirdir	

Doğrulanmış maternal rubella enfeksiyonunda fetal değerlendirme

Detaylı ultrasonografi

- Fetal anatomi, büyüme ve kardiyak değerlendirme yapılır (ancak normal USG KKS'yi dışlamaz).

Amniyosentez (RT-PCR)

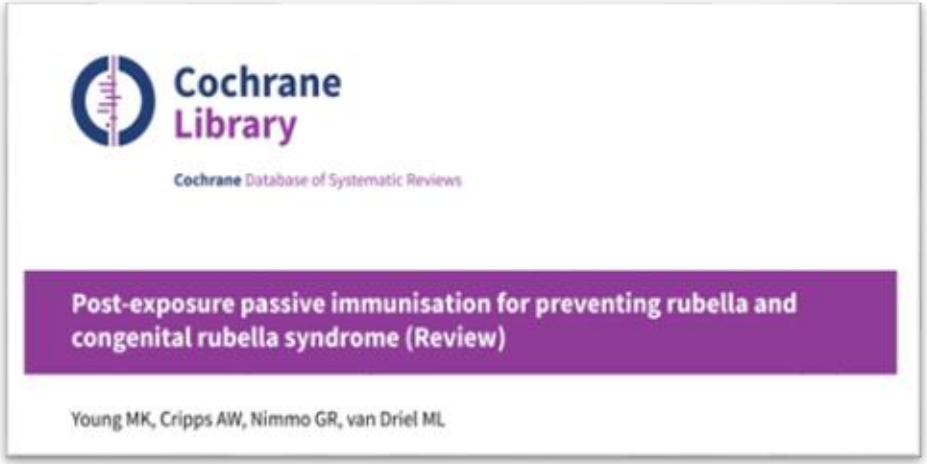
- Maternal enfeksiyondan **en az 6 hafta sonra**, genellikle **≥ 18–20. gebelik haftasından itibaren** uygulanabilir.
- Amniyotik sıvıda rubella virüsü RNA'sı RT-PCR yöntemiyle araştırılır.
- **Pozitif sonuç** fetal enfeksiyonu gösterir.
- **Negatif sonuç**, özellikle erken örnekleme durumunda, enfeksiyonu kesin olarak dışlamaz.

Uzun dönem izlem

- Prenatal bulgu olmasa bile doğum sonrası işitme değerlendirmesi önerilir.

Temas sonrası immunoglobulin uygulaması

- Maternal infeksiyonu önlemek veya hafifletmek amacıyla kullanılabilir.
- Fetal bulaş ya da CRS gelişimini önlemek üzerine etkisi yok
  - CDC 2026, UKHSA 2026 → rutin uygulanmasını önermiyor
  - UKHSA, Yeni Zelanda → riskin yüksek olduğu ve terminasyonu kabul etmeyen gebelerde bir seçenek olabilir (IM).
  - Avustralya Bağışıklama Rehberi → Bağışık olmayan gebelerde, temastan sonraki ilk 5 gün içinde normal insan immünoglobulini düşünülebilir (IM).
  - TR, 2026 → Maternal infeksiyonu hafifletebilir, fetal infeksiyon / bulaşı önlemez. (uygulama şekli?)



- 12 çalışma (430 katılımcı)
- Ig uygulaması sonrası rubella gelişme riski → **0,61** RR; %95 GA 0,45–0,83
- Sadece 1 çalışmada gebeler var → CRS için yeterli takip verisi yok!

- **CRS gelişimi üzerine etkisi olduğuna dair veri yok**

Asemptomatik ve rubella teması olmayan **gebelerde rutin IgM taraması önerilmez;** bağışıklık değerlendirmesinde IgG kullanılmalıdır.

Tek başına IgM pozitifliği akut infeksiyon tanısı koydurmaz; **klinik öykü, önceki sonuçlar ve gerektiğinde IgG aviditesiyle** birlikte değerlendirilmelidir.

Gebelikte veya gebelikten kısa süre önce yanlışlıkla KKK aşısı uygulanması, gebelik sonlandırma endikasyonu değildir.

Rubella temaslı gebede öncelikle bağışıklık durumu değerlendirilir; duyarlı gebelerde uygun zamanlı serolojik izlem yapılır.

Rubella teması sonrası KKK aşısı ve rutin immünoglobulin profilaksisi önerilmez.

Doğrulanmış primer maternal infeksiyonda fetal risk gebelik haftasına bağlıdır; normal ultrasonografi CRS'yi dışlamaz.

TEŞEKKÜRLER...