

HBV RNA

Dr. Müge Toygar Deniz

Kocaeli Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

EKMUD BATI KARADENİZ GÜNLERİ

Vakalar ile HBV RNA
testinin önemi

11 Şubat 2026

Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
KOCAELİ

Saat: 20:00-21:30



Moderatör:

Prof. Dr. Sıla AKHAN

Konuşmacılar:

Dr. Öğretim Üyesi Müge Toygar Deniz,
Dr Şule ÖZTÜRK

Ekmud.org.tr

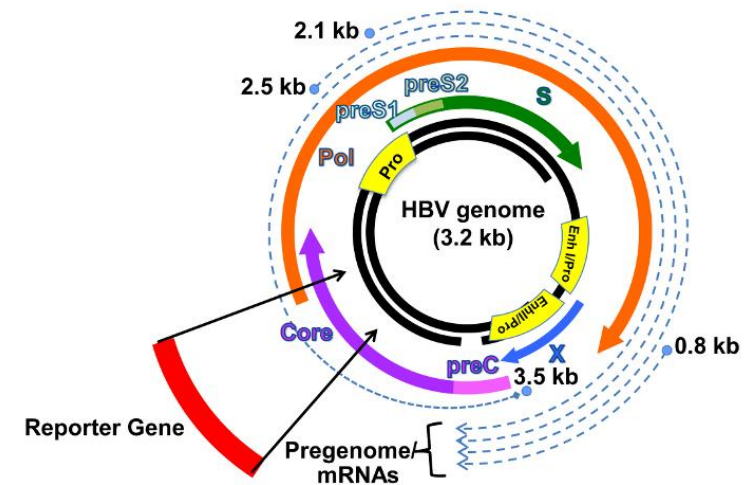
Kronik Hepatit B

- Kronik HBV enfeksiyonu, dünya genelinde yaklaşık **296 milyon** insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunu
- **Siroz ve/veya hepatoselüler karsinom** gelişme riski mevcut
- Geleneksel belirteçler (HBV DNA, HBeAg ve HBsAg) hastalığın doğal seyrinde intrahepatik viral replikatif aktiviteyi yansıtmakta ancak **nükleoz(t)id analogları** ile tedavi edilen hastalarda **cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesini** doğru biçimde yansıtamayabilecekleri düşünülmektedir.

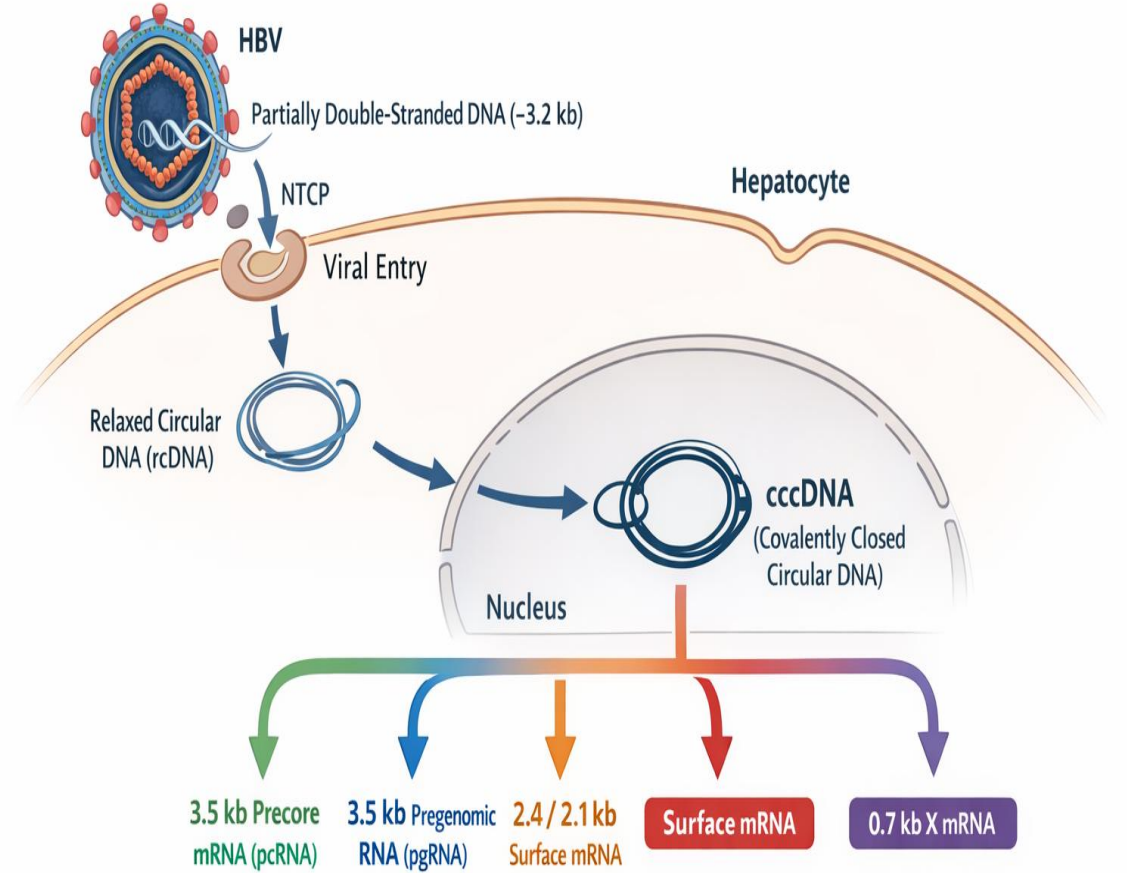
EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

- Son zamanlarda, dolaşımdaki HBV RNA, cccDNA'nın ümit verici invaziv olmayan belirteci olarak tanımlanmıştır ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların hastalık ilerlemesini izlemek ve prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir.

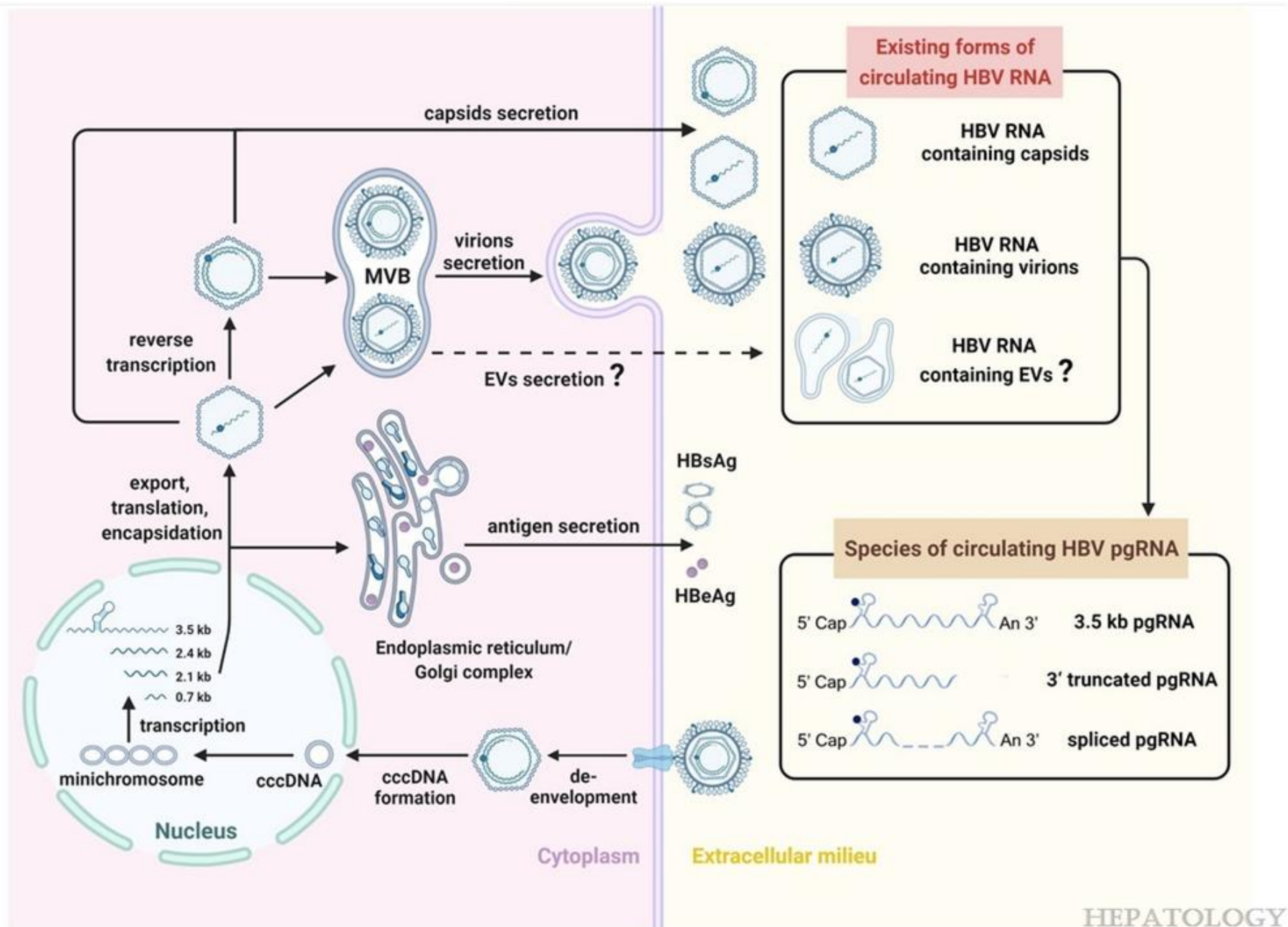
- 3,5 kb pre-genomik RNA'yı (pgRNA) içerir.



- HBV, sodyum taurokolat kotransporte edici polipeptid aracılı HBV'nin hepatositlere girişini takiben, viral **gevşek halkasal DNA** çekirdeğe taşınır ve burada **kovalent kapalı dairesel DNA'ya (cccDNA)** dönüştürülür. cccDNA, beş farklı HBV mRNA'sının transkripsiyonu için kalıp görevi görür.
- **3,5 kb'lik prekore mRNA (pcRNA)**
- **pregenomik RNA (pgRNA)**
- **2,4/2,1 kb'lik yüzey mRNA'ları**
- **0,7 kb'lik X mRNA'dır.**



- Son yıllarda, **kronik HBV enfeksiyonu** olan hastalarda dolaşımdaki HBV RNA'sının esas olarak **pregenomik RNA (pgRNA)** olduğu gösterilmiştir.
- Bu pgRNA; **tam uzunlukta, 3' ucu kısalmış (polyA içermeyen) ve splice edilmiş** pgRNA formlarından oluşmaktadır.
- Reverse transkriptaz kantitatif real time PCR yöntemiyle **3,5 kb pregenomik HBV RNA'nın**, dolaşımdaki HBV RNA'sının baskın türü ölçülebilir.
- Çoklu tanımlayıcı PCR'ler ve ardından yapılan **Sanger dizileme** analizleri ile hastaların serumunda **pcRNA değil, pgRNA'nın** bulunduğunu göstermişlerdir.



Dolaşımdaki HBV RNA'nın Potansiyel Klinik Uygulamaları

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

Serum HBV RNA, kronik HBV enfeksiyonunun doğal fazlarını tanımlamada geleneksel serolojik belirteçlere göre üstün olmayabilir.

Antiviral tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Serum HBV RNA, NA veya IFN tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtını erken dönemde öngörebilir ve bazı yeni antiviral ajanların (CAM'ler, siRNA) hedefe yönelik etkinliğini doğrudan izleyebilir.

NA tedavisinin kesilmesi sonrası sonuçların öngörülmesi

Tedavi sonunda serum HBV RNA'nın saptanamaz olması, NA tedavisinin kesilmesinden sonra daha düşük relaps oranı ile ilişkilidir.

HBV ile ilişkili hepatoselüler karsinom (HCC) ile ilişki

Saptanabilir HBV RNA düzeyleri, hepatoselüler karsinom gelişme riskinin daha yüksek olması ile ilişkilidir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde HBV RNA

- Asya'da tedavi almamış 102 hastayı içeren bir çalışmada; hastalar **HBeAg-pozitif immün toleran (IT)**, **HBeAg-pozitif immün aktif (HBeAg+IA)**, **inaktif taşıyıcı (IC)** ve **HBeAg-negatif immün aktif (IA)** fazlara ayrılmıştır.
- Bu çalışmada serum HBV RNA düzeylerinin fazlara göre farklılık gösterdiği; en yüksek düzeylerin IT hastalarda, ardından sırasıyla HBeAg+IA, HBeAg-IA ve IC hastalarda görüldüğü bildirilmiştir.

Antiviral Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

- Nükleoz(t)id Analogları
- İnterferon Tedavisi
- Yeni Tedaviler

Nükleoz(t)id Analogları

- **Erken dönem tedavi yanıtının öngörücüsü**
- Başlangıçtaki serum HBV RNA düzeylerinin ve NA tedavisi sırasında serum HBV RNA'daki düşüşün, serum HBV DNA veya HBsAg düzeylerine kıyasla **HBeAg serokonversiyonunu daha iyi öngördüğünü**
- HBeAg-pozitif ve NA tedavisi alan KHB hastalarında tedavinin 12. veya 24. haftasında ölçülen serum HBV RNA düzeylerinin, 2 yıllık tedavi sonunda **HBeAg kaybını güçlü şekilde öngörebildiğini** ve bunun serum HBV DNA düzeylerinden üstün olduğunu
- “Serum HBV DNA’nın saptanamaz olması” dan serum HBV RNA’nın virolojik yanıtı öngörme açısından **daha iyi bir prediktif değere sahip olduğu**
- Dolayısıyla, NA tedavisi altındaki hastalarda dolaşımdaki HBV RNA, tedavi takibinde kullanılabilecek **potansiyel yeni bir biyobelirteç** olarak değerlendirilebilir ve hatta “virolojik yanıt” kavramının yeniden tanımlanmasına katkı sağlayabilir.

Wang Y, Liao H, Deng Z, et al. Serum HBV RNA predicts HBeAg clearance and seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat.* 2022;29(6):420-431.

Quantification of circulating HBV RNA expressed from intrahepatic cccDNA in untreated and NUC treated patients with chronic hepatitis B

[Barbara Testoni](#)^{1,2,✉}, [Caroline Scholtès](#)^{1,2,3}, [Marie-Laure Plissonnier](#)¹, [Alexia Paturel](#)^{1,2}, [Françoise Berby](#)¹,
[Floriana Facchetti](#)⁴, [François Villeret](#)^{1,2,5}, [Elisabetta Degasperi](#)⁴, [Beth Scott](#)⁶, [Aaron Hamilton](#)⁶, [Marintha Heil](#)⁶,
[Pietro Lampertico](#)^{4,7}, [Massimo Levrero](#)^{1,2,5,8}, [Fabien Zoulim](#)^{1,2,5,✉}

- 25 NAs tedavisi altında hastada 2 kişide HBV DNA pozitif iken, 11 kişide HBV RNA pozitif saptanmış.
- HBeAg pozitif kronik hepatit hastalarının %100'ünde, HBeAg negatif kronik hepatit hastalarının %57'sinde, tedavi almamış kronik enfeksiyon hastalarının %14'ünde ve NUC tedavisi alan hastaların %47'sinde saptanabilir bulundu.

İnterferon Tedavisi

- **İnterferon**; konak bağışıklık yanıtının düzenlenmesi, **cccDNA'nın yıkımı**, **cccDNA transkripsiyonunun inhibisyonu**, **pgRNA'nın yıkımı** ve kapsid içine paketlenmesinin engellenmesi gibi çok yönlü etkiler göstermektedir
- IFN tedavisinin erken döneminde serum HBV RNA düzeylerinin düşük olması, **tedavi yanıtını ve HBeAg serokonversiyonunu öngörmede anlamlı derecede olumlu bir belirteç** olarak değerlendirilmektedir.
- Tedavi başlangıcındaki düşük HBV RNA; HBs Ag kaybı ile de ilişkilendirilmiştir.

- 266 HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastasında, serum HBV RNA düzeyleri tedavinin 0, 12, 24 ve 52. haftalarında ve tedavi kesildikten sonra (78. hafta) ölçülmüştür.
- Hastalar 52 hafta boyunca ya PEG-IFN monoterapisi (n=136) ya da PEG-IFN + lamivudin kombinasyonu (n=130) almıştır.
- Tedavinin 12. haftasından itibaren, takip sonunda HBeAg kaybı gelişen hastalarda HBV RNA düzeyleri, kayıp gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü.
- Tedavinin erken dönemindeki HBV RNA düzeyi, tedaviye yanıt vermeyecek hastaları öngörmede kullanılabilir.



ORIGINAL ARTICLE | [Open Access](#) | CC BY-NC-ND

Serum hepatitis B virus RNA predicts response to peginterferon treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B

[Margo J. H. van Campenhout](#), [Florian van Bömmel](#), [Maria Pfefferkorn](#), [Janett Fischer](#), [Danilo Deichsel](#), [André Boonstra](#), [Anneke J. van Vuuren](#), [Thomas Berg](#), [Bettina E. Hansen](#), [Harry L. A. Janssen](#) ✉

Yeni Tedaviler

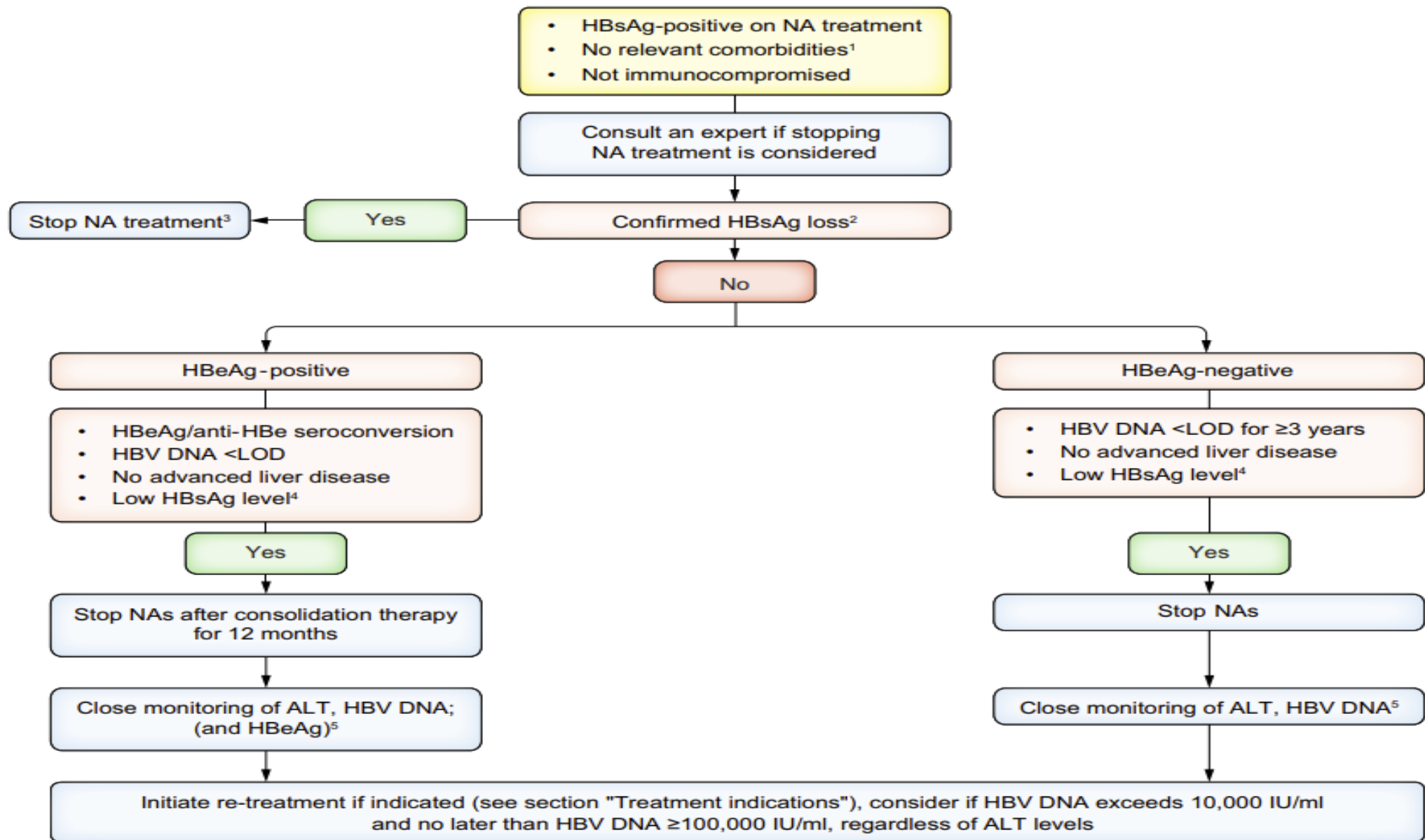
- Post-transkripsiyon inhibitörleri olan **small interfering RNAs (siRNA)** ve **antisense oligonükleotidler (ASO)**, HBV RNA'yı, HBV DNA replikasyonunu ve viral protein üretimini inhibe eder.
- siRNA'ların klinik çalışmalarında, 3–4 doz sonrasında **2–3 log₁₀ HBsAg düşüşü** sağlandığı ve bu etkinin tedavi sonrası **6–9 ay boyunca devam ettiği** gösterilmiştir. Ancak, dozlama 48 haftaya kadar sürdürülmesine rağmen HBsAg düşüşü **16–20. haftalar civarında plato yapmıştır**.
- Bazı hastalarda HBsAg düşüşü ile birlikte **hafif alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi** ve **HBV-spesifik T hücre aktivasyon belirteçlerinde artış** gözlenmiştir.

Yeni Tedaviler

- Bepirovirsen adlı, tüm HBV RNA'larını hedefleyen konjuge edilmemiş bir ASO ile yapılan faz 2 çalışmada, en yüksek doz (300 mg) grubunda 24. haftada HBsAg düzeylerinde belirgin bir azalma saptanmıştır.
- Tedavi sonunda, eşzamanlı NA alan ve almayan hastalarda sırasıyla %26 ve %29 oranında **HBsAg saptanamaz** düzeye ulaşılmış; 24 haftalık tedavi sonrası izlemde ise sırasıyla %9 ve %10 hastada hem **HBsAg saptanamaz** hem de **HBV RNA azalmıştır**.

NA tedavisinin kesilmesi sonrası sonuçların öngörülmesi

Tedavi sonunda saptanabilir HBV RNA	➡	Yüksek virolojik relaps riski
Saptanamaz HBV RNA	➡	Daha güvenli NA kesimi
HBV RNA + HBcrAg kombinasyonu	➡	En güçlü prediktif performans
HBV DNA tek başına	➡	Yetersiz olabilir



- **92 hasta**
- Tedavi sonunda ölçülen **hepatit B core-ilişkili antijen (HBcrAg)** ve **HBV RNA düzeylerinin kombinasyonu**, klinik relapsı öngörmede en güçlü belirteç olarak bulundu.
- İzlem süresince, tedavi sonunda **HBcrAg saptanamaz ($<3,0 \log_{10}$ U/mL)** ve **HBV RNA saptanamaz ($<2,0 \log_{10}$ kopya/mL)** düzeyde olan hastaların hiçbirinde klinik relaps gelişmedi
- Buna karşılık, bu biyobelirteçlerden birinin veya her ikisinin saptanabilir olduğu hastalarda klinik relaps oranı sırasıyla **%22,9 ve %62,5** olarak bulundu.
- Ayrıca, tedavi sonundaki **kantitatif HBsAg düzeyi**, HBsAg klirensi olasılığı ile ilişkiliydi.

> [Liver Int.](#) 2020 Dec;40(12):2961-2971. doi: 10.1111/liv.14606. Epub 2020 Aug 3.

Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: Predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation

Apichat Kaewdech ¹, Pisit Tangkijvanich ², Pimsiri Sripongpun ¹, Teepawit Witeerungrot ³, Sawangpong Jandee ¹, Yasuhito Tanaka ⁴, Teerha Piratvisuth ^{1 3}

Hepatitis B Virus RNA as a Biomarker for Safe Antiviral Discontinuation: A Prospective Study of Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal

Norah A. Terrault,^{1,✉} Richard Sterling,^{2,✉} Anna S. Lok,^{3,✉} Marc G. Ghany,^{4,✉} Jordan J. Feld,^{5,✉} Gavin Cloherty,⁶ Abdus S. Wahed,^{7,✉} and Xue Yang^{8,✉}

Tedavi sonunda ölçülemeyen HBV RNA ve kantitatif HBsAg <100 IU/mL, kalıcı kısmi iyileşmenin en iyi öngörücüleri idi.

HBV RNA tedavi sonunda pozitif ise, kalıcı iyileşme olasılığı yalnızca %3 iken, HBV RNA ölçülemez ve kantitatif HBsAg <100 IU/mL ise, bu olasılık %73 idi.

- Üç yıllık antiviral tedaviden sonra, hepsi HBV-DNA negatif olmasına rağmen, hastaların %33'ünde HBcrAg ve %30'unda HBV RNA saptandı.
- 5 yıllık NA tedavisinden sonra ise hastaların %14'ünde saptanabilir HBcrAg ve HBV RNA saptandı.
- Tedavinin kesilmesi sırasında saptanabilir HBcrAg ve HBV RNA, yalnızca şiddetli aminotransferaz alevlenmesi gelişen hastalarda görüldü.

> [Hepatology](#). 2020 Jul;72(1):42-57. doi: 10.1002/hep.31026.

Pregenomic HBV RNA and Hepatitis B Core-Related Antigen Predict Outcomes in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Suppressed on Nucleos(T)ide Analogue Therapy

Ivana Carey¹, Jeffrey Gersch², Bo Wang¹, Christiana Moigboi¹, Mary Kuhns², Gavin Cloherty², Geoffrey Dusheiko¹, Kosh Agarwal¹

TABLE 2 - Relapse rates after nucleos(t)ide analogues discontinuation according to circulating HBV RNA classification

References	Types of NAs	Treatment duration before EOT (years) ^a	Follow-up time after EOT (weeks)	Relapse rates	
				Previous stopping rules (based on serum HBV DNA and HBeAg)	Previous stopping rules combined with negative serum HBV RNA
Wang et al. [12] ^b	LAM/ETV/ADV/LdT	>3	24	72.7% (24 of 33)	25.0% (3 of 12)
Fan et al. [35] ^c	LdT +/- ADV	3.0 ± 0.9	208	26.8% (34 of 127)	12.1% (4 of 33)
	ETV/TDF	n/a	208	27.5% (11 of 40)	13.3% (2 of 15)
Fan et al. [37] ^d	LdT +/- ADV	2.9 (2.1–3.9)	208	31.5%	12.9%
	ETV/TDF	4.5 (3.2–6.0)	208	35.7%	n/a
Carey et al. [64] ^e	ETV/TDF	6.4 (4.2–8.6)	23	17.4% (4 of 23)	5.0% (1 of 20)

HBV RNA ve Fibrozis

- 319 tedavi naif kronik Hepatit B hastası
- Serum HBV RNA düzeyleri hem HBeAg pozitif hastalarda (OR=0,514, $p<0,001$) hem de HBeAg negatif hastalarda (OR=3,574, $p<0,001$) anlamlı karaciğer fibrozisi için bağımsız bir öngörücüydü.
- APRI ve FIB-4 den fibrozisi göstermede daha iyi performansa sahip

Observational Study > *Discov Med.* 2020 Mar-Apr;29(157):119-128.

Serum HBV RNA levels predict significant liver fibrosis in patients with chronic HBV infection

Chenlu Huang^{# 1}, Qiang Li^{# 1}, Wei Xu^{# 1}, Qianqian Wang¹, Qiankun Hu¹, Xiaonan Zhang², Yuxian Huang¹, Liang Chen^{1 3}

- 411 tedavi naif kronik hepatit B hastası alınmış.
- 43 HBeAg pozitif immuntoleran
- 84 HBeAg pozitif immun aktif
- 65 HBeAg negatif immun aktif
- 149 HBeAg negatif inaktif taşıyıcı
- 70 grey zon hasta
- Histopatolojik olarak, daha yüksek HBV RNA düzeyleri **artmış nekroinflamatuvar aktivite** ile ilişkili bulunmuş; ancak **fibrozis evresi** ile ilişki daha zayıf veya sınırlı düzeyde kalmıştır.

> J Mol Histol. 2023 Dec;54(6):739-749. doi: 10.1007/s10735-023-10162-5. Epub 2023 Oct 16.

Serum HBV RNA levels among untreated adults with chronic hepatitis B in distinct immune phases and liver histopathology statuses

Qin Xu ^{# 1 2}, Hai Ding ^{# 1}, Tao Bai ^{# 3}, Rui Huang ^{4 5}, Jian Wang ⁴, Jun Zhang ², Hwei Luan ², Jun Wang ⁶, Yue Yang ⁷, Yuxin Chen ^{8 9}

- 74 HBeAg pozitif kronik hepatit B hastası çalışmaya dahil edildi ve entekavir veya adefovir tedavisine başlandı.
- 60 aylık antiviral tedaviden sonra, başlangıçta önemli fibrozisi olan hastaların %66,7'sinde fibrozis gerilemesi sağlandı.
- Başlangıçtan 6. aya kadar HBV RNA'sında 0,63 log10 kopya/ml'den fazla bir düşüş, 60. ayda fibrozis gerilemesini öngörmüştür.

Journal of Viral Hepatitis / Volume 30, Issue 4 / pp. 303-309

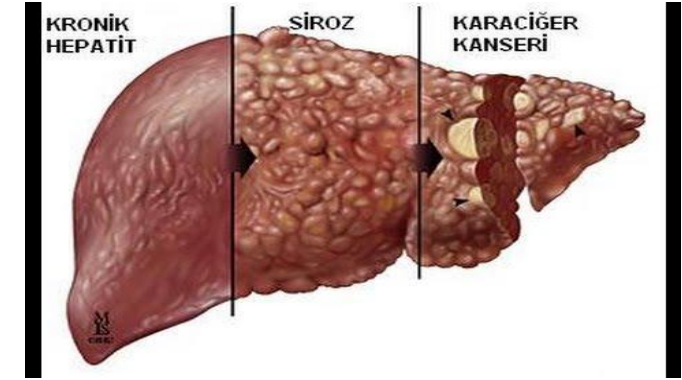
ORIGINAL ARTICLE

Serum HBV RNA is associated with liver fibrosis regression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues

Dandan Bian, Jing Zhao, Hao Liao, Yang Wang, Yan Ren, Yingying Jiang, Shuang Liu, Xinyue Chen, Zhongjie Hu, Zhongping Duan, Fengmin Lu✉, Sujun Zheng✉

Hepatosellüler Karsinom

- Dolaşımdaki HBV RNA'nın, kronik hepatit B hastalarında **hepatoselüler karsinom** gelişimi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.
- Toplam 104 hastanın (%80,8'i erkek; medyan yaş 61,2 yıl; %38,5'inde siroz; medyan entekavir [ETV] kullanım süresi 45,5 ay) değerlendirildiği çalışmada, HCC tanısı sırasında veya son takipte (LFU) HCC hastalarının sırasıyla %38,5'inde serum HBV DNA ve %9,6'sında pgRNA saptanamaz düzeydeydi.
- Buna karşılık, HCC olmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %65,4 ve %36,5 idi ($p = 0,005$ ve $p = 0,001$).
- Saptanabilir HBV DNA ve pgRNA düzeyleri, HCC gelişimi açısından daha yüksek risk ile ilişkili bulundu.



ORIGINAL ARTICLE | [Open Access](#) | [CC](#) [BY](#) [NC](#) [ND](#)

Hepatitis B Virus RNA Predicts Hepatocellular Carcinoma Despite Viral Suppression

[This article relates to:](#) [v](#)

[Takashi Kumada](#) [Hidenori Toyoda](#) [Satoshi Yasuda](#) [Yuichi Koshiyama](#) [Takanori Ito](#) [Tomoyuki Akita](#) [Junko Tanaka](#)

- 311 hasta
- Medyan 11,0 yıllık izlem süresi boyunca, 31 (%10,0) hastada HCC gelişti.
- Viral baskılanma sağlandığı dönemde, 132 (%42,4) hastada HBV RNA düzeyi ≥ 10 kopya/mL idi.
- Ölçülebilir HBV RNA düzeyine sahip hastalarda HCC insidansı, saptanamayan HBV RNA düzeyine sahip hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (15 yıllık insidans: %17,8'e karşı %8,8; $p = 0,026$).

> Aliment Pharmacol Ther. 2025 Dec 2. doi: 10.1111/apt.70483. Online ahead of print.

Hepatitis B Virus RNA Predicts Hepatocellular Carcinoma Despite Viral Suppression

Takashi Kumada^{1 2}, Hidenori Toyoda³, Satoshi Yasuda³, Yuichi Koshiyama³, Takanori Ito⁴, Tomoyuki Akita², Junko Tanaka²



TEŞEKKÜR EDERİM