

XIV. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

DSÖ Hedeflerine 5 Yıl Kala Viral Hepatit Eliminasyonunda Neredeyiz?

10-11 EKİM 2025

İKÇÜ-İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Yeni Rehberler Işığında

Kronik Hepatit B Tanısında Yenilikler

(DSÖ, Çin, EASL)

Dr. Süda TEKİN

Acıbadem Ataşehir Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Sunum Planı

❖Güncellenen Rehberler

❖Yeni Biyobelirteçler

- Serum HBV RNA ölçümü
- Hepatit B Kor ilişkili Antijen
- HBeAg titresi ölçümü
- Anti-HBc titresi ölçümü
- HBV Nükleik Asit ilişkili Antijen
- Ultrasensitif HBsAg
- HBsAg kantitasyonu

❖Soru & Katkı



DSÖ Güncel Veriler

➤ 2022 yılı verilerine göre **254 milyon KHB** hastasında

➤ Tanı **%13**

➤ Tedavi **%3**

➤ Ana hedef **tedavi ölçütlerinin**
basitleştirilmesi

➤ **Tanı** ve **tedavi** yolundaki
bariyerlerin kaldırılması







Guideline

Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022)



Hong You^{1*} , Fusheng Wang^{2*} , Taisheng Li^{3*}, Xiaoyuan Xu^{4*} , Yameng Sun¹, Yuemin Nan⁵, Guiqiang Wang⁴, Jinlin Hou⁶, Zhongping Duan⁷, Lai Wei⁸, Jidong Jia¹, Hui Zhuang⁹ and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

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

European Association for the Study of the Liver^{*}

J Hepatology. 2025. vol. 83 j 502–83

The management of chronic hepatitis B: 2025 Guidelines update from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Recommendations for HBV laboratory assessment

1. Quantitative HBV DNA testing is recommended to monitor treatment response. For NA treated patients, the recommendation is to test every 6 months, in order to confirm ongoing adherence. (Strong recommendation; Level 1)
2. Quantitative measurement of HBsAg is recommended every one to two years to monitor treatment response and in determining functional cure. (Strong recommendation; Level 2)
3. New biomarkers that are associated with cccDNA transcriptional activity (LHB and MHB expression, serum HBV RNA, HBcrAg, NRAg), or host immune activity (qAHBc) require standardized testing platforms (including analyte standards) or have not been fully studied for their utility in clinical management. Further research on the clinical utility and cost-effectiveness of new HBV biomarkers is required. Future testing algorithms will likely involve a combination of standard and new biomarker assays providing results that may provide a scoring system. (Weak recommendation; Level 4)
4. Point-of-care tests for HBV screening are recommended for community-based testing, and resource-limited or remote regions to remove barriers to diagnosis and treatment uptake. (Strong recommendation; Level 4)

The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines

J Hepatology. May 2025. 918–25

Grace Lai-Hung Wong^{1,2}, Maud Lemoine^{3,4,*}

Diagnosis

Point-of-care HBV DNA assays:

Can be used as an alternative approach to laboratory-based HBV DNA testing to assess HBV DNA level for treatment eligibility and to monitor treatment response.

Reflex HBV DNA testing:

Reflex testing may be used to promote linkage to care and treatment either through laboratory-based reflex HBV DNA testing using a sample already held in the laboratory or clinic-based reflex testing in a healthcare facility through immediate sample collection following a positive HBsAg rapid diagnostic test.

HDV testing

For people with CHB, serological testing for anti-HDV antibodies may be performed **for all individuals who are HBsAg positive**, as the preferred approach to scale up access to HDV diagnosis and linkage to care.

“POC” ve refleks HBV DNA testi

- Laboratuvar tabanlı HBV DNA testlerine alternatif
- **Pozitif HBsAg ==> refleks HBV DNA**
- Böylece ikinci bir **ziyaret** ve **kan örneğine** gerek kalmaz

Anti-HDV pozitif olan kişilerde HDV RNA refleks testi

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

European Association for the Study of the Liver^{*}

J Hepatology. 2025. vol. 83 j 502–83

- ✓ HBsAg titrasyonu
- ✓ Non-invazif testler
- HBsAg pozitif tüm hastaların ilk değerlendirmesinde
- Esas önerisi TE, VCTE vb (Biyopsiye göre tercih **NIT**)

HBV - Yeni Biyobelirteçler



HBV - Yeni Biyobelirteçler

- Serum HBV RNA ölçümü
- Hepatit B Kor İlişkili Antijen
- HBeAg titresini ölçümü
- Anti-HBc titresini ölçümü
- HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen (**HBV-NRAg**)
- Ultrasensitif HBsAg
- HBsAg kantitasyonu

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.
Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBV İnfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

HBsAg



- İnfeksiyonun göstergesi
- > 6ay KHB

Anti-HBs



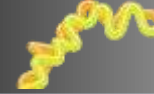
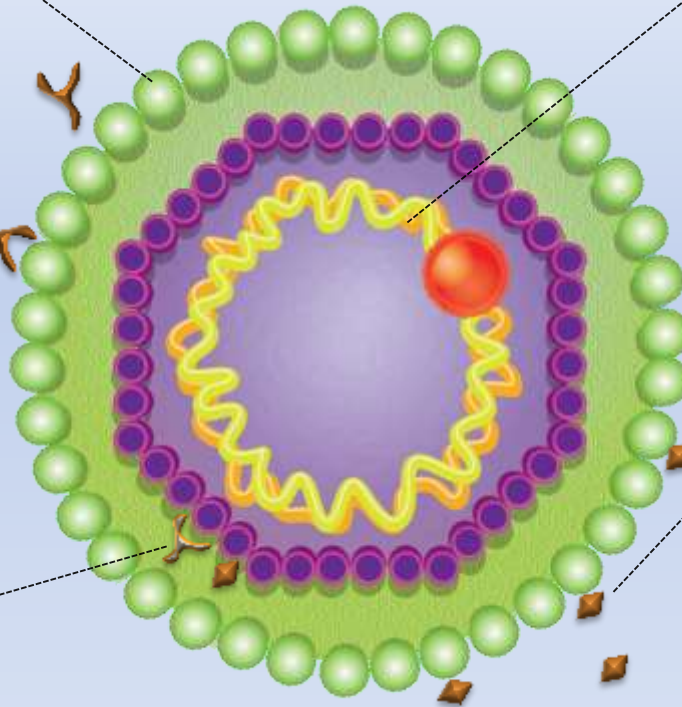
- HBsAg antikor
- İyileşme / koruyucu ab

Anti-HBc



- HBV core antijen antikor
- IgM akut infeksiyon

Hepatit B Virusu



HBV DNA

- Viral yük
- Replikasyon göstergesi



HBeAg

- Yüksek infektivite
- Replikasyon



VHCG KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

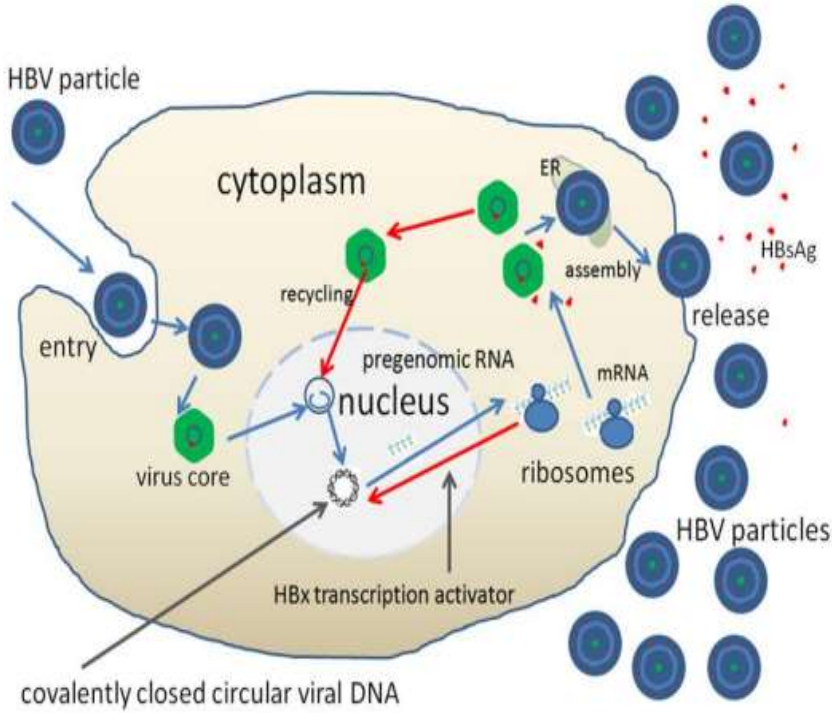
Veri Sınıflandırma Tipi: Genel / General



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

HBV Yaşam Döngüsü



- HBV'nin hepatosite bağlanması
- Genomun çekirdeğe girmesi
- Çekirdekte **cccDNA** oluşumu
- cccDNA viral transkripsiyon için kalıptır, kromozom gibi **mRNA** üretir
- Pregenomik RNA; **e, kor, polimeraz** proteinleri
- Kısa RNA: x, yüzey proteinleri
- HBV DNA oluşumu
- Kor partikülü zarf proteinleri ile çevrilir
- Hepatosit dışına salınır

1. Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- **cccDNA**'dan türetilen ve genom replikasyonu için kullanılan bir transkript olan **HBV “pregenomic” RNA** (pgRNA), serum HBV RNA'sının ana bileşenidir
- pgRNA; hepatosit kültüründe, karaciğer biyopsisinde ve serumda tespit edilebilir

Karaciğer dokusundaki cccDNA'nın düzenli takibi mümkün değil

❖ Serum **HBV RNA** ölçümü ile **cccDNA** **aktivitesi belirlenebilir**

Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. J Hepatol. 2017;66(2):460-2..

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- Nükleoz/tid analogu tedavi **yanıtının değerlendirilmesi**
- Tedavi alan hastalarda **tedavi kesilmesinin güvenilirliği**
- **HBsAg kaybı** / fonksiyonel **kür** hastaların belirlemesi
- Gelecek yıllarda kullanıma gireceği düşünülen **cccDNA transkripsiyonunu hedef alan tedavilere olan yanıtı** ölçmede yararlı bir belirteç olabilir

Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 2019;156(2):355-68.e3.

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- Kronik **infeksiyon** ve **hepatit** ayrımında HBV DNA'dan daha başarılı
- NA ve/veya peg-IFN tedavisi sırasında **HBeAg serokonversiyonunu tahmin etme** potansiyeline sahiptir
- Tedavi süresince HBV DNA negatifleşse bile HBV RNA pozitif kalabilir
- Tedavi kesildikten sonra **nüks riskini öngörmede** önemlidir

Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 2019;156(2):355-68.e3.

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

Serum HBV RNA'sını nasıl tespit edeceğiz?

- cDNA uçlarının hızlı amplifikasyonu (RACE)
- Standard RT-qPCR
- Damlacık dijital PCR (ddPCR)

Uluslararası bir serum HBV RNA standardı var mı?

1 IU RNA = 1 IU HBV DNA

eşdeğer olması amacıyla kalibre edilmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

2. Hepatit B Kor İlişkili Antijen (HBcrAg)

- HBcrAg denatüre edilmiş **HBeAg**
- Serumda HBcrAg kantitasyonu ile **viral yük**,
intrahepatik HBV DNA ve **cccDNA** arasında **korelasyon** bulunmuştur
- **HBsAg negatif** hastalarda bile **tespit edilebilir**

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Hepatit B Kor İlişkili Antijen

- **HBeAg negatif kronik hepatit ve infeksiyonu** ayırt etmede **2-3 log₁₀ U/mL**'lik bir **eşik değer** belirlenmiştir
- **qHBsAg** ile karşılaştırıldığında bu ayrımı **daha yüksek doğrulukla** saptamıştır (**%67 vs %94**)
- HBeAg serokonversiyonu olan hastalarda **HBcrAg**'de daha belirgin bir **düşüş** gözlenmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Hepatit B Kor İlişkili Antijen

- **HBcrAg** düzeyleri **>4 log₁₀ U/mL**, **siroz riski** için **3,2'lik** (95% CI: 1,61–6,47) bir **risk** sunmuştur
- **Yüksek HBcrAg** seviyeleri, **siroz riskini daha erken tahmin etme** ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

3. HBeAg Titresi Ölçümü

HBeAg kor geni tarafından kodlanarak üretilen protein

Aktif viral **replikasyonu** gösterir

- HBeAg kantitasyonu; hastalığın **progresyonunu** göstermede
- HBeAg **serokonversiyonunu** tahmin etmede
- Tedavi **yanıtını** belirlemede kullanılabilir

Ticari kitler arasında standardizasyonun olmaması kullanımını kısıtlamaktadır

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

4. Anti-HBc Titresi Ölçümü

- Anti-HBc HBV'ye karşı **immün yanıtın** göstergesidir
- **Yüksek anti-HBc titreleri**, tedaviye en **iyi yanıt** verecek hasta grubunu ayırt etmede yardımcı olabilir
- Anti-HBc titre ölçümü hastalardaki **hepatik alevlenme** riskini göstermede
- Spontan **HBeAg serokonversiyonu** gelişebilecek hastaları tespit etmede kullanılabilir

Li J, Zhang TY, Song LW, et al. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. Hepatol Res. 2018;48(3):133-45.

Anti-HBc Titresi Ölçümü

- Anti HBc düzeylerinin **ALT** düzeyleriyle ($r = 0,559-0,663$; $p < 0,001$) **pozitif korelasyon** gösterdiği
- Düşük anti HBc düzeyleri (**<4,62 IU/mL**), karaciğerde düşük **nekroinflamasyon ve fibroz** ile ilişkilendirilmiştir
- Anti HBc titresi için **IU/mL** birim cinsinden uluslararası bir referans standardı belirlenmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

5. HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen (HBV-NRAg)

- PreS1 antijenini ve HBcAg'yi kalitatif olarak tespit etmek için ELISA tabanlı **HBV NRAg** geliştirilmiştir
- HBV **cccDNA** aktivitesi ve **HBV replikasyonunu** saptamada kullanılabileceği belirtilmektedir

Muriungi, N.G.; Ueda, K. TIMM29 interacts with hepatitis B virus preS1 to modulate the HBV life cycle. Microbiol. Immunol. 2020, 64, 792–809.

6. HBsAg Kantitasyonu

- HBsAg miktarı **infekte hücre havuzunun** göstergesidir
- HBsAg düzeyi HBV infeksiyonunun dönemine ve genotipe göre değişmektedir
- HBeAg **pozitif** KHB infeksiyonunda en yüksek (**>4 log₁₀**),
- HBeAg **negatif** KHB infeksiyonunda en düşük (**<2 log₁₀** IU/mL) düzeylerde

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- **HBeAg negatif** infeksiyonda HBsAg düzeyi **100 IU/mL'nin altında** ise **spontan HBsAg kaybı** gelişebileceğinin göstergesi olabilir
- HBeAg negatif KHB infeksiyonunda (EASL) **HBsAg düzeyi < 1000** ise HBV DNA ve ALT kontrolünü **yılda** bir ve **fibroz** değerlendirmesi **üç yılda bir**
- **HBsAg >1000** ise HBV DNA ve ALT kontrolünü **altı ayda bir** ve fibroz değerlendirmesi **iki yılda** bir önerilmekte

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- HBeAg pozitif olgularda HBsAg düzeyindeki hızlı düşüş HBeAg serokonversiyonu ve viral supresyonunun göstergesi olabilir
- NA alan, **HBsAg düzeyi <100 IU/mL** olan siroz bulgusu olmayan olgularda relaps riskinin düşük olması nedeni ile **tedavinin kesilmesi** düşünülebilir

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- **Anneden bebeğe geçiş** riskini tanımlamada kullanılabilir
- Annede HBsAg düzeyi 4 log IU/ml ise yenidoğana geçme riski yüksektir (Duyarlılık %100, özgüllük %71)
- **HSK** gelişimi riskini tahmin etmede kullanılabilir
- **1000 IU/ml'nin üzerinde** olan kişilerde HSK gelişme riski **14 kat** daha yüksek bulunmuştur

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

7. Ultrasensitif HBsAg

- Virusu çok daha düşük seviyelerdeyken tespit edebilir
- **Erken Teşhis:** HBV infeksiyonu "**pencere döneminde**" standart testlerin virusu henüz saptayamadığı çok erken evrede tanı almasını sağlayabilir
- **Tedavi Takibi:** Tedavi veya spontan iyileşme sonrası vücutta kalan, klinik belirti vermeyen HBsAg seviyelerini izlemek için kullanılabilir
- **Reaktivasyonun İzlenmesi:** Reaktivasyon riskini daha erken bir aşamada tespit etmeye yardımcı olabilir

Serum HBV-RNA

- cccDNA aktivitesi
- Kronik hepatit B'nin HBeAg (-) evrelerinin ayrımı
- HBeAg serokonversiyonu tahmini
- Antiviral alan hastaların kalıcı viral yükünün tahmini

HBV nükleik asit ilişkili antijen (HBV-NRAg)

- Kalitatif bir test
- HBV-DNA ile yüksek korelasyon

Kantitatif HBsAg (qHBsAg)

- İntrahepatik cccDNA düzeyini yansıtır
- HBsAg kaybı, fibroz ve HSK gelişimi tahmini

Ultrasensitif HBsAg

- Akut infeksiyonun erken saptanması
- Seroklirensi takiben subklinik HBsAg seviyesi/reaktivasyon monitörizasyonu

Kantitatif Anti-HBc (qAHBc)

- Tedavi esnasında ALT ile korele
- Fibroz tahmini
- Tedavi ve kalıcı viral yanıt monitörizasyonu
- Okült HBV tanısı

Vachon A,; Osiowy, C. Novel Biomarkers. Viruses 2021, 13, 951.

Sonuç olarak yeni biyobelirteçler,

- HBV enfeksiyonu yönetiminde **kökten değışiminin** habercisi olabilir
- **Erken evrelerde** bile **doğru tanı** konulmasını sağlayarak hastalığın ilerlemesini ve bulaşması önlenabilir
- **Kişiselleştirilmiş** tedavi yaklaşımları sağlayabilir.
- **Fonksiyonel kür** hedefine ulaşma yolunda daha somut adımlar atılabilir
- Viral aktiviteyi, cccDNA düzeyini, siroz veya HSK gibi ciddi komplikasyon gelişme riskini **öngörebilirler**



Dianne Dengel

