

Kronik Hepatit C Hastalarında *IL18* Promotor Bölge Polimorfizmi

Promoter Polymorphisms of *IL18* Gene in Chronic Hepatitis C Patients

Sevim Karakaş-Çelik¹, Gülay Börekçi², Özlem Kandemir³, Serap Yalın⁴, Mehmet Berköz⁵, Irem Bekalp⁶, Ayşe Kubilay⁶
Nurcan Aras⁶

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁵Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁶Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik HCV enfeksiyonu virüs ve immün sistemin etkileşimleri sonucu oluşan dinamik bir süreçtir. Hastalığın seyri bireyler arasında oldukça büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Bu nedenle günümüzde HCV enfeksiyonunun altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalarda popülasyonlardaki genetik varyasyonları araştıran çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Özellikle immün cevapta rol oynayan genlerdeki polimorfizmlerin HCV enfeksiyonuna genetik yakınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. *IL18* Th1, immün cevapta önemli rolü olan proinflatuar bir sitokindir. Promotor bölgesinde birçok farklı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkla ilişkili olduğu bilinen iki polimorfizmi (-137G/C ve -607A/C) gösterilmiştir. Ancak *IL18* gen polimorfizminin HCV enfeksiyonuna karşı konağın immün cevabını etkileyip etkilemediğini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada kronik hepatit C enfeksiyonu ile *IL18* promotor polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: HCV enfeksiyonunda *IL18* -607C/A (rs1946518) ve -137G/C (rs187238) polimorfizmlerinin etkisini araştırmak için PCR-RFLP yöntemi kullanılarak 65 kontrol ve 63 Hepatit C hastasında *IL18* polimorfizmleri çalışılmıştır.

Bulgular: Kronik hepatit C hastaları ile kontrol grubu arasında *IL18* genotip ve allel frekansları açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Sonuç: Bulgularımız *IL18* polimorfizminin Kronik Hepatit C enfeksiyonunun gelişimine zemin hazırlayan önemli bir faktör olmadığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C, HCV, *IL18*, interlökin 18, polimorfizm

Geliş Tarihi: 27.03.2014

Kabul Tarihi: 23.07.2014

ABSTRACT

Objective: Chronic HCV infection is a dynamic state of the interactions between virus and host immune response, and the natural course varies greatly among different individuals. So currently, most studies investigating the underlying mechanisms of HCV infection have focused on genetic variations in the human population. Specially, polymorphisms of immune response genes may be considered related to a genetic susceptibility to HCV infection. *IL18* is a proinflammatory cytokine that plays an important role in the Th1 response. *IL18* gene has two polymorphisms (-137 G/C and -607 A/C) within the promoter of the gene have been associated with different inflammatory and autoimmune diseases. However, there are a few study whether *IL18* polymorphisms have influence on host immune response to HCV infection. The aim of the present study was to determine whether *IL18* promoter polymorphisms association with chronic HCV infection in Turkish subjects.

Method: To evaluate the role of host *IL18* -607C/A (rs1946518) and -137G/C (rs187238) polymorphism in predicting HCV infection, *IL18* gene polymorphisms were studied in 63 hepatitis C patients and 65 control subjects by using the PCR-RFLP method.

Results: No significant differences were observed in genotype or allele frequencies among chronically HCV-infected and healthy subjects.

Conclusion: Our results suggest that the *IL18* gene polymorphism is not a major factor predisposing to the development of chronic Hepatitis C infection.

Key Words: Hepatitis C, HCV, *IL18*, interleukin 18, polymorphism

Received: 03.27.2014

Accepted: 07.23.2014

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları morbidite ve mortalitesi yüksek olan önemli sağlık problemleridir. HCV virüsü asemptomatik taşıyıcılıktan akut ve kronik hepatit, siroz, fulminan hepatit ve hepatoselüler karsinoma gibi hastalıklara yol açan en yaygın hepatit etkenlerinden biridir. HCV'li hastaların %50-85'i kronikleşmektedir (1). Kronik HCV enfeksiyonunda hücrel immunitenin fonksiyonunun yetersiz olmasından dolayı viral replikasyonun baskılanmadığı ve viral eliminasyonun mümkün olmadığı gösterilmiştir. HCV enfeksiyonu sırasında birçok faktör ve düzenleyici mekanizma immün cevabın şekillenmesinde rol almaktadır. Ancak virüsün tamamen vücuttan temizlenmesi ya da kronik taşıyıcılık durumuna geçişte hangi immünolojik mekanizmaların etkili olduğu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (2). Sitokinler immün sistemin aktivasyonu, doğal ve kazanılmış bağışıklıktaki rolleri nedeni ile HCV patogenezinde oldukça büyük öneme sahiptir (3). Genetik varyasyonlar sitokinlerin ekspresyonu ve yapısını değiştirerek enfeksiyon riskinin artmasına, akut ve kronik hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır (4, 5).

İnterlökin-18 (IL18), IL-1 sitokin ailesinin proinflamatuvar bir üyesi olup 20. yüzyılın sonunda klonlanmış ve başlangıçta IFN- γ aktivitesini düzenlediğinden interferon gama (IFN-gama) indükleyici faktör olarak tanımlanmıştır. Th1 immün cevapta immün hücreler tarafından yüksek oranda eksprese olan bir sitokindir. Th1 tipi immün cevapta IL-12 ile birlikte IFN- γ üretimini tetiklemekte ve viral klerenste önemli olan natural killer (NK) ve CD8 T hücrelerini aktive ederek HCV ile infekte hücrelerin ölümüne yol açmaktadır (6).

IL18 geni 11 nolu kromozomun q kolunda lokalize olmuş ve bugüne kadar promotör bölgesinde bir çok polimorfizmin olduğu gösterilmiştir. Bunlardan özellikle -137G/C (rs187238) ve -607 C/A (rs1946518) gen polimorfizmlerinin IL18 gen ekspresyonunu etkilediği saptanmıştır (7). Ayrıca bu polimorfizmin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8, 9, 10). Bu çalışmada Türk populasyonunda IL18 genindeki -607 C/A ve -137 G/C polimorfizmi ile kronik hepatit C enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

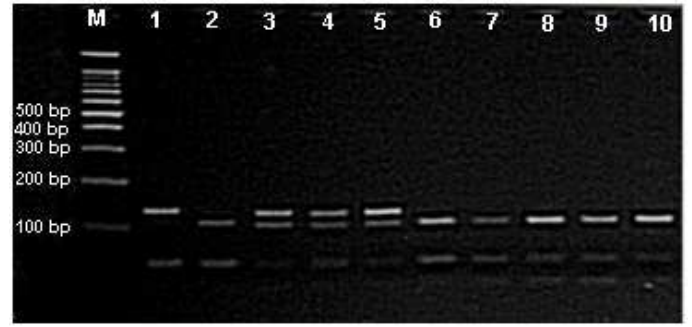
YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde kronik hepatit C tanısı alan 63 hasta ile kontrol grubu olarak HBsAg, anti-HBc, anti-HBc, anti-HCV ve anti-HIV'i negatif olan 65 sağlıklı kişiden oluşan, toplam 128 kişi alınmıştır. Olgularımızda kronik hepatit C tanısı, enzyme immunoassay (EIA) metodu ile (Abbott-AXSYM system recombinant c200,c22-3HC 34, HC3 Texas, USA) HCV antikoru (anti-HCV) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR, Roche Diagnostic Systems, F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) yöntemi ile hepatit C virus RNA'sı belirlenerek ve karaciğer biyopsisi yapılarak konuldu. Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alınıp tüm hastalar çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, çalışma esnasında Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur. IL18 genindeki -137 G/C ve -607 C/A polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemleriyle belirlenmiştir (11).

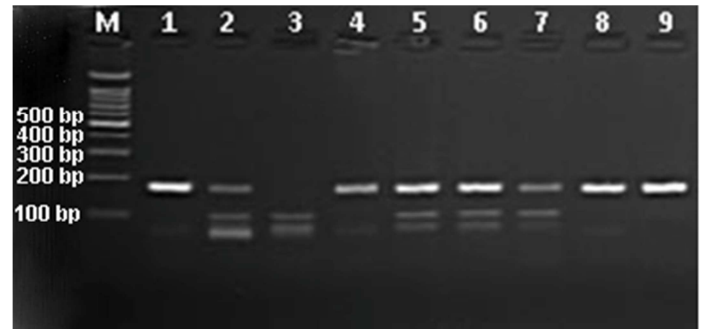
IL18 geni -137 G/C ve -607 C/A polimorfizmleri için sırasıyla forward; 5'-ATG CTT CTA ATG GAC TAA GGA-3' ve reverse; 5'-GTA ATA TCA CTA TTT TCA TGA ATT-3' ile forward; 5'-GCC CTC TTA CCT GAA TTT TGG TAG CCC TC ile reverse; 5'-AGA TTT ACT TTT CAG TGG AAC AGG AGT CC primerleri kullanıldı. PCR işlemi, 20-100 ng DNA, 100 μ M dNTPs, 20 pmol primer, 1.5 mM MgCl₂, (NH₄)SO₄'lı 1 x PCR buffer (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve 1 U Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas) içerecek şekilde distile su ile 25 μ L hacminde gerçekleştirildi. PCR şartları, 95°C'de 3 dk. İlk denatürasyondan sonra, 35 siklus; 95°C'de 45 sn. denatürasyon, ve 72°C'de 1.5 dk sentez (uzama) ve 1 siklus 72°C'de 7 dk. son sentez olacak şekilde yapıldı. IL18 -137 G/C polimorfizmi için primer bağlanma (annealing) sıcaklığı 50 °C'de 45 sn, -607 C/A polimorfizmi için ise 60°C'de 30 sn. olarak gerçekleştirildi. RFLP işleminde; -137 G/C polimorfizmi için uygun primerler kullanılarak elde edilen 10 μ L PCR ürünü 10 U EcoRI (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) restriksiyon enzimi ile 37°C'de 16 saat inkübe edildi. -607 C/A polimorfizmi için ise 10 μ L'lik PCR ürünü 10 U TruI1 (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) restriksiyon enzimi ile 65°C'de 4 saat inkübe edildi. Kesim sonucu elde edilen PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde yürütülerek değerlendirildi (Şekil 1,2).

İstatistiksel analiz

IL18 gen polimorfizmleri ile Hepatit C arasındaki ilişki SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS, version 18.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Risk hesaplamaları için Odds Oranı (Odds Ratio, OR) ve güven aralığı (confidence interval: CI) %95 güvenilirlik düzeyinde logistik regresyon analizi kullanılarak hesaplandı.



Şekil 1: IL18 -137 G/C polimorfizminin PCR-RFLP metodu ile genotiplendirilmesi. 2, 6, 7, 8, 9, 10 nolu birey: homozigot GG genotipinde (107 ve 24 bp bant), 3, 4, 5 nolu bireyler: heterozigot GC genotipi (131, 107 ve 24 bp bantlar), 1 nolu birey : homozigot CC genotipi (131 bp'lik tek bant) M: DNA marker



Şekil 2: IL18 -607 C/A polimorfizminin PCR-RFLP metodu ile genotiplendirilmesi. 3 nolu birey: homozigot AA genotipinde (101 ve 71bp bant), 2,5, 6, 7 nolu bireyler: heterozigot CA genotipi (171, 101 ve 70 bp bantlar), 1,4,8, 9 nolu bireyler : homozigot CC genotipi (171 bp'lik tek bant). M: DNA marker

BULGULAR

Kronik hepatit C'li hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 46.7 \pm 9.6 ve 38.9 \pm 11.2 olarak bulunmuştur. Hasta grubu, 33 (%52.3) kadın, 30 (%47.7) erkek; kontrol grubu ise 33 (%50.7) kadın, 32 (%49.3) erkek bireyden oluşmuştur (Tablo 1). IL18 -137 polimorfizminin GG, GC ve CC genotiplerinin sıklıkları kontrol grubunda sırasıyla; %64.6, %29.2 ve %6.2 iken, hasta grubunda ise %73.0, %20.6 ve %6.3 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında IL18 geninin -137 polimorfizmi açısından anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo 2A, B).

Tablo 1. Kronik HCV hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Değişken	Kronik hepatit C	Kontrol	p değeri
Yaş ortalaması	46.7 \pm 9.6	38.9 \pm 11.2	0.01
Cinsiyet			
Kadın	33 (%52.3)	33 (%50.7)	0.85
Erkek	30 (%47.7)	32 (49.3)	

Tablo 2. (A) Kronik HCV ile IL18 -137 G/C polimorfizmi arasındaki ilişki.

Genotip	Kontrol n=65 (%)	Hepatit C Hastaları n=63 (%)	p	OR (95 % CI)
GG	42 (64.6)	46 (73.0)	0.528	Referans
GC	19 (29.2)	13 (20.6)		0.625 (0.275-1.419)
CC	4 (6.2)	4 (6.3)		0.913 (0.215-3.883)

Tablo 2. (B) Kronik HCV ile IL18 -137 G/C polimorfizmi allel sıklıkları.

Allel	Kontrol n=130 (%)	Hepatit C Hastaları n=126 (%)	p	OR (95 % CI)
G	103 (79.2)	105 (83.3)	0.427	Referans
C	27 (20.8)	21 (16.7)		0.763 (0.406-1.435)

IL18 -607 gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında ise CC, CA ve AA genotip frekansları kontrol grubunda sırasıyla; %35.4, %46.2 ve %18.5 iken, hasta grubunda ise %42.9, %41.3 ve %15.9 olarak saptanmıştır. *IL18* -607 gen polimorfizmi açısından da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 3A, B). *IL18* -137 ve -607 allel frekansları açısından da hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Her iki polimorfizmik alleli aynı anda taşıyan bireylerin hastalık riskini belirlemek amacıyla yapılan haplotip analizinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 3. (A) Kronik HCV ile *IL18* -607 C/A gen polimorfizmi arasındaki ilişki.

Genotip	Kontrol n=65 (%)	Hepatit C Hastaları n=63 (%)	P	OR (95 % CI)
CC	23 (35.4)	27 (42.9)	0.68	Referans
CA	30 (46.2)	26 (41.3)		0.738 (0.344-1.586)
AA	12 (18.5)	10 (15.9)		0.710 (0.259-1.943)

Tablo 3. (B) Kronik HCV ile *IL18* -607 C/A gen polimorfizmi allel sıklıkları.

Allel	Kontrol n=130 (%)	Hepatit C Hastaları (%)	P	OR (95 % CI)
C	76 (58.5)	80 (63.5)	0.41	Referans
A	54 (41.5)	46 (36.5)		0.809 (0.489-1.339)

Tablo 4. Kronik HCV ile *IL18* -137/-607 haplotipleri arasındaki ilişki.

<i>IL18</i> -137/-607	Kontrol n=130 (%)	Hepatit C Hastaları (%)	P	OR (95 % CI)
G/C	62 (47.7)	72 (57.1)	0.364	Referans
G/A	41 (31.5)	33 (26.2)		0.693 (0.392-1.226)
C/C	14 (10.8)	8 (6.3)		0.492 (0.194-1.250)
C/A	13 (10.0)	13 (10.3)		0.861 (0.372-1.995)

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonlarında viral persistans, hastalığın gelişimi ve prognozu konak organizmanın immün yanıtı ile yakından ilişkilidir (2). Sitokinlerin ve genetik faktörlerin kronik HCV enfeksiyonlarının patogenezinde önemli olduğu belirtilmektedir. Sitokin profilindeki denge enfeksiyonun düzelmesi veya persistansı şeklinde sonuçlanabilmektedir (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *IL18* gen bölgesindeki -607 ve -137 polimorfizmi ile çeşitli hastalıklar arasında yakın ilişki saptanmıştır (8-12). *IL18* geninin -607. pozisyonundaki sitozin adenin dönüşümü CREB (sıklık AMP-cevap elementi bağlanma proteini) bağlanma bölgesinin yapısını değiştirir, -137. pozisyonundaki guanin sitozin değişimi ise HTF1 (histon H4 gen spesifik transkripsiyon faktörü 1) bağlanma bölgesini etkiler. Giedraitis ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada -607. pozisyonunda A alleli veya -137. pozisyonunda C alleli bulunduğu promotör aktivitesinin azaldığı; *IL18* geni -607. pozisyonunda C ve -137. pozisyonunda ise G allelini taşıyan haplotipte *IL18* protein ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. *IL18* gen polimorfizmine bağlı olarak *IL18* düzeyindeki azalmanın ise hepatit C enfeksiyonun kronikleşmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6).

Literatürde, HCV enfeksiyonu ile *IL18* gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elde edilen veriler ise oldukça çelişkilidir. *IL18* gen polimorfizminin (-607 C/A ve -137G/C) HCV klerensi ve persistansı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada An ve ark. (13) -607A ve -137C alleli ile viral klerens arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra bu çalışmada *IL18* -607A ve -137C haplotipinin de viral klerens ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Haas ve ark. (14) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise hasta ve kontrol grubu arasında *IL18* allel ve genotip frekansı açısından anlamlı bir fark bulunmamakla beraber viral genotip 1'e sahip HCV'li hastalarda, tedaviye yanıt ile -607A alleli arasında

pozitif bir ilişki saptanmıştır. *IL18* -137G allel frekansının ise tedaviye yanıt vermeyen hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, karaciğerdeki inflamasyonun şiddeti veya siroz ile *IL18* gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Bouzgarrou ve ark. (15) -607 promotör bölgesindeki CC ve CA genotiplerinden en az bir C allelini taşıyanların siroz ve hepatosellüler karsinoma için yüksek risk oluşturduklarını belirlemişlerdir. Yue ve ark. (16) tarafından -656 G/T, -137 G/C ve +105 A/C gen polimorfizmleri ile HCV arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada ise -137 G/C polimorfizmi HCV arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde, kronik HCV ile *IL18* gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Elde edilen sonuçlardaki bu farklılıkların etnik gruplar, bireyler arasındaki varyasyonlar ve olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada bazı kısıtlamalar (olgu sayısının azlığı gibi) bulunmakla birlikte; kronik hepatit C'li hastalarda *IL18* gen polimorfizmleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunduğu ve bildiğimiz kadarıyla Türkiye henüz böyle bir çalışma yapılmadığından Türkiye de HCV enfeksiyonu riskine karşı bu polimorfizmin etkisinin belirlenmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada *IL18* gen polimorfizmleri ile kronik HCV arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kronik hepatit C hastalarında *IL18* gen polimorfizmleri ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar konunun aydınlatılmasında yararlı olabilirler.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. BMC Infect Dis. 2012;12 Suppl 2:S2. doi: 10.1186/1471-2334-12-S2-S2.
- Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrero B, Sellitto A, Rinaldi L, Romano C, Adinolfi LE. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. World J Hepatol. 2013;5:528-40.
- Sobue S, Nomura T, Ishikawa T, Ito S, Saso K, Ohara H, Joh T, Itoh M, Kakumu S. Th1/Th2 cytokine profiles and their relationship to clinical features in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol. 2001;36:544-51.
- Raglow Z, Thoma-Perry C, Gilroy R, Wan YJ. IL28B genotype and the expression of ISGs in normal liver. Liver Int. 2013;33:991-8.
- Pasha HF, Radwan MI, Hagrass HA, Tantawy EA, Emara MH. Cytokines genes polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on susceptibility to infection and response to therapy. Cytokine. 2013;61:478-84.
- Sharma A, Chakraborti A, Das A, Dhiman RK, Chawla Y. Elevation of interleukin-18 in chronic hepatitis C: implications for hepatitis C virus pathogenesis. Immunology. 2009;128:e514-e522.
- Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. J Neuroimmunol. 2001;112:146-52.
- Karakas Celik S, Oz ZS, Dursun A, Unal A, Emre U, Cicek S, Keni FM. Interleukin 18 gene polymorphism is a risk factor for multiple sclerosis. Mol Biol Rep. 2014;41:1653-8.
- Hashaad NI, El-Din MS, Moustafa EF, Abo Elazem AA. Interleukin-18 promoter polymorphisms in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. Egypt J Immunol. 2012;19:13-24.
- Hulin-Curtis SL, Bidwell JL, Perry MJ. Evaluation of IL18 and IL18R1 polymorphisms: genetic susceptibility to knee osteoarthritis. Int J Immunogenet. 2012;39:106-9.
- Farhat K, Hassen E, Bouzgarrou N, Gabbou S, Bouaouina N, Chouchane L. Functional IL-18 promoter gene polymorphisms in Tunisian nasopharyngeal carcinoma patients. Cytokine. 2008;43:132-7.
- Ben Aleya W, Sfar I, Habibi I, Mouelhi L, Aouadi H, Makhlof M, Ayed-Jendoubi S, Najjar T, Ben Abdallah T, Ayed K, Gorgi Y. Interleukin-18 gene polymorphisms in tunisian patients with inflammatory bowel disease. Digestion. 2011;83:269-74.
- An P, Thio CL, Kirk GD, Donfield S, Goedert JJ, Winkler CA. Regulatory polymorphisms in the interleukin-18 promoter are associated with hepatitis C virus clearance. J Infect Dis. 2008;198:1159-65.
- Haas SL, Weiss C, Bugert P, Gundt J, Witt H, Singer MV, Berg T, Böcker U. Interleukin 18 promoter variants (-137 G> C and -607 C>A) in patients with chronic hepatitis C: association with treatment response. J Clin Immunol. 2009;29:620-8.
- Bouzgarrou N, Hassen E, Schvoerer E, Stoll-Keller F, Bahri O, Gabbou S, Cheikh I, Maamouri N, Mammì N, Saffar H, Trabelsi A, Triki H, Chouchane L. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection. J Med Virol. 2008;80:607-14.
- Yue M, Wang JJ, Tang SD, Feng L, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Deng XZ, Xu K, Zhang J. Association of interleukin-18 gene polymorphisms with the outcomes of hepatitis C virus infection in high-risk Chinese Han population. Immunol Lett. 2013;154:54-60.