



doi • 10.5578/tt.7425

Tüberk Toraks 2014;62(3):236-242

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 17.03.2014

DERLEME
REVIEW

Warfarin doz ayarlanmasında genetik varyasyonların etkisi

Gülbahar DARILMAZ YÜCE¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Warfarin doz ayarlanmasında genetik varyasyonların etkisi

Warfarin en yaygın kullanılan oral antikoagülandır. Dar bir terapötik indekse sahiptir, bu nedenle, warfarin alan hastalarda antikoagülan yanıt sık kontrol gerektirir. Yaş, cinsiyet, komorbiditeler, birlikte alınan ilaçların yanı sıra farmakokinetik ve farmakogenetik genlerdeki varyasyonlar da warfarin dozunu etkilemektedir. VKORC1 ve CYP2C9 warfarin metabolizmasından sorumlu iki genidir. Günümüzde warfarin metabolizmasındaki önemleri ve kliniğe yansımaları yeterince bilinmemektedir. Bu genlerdeki polimorfizmler warfarine yanıtta duyarlılığa ve aşırı antikoagülyasyona hatta hemorajik komplikasyonlara neden olmaktadır. Genetik polimorfizm araştırması özellikle uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) düzeyi ayarlanamayan hastalarda faydalı olmaktadır. Farklı ırklarda ve toplumlarda bu iki genin sıklığı da farklıdır. Bu durum warfarine yanıtta çeşitliliğe neden olmaktadır. Günümüzde warfarin dozu ayarlanırken halen genetiğin rolü göz ardı edilmektedir. Bu polimorfizmler için genetik analiz yapmanın hasta takibi ve maliyete sağlayacağı katkılar halen tartışmalıdır. Bu konuyla ilgili Amerika ve Avrupa'da yapılmakta olan çok merkezli çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Genetik varyasyon, warfarin, CYP2C9, VKORC1

SUMMARY

Effect of genetic variations on adjusting of warfarin dose

Warfarin is the most widely used oral anticoagulant. Since it has a limited therapeutics index, anticoagulant reaction is mostly needed to be controlled in patients taking warfarin. Besides age, gender, medicines taken with comorbidities, the variations in pharmacokinetics and pharmacogenetic genes also affect the dose of warfarin. VKORC1 and CYP2C9 are two genes responsible for warfarin metabolism. Today the importance and clinical effects of warfarin in metabolism are not known sufficiently. The polymorphisms in these genes cause sensitivity and over anticoagulant even hemorrhagic complication in warfarin reaction. Genetic polymorphism research is beneficial especially in patients where international normalized ratio (INR) level cannot be adjusted. The frequency of these genes is also different in different races and populations. This condition causes variety in warfarin reaction. Today the role of genetics is still ignored in adjusting warfarin dose. The contributions of doing genetic analysis for polymorphisms to patient follow ups and expenditure are still contradictive. Multicentric studies about this subject are going on in the USA and Europe.

Key words: Genetic variations, warfarin, CYP2C9, VKORC1

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Gülbahar DARILMAZ YÜCE

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: yucegulbahar@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Wisconsin Mezunları Araştırma Vakfı tarafından keşfedilen warfarin, 1950'li yıllarda piyasaya sürüldüğünden beri yaygın olarak kullanılan oral antikoagülandır (1,2). Günümüzde gelişmiş dünya nüfusunun %1-2'si bu oral antikoagülanı düzenli olarak almaktadır (1). Derin ven trombozu, pulmoner embolizm, mekanik kapak replasmanı, atriyal fibrilasyon ve inme profilaksisinde kullanılmaktadır (3).

Warfarin kullanan hastalar terapötik doza ulaşabilmek için 10 mg ile 100 mg/hafta gibi geniş bir doz aralığında ilaç kullanmak zorundadır (4). Dar bir terapötik indekse sahip olan warfarin subterapötik dozda pıhtı oluşumu ve supratherapötik dozda kanama oluşumuna neden olur (1). Bu nedenle, warfarin alan hastaların yakın izlemi gerekir. Bu durum sağlık sistemleri için pahalı bir yatırım, hastalar için de rahatsızlık yaratır. 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde acil servise warfarin kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle 36.000 kişi başvurmuştur (5). Hemorajik olay görülme oranı %12'dir ve bunların %2'si mortal seyrederek (6). Warfarin tedavisinin ilk ayındaki kanama riski, ilk yıldan sonraki riske göre 10 kat daha fazladır. Kanamalar sıklıkla gastrointestinal sistem, yumuşak doku ve üriner sistemden olmaktadır (7). Warfarin tedavisi sırasında majör kanama olaylarının insidansı RE-LY (Uzun Süreli Antikoagülasyon Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi) çalışmasına göre, hasta başına yılda ortalama %3.36'dır (8). İleri yaş, kadın cinsiyet, kontrolsüz hasta, yüksek dozda antikoagülan kullanımı, ek hastalıklar ve eş zamanlı ilaçların hemorajik komplikasyonları artırdığı, düşük beden kitle indeksi (BKİ) olanlarda daha düşük doz gerektiği bilinmektedir (3,9). Diyet de warfarin metabolizmasını etkilemektedir (10). Ayrıca, karaciğer hastalığı, hipertiroidizm ve kalp yetmezliğinin de ilaca hassasiyeti artırdığı tespit edilmiştir (1). Tedavi etkinliği ve warfarinin güvenli kullanımı protrombin zamanı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile takip edilir (3,11). Terapötik seviyeleri aşan INR değerleri kanama riskinin artmasına neden olmaktadır. INR değerleri terapötik seviyenin altında ise, tromboembolik olaylarda artış olmaktadır (12). Tedavi başlangıcında herhangi bir hasta için optimal doz belirsiz olduğundan tedaviye genelde ampirik dozda başlanır. Bu dönemde aşırı antikoagülasyon veya hemoraji gelişme riski yüksektir (13).

Son 10 yılda warfarin dozundaki çeşitliliklerin warfarin metabolizması ve aktivitesinden sorumlu genlere ait varyasyonlardan dolayı meydana geldiği ve çeşitliliğin %40'ından sorumlu olduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (3). Farmakokinetik ve farma-

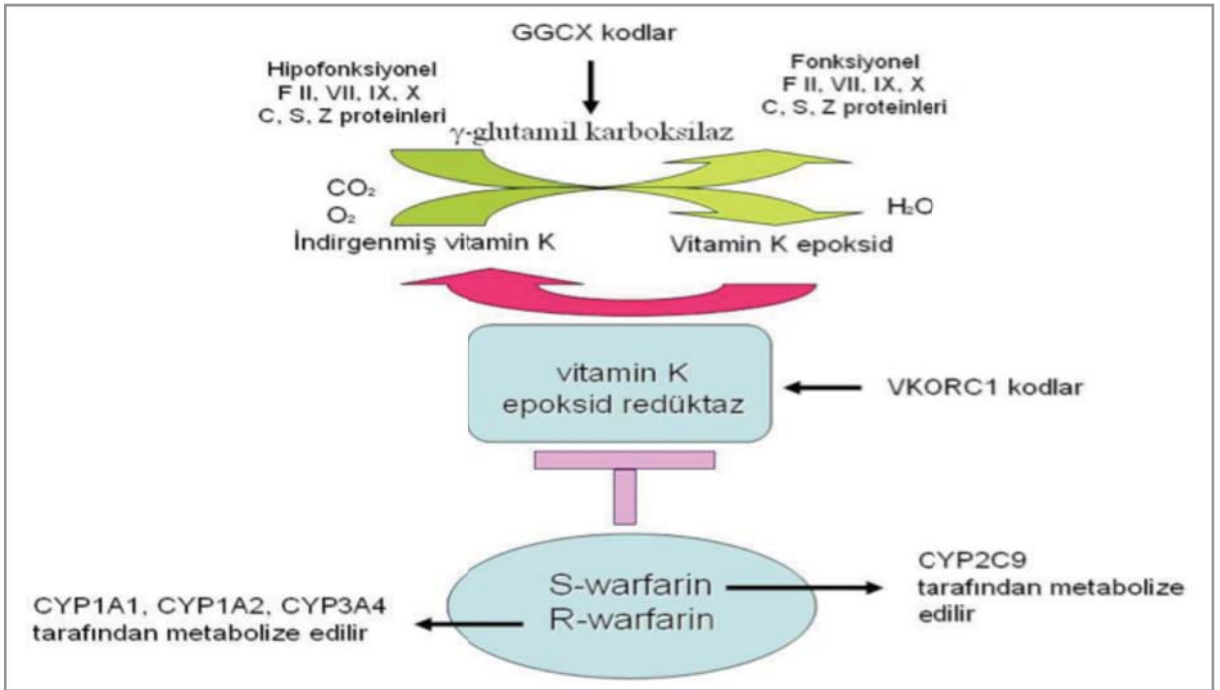
kogenetik genlerdeki varyasyonlar warfarin dozunu etkilemektedir (4).

Warfarin, koagülasyon faktörlerinden 2, 7, 9, 10'un gama-karboksilasyonunu engelleyerek aktivasyonlarını önlemektedir (7). Vitamin K'nın inaktif formu olan Vitamin K epoksit, Vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) enzimi ile indirgenmiş Vitamin K'ya [Vitamin K (H2)] dönüştürülür. VitKH2 proton kaynağı sağlayarak, faktör 2, 7, 9, 10'un gama-glutamil karboksilaz enzimi ile gama-glutamil karboksilasyona uğrayıp fonksiyonel olmaları için katalizör görevi görür. Warfarin tarafından VKOR enzimi bloke edilerek Vitamin K'nın indirgenmiş haline dönüşümü inhibe edilir (3,7) (Şekil 1).

Klinik olarak kullanılan warfarin %50 R-warfarin ve %50 S-warfarinin rasemik bir karışımıdır. Sitokrom p450 2C9 S-warfarininin aktif metabolitleri olan 6-hidroksi-S-warfarin ve 7-hidroksi-S-warfarine dönüşümünü katalize eder. R-warfarin metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P4501A2, 2C19 ve 3A4R-warfarininin aktif metabolitleri olan 6-hidroksi-R-warfarin ve 7-hidroksi-R-warfarine dönüşümünü katalize eder. S-warfarininin metabolik eliminasyonu R-warfarinden üç kat daha hızlıdır. R-warfarinle karşılaştırıldığında S-warfarin VKOR enzim inhibitörü olarak beş kat daha aktiftir (3,7).

Sitokrom P450 (CYP) endojen steroidleri, yabancı kimyasal madde ve ilaçları metabolize eden bir enzim süper ailesidir. Bu ailenin, bir üyesi olan CYP2C9, warfarin metabolizmasında önemlidir (1). Hepatik CYP2C9 warfarinin daha aktif izomeri olan S-warfarininin metabolizmasından sorumludur. CYP2C9'un aktivitesinde azalmaya sebep olan birkaç CYP2C9 polimorfizmi saptanmıştır. Bu azalmış serum aktivitesi warfarin seviyelerinde artmaya neden olur. Bu da terapötik INR'ye ulaşmak için daha düşük dozların yeterli olmasını sağlar, böyle hastalarda, diğer hastalarda normal olan dozlar kanamaya neden olabilir (7). CYP2C9 genindeki polimorfizm dışında warfarin dozunu etkileyen diğer genetik varyasyon Vitamin K metabolizmasından sorumlu VKORC1 genindeki polimorfizmlerdir. Warfarin doz çeşitliliklerinin yaklaşık olarak %30'u bu iki polimorfizmden dolayı olmaktadır (4). Aithal ve arkadaşları ilk olarak 1999 yılında CYP2C9 gen varyantlarının warfarin metabolizmasında değişikliklere neden olduğunu bulmuşlardır (15). VKORC1 gen varyantları ise 2004 yılında saptanmıştır (16) (Tablo 1).

CYP2C9 geni 10. kromozomun q23.33 bandında yerleşmiştir. Klinik olarak önemli olan polimorfizmleri 430, 818 ve 1075 pozisyonlarında bulunur. *2 olarak bilinen 430. pozisyonunda sitozin yerine timin



Şekil 1. CYP2C9 ve VKORC1'in Vitamin K metabolizmasındaki önemi (14).

Tablo 1. VKORC1 ve CYP2C9 genotipleri

VKORC1 genotipleri

VKORC1-1639 GG ve 1173 CC (wild-tip, olması gereken allel)

VKORC1-1639 GA ve 1173 CT (heterozigot mutant)

VKORC1-1639 AA ve 1173 TT (homozigot mutant)

CYP2C9 genotipleri

CYP2C9 *1/*1 (wild-tip, olması gereken allel)

CYP2C9 *1/*2 (heterozigot mutant)

CYP2C9 *2/*2 (homozigot mutant)

CYP2C9 *1/*3 (heterozigot mutant)

CYP2C9 *3/*3 (homozigot mutant)

gelmesiyle oluşan polimorfizm (430C > T, rs1799853) arjinin yerine sisteinin geldiği bir protein kodlar, *3 olarak bilinen 1075. pozisyonda adenin yerine sitozin gelmesiyle oluşan polimorfizm (1075A > C, rs1057910) izolösün yerine lösünün geldiği bir protein kodlar (1,7). Enzim aktivitesi *2 genotipi için, %30 azalırken, *3 genotipi için %80 azalır (1). Hem *2 hem de *3 allelleri S-warfarinin normal allele göre sırasıyla %12 ve %5 daha az olan bozulmuş hidrok-silasyonuyla sonuçlanır. Bu varyasyonlar warfarinin degradasyonu ve klerensini azaltır. Bundan dolayı terapötik INR elde etmek için düşük bir doz yeterli

olur (3). *6 olarak bilinen 818. pozisyonda adenin delesyonuyla oluşan polimorfizm (818 delA, rs9332131) azalmış enzim aktivitesiyle ilişkilidir. Ayrıca, 19. kromozom q13.12 lokalizasyonunda yerleşmiş olan normal CYP4F2 varyantı (7253232 C > T rs2108622) olan polimorfizm de warfarin metabolizmasını etkiler (7).

VKOR enzimini kodlayan VKORC1 16. kromozom p 11.2'de bulunmaktadır. VKORC1'in transkripsiyonu başlıca karaciğerde, daha az olarak da kalp ve pankreasta yapılmaktadır (7). VKORC1 promoter bölgesindeki polimorfizm 1639. pozisyondaki guanin yerine adenin gelmesiyle meydana gelir (17). 1639 A alleli VKORC1 mRNA'nın azalmış üretimi ve VKOR enziminin azalmış ekspresyonuyla sonuçlanır (18). Bu hastalarda daha düşük warfarin dozlarıyla terapötik INR'ye ulaşılır. Diğer hastalar için normal olan dozlar kanamaya neden olabilir.

Bir meta-analizde özellikle CYP2C9 varyantlarının (*2 ve *3) belirgin olarak hemorajik komplikasyonlarla ilişkili olduğu, CYP2C9 *2 ile karşılaştırıldığında *3'ün warfarinin hemorajik komplikasyonları için daha güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (2). Çinlilerde yapılan bir çalışmada; VKORC1 polimorfizmlerinin CYP2C9 polimorfizmlerine göre, warfarine erken yanıtı daha çok etkilediği bulunmuştur. VKORC1 mutant genotipleri antikoagülasyonun

erken dönemlerinde warfarine daha duyarlıdır, bu genotiplerde antikoagülan tedavinin ilk aşaması en zorlu adım olmaktadır (19).

Kafkaslarda yapılan bir çalışmada genotip idame dozundaki değişkenlikten %19.8 sorumluyken, yaş, vücut yüzey alanı ve erkek cinsiyet sırasıyla %14.6, %7.5 ve %4.7, sorumlu olarak bulunmuştur (20). Kuzey Amerikan toplumunda warfarin doz gereksinimi CYP2C9 *2 için %19, *3 için %30, yaşın her 10 yılı için %8, vücut yüzey alanındaki standart deviasyondaki azalma başına %13, amiodaron alan (warfarin metabolizmasını güçlü şekilde inhibe eder) hastalarda %29, simvastatin alan hastalarda %12, beyazlarda Afrika kökenli Amerikalılarla karşılaştırıldığında %11 daha az olarak hesaplanmıştır. Bu faktörler ve cinsiyetin dahil olduğu verilerin analizi sonucunda warfarin idame dozunda varyansın %39 olduğu açıklanmıştır (21). ABD'de poliklinikte yapılan prospektif bir çalışmada warfarin dozu hakim belirleyicisi olarak yaş, kilo ve cinsiyetin %12 oranında etkili olmasına karşın genotip %33 ile dominant faktör olarak belirtilmiştir (22). Bu verilere göre warfarin doz gereksiniminde genetik faktörler; yaş, BKİ, cinsiyet ve eşlik eden ilaçlardan daha önemlidir.

Warfarinin allel sıklıklarına göre ortalama günlük idame dozları Hintli bir popülasyonda VKORC1-1639 GG ve 1173 CC (wild-tip) için 4.72 mg/gün, VKORC1-1639 GA ve 1173 CT (heterozigot) allelleri için 3.74, VKORC1-1639 AA ve 1173 TT (homozigot) allelleri için 2.07, CYP2C9 *1/*1 (wild-tip) için 4.46, CYP2C9 *1/*2 (heterozigot) allel için 4.5, CYP2C9 *2/*2 (homozigot) allel için 2.85 bulunmuştur (3). Türk popülasyonunda VKORC1 -1639 GG (wild-tip) için 5.95 ± 2.12 , VKORC1-1639 GA için 3.29 ± 1.72 ve VKORC1-1639 AA için 2.49 ± 1.11 , CYP2C9 *1/*1 (wild-tip) için 4.74 ± 2.49 , CYP2C9 *1/*2 (heterozigot) allel için 3.71 ± 1.76 , CYP2C9 *1*3/*2*3 allelleri için 3.32 ± 1.92 bulunmuştur (11). Kafkaslarda CYP2C9 *1*1, *1*2, *1*3, *2*2, *2*3 ve *3*3 genotiplerinin ortalama idame dozları sırasıyla 36.5, 29.1, 23.5, 28.0, 18.1 ve 5.5 mg/hafta olarak hesaplanmıştır (20). Bu bulgular günlük warfarin dozunun VKORC1 ve CYP2C9 normal allele sahip hastalarda en yüksek, polimorfizmlerde ise; heterozigotlukta normal allelden daha az, homozigotlukta en az olduğunu göstermektedir.

Farklı ırklarda ve toplumlarda bu iki genin sıklığı da değişmektedir. Son yıllarda warfarin yanıtına farklılıkta etnik toplulukların temel genetik modülatör olduğu belirtilmektedir. Toplam 453 kafkas hastanın

CYP2C9 genotip sıklığının incelendiği çalışmada *1*1, *1*2, *1*3, *2*2, *2*3 ve *3*3 genotiplerinin toplumda görülme sıklığı sırasıyla %65, %19, %12, %1.6, %1.8 ve %0.4 bulunmuştur (20). Çin popülasyonunda CYP2C9 *1*1 genotip sıklığı %95, *1*3 %5 ve *3 *3 %0 olup, *2, *4 ve *5 varyantlarının da olmadığı bildirilmiştir (23). Kafkaslarda VKORC1 allelleri GG, AG, AA %39, %47 ve %14 mevcut iken, Çinli hastalarda ise %2.7, %17.6 ve %79.7 olup, anlamlı olarak farklı olduğu rapor edilmiştir. Çinli hastalarda VKORC1 polimorfizminin daha yaygın ve homozigotluğun fazla gözlenmesinden dolayı benzer derecede antikoagülasyona erişmek için Çinliler kafkaslardan daha düşük doz warfarin gerektirmektedir (17). Hintlilerde CYP2C9 *2 varyant allel nüfusun %5.4'ünde mevcut iken *3 varyant allel tamamen yok olarak bulunmuştur (3). VKORC1 varyant alleli Hintlilerde nüfusun %14-19'unda mevcut olup, diğer Asyalılarda olduğundan daha azdır (24). CYP2C9 allel sıklığı Avrupa kökenli Amerikalılarda *2 ve *3 için sırasıyla %11.24 ve %5.1, Afrika kökenli Amerikalılarda %1.1 ve %1.8 olup, polimorfizm sıklığı Avrupa kökenlilerde Afrika kökenlilere göre fazladır, bu nedenle CYP2C9 polimorfizmi warfarin dozunu öngörmede Avrupa kökenlilerde önemliyken, Afrika kökenlilerde önemsizdir (25). VKORC1 *2 allel sıklığı Afrika kökenli Amerikalılarda %14, Avrupalılarda %42'dir (26).

Tüm Asyalılarda VKORC1 polimorfizmi %90-95 civarında görülmektedir (27,28). Bu nedenle Asyalı hastalar warfarinle antikoagülasyona karşı daha duyarlıdır (29). Asyalılar arasında da, Hintliler; Çinliler, Japonlar ve Malaylardan daha yüksek dozlar gerektirir (3). Çinliler de Kafkaslardan daha düşük doz gerektirmektedir (17). Afrikalı Amerikalılar warfarine daha duyarlı olan Kafkas ve Asyalılara göre daha yüksek dozlara gereksinim duyar (3). Özet olarak, siyah popülasyonda warfarin doz gereksinimi en yüksek, beyaz popülasyonda orta derece, Asyalılarda en düşük olmaktadır (1).

Türk nüfusu, Avrupa ve Asya kökenli farklı etnik gruplardan oluşmaktadır. Türk toplumunda CYP2C9 ve VKORC1 allel sıklığı ve gen polimorfizmlerinin warfarin doz gereksinimleri üzerine etkileri hakkında yayınlanan birkaç çalışma vardır (11,30-32). Toplam 100 stabil Türk hastada yapılan çalışmada warfarin ortalama günlük idame dozu 4.1 mg/gün ve warfarin doz gereksinimi 1.16 ile 9.33 mg/gün, arasında büyük farklılıklar göstermiştir. Polimorfizmler için varyant allel frekansları VKORC1 A %40, CYP2C9 *2 %13, *3 %15 olup, diğer bir Türk popülasyonu çalışmasında aynı genotipler için sıklıklar sırasıyla %50,

%13'e %10 bulunmuştur (11,32). Türkiye'den yapılan çalışmalarda allel sıklığı sonuçları birbiriyle uyumludur. Ayrıca Türk hastaların sonuçları, Asya ve Afrika kökenli Amerikalılardan farklı olup, en çok Kafkas popülasyonu ile benzerdir (11). Türk hastalarda VKORC1 ve CYP2C9 polimorfizmlerinin haftalık warfarin dozunda %40'lık bir azalmaya neden olması dikkat çekicidir (32).

2007 Ağustos ayında, "Food and Drug Administration (FDA)" CYP2C9 ve VKORC1 polimorfizmleri olan belirlenmiş hastalarda warfarin için düşük başlangıç dozları kullanılması gerektiğini belirtmiştir. FDA warfarin tedavisi başlanmadan önce bu genetik varyantlar için test yapılmasını ve ürün etiketlerinde farmakogenetik bilgi verilmesi gerektiğini önermektedir (19,33).

DİĞER GENLERDEKİ POLİMORFİZMLER

CYP4F2'nin K vitamini ve warfarin metabolizmasındaki yolağı tam olarak bilinmemektedir. Warfarin dozu üzerinde %1-2'lik küçük bir etkisi vardır. TT homozigot allelde, CC homozigot allele göre 1 mg/gün daha fazla warfarin ihtiyacı olmaktadır (34).

Apolipoprotein E (APOE) karaciğerde K vitamini bakımından zengin lipoproteinlerin reseptöre spesifik alımına aracılık eden, lipidlerin taşınmasında yer alan plazma lipoproteinlerinin önemli bir bileşenidir. APOE genindeki polimorfizmin de kumarinler için doz gereksinimini etkilediği gösterilmiştir. APOE'yi kodlayan üç allel vardır: ε2, ε3 ve ε4. Doz ayarlanmasında farklı allelik varyantların etkileri toplumdaki sıklığına bağlıdır. Örneğin; E4 genotipi warfarin doz gereksinimi için küçük bir katkıda bulunmaktadır, bu durumda bu genotipin frekansı Asyalılarda beyazlar ve Afrikalı Amerikalılardan daha düşük olduğu için klinik olarak anlamlı değildir (35).

Gamma-glutamilkarboksilaz (GGCX) vitamin K döngüsünün önemli bir bileşeni olduğu için, bu genin polimorfizmi de önemlidir. Avrupa popülasyonunda, pozisyon 12970'te tek gen polimorfizmi (rs11676382) warfarin dozunda toplam varyansın %2'sini açıklarken sırasıyla VKORC1 ve CYP2C9 ise varyansın %21 ve %8'ini açıklamaktadır (36).

Trans-hidrodioller için epoksitlerin hidrolizinden sorumlu olan ve vitamin K 2,3-epoksit bağlanma bölgesi gibi davranan mikrozomal epoksit hidrolaz, aynı zamanda, iki polimorfizmi tespit edilmiş olan bir gen tarafından kodlanır (1).

Calumenin bir kalsiyum iyonu bağlanma proteindir. Aşırı ekspresyonu olduğu zaman, VKOR'a bağlanır ve inhibe eder. Bu, aynı zamanda karboksilaz enzi-

mine, vitamin K'nın, indirgenmiş formunun transferini önler. Antikoagülan kullanan bir popülasyonunda, warfarin doz gereksinimi mikrozomal epoksit hidrolaz ve calumenin genlerinin polimorfizminden etkilanmemiştir (1).

Toplam 550.000 polimorfizmin test edildiği retrospektif bir çalışma warfarin doz gereksiniminde en belirgin olarak VKORC1, orta derecede CYP2C9 *2 ve *3 polimorfizmlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada GGCX, çeşitli farklı pıhtılaşma faktörleri, mikrozomal epoksit hidrolaz, diğer CYP2C9 sitokrom P450 izoformları, bazı glutatyon-S-transferaz izoformları, APOE ve protein C kodlayan diğer genlerin çok az ya da hiç katkısının olmadığı ortaya çıkmıştır (1).

Ampirik yaklaşımın savunucuları farmakogenetik kılavuzluğunda doz algoritmasındansa daha iyi hasta eğitimi ve daha yakın takip ile dozlama doğruluğunun artırılabilirliğini savunmaktadırlar. Toplam 1015 hastanın tedavinin ilk dört haftasında incelendiği bir çalışmada warfarinin genotip tabanlı dozlamasının yararı gösterilememiştir (37).

Dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney Amerika) dokuz ülke, 21 merkez bilim insanlarından oluşan Uluslararası Warfarin Farmakogenetik Konsorsiyumu (IWPC), 4043 hastadan gelen (klinik ve genetik) verilerle warfarin dozunun doğru tahmin edilmesi için bir algoritma geliştirmiştir. Doz tahmininin doğruluğu 1009 hastalık bir doğrulama kohortu ile değerlendirilmiştir. Doğrulama kohortunda hedef INR'ye erişmek için düşük ya da yüksek doz gereken hastalar (haftalık 21 mg ya da daha az, 49 mg ya da daha fazla) büyük oranda doğru tanımlanmıştır. En büyük faydası düşük ve yüksek doz alan hastalarda gözlenmiştir (1).

Farmakogenetiğe dayalı dozlamının hasta sonuçlarını geliştirip geliştirmeyeceğini değerlendirmek amacıyla halen iki büyük, prospektif, çok merkezli (ABD'de ve Avrupa'da), randomize, klinik çalışma sürdürülmektedir. Genetik yoluyla optimal antikoagülasyonun aydınlatılması olarak adlandırılan ABD deneyi (COAG), Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından finanse edilmektedir. On iki klinik alandan farklı etnik köken ve geçmişten olan 1200 hasta değerlendirilecektir. Hastaların yarısı tek başına klinik bilgilere göre randomize olacak ve diğer yarısı IWPC tarafından geliştirilen denkleme göre dozlacaktır. Tüm hastalar altı ay boyunca izlenecektir. Avrupa deneyi Kumarin Tedavisine Farmakogenetik Yaklaşım (EU-PACT), olarak adlandırılmıştır. Yedi ülkeden 13 merkez bu çalışmada yer almaktadır.

Çalışma Avrupa Komisyonu FP7 programı tarafından desteklenmektedir. Her bir coumarin kolu için 1000 hasta çalışılacaktır. EU-PACT deneyi CYP2C9 ve VKORC1 genotipleme için hızlı ve ucuz bir nokta-bakım testi kullanmaktadır (HyBeacon® technology). Genotip-leme yeni tanılı bir hastada 1 saat içinde kullanılabilir hale getirilmiştir (1).

Sonuç olarak, warfarin dozu ile CYP2C9 ve VKORC1 genleri arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile kanıtlandığı gibi, artık tartışılmazdır. FDA tarafından da bu genlerde varyasyonları olan hastalar için warfarine düşük dozlarda başlanması gerektiği önerilmiştir. Genetiğin hekimleri uyarmadaki yararı ve FDA önerisine rağmen, warfarin doz doğruluğunu düzeltmek için genetik bilginin nasıl kullanılacağı bilinmemektedir. İdeal doz algoritması hedefi aşmadan ya da yetersiz antikoagülasyon olmaksızın kanama ve tromboemboli komplikasyonlarını önlemeli, INR izleme sıklığını ve belirsizliği azaltmalıdır. Genetiğe dayalı dozlama tedaviye başlanmadan önce yapılar ise yararlı olarak önerilmektedir. Günümüzde farmakogenetik tabanlı warfarin doz algoritması henüz rutinde kullanılmamaktadır. ABD ve Avrupa çalışmalarının sonuçlarının 3-4 yıl içinde sonuçlanması bekleniyor. Tedaviye ilişkin komplikasyonları azaltıp, maliyet-etkinliği ve pratiklik sağlarsa, gelecekte warfarin başlanmadan önce kullanılabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Kamali F, Wynne H. Pharmacogenetics of warfarin. *Annu Rev Med* 2010;61:63-75.
- Yang J, Chen Y, Li X, Wei X, Chen X, Zhang L, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4234-43.
- Natarajan S, Ponde CK, Rajani RM, Jijina F, Gursahani R, Dhairyawan PP, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genetic variations on warfarin dose requirements in Indian patients. *Pharmacol Rep* 2013;65(5):1375-82.
- Daneshjou R, Tatonetti NP, Karczewski KJ, Sagreya H, Bourgeois S, Drozda K, et al. Pathway analysis of genome-wide data improves warfarin dose prediction. *BMC Genomics* 2013;14(3):11.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annett JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;296(15):1858-66.
- Li T, Lange LA, Li X, Susswein L, Bryant B, Malone R, et al. Polymorphism in the VKORC1 gene is strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anticoagulation. *J Med Genet* 2006;43(9):740-4.
- Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A, Fisher PK, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84(12):1079-94.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* 2011;3:351-8.
- Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-6.
- Ozer N, Cam N, Tangurek B, Ozer S, Uyarel H, Oz D, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population. *Heart Vessels* 2010;25(2):155-62.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.
- Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007;120(1):1-10.
- Aithal G, Day C, Kesteven P, Daly A. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
- Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
- Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wung JC, Chen YF, Chang MJ, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005;14(13):1745-51.
- Wang D, Chen H, Momary KM, Cavallari LH, Johnson JA, Sadée W. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood* 2008;112(4):1013-21.

19. Ye C, Jin H, Zhang R, Sun Y, Wang Z, Sun W, et al. Variability of warfarin dose response associated with CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms in Chinese patients. *J Int Med Res* 2014;42(1):67-76.
20. Hillman MA, Wilke RA, Caldwell MD, Berq RL, Glurich J, Burmester JK. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype. *Pharmacogenetics* 2004;14:539-47.
21. Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004;91:87-94.
22. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome P450 isoform, CYP2C9 and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:191-97.
23. Wang TL, Li HL, Tjong WY, Chen QS, Wu GS, Zhu HT, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Clin Chim Acta* 2008;396:76-9.
24. Nahar R, Deb R, Saxena R, Puri RD, Verma IC. Variability in CYP2C9 allele frequency: a pilot study of its predicted impact on warfarin response among healthy South and North Indians. *Pharmacol Rep* 2013;65:187-94.
25. Limdi NA, Goldstein JA, Blaisdell JA, Beasley TM, Rivers CA, Acton RT. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pers Med* 2007;4:157-169.
26. Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the interindividual and interethnic variability of oral anti-coagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:773-79.
27. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:101-10.
28. Tham LS, Goh BC, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:346-55.
29. Cheng TO. Chinese patients require lower dosage of warfarin. *Int J Cardiol* 2010;139:1.
30. Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:409-15.
31. Dericioglu N, Babaoglu MO, Saygi S, Bozkurt A, Yasar U. Warfarin resistance with poor CYP2C9 activity and CYP2C9 *1*2 genotype. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):899.
32. Oner Ozgon G, Langae TY, Feng H, Buyru N, Ulutin T, Hatemi AC, et al. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms are associated with warfarin dose requirements in Turkish patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:889-94.
33. Wu AH. Genotype and phenotype concordance for pharmacogenetic tests through proficiency survey testing. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(9):1232-6.
34. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008;111(8):4106-12.
35. Lai S, Sandanaraj E, Jada SR, Kong MC, Lee LH, Goh BC, et al. Influence of APOE genotypes and VKORC1 haplotypes on warfarin dose requirements. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:260-64.
36. Reider MJ, Reiner AP, Rettie AE. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) tag SNPs have limited utility for predicting warfarin maintenance dose. *J Thromb Haemost* 2007;5:2227-34.
37. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *Engl J Med* 2013;12;369(24):2283-93.