خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۲ شماره ۴ زمستان ۹۴ (۳۴۶-۳۴۰)
مقاله پژوهشی

ارزیابی پلی‌مورفیسم‌های رایج ژن *CYP2C9* در بیماران تحت درمان با داروی وارفارین

فریبا راد[۱]، محسن حمیدپور[۲]، حبیب‌اله سعادت[۳]، بهزاد پوپک[۴]

چکیده

سابقه و هدف

امروزه وارفارین به طور وسیعی توسط پزشکان تجویز می‌شود. عوامل مختلفی هم‌چون سن، جنس، رژیم-غذایی، داروهای مصرفی و از همه مهمتر عوامل ژنتیکی در تعیین دوز وارفارین مؤثر می‌باشند. از عوامل مؤثر ژنتیکی می‌توان به سه آلل اصلی ژن *CYP2C9* اشاره نمود. با توجه به روند رو به پیشرفت بیماری قلبی، این مطالعه جهت ارزیابی پلی‌مورفیسم‌های رایج در بیماران تحت درمان با وارفارین انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه تجربی حاضر در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹در آزمایشگاه پیوند انجام گرفت. بیماران به دلایل مختلف از جمله مشکلات قلبی وارفارین دریافت می‌کردند. پلی‌مورفیسم‌های ژن *CYP2C9* به روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت یافته‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ۱۳ و آزمون آماری t-test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار انجام شده بود که ۴۷/۳٪ آن‌ها مؤنث و ۵۲/۷٪ آن‌ها مذکر بودند. فراوانی افراد با آلل 1*1* ، 2*1* ، 3*1* و 3*2* برای ژن *CYP2C9* به ترتیب ۶۸/۴۲٪ ، ۱۰/۵۲٪، ۱۸/۹۴٪ و ۲/۱٪ بود. دوز روزانه وارفارین مصرفی در افراد با آلل 1*1* بیشتر از افراد با آلل 2*1* ، 3*1* و 3*2* بود(p= ۰/۰۲ ؛ ۱/۵۷ ± ۴/۵۸ میلی‌گرم در روز).

نتیجه گیری

نتایج تحقیق نشان داد حضور پلی‌مورفیسم ژن *CYP2C9* اثر مهمی بر دوز وارفارین مورد نیاز برای حفظ INR در محدوده ۳-۲ دارد. در این مطالعه آلل 2*1* *CYP2C9* شایع‌ترین پلی‌مورفیسم‌های موجود بود ولی افراد با ژنوتیپ‌های 2*2* و 3*2* نیز وجود دارند که اهمیت نیاز به بررسی ژنوتیپ وارفارین را در جامعه ایرانی نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: **وارفارین، ژنتیک پلی‌مورفیسم، پروتئینCYP2C9 انسانی ، ویتامین K**

تاریخ دریافت : ۹۳/۱۲/۱۲
تاریخ پذیرش : ۹۴/ ۳/ ۳

۱- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ـ یاسوج ـ ایران
۲- PhD هماتولوژی ـ استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ ایران
۳- متخصص قلب و عروق ـ استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ مرکز تحقیقات قلب و عروق ـ بیمارستان شهید مدرس ـ تهران ـ ایران
۴- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی و بانک خون ـ استادیار دانشگاه آزاد اسلامی ـ واحد پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۹۳۹۵/۱۴۹۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

مقدمه

وارفـارین متـداول‌تـرین ضـد انعقـاد خـوراکی بـرای پیشگیری و درمان بیمـاری‌هـای ترومبوتیـک اسـت کـه در مواردی چون فیبریلاسیون دهلیزی، آریتمی قلبـی، بیمـاری دریچه قلب، جراحی‌های ارتوپدی و ترومبوفیلی به منظـور کاهش خطر ترومبوز مورد استفاده قـرار مـی‌گیـرد. تجـویز دوز مناسب وارفارین برای هر بیمار اهمیـت فراوانـی دارد زیرا مقادیر کمتر از دوز مورد نیـاز بیمـار منجـر بـه وقـوع ترومبوزهای تهدیدکننده حیات شده و مقادیر بـیش از حـد با خونریزی‌های جدی همراه خواهند بود. بررسی‌هـا نشـان داده‌اند که حدود ۱٪ بیماران دریافت کننده وارفارین در اثر مصرف دارو به خونریزی‌های شـدید دچـار شـده و فـوت می‌کنند، علاوه بر این به دنبـال مصـرف وارفـارین در ۱۵٪ بیماران خونریزی با درجات خفیف‌تر مشاهده می‌شـود(۳-۱).

امروزه برای تنظـیم دوز وارفـارین از آزمـایش PT-INR استفاده می‌شود که برای به حداقل رساندن عوارض دارویی وارفارین و نیز دستیابی به بهترین دوز درمانی و حفظ INR در محدوده ۲ تا ۳ بیماری‌های ترومبوتیک ضروری اسـت. براساس اکثر دستورالعمل‌هـا، دسـتیابی بـه INR هـدف بـه خصوص در هفته‌های اول درمان نیازمند تجـویز دوزهـای در حـدود ۵ میلـی‌گـرم در روز (دوز نزدیـک بـه دوز نگهداری) می‌باشد که پزشکان معالج با اندازه‌گیری متناوب PT-INR ، دوز مـورد نیـاز بیمـار را تنظـیم مـی‌کننـد. مطالعـه‌هـای مختلـف نشـان داده‌انـد تجـویز دوز ثابـت و مشخصی از وارفارین برای شروع درمـان در تمـام بیمـاران نیازمند وارفارین، منجر به مسمومیت دارویی در گروهی از بیماران شده و باعث عوارض خونریزی دهنـده مرگبـار بـه خصوص در هفته‌های اول درمـان مـی‌شـود. بررسـی‌هـای بیشتر نشان می‌دهد به غیر از عـواملی ماننـد سـن، جـنس، وزن، میزان تحرک و رژیم غذایی بیمار، ویژگی‌های ژنتیکی (پلی‌مورفیسم ژنی) نیز در پاسخ بیمار به دارو، نقش تعیـین کننده و بسیار مهمی دارند(۲، ۱).

وارفارین یک مخلوط راسمیک می‌باشد و از دو ایزومـر S و R به نسبت مساوی (R-Warfarin ۵۰٪ و S-Warfarin ۵۰٪) تشکیـل شـده است کـه قدرت S- وارفارین در مهار ویتـامین K ،۳ تـا ۵ مرتبـه بیشـتراز ایزومـر R وارفـارین می‌باشد، ولی حذف S وارفارین از بدن ۳ مرتبه سریع‌تـر از R وارفارین است. سیتوکروم P4502C9 ، آنزیم اصلی (بیش از ۹۰٪) جهـت متابولیسـم یـا تجزیـه کبـدی S- انـانتیومر وارفارین می‌باشد(۴-۲).

ژن *CYP2C9* بر روی کروموزوم ۱۰ در محل بازوی بلند (q23.23) قرار دارد که آلل‌های آن در فرد نرمال به صورت (*1*1) CYP2C9 شـناخته مـی‌شـود. محصـول ایـن ژن پروتئینـی بـا فعالیـت آنزیمـی بنـام سـیتوکروم P4502C9 می‌باشد. تحت تاثیر این آنزیم، S وارفارین به متابولیت‌های غیرفعال خود یعنی ۶- هیدروکسـی- S - وارفـارین و ۷- هیدروکسی- S - وارفارین تبدیل می‌شـود و بـدین طریـق سطح پلاسمایی آن را کاهش می‌دهد. چندین پلی‌مورفیسـم در ژن *CYP2C9* وجود دارد که بر میزان فعالیت آنزیم‌هـای متابولیزه کننده وارفارین اثر به سـزایی دارنـد. تنـوع در ژن *CYP2C9* در افراد سفید پوست قابل توجه بـوده(۱۳٪-۸٪) در حالی که در افرادی با تبار آسیایی و آفریقایی به نـدرت دیـده مـی‌شـود. در پلـی‌مورفیسـم جایگـاه ۴۳۰، تیمیـدین جـایگزین سـیتوزین شـده(rs ۱۷۹۹۸۵ ، C>T ۴۳۰) و بـه عنوان آلل CYP2C9*2 شناخته می‌شـود. ایـن جابـه‌جـایی نوکلئوتیدی سبب ایجاد پروتئینی می‌گـردد کـه در جایگـاه ۱۴۴ آن بـه جـای آرژنـین، سیسـتئین قـرار گرفتـه اسـت. پروتئین فعالیـت آنزیمـی کـاهش یافتـه دارد. فعالیـت ایـن پروتئین نسبت به فرم طبیعی خود در حالـت هتروزیگـوت ۲۰٪ و در حالت هموزیگـوت میـزان فعالیـت پـروتئین آن نسبت به فرم طبیعی خود ۵۰ ٪ کاهش می‌یابد(۷-۵).

در پلی مورفیسـم جایگـاه ۱۰۷۵ ، سـیتوزین جـایگزین آدنین شـده(rs ۱۰۵۷۹۱۰ ، A>C ۱۰۷۵) و بـه عنـوان آلـل CYP2C9 *3 شناخته می‌شود. در اثر این جـایگزینی، اسـید آمینه لوسین به جای اسید آمینه ایزولوسین در جایگـاه ۳۵۹ می‌نشیند که پروتئین اخیـر دارای فعالیـت آنزیمـی حـداقل بوده، میزان فعالیت آن نسبت به فرم طبیعی خود در حالـت هتروزیگوت ۱۰٪ کاهش می‌یابد. فراوانی این آلل در افـراد سفیدپوست ۱۰٪-۶٪ است. در صورتی که فـرد یـک آلـل CYP2C9*2 و CYP2C9*3 را هـم زمـان داشـته باشـد (هتروزیگوت باشد)، دوز روزانه وارفارین به ترتیب ۱۷٪ و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

۳۷٪ نسبت به زمانی که آلل طبیعی را به شکل هموزیگوت داشته باشد کاهش می‌یابد. در نتیجه در افراد حاوی آلل 2*3* عوارض خونریزی بیشتر از آلل 1* بوده و میزان دوز وارفارین کمتری نسبت به آلل 1* مورد نیاز است(۸).

زمانی که فرد به طور هم زمان آلل‌های 2* و 3* را داشته باشد، دوز وارفارین مورد نیاز بسیار پایین‌تر از میزانی است که فرد هر یک از این آلل‌ها را به تنهایی داشته باشد. بیماران بر اساس این پلی‌مورفیسم‌ها در سه گروه متابولیزه کننده طبیعی، (با آلل CYP2C9*1)، کند (با آلل CYP2C9*2) و بسیار کند (با آلل CYP2C9*3) قرار می‌گیرند. سطح وارفارین در خون بیماران متابولیزه کننده کند و بسیار کند با همان دوز معمول، بالاتر از بیماران طبیعی است به همین جهت این افراد مستعد به خونریزی با شدت مختلف می‌باشند که ممکن است خطرناک بوده یا حتی منجر به مرگ شود(۹، ۸). باتوجه به روند رو به پیشرفت بیماری قلبی وعوارض ناشی از تزریق دوز نامناسب دارو و هم چنین جهت پی‌بردن به پلی‌مورفیسم‌های شایع در این بیماران، این تحقیق انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی بر روی ۱۰۰ بیمار که به بیمارستان مدرس تهران مراجعه کردند، انجام شد(۵ بیمار به دلیل عدم اطلاع کافی از سوابق دموگرافی و بالینی خود از مطالعه خارج شدند). معیار ورود به این مطالعه مصرف داروی وارفارین بود. در ابتدای ورود، از بیماران فرم رضایت نامه کتبی گرفته شد سپس پرسش‌نامه مطالعه تکمیل گردید. پس از تکمیل فرم، جهت انجام آزمایش، ۵ mL خون محیطی (ضد انعقاد EDTA-K2) جمع‌آوری شد. لوله‌ها به آزمایشگاه منتقل و در آن جا لایه بافی‌کوت جدا شده و DNA با استفاده از کیت شرکت فرمنتاز طبق دستورالعمل کیت استخراج گردید. سپس برای اطمینان از کیفیت DNA استخراج شده، DNA کنترل کیفی شده و به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای ژن بتا گلوبین از نظر سلامت (Integrity) DNA چک شد. PCR به طور عمومی با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر که شامل ۱۰۰ نانوگرم DNA ، ۱ میکرولیتر از هر آغازگر، ۲/۵ میکرولیتر بافر X ۱۰ ، ۲/۵ میکرولیتر $MgCl_2$ ، ۰/۵ میکرولیتر dNTPs و ۱ واحد از آنزیم پلیمراز Taq انجام شد(جدول ۱).

جدول ۱: شرایط انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

تکرار	زمان	دما(درجه سانتی‌گراد)
۱ سیکل	۵ دقیقه	۹۵
	۳۰ ثانیه	۹۵
۲۵ سیکل	۳۰ ثانیه	۵۵
	۲۰ ثانیه	۷۲
۱ سیکل	۸ دقیقه	۷۲

سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR ، با ۱۰ واحد از آنزیم اندونوکلئاز AvaII برای CYP2C9*2 در یک واکنش ۲۵ میکرولیتری در ۳۷ درجه سانتی‌گراد ، با ۱۰ واحد آنزیم اندونوکلئاز AvaIII برای CYP2C9*3 در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و هم چنین با ۱۰ واحد آنزیم Kpn1 برای CYP2C9*3 در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شب هضم شد. محصولات PCR هضم آنزیمی شده روی ژل پلی‌آکریل آمید۶٪ از هم جدا شدند(جدول ۲).

جدول ۲: محصولات PCR هضم آنزیمی شده

آلل	آنزیم	PCR قطعه	قطعه نرمال	قطعه جهش نرمال
CYP2C9*2	AvaII	۶۹۰	۱۶۹+۵۲۱	۶۹۰
CYP2C9*3	AvaIII	۱۶۶	۱۱۲+۲۹	۳۱+۱۴۴
CYP2C9*3	Kpn1	۱۶۶	۱۶۶	۱۳۵

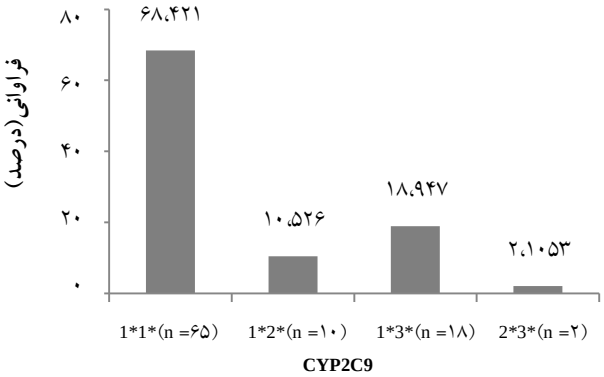
پس از تکمیل اطلاعات بیماران، یافته‌های آزمایشگاهی و پرسشنامه وارد نرم‌افزار SPSS ۱۳ شد و آنالیز آماری صورت گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مصرف کننده وارفارین که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انجام شد. میانگین سن

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

در بیماران ۶۱/۳ سال (از ۳۵ سال تا ۸۴ سال) بود. ۴۷/۳٪ از بیماران مؤنث و ۵۲/۷٪ مذکر بودند. میانگین وزن در این گروه ۶۸/۸ کیلوگرم (۴۰ تا ۱۱۸کیلوگرم) بود. بیماران به دلایل گوناگون(۱۰٪ به دلیل فشار خون بالا، ۱۴٪ آریتمی قلبی، ۲۲٪ تعویض دریچه قلب، ۱۰٪ به دلیل سکته مغزی و قلبی، ۴٪ به دلیل فیبروز دهلیزی، ۱۴٪ فشار خون و سکته قلبی و ۲۶٪ به دلیل سایر مشکلات قلبی) وارفارین مصرف می‌کردند. بر اساس این مطالعه، سن بر دوز وارفارین تاثیر قابل توجهی نداشت.



نمودار ۱: درصد فراوانی آلل‌های ژن CYP2C9 در بیماران تحت مطالعه

جدول ۳: میانگین وارفارین مصرفی در افراد مورد مطالعه با ژنوتیپ CYP2C9

ژنوتیپ CYP2C9	دوز وارفارین (میلی‌گرم/روز)	میانگین INR
*1*1	۴/۵۸ ± ۱/۵۷	۲/۲۵
*1*2	۲/۹ ± ۱/۴۸	۲/۵۱
*1*3	۲/۷۲ ± ۱/۲۶	۲/۵۷
*2*3	۲/۶۵ ± ۰/۶۷	۲/۵

در بیماران تحت مطالعه، فراوانی افراد با آلل طبیعی 1*1*، 2*1*، 3*1* و 3*2* برای ژن *CYP2C9* به ترتیب ۶۸/۴۲٪، ۱۰/۵۲٪، ۱۸/۹۴٪ و ۲/۱٪ می‌باشد(نمودار۱). با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۳ ، میانگین وارفارین مصرفی در افراد با ژنوتیپ *CYP2C9* ، مشخص شد(جدول ۳). دوز وارفارین مصرفی در افراد با آلل طبیعی 1*1* و 2*1* بیشتر از افراد با آلل 3*1* بود.

بحث

وارفارین رایج‌ترین داروی مورد استفاده برای پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوتیک است. سالانه افراد زیادی کاندید دریافت وارفارین به دلایلی چون فیبریلاسیون دهلیزی، آریتمی قلبی، بیماری دریچه قلب، ترومبوفیلی و غیره می‌باشند(۱۰، ۱).

همان طور که مصرف دوز مناسب وارفارین می‌تواند کمک‌کننده باشد، دوز نامناسب آن نیز می‌تواند عوارض ناخواسته‌ای را در پی داشته باشد. بنابراین تعیین دوز مناسب و پایش آن و هم چنین یافتن فاکتورهای خطر مؤثر برای هر بیمار، اهمیت فراوانی دارد. اگر چه سن، جنس، وزن، سابقه بیماری و بعضی از داروها از فاکتورهای مؤثر بر دوز مورد نیاز وارفارین می‌باشند اما امروزه نقش ژنتیک بسیار مطرح است(۱۱، ۱۰).

هم اکنون در بسیاری از کشورها بررسی‌های مولکولی ژن *CYP2C9* به عنوان بیومارکری جهت تجویز دوز مناسب وارفارین و کاهش زمان رسیدن به دوز هدف و در نتیجه کاهش عوارض ناخواسته دارو، کاربرد دارد که این امر خود سبب کاهش مدت زمان بستری بیماران در بیمارستان و در نتیجه کاهش هزینه درمان می‌شود.

مطالعه حاضر سه پلی‌مورفیسم مهم ژن *CYP2C9* را مورد بررسی قرار داد که اهمیت پلی‌مورفیسم‌های مذکور و نیز نتایج سایر مطالعه‌ها با تفصیل بیشتر به شرح زیر می‌باشد:

بر اساس این مطالعه، سن بیماران بر دوز وارفارین مورد نیاز تاثیر قابل توجهی نداشت.

در مطالعه حاضر فراوانی افراد با آلل طبیعی 1*1* ۶۸/۴۲٪ ، 2*1* ۱۰/۵۲٪ ، 3*1* ۱۸/۹۴٪ و با آلل 3*2* ۲/۱٪ بود که نشان می‌دهد آلل طبیعی1*1* در جمعیت ایرانی هم چون سایر نژادها فراوان‌ترین آلل بوده ولی بر خلاف بیماران چینی، کره‌ای، ژاپنی و مالزیایی که تنها آلل موتانت 3* را دارا می‌باشند و فاقد آلل موتانت 2* هستند، در جمعیت ایرانی هر دو آلل موتانت 3* و 2* حضور دارد که نشان‌دهنده تنوع بیشتر ژن *CYP2C9* در جمعیت ایرانی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

می‌باشد(۱۵-۱۲).

در جمعیت مورد مطالعه حاضر، آلل 3* از 2* شایع‌تر بوده در حالی که مطالعه‌های انجام شده در جمعیت‌های ایتالیایی، بریتانیایی، هلندی، آمریکایی-آفریقایی، ترکیه‌ای و اتیوپی، نشان دادند که آلل موتانت 2* شایع‌تر از 3* است. در این جمعیت‌ها، جامعه مورد بررسی ۱۸۴ نفر تا ۱۱۲۲ نفر بودند. جامعه مورد بررسی در مطالعه حاضر ۱۰۰ بیمار می‌باشد پس با توجه به این که آلل طبیعی، شایع‌ترین آلل در جوامع گوناگون می‌باشد و تعداد بیماران از نظر آلل موتانت نسبت به آلل طبیعی کمتر است، در جمعیت ایرانی جهت پی‌بردن به شایع‌ترین آلل موتانت CYP2C9 نیاز به جامعه آماری بزرگتری است.

در این مطالعه مشخص شد، برای حفظ INR در محدوده ۳-۲ در بیماران با آلل طبیعی 1*1* و 2*1* ، دوز بالاتری از وارفارین نسبت به افراد با آلل 3*1* و 3*2* مورد نیاز می‌باشد که این یافته با بسیاری از مطالعه‌ها در جمعیت‌های دیگر که نشان می‌دهند پلی‌مورفیسم ژن *CYP2C9* دوز روزانه وارفارین را نسبت به آلل طبیعی آن کاهش می‌دهد، هم‌خوانی دارد و برخلاف مطالعه‌های انجام شده در افراد هندی و سنگاپوری که نشان دادند پلی‌مورفیسم ژن *CYP2C9* در تعیین دوز وارفارین مورد نیاز بی‌تاثیر می‌باشد، نشان داد که این پلی‌مورفیسم‌ها در تعیین دوز وارفارین مصرفی مهم هستند(۲۱-۱۶).

از مطالعه فوق چنین نتیجه‌گیری می‌شود که فراوان‌ترین پلی‌مورفیسم در جمعیت مورد مطالعه 1*1* می‌باشد. ژنوتیپ ژن *CYP2C9* در تعیین دوز وارفارین مورد نیاز بیماران مؤثر است و می‌توان از ژن *CYP2C9* به عنوان بیومارکر جهت تعیین دوز وارفارین استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

از مطالعه فوق چنین نتیجه‌گیری می‌شود که فراوان‌ترین پلی‌مورفیسم در جمیعیت مورد مطالعه 1*1* می‌باشد. ژنوتیپ ژن *CYP2C9* در تعیین دوز وارفارین مورد نیاز بیماران مؤثر است و می‌توان از *CYP2C9* به عنوان بیومارکر جهت تعیین دوز وارفارین استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند که ما را در انجام امور یاری نمودند، تشکر می‌نماییم.

References :

1- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353(9154): 717-9.
2- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, *et al*. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001; 119(1 Suppl): 8S-21S.
3- Wen M, Lee M, Chen J, Chuang H, Lu L, Chen CH, *et al*. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. Clin Pharmacol Ther 2008; 84(1): 83-9.
4- Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, Glurich I, Schmelzer JR, Yale SH, *et al*. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. Clin Med Res 2007; 5(1): 8-16.
5- Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. Pharmacogenetics 1996; 6(5): 429-39.
6- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41(1): 815-50.
7- Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65(4): 365-75.
8- Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, *et al*. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. Blood 2008; 112(4): 1022-7.
9- Teichert M, Eijgelsheim M, Uitterlinden AG, Buhre PN, Hofman A, De Smet PA, *et al*. Dependency of phenprocoumon dosage on polymorphisms in the VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 genes. Pharmacogenet Genomics 2011; 21(1): 26-34.
10- D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: pharmacogenetics: relationship between genetic and non-genetic factors. Blood Rev 2008; 22(3): 127-40.
11- Voora D, Eby C, Linder MW, Milligan PE, Bukaveckas BL, McLeod HL, *et al*. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. Thromb Haemost 2005; 93(4): 700-5.
12- Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63(12): 1135-41.
13- Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, Muszkat M, Kim RB, Kashima T, *et al*. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients. Clin Pharmacol Ther 2003; 73(3): 253-63.
14- Kim HS, Lee SS, Oh M, Jang YJ, Kim EY, Han IY, *et al*. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement. Pharmacogenet Genomics 2009; 19(2): 103-12.
15- Ngow HA, Wan KW, Teh L, Lee W, Harun R, Ismail R, *et al*. CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. Singapore Med J 2009; 50(5): 490-3.
16- Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, Romano S, Federici G, Novelli G. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians. Pharmacogenomics 2007; 50(5): 490-3.
17- Oner Ozgon G, Langaee T, Feng H, Buyru N, Ulutin T, Hatemi A, *et al*. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms are associated with warfarin dose requirements in Turkish patients. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(9): 889-94.
18- 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(4): 346-55.
19- Zhao F, Loke C, Rankin SC, Guo JY, Lee HS, Wu TS, *et al*. Novel CYP2C9 genetic variants in asian subjects and their influence on maintenance warfarin dose. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(3): 210-9.
20- Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, *et al*. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. Clin Pharmacol Ther 2007; 83(2): 312-21.
21- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. Clin Pharmacol Ther 2011; 90(4): 625-9.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2016; 12(4): 340-346

Original Article

Evaluation of common polymorphism of CYP2C9 in Warfarin-treated patients

Rad F.[1], Hamidpour M.[2], Saadat H.[3], Poopak B.[4]

[1]*Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran*
[2]*Faculty of Allied Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3]*Cardio-Vascular Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[4]*School of Allied Medicine, Medical Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Warfarin and other anticoagulant medications like Coumadin are widely prescribed by physicians to prevent ischemic events. A variety of factors such as sex, age and weight can affect warfarin dosage requirements. A clinical effect of warfarin depends on highly polymorphic drug-metabolizing (CYP2C9) enzymes. The objective of this study was to investigate the impact of CYP2C9*2, CYP2C9*3 polymorphisms on the variability of warfarin dosage requirements in Iranian population that were under warfarin therapy for different reasons.

Materials and Methods

The study included 100 patients with the mean age of 61.3 years. The restriction fragment length polymorphism method was used to identify polymorphisms of CYP2C9 (*1, *2, *3) in Iranian patients with ischemic heart disease in Peyvand Laboratory.

Results

Two-thirds (68.42%) of the patients had the wild-type (WT) CYP2C9*1*1 genotype; 10.53%, 18.95%, and 2.1% of the patients had CYP2C9 *1*2, *1*3, and *2*3 genotype, respectively. WT CYP2C9*1*1 genotype was associated with a higher daily warfarin dosage (4.58 ± 1.57 mg/day; p= 0.02) as compared to other CYP2C9 genotypes.

Conclusions

The Iranian study sample is characterized by high frequency *1*1 genotypes that determine a higher warfarin-loading dose. Analysis of CYP2C9 gene variants allows the prediction of warfarin dosage. These results can be used to individualize treatment with warfarin in Iranian patients.

Key words: Warfarin, Genetic Polymorphism, CYP2C9 protein، human, Vitamin K

Received: 3 Mar 2015
Accepted: 24 May 2015

Correspondence: Poopak B., PhD of Hematology. Assistant Professor of School of Allied Medicine, Medical Branch of Islamic Azad University.
P.O.Box: 19395-1495, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22257438; Fax: (+9821) 22257438
E-mail: *bpoopak@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-16]