

Warfarin Intoksikasyonu Vakalarında Rutin Olarak Warfarin Gen Polimorfizmi Analizi Yapalım Mı?

Should we Routinely Screen Warfarin Gene Polymorphism in Patients with Warfarin Intoxication?

Enes Elvin Gül, Halil İbrahim Erdoğan, Mehmet Yazıcı
Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Genetik polimorfizmler bireyin farmakolojik ajanlara cevabını etkilerler. Warfarin dar bir terapötik aralığa sahiptir ve ilaç doz ayarlanması bireylere göre değişmektedir. Yetersiz doz tromboembolizmden korumayabilir ve aşırı doz ise kanama riskini arttırabilir. Giderek artan veriler özellikle CYP2C9 (sitokrom P450 oksidaz sisteminin bir üyesi) ve vitamin K epoksit redüktaz kompleks subünit 1 (VKORC1) geninin genetik varyasyonlarının warfarin dozunu önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Biz bu makalede mitral kapak replasmanı uygulanmış olan hastada sık gelişen warfarin toksisitesinin sebebinin genetik mutasyonlara bağlı olabileceğini sunmaya çalıştık.

(JAEM 2011 doi:10.5152/jaem.2011.075)

Anahtar kelimeler: Warfarin, genetik, CYP2C9, VKORC1

Alındığı Tarih: 22.02.2011

Kabul Tarihi: 23.03.2011

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 25.10.2011

Abstract

Genetic polymorphisms can affect an individual's response to the pharmacologic agents. Warfarin has a narrow therapeutic range and dose arrangement may vary individually. An insufficient dose may fail to prevent thromboembolism and an overdose may increase the risk of bleeding. Increasing evidence suggests that genetic variation of CYP2C9 and VKORC1 greatly influences the effective warfarin dose. In the present case report, we report a case of frequently occurring warfarin toxicity as a cause of genetic mutation in a patient with mitral valve replacement. (JAEM 2011 doi:10.5152/jaem.2011.075)

Key words: Warfarin, genetic, CYP2C9, VKORC1

Received: 22.02.2011

Accepted: 23.03.2011

Available Online Date: 25.10.2011

Olgu Sunumu

Kırkbeş yaşında bayan hasta burun kanaması nedeni ile Kardiyoloji kliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde bir sene önce mitral kapak replasmanı öyküsü mevcuttu ve bu nedenle hastaya warfarin (5 mg/gün) başlanmıştı. Hasta sık-sık gelişen warfarin toksisitesi nedeniyle farklı kliniklerde takip ediliyordu. Kliniğimize başvurusunda INR (International Normalized Ratio) değeri 8.9 olan hasta warfarin toksisitesi nedeniyle yatırıldı. Aktif kanaması olmayan hastaya 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) verildi. TDP sonrası INR değeri 3.5'lere kadar geriledi. Takibinde INR: 2.3 olan hastaya tekrar 2.5 mg warfarin başlandı ve önerilerle taburcu edildi. Bir hafta sonra hasta aktif burun kanaması nedeniyle Acil Servise başvurdu ve yapılan tetkikler sonucunda INR: 14.7 gelmesi üzerine kliniğimize tekrar warfarin toksisitesi nedeniyle yatırıldı. Aktif kanaması olan hastaya 20 mg intravenöz K-vitami ve 2Ü TDP verildi. Kontrol INR değeri 3.07 geldi ve aktif kanama şikayeti geriledi. Sık-sık warfarin toksisitesi gelişen hastada warfarin doz ayarlanması için warfarin gen polimorfizmi çalıştırıldı. Yapılan moleküler genetik analiz sonucunda CYP2C9*2

C430T bölgesinde heterozigot formda ve VKORC1 C1173T ve G1639A bölgesinde homozigot formda mutasyonlar tespit edildi. Warfarin direnci ve sensitivite artışı tespit edilen hastaya haftada 2 gün çeyrek dozda warfarin önerilerek 1 hafta sonra INR kontrolüne gelmesi önerilerek taburcu edildi.

Tartışma

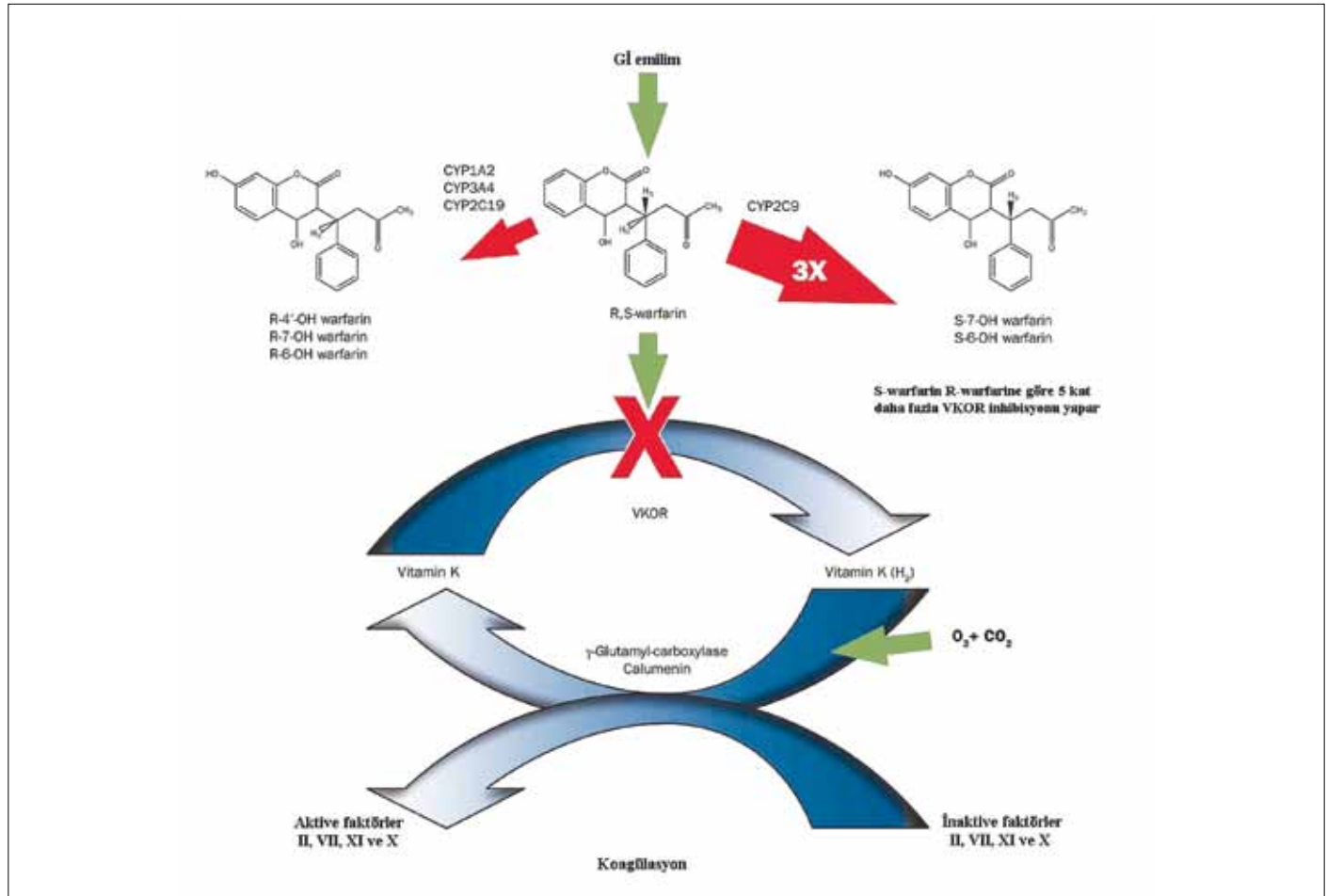
Warfarin VKORC1 geni tarafından kodlanan vitamin K epoksit redüktazın (VKOR) spesifik inhibitörüdür. Warfarin antikoagülan etkilerini epoksit formundan indirgenmiş K vitamini üretimde VKORC1'in yeterliliğini önleyerek gösterir. VKORC1'deki fonksiyonel anormallikler kumarin-tipi antikoagülan ilaçlara direnç (warfarin direnci) olarak da bilinir (1, 2). Ayrıca VKORC1'deki mutasyon sonucunda K-vitamini hidroksillenerek aktif hale dönemez ve koagülasyon oluşmaz. VKORC1'deki genetik polimorfizmler warfarin dozunu açıkça etkilemekte ve istenmeyen kanama olaylarına yol açmaktadır (3). Bu konuda yapılmış olan çalışma 110 hastada warfarin tedavisi altındaki ciddi kanama atakları ile benzer tedaviyi almakta olan

ve kanaması olmayan 220 kontrol olgusunun verileri karşılaştırılmıştır. Olgular spesifik olarak VKORC1 C1173T polimorfizmi yönünden incelenmiş ve mevcut mutasyonu olan hastalarda kanama riskinde artış gözlenmiştir. Bu çalışmada kumarin türevleri kullanılmıştır (4).

Warfarin R- ve S-enantiomerlerin birebir karışımıdır ve karaciğerde sitokrom enzimleri tarafından metabolize olmaktadır. Sabit koşullarda S-warfarin antikoagülan cevabın %60-70'ini, R-enantiomer ise %30-40'ını oluşturur. S-warfarin primer olarak CYP2C9 tarafından, R-warfarin ise CYP3A4, 1A2 ve 1A1 tarafından metabolize edilir. CYP2C9, 3A4, 1A2 ve 1A1'in genetik varyasyonları potansiyel olarak etkili warfarin dozunda bireysel sapmalara yol açar ve bu sitokromlar içinde en yaygın olarak üzerinde çalışılan izomer CYP2C9'dur (5). CYP2C9'un şimdiye kadar 50'den fazla varyantı tanımlanmış olup en sık görülen iki varyant, CYP2C9*2 ve CYP2C9*3, warfarin dozuna etkileri yönünden önemlidir (3). CYP2C9 genotipi ile antikoagülasyon durumu veya kanama arasındaki direkt ilişki ilk kez Higashi ve ark. (6) tarafından rapor edilmiştir. Daha sonra sistematik bir meta-analizde CYP2C9*2 veya CYP2C9*3 alleli olan hastalarda daha düşük warfarin idame dozuna ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (7).

Bizim vakamıza gelince, hastamızda hem CYP2C9*2 C430T bölgesinde, hemde VKORC1 C1173 T ve G1639A bölgelerinde mutasyonlar tespit edilmiştir. Yani hastamızda hem metabolizmada, hemde K-vitami aktivasyonunda bozukluk olduğu için kanamaya meyil olmuştur. Hastamızda kanamanın büyük olasılıkla iki sebebi vardır. İlk olarak, CYP2C9'daki mutasyon warfarinin inaktive olamamasına ve sonucunda kanamaya sebep olmuştur. İkincisi ise, VKORC1'deki mutasyon sonucunda K-vitaminin hidroksillenerek aktif hale dönmesindeki bozukluk koagülasyon oluşmasını inhibe ederek kanamaya sebep olmuştur. Her iki metabolizma yolağındaki mutasyon kanama riskini arttırmış ve hastamızda sık-sık warfarin toksisitesi yaparak kanamaya sebep olmuştur. Bu durumda hastaya yapılacak olan tek uygulama warfarin dozunda ciddi reduksiyon yapılmasıdır (3). Warfarin metabolizması ve gen polimorfizmini iyi anlamak için şematik olarak resim çizilmiştir (Şekil 1).

Sonuç olarak, biz bu vakada sık-sık warfarin toksisitesine sekonder kanama oluşan protez kapak hastasında genetik polimorfizm çalışılması gerektiğini ve sonucuna göre warfarin dozunda ayarlanma yapılması gerektiğini vurguladık. Benzer durumlarla karşılaşan meslektaşlarımızda warfarin polimorfizm analizi yapılmasını kuvvetle öneriyoruz.



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı warfarin tarafından inhibe edilmektedir. Warfarinin iki enantiomeri (R-warfarin ve S-warfarin) mevcut olup %93 oranda gastrointestinal (GI) traktan emilmektedir. Warfarin karaciğerde sitokromlar tarafından (sıklıkla CYP2C9) metabolize edilir. CYP2C9 selektif olarak S-warfarini hidroksilasyona uğratarak inaktif metabolitlere dönüştürür. Sitokrom P450'nin diğer izomerleri olan 1A2, 3A4, ve 2C19 selektif olarak R-warfarini hidroksilasyona uğratarak inaktif metabolitlere dönüştürür. S-warfarin R-warfarine göre 3 kat daha fazla metabolize olmaktadır. Vitamin K epoksid redüktaz (VKOR) enzimi K-vitami hidroksile ederek aktif K-vitamine (Vit-K(H₂)) çevirmektedir. Aktive K-vitami inaktif koagülasyon faktörlerini (faktör II, VII, XI ve X) karboksilasyona uğratarak aktive etmektedir. Ayrıca S-warfarin vitamin K epoksid redüktazı (VKOR) R-warfarine göre 5 kat daha potent inhibe etmektedir

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008; 22: 127-40. [\[CrossRef\]](#)
2. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 45-51. [\[CrossRef\]](#)
3. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007; 120: 1-10.
4. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005; 2: e312. [\[CrossRef\]](#)
5. Redman AR. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 235-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97-104. [\[CrossRef\]](#)