Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 33, No. 2, Summer 2023 ORIGINAL ARTICLE

Association between genes polymorphisms in *CYP4F2 (rs2108622), VKORC1 (rs9923231,rs2884737), CYP2C9*2 (rs1799853)* for required therapeutic dose of warfarin in patients referred to cardiovascular centers in Tehran Province

Shahrzad Zahedifar[1], Shirin Ghadami[2], Maryam Eslami[3,4] , Mahmoud Tavalaie[5], Mahdi Afshari[6]

[1] MSc Student, Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[2]Assistant Professor, Medical Genetics Center of Hajar hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[4]Assistant Professor, Applied Biotechnology Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[5] Professor, Medical Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[6] Associate Professor, Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]

[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

Abstract

Background: Warfarin is the most commonly prescribed anticoagulant drug for treating thromboembolic events. There is a variation in dose requirements for each individual due to nongenetic factors and gene polymorphisms. In this study, we performed Tetra-ARMS PCR molecular technique in order to investigate the association between 5 gene polymorphisms and patient characteristics with warfarin dose requirements in all Iranian ethnic groups.

Materials and methods: This study was done on 68 Iranian patients on warfarin treatment who attended the cardiovascular centers in Tehran Province for regular INR monitoring. Genotyping of VKORC1 (rs9923231 and rs2884737), CYP4F2, and CYP2C9*3 were performed using Tetra-Arms-PCR and conventional PCR was done for the detection of CYP2C9*2 (rs1799853) SNP. Multiple regression model was performed for statistical analyses and $P<0.05$ was considered as the significance level.

Results: Of 5 SNPs, VKORC1 rs9923231, CYP2C9*2, and CYP2C9*3 variants alleles had a significantly lower mean warfarin daily dose compared with the wild-type genotypes, whereas no significant association was seen between VKORC1 rs288473710, CYP4F2, and warfarin maintenance doses. Furthermore, despite a significant association between patients' age and warfarin dose ($p=0.021$), it was not statistically significant for other demographic characteristics.

Conclusion: It can be concluded that VKORC1 rs9923231, CYP2C9*2, and CYP2C9*3 gene polymorphisms and patients' age had a significant effect on warfarin dose. The new warfarin-dosing algorithm was developed based on VKORC1 rs9923231, CYP2C9*2, and CYP2C9*3 genotypes for predicting the required dose of warfarin.

Keywords: *Warfarin, VKORC1, CYP2C9, CYP4F2.*

Cited as: Zahedifar SH, Ghadami SH, Eslami M, Tavalaie M, Afshari M. Association between Genes Polymorphisms in CYP4F2 (rs2108622), VKORC1 (rs9923231,rs2884737), CYP2C9*2 (rs1799853) for Required Therapeutic Dose of Warfarin in Patients Referred to Cardiovascular Centers in Tehran Province. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2023; 33(2): **151-161.**

Correspondence to: Shirin Ghadami, Maryam Eslami
Tel: *+989128757280*
E-mail: sghadami2020@gmail.com- drmaryam.eslami2020@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2251-9690- 0000-0002-9703-3890
Received: 8 Oct 2022; **Accepted:** 18 Jan 2023

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۳، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲، صفحات ۱۵۱ تا ۱۶۱

Original Article

تعیین ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن‌های *CYP4F2 ,(rs1799853) CYP2C9*2* , *(rs2108622) VKORC1 (rs9923231,rs2884737)* با میزان دز درمانی داروی وارفارین مورد نیاز در بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب و عروق استان تهران

شهرزاد زاهدی فر[۱]، شیرین قدمی[۲]، مریم اسلامی[۳،۴]، محمود تولایی[۵]، مهدی افشاری[۶]

[۱] کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
[۲] استادیار، مرکز ژنتیک بیمارستان هاجر(س)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران
[۳] استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
[۴] استادیار، مرکز تحقیقات زیست فناوری کاربردی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
[۵] استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران
[۶] دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زابل، زابل

چکیده

سابقه و هدف: *وارفارین متداول‌ترین داروی ضدانعقادی در درمان و پیشگیری از حوادث ترومبوآمبولی است. با توجه به عوامل ژنتیکی و محیطی، دوز متفاوت وارفارین تجویز می‌شود. در این مطالعه با استفاده از تکنیک مولکولی Tetra-ARMS پنج پلی‌مورفیسم مهم در تمام اقوام ایرانی بررسی شد و ارتباط آنها و مشخصات دموگرافیک بیماران با دوز درمانی وارفارین جهت تجویز دوز مناسب دارو ارزیابی شد.*

روش بررسی: *۶۸ بیمار قلبی تحت درمان با وارفارین که به مراکز قلبی عروقی استان تهران مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. برای ژنوتایپینگ پلی‌مورفیسم‌های VKORC1(rs9923231, rs2884737) و CYP4F2 و CYP2C9*3 از Tetra-Arms-PCR و جهت ژنوتایپینگ پلی‌مورفیسم ژن CYP2C9*2 از Conventional-PCR استفاده شد.*

یافته‌ها: *از ۵ SNP مورد بررسی، بیماران حامل الل A در VKORC1 rs9923231، الل T در CYP2C9*2 و الل C در CYP2C9*3 به میزان متوسط دوز روزانه وارفارین پایین‌تری نیاز داشتند. ارتباط معنی‌داری بین دوز ثابت روزانه وارفارین با سن بیماران وجود داشت (p=۰/۰۲۱).*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که در بیماران قلبی تحت درمان با داروی وارفارین، در نظر گرفتن پلی‌مورفیسم های VKORC1 rs9923231، CYP2C9*2 و CYP2C9*3 در کنار اطلاعات دموگرافیک به ویژه سن در تجویز دور مناسب وارفارین مفید است و این نیز به نوبه خود عوارض ناشی از مصرف میزان نامناسب وارفارین را کاهش خواهد داد.*

واژگان کلیدی: *وارفارین، VKORC1، CYP2C9، CYP4F2.*

مقدمه

وارفارین وسیع الطیف‌ترین داروی ضد انعقاد خوارکی است و میزان دوزاژ مورد نیاز در بین افراد مختلف، تحت تاثیر چندین عامل از قبیل نحوه تغذیه، وزن، استعمال دخانیات، تغییرات فارماکوکنتیک، فارماکودینامیک و سایر موارد متغیر است. این امر حتی در یک فرد در شرایط فیزیولوژیکی مختلف نیز متفاوت است. با توجه به این که تغییرات دوزاژ در بین افراد مختلف متفاوت است و بیماران را مستعد خونریزی های خطرناک می‌کند، تنظیم دوزاژ مورد نیاز برای درمان با وارفارین همواره با چالش همراه است. بنابراین تعیین دوزاژ وارفارین برای هر بیمار باید به

آدرس نویسنده مسئول: تهران، مرکز ژنتیک بیمارستان هاجر(س)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش&گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، شیرین قدمی، مریم اسلامی(**email**: sghadami2020@gmail.com- drmaryam.eslami2020@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0003-2251-9690- 0000-0002-9703-3890
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۷/۱۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

صورت فردی و با توجه به غربالگری دقیق INR (International Normalized Ratio) انجام شود (۱). مدیریت وارفارین برای درمان به چندین علت از جمله نیاز به تعیین دوز ایمن و موثر در طی مرحله اولیه درمان و این واقعیت که دوزها باید برای جبران تغییر در وزن، رژیم غذایی، وضعیت بیماری، استفاده همزمان از سایر داروها و عوامل ژنتیکی بیماران تنظیم شود، چالش برانگیز است. وارفارین یکی از مشتقات کومارین‌ها به شمار می‌رود. آنزیم ردوکتاز آپوکسید ویتامین K مسئول بازگرداندن ویتامین K آپوکسید به ویتامین K هیدروکینون می شود که به عنوان کوفاکتور اصلی در گاما کربوکسیلاسیون عوامل انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ نقشی اساسی دارد (۲).

الگوریتم سنتی تعیین میزان دوز وارفارین براساس آزمون و خطا پس از دوز اولیه است (۵ یا ۱۰ میلی گرم در قفقازی‌ها و ۳/۵ میلی گرم در آسیایی‌ها) که به دست آوردن دوز پایدار چندین هفته زمان می‌برد (۶-۳). معمولا پزشک، مقدار دوز وارفارین را بر اساس نتایج آزمایش INR و تجربه خویش تعیین می‌کند، اما به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی (Genetic Variability) میان افراد، تعیین دوز وارفارین معمولا پیچیده و غیرقابل پیش بینی است (۱, ۷, ۸). مطالعات اخیر نشان داده است که پلی مورفیسم ژن-های VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex1)، CYP2C9 (Cytochrome P450 2C9)، CYP4F2 (Cytochrome P450 4F2) و GGCX و EPHX1 می‌تواند به طور قابل توجهی بر دوز وارفارین تأثیر بگذارد (۱۳-۹). بنابراین برای تخمین دوز وارفارین در بزرگسالان استفاده می شوند. در مطالعه-ای در سال ۲۰۱۹ Henderson و همکارانش به بررسی تأثیر واریانت های شناخته شده CYP2C9, VKORC1, GGCX, CYP4F2 و CYP4F11 بر دوز مورد نیاز وارفارین جهت رسیدن به دوز درمانی مناسب در جمعیت آمریکایی-هندی و بومی آلاسکا پرداختند. نتایج نشان داد که ژنوتیپ‌های ژن VKORC1 درصد بالاتری از تغییرات دوز را در جمعیت آمریکایی-هندی نسبت به جمعیت جهانی به دنبال دارند و ژنوتیپ‌های G-1639A و 1173T با کاهش دوز ۱/۷ میلی‌گرم در روز مرتبط بودند. همچنین، وجود یک پروتکل ژنتیکی و پنل پزشکی شخصی استاندارد برای این دارو در کشور در این مطالعه ما واریانت جدید CYP2C9 N218I به طور معنی‌داری نیاز به دوز مصرفی را کاهش می‌دهد (کاهش ۱/۱ میلی‌گرم در روز نسبت به دوز مرجع) (۱۴). تاکنون تنها تاثیر سه ژنوتیپ CYP2C9*2 (C430T = rs1799853)، (1075A>C= rs1057910) CYP2C9*3 و (−1639 G>A=rs9923231) VKORC1 به عنوان ژنوتیپ های موثر در متابولیسم وارفارین مطرح شده است و با توجه به تغییرات میزان دوراژ وارفارین در جمعیت‌های مختلف، ما در این پروژه برای اولین بار در ایران با قرار دادن تمام اقوام ایرانی در جمعیت هدف خود، علاوه بر این سه ژنوتیپ شایع مذکور، ۲ ژنوتیپ CYP4F2 (rs2108622) و VKORC1 (rs2884737) را نیز مورد مطالعه قرار می‌دهیم. دلیلی که در این تحقیق دو ژنوتیپ مشخص ژن‌های CYP2C9 و VKORC1(rs9923231) علاوه بر CYP4F2 و VKORC1(rs2884737)مورد سوال بررسی می‌شوند آن است که در نتیجه گیری نهایی تعیین دوز درمانی باید یک برآورد نهایی از تمام ژنوتیپ‌های موثر بر متابولیسم وارفارین داشت که با داشتن داده‌های حاصل از ژنوتیپ های شناخته شده، ما به جواب قابل قبول‌تری می‌رسیم. از طرفی نظر به اهمیت پنجره درمانی داروی وارفارین که دوزهای کمتر یا بیشتر از یک میلی گرم این دارو به عوارض ناخواسته جبران ناپذیری می‌انجامد و با توجه به عدم برآنیم تا با بررسی پلی مورفیسم های بیشتری پلی مورفیسم ژن CYP4F2 و VKORC1(rs2884737) که در مطالعات پیشین در سطح کشور به آن پرداخته نشده است، اما طبق وب سایت‌های ClinVAR و Ensembl اثرات فارماکوژنومیکسی مطرح دارد به طراحی یک پنل تشخیصی براساس ژنوتیپ فرد (پزشکی شخصی) برای درمان دارویی وارفارین با استفاده از تکنیک Tetra-ARMS که از نظر دقت مشابه توالی یابی سنگر است و نسبت به روش متداول استفاده شده در مقالات قبلی (PCR-RFLP) هزینه پایین‌تری را شامل می‌شود و از دقت بالایی برخوردار است بپردازیم.

مواد و روشها

تعداد ۲۰۰ بیمار تحت درمان با داروی وارفارین تحت نظر پزشک متخصص قلب و عروق انتخاب شدند. معیارهای ورود به این مطالعه بیماری قلبی بود که تحت نظر پزشک معالج روی مصرف وارفارین رفته باشد و بصورت دوره‌ای INR وی چک گردد. در صورت وجود عوارض مصرف وارفارین و قطع مصرف این دارو توسط پزشک فرد از این مطالعه خارج می‌شدند. پس از ارجاع بیماران توسط متخصص قلب و عروق، در تمام موارد این افراد در بخش ژنتیک ثبت و سپس جهت انجام مشاوره ژنتیک توسط پزشک مشاور پذیرش شدند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

پس از ارجاع متخصص ژنتیک بالینی، پرسشنامه‌ای که حاوی اطلاعات بیوگرافی، نژاد، مشکلات بالینی و داروهای مصرفی است توسط بیمار تکمیل شد. هدف از این کار بررسی فاکتورهای محیطی دخیل در میزان دوز مصرفی وارفارین در کنار عوامل ژنتیکی بود. سپس در صورت رضایت بیماران و پر کردن فرم رضایت نامه، ۶ میلی لیتر خون وریدی در لوله حاوی EDTA از بیمار گرفته شد.

حجم نمونه مورد نیاز برای تعیین تفاوت ۱/۵ میلی گرم در روز دوز مورد نیاز وارفارین در افراد با ژنوتیپ GG (۵/۲±۵۱/۱۳) با افراد دارای ژنوتیپ AA(۳/۱±۹۹/۶۷) بر اساس نتایج مطالعه Harikrishnan و همکارانش با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۰۹ و با استفاده از نرم افزار آماری Stata version11 برابر با دو گروه ۳۴ نفره از هر یک از افراد با و بدون این ژنوتیپ برآورد گردید.

$$n = \frac{2(z_{(1-\frac{\alpha}{2})} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

جهت استخراج DNA ژنومی از کیت استخراج رسوبی شرکت GeneDia استفاده شد. در این مطالعه جهت ژنوتایپینگ پلی-مورفیسم CYP2C9*2 از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) و تکنیک توالی‌یابی سنگر استفاده شد و جهت ژنوتایپینگ سایر پلی‌مورفیسم‌ها از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) به روش Tetra-ARMS استفاده شد. در مرحله ستاپ تکنیک Tetra-ARMS-PCR، تمام نمونه‌ها جهت تایید نتایج ژنوتایپینگ، با توالی‌یابی سنگر مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت تعدادی از نمونه‌های بیماران به صورت کاملا تصادفی انتخاب شدند و توسط توالی یابی سنگر مورد بررسی قرار گرفتند. در روش Tetra-ARMS-PCR ما از دو جفت (۴ عدد) پرایمراستفاده می‌کنیم. ابتدا یک جفت پرایمر عمومی فوروارد و معکوس برای ناحیه دو طرف جهش طراحی می‌نماییم که اسم این پرایمر ها را پرایمر فوروارد بیرونی (Outer Forward) و پرایمر معکوس بیرونی (Outer Reverse) می‌نامیم. طراحی پرایمرهای برای بخشی از ژن‌های VKORC1، CYP2C9 و CYP4F2 انجام شد (جدول ۱). جهت انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) پلی‌مورفیسم CYP2C9*2، ابتدا برای هر نمونه یک میکروتیوب ۰/۲ میلی لیتری مخصوص PCR در نظر گرفته شد. هر میکروتیوب حاوی ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس (Ampliqon,Denmark) ، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر فوروارد، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر معکوس، ۰/۵ میکرولیتر از نمونه DNA استخراج شده و ۱۳/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل شده است و حجم نهایی نمونه ۲۵ میکرولیتر در نظر گرفته شد.

جهت انجام واکنش Tetra-ARMS-PCR نیز ابتدا برای هر نمونه یک میکروتیوب ۰/۲ میلی لیتری مخصوص PCR در نظر گرفته شد که هر میکروتیوب حاوی ۴ میکرولیتر آب مقطر استریل

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده

توالی پرایمر		پلی‌مورفیسم
CATGCGTAGCTTCTTTGGTGAC	فوروارد خارجی	VKORC1 1639
TACGTACAACGTAACCGCACGA	ریورس خارجی	
GAAGACCTGAAAAACAACCATCTAAAGTTT	فوروارد داخلی	
TACGATCGTACGTGAGCCACCGCAACT	ریورس داخلی	
TTATTCTGGCGATCGTAGATCGG	فوروارد خارجی	VKORC1 497
AGATTCGTAGCTACCTGGACCC	ریورس خارجی	
GATGGTCTCAAGGACGTATCGAGCAAGT	فوروارد داخلی	
CCATCGCGTAGCTAGCATCCTCCC	ریورس داخلی	
TCATCCCCGTACGTACGTCTCACA	فوروارد خارجی	CYP4F2
ATCTACAGTCATGCATGCCCCTTTTCC	ریورس خارجی	
TTTCGGAACCCGTACGTACGCAGATG	فوروارد داخلی	
GCACCCGTAGTCATGGCCAAAT	ریورس داخلی	
CGTAAAGTCCAGGGCTAGATTG	فوروارد خارجی	CYP2C9*3
GGATGCCTAAGAGTAGCCAAACC	ریورس خارجی	
GCTCGAGGTCCAGACGTACCA	فوروارد داخلی	
CGTGCGGGGAGAATCTCGAG	ریورس داخلی	
CGGGTTTAGCTACTTACAGAGC	فوروارد	CYP2C9*2
GATCATATAGGCCTTGGATCGACTC	ریورس	

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

جدول۲. شرایط چرخه دمایی در انجام واکنش Tetra-ARMS-PCR

مراحل	زمان	(°C) دما	تعداد سیکل
واسرشت سازی اولیه	۱۰ دقیقه	۹۵	۱
واسرشت سازی	۳۰ ثانیه	۹۵	۳۰
اتصال پرایمر به رشته الگو	۳۰ ثانیه	*	۳۰
بسط پلیمراز	۳۰ ثانیه	۷۲	۳۰
بسط نهایی	۱۰ دقیقه	۷۲	۱
نگهداری	∞	۴	-

شده، ۵ میکرولیتر مسترمیکس مولتی پلکس (Ampliqon,Denmark)، ۱ میکرولیتر میکس پرایمر، ۱ میکرولیتر از نمونه DNA استخراج شده است که بعد از اسپین کردن آنها را درون دستگاه قرار می‌دهیم. شرایط تکثیر برای هر پلی مورفیسم در جدول ۲ ذکر شده است.

جهت انجام الکتروفورز ۵ میکرولیتر از محصول PCR را با ۲ میکرولیتر رنگ Power Load مخلوط گردید و به آرامی درون چاهک ژل آگارز ریخته شد. سپس تانک الکتروفورز به دستگاه مولد الکتریسیته متصل گردید و دستگاه روی ولتاژ ۹۰ تنظیم و پس از گذشت ۲ ساعت از انجام الکتروفورز، دستگاه مولد جریان خاموش شد. محصول PCR جهت انجام سکانس روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و محصول Tetra-ARMS PCRروی ژل آگارز ۳ درصد (جهت تفکیک بهتر) الکتروفورز شد. در نهایت ژل از تانک خارج و به دستگاه Gel Doc منتقل گردید و با کمک پرتو UV از ژل عکسبرداری و باند های حاصل بر روی ژل آگارز بررسی شد. محصولات PCR پلی‌مورفیسم CYP2C9*2 جهت انجام توالی یابی سنگر (Sanger Sequencing) به مرکز نیاژن نور ارسال شد و پس از تایید نهایی توسط نرم افزار Chromas تعیین ژنوتیپ شدند. فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف با شاخص‌های درصد فراوانی توصیف شد. مقایسه میانگین وارفارین مورد نیاز در گروه‌های مختلف با ژنوتایپ‌های متفاوت و نیز گروه‌های سنی و جنسی و قومیتی با آزمون‌های آماری T-test، Mann Whitney، آنووای یک‌طرفه و کروسکال والیس صورت گرفت. برای کنترل اثر مخدوش کننده‌ها از مدل‌های رگرسیون خطی استفاده شد. کلیه تحلیل‌های آماری با کمک نرم افزارهای SPSS 21 و STATA 14 صورت گرفت. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. شناسه اخلاق این مقاله IR.IAU.PS.REC.1400.329 است.

یافته‌ها

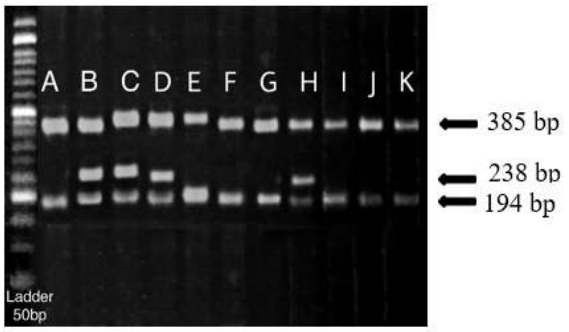
دراین مطالعه ابتدا پرونده ۲۰۰ بیمار قلبی از قومیت‌های مختلف در سراسر ایران که تحت نظر پزشک متخصص قلب و عروق داروی وارفارین مصرف می‌کنند انتخاب شدند. با توجه به معیارهای ورود به مطالعه از جمله موافقت بیمار جهت همکاری در روند فالوآپ و چک کردن INR به صورت دوره‌ای و تشخیص پزشک متخصص قلب و عروق، تعداد ۱۰۰ بیمار جهت ورود به طرح انتخاب شدند و از آنها جهت شرکت در طرح و انجام تست-های ژنتیکی وارفارین به صورت رایگان دعوت به عمل آمد. علی-رغم توضیح فواید انجام تست‌های ژنتیکی جهت تعیین دوز وارفارین تنها ۸۰ نفر جهت انجام مشاوره ژنتیک و تشکیل پرونده مراجعه کردند و در نهایت به دلیل فوت برخی بیماران در حین مطالعه و با توجه به آزمون آماری متناسب با مطالعه ۶۸ نفر وارد طرح شدند و پس از تکمیل پرسشنامه و رضایت نامه، خونگیری از افراد انجام شد. پراکنش دوز روزانه وارفارین در میان تمام بیماران بین ۱/۲۵ تا ۱۰ میلی گرم/ روزانه، و میانگین دوز ۵ میلی گرم بود. تاثیرتغییرات ژنتیکی در نواحی مذکور با میزان دوز ثابت روزانه وارفارین بررسی شد. علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی، فاکتورهای دموگرافیک و بالینی از جمله جنس، سن، قد، وزن، قومیت، سابقه مصرف سایر داروهای ضد انعقاد و تغییرات INR به صورت ماهانه آنالیز شدند و روابط بین متغیر ها و دوز ثابت گزارش شد (جدول ۳).

شکل ۱ باندهای حاصل از الکتروفورز ژل آگارز ۳٪ ژن VKORC1 (rs9923231) را نشان می دهد. باندهای bp ۱۹۴ و bp ۳۸۵ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت GG (ستون‌های A, E, F, G, I, J, K) و باندهای bp ۱۹۴، bp ۲۳۸ و bp ۳۸۵ نشانگر پلی‌مورفیسم هتروزیگوت GA (ستون‌های B, C, D, H) می‌باشد. وجود باندهای bp ۲۳۸ و bp ۳۸۵ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت AA است.

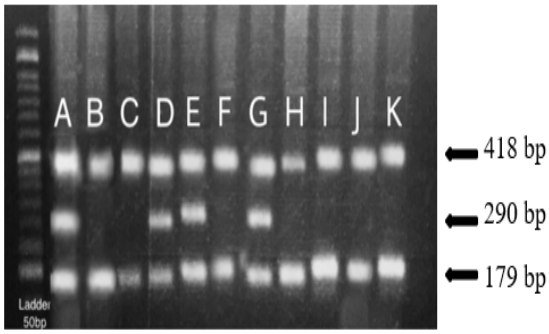
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

جدول۳. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مصرف کننده وارفارین و روابط این عوامل با دوز وارفارین

جنسیت		
	مرد	۳۳ (۴۸/۵)
	زن	۳۵ (۵۱/۵)
قومیت		
	فارس	۲۶ (۳۸/۲)
	ترک	۱۹ (۲۷/۹)
	کرد	۴ (۵/۹)
	لر و بختیاری	۵ (۷/۴)
	گیلک و مازنی	۸ (۱۱/۸)
	عرب	۳ (۴/۴)
	بلوچ	۳ (۴/۴)
مصرف سیگار		
	بلی	۶ (۸/۸)
	خیر	۶۲ (۹۱/۲)
سن		۶۱/۹±۱۰ (۳۳-۸۲)
قد (سانتی متر)		۱۶۶/۷±۶/۷ (۱۵۱-۱۸۰)
وزن (کیلوگرم)		۷۷±۱۰ (۴۲-۱۰۵)
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۷/۴±۳/۴ (۱۷-۳۸/۵)
INR		۲/۹۳±۰/۹۸ (۱/۱-۵/۱۵)

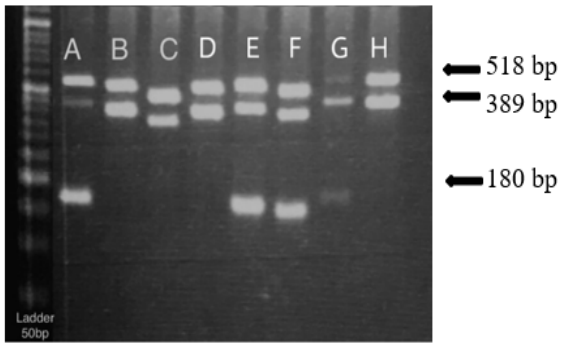


شکل۱. باند های حاصل از الکتروفورز ژن VKORC1 1639



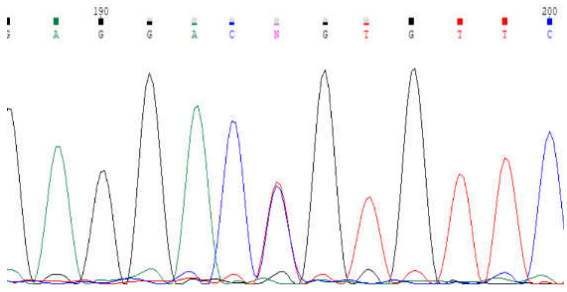
شکل۲. باند های حاصل از الکتروفورز ژنVKORC1

شکل ۲ باندهای حاصل از الکتروفورز ژل آگارز ۳ ٪ ژن VKORC1 (rs2884737) را نشان می‌دهد. باندهای bp ۱۷۹ و bp ۴۱۸ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت TT (ستون‌های B, C, F, H, I, J, K) و باندهای bp ۱۷۹، bp ۲۳۸ و bp ۳۸۵ نشانگر پلی‌مورفیسم هتروزیگوت TG (ستون‌های A, D, E, G) است. وجود باندهای bp ۲۹۰ و bp ۴۱۸ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت TT است.



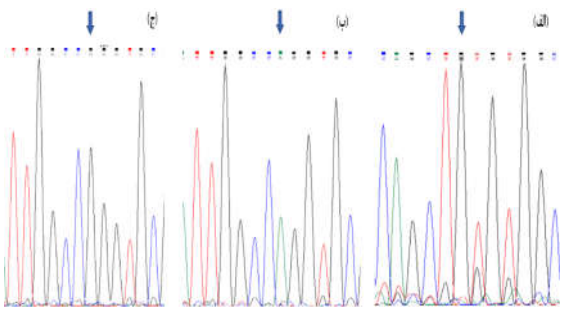
شکل ۳. باند های حاصل از الکتروفورز ژن CYP4F2 1297

شکل ۳ باندهای حاصل از الکتروفورز ژل آگارز ۳٪ ژن CYP4F2 (rs2108622) را نشان می‌دهد. باندهای bp ۳۸۹ و bp ۵۱۸ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت GG (ستون‌های B, C, D, H) و باندهای bp ۱۸۰ ، bp ۳۸۹ و bp ۵۱۸ نشانگر پلی‌مورفیسم هتروزیگوت GA (ستون‌های A, E, F, G) است. وجود باندهای bp ۱۸۰ و bp ۵۱۸ نشانگر پلی‌مورفیسم هموزیگوت AA است. ستون‌های A و B به ترتیب بیانگر کنترل هتروزیگوت و هموزیگوت GG است. جهت اطمینان از صحت نتایج ژنوتایپینگ به روش Tetra-ARMS-PCR، از روش تاییدی توالی یابی سنگر استفاده شد. تعداد ۳۰ نمونه بیمار توالی‌یابی شد و نتایج تعیین شده توسط Tetra-ARMS-PCR ۱۰۰ درصد با نتایج تعیین‌شده توسط توالی‌یابی مطابقت داشت (شکل ۵).



شکل۴. ژنوتایپینگ پلی‌مورفیسم CYP2C9*2 به روش تعیین توالی سنگر (فرد دارای ژنوتیپ هتروزیگوت CT)

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]



شکل۵. ژنوتایپینگ به روش توالی یابی سنگر. پلی‌مورفیسم CYP4F2 فرد دارای ژنوتیپ GG (الف)، پلی‌مورفیسم VKORC1 1639 فرد دارای ژنوتیپ AA(ب)، پلی‌مورفیسم VKORC1 1639 فرد دارای ژنوتیپ GG(ج)

جدول ۶ نشان می‌دهد که دوز وارفارین اپتیمال برای حاملین ژنوتیپ هتروزیگوت از پلی مورفیسم VKORC1-1639 پس از کنترل اثر مخدوش کننده جنسیت، نمایه توده بدنی و قومیت به طور معنی‌داری به اندازه ۰/۹۹ واحد کمتر از بیماران با ژنوتیپ وحشی بود. از طرف دیگر دوز وارفارین اپتیمال برای حاملین ژنوتیپ هموزیگوت از پلی مورفیسم VKORC1-1639 پس از کنترل اثر مخدوش کننده جنسیت، نمایه توده بدنی و قومیت به طور معنی‌داری به اندازه ۲/۴۴ واحد کمتر از بیماران با ژنوتیپ وحشی بود. دوز وارفارین اپتیمال برای حاملین ژنوتیپ هتروزیگوت از پلی مورفیسم CYP2C9*2 پس از کنترل اثر مخدوش کننده جنسیت، نمایه توده بدنی و قومیت به طور معنی‌داری به اندازه ۱/۳۹ واحد کمتر از بیماران با ژنوتیپ وحشی بود. از طرف دیگر دوز وارفارین اپتیمال برای حاملین ژنوتیپ هموزیگوت از پلی مورفیسم CYP2C9*2 پس از کنترل اثر مخدوش کننده جنسیت، نمایه توده بدنی و قومیت به طور معنی‌داری به اندازه ۲/۱۶ واحد کمتر از بیماران با ژنوتیپ وحشی بود. همچنین دوز وارفارین اپتیمال برای حاملین ژنوتیپ هتروزیگوت از پلی مورفیسم CYP2C9*3 پس از کنترل اثر مخدوش کننده جنسیت، نمایه توده بدنی و قومیت به طور معنی‌داری به اندازه ۱/۵۵ واحد کمتر از بیماران با ژنوتیپ وحشی بود.

بحث

بیماری‌های قلبی عروقی در حال تبدیل شدن به اصلی‌ترین عامل مرگ و میر و ناتوانی بشر در اغلب کشورهای جهان هستند (۱۵). این بیماری‌ها می‌توانند ناشی از فاکتورهای ژنتیکی و یا تغییرات اکتسابی دخیل در سیستم انعقاد خون باشد. برای مثال، پلی مورفیسم دو ژن VKORC1 و CYP2C9، به عنوان اصلی‌ترین فاکتورهای ژنتیکی دخیل در تغییرات دوزاژ مورد نیاز وارفارین در بیماران قلبی شناسایی شده است (۱۶). وارفارین از متداول‌ترین داروی ضدانعقاد خوراکی است که به عنوان مهار کننده ثانویهٔ بیماری‌های آتروترومبوتیک به شمار می‌رود و استفاده از این دارو میزان آسیب‌های ترومبوامبولیک را به صورت چشمگیری کاهش داده است. اگرچه در حال حاضر ضد انعقادهای جدیدی چون dabigatran rivaroxaban و apixaban وارد بازار شده‌اند، اما این داروها برای بیماران هزینه بسیار بالایی دارند و برخی از آنها مانند dabigatran در صورت وجود عوارض جانبی سمیت بسیار بیشتری نسبت به وارفارین برای بیمار نشان داده‌اند (۱۷). علاوه بر این، برای بیماران با تعویض دریچه مکانیکی، وارفارین هنوز تنها ضد انعقاد مورد استفاده با قابل اعتمادترین اثر است. با توجه به تفاوت دوزاژ فردی وارفارین، الگوریتم مبتنی بر ژنوتیپ روشی سریع‌تر، ایمن‌تر و اقتصادی‌تر برای تجویز سیستمیک نسبت به مدل ثابت در نظر گرفته می‌شود (۱۸, ۱۹). بنابراین، ایجاد پنل تشخیصی براساس ژنوتیپ فرد (پزشکی شخصی) برای درمان دارویی وارفارین از اهمیت بالایی برخوردار است.

مطالعه حاضر پنج پلی مورفیسم مهم ژن‌های VKORC1، CYP2C9، CYP4F2 را در ۶۸ بیمار از تمام اقوام ایرانی مورد بررسی قرار داد. با توجه به نتایج ما، برخی از بیماران را می‌توان به عنوان موارد حساس به وارفارین توصیف کرد که در حال حاضر به دلیل گسترش اختلالات قلبی عروقی و همچنین برخی مشکلات در فاز اولیه مصرف وارفارین، به عنوان یک موضوع چالش برانگیز شناخته می‌شود. استفاده از غربالگری دقیق INR (International Normalized Ratio) جنبه مهمی است که می‌تواند به عنوان شاخص مهمی در درمان وارفارین معرفی شود. حفظ محدوده بین ۲ تا ۳/۵ به عنوان محدوده طبیعی برای این فاکتور در افرادی که بدون توجه به ژنوتیپ از داروهایی از جمله وارفارین استفاده می‌کنند در نظر گرفته می‌شود (۲۰). در نتیجه، تست INR برای دستیابی به دوز درمانی بهینه وارفارین اعمال می‌شود. در ادامه به اهمیت پلی‌مورفیسم‌های مذکور، بررسی نتایج و مقایسه با نتایج سایر مطالعات با تفصیل بیشتر می‌پردازیم.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

جدول ۴. ارتباط بین میزان دوز مصرفی وارفارین و پلی‌مورفیسم‌های ژن‌ها

ژن	پلی‌مورفیسم	ژنوتی	فراوانی	درصد فراوانی	میانگین دوز اپتیمال وارفارین	انحراف معیار	P-Value
		GG	۴۶	۶۷/۶	۵/۲۹	۰/۹۲	
VKORC1	1639 G>A	GA	۲۰	۲۹/۴	۴/۲۵	۱/۰۷	<۰/۰۰۰۱
		AA	۲	۲/۹	۲/۷۵	۰/۳۵	
		TT	۳۱	٤٥/٦	٤/۹۸	۱/۱	
VKORC1	497 T>G	TG	۳٦	٥۲/۹	٤/۸۲	۱/۱٦	۰/٤٤٤
		GG	۱	۱/٥	٦	.	
CYP4F2	1297 G>A	GG	۳۲	۴۷/۱	۴/۹۸	۱/۰۵	
		GA	۳۱	۴۵/۶	۴/۸۲	۱/۲۱	۰/۹۰۱
		AA	۵	۷/۴	۵	۱/۲۲	
CYP2C9*2	430 C>T	CC	۵۹	۸۶/۸	۵/۰۸	۱	
		CT	۸	۱۱/۸	۳/۸۷	۱/۳۳	۰/۰۱۰
		TT	۱	۱/۵	۳	.	
CYP2C9*3		AA	۳۹	۷۳/۵۸	۵/۲۷	۱/۰۶	
		AC	۱۴	۲۶/۴۲	۳/۶۸	۰/۶۷	۰/۰۰۰۱
		CC	۰	۰	-	-	

جدول ۵. ارتباط بین میزان دوز مصرفی وارفارین و متغیرهای دموگرافی و بالینی

متغیر		تعداد	میانگین دوز وارفارین	انحراف از معیار	P-Value
جنسیت	مرد	۳۵	۵/۴۵	۱/۹۶	۰/۶۶۸
	زن	۳۱	۵/۲۸	۱/۹۵	
گروه سنی (سال)	۴۰-۳۰	۳	۴/۳۷۵	۱/۰۸۲۵۳	۰/۰۲۱
	۵۰-۴۱	۳	۷/۰۸۳۳	۰/۷۲۱۶۹	
	۶۰-۵۱	۲۱	۶/۲۲۰۸	۱/۴۷۲۱۰	
	>۶۰	۳۹	۴/۸۵۵۸	۲/۰۶۰۲۶	
مصرف سیگار	بلی	۶	۵/۴۱۶۷	۱/۷۰۷۸۳	۰/۹۸۲
	خیر	۶۰	۵/۳۶۴۸	۱/۹۷۷۵۰	
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	<۲۵	۱۳	۶	۱/۱۲۸	۰/۱۳
	۳۰-۲۵	۴۳	۵/۲۳	۳	
	>۳۰	۱۰	۵/۱۳	۲/۰۶	
قومیت	فارس	۲۶	۴/۹۲	۱	۰/۹۲۱
	سایر	۴۲	۴/۹۰	۱/۱۸	

همان طور که در جدول ۵ قابل مشاهده است، میانگین دوز مصرفی وارفارین در بیماران با ژنوتیپ GA و AA مربوط به پلی‌مورفیسم VKORC1 1639 به طور معنی‌داری کمتر از بیماران با ژنوتیپ GG بود. در پژوهشی که توسط Saleh و همکارانش در سال ۲۰۲۱ در عراق انجام شد، بیماران با الل A نسبت به آنهایی که الل A را نداشتند، دوز پایین‌تری از وارفارین را دریافت کرده بودند که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۲۱). همچنین، نتایج مشابهی از نظر نسبت پایین‌تر بودن دوز مورد نیاز بیماران حامل الل A نسبت به بیماران حامل الل G در مطالعه‌ای در چین در سال ۲۰۱۹ (۲۲) و آمریکا در سال ۲۰۱۹ (۱۴) گزارش شد. با توجه به آنچه تاکنون بررسی شده است، واریانت‌های VKORC1 می‌توانند تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد از تغییرات در دوز وارفارین را توضیح دهند (۲۲). در همین راستا نتایج به دست آمده در این مطالعه نیز نشان داد در جمعیت ایران بین این پلی مورفیسم و دوزاژ وارفارین ارتباط معنی‌داری وجود دارد. در ادامه نتایج آماری به دست آمده از این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم VKORC1 288 و دوز وارفارین نشان نداد. با این حال، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Liu و همکارانش انجام شده بود ارتباط معنی‌داری بین وجود الل G

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

و کاهش دوزاژ وارفارین دیده شد (۲۳) (P=۰/۰۰۱) همچنین در مطالعه‌ای در کویت همین نتایج مشاهده شد (۲۴) (P=۰/۰۰۰۱) که برخلاف این مطالعات در مطالعه حاضر مشاهده شد. البته این نکته حائز اهمیت است که نتایج متفاوت می‌تواند به دلیل ساختار خاص جمعیتی مورد بررسی قرار گرفته در این مطالعه باشد. با این حال، بررسی سایر پلی-مورفیسم های ژنVKORC1 درجمعیت ایران در آینده می-تواند در راستای ایجاد یک پروتکل جامع و مدون جهت تعیین دوز وارفارین بسیار اثر بخش باشد.

CYP2C9 آنزیم اصلی در متابولیسم وارفارین با یک آلل نوع وحشی CYP2C9*1، و دو نسخه چندشکلی (Polimorphic) CYP2C9*2 و CYP2C9*3 است. آلل های CYP2C9*2 و CYP2C9*3 متابولیسم وارفارین را در مقایسه با نوع وحشی کاهش می‌دهند. بنابراین، برای رسیدن به INR هدف، دوز کمتری از وارفارین مورد نیاز است (۲۵, ۲۶). با توجه به نتایج به دست آمده، میانگین دوز مصرفی وارفارین در بیماران با ژنوتیپ CT و TT پلی‌مورفیسم CYP2C9*2 به طور معنی داری کمتر از بیماران با ژنوتیپ CC بود. همچنین، میانگین دوز مصرفی وارفارین در بیماران با ژنوتیپ هتروزیگوت CT پلی مورفیسم CYP2C9*3 به طور معنی‌داری کمتر از بیماران با ژنوتیپ TT بود. مشابه این موضوع در چندین مطالعه در خصوص تاثیر پلی‌مورفیسم‌های CYP2C9 بر تغییرات دوز وارفارین در جمعیت های مختلف بررسی گردید. برای مثال Higashi و همکارانش بیان کردند وجود یک آلل CYP2C9*2 T در مقایسه با الل C کاهش دوز ۴۵ درصدی را به دنبال دارد، همچنین وجود یک آلل CYP2C9*3 C کاهش ۴۸ درصدی دوز را ایجاد می‌کند. بنابراین ظاهرا آلل CYP2C9*3 تأثیر بیشتری بر تغییر دوز وارفارین دارد (۲۷). درحالی که، مطالعات تانیرا و همکارانش و گان و همکارانش نشان دادند که آلل CYP2C9*2 تأثیر بیشتری بر دوز وارفارین در جمعیت عمانی و هندی دارد. بدین ترتیب یافته‌های ما در این مطالعه، با مطالعات مذکور قابل تطبیق است. با توجه به مطالعات صورت گرفته اکثریت جمعیت آسیایی فاقد جاش در CYP2C9*3 هستند (۲۸) با این وجود، حتی تفاوت‌هایی در سطح قومی نیز دیده می‌شود. برای مثال الل C از CYP2C9*3 در جمعیت هان چین دیده نمی‌شود، اما با فراوانی بیش از ۱۰درصد در قوم دیگر چینی وجود دارد (۲۹). همان طور قبل‌تر که اشاره گردید در بررسی فراوانی ژنوتیپ-های مربوط به پلی مورفیسم CYP2C9*3 در جمعیت مورد مطالعه نمونه‌ای دارای ژنوتیپ CC در ۵۳ بیمار آنالیز شده یافت نشد. با توجه به اینکه یافته‌های این مطالعه در خصوص فراوانی الل های ژن CYP2C9*3، با یافته‌های مطالعات اشاره شده مشابهت دارد، می‌توان به ارتباط موقعیت جغرافیایی و توزیع فراوانی الل‌های یک ژن و در نتیجه درجه اهمیت آن جاش پی برد. در ادامه، نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین دوز مصرفی وارفارین در بیماران با ژنوتیپ GG و GA و AA پلی‌مورفیسم CYP4F2 2108 اختلاف معنی‌داری ندارند. اگرچه در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ در برزیل محققان دریافتند که ژن CYP4F2 در افزایش دوز نگهدارنده وارفارین دارد(۳۰)، اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد که این تاثیر از نظر آماری معنی‌دار نیست. با این حال بسیاری از محققان معتقدند که این تأثیر ناچیز نیست و SNPهای CYP4F2 باید قبل از تجویز وارفارین در نظر گرفته شوند. در بسیاری از مطالعات انجام شده از جمله مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ توسط Colàs-Campàs و همکارانش شد ارتباط قابل توجهی بین پلی-مورفیسم CYP4F2 و سکته مغزی زودرس در بیماران مصرف کننده داروهای ضد انعقاد یافته شد (۳۱). بنابراین علیرغم عدم ارتباط معنی‌دار بین CYP4F2 و دوز مصرفی وارفارین و با توجه به تنوع ژنوتیپی این پلی‌مورفیسم در جمعیت ایرانی، بررسی ژنوتایپی CYP4F2 جهت تجویز داروی مناسب توسط پزشک متخصص حائز اهمیت است.

در ادامه، بررسی ویژگی‌های دموگرافیک بیماران از جمله جنسیت، سن، قومیت و BMI نشان داد همبستگی منفی بین سن و میزان مورد نیاز وارفارین وجود دارد. بیماران سالخورده نیاز به دوز کمتری از داروی وارفارین را دارند، زیرا توده کبد و در نتیجه مقدار VKOR کبد کاهش می‌یابد؛ بنابراین آنها حساس به وارفارین می‌شوند.

با توجه تنوع برندهای تولید کننده داروی وارفارین در بازار ایران و دوز مصرفی متفاوت بیماران بر حسب برند دارو به عنوان یکی از عوامل مخدوشگر در این مطالعه، پیشنهاد می-شود در مطالعات آینده برند داروی وارفارین مورد مصرف در نظر گرفته شود.

در پایان از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که پلی‌مورفیسم-های CYP2C9*2، CYP2C9*3، CYP4F2 و VKORC1 rs9923231 از جمله پارامترهای مهم تاثیر گذار هستند که به همراه سایر فاکتورهای مداخله‌گر، بحث آزمون و خطا را در این بیماران تا حد ممکن کم می‌کنند. در این پروژه میزان فراوانی به دست آمده برای پلی مورفیسم‌های مختلف، حاکی از حضور شایع جهش در ایران است؛ لذا بررسی الگوهای توزیع فراوانی ژنوتیپی در منطقه مختلف کشور را برای رسیدن به

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

یک الگوریتم دوز مناسب وارفارین و درک بهتر رابطه بین پلی‌مورفیسم‌های شایع و میزان حساسیت به وارفارین یک اقدام ضروری است. همچنین با توجه به گستردگی کشور ایران لازم است مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگتر جهت تایید نتایج این مطالعه انجام شود. ادامه این مطالعات در آینده با در نظر گرفتن سایر فاکتورهای ژنتیکی و بالینی دخیل جهت ایجاد الگوریتمی برای تعیین دوز مصرفی وارفارین و پیشگیری از خطرات احتمالی مصرف این دارو حائز اهمیت است. مطالعه حاضر اطلاعات اساسی را برای مطالعات بزرگتر در جمعیت ما فراهم می‌کند و به ایجاد پروتکل درمانی داروی وارفارین مبتنی بر پزشکی فرد محور در جمعیت ایران کمک می‌کند.

تشکر و قدردانی

از همکاری بیماران گرامی و راهنمایی اساتید محترم تقدیر و تشکر می‌شود.

REFERENCES

1. Syn NL, Wong AL, Lee SC, Teoh HL, Yip JWL, Seet RC, et al. Genotype-guided versus traditional clinical dosing of warfarin in patients of Asian ancestry: a randomized controlled trial. BMC Med 2018;16:104.

2. Porter WR. Warfarin: history, tautomerism and activity. J Comput Aided Mol Des 2010;24:553-73.

3. Wilkinson TJ, Sainsbury R. Evaluation of a warfarin initiation protocol for older people. Intern Med J 2003;33:465-7.

4. Gedge J, Orme S, Hampton KK, Channer KS, Hendra TJ. A comparison of a low-dose warfarin induction regimen with the modified Fennerty regimen in elderly inpatients. Age Ageing 2000;29:31-4.

5. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet 1998;352:1505-9.

6. Fennerty A, Dolben J, Thomas P, Backhouse G, Bentley DP, Campbell IA, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. Br Med J 1984;288:1268-70.

7. 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;5:8-16.

8. Xue L, Zhang Y, Xie C, Zhou L ,Liu L, Zhang H, et al. Relationship between warfarin dosage and international normalized ratio: a dose-response analysis and evaluation based on multicenter data. Eur J Clin Pharmacol 2019;75:785-94.

9. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e44064.

10. Liang R, Wang C, Zhao H, Huang J, Hu D, Sun Y. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement-a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2012;130:38-44.

11. Yang L, Ge W, Yu F, Zhu H. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement--a systematic review and meta analysis. Thromb Res 2010;125: e159-66.

12. Sun Y, Wu Z, Li S, Qin X, Li T, Xie L, et al. Impact of gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphisms on warfarin dose requirement: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2015;135:739-47.

13. Liu HQ, Zhang CP, Zhang CZ, Liu XC, Liu ZJ. Influence of two common polymorphisms in the EPHX1 gene on warfarin maintenance dosage: a meta-analysis. Biomed Res Int 2015;2015:564149.

14. Henderson LM, Robinson RF, Ray L, Khan BA, Li T, Dillard DA, et al. VKORC1 and Novel CYP2C9 Variation Predict Warfarin Response in Alaska Native and American Indian People. Clin Transl Sci 2019;12:312-20.

15. Wu AH, Wang P, Smith A, Haller C, Drake K, Linder M, et al. Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: comparison with other equations. Pharmacogenomics 2008;9:169-78.

16. Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R Jr., et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. Clin Chem 2007;53:1199-205.

17. Harikrishnan S, Koshy L, Subramanian R, Sanjay G, Vineeth CP, Nair AJ, et al. Value of VKORC1 (-1639G>A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. Indian Heart J 2018;70:S110-5.

18. Li J, Chen T, Jie F, Xiang H, Huang L, Jiang H, et al. Impact of VKORC1, CYP2C9, CYP1A2, UGT1A1, and GGCX polymorphisms on warfarin maintenance dose: Exploring a new algorithm in South Chinese patients accept mechanical heart valve replacement. Medicine (Baltimore) 2022;101:e29626.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]

19. Luo Z, Li X, Zhu M, Tang J, Li Z, Zhou X, et al. Identification of novel variants associated with warfarin stable dosage by use of a two-stage extreme phenotype strategy. J Thromb Haemost 2017;15:28-37.

20. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest 2006;129:1155-66.

21. Ali M, Kadhim H, Sahib A, Abdulamir A, Altawil R. The Effect of CYP2C9 and VKORC1 Genetic Polymorphism on Warfarin Dose Requirements in a Sample of Iraqi Patients. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2021;28:139-49. [In Persian]

22. Li W, Zhao P, Chen L, Lai X, Shi G, Li L, et al .Impact of CYP2C9, VKORC1, ApoE and ABCB1 polymorphisms on stable warfarin dose requirements in elderly Chinese patients. Pharmacogenomics 2020;21:101-10.

23. Liu R, Cao J, Zhang Q, Shi XM, Pan XD, Dong R. Clinical and genetic factors associated with warfarin maintenance dose in northern Chinese patients with mechanical heart valve replacement. Medicine (Baltimore) 2017;96:e5658.

24. John SE, Antony D, Eaaswarkhanth M, Hebbar P, Alkayal F, Tuomilehto J, et al. Genetic variants associated with warfarin dosage in Kuwaiti population. Pharmacogenomics 2017;18:757-64.

25. del Campo M, Roberts G. Changes in Warfarin Sensitivity During Decompensated Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Pharmacother 2015;49:962-8.

26. Vear SI, Ayers GD, Van Driest SL, Sidonio RF, Stein CM, Ho RH. The impact of age and CYP2C9 and VKORC1 variants on stable warfarin dose in the paediatric population. Br J Haematol 2014;165:832-5.

27. Harrington DJ, Gorska R, Wheeler R, Davidson S, Murden S, Morse C, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin is associated with nucleotide substitutions in VKORC1. J Thromb Haemost 2008;6:1663-70.

28. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. Br J Clin Pharmacol 2001;51:277-80.

29. Zhang J, Chen Z, Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. Meta Gene 2016;9:197-209.

30. Hirata TDC, Dagli-Hernandez C, Genvigir FDV, Lauschke VM, Zhou Y, Hirata MH, et al. Cardiovascular Pharmacogenomics: An Update on Clinical Studies of Antithrombotic Drugs in Brazilian Patients. Mol Diagn Ther 2021;25:735-55.

31. Colàs-Campàs L, Royo JL, Montserrat MV, Marzo C, Molina-Seguín J, Benabdelhak I, et al. The rs2108622 polymorphism is related to the early risk of ischemic stroke in non-valvular atrial fibrillation subjects under oral anticoagulation. Pharmacogenomics J 2018;18:652-6.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.5.9]

[DOI: 10.61186/iau.33.2.151]