

## Varfarin direncine neden olan vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) gen mutasyonu: Bir vaka takdimi

Zuhal Keskin Yıldırım<sup>1</sup>, Hasan Doğan<sup>2</sup>, Mustafa Büyükavcı<sup>3</sup>

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pedatri Yardımcı Doçenti, <sup>2</sup>Tıbbi Biyoloji Yardımcı Doçenti, <sup>3</sup>Pedatri Profesörü

**SUMMARY:** Keskin-Yıldırım Z, Doğan H, Büyükavcı M. (Department of Pediatric Oncology, Atatürk University Faculty of Medicine, Yakutiye Research Hospital, Erzurum, Turkey). A child with warfarin resistance: vitamin K epoxide reductase (VKOR) gene mutation. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 135-137.

Warfarin is the most widely used drug for prophylaxis and treatment of venous and arterial thromboembolism because of oral intake and its low price. However, it has a narrow therapeutic range, a high rate of bleeding complications, and highly variable dose adjustment between individuals. Dose adjustment is associated with age, gender, weight, height, body surface area, and CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms. We report a patient with heterozygous VKORC1 gene mutation who failed to reach a therapeutic level of international normalized ratio (INR) with warfarin therapy.

*Key words:* warfarin resistance, VKORC1 gene polymorphism.

**ÖZET:** Varfarin, oral alım kolaylığı ve düşük fiyatı nedeniyle venöz ve arteriyel tromboembolik olayların profilaksi ve tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Ancak terapötik aralığı dar olup, kullanımı sırasında yüksek oranda kanama komplikasyonları ortaya çıkmakta ve doz ayarlaması kişiden kişiye çok değişkenlik göstermektedir. Varfarin doz ayarlamasında yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut alanı, cinsiyet gibi bilinen faktörlerin etkisinin yanı sıra CYP2C9 ve VKORC1 genetik polimorfizminin etkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz burada, varfarin tedavisiyle etkin INR düzeyi elde edemediğimiz ve heterozigot VKORC1 gen polimorfizmi saptadığımız bir olgumuzu sunduk.

*Anahtar kelimeler:* varfarin direnci, VKORC1 gen polimorfizmi.

Varfarin, bir kumarin türevidir ve myokard enfarktüsü, iskemik inme, venöz tromboz, kalp kapağı replasmanı ve atriyal fibrilasyon sonrası tedavi ve önlemede yaygın olarak kullanılan oral antikoagülan bir ilaçtır. Ancak varfarin dar bir tedavi aralığına sahiptir ve ilaç dozları çok büyük bireysel farklılıklar gösterir. Yetersiz doz tromboembolizmden korumayabilir ve aşırı doz ise kanama riskini arttırabilir. Varfarin tedavisinin uygulanması, tedavinin erken fazında etkili ve emniyetli idame dozunun belirlenmesi, devam eden dönemde idame dozlarının hastanın vücut ağırlığı, diyeti, hastalık durumu, diğer kullandığı ilaçlar ve genetik faktörlere göre ayarlanması gereği nedeniyle zorluklar içermektedir.

Varfarinin eliminasyonunda karaciğerde bulunan

mikrozomal enzimlerden sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) görev almaktadır.<sup>1</sup> Sitokrom P450 2C9, wild-type (CYP2C9\*1) dışında, CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3 allelik varyantına da sahiptir. Yapılan çalışmalarda; CYP2C9\*3 allelik varyantına sahip kişilerde eliminasyon en yavaş ve dolayısıyla varfarin ihtiyacı en azdır. Ayrıca, pıhtılaşma faktörlerinden 2,7,9,10 aktifleşebilmeleri için post-translasyonel gama karboksilasyona ihtiyaç duyarlar. Gama karboksilasyonun gerçekleşebilmesi için de okside vitamin K'nın, redükte vitamin K'ya dönüşmesi gerekmektedir. Bu dönüşümü yapan enzim de vitamin K epoksit redüktazdır (VKOR). Varfarin antikoagülan etkisini bu enzimle kompetatif inhibisyon yaparak gerçekleştirir. Vitamin K epoksit redüktaz,

vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) geni tarafından kodlanır. Vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 geninin promotör bölgesinde meydana gelen 1639G→A polimorfizmi sonucu varfarin duyarlılığı değişmekte ve dolayısıyla da doz gereksinimi artmaktadır.<sup>1-4</sup> Bu yazıda böyle bir vaka sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

On beş yaşında erkek hasta, kullanmakta olduğu varfarinin doz ayarlamasının yapılması amacı ile polikliniğimize yönlendirildi. Hastaya üç ay önce aort kapak replasmanı yapıldığı, bir ay sonrasında da kalp pili takıldığı öğrenildi. Ameliyat sonrasında varfarin (5 mg'lık tableten iki gün 1x1.5 tablet, beş gün 1x1 tablet) başlandığı ve halen kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde sternum alt kenar boyunca sistolik üfürüm duyuluyordu; takılan kalp piline ait göğüs cildinde kabarıklık, sternumda operasyona ait skar ve skolyozu vardı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayısı; serum elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal idi. INR (International Normalized Ratio) 1.69 olarak bulundu ve varfarin dozu günde 1.5 tablet artırılarak haftalık kontrole çağırıldı. Yaklaşık bir ay boyunca INR'de artış olmadı. Sonraki iki ay boyunca varfarini günlük 10 mg aldı, fakat INR'de artış bulunmadı. Hasta yaklaşık üç aylık poliklinik kontrol sonrası izleme gelmedi. Üç ay sonra polikliniğe getirildiğinde varfarini halen aynı dozda (10 mg/gün) kullanıyordu ve INR'sinin 1.3 olduğu görüldü. Kanama görülmeyen olgunun varfarin dozu günlük 15 mg'a, INR'de artış görülmediği (INR 1.54) için bir ay sonra 20 mg'a çıkarıldı. Bir ay boyunca 20 mg/gün dozunda kullanıma rağmen INR 1.2-1.62 arasında seyretti ve herhangi bir kanama komplikasyonu gözlenmedi. Bu sırada VKORC1 geninin promotör bölgesindeki VKR 1173C>T ve 1639G>A polimorfizmleri Real Time PCR tekniği (Roche) ile çalışıldı ve heterozigot genotip olarak saptandı. Ancak CYP2C9 mutasyonu tespit edilmedi. Aynı zamanda VKR 1542G>C, VKR 2255C>T ve VKR 3730G>A heterozigot genotip olduğu görüldü. Annesinden alınan kan örneklerinde VKR 1173 T/T ve 1639 A/A polimorfizmleri homozigot genotip olarak bulundu.

Bu sonuçlar sonrasında olguya ilk iki hafta 4000 IU/doz, iki dozda; daha sonraki günlerde 4000 IU/doz, tek doz olacak şekilde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH- enoxaparin sodyum) verilerek takibine devam edildi. Hasta yaklaşık dokuz aydır DMAH kullanmakta olup sorunsuz izlenmektedir.

### Tartışma

Varfarin kullanan bireylerin genetik özelliklerini tanımlayarak doz ayarlamalarını düzeltebilmek önemlidir. Özellikle VKORC1 haplotipleri doz değişimlerinde CYP2C9 polimorfizmlerine göre üç kat daha fazla rol oynamaktadır. Çalışmalar bu genetik polimorfizmlerin aşırı antikoagülasyon ve beklenmeyen kanama olayları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hem VKORC1, hem de CYP2C9 terapötik varfarin dozlarının belirlenmesinde aktif rol oynar. Olgularda genetik testlerin rolü önemli kabul edilmekle birlikte günümüze kadar varfarin tedavisi alanlarda genetik testlerin yararı prospektif randomize klinik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır. Kosaki ve arkadaşlarının<sup>5</sup> çocuk hastaları da dahil ettikleri çalışmalarında VKORC1 polimorfizminin varfarin cevabı üzerine etkisini araştırmışlar ve 1173C>T heterozigot polimorfizmine sahip bireylerin T/T homozigot bireylere göre daha çok varfarin ihtiyacı olduğunu saptamışlardır. Diğer yandan Nowak-Gottl ve arkadaşları<sup>6</sup> da CYP2C9 ve VKORC1 polimorfizmlerinin ve klinik faktörlerin çocuklardaki varfarin dozu üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, varfarin dozunu belirleyen en önemli faktörün yaş olduğunu, CYP2C9 ve VKORC1 (-1639G>A) genotiplerinin doz değişikliği üzerinde çok az etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Varfarin etkinliğini ve güvenilir doz aralığını elde etmek ve takip edebilmek amaçlı INR ölçümleri kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Marusic ve arkadaşları<sup>8</sup> 80 yaşında derin ven trombozu nedeni ile DMAH sonrası günlük 21 mg'a kadar çıkarılan varfarin dozu sonrası INR'de artış olmadığını görmüşlerdir. Varfarin direnci olabileceği düşünülerek bakılan VKORC1 gen mutasyonunun 1173C>T-C/C ve -1639G>A-G/G allellerinin mevcut olduğu görülerek varfarin kesilerek acenocoumarol başlanmış ve istenilen INR düzeyleri elde edilmiştir. Olgumuzda da aynı mutasyon gösterildi fakat tedaviye tek doz DMAH ile devam

etmeyi uygun gördük. Yine aynı şekilde Bodin ve arkadaşlarının<sup>9</sup> bildirdikleri olguda; 63 yaşındaki tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner emboli nedeni ile günlük 45 mg'a kadar çıkarılan varfarin dozuna rağmen olguda INR'nin istenilen düzeye çıkarılamaması nedeni ile bakılan VKORC1 geninin çok nadir görülen T383G mutasyonunun varlığı tespit edilmiştir. Mutasyon tespit edildikten sonra tedavisine DMAH ile devam edilen olguda tromboz veya kanama atağı gözlenmemiştir. Biz de olgumuza iki hafta, 4000 IU/doz, iki dozda; daha sonraki günlerde 4000 IU/doz, tek doz DMAH vererek izlemine devam ettik. Yaklaşık dokuz aydır DMAH alan olgumuzda tromboz ya da kanama atağı görülmedi.

Yeni ve büyümekte olan bir alan olan farmakogenetikte yaşanan gelişmeler bir gün varfarin kullanan hastalara yaklaşımda klinisyene yol gösterici olabilir. Literatüre baktığımızda hem yapılan çalışmaların hem de sunulan olguların daha çok erişkin olgularda olduğu görülmektedir. Özellikle çocukluk çağında varfarin direncine sahip olguların antikoagülan tedavi yönetimiyle ilgili bir rehber bulunmamaktadır. Olgumuzun çocuk yaş grubunda olması nedeniyle, bu yaş grubundaki benzer hastalar için yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

### Teşekkür

Sunulan olgunun mutasyon analizini yapılmasını sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nejat Akar ve Uzman Biyolog Yonca Eğin'e teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

1. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 45–51.
2. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: pharmacogenetics. Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008; 22: 127–140.
3. Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Müller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1–6.
4. Orsi FA, Annichino Bizzacchi JM, de Paula EV, et al. VKORC1 V66M mutation in African Brazilian patients resistant to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2010; 126: 206–210.
5. Kosaki K, Yamagishi C, Sato R, et al. 1173C>T polymorphism in VKORC1 modulates the required warfarin dose. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 685–688.
6. Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes *Blood* 2010; 116: 6101-6105.
7. Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 641–649.
8. Marusic S, Gojo-Tomic N, Franic M, Bozina N. Therapeutic efficacy of acenocoumarol in a warfarin-resistant patient with deep venous thrombosis: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1265–1266.
9. Bodin L, Horellou MH, Flaujac C, et al. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1533–1535.