

Variasi Frekuensi Alel Terkait Polimorfisme CYP4F2 dan CYP2C9 (*2,*3) pada Berbagai Etnis di Dunia : Review

Dewi Permata Sari¹, Ferry Ferdiansyah

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Email korespondensi : dewipermatasaridedew9418@gmail.com

ABSTRAK

Warfarin merupakan salah satu obat antikoagulan yang banyak digunakan di dunia. Secara farmakokinetik, warfarin memiliki indeks terapi yang singkat yang menyebabkan efek samping yang cukup serius yaitu pendarahan. Salah satu mekanisme kerja warfarin yaitu terkait dengan kerja vitamin K dalam proses penyembuhan luka. Warfarin dalam kerjanya dipengaruhi oleh enzim sitokrom, yaitu CYP4F2 dan CYP2C9 (*2,*3). Namun, efek dari antikoagulan ini memiliki variasi yang berbeda dan diketahui bahwa kedua enzim ini sering mengalami frekuensi alel polimorfisme yang berbeda di setiap etnis di dunia. *Review* ini akan menjelaskan profil frekuensi alel CYP4F2 dan CYP2C9 (*2,*3) pada beberapa etnis di dunia.

Kata kunci : warfarin, antikoagulan, vitamin K, polimorfisme, CYP4F2, CYP2C9, frekuensi, alel, etnis

ABSTRACT

Warfarin is one of anticoagulant drug that must be used in the world. Based on its pharmacocinetic profile, warfarin has narrow therapeutic index that can cause serious side effect is bleeding. One of mechanism action of warfarin related with vitamin K in the process of wound healing. On works, warfarin influenced by the cytochrome enzymes, namely CYP4F2 and CYP2C9 (*2,*3). However, the effect of anticoagulants has different variations and both of these enzymes often have different allele frequencies of polymorphisms in every etnic in the world. This review will explain the allele frequency profile CYP4F2 and CYP2C9(*2,*3) in several etnics in the world.

Kata kunci : warfarin, anticoagulant, vitamin K, polymorphism, CYP4F2, CYP2C9, frequency, allele, etnic.

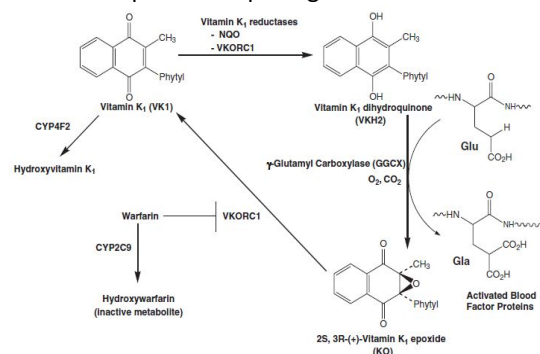
PENDAHULUAN

Warfarin merupakan obat antikoagulan oral yang banyak digunakan di dunia¹. Warfarin memiliki dua bentuk enansiomer, yaitu R-Warfarin dan S-Warfarin yang terkait metabolisme sitokrom yang berbeda^{2,3}. R-Warfarin bekerja dengan cara dimetabolisme CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, dan CYP2C19^{4,5,6,7}, sedangkan S-Warfarin dimetabolisme oleh CYP2C9². Diantara dua bentuk enansiomer ini, S-Warfarin diketahui lebih potent dibandingkan R-Warfarin⁸. Kerja warfarin sebagai antikoagulan tidak hanya terkait gen CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4, namun juga terkait dengan CYP4F2⁹. Dua enzim sitokrom yang berperan penting dalam respon terhadap warfarin yaitu CYP2C9 dan CYP4F2^{9,10,11}.

CYP4F2 berperan dalam oksidasi vitamin K yang dapat mengkatalis metabolisme vitamin K menjadi hidroksivitamin K⁹. Polimorfisme yang sering terjadi pada CYP4F2 adalah CYP4F2 rs 2108622 variant 433M yang menyebabkan perubahan alel C>T¹². Selain CYP4F2, CYP2C9 juga memiliki pengaruh pada respon obat warfarin, yaitu mengubah warfarin menjadi hidroksiwarfarin yang merupakan metabolit tidak aktif^{13,14}. Polimorfisme yang sering terjadi pada CYP2C9 terjadi pada CYP2C9*2 (rs1799853) dan CYP2C9*3 (rs1057910) yang berpengaruh pada menurunkan kapasitas metabolisme dari warfarin¹⁵. Polimorfisme CYP2C9*2 menyebabkan perubahan alel C>T,

sedangkan polimorfisme CYP2C9*3 menyebabkan perubahan alel A>C^{16,17}.

Pengaruh CYP4F2 dan CYP2C9 dalam metabolisme vitamin K dapat dilihat pada gambar 1¹⁴.



Gambar 1. Peran CYP4F2 dan CYP2C9 dalam metabolisme vitamin K¹⁴.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Warfarin diketahui memiliki indeks terapi yang singkat dan hal ini berdampak pada munculnya efek samping jika warfarin dikonsumsi secara berlebihan. Efek samping ini diketahui memiliki perbedaan terkait banyak faktor, seperti usia, jenis kelamin, dan etnis/etnis^{18,19}. Efek samping dari warfarin sebagai obat antikoagulan terkait dengan polimorfisme yaitu terjadinya pendarahan^{20,21}.

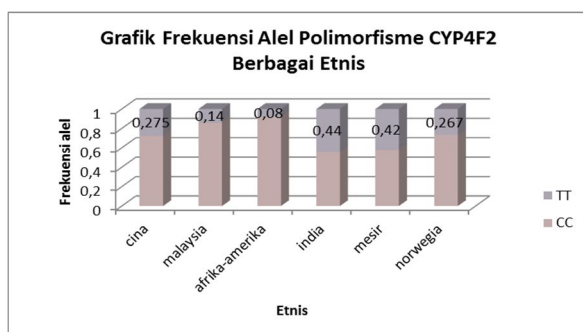
Polimorfisme CYP4F2

Etnis	n	Frekuensi alel	
		CC	TT
Cina ²¹	222	0,725	0,275
Malaysia ²²	88	0,860	0,140
Afrika-Amerika ²²	50	0,920	0,080
India ²²	88	0,560	0,440
Mesir ²³	192	0,580	0,420
Norwegia ¹⁷	58	0,733	0,267

Tabel 1. Frekuensi alel polimorfisme CYP4F2 pada berbagai etnis

¹⁷Kringen *et al.*, 2011 ; ²¹Cen *et al.*, 2010 ; ²²Singh *et al.*, 2011 ; ²³Shahin *et al.*, 2011

Dari tabel di atas dapat dilihat ada perbedaan polimorfisme CYP4F2 pada berbagai etnis, dimana pada etnis Cina, dari 222 subjek didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,725 dan untuk TT adalah 0,275²¹. Pada etnis Malaysia, dari 88 subjek didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,860 dan untuk TT adalah 0,140²². Pada etnis India didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,560 dan untuk TT adalah 0,440 dari total 88 subjek²². Selain itu, di etnis Afrika-Amerika, dari 50 subjek frekuensi alel untuk CC adalah 0,920 dan untuk TT adalah 0,080²². Pada etnis Mesir, dari 192 subjek didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,580 dan untuk TT adalah 0,420²³. Pada etnis Norwegia, didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,733 dan untuk TT adalah 0,267¹⁷. Dari data yang ada, diketahui bahwa presentase polimorfisme C>T lebih kecil dibandingkan dengan *wild type* CC. Secara lebih jelas, dapat dilihat polimorfisme gen CYP4F2 pada berbagai etnis pada grafik 1.



Grafik 1. Frekuensi alel polimorfisme CYP4F2 pada berbagai etnis

Dari grafik di atas, dapat dilihat bahwa etnis yang memiliki alel polimorfisme tipe *mutant* terbesar yaitu India dengan frekuensi alel mutasi 0,44; yang hampir sama dengan Mesir yaitu 0,42. Untuk etnis yang memiliki frekuensi alel polimorfisme yang terkecil yaitu Afrika-Amerika dengan nilai 0,08.

CYP4F2 yang mengalami polimorfisme C>T menyebabkan penurunan proses oksidasi vitamin K sehingga aktivitas katalis menurun¹². Adanya polimorfisme ini mengakibatkan diperlukan dosis warfarin yang lebih tinggi pada individu dengan alel TT dibandingkan dengan individu yang tidak mengalami polimorfisme (alel CC)²⁴. Cen *et al.* (2010) mengungkapkan di pasien Cina Han yang mengalami polimorfisme CYP4F2 membutuhkan warfarin 0,3mg per hari lebih banyak dibandingkan pasien lain yang tidak mengalami polimorfisme²¹. Pada tahun 2008, Caldwell *et al.* juga mengungkapkan bahwa pada pasien Kaukasia yang mengalami polimorfisme CYP4F2 membutuhkan 1mg per hari warfarin lebih banyak dibandingkan dengan yang tidak mengalami polimorfisme¹². Pengaruh SNP pada dosis warfarin juga diungkapkan pada tahun 2009 oleh Takeuchi *et al.* dimana dosis warfarin yang dibutuhkan oleh pasien meningkat dari 4% ke 13% untuk pasien yang mengalami alel heterozigot CT, dan mengalami peningkatan 16% ke 33% untuk pasien yang mengalami polimorfisme gen CYP4F2 alel TT²⁵. Pada tahun 2012, Li *et al.* juga mengungkapkan ada peningkatan dosis warfarin yang dibutuhkan pada pasien yang mengalami polimorfisme pada CYP4F2 alel CC menjadi TT, dimana pada pasien yang mengalami alel CC, membutuhkan 3,1 mg dosis warfarin, sedangkan pada pasien yang mengalami alel TT, membutuhkan 3,6 mg dosis warfarin²⁶. Hal ini mengungkapkan bahwa adanya polimorfisme menyebabkan dosis penggunaan warfarin lebih tinggi, serta berbeda-beda untuk setiap etnis.

Polimorfisme CYP2C9**Polimorfisme CYP2C9*2**

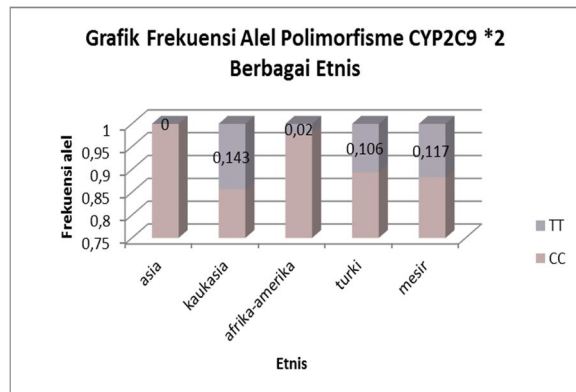
Etnis	n	Frekuensi alel	
		CC	TT
Asia ¹⁷	195	1	0
Kaukasia ¹⁷	195	0,857	0,143
Afrika-Amerika ¹⁷	195	0,980	0,020
Turki ¹⁷	195	0,894	0,106
Mesir ¹⁷	195	0,883	0,117

Tabel 2. Frekuensi alel polimorfisme CYP2C9*2 pada berbagai etnis

¹⁷Kringen *et al.*, 2011.

Dari tabel di atas dapat dilihat ada perbedaan polimorfisme CYP2C9*2 pada berbagai etnis, dimana pada etnis Asia, dari 195 subjek didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 1 dan untuk TT adalah 0¹⁷. Pada etnis Kaukasia, dari 195 subjek didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,857 dan untuk TT adalah 0,143¹⁷. Pada etnis Afrika-Amerika, didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,980 dan untuk TT adalah 0,02 dari 195 subjek¹⁷. Dari etnis Turki, didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,894 dan untuk TT adalah 0,106¹⁷. Pada etnis Mesir, didapatkan frekuensi alel untuk CC adalah 0,883 dan untuk TT adalah 0,117¹⁷. Dari data

yang ada, diketahui bahwa presentase polimorfisme C>T lebih kecil dibandingkan dengan wild type CC. Gen CYP2C9*2 yang mengalami polimorfisme C>T menyebabkan penurunan kapasitas metabolisme dari warfarin¹⁵. Secara lebih jelas, dapat dilihat polimorfisme gen CYP2C9*2 pada berbagai etnis pada grafik 2.



Grafik 2. Frekuensi alel polimorfisme CYP2C9*2 pada berbagai etnis

Dari grafik di atas, dapat dilihat bahwa etnis yang memiliki alel polimorfisme tipe *mutant* terbesar yaitu kaukasia dengan frekuensi alel mutasi 0,143. Untuk etnis yang memiliki frekuensi alel polimorfisme yang terkecil yaitu Asia dengan nilai 0.

Polimorfisme CYP2C9*3

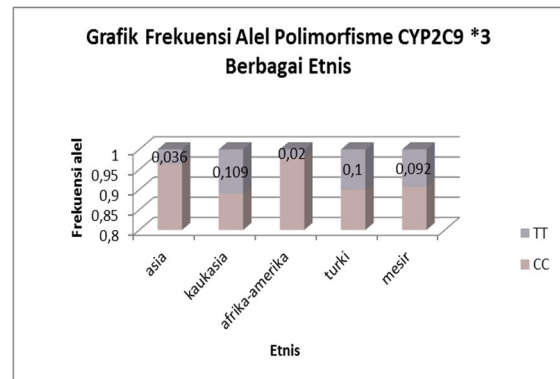
Etnis	n	Frekuensi alel	
		AA	CC
Asia ¹⁷	195	0,964	0,036
Etnis	n	Frekuensi alel	
		CC	CC
Kaukasia ¹⁷	195	0,891	0,109
Afrika-Amerika ¹⁷	195	0,980	0,020
Turki ¹⁷	195	0,900	0,100
Mesir ¹⁷	195	0,908	0,092

Tabel 3. Frekuensi alel polimorfisme CYP2C9*3 pada berbagai etnis

¹⁷Kringen *et al.*, 2011.

Dari tabel di atas dapat dilihat ada perbedaan polimorfisme CYP2C9*3 pada berbagai etnis, dimana pada etnis Asia, dari 195 subjek didapatkan frekuensi alel untuk AA adalah 0,964 dan untuk CC adalah 0,036¹⁷. Pada etnis Kaukasia, dari 195 subjek didapatkan frekuensi alel untuk AA adalah 0,891 dan untuk CC adalah 0,109¹⁷. Pada etnis Afrika-Amerika, didapatkan frekuensi alel untuk AA adalah 0,980 dan untuk CC adalah 0,02 dari 195 subjek¹⁷. Dari etnis Turki, didapatkan frekuensi alel untuk AA adalah 0,900 dan untuk CC adalah 0,100¹⁷. Pada etnis Mesir, didapatkan frekuensi alel untuk AA adalah 0,908 dan untuk CC

adalah 0,092¹⁷. Dari data yang ada, diketahui bahwa presentase polimorfisme A>C lebih kecil dibandingkan dengan wild type AA. Gen CYP2C9*3 yang mengalami polimorfisme A>C menyebabkan penurunan kapasitas metabolisme dari warfarin¹⁵. Secara lebih jelas, dapat dilihat polimorfisme gen CYP2C9*2 pada berbagai etnis pada grafik 3.



Grafik 3. Frekuensi alel polimorfisme CYP2C9*3 pada berbagai etnis

Dari grafik di atas, dapat dilihat bahwa etnis yang memiliki alel polimorfisme tipe *mutant* terbesar yaitu kaukasia dengan frekuensi alel mutasi 0,109. Untuk etnis yang memiliki frekuensi alel polimorfisme yang terkecil yaitu Afrika-Amerika dengan nilai 0,02.

SIMPULAN

Warfarin dalam menjalankan fungsinya sebagai antikoagulan secara farmakokinetik dipengaruhi oleh berbagai enzim, diantaranya CYP2C9 dan CYP4F2. Kedua enzim ini memiliki pengaruh yang cukup besar, dimana CYP4F2 berperan dalam oksidasi vitamin K yang dapat mengkatalis metabolisme vitamin K menjadi hidroksivitamin K dan CYP2C9 berperan pada respon obat warfarin, yaitu mengubah warfarin menjadi hidroksiwarfarin yang merupakan metabolit tidak aktif^{9,13,14}. Dari berbagai etnis/etnis diketahui bahwa terjadi polimorfisme pada CYP4F2 rs 2108622 *variant* 433M, dimana terjadi polimorfisme alel C>T. Pada CYP2C9 juga terjadi polimorfisme pada *2 dan *3 dimana pada CYP2C9*2 (rs1799853) terjadi polimorfisme alel C>T, dan pada CYP2C9*3 (rs1057910) terjadi polimorfisme alel A>C^{16,17}. Adanya polimorfisme ini harus menjadi perhatian yang utama sebelum meresepkan warfarin sebagai antikoagulan.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Anand SS, and Yusuf S. 1999. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta analysis. *JAMA*, 282:2058-2067.
- 2 Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis RJ, and Gibbons R. 1974. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol. Ther.*, 15:424-430.
- 3 Takahashi H, and Echizen H. 2001. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its

- clinical implications. *Clin. Pharmacokinet*, 40:587-603.
- 4 Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, Lawrence RF, Eddy AC, Aoyama T, *et al.* 1992. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome p-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem. Res. Toxicol.*, 5:54-59.
 - 5 Ngui JS, Chen Q, Shou M, Wang, RW, Stearns RA, Baillie TA, and Tang W. 2001. In vitro stimulation of warfarin metabolism by quinidine: increases in the formulation of 4'-and 10-hydroxywarfarin. *Drug Metab. Dispos.*, 29:877-886.
 - 6 Zhang Z, Fasco MJ, Huang Z, Guengerich FP, and Kaminsky LS. 1995. Human cytochromes P4501A1 and P4501A2:R-warfarin metabolism as a probe. *Drug Metab. Dispos.*, 23:1339-1346.
 - 7 Wienkers LC, Wurden CJ, Storch E, Kunze KL, Rettie AE, and Trager WF. 1996. Formation of (R)-8-hydroxywarfarin in human liver microsomes. A new metabolic marker for the (S)-mephenytoin hydroxylase, P4502C19. *Drug Metab. Dispos.*, 24:610-614.
 - 8 Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, and Sadee W. 2011. Pharmacogenomic testing: Relevance in medical practice: Why drugs work in some patients but not in others. *Cleve Clin J Med*. 78(4): 243–257.
 - 9 Sontag TJ, and Parker RS. 2002. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J. Biol. Chem* 277:25290-25296.
 - 10 Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. 1999. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353:717–719.
 - 11 Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, *et al.* 2002. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 287:1690–1698.
 - 12 Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, *et al.* 2008. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 111:4106-4112.
 - 13 Takahashi H, Echizen H. 2001. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*; 40:587–603.
 - 14 Rettie AE and Tai G. 2006. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv* 6:223–227.
 - 15 Miners JO, Birkett DJ. 1998. Cytochrome P4502C9:an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 45: 525–538.
 - 16 Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, *et al.* 2006. 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* 16:101-110.
 - 17 Kringen MK, Haug KBF, Grimholt RM, Stormo C, Narum S, Opdal MS, *et al.* 2011. Genetic Variation of VKORC1 and CYP4F2 Genes Related toWarfarinMaintenance Dose in Patients with Myocardial Infarction. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 1-5.
 - 18 Cavallari LH, Limdi NA. 2009. Warfarin pharmacogenomics. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 11(3):243–251.
 - 19 Kurnik D, Loebstein R, Halkin H, Gak E, Almog S. 2009. 10 years of oral anticoagulant pharmacogenomics: what difference will it make? A critical appraisal. *Pharmacogenomics* 10(12):1955–1965.
 - 20 Fanikos J, Getniso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. 2005. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol*. 96:595–598.
 - 21 Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, Huang M, Chen X, Li JL, *et al.* 2010. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement. *British Journal of Clinical Pharmacology* 70(2):234-240.
 - 22 Singh O, Sandanaraj E, Subramanian K, Lee LH, and Chowbay B. 2011. Influence of CYP4F2 rs 2108622 (V433M) on Warfarin Dose Requirement in Asian Patients. *Drug Metab. Pharmacokinetic*. 26(2):130-136.
 - 23 Shahin MHA, Khalifa SI, Gong Y, Hammad LN, Shallam MTH, Shafey ME, *et al.* 2011. Genetic and nongenetic factors associated with warfarin dose requirements in Egyptian patients. *Pharmacogenet Genomics* 21(3):130-135.
 - 24 Mc Donald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, and Rettie AE. 2009. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase:an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433m variant. *Mol Pharmacol*,75:1337-1346.
 - 25 Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson, N, Soranzo N, *et al.* 2009. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genetics* 5:3Article ID e1000433.
 - 26 Li JH, Ma GG, Zhu SQ, Yan H, Wu YB, and Xu JJ. 2012. Correlation between single nucleotide polymorphisms in CYP4F2 and warfarin dosing in chinese valve replacement patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 7: 1-7.