

รายงานผู้ป่วย

ภาวะความต้องการยา warfarin ในขนาดสูง

ในผู้ป่วยเด็กหญิงที่มียีน VKORC1 ชนิด H7 Haplotype

นางนุช ลิระชัยนันท์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, วีระศักดิ์ ศาสกุล, ปานียา เพียรวิจิตร,
สุพร ตรีพงษ์กรณา และ ผกาพรรณ วงศ์วิระวัฒนกุล*

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *ภาควิชาพยาบาลศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ : ยาวาร์ฟารินเป็นยาต้านไวตามิน เค ที่นิยมใช้ในระยยาวในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติ ขนาดยาที่ต้องการในผู้ป่วยขึ้นกับการใช้อื่นร่วม อายุ อาหาร เชื้อชาติ และปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับขนาดของยาวาร์ฟาริน ได้แก่ ยีนควบคุมการสร้าง cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) ที่ทำหน้าที่สลายยาวาร์ฟารินและยีนควบคุมการสร้าง vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นเอนไซม์เป้าหมายของยาวาร์ฟาริน คณะผู้วิจัยได้รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ulcerative colitis ที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติเรื้อรังหลายครั้ง ผู้ป่วยต้องได้รับยาวาร์ฟารินในขนาด 42.0-68.3 มก./สัปดาห์ (0.2-0.3 มก./กก./วัน) จึงจะคงระดับค่า INR เท่ากับ 2-3 การตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรม (Polymorphism) ที่เกี่ยวกับยีน VKORC1 เข้าได้กับ H7 haplotype ซึ่งสามารถอธิบายความต้องการยา warfarin ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยรายนี้

Key Words : ● Warfarin requirement ● VKORC1 ● Polymorphism

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2551;18:315-9.

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินที่นิยมใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก warfarin ทำหน้าที่หยุดยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase (VKOR) ทำให้มีการลดระดับโปรตีนที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดได้แก่ แฟคเตอร์ II, VII, IX และ X รวมทั้งโปรตีนที่ต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ โปรตีน C, S และ Z ยา warfarin ประกอบไปด้วย R และ S enantiomers ซึ่ง S enantiomer ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ VKOR ได้ดีกว่า R enantiomer และถูกทำลายโดย cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) ในตับ จากการศึกษพบว่าความต้องการยาในผู้ป่วยขึ้นอยู่กับการใช้อื่นร่วม อายุ เชื้อชาติ และปัจจัยทางพันธุกรรม^{1,2}

ในผู้ป่วยเด็กต่ำกว่า 1 ปี ได้รับอาหารโดยมีนมเป็นองค์ประกอบหลัก วิตามินเคในนมวัวมีผลยับยั้งการทำงานของ warfarin ทำให้มีความต้องการยาในขนาดสูงขึ้น ในทางตรงข้าม

วิตามินเคในนมแม่มีน้อยกว่าในนมวัวทำให้ความต้องการ warfarin ลดลง ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องระวังและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดหรือเลี่ยงไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มอื่น³ การใช้อื่นร่วมกับยา warfarin โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะทำให้มีผลต่อเมตาบอลิซึมของ warfarin ความต้องการยา warfarin อาจมากขึ้นหรือลดลงขึ้นกับชนิดของกลุ่มยา⁴ นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี มีความต้องการยา warfarin ปริมาณมากกว่าเด็กโต คือ 0.33 มก./กก. เทียบกับ 0.09 มก./กก.⁵

ความหลากหลายทางพันธุกรรม (Polymorphism) ที่มีบทบาทในการกำหนดความต้องการยา warfarin คือ polymorphisms ของยีน CYP2C9 ชนิด CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 เกี่ยวข้องกับการลดระดับการทำงานของ CYP2C9 ทำให้ความต้องการยา warfarin ในผู้ป่วยลดลง เมื่อเทียบกับยีนชนิดปกติ (Wild type) CYP2C9*1 และ polymorphism ดังกล่าวมีความแตกต่างกันของเชื้อชาติ โดยพบความถี่ยีนที่ปกติของประชากรแถบเอเชียสูงกว่าแถบยุโรปและอเมริกา⁶⁹ นอกจากนี้ polymorphisms ของยีนที่ควบคุมการสร้าง VKOR หรือ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) พบว่ามี

ได้รับต้นฉบับ 13 พฤศจิกายน 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 9 ธันวาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ : พญ. นางนุช ลิระชัยนันท์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 e-mail : rasrb@mahidol.ac.th

ความเกี่ยวข้องกับความต้องการยา warfarin ในผู้ป่วยและพบความหลากหลายถึง 28 ตำแหน่งทั้งที่ promoter, exon, intron และ 3' region ได้แก่ polymorphisms ที่ตำแหน่ง T381C, G861A, G2653C, G3673A, T5808G, C6009T, G6484T, G6853C, C7566T และ G9041A ซึ่งสามารถแยกชุด (haplotype; H) ได้ 5 ชนิดคือ H1, H2, H7, H8 และ H9 polymorphisms ชนิด H1 และ H2 เกี่ยวข้องกับความต้องการยา warfarin ในขนาดต่ำ และ H7, H8 และ H9 เกี่ยวข้องกับความต้องการยา warfarin ในขนาดสูงกว่า¹⁰

การต้องการยา warfarin ขนาดสูงในผู้ใหญ่โดยเฉพาะที่มากกว่า 70 มก./สัปดาห์ จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น ภาวะการดื้อต่อยา warfarin (Warfarin resistance)¹¹ ส่วนในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่านั้น ยังไม่พบว่ามีกำหนดขนาดไว้อย่างชัดเจนในเวชปฏิบัติพบว่าหากมีความต้องการยา warfarin ในขนาดมากกว่า 5 มก./วัน บ่งบอกว่ามีความต้องการยา warfarin ในขนาดที่มากกว่าปกติ ดังนั้นควรจะหาสาเหตุหรือปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการต้องการยา warfarin ขนาดสูงเพื่อเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมและให้ได้ค่า INR อยู่ในระดับที่ต้องการเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเลือดออกก่อนไม่พึงประสงค์

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 15 ปี เชื้อสายอินเดียนที่เกิดในประเทศไทย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ulcerative colitis ตั้งแต่อายุ 5 ปี ได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone, azathioprine และ mesalamine

อายุ 5 ปี (หลังการวินิจฉัย ulcerative colitis 4 เดือน) มีอาการ ชักเกร็งแขนขา ตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) ของสมองพบว่าเป็น dural venous sinus thrombosis

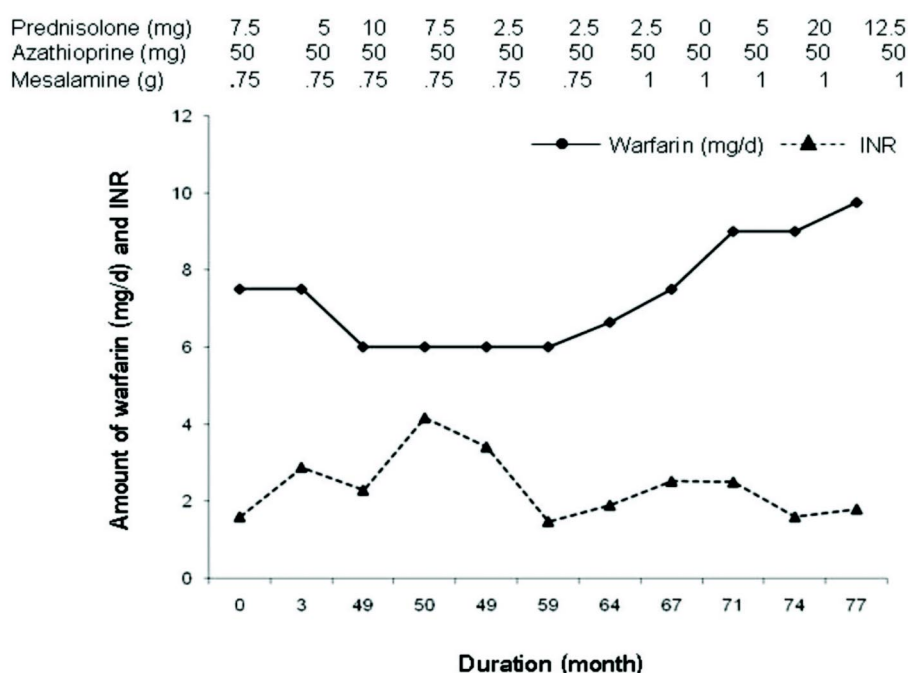
อายุ 5 ปี 8 เดือน มีอาการปวดบวมขาซ้าย ได้รับการวินิจฉัยว่า deep vein thrombosis (DVT) รักษาโรค ulcerative colitis ด้วยยา prednisolone ขนาด 0-30 มก./วัน azathioprine ขนาด 25-50 มก./วัน mesalamine ขนาด 450-600 มก./วัน low molecular weight heparin (LMWH) นาน 1 ปี และ ให้อาหาร warfarin ต่อเนื่องนาน 3 ปี เพื่อให้ได้ระดับ INR ประมาณ 2-3 ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ในขนาดสูงอยู่ในช่วง 42.0-63.0 มก./สัปดาห์ หรือ 0.4-0.5 มก./กก./วัน (น้ำหนัก 15-20 กก.) หลังจากนั้นพบอาการ ulcerative colitis ดีขึ้นจึงหยุดยา warfarin ไป

อายุ 13 ปี 6 เดือน มีอาการปวดและบวมที่ขาซ้าย ได้รับการวินิจฉัยว่า DVT รักษาด้วยยา LMWH นาน 4 วัน และพิจารณาให้ warfarin ในระยะยาว

ในระหว่างการติดตามผู้ป่วยพบว่าการปรับยาสำหรับรักษาโรค ulcerative colitis ซึ่งประกอบด้วย prednisolone ขนาด 0-20 มก./วัน azathioprine ขนาด 50 มก./วัน mesalamine ขนาด 750-1,000 มก./วัน และ warfarin เพื่อให้ได้ระดับของ INR ประมาณ 2-3 ทำให้ต้องใช้ warfarin ในขนาดสูงอยู่ในช่วง 42.0-68.3 มก./สัปดาห์ หรือ 0.2-0.3 มก./กก./วัน (น้ำหนัก 37-42 กก.) (แผนภาพที่ 1)

การตรวจหาปัจจัยเสี่ยง (Thrombophilic risk)

ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันพบว่า ค่า protein C activity 96% (N 64-141), protein S



แผนภาพที่ 1 ปริมาณ warfarin ที่ใช้ต่อวันในผู้ป่วย (น้ำหนักประมาณ 40 กก.) เทียบกับค่า INR

ตารางที่ 1 ผลการตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)

Genetic Analysis	Site	Results
CYP2C9		*1*3
VKORC 1		
T381C	Promoter	TT
C861A	Promoter	CC
G2653C	Promoter	GG
G3673A	Promoter	GG
T5808G	Intron 1	TT
C6009T	Intron 1	CC
C6484T	Intron 1	CC
G6853C	Intron 2	GG
C7566T	Intron 2	CC
G9041A	3'region	AA

activity 64% (N 60-140), antithrombin activity 128% (N 83-136), ให้ผลลบต่อ lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, factor V Leiden และ prothrombin 20210.

การตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรม (Polymorphisms) ของยีน CYP2C9 และ VKORC1

ได้ทำการศึกษา polymorphisms ของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ด้วยวิธี polymerase chain reaction โดยเลือก primers ที่จำเพาะ และทำการย่อยด้วยเอนไซม์ ที่จำเพาะ (Restriction enzymes)¹²⁻¹⁴ พบ polymorphisms ของยีน CYP2C9 ชนิด *1*3 และ VKORC1 ชนิด 381TT, 861CC, 2653GG, 3673GG, 5808TT, 6009CC, 6484CC, 6853GG, 7566CC และ 9041AA พบว่าเข้าได้กับ haplotype ชนิด H7 ตรวจ sequencing ของยีน VKORC1 ทั้ง 3 exons¹³ ซึ่งไม่พบความผิดปกติในทุก exon ดังแสดงในตารางที่ 1

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้พิจารณาการให้ยา anticoagulant เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระยะยาวเนื่องจากปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่กลับเป็นซ้ำหลายครั้ง และโรค ulcerative colitis ที่เป็นเรื้อรังไม่สามารถลดยาที่ควบคุมอาการได้ แม้ว่าจะไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Thrombophilic risk) อื่น เมื่อพิจารณาที่สามารถเลือกใช้พบว่า ยา LMWH สามารถใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในระยะยาวได้ และมีข้อดีคือระดับยาในเลือดคงที่ และไม่ถูกรบกวนด้วยการใช้ยาร่วมอื่น แต่การ

บริหารยาจำเป็นต้องฉีดวันละ 1-2 ครั้งจึงไม่สะดวก ดังนั้นจึงได้เลือกให้ยา warfarin ในผู้ป่วยรายนี้ โดยทั่วไปในผู้ป่วยเด็กจะใช้ยา warfarin ในขนาดเฉลี่ย 0.09 มก./กก./วัน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ 0.2-0.3 มก./กก./วัน หรือขนาดสูงสุด 9.75 มก./วัน ซึ่งโดยปกติมักได้รับในขนาดไม่เกิน 5 มก./วัน ซึ่งพบได้น้อย สาเหตุส่วนใหญ่ มักเกี่ยวข้องกับอาหารและการใช้ยาร่วมอื่นๆ ในผู้ป่วยรายนี้ได้ยา prednisolone ในการรักษาโรค ulcerative colitis ยา prednisolone มีผลในการเพิ่มระดับ INR ในเลือด เชื่อว่าเกิดจากการที่ prednisolone ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ warfarin¹⁵ ดังนั้นปริมาณยาที่ใช้เพื่อคงระดับ INR ให้อยู่ในช่วงที่ต้องการอาจลดลง แต่ในผู้ป่วยรายนี้เมื่อเพิ่มขนาดยา prednisolone ความต้องการยา warfarin กลับไม่ได้ลดลง นอกจากยา prednisolone แล้วผู้ป่วยยังได้รับยา azathioprine ซึ่งจะมีผลในการลดระดับ INR โดยที่ไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน¹⁶ ทำให้ต้องให้ยาปริมาณมากขึ้นเพื่อให้ได้ค่า INR ตามต้องการ จะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยรายนี้ปริมาณยา azathioprine ใช้ค่อนข้างคงที่ตลอดการรักษาเมื่อเทียบกับความต้องการยา warfarin ที่เพิ่มขึ้น ส่วนยา mesalamine ไม่พบว่ามีส่วนต่อการให้ยา warfarin การตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมในผู้ป่วยรายนี้พบว่า polymorphisms ของ CYP2C9 ได้ผลเป็น *1*3 ซึ่งพบประมาณร้อยละ 9 ในประชากรไทย¹⁷ การเกิดความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดนี้มักเกี่ยวข้องกับความต้องการยา warfarin ในผู้ป่วยที่มีขนาดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับชนิด *1*1⁶ ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยประมาณร้อยละ 95 ของชาวเอเชีย¹⁸ และร้อยละ 91 ใน

ประชากรไทย¹⁷ นอกจากนี้การตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ VKORC1 จากการตรวจหาชนิดของ haplotype โดยมีการศึกษา polymorphisms ของยีน 10 ตำแหน่ง ที่ 381, 861, 2653, 3673, 5808, 6009, 6484, 6853, 7566 และ 9041 พบว่าเข้าได้กับ haplotype 7¹⁰ (sequence TCGGTCCGCA) ที่มีความต้องการยา warfarin สูงที่สุดเมื่อเทียบกับ haplotype ชนิดอื่น นอกจากนี้มีรายงาน polymorphism ชนิด Asp36Tyr (G5417T) บน exon ที่ 1 ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะ warfarin resistance¹⁰ ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตรวจ sequencing เพื่อหาความผิดปกติบน exon ทั้งหมด แต่ไม่พบความผิดปกติใดๆ ดังนั้น polymorphism ชนิด haplotype 7 น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ความต้องการยาในผู้ป่วยรายนี้เพิ่มสูงขึ้น แต่เนื่องจากยังมีเอนไซม์อีกหลายชนิดที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของวิตามินเคนอกเหนือจาก VKORC1 ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับ การใช้ขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นหรือไม่จึงเป็นเรื่องที่มีความจำเป็นต้องติดตามและศึกษาต่อไปในอนาคต

สรุป

ในผู้ป่วยเด็กที่ต้องการยา warfarin ในขนาดสูงมากกว่า 5 มก./วัน ควรหาสาเหตุที่สามารถอธิบายได้จากการเข้ายาร่วม การขาดการกินยาต่อเนื่อง หรืออาหารเสริมอื่นหรือไม่ เพื่อป้องกันการเพิ่มขนาดยาโดยไม่จำเป็นและทำให้ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกได้จากระดับ INR ที่สูง การตรวจหาความผิดปกติของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ควรพิจารณาเมื่อไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น ซึ่งจะช่วยให้แพทย์ผู้ดูแลสามารถปรับขนาดยาได้อย่างถูกต้องและมั่นใจว่าผู้ป่วยจะไม่ได้รับยาที่มากเกินไปจนเกินไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยแห่งชาติ ในส่วนเมธีวิจัยอาวุโส ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ประจำปี พ.ศ. 2549

เอกสารอ้างอิง

1. Kamali F, Khan TI, King BP, Frearson R, Kesteven P, Wood P, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:204-12.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E.

- The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest 2004;126(Suppl 3):204S-33S.
3. Dickerson RN, Garmon WM, Kuhl DA, Minard G, Brown RO. Vitamin K-independent warfarin resistance after concurrent administration of warfarin and continuous enteral nutrition. *Pharmacotherapy* 2008;28:308-13.
4. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94:3007-14.
5. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl 6):887S-968S.
6. Hermida J, Zarza J, Alberca I, Montes R, Lopez ML, Molina E, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002;99:4237-9.
7. 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;76:210-9.
8. 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;73:253-63.
9. Leung AY, Chow HC, Kwong YL, Lie AK, Fung AT, Chow WH, et al. Genetic polymorphism in exon 4 of cytochrome P450 CYP2C9 may be associated with warfarin sensitivity in Chinese patients. *Blood* 2001;98:2584-7.
10. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-93.
11. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007;109:2477-80.
12. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996;6:429-39.
13. Li T, Lange LA, Li X, Susswein L, Bryant B, Malone R, et al. Polymorphisms in the VKORC1 gene are strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anticoagulation. *J Med Genet* 2006;43:740-4.
14. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*

- 1996;6:341-9.
15. Ruud E, Holmstrom H, Bergan S, Wesenberg F. Oral anti-coagulation with warfarin is significantly influenced by steroids and CYP2C9 polymorphisms in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:710-3.
 16. Rivier G, Khamashta MA, Hughes GR. Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist. *Am J Med* 1993; 95:342.
 17. Busakornruangrat S, Chuansumrit A, Angchaisuksiri P, Sasanakul W, Kadekasem P. Frequencies of polymorphism associated with cytochrome P450 2C9 in Thais. *Thai J Hematol Transf Med* 2006;16:213-20.
 18. Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anti-coagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:773-9.

High Dose Warfarin Requirement in a Girl with Polymorphisms in VKORC1 Gene

Nongnuch Sirachainan, Ampaiwan Chuansumrit, Werasak Sasanakul, Paneeya Pienvichit, Suporn Treepongkaruna and Pakawan Wongwerawattanakoon*

*Departments of Pediatrics; *Nursing, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok*

Abstract: Warfarin, a vitamin K antagonist, has been commonly used as long term anticoagulant in adult and children with thrombosis. The dose requirement of warfarin is determined by the concomitant drugs, age, diet, and genetic factors. The genetic factors that related to the warfarin dosage are CYP2C9, a warfarin metabolism enzyme, and VKORC1, a target enzyme of warfarin. We reported the etiology of high dose warfarin requirement in a 15-year old girl, underlying ulcerative colitis, with recurrent thrombosis. Warfarin dosage requirement was range of 42-68.3 mg/week (0.2-0.3 mg/kg/day) in order to maintain target INR at 2-3. The genetic polymorphisms of VKORC1 were identified and corresponded to haplotype 7. This haplotype was able to explain the high dose warfarin requirement.

Key Words : ● Warfarin requirement ● VKORC1 ● Polymorphism

J Hematol Transf Med 2008;18:315-9.

