



Kajian Pengaruh Polimorfisme CYP4F2 rs2108622 terhadap Pemberian Dosis Warfarin

Muhammad Adliansyah Prawiratama Hidayat, Miswar Fattah*

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 8/8/2022
Revised : 22/11/2022
Published : 10/12/2022



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 2
No. : 2
Halaman : 81-88
Terbitan : **Desember 2022**

ABSTRAK

Warfarin merupakan obat antikoagulan oral yang diindikasikan untuk terapi tromboembolisme. Warfarin memiliki indeks terapeutik yang sempit sehingga dibutuhkan kecermatan dalam menentukan dosis warfarin untuk pasien. Efek terapi antikoagulan yang dihasilkan oleh warfarin pada individu dapat bervariasi yang disebabkan adanya pengaruh dari polimorfisme CYP4F2 rs2108622 yang menyebabkan perubahan alel C > T. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh polimorfisme CYP4F2 rs2108622 terhadap pemberian dosis warfarin dengan menggunakan data dari artikel ilmiah internasional dan nasional bereputasi serta database genomik dari Ensembl. Hasil penelitian menunjukkan bahwa individu dengan polimorfisme CYP4F2 rs2108622 membutuhkan dosis warfarin yang lebih tinggi dibandingkan dengan alel normal. Selain itu, frekuensi polimorfisme CYP4F2 rs2108622 pada etnis Asia rendah. Dari hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa polimorfisme CYP4F2 sangat berpengaruh terhadap pemberian dosis warfarin dan frekuensi polimorfisme tersebut di Asia rendah.

Kata Kunci : Warfarin; CYP4F2; rs2108622.

ABSTRACT

Warfarin is an oral anticoagulant drug indicated for the treatment of thromboembolism. Warfarin has a narrow therapeutic index, so care must be taken in determining the dose of warfarin for the patient. The effect of anticoagulant therapy produced by warfarin in individuals may vary due to the influence of the CYP4F2 polymorphism rs2108622 which causes changes in the C > T allele. and the genomic database from Ensembl. The results showed that individuals with the CYP4F2 polymorphism rs2108622 required a higher dose of warfarin than the normal allele. In addition, the frequency of the CYP4F2 rs2108622 polymorphism in Asian ethnicities is low. From the results obtained, it can be concluded that the CYP4F2 polymorphism strongly influences the dose of warfarin and the frequency of the polymorphism in Asia is low.

Keywords : Warfarin; CYP4F2; rs2108622.

@ 2022 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

A. Pendahuluan

Warfarin merupakan obat antikoagulan oral yang terindikasi sebagai terapi pencegahan trombosis vena dan pengobatan komplikasi tromboembolisme terkait dengan fibrilasi atrium atau penggantian katup jantung [1]. Meskipun digunakan selama lebih dari 60 tahun, warfarin tetap menjadi obat yang sulit untuk dikelola terutama karena indeks terapeutiknya yang sempit menyebabkan pemberian dosis yang diperlukan untuk mendapatkan antikoagulasi yang optimal. Hal ini dipengaruhi pula oleh efek samping yang cukup serius yaitu pendarahan mayor dan minor jika warfarin diberikan tidak sesuai dengan dosis yang sesuai [1,2]. Faktor klinis, termasuk usia, ukuran tubuh, diet, obat-obatan yang mengganggu metabolisme warfarin, dan fungsi ginjal dan hati, mempengaruhi kebutuhan dosis warfarin. Namun, faktor klinis hanya menyumbang 15% - 20% dari keseluruhan variabilitas dalam dosis warfarin. Adanya variabilitas antar individu tentu berkaitan dengan faktor genetik. Pengaruh faktor genetik salah satunya dipengaruhi polimorfisme gen penyandi Sitokrom P450 (CYP), yaitu enzim utama yang berperan dalam metabolisme obat dalam hati [3-5]. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa adanya polimorfisme CYP4F2 (Sitokrom P450 Family 4 subfamili F polipeptida 2) dapat menyebabkan perbedaan kebutuhan dosis warfarin antar individu.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana pengaruh polimorfisme CYP4F2 rs2108622 terhadap dosis warfarin?” dan “Seberapa besar variasi frekuensi alel polimorfisme CYP4F2 rs2108622 pada berbagai etnis di Asia?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini untuk memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh polimorfisme CYP4F2 rs2108622 dan penyebarannya di Asia.

B. Metode Penelitian

Peneliti menggunakan metode *narrative literature review*. Pada penelitian ini dilakukan penelusuran pustaka dengan menggunakan mesin pencari ilmiah pada Science Direct (elsevier), Spinger-Verlag, PubMed dan Taylor and Francis. Kata kunci yang digunakan adalah “warfarin”, “CYP4F2”, “rs2108622”, “frequency”, “ethnic”.

Hasil pencarian berupa artikel ilmiah yang ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris yang diterbitkan dalam kurun 10-15 tahun terakhir. Hubungan polimorfisme CYP4F2 rs2108622 dengan dosis warfarin serta frekuensi polimorfisme CYP4F2 di Asia yang dipaparkan dalam penelitian ini dengan menggunakan pustaka yang terkumpul.

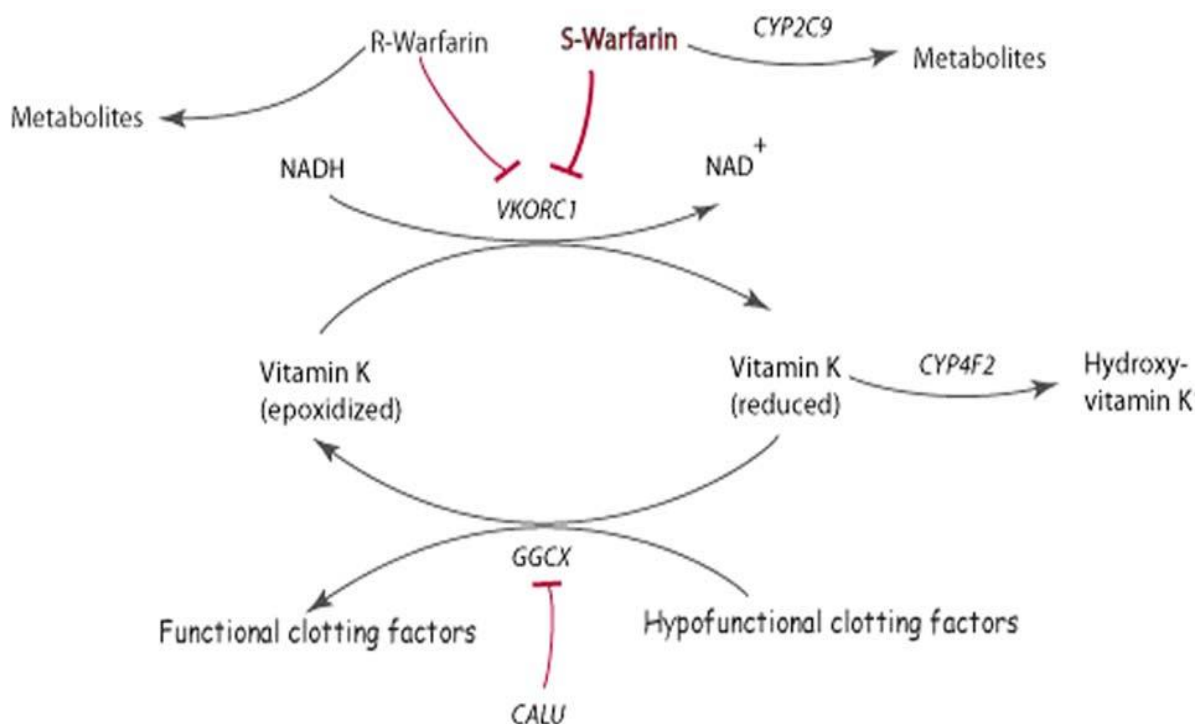
C. Hasil dan Pembahasan

Farmakogenomik Warfarin

Single Nucleotide Polymorphism (SNP) merupakan bentuk polimorfisme yang paling umum terjadi karena substitusi pada satu pasang basa. Polimorfisme gen penyandi Sitokrom P450 (CYP) dapat berpengaruh kepada faktor genetik yang berhubungan dengan efek terapeutik yang dihasilkan oleh obat [6]. CYP4F2 (Sitokrom P450 family 4 subfamili F polipeptida 2) merupakan gen penyandi enzim CYP4F2 yang berperan dalam metabolisme vitamin K teroksidasi menjadi hidroksivitamin K yang bersifat tidak aktif [7,8]. Polimorfisme yang paling umum terjadi pada gen CYP4F2 adalah CYP4F2 V433M (rs2108622). Adanya polimorfisme ini yang menyebabkan perubahan alel C > T dan menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas katalis gen CYP4F2 di dalam metabolisme vitamin K teroksidasi menjadi hidroksivitamin K [9,10]. CYP4F2 memainkan peran penting dalam tubuh sebagai salah satu faktor antikoagulasi dalam darah, oleh sebab itu setiap polimorfisme pada gen CYP4F2 dapat mempengaruhi fungsi enzimnya yang kemudian akan mempengaruhi kadar vitamin K dalam darah menjadi tinggi [8]. Alel T di rs2108622, telah ditetapkan sebagai *3 oleh Basis Data Nomenklatur Alel CYP (<http://www.cypalleles.ki.se>), menggantikan residu valin dengan residu metionin pada posisi 433 [11]. Studi dari Al-eitan *et al.* [12] menyebutkan polimorfisme ini membuat individu dengan genotipe TT mengalami penurunan aktivitas enzim CYP4F2 sehingga terjadi pemberian dosis warfarin yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan genotipe CC.

Variabilitas antar individu yang tinggi sangat berpengaruh dalam pemberian dosis warfarin. Warfarin terdapat dalam bentuk campuran rasemat yang terdiri dari dua bentuk enansiomer, yaitu R-Warfarin yang

terkait dengan metabolisme CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, dan CYP2C19 kemudian S-Warfarin terkait dengan metabolisme CYP2C9 seperti pada gambar 1 [7]. Terlihat bahwa beberapa faktor pembekuan darah (II, VII, VIII, X, dan protein C, S, dan Z) memerlukan karboksilasi pascatranslasi dari residu glutamat. Karboksilasi residu glutamat tersebut dikatalisis oleh enzim GGCX (*gamma-glutamyl carboxylase*) dengan membutuhkan vitamin K sebagai kofaktor [13,14]. Ketersediaan hayati vitamin K tersebut dipastikan oleh adanya kompleks enzim yang disebut VKORC1 (*Vitamin K Epoxide Reductase*). Warfarin sebagai antagonis vitamin K dapat bekerja dengan cara menghambat kemampuan enzim VKORC1 yang bekerja sama dengan CYP4F2 yang berfungsi untuk memetabolisme vitamin K menjadi hidroksivitamin K [1,15]. Dengan cara tersebut warfarin juga sekaligus menghambat kemampuan GGCX untuk mengaktifkan faktor pembekuan darah.



Gambar 1. Peranan Genetik Warfarin Pada Siklus Vitamin K [16]

Variasi genetik alel T pada gen CYP4F2 rs2108622 dan hubungannya dengan pemberian dosis warfarin telah terangkum dari beberapa penelitian dalam tabel 1.

Tabel 1. Studi Variasi Genetik Gen CYP4F2

Tahun	Judul	Ringkasan Umum	PMID
2008	CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose	Alel T di rs2108622 dikaitkan dengan peningkatan dosis warfarin dalam dua dari tiga populasi kulit putih independen	18250228
2009	CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M	Studi fungsional yang menunjukkan bahwa CYP4F2 mengoksidasi dan menonaktifkan vitamin K1; alel T pada rs2108622 dikaitkan dengan penurunan kapasitas untuk mengoksidasi vitamin K	19297519

Tabel 1. Studi Variasi Genetik Gen CYP4F2 (Lanjutan)

Tahun	Judul	Ringkasan Umum	PMID
2010	CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor for warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement	Alel T di rs2108622 secara signifikan terkait dengan rata-rata yang lebih tinggi dosis warfarin pada pasien Cina Han. Genotipe di rs2108622 berkontribusi 4% terhadap variabilitas antarindividu dalam dosis dalam populasi Cina Han	20653676
2016	Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis	Genotipe CT dan TT membutuhkan kenaikan dosis yang lebih tinggi masing-masing sebesar 9% dan 11% dibandingkan dengan genotipe CC. Selain itu genotipe TT dibandingkan dengan CT memiliki dosis lebih tinggi sebesar 10%	27073641
2018	Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation	CYP4F2 merupakan faktor genetik yang berkontribusi secara signifikan terhadap pemberian dosis warfarin dalam populasi etnis Cina Han	29776386
2021	Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan	Polimorfisme CYP4F2 membuat individu dengan alel TT mengalami penurunan aktivitas enzim CYP4F2 sehingga terjadi pemberian dosis warfarin yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan alel CC.	33437219

Sebuah studi penelitian yang dilakukan oleh Caldwell *et al.* [9] menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa alel T pada rs2108622 di CYP4F2 dari tiga populasi kulit putih dikaitkan dengan peningkatan dosis warfarin. Studi tersebut melaporkan bahwa setiap alel T pada rs2108622 dikaitkan dengan peningkatan dosis warfarin 4-12%, sehingga pasien dengan genotipe TT memerlukan dosis warfarin 1 mg/hari lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan genotipe CC. McDonald *et al.* [10] mengatakan bahwa CYP4F2 mampu memetabolisme dan menonaktifkan oksidasi vitamin K1. Polimorfisme CYP4F2 rs2108622 pembawa alel T memiliki pengaruh dalam aktivitas oksidase vitamin K1 dengan berkurangnya kapasitas memetabolisme vitamin K1 sehingga cenderung mengalami peningkatan kadar vitamin K1 di dalam hati dan memerlukan dosis warfarin yang lebih tinggi untuk memperoleh respons antikoagulan yang sama dengan pembawa alel C.

Kemudian Cen *et al.* [17] dalam penelitiannya terhadap individu Cina Han mengkonfirmasi hubungan antara alel T pada rs2108622 dengan peningkatan dosis warfarin. Dilaporkan bahwa alel T memiliki pengaruh sebesar 4% variabilitas dosis antar individu di antara etnis Cina Han. Studi tersebut menunjukkan pasien pembawa alel T membutuhkan dosis warfarin yang lebih tinggi sekitar 0,3 mg/hari dibandingkan dengan pasien pembawa alel C. Sun *et al.* [18] menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara polimorfisme CYP4F2 dengan pemeliharaan dosis warfarin. Pembawa genotipe CT dan TT masing-masing membutuhkan kenaikan dosis warfarin sebesar 9% dan 11% dibandingkan dengan genotipe CC. Kemudian pembawa genotipe TT dibandingkan dengan CT memiliki perbedaan dosis warfarin yang lebih tinggi sebesar 10%.

Li *et al.* [19] menerangkan bahwa CYP4F2 rs2108622 merupakan faktor genetik yang berkontribusi secara signifikan terhadap pemberian dosis warfarin dalam populasi etnis Cina Han sekitar 3% variasi

individu. Hal ini merujuk pada hasil penelitian yang dinyatakan bahwa pembawa genotipe CT dan TT masing-masing membutuhkan sekitar 3,38 mg/hari dan 2,79 mg/hari dibandingkan kebutuhan dosis genotipe CC sebesar 2,41 mg/hari. Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Al-eitan *et al.* [12] menunjukkan bahwa polimorfisme CYP4F2 rs2108622 membuat individu dengan alel TT mengalami penurunan aktivitas enzim CYP4F2 sehingga terjadi pemberian dosis warfarin yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan alel CC.

Frekuensi Alel Polimorfisme CYP4F2 rs2108622 Pada Berbagai Etnis di Asia

Polimorfisme gen CYP4F2 memiliki pengaruh kepada faktor genetik berbagai etnis. Hal ini disebabkan warfarin memiliki indeks terapi yang sempit sehingga berdampak kepada efek samping warfarin yang dikonsumsi secara berlebihan. Efek samping yang dihasilkan baik pendarahan mayor atau minor disebabkan oleh adanya variabilitas antar individu dalam pemberian dosis warfarin [1,2]. Berikut merupakan data frekuensi alel polimorfisme gen CYP4F2 rs2108622 pada berbagai etnis di Asia.

Tabel 2. Frekuensi Alel Polimorfisme CYP4F2 rs2108622 Pada Berbagai Etnis di Asia

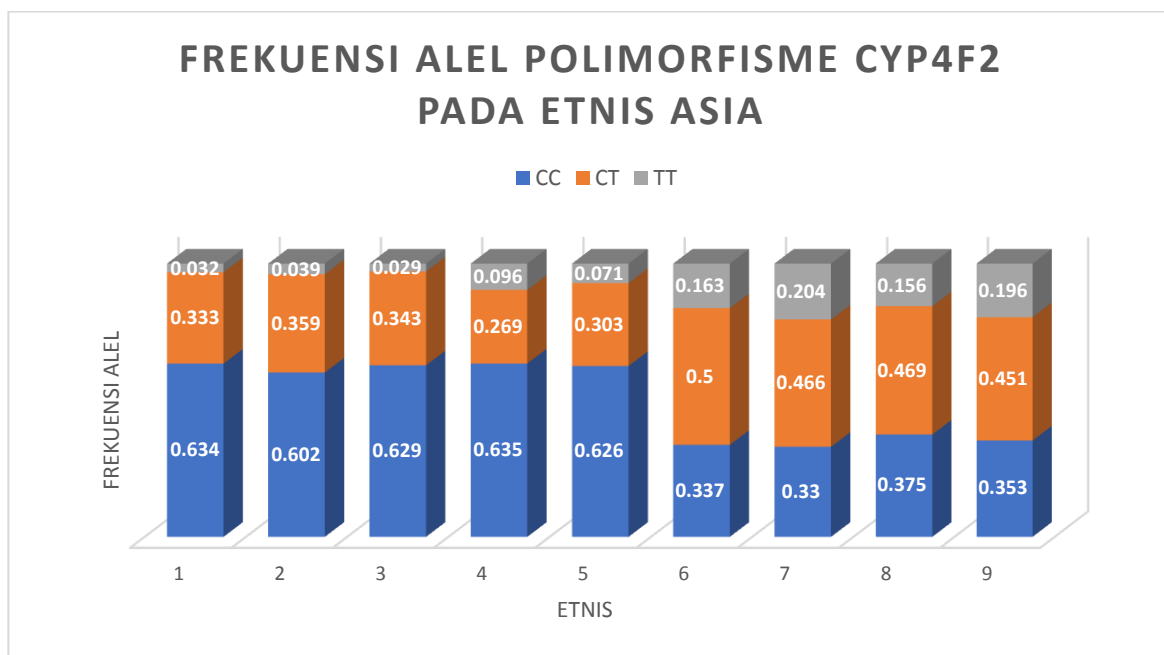
No	Etnis	Inisial	n	Frekuensi alel		
				CC	CT	TT
1	Chinese Dai in Xishuanbanna, China	CDX	93	0.634 (59)	0.333 (31)	0.032 (3)
2	Chinese Han Beijing, China	CHB	104	0,602 (62)	0.359 (37)	0.039 (4)
3	Chinese Han Southern, China	CHS	105	0.629 (66)	0.343 (36)	0.029 (3)
4	Japanese in Tokyo Japan	JPT	104	0.635 (66)	0.269 (28)	0.096 (10)
5	Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam	KHV	99	0.626 (62)	0.303 (30)	0.071 (7)
6	Bengali in Bangladesh	BEB	86	0.337 (29)	0.500 (43)	0.163 (14)
7	Gujarat in Houston, India	GIH	103	0.330 (34)	0.466 (48)	0.204 (21)
8	Punjabi in Lahore, Pakistan	PJL	96	0.375 (36)	0.469 (45)	0.156 (15)
9	Sri Lanka Tamil	STU	102	0.353 (36)	0.451 (46)	0.196 (20)

Sumber: Ensembl Population Genetics rs2108622 SNP, 2022. (https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:15879121-15880121;v=rs2108622;vdb=variation;vf=202396216)

Dari tabel di atas, dapat diketahui bahwa ada perbedaan polimorfisme CYP4F2 rs2108622 pada berbagai etnis di Asia. Pada etnis Cina Dai Xishuanbanna (CDX), dari 93 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.634, untuk CT adalah 0.333 dan untuk TT adalah 0.032. Pada etnis Cina Han Beijing (CHB), dari 104 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.602, untuk CT adalah 0.359 dan untuk TT adalah 0.039. Selain itu, pada etnis Chinese Han Selatan (CHS), dari 105 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.629, untuk CT adalah 0.343 dan untuk TT adalah 0.029. Lalu, pada etnis Jepang Tokyo (JPT), dari 104 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.635, untuk CT adalah

0.269 dan untuk TT adalah 0.096. Kemudian pada etnis Vietnam Kinh Ho Chi Minh (KHV), dari 99 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.626, untuk CT adalah 0.303 dan untuk TT adalah 0.071.

Pada etnis Bengali Bangladesh (BEB), dari 86 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.337, untuk CT adalah 0.500 dan untuk TT adalah 0.163. Lalu pada etnis Gujarat Houston India (GIH), dari 103 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.330, untuk CT adalah 0.446 dan untuk TT adalah 0.204. Pada etnis Punjabi Lahore Pakistan (PIL), dari 96 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.375, untuk CT adalah 0.469 dan untuk TT adalah 0.156. Terakhir pada etnis Sri Lanka Tamil (STU), dari 102 subjek menghasilkan frekuensi alel untuk CC adalah 0.353, untuk CT adalah 0.451 dan untuk TT adalah 0.196. Dari data yang ada, dapat terlihat bahwa presentase polimorfisme gen CYP4F2 rs2108622 pada berbagai etnis di Asia pada gambar 2.



Gambar 2. Frekuensi Alel Polimorfisme CYP4F2 Pada Etnis Asia

Hasil dari gambar di atas, terlihat bahwa etnis yang memiliki alel polimorfisme tipe *mutant/poor metabolism* terbesar yaitu pada etnis Gujarat Houston India (GIH) dengan frekuensi alel mutasi yaitu 0.204. Untuk etnis dengan frekuensi alel polimorfisme *mutant/poor metabolism* terkecil yaitu didapatkan oleh etnis Cina Han Selatan (CHS) sebesar 0.029. Prevalensi SNP yang terdapat di daerah Asia terkategori rendah, hal ini sesuai dengan pernyataan Nicholl [20] bahwa prevalensi SNP dapat terjadi pada frekuensi 1 per 1000 nukleotida yang tersebar acak pada kromosom. Sehingga dapat digambarkan bahwa frekuensi alel *mutant/poor metabolism* tergolong rendah.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut: [1] Terdapat hubungan antara polimorfisme CYP4F2 rs2108622 dengan pemberian dosis warfarin. Hal ini mengacu pada keseluruhan studi yang menyebutkan bahwa variabilitas antar individu alel T baik pada pembawa genotipe CT ataupun TT memiliki pengaruh dalam pemberian dosis warfarin yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pembawa genotipe CC. Adanya polimorfisme tersebut akan sangat berpengaruh terhadap pemberian resep warfarin sebagai antikoagulan. [2] Variasi frekuensi alel di Asia terkategori rendah. Etnis yang memiliki alel polimorfisme tipe *mutant/poor metabolism* terbesar yaitu pada etnis Gujarat Houston India (GHI) dengan frekuensi alel mutasi yaitu 0.204. Untuk etnis dengan frekuensi alel polimorfisme *mutant/poor metabolism* terkecil yaitu didapatkan oleh etnis Chinese Han Southern (CHS) sebesar 0.029.

Daftar Pustaka

- [1] L. H. Cavallari and K. M. Momary, *Pharmacogenetics in cardiovascular diseases*. 2018.
- [2] S. U. Rahmayanti and A. Muhtadi, "Review Jurnal: Interaksi Warfarin Dan Herbal Untuk Meminimalkan Kejadian Adverse Drug Reaction (Adr)," *J. Farmaka*, vol. 16, no. 2, pp. 233–245, 2018.
- [3] R. K. Bains, "African variation at Cytochrome P450 genes," *Evol. Med. Public Heal.*, vol. 2013, no. 1, pp. 118–134, 2013, doi: 10.1093/emph/eot010.
- [4] H. Raunio, M. Kuusisto, R. O. Juvonen, and O. T. Pentikäinen, "Modeling of interactions between xenobiotics and cytochrome P450 (CYP) enzymes," *Front. Physiol.*, vol. 6, no. JUNE, pp. 1–14, 2015, doi: 10.3389/fphar.2015.00123.
- [5] M. W. Jann, S. R. Penzak, and L. J. Cohen, *Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents*. Fort Worth: Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- [6] D. W. Nebert and D. W. Russell, "Clinical importance of the cytochromes P450," *Lancet*, vol. 360, no. 9340, pp. 1155–1162, 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11203-7.
- [7] D. P. Sari and F. Ferdiansyah, "Variasi Frekuensi Alel Terkait Polimorfisme CYP4F2 dan CYP2C9 (* 2 , * 3) pada Berbagai Etnis di Dunia : Review," *Indones. J. Appl. Sci.*, vol. 7, pp. 73–76, 2017, doi: <https://doi.org/10.24198/v7i3.8599.g8140>.
- [8] T. Zhang, K. Yu, and X. Li, "Cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2 (CYP4F2) rs1558139, rs2108622 polymorphisms and susceptibility to several cardiovascular and cerebrovascular diseases," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1186/s12872-018-0763-y.
- [9] M. D. Caldwell *et al.*, "CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose," *Blood First Ed. Pap. J.*, vol. 111, no. 8, pp. 4106–4113, 2008, doi: 10.1182/blood-2007-11-122010.The.
- [10] M. G. McDonald, M. J. Rieder, M. Nakano, C. K. Hsia, and A. E. Rettie, "CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant," *Mol. Pharmacol.*, vol. 75, no. 6, pp. 1337–1346, 2009, doi: 10.1124/mol.109.054833.
- [11] M. L. Alvarellos, K. Sangkuhl, R. Daneshjou, M. Whirl-carrillo, R. B. Altman, and T. E. Klein, "PharmGKB summary : very important pharmacogene information for CYP4F2," *Liipincott Williams & Wilkins*, vol. 25, pp. 41–47, 2015, doi: 10.1097/FPC.000000000000100.
- [12] L. N. Al-eitan, A. Y. Almasri, A. H. Alnaamneh, H. A. Aman, and N. N. Alrabadi, "Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 18, pp. 826–834, 2021, doi: 10.7150/ijms.51546.
- [13] W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E. M. Hylek, and G. Palareti, "Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., pp. e44S–e88S, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2292.
- [14] A. Di Minno *et al.*, "Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions," *Blood Rev.*, vol. 31, no. 4, pp. 193–203, 2017, doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001.
- [15] T. Rusdiana, T. Araki, T. Nakamura, A. Subarnas, and K. Yamamoto, "Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, no. 3, pp. 395–405, 2013, doi: 10.1007/s00228-012-1356-9.
- [16] J. A. Johnson *et al.*, "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 102, no. 3, pp. 397–404, 2017, doi: 10.1002/cpt.668.
- [17] H. J. Cen *et al.*, "CYP4F2 rs2108622: A minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 70, no. 2, pp. 234–240, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03698.x.
- [18] X. Sun, W. Y. Yu, W. Le Ma, L. H. Huang, and G. P. Yang, "Impact of the CYP4F2 gene

polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis,” *Biomed. Reports*, vol. 4, no. 4, pp. 498–506, 2016, doi: 10.3892/br.2016.599.

- [19] J. Li, W. Yang, Z. Xie, K. Yu, Y. Chen, and K. Cui, “Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 2–7, 2018, doi: 10.1186/s12872-018-0837-x.
- [20] D. S. T. Nicholl, *An Introduction to Genetic Engineering*, Third Edit. New York: Cambridge University Press, 2008.