

تأثیر مصرف آب انار بر تغییرات فعالیت فاکتورهای انعقادی در بیماران تحت درمان با وارفارین

محمد رضا بیحقی ۱ - راحله رهباریان ۲ - مجید رجبیان ۳ - محمد جواد شبان ۴ - تینا طباطبایی ۵

۱. کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور خراسان رضوی

۲. استادیار گروه فیزیولوژی گیاهی، دانشگاه پیام نور خراسان رضوی

۳. استادیار بیوشیمی و فیزیولوژی گیاهی دانشگاه پیام نور تهران

۴. عضو هیات علمی، مجتمع آموزش عالی سلامت کاشمر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵. کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی نیشابور

نویسنده مسئول: دکتر مجید رجبیان rajabian@yahoo.ca

چکیده

چکیده: برای پیشگیری از ترومبوز و آمبولی در بیماران تعویض دریچه قلب تحت تیمار با وارفارین، مهمترین مسئله حفظ سطح درمانی دارو است. بعضی عوامل باعث تشدید اثر داروی وارفارین در این بیماران می‌گردد. هدف: این پژوهش تأثیر مصرف آب انار بر تغییرات فاکتورهای انعقادی خون (PT، INR، PTT و CT) مورد بررسی قرار داده است.

روش‌ها: جمعیت مورد پژوهش، بیماران تعویض دریچه قلب مصرف کننده وارفارین بودند که برای انجام آزمایشات PT و INR به آزمایشگاه مراجعه می‌کردند. از بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه راداشتند، ابتدا خون گیری به عمل آمد. سپس توضیحات لازم برای نحوه مصرف ۳ لیتر آب انار تهیه شده توسط پژوهشگر به بیماران داده شد. بعد از یک هفته، نمونه گیری مجدد خون پس از مصرف آب انار از بیماران به عمل آمد و نتایج آزمون قبل و بعد مداخله با نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ آنالیز و بررسی گردید.

یافته‌ها: در بین ۳۰ نفر افراد مورد مطالعه که ۴۳/۲۳ درصد مرد و بقیه زن با میانگین سنی ۵۰/۳۷ درصد بودند مصرف آب انار باعث افزایش معنی داری در میزان PT و INR و CT در بیماران شد ($P < 0.001$)، اما با سن و جنس هیچ ارتباط معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: مصرف آب انار در بیماران همزمان با مصرف داروی ضد انعقاد وارفارین، موجب تشدید خواص ضد انعقادی دارو شده که در نتیجه، شاخص‌های آزمایشگاهی PT و INR و CT در بیماران افزایش یافت. با توجه به تأثیر آب انار بر PT و INR و تغییر خواص و تشدید عوارض همزمان آن با وارفارین که میتواند منجر به بروز عوارض خطرناکی چون خونریزی و افت ناگهانی فشار خون گردد، توصیه می‌شود که هشدارهای لازم به همراه آموزش به بیمار داده شده تا در استفاده از مواد طبیعی مداخله گر در هنگام تنظیم دوز دارو آگاهی پیدا کنند.

واژه‌های کلیدی: آب انار، PT، INR، PTT و CT، وارفارین

مقدمه و مبانی نظری

اختلالات انعقادی از مهمترین عوارض در بیماران تعویض دریچه قلب هستند. به همین دلیل این بیماران از داروهای ضد انعقاد خوراکی از جمله وارفارین برای جلوگیری از تشکیل لخته در محل دریچه استفاده می کنند(۱). وارفارین به صورت طبیعی از گیاه شبدر شیرین تهیه شده است(۲). این دارو انعقاد پذیری خون را کاهش داده و از تشکیل لخته در محل دریچه جلوگیری می کند(۳). تعیین دقیق میزان انعقاد پذیری خون برای کنترل و پایش داروی وارفارین در این بیماران دارای اهمیت بسیاری است و در اقدامات تشخیصی و درمانی این بیماران نقش اساسی دارد(۴). مرز باریک بین محدوده درمانی و سطح عارضه ساز وارفارین باعث می شود که پیش بینی نتایج حاصل از تجویز دارو برای پزشکان بسیار دشوار باشد. بعضی عوامل با تشدید یا تضعیف اثر ضد انعقادی وارفارین پاسخ بیماران را نسبت به آن تغییر میدهند(۵). محققانی همچون Norwood و همکاران(۶) و Booth و همکاران(۷) تاثیر بعضی عوامل را بر خواص وارفارین بررسی کردند و نشان دادند که بعضی مرکبات(گریب فروت) و گیاهان سبز برگ حاوی ویتامین K، باعث کاهش و یا افزایش انعقاد پذیری خون می شوند(۱). کنترل دقیق مقدار دارویی و پیگیری مستمر بیماران با آزمایشات PT^۱ (زمان پروترومبین) و INR^۲ (نسبت بین المللی زمان پروترومبین) صورت می گیرد(۸و۴). محدوده هدف یا مورد انتظار PT (۲۵-۱۸) ثانیه و INR بین ۲ تا ۳ واحد بین المللی در بیماران تعویض دریچه مصرف کننده وارفارین محاسبه شده است که برای پیشگیری از ترومبوز و آمبولی و ارزیابی دقیق وضعیت انعقادی بیماران باید PT و INR هر چهار هفته یک بار سنجیده شود(۴). در برخی از مطالعات گفته شده مصرف آب انار می تواند در نتایج PT و INR در بیماران تاثیر بگذارد(۹). دو مورد بررسی شده یکی با تعویض دریچه، توسط Jarvis و همکاران (۱۰) و دیگری با ترومبوز ورید عمقی، توسط Kathy و همکاران(۱۱)، با نام تعامل پتانسیل بین آب انار و وارفارین گزارش شدند که مصرف همزمان آب انار با وارفارین در نتایج PT و INR تاثیر افزایشی داشته است. ولی به علت تک موردی بودن بررسی ها به عنوان یک حقیقت علمی مورد تأیید قرار نگرفته است. شهرستان کاشمر در جنوب غربی استان خراسان رضوی در سالهای اخیر محل کاشت محصول استراتژیک انار شده و باعث گردیده این میوه به عنوان یکی از محصولات پائیزی بین مردم آن منطقه مصرف فراوانی پیدا کند. مشاهده افزایش قابل توجه میزان فاکتورهای خونی در بیماران تحت درمان با وارفارین در آزمایشات روتین آنها، سبب شد تا با توجه به عدم اطلاع بیماران از تاثیر سوء و عواقب احتمالی مصرف همزمان دارو با آب میوه انار، تصمیم گرفته شد تا این مطالعه با هدف بررسی مقایسه ای میانگین تغییرات PT و INR قبل و بعد از مصرف آب انار در بیماران تعویض دریچه قلب تحت تیمار با وارفارین انجام داده و ارتباط این میانگین با فاکتور های جنس و سن را نیز بررسی کنند. بنابر اهمیت، دو فاکتور انعقادی دیگر به نام PTT (زمان پروترومبین نسبی) و CT (زمان انعقاد) که ارتباط آنها با دو آزمایش اول نیز به شاخصهای مورد مطالعه افزوده شود قبل و بعد از مصرف آب انار نیز در این بیماران بررسی شد تا در صورت تاثیر آب انار بر این آزمون ها، اهمیت و لزوم کنترل مصرف همزمان آب انار، به ویژه با برخی داروهای ضد انعقاد نظیر وارفارین نزد بیماران مصرف کننده آن کاملاً واضح و آشکار گردد و روشی را که اثرات مطلوب تری بر عوارض مصرف آب انار در این بیماران پیش می آید، پیشنهاد شود.

مواد و روش ها

آب انار استفاده شده در این بررسی، از انار شهوار دانه قرمز ترش و شیرین و ملس (*Punica granate*) که محصول استراتژیک منطقه شهرستان کاشمر در استان خراسان رضوی در فصل پائیز برداشت میشود، تهیه شده است. دانه های انار به اندازه لازم وبدون له شدن هسته های آنها توسط دستگاه، آبگیری و در بسته های سه لیتری بطور تازه و هفتگی در اختیار بیماران قرار داده شد. طرز مصرف آب انار روزانه ۵۰۰ میلی لیتر (۲۵۰ میلی لیتر صبح و ۲۵۰ میلی لیتر عصر) به مدت یک هفته در مجموع به حجم ۳ لیتر بر پایه مطالعات گذشته به بیماران داده شد(۱۰،۱۱). جمعیت مورد مطالعه، ۳۰ بیمار

¹ Prothrombin time-1

² International Normalized Ratio-2

تعویض دریچه قلب تحت تیمار با وارفارین در شهرستان کاشمر و روستاهای اطراف بودند که پس از جراحی تعویض دریچه، حداقل از شش ماه قبل داروی وارفارین مصرف می کردند و هر چهار هفته یک بار برای انجام آزمایش PT و INR به آزمایشگاه مراجعه می کردند. محدوده سنی این افراد بین ۱۳ تا ۷۰ سال بودند این بررسی با کسب مجوز اخذ شده از دانشگاه پیام نور خراسان رضوی جهت انجام پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد انجام گردیده است. این بررسی یک سو کور بوده و بیماران توسط یک نفر ناظر کد گذاری گردید. محقق توضیحات لازم جهت شرکت در پژوهش را به بیماران داده، افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند از مطالعه حذف شدند. در کلیه مراحل آزمایشات بیماران تحت نظر پزشک بودند و با هماهنگی و اطلاع قبلی پزشک معالج نسبت به پر کردن رضایت نامه و پرسشنامه اقدام کردند. در هر پرسشنامه، اطلاعات دموگرافیک بیمار به علاوه نتایج آزمایشات انعقادی قبل و بعد از مصرف آب انار ثبت گردید. در کلیه مراحل آزمایشات، دوز وارفارین تجویزی پزشک معالج ثابت بوده است. به میزان ۳ میلی لیتر خون یکبار قبل و بار دوم پس از مصرف میزان آب انار تعریف شده از بیماران گرفته شد. برای انجام آزمایشات فاکتورهای انعقادی PT، INR، PTT و آزمایش CT بطور نسبی همزمان بعد از نمونه گیری خون انجام گرفت. کلیه آزمایشات بر اساس پروتکل های استاندارد آزمایشگاهی و با دستگاه Stago Diagnosis (ساخت ژاپن) در آزمایشگاه پاتوبیولوژی شهرستان کاشمر انجام شد. نتایج آزمایشات قبل و بعد از مصرف آب انار ثبت و با نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ آنالیزو بررسی گردید.

یافته ها

جمعیت مورد مطالعه ۳۰ نفر بودند که ۴۳/۲۳ درصد مرد و بقیه افراد زن با میانگین سنی $50/37 \pm 6/52$ می باشند. (جدول ۱-۱).

جدول ۱-۱- توزیع فراوانی جنس و میانگین سنی واحدهای پژوهش

جنس	تعداد (%)	حداقل سن	حداکثر سن	میانگین	فاصله اطمینان
مرد	۱۳ (۴۳/۲۳)	۱۳	۶۰	۴۸/۲۳	$48/23 \pm 8/54$
زن	۱۷ (۵۶/۷)	۳۲	۷۳	۵۲	$52 \pm 4/89$
کل	۳۰ (۱۰۰)	۱۳	۷۳	۵۰/۳۷	$50/37 \pm 6/52$

همانطور که در جدول (۱-۲) مشاهده میشود، میانگین PT از $19/07 \pm 1/96$ ثانیه قبل از مداخله به $22/65 \pm 2/50$ ثانیه بعد از مداخله و میانگین INR از $2/20 \pm 0/36$ قبل از مداخله به $3/03 \pm 0/63$ بعد از مداخله افزایش داشته است، که تأیید کننده تأثیر مصرف آب انار بر این آزمون بوده است. اما در مورد میانگین PTT از $31/68 \pm 4/40$ ثانیه قبل از مداخله به $4/25 \pm 31/80$ ثانیه بعد از مداخله اثر افزایشی مشاهده نشد که نشان می دهد مصرف آب انار بر این فاکتور بی تأثیر بوده است، ولی در میزان تغییرات CT (زمان انعقاد) اثر افزایشی از $10/97 \pm 0/50$ دقیقه به $12/58 \pm 0/41$ دقیقه مشاهده گردید. زمان مورد نیاز برای لخته شدن خون به طور عمده نشان دهنده زمان مورد نیاز برای تولید ترومبین در این روش است. اگر غلظت پلاسمای پروترومبین (PT) یا بعضی از عوامل دیگر پایین باشد (یا زمان تولید ترومبین از پروترومبین دیرانجام شود) زمان انعقاد (CT) طولانی خواهد بود. که نشان دهنده ارتباط مسقیم به زمان پروترومبین (PT) و زمان انعقاد (CT) می باشد.

قبل و بعد از مداخله در جمعیت مورد مطالعه CT، PTT، INR، PT نمودار (۱-۲) مقایسه میانگین

پارامتر	تعداد	قبل از مداخله		بعد از مداخله		نتیجه آزمون
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	df	T	
PT	۳۰	$19/07 \pm 1/96$	$22/65 \pm 2/50$	۲۹	۸/۶۲	<۰/۰۰۱
INR	۳۰	$2/20 \pm 0/36$	$3/03 \pm 0/63$	۲۹	۸/۶۹	<۰/۰۰۱
PTT	۳۰	$31/68 \pm 4/40$	$31/80 \pm 4/25$	۲۹	-۱/۲۶	۰/۲۱۷
CT	۳۰	$10/97 \pm 0/50$	$12/58 \pm 0/41$	۲۹	-۱۶/۱۰	<۰/۰۰۱

ارتباط آماری معنی داری بین تاثیر مصرف آب انار با میزان تغییرات PT و INR با جنس در جمعیت مورد مطالعه پیدا نشد جدول (۱-۳).

جدول (۱-۳) ارتباط میانگین PT و INR قبل و بعد از مداخله بر حسب جنس

نتیجه آزمون	زن		مرد		متغیر
	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد	
S=۰/۱۴۴ P=۰/۴۴۸	۱۹/۳۴ \pm ۱/۹۰	۱۷	۱۸/۷۳ \pm ۲/۰۷	۱۳	PT قبل مداخله
S= ۰/۱۲ p=۰/۹۵۱	۲۲/۷۵ \pm ۲/۵۸	۱۷	۲۲/۵۲ \pm ۲/۴۹	۱۳	PT بعد مداخله
S=۰/۱۵۳ P=۰/۴۲۰	۲/۲۵ \pm ۰/۳۷	۱۷	۲/۱۴ \pm ۰/۳۶	۱۳	INR قبل مداخله
S=۰/۰۲۰ p=۰/۹۱۸	۳/۰۴ \pm ۰/۶۵	۱۷	۳/۰۱ \pm ۰/۶۳	۱۳	INR بعد مداخله

افراد مورد پژوهش را به چهار گروه سنی تا ۴۰ سال (۵ نفر)، ۴۰ تا ۵۰ سال (۷ نفر)، ۵۰ تا ۶۰ سال (۱۷ نفر)، ۶۰ سال به بالا (۱ نفر) تقسیم شدند. ارتباط آماری معنی داری بین تاثیر مصرف آب انار با میزان تغییرات PT و INR با هیچ کدام از گروه های سنی پیدا نشد.

بحث

اختلالات انعقادی جزء مهمترین دسته از بیماریهای است که بیماران مصرف کننده وارفارین به آن مبتلا می شوند. خونریزی از یک طرف و افزایش انعقاد پذیری خون در قسمت های مختلف بدن از طرف دیگر، همواره جزء خطراتی است که این بیماران را تهدید می کند. این بیماران باید بطور مادام العمر مراقبت های لازم در خصوص پیشگیری از تشکیل لخته را انجام دهند. یکی از اقدامات مهم در این خصوص استفاده از دارو های ضد انعقاد برای پیشگیری از تشکیل لخته می باشد. ضد انعقاد های خوراکی دارو های شناخته شده ای هستند که سالهاست در درمان بیماریهایی که به دلایل مختلف در معرض ترومبوز و آمبولی قرار دارند تجویز می شوند. (۲۲)

وارفارین از پرکاربردترین دارو های ضد انعقاد خوراکی است. این دارو با تاثیر بر مکانیسم انعقاد، انعقاد پذیری خون را کاهش داده واز تشکیل لخته جلوگیری می کند. (۲۳). مهمترین مسئله درمورد مصرف وارفارین در این بیماران حفظ سطح درمانی دارو در خون است. مرز باریک بین محدوده درمانی و سطح عارضه ساز وارفارین باعث می شود که پیش بینی نتایج حاصل از تجویز آن برای پزشکان بسیار دشوار باشد. به نظر می رسد عواملی همچون نوع داروها و غذاهای مصرفی و میوه جات قادر باشند با تشدید ویا تضعیف اثر ضد انعقادی دارو، پاسخ بیماران مختلف را نسبت به آن تغییر دهند. (۲۴)

با توجه به وجود محصول استراژیک انار در فصل پائیز در شهرستان کاشمر و مصرف آن توسط مردم و نیز بیماران مصرف کننده وارفارین و بالا بودن آزمایشات PT و INR این افراد در این فصل و با وجود خطر های احتمالی در مصرف توام انار و وارفارین، محقق را بر آن داشت تا این پژوهش را انجام دهد.

این پژوهش نشان داد که مصرف آب انار در بیماران مصرف کننده وارفارین اثر افزایشی در میزان فاکتور های انعقادی PT و نسبت استاندارد شده آن (INR) و زمان انعقاد (CT) دارد. ($P < 0.001$). به نظر می رسد احتمالاً این ارتباط نتیجه ترکیب فاکتور های داخلی ضد انعقاد در بیماران و عوامل ضد انعقادی موجود در گیاهان و میوه ها می باشد (۱۲).

در مطالعه‌ای که توسط Jarvis و همکاران، روی یک زن ۳۷ ساله با تعویض دریچه میترال انجام گرفت مصرف ۳ تا ۴ لیتر آب انار به مدت یک الی دو هفته میزان INR بیمار از ۲ به ۳ افزایش یافته بود (۱۰)، و یا در مطالعه دیگری که توسط Katy و همکاران، روی یک زن قفقازی ۶۴ ساله با ترومبوز ورید عمقی و مصرف کننده وارفارین انجام شد مصرف آب انار اثر افزایشی از ۱/۷ به ۴ راداشته است (۱۱)، نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که مصرف آب انار تاثیر افزایشی بر نتایج آزمایشات PT و INR در بیماران مصرف کننده وارفارین داشته است که با پژوهش حاضر مطابقت دارد. در ارتباط با عوامل دموگرافیک، با استناد به ضریب همبستگی، ارتباط آماری معنی داری بین فاکتورهای انعقادی با فاکتورهای جنس و سن در میان جمعیت مورد مطالعه پیدا نشد. در این مورد، مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی دارند. برای مثال، در مطالعه Ertas و همکاران (۱۷)، Janes و همکاران (۱۸)، Zhao و همکاران (۱۹)، ارتباطی بین جنس و دوز وارفارین با آزمایشات PT و INR یافت نشد. از طرف دیگر در مطالعات انجام گرفته توسط Gurwitz و همکاران (۲۰)، Whitley و همکاران (۲۱)، مشخص شد زنان نسبت به مردان به دوز وارفارین کمتری برای INR هدف نیاز دارند. در نتیجه کمتر تحت تأثیر عصاره آب انار قرار می‌گیرند، همانگونه که در جدول (۳-۱) این مطالعه نشان داده شد، در مورد برخی از اهداف فرعی پژوهش حاضر، مطالعاتی راجع به پیرامون تأثیر آب انار بر آزمایشات PTT و CT در نقاط مختلف منتشر نشده است تا بتوانیم نتایج این مطالعه را با آنها مقایسه کنیم.

نتیجه گیری

وارفارین از ایجاد لخته و ترومبوز در بیماران جلوگیری می‌کند. این دارو در کبد توسط آنزیم سیتوکروم P450 متابولیزه شده و از بدن بصورت محلول دفع می‌گردد. مصرف همزمان بعضی از میوه‌ها از جمله آب انار با وارفارین توسط بیماران باعث مهار آنزیم شده و افزایش نیمه عمر وارفارین را به دنبال دارد در نتیجه دوز وارفارین در بدن بالا رفته و باعث افزایش زمان پروترومبین در بدن می‌شود و می‌تواند اثرات جبران ناپذیری را برای این بیماران به دنبال بیاورد (۹). شناسایی عوامل خطر سازی که با تغییر دادن خواص وارفارین موجب بروز عوارض خطرناکی در بیماران تعویض دریچه تحت تیمار با وارفارین می‌شود می‌تواند به پیشگیری و کنترل هرچه بهتر عوارض مذکور کمک نماید. از این رو با توجه به نتایج به دست آمده از این پژوهش باید به موارد زیر توجه نمود: با افزایش آگاهی و آموزش به بیماران در این زمینه و هشدار پزشکان، هنگام تنظیم دوز داروی وارفارین می‌توان از وقوع خسارت‌های مالی و جانی ناشی از ادامه روند درمان ضد انعقادی جلوگیری به عمل آورد.

سپاسگزاری

این پژوهش با شماره ۱۲۲۱/۳۵۶۷ در معاونت پژوهشی دانشگاه پیام نور خراسان رضوی و همکاری معاونت پژوهشی مجتمع آموزش عالی سلامت کاشمر به انجام رسیده است. از کلیه اساتید محترم و بیمارانی که در این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزارم.

پیشنهادات

محققان این مطالعه پیشنهاد میکنند که تاثیر آب انار بر روی سایر فاکتورهای انعقادی در این بیماران بررسی شود. با توجه به اینکه ممکن است محصولات انار مانند رب انار، شربت انار، سرکه انار و روغن دانه انار و نیز سایر میوه جات و برخی گیاهان سبز برگ، تداخلاتی در مصرف وارفارین ایجاد کنند، جهت از بین بردن مداخلات احتمالی در این بیماران، مورد بررسی قرار گیرد.

References:

1. Barwolf CG, Krozingen B et al. Guidelines for Prevention of Thromboembolic Events in Valvular Heart Disease. European Heart Journal 1995; 16: 1320-1330.
- 2-16. Qdjhany Y. Herbal therapy and anticoagulation medication Manhay. Journal of Drug Treatment 2013.102.
3. Ansel j, j Hirish, poller l ,et al. the pharmacology and management of the vitamin K antagonists;chest 2004;126:204s-233s.

4. Brown C H. Risk Management in Long Term Care: Consultative services on warfarin Therapy by Pharmacists. *Consult Pharm* 1996; 11: 390- 408.
5. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325:828-831.
6. Daryl A. Norwood, Pharm D , Crystal K. Parke, PharmD , and Leonard R. Rappa, PharmD, BCPP3. *Journal of Pharmacy Practice*, vol. 28, 6: pp. 561-571. , First Published August 11, 2014.
7. Booth SL. Centurelli MA. Vitamin K: A practical Guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition Review* 1999; 57: 288-296
8. Sheppard CA. Preanalytical variables in coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Jul;17(5):425-426.
9. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2007;35:302-5.
10. S Jarvis, C Li, R G Bogle. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J* 2010; 27:74-75.
11. Kathy E. Komperda, Pharm.D. Potential Interaction between Pomegranate Juice and Warfarin. *Pharmacotherapy* 2009; 29(8):1002-1006.
12. Rosbehan B, Shad B. The relationship with some individual characteristics and environmental warfarin in patients with prosthetic heart valves. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2010. 20(78), 34-40.
13. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(2): 151-159.
14. Goudie BM, Donnan PT, Fairfield G, Al- Agilly SS, Cachia PG. Dependency rather than old age increases the risk of warfarin-related bleeding. *Br J Gen Pract* 2004; 54(506): 690-692.
15. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(3): 499-504.
16. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22(3): 191-197.
17. Ertas F, Duygu H, Acet H, Eren NK, Nazlı C, Ergene AO. Oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37(3): 161-167.
18. Janes S, Challis R, Fisher F. Safe introduction of warfarin for thrombotic prophylaxis in atrial fibrillation requiring only a weekly INR. *Clin Lab Haemato.* 2004; 26(1): 43-47.
19. 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(3): 209-210.
20. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116(11): 901-904.
21. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(3): 499-504.
22. Flanagan, Nancy, R. "Anticoagulant and Antiplatelet Drugs" *Gale Encyclopedia: A Guide for Patients and Caregivers*, 2006.
23. Ansel j, hirish j , poller l , et al. the pharmacology and management of the vitamin K antagonists; *chest* 2004;126:204s-233s.
24. Mayo Clinic Staff. "Warfarin Side Effects: Watch for Dangerous Interaction". The Gale Group Inc, 2004. Available from: URL:<http://www.Mayoclinic.com/health/Warfarine-Side->

Effects: Watch for Dangerous Interaction/ HB00101. Warfarin. Nutrition Review 1999; 57: 288-296.