

Polimorfisme COX-1 terhadap Agregasi Platelet pada Pasien Penyakit Jantung Koroner

Charliandri Saputra Wahab¹, J. Nugroho Eko Putranto¹, Ike Dhiah Rochmawati^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

^{*}E-mail: charliandriwahab@gmail.com

ABSTRAK

Polimorfisme genetik COX-1 (*Cyclooxygenase 1*) menjadi salah satu faktor penyebab variasi respon terhadap agregasi platelet. Variasi tersebut dapat menimbulkan *Coronary Artery Disease* (CAD) pada pasien penyakit jantung koroner (PJK). Penelitian dengan desain *cross-sectional* ini dilakukan di RSUD Sidoarjo di Jawa Timur pada bulan November hingga Desember 2017. Penelitian observasional ini dilakukan dengan melakukan pengamatan terhadap polimorfisme COX 1 dengan bantuan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan agregasi platelet dengan metode *Light Transmittance Aggregometry* (LTA). Mayoritas pasien pada penelitian ini berusia 45-64 tahun (93,34%) dengan jenis kelamin laki-laki (53,33%) dan memiliki berat badan berlebih (80,00%). Dari total 30 pasien yang terlibat pada penelitian ini, sebanyak 13,33% memiliki polimorfisme COX-1 *homozygot* (*wild type*) dan 86,67% polimorfisme *heterozygot*. Mayoritas pasien dengan polimorfisme *homozygot* dan *heterozygot* menunjukkan normoagregasi, yaitu: 75,00% dan 84,62%, secara berturut-turut. Hasil analisis Mann Whitney menunjukkan polimorfisme COX-1 tidak berpengaruh terhadap agregasi platelet ($p= 0,423$). Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengeksplorasi faktor yang mempengaruhi agregasi platelet.

Kata kunci: Agregasi platelet, Penyakit jantung koroner, Polimorfisme COX-1.

Polymorphism COX-1 to Platelet Aggregation in Coronary Heart Disease Patients

ABSTRACT

The Genetic Polymorphism of COX-1 (Cyclooxygenase 1) is one of the factors causing variations in the response to platelet aggregation. These variations can cause Coronary Artery Disease (CAD) in patients with Coronary Heart Disease. This cross-sectional research was conducted at Sidoarjo General Hospital in East Java from November to December 2017. This observational research was used for checking the COX-1 polymorphism with Polymerase Chain Reaction (PCR) and platelet aggregation with the Light Transmittance Aggregometry (LTA) method for measuring platelet aggregation. Majority of patients involved in this research were 45-64 years (93.34%), men (53.33%), and overweight (80.00%). From 30 patients involved in this study, 13.33% showed homozygote (wild type) COX-1 polymorphisms and 86.67% showed heterozygote COX-1 polymorphisms. The majority patients with homozygot and heterozygot polymorphisms showed normo aggregation with 75.00% and 84.62%, subsequently. Statistical analysis with Mann Whitney showed that there is no relationship between COX-1 polymorphisms and platelet aggregation ($p= 0.423$). Further research should be conducted to explore other factors that contribute to platelet aggregation.

Keywords: Platelet aggregation, Coronary artery disease, COX-1 polymorphism.

1. PENDAHULUAN

Pada tahun 2016, *World Health Organization* (WHO) menempatkan penyakit jantung koroner (PJK) di peringkat pertama sebagai penyebab kematian di dunia dengan persentase sebesar 31% [1]. Penyebab sindrom koroner akut atau yang seringkali dikenal dengan istilah penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan oleh pembentukan trombus pada arteri jantung. Trombus terbentuk dari keping darah atau platelet yang saling berikatan sebagai salah satu upaya untuk menutupi luka yang terbentuk akibat

pecahnya plak aterosklerosis. Apabila trombosit tidak diaktifkan secara tepat maka akan menyebabkan terbentuknya trombus yang mengakibatkan PJK [2,3].

Sindrom koroner akut yang meliputi angina tidak stabil dan infark miokard akut merupakan bentuk dari penyakit jantung koroner dan menjadi penyebab kematian terbanyak akibat penyakit kardiovaskular [2,3]. Penyebab sindrom koroner akut adalah erosi atau pecahnya plak aterosklerosis yang diikuti perlekatan, aktivasi, dan agregasi

platelet serta aktivasi *clotting cascade* sehingga fibrin dan platelet membentuk koagulasi darah. Farmakoterapi sindroma koroner akut meliputi kombinasi dari fibrinolitik, antiplatelet, dan antikoagulan atau dapat diberikan terapi konvensional seperti nitrat dan penghambat adrenergik- β [4–7].

Salah satu pengobatan pada pasien PJK adalah penggunaan obat antiplatelet. Antiplatelet merupakan golongan obat yang dapat menghambat agregasi trombosit yang akan menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus. Berbagai jenis antiplatelet yang dapat digunakan dalam penanganan PJK antara lain *cyclooxygenase 1* (COX-1) inhibitor (aspirin), antagonis reseptor P2Y₁₂ dengan ADP (*thienopyridine* seperti ticlopidine, clopidogrel, prasugrel dan ticagrelor), antagonis *glycoprotein IIb/IIIa* (abciximab, eptifibatide dan tirofiban) [2,3,5,8]. Faktor yang dapat mempengaruhi efektivitas dari antiplatelet salah satunya disebabkan oleh variasi genetik [9–12].

Peningkatan peran variasi genetik dalam respon aspirin telah terjadi pada lebih dari satu dekade terakhir [10,12–14]. Polimorfisme genetik merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan resistensi antiplatelet. Selain itu, polimorfisme genetik juga dapat dipengaruhi oleh variasi genetik hemostatik lain (seperti polimorfisme koagulasi darah dan faktor fibrinolitik)[10,14]. Serangkaian *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dalam gen *prostaglandin endoperoxide synthase 1* (PTGS1) meliputi A842G, C22T [R8W], G128A [Q41Q], C644A [G213G], dan C714A [L237M] berhubungan dengan respon terhadap antiplatelet [13]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polimorfisme COX-1 pada pasien PJK yang menggunakan clopidogrel terhadap agregasi platelet.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian observasional deskriptif dengan desain *cross-sectional* ini bertujuan untuk melihat pengaruh antara polimorfisme genetik pada enzim COX-1 terhadap kejadian agregasi platelet pada pasien PJK yang memperoleh anti platelet. Penelitian ini dilakukan di RSUD Sidoarjo, Jawa Timur. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien PJK yang menjalani rawat jalan di rumah sakit tersebut. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *purposive sampling*. Adapun kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini

yang dijadikan dasar untuk pemilihan sampel, antara lain: responden yang bersedia terlibat secara sukarela dan pasien yang menggunakan clopidogrel minimal 1 bulan. Pasien yang tidak bersedia untuk menjalani uji laboratorium, pasien meninggal dunia saat pengambilan data, dan pasien yang menyatakan tidak bersedia di tengah proses pengambilan data akan dieksklusi dari penelitian. Jumlah sampel minimal pada penelitian ini adalah 20 pasien berdasarkan perhitungan dengan rumus *Lameshow*, sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 \alpha p q}{d^2} = \frac{Z^2 p (1 - p)}{d^2}$$
$$n = \frac{1,96^2 \times 0,013 \times (1-0,013)}{0,05^2}$$
$$n = 19,72 \sim n = 20 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n= Jumlah sampel minimal yang diperlukan

α = Derajat kepercayaan

p= Proporsi persentase kelompok populasi pertama [15]

q= Proporsi persentase kelompok populasi kedua atau proporsi sisa (q=1-p)

d= *limit error*

Z²= derajat koefisien pada taraf kepercayaan tertentu.

Dasar pemilihan nilai p= 0,013 pada penelitian ini didasarkan pada hasil Riset Kesehatan Dasar (RisKesDas) tahun 2013 yang menyatakan bahwa prevalensi kejadian PJK di Jawa Timur adalah sebesar 1,3% atau 0,013 [15].

2.1. Pengambilan Darah Sampel

Pasien diharuskan berpuasa selama 10-12 jam sebelumnya. Darah diambil sebanyak 12 cc dengan menggunakan jarum dan *vacutainer*. Darah yang digunakan untuk pemeriksaan agregasi platelet dimasukkan ke dalam tabung sitrat berjumlah 3 tabung, masing-masing berisi 3 cc darah untuk pemeriksaan polimorfisme COX-1 dimasukkan ke dalam tabung EDTA sebanyak 3 cc.

2.2. Platelet Function Test

Alat yang digunakan dalam untuk uji agregasi platelet, antara lain: tip biru dan tip kuning, tabung plastik atau tes *tube* yang dilapisi silikon, alat AggRam, mikropipet ukuran 50 μ l, mikropipet ukuran 450 μ l, *stirrer bar* dan *stirrer*. Bahan yang digunakan dalam uji agregasi platelet, yaitu: *whole blood*, *platelet rich plasma* (PRP), *platelet poor plasma* (PPP), reagen *arachidonic acid* (AA), reagen Epinefrin (EPI). Selanjutnya sampel akan

dilakukan pemeriksaan *Light Transmittance Aggregometry* (LTA) dengan metode *turbidimetri*.

2.3. Pemeriksaan Polimorfisme COX-1

Whole blood yang diperoleh dari masing-masing pasien kemudian dilakukan purifikasi DNA dengan menggunakan teknik *Wizard Genomic Purification System*. DNA *template* 2,5µl ditambahkan *primer GoTaq Green Master Mix 2x* sebanyak 12,5µl, enzim primer COX-1 Forward, 5-TGGACCAGTCCTCAGAGACC -3' serta enzim COX-1 Reverse, 5-CCCATCAAGTCACCACACCT -3' masing-masing 2 µl, dan *free nuclease water* sebanyak 6 µl lalu tabung divortex selama 20 detik, disentrifugasi selama 2 menit kemudian dimasukkan ke mesin PCR untuk *running* dengan tahapan awal denaturasi awal pada suhu 94°C selama 5 menit dilanjutkan dengan 35 siklus yang terdiri dari denaturasi pada suhu 94°C selama 30 detik, *annealing* pada suhu 64°C selama 30 detik, polimerasi pada suhu 72 °C selama 60 detik *final extension* pada suhu 72 °C selama 7 menit.

Tahap selanjutnya dilakukan pengamatan elektroforesis dengan cara, gel agarosa 0,8gram dalam 40 ml *Tris Acetate-EDTA* (TAE) 1x dilarutkan dengan *microwave* kemudian setelah hangat maka dimasukkan kedalam cetakan gel agarosa. Setelah gel agarosa membeku dimasukkan ke dalam elektroforesis ditambah *running buffer* (TAE 1x) sampai terendam. Tiap sampel disuntikkan ke dalam lubang-lubang sumur sebanyak 3µl. Proses elektroforesis dimulai dengan tegangan 70 volt. Setelah proses selesai maka dilanjutkan dengan visualisasi hasil elektroforesis melalui proses *staining* dalam larutan *ethidium bromide* (5mg/ml) selama 20 menit, kemudian dilanjutkan proses *destaining* dengan membenamkan di dalam larutan air selama 15 menit. Setelah itu diamati perpindahan DNA pada lampu *UV transilluminator* [16].

2.4. Analisis Data

Dari hasil data yang diperoleh dilakukan analisis deskriptif dan inferensial. Hasil polimorfisme pada penelitian ini akan dikategorikan menjadi *homozygot* dan *heterozygot* berdasarkan rentang *base pairs* (bp) hasil analisis PCR. Sedangkan data terkait agregasi platelet akan dikategorikan menjadi hipogregasi, normoagregasi, dan hiperagregasi berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium. Dalam analisis deskriptif hasil polimorfisme dan agregasi platelet

akan dinyatakan dalam bentuk persentase (%) pada masing-masing kategori. Pengaruh polimorfisme dan agregasi platelet pada penelitian ini akan dianalisis dengan menggunakan analisis inferensial, yaitu: uji Mann Whitney. Salah satu dasar pemilihan metode uji Mann Whitney adalah hasil uji Kolmogorov Smirnov yang menunjukkan distribusi data tidak normal (non parametrik) dengan nilai $p < 0,005$. Seluruh proses analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan bantuan IBM SPSS versi 23.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

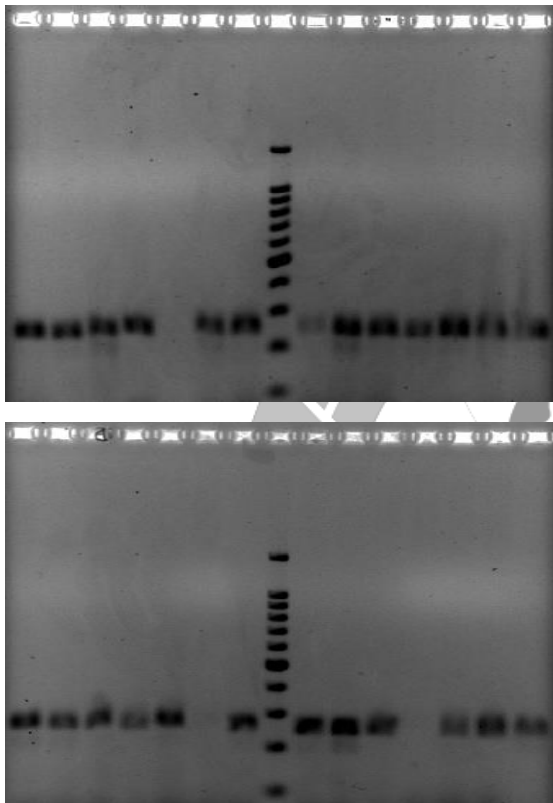
Total terdapat 30 pasien yang memenuhi kriteria penelitian ini. Mayoritas pasien (93,34%) berada pada usia pertengahan masa dewasa (45-64 tahun) dan berjenis kelamin laki-laki (53,33%). Bila ditinjau dari massa indeks tubuh (IMT), sebanyak 24 pasien memiliki berat badan berlebih (Tabel 1). Hal tersebut sejalan dengan faktor risiko pada pasien PJK berupa jenis kelamin, dimana laki-laki relatif lebih berisiko dibandingkan dengan perempuan. Selain itu, bertambahnya usia dan berat badan (obesitas) merupakan 2 faktor risiko lainnya yang dapat berkontribusi terhadap kejadian PJK [2-5,8,17].

Tabel 1. Karakteristik Partisipan (N= 30 pasien)

Karakteristik pasien	Jumlah pasien (%)
Usia	
Awal masa dewasa (22-44 tahun)	1 (3,33)
Pertengahan masa dewasa (45-64 tahun)	28 (93,34)
Lanjut usia (≥ 65 tahun)	1 (3,33)
Jenis kelamin	
Laki-laki	16 (53,33)
Perempuan	14 (46,67)
Indeks massa tubuh (IMT)	
Berat badan kurang (<18,5)	1 (3,30)
Normal (18,5-22,9)	5 (16,67)
Berat badan berlebih ($\geq 23,0$)	24 (80,0)
Berisiko (23-24,9)	7 (23,33)
Obesitas tingkat I (25-29,9)	12 (40,00)
Obesitas tingkat II (≥ 30)	5 (16,67)

Hasil pengamatan polimorfisme COX-1 pada pasien, didapatkan nilai *base pair* (bp) setelah digesti, yaitu: 236 hingga 289 (Gambar 1). Bila ditinjau dari kategori polimorfismenya, terdapat 4 pasien (14,33%) yang memiliki polimorfisme *homozygot* (*wild type*) berada pada kisaran rentang 233-243bp dan 26 pasien (86,67%) termasuk kategori polimorfisme *heterozygot* berada pada

kisaran rentang 244-294bp [10,18–20]. Dari total 4 pasien dengan polimorfisme *homozygous*, 1 pasien (25,0%) masuk dalam kategori hipoagregasi, 3 pasien (75,00%) normoagregasi dan tidak terdapat sampel dengan kategori hiperagregasi. Pada kelompok pasien dengan polimorfisme *heterozygot* (26 pasien), 3 pasien (11,54%) masuk dalam kategori hipoagregasi, 22 pasien (84,62%) normoagregasi dan 1 pasien (3,84%) hiperagregasi. Detil hasil analisis polimorfisme dan agregasi platelet dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Hasil Elektroforesis Polimorfisme COX-1

Tabel 2. Tabulasi Silang Polimorfisme Genetik dan Agregasi Platelet

PM	Σ pasien (%)	Agregasi platelet			P value
		Hipo	Normo	Hiper	
Homozygot	4 (13,30)	1	3	0	0,423
Heterozygot	26 (86,70)	3	22	1	

Keterangan: Σ= jumlah, hipo= hipoagregasi, normo= normoagregasi, hiper= hiperagregasi, PM= polimorfisme. Hasil p value diperoleh dari uji Mann Whitney.

Hasil analisis Mann Whitney, polimorfisme COX-1 tidak berpengaruh signifikan terhadap agregasi platelet. Hal tersebut ditunjukkan melalui hasil dari nilai $p= 0,423$ (Tabel 2). Hasil penelitian ini memberikan hasil berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Li *et al.* yang dilakukan pada tahun 2013 pada populasi pasien Chinese Han yang menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme dengan agregasi platelet [10]. Hal tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan ras yang dapat menyebabkan perbedaan efek polimorfisme pada agregasi platelet, dimana populasi yang digunakan berbeda. Penyebab lain dari berbedanya hasil penelitian ini dari penelitian sebelumnya adalah tidak adanya data dari polimorfisme sampel gen PTGS2 yakni G765C dari sampel. Individu pembawa polimorfisme PTGS2 G765C akan berisiko lebih tinggi mengalami resistensi antiplatelet dibandingkan dengan individu lain. Deteksi selektif terhadap mutasi tersebut dapat membantu mencegah terjadinya penyakit trombotik pada pasien tertentu [14]. Penggunaan obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) juga perlu menjadi perhatian mengingat obat tersebut dapat berinteraksi pada tahap metabolisme. Mekanisme interaksi tersebut adalah sifat obat golongan PPI (*Proton Pump Inhibitor*) (terutama lansoprazole dan omeprazole) yang merupakan inhibitor enzim CYP450, sehingga metabolisme clopidogrel menjadi bentuk aktif terganggu [21,22]. Selain itu, jumlah pasien pada penelitian ini relatif terbatas, yaitu: 30 pasien sehingga hubungan kedua variabel tersebut belum terlihat. Penelitian dengan melibatkan sampel biologis merupakan salah satu hal yang menantang untuk dilakukan di Indonesia. Hal tersebut menjadi keterbatasan peneliti untuk memperoleh sampel dengan jumlah yang lebih besar. Terlepas dari keterbatasannya, penelitian ini merupakan penelitian yang dapat dijadikan sebagai awal dari penelitian lainnya dengan penggunaan jumlah sampel yang lebih banyak dengan penambahan faktor risiko lain yang bisa dihubungkan dengan agregasi platelet, selain dari polimorfisme.

4. KESIMPULAN

Polimorfisme genetik enzim COX 1 pada penelitian ini tidak berpengaruh terhadap agregasi platelet pada pasien PJK di RSUD Sidoarjo yang memperoleh pengobatan anti platelet. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan bervariasi.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada keluarga terutama orang tua dan istri yang selalu mendukung. Tidak lupa juga penulis mengucapkan terima kasih kepada pembimbing, yaitu: J. Nugroho Eko Putranto dan Ike Dhiah Rochmawati yang telah banyak membantu dalam proses penelitian dan menyelesaikan penelitian ini, serta pihak-pihak terkait pengambilan data dan perijinan penelitian.

6. PENDANAAN

Penelitian ini memperoleh bantuan dana dari Universitas Surabaya (UBAYA).

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
2. Dipro J, Yee G, Posey L, Haines S, Nolin T, Ellingrod V. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2020. 1602–1632 p.
3. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, et al. Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2004;110:e82–292.
5. PERKI. Pedoman tatalaksana sindrom koroner akut. Pedoman Tatalaksan Sindr Koroner Akut. 2015;88.
6. Ramrakha P, Hill J. Coronary Artery Syndrome. In: *Oxford Handbook of Cardiology*. 2nd editio. New York: Oxford University Press; 2012. p. 211–308.
7. Steg G, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Soc Cardiol*. 2012;(32):2999–3054.
8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
9. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (Including Proton Pump Inhibitors), and pre-existent variability in platelet f. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):872–9.
10. Li XL, Cao J, Fan L, Wang Q, Ye L, Cui CP, et al. Genetic polymorphisms of HO-1 and COX-1 are associated with aspirin resistance defined by light transmittance aggregation in Chinese Han patients. *Clin Appl Thromb*. 2013;19(5):513–21.
11. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, de Groot PG, Moll FL, van der Graaf Y, et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):736–47.
12. Wurtz M, Dalby Kristensen S, Hvas A-M, Lerkevang Grove E. Pharmacogenetics of the Antiplatelet Effect of Aspirin. *Curr Pharm Des*. 2012;18(33):5294–308.
13. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O'Brien J, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2005;3(10):2340–5.
14. Xu ZH, Jiao JR, Yang R, Luo BY, Wang XF, Wu F. Aspirin resistance: Clinical significance and genetic polymorphism. *J Int Med Res*. 2012;40(1):282–92.
15. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013;
16. Promega Corporation. Wizard Genomic DNA Purification Kit [Internet]. 2021 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://worldwide.promega.com/products/nucleic-acid-extraction/genomic-dna/wizard-genomic-dna-purification-kit/?catNum=A1120>
17. Opie LH, Gersh BJ. Drug for the heart. 8th ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Philadelphia: Elsevier; 2013.
18. Tatsuguchi A, Yamanaka N, Kobayashi M, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, et al. Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut*. 2000;46(6):782–9.
19. Saraf S, Bensalha I, Gorog DA. Antiplatelet resistance - Does it exist and how to measure it? *Clin Med Cardiol*. 2009;2009(3):77–91.
20. Halushka MK, Walker LP, Halushka P V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(1):122–30.
21. Serbin M, Guzauskas G, Veenstra D. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;22(8):939–47.
22. Bouziana SD. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(2):17.