

RASIONALISASI PENGGUNAAN ANTIPLATELET PADA PROSEDUR NEUROINTERVENSI VASKULAR

RATIONAL USE OF ANTIPLATELETS IN VASCULAR NEUROINTERVENTION PROCEDURES

Gilbert Tangkudung¹, David Susanto², Ferrdy Pratama Wijaya²

¹*Neurontervensi, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia;*
²*Residen, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia*

ABSTRAK

Prosedur neurointervensi vaskular mempunyai risiko terjadinya komplikasi baik intraprocedural maupun setelah prosedur. Komplikasi yang paling sering terjadi yaitu tromboemboli. Pemberian agen antiplatelet dapat mencegah risiko terjadinya kejadian tersebut. Beberapa antiplatelet telah dipelajari dan diuji pada prosedur neurointervensi vaskular. Penting untuk mengetahui waktu dan dosis yang tepat agar dapat mengurangi efek samping yang terjadi saat pemberian antiplatelet sehingga dapat memberikan luaran yang baik setelah prosedur.

Kata kunci: antiplatelet, prosedur neurointervensi vaskular.

ABSTRACT

Vascular neurointervention procedures have a risk of complications, both intraprocedural and post-procedure. The most common complication is thromboembolic. Administration of antiplatelet agents can prevent the risk of these occurrences. Several antiplatelet agents have been studied and tested in neurointerventional vascular procedures. Knowing the right time and doses of antiplatelet can reduce the side effects that can occur during its administration so it can provide a good outcome after the procedures.

Keywords: antiplatelet, vascular neurointerventional procedure.

PENDAHULUAN

Prosedur neurointervensi vaskular merupakan salah satu intervensi dalam bidang neurologi untuk tatalaksana beberapa kelainan seperti aneurisma intrakranial. Namun demikian, prosedur tersebut membawa tantangan karena dapat menimbulkan risiko tromboemboli setelah prosedur. Insidens tromboemboli pada Tindakan neurointervensi vaskular

menggunakan *coil* diperkirakan mencapai 7,3%-15,8%.¹⁻⁷ Sedangkan risiko tromboemboli dengan *stent-assisted coiling* lebih rendah yaitu 4%. Walaupun demikian, pada prosedur yang dilakukan dengan mengalihkan aliran darah dari aneurisma (*diverting blood flow*) risiko tromboemboli mencapai 8-12% meskipun sudah dengan pemberian antiplatelet ganda (*dual anti-platelet therapy/DAPT*).⁸

Pemberian antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular dapat menurunkan risiko tromboemboli sampai dengan 12,5%⁹ tetapi jenis, dosis, dan pemberian antiplatelet yang paling optimal masih belum jelas. Dalam sebagian besar kasus digunakan kombinasi DAPT. Meskipun terbukti menurunkan risiko tromboemboli, pemberian obat ini dapat meningkatkan risiko perdarahan.⁸ Selain itu beberapa penelitian besar juga meragukan efektivitas penggunaan profilaksis antiplatelet.¹⁰⁻¹²

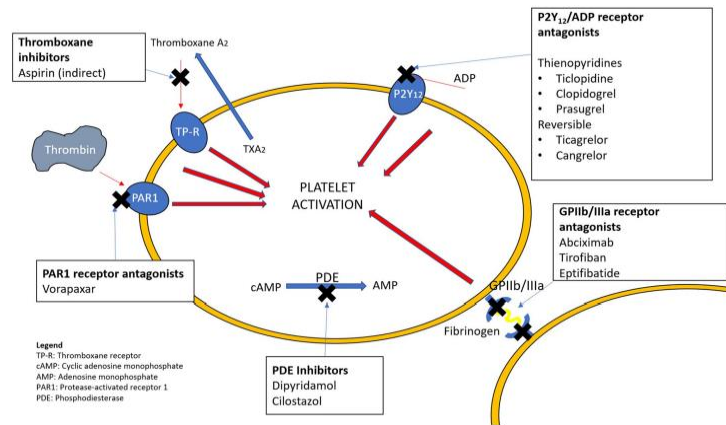
Berdasarkan ulasan di atas, penggunaan antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular masih kontroversial. Selain efektivitas masih belum terlalu jelas, risiko perdarahan juga yang harus ditimbang.

DEFINISI ANTIPLATELET

Trombosit atau platelet adalah komponen vital pada hemostasis normal. Komponen ini penting karena memiliki kemampuan untuk menempel pada dinding

pembuluh darah yang cedera, merekrut trombosit tambahan pada tempat cedera endotel, melepaskan mediator vasoaktif dan protrombotik yang memicu vasokonstriksi dan meningkatkan koagulasi dan membentuk agregat yang mempengaruhi hemostasis primer.¹³ Respons yang berlebihan dapat menyebabkan iskemia atau infark. Antiplatelet merupakan agen yang berperan dalam menghambat pelepasan dan agregasi platelet.¹⁴

Berdasarkan cara kerjanya, antiplatelet dapat diklasifikasikan menjadi: inhibitor agregasi trombosit seperti aspirin dan penghambat siklooksigenase lainnya serta tienopiridin oral, inhibitor trombosit glikoprotein, antagonis reseptor-1 yang diaktifkan oleh protease, dan lain-lain (seperti dipyridamole-penghambat transpor nukleosida dan cilostazol-penghambat fosfodiesterase tipe 3 (PDE3)).¹⁵



Gambar 1. Mekanisme kerja antiplatelet.¹⁶

JENIS DAN CARA KERJA ANTIPLATELET

Antiplatelet dibagi menjadi obat oral dan parenteral. Antiplatelet oral dibagi lagi menjadi beberapa golongan berdasarkan mekanisme aksinya.¹³ Berikut adalah beberapa jenis antiplatelet dan cara kerjanya. Secara ringkas, hal tersebut diperlihatkan dalam Gambar 1.

- a. Aspirin: Mekanisme kerja aspirin yang paling banyak diketahui adalah sebagai inhibitor permanen aktivitas COX dari *prostaglandin H-sintase-1* dan *prostaglandin H-sintase-2* (juga disebut COX-1 dan COX-2). Isozim COX mengkatalisis langkah pertama biosintesis prostanoide yaitu konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂). PGH₂ adalah prekursor langsung dari tromboksan A₂ (TXA₂) dan prostaglandin I₂ (PGI₂).^{13,15,16} Trombosit dan sel endotel vaskular

memproses PGH₂ untuk menghasilkan TXA₂ dan PGI₂. TXA₂ menginduksi agregasi trombosit dan vasokonstriksi, sedangkan PGI₂ menghambat agregasi trombosit dan menginduksi vasodilatasi. Karena TXA₂ sebagian besar berasal dari COX-1 (pada trombosit) maka sangat sensitif terhadap inhibisi aspirin. Sebaliknya, meskipun PGI₂ vaskular dapat diturunkan dari COX-1, sumber utamanya adalah COX-2.^{13,15,16}

- b. Dipyridamole: Dipyridamole adalah turunan pirimidopirimidin dengan sifat vasodilator dan antiplatelet. Dipyridamole menghambat *cyclic nucleotide phosphodiesterase* yang merupakan enzim yang mendegradasi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) menjadi 5'-AMP sehingga terjadi akumulasi cAMP di dalam platelet. Waktu paruh sekitar 10 jam.

- Dipyridamole juga mampu menghambat ekspresi gen inflamasi kritis oleh agregat trombosit-leukosit.^{13,15,16}
- c. Cilostazol: Cilostazol adalah turunan 2-oksokuinolon yang memiliki sifat vasodilatasi dan antiplatelet serta efek antiproliferative. Obat ini mengurangi proliferasi sel otot polos dan hiperplasia neointimal setelah cedera endotel. Obat ini juga memiliki efek sekunder berupa vasodilatasi melalui aksinya pada sel otot polos. Cilostazol memiliki waktu paruh sekitar 11 jam dan awitan kerja 3 jam. Cilostazol sangat terikat dengan albumin dan dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim sitokrom P450 dengan ekskresi metabolit dalam urin.^{13,15,16}
- d. Tienopiridin: Ticlopidin, clopidogrel, dan prasugrel merupakan antiplatelet golongan tienopiridin oral yang secara selektif menghambat agregasi platelet yang diinduksi ADP. Ketiga obat tersebut merupakan tienopiridin generasi ke-3. Ketiga tienopiridin ini adalah *prodrug* yang dimetabolisme melalui sistem sitokrom P450 hati untuk menghasilkan metabolit aktif yang menghambat reseptor P2Y12 platelet.^{13,15,16}
- e. Antagonist Glikoprotein IIB/IIIA: Glikoprotein IIB/IIIA (GPIIB/IIIA) adalah reseptor yang ada pada membran plasma trombosit. Inhibitor GPIIB/IIIA adalah agen antiplatelet kerja cepat yang sangat poten. Obat yang termasuk penghambat kelas ini adalah abciximab, tirofiban, dan eptifibatide.^{13,15,16}
- f. Antiplatelet lainnya: Cangrelor adalah analog ATP yang mengikat reseptor P2Y12 dan menghambat agregasi platelet yang diperantarai ADP. Obat ini tidak memerlukan konversi ke metabolit aktif dan menjadi aktif segera setelah pemberian IV. Obat ini memiliki waktu paruh 3-6 menit. Inhibisi Cangrelor terhadap agregasi trombosit bersifat *dose dependent*. Efek cangrelor hilang dalam waktu 20 menit setelah pemberian intravena dihentikan.¹⁶
- Ringkasan farmakodinamik dan farmakokinetik beberapa antiplatelet tadi diperlihatkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Farmakodinamik dan farmakokinetik antiplatelet yang umum digunakan dalam prosedur neurointervensi vaskular¹⁶

	Mekanisme kerja	Waktu paruh	Onset of action	Pertimbangan lainnya	Efek samping
Aspirin	Ireversibel inhibisi enzim COX	15–20min dalam plasma	15–30menit	Efek pada trombosit 8-10 hari setelah pemberian	Perdarahan. Gangguan gastrointestinal
Cilostazol	Reversibel inhibitor PDE3	11jam	3jam	Kontraindikasi pada gagal jantung	Efek samping kardiovaskular (ionotropik, aritmia). Gangguan gastrointestinal. Sakit kepala
Clopidogrel	Ireversibel inhibisi P2Y ₁₂	7–8jam	2–4jam	Thienopyridine, efek berlangsung 8-10 hari. Membutuhkan metabolisme lebih lanjut	Perdarahan. Penekanan sumsum tulang, TTP (tingkat yang lebih rendah dari Ticlopidine)
Ticlopidine	Ireversibel inhibisi P2Y ₁₂	12jam	1–5 hari	Thienopyridine, efek berlangsung 8-10 hari. Clopidogrel sebagian besar telah menggantikan ticlopidine karena profil efek samping yang tidak menguntungkan.	Perdarahan. Penekanan sumsum tulang, TTP, penyakit kuning kolestatik, ruam
Prasugrel	Ireversibel inhibisi P2Y ₁₂	2–15jam	30menit	Thienopyridine, efek berlangsung 8-10 hari. Onset yang cepat karena konversi yang efisien menjadi metabolit aktif	Pendarahan, pada tingkat yang sama dengan thienopyridines lainnya
Ticagrelor	Reversibel inhibisi P2Y ₁₂	4.6–6.3jam	1.3–2jam	Tidak terpengaruh oleh polimorfisme CYP	Perdarahan, gangguan nafas
Abciximab	Ireversibel reseptor GPIIb/IIIa antagonis	10–30menit	15menit	Dapat diberikan IV atau IA. Pembuangan reticuloendothelial — tidak ada penyesuaian dosis ginjal yang diperlukan	Perdarahan. Trombositopenia
Eptifibatide	Reversible reseptor GPIIb/IIIa antagonis	1.5–2.5jam	15menit	Diberikan IV atau IA. Perlu penyesuaian dosis ginjal	Perdarahan. Trombositopenia

PENGUNAAN ANTIPLATELET PADA PROSEDUR NEUROINTERVENSI VASKULAR

Komplikasi tromboemboli sering terjadi selama tindakan endovaskular dari aneurisma intrakranial. Tromboemboli ini sering kali menyebabkan komplikasi yang serius dan trombosis pada *stent* yang dipasang diperkirakan mencapai 7,3%-15,8%.¹⁻⁷ Prosedur neurointervensi vaskular biasanya menggunakan *coil* platinum berukuran kecil yang bersifat prokoagulan dengan luas permukaan yang besar sehingga menyebabkan tromboemboli dan kerusakan pada jaringan pembuluh darah.⁸ Penggunaan antiplatelet sebagai profilaksis tindakan ini dapat

menurunkan risiko tromboemboli bahkan mencapai 12,5% meskipun tetap harus mempertimbangkan risiko perdarahan.⁹

Sebagian besar literatur memaparkan penggunaan antiplatelet selama perioperative, yaitu pemberian obat tersebut dari sebelum tindakan hingga dosis pemeliharaan setelah tindakan. Pemberian antiplatelet ini bersifat *integrated* selama perioperatif, sehingga tidak dapat dipisahkan secara antara sebelum, selama dan sesudah tindakan.

Aspirin (tunggal)

Aspirin 100 mg setiap hari direkomendasikan diberikan sebagai profilaksis tromboemboli pada *endovascular coiling* aneurisma

intrakranial.¹⁷ Dosis aspirin yang lebih tinggi yaitu 160 mg (dengan dosis awal 150-300 mg) setiap hari selama > 6 bulan menurunkan risiko trombotosis atau perdarahan khusus pada tindakan neurointervensi vaskular *diverting blood flow* aneurisma.¹⁸ Pada keadaan darurat, pasien biasanya belum mendapatkan aspirin oral, nasogastrik, atau rektal sebelumnya. Pemberian aspirin intravena dengan dosis 250 mg selama prosedur memiliki risiko tromboemboli yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol.¹⁹ Belum ada penelitian yang membandingkan aspirin oral dengan IV meskipun aspirin IV mencapai konsentrasi puncak dalam waktu kurang dari 1 menit dibandingkan dengan 30 menit dengan oral.¹⁸

Kombinasi Aspirin dan Clopidogrel

Sebagian senter menggunakan DAPT kombinasi kedua obat ini sebagai profilaksis tindakan neurointervensi vaskular.¹⁸ Penelitian retrospektif pada pasien *coiling* intrakranial yang diberikan clopidogrel dan/atau aspirin menunjukkan insidensi stroke dan serangan iskemik transien/*transient ischemic attack* (TIA) dalam 60 hari yang lebih rendah dibandingkan tanpa pemberian antiplatelet..²⁰ Penelitian terhadap 556 pasien yang menggunakan dosis *loading*

clopidogrel 300-600 mg dan dilanjutkan dengan pemberian dosis pemeliharaan selama minimal 1 minggu juga memperlihatkan bahwa protokol ini mengurangi kejadian tromboemboli dibandingkan dengan kontrol yang tidak menerima antiplatelet.²¹ Namun demikian terdapat tantangan efek *rebound* berupa peningkatan risiko tromboemboli setelah penghentian antiplatelet.¹⁸

Kombinasi Prasugrel dan Aspirin

Pemberian prasugrel dilakukan dengan dosis *loading* 60 mg diikuti dengan 10 mg per hari. Dosis tersebut terbukti menghambat agregasi trombosit lebih cepat dan lebih tinggi dibandingkan dengan clopidogrel (*loading* 300 mg dan pemeliharaan 75 mg). Kelebihan menggunakan kombinasi prasugrel dibandingkan clopidogrel dengan aspirin adalah mengurangi resistensi karena prasugrel tidak membutuhkan sistem sitokrom P450.¹⁸

Inhibitor GP IIb/IIIa

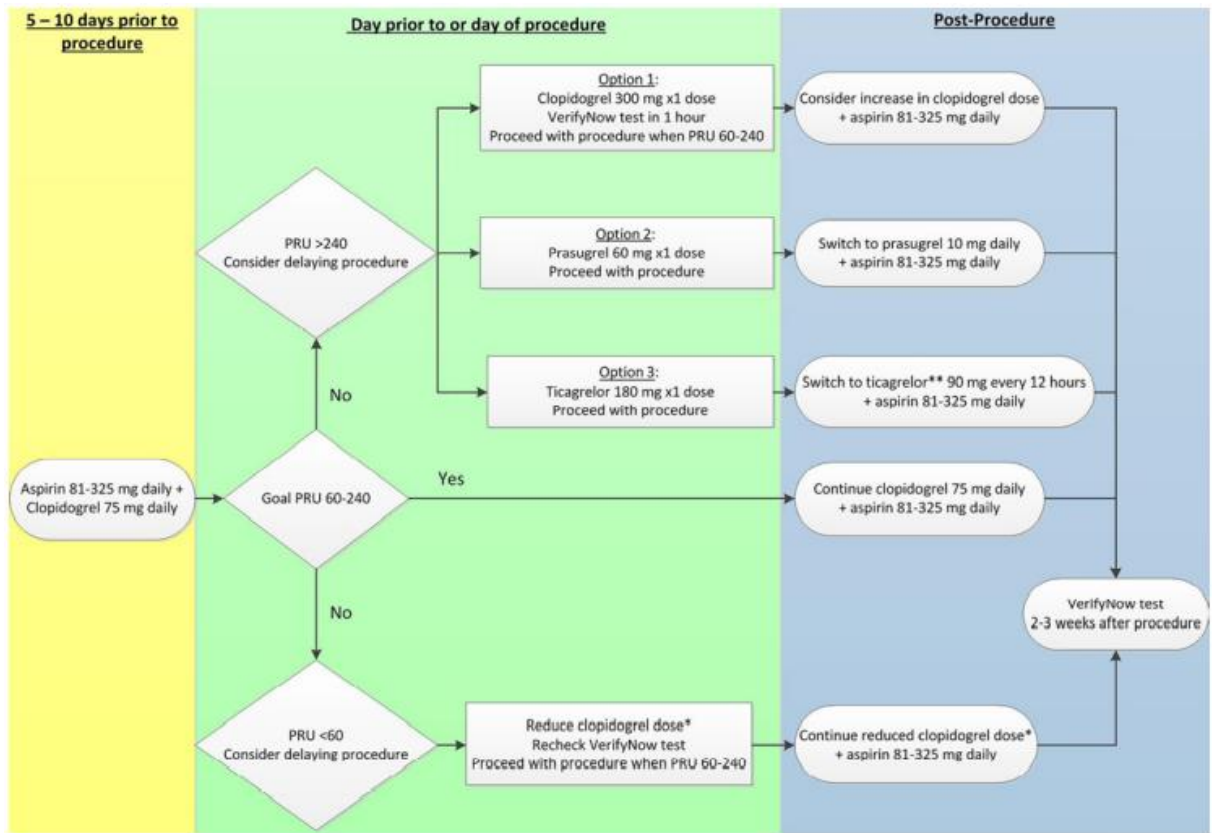
Golongan obat ini lebih sering digunakan untuk terapi penyelamatan (*rescue therapy*). Pemecahan tromboemboli yang terbentuk tersebut lebih efektif menggunakan inhibitor glikoprotein (GP) IIb/IIIa dibandingkan agen fibrinolitik dan profil keamanannya

lebih baik. Untuk profilaksis trombus intraprosedural, bolus 4-10 mg cukup untuk menghilangkan trombus pada arteri tanpa peningkatan risiko komplikasi perdarahan. Penelitian terhadap pasien yang menjalani pengobatan endovaskular darurat untuk aneurisma pecah yang kemudian memiliki trombosis *stent* menemukan bahwa dosis *loading* 0,25 mg/kgBB diikuti dengan infus 0,125 mg/kgBB/menit aman dan efektif untuk memecahkan trombus tanpa meningkatkan risiko perdarahan subaraknoid yang signifikan secara klinis.¹⁸

Cangrelor

Bukti penggunaan cangrelor dalam prosedur neurointervensi vaskular terbatas

namun studi observasional menunjukkan harapan untuk pasien dengan risiko tinggi komplikasi perdarahan atau pada pasien yang memerlukan prosedur berisiko tinggi. Protokol dosis cangrelor umumnya digunakan bolus IV 30 µg/kgBB kemudian diikuti dengan infus IV 4 µg/kgBB/menit. Ada juga yang memberikan dosis yang lebih rendah dari 5 µg/kgBB/menit bolus diikuti oleh 0,75-1 µg/kgBB/menit menggunakan titrasi infus berdasarkan nilai *platelet reactivity unit* (PRU). Cangrelor telah menjadi antiplatelet yang efektif untuk pengobatan aneurisma pecah dan yang tidak pecah dengan tingkat komplikasi hemoragik 4,2%.¹⁸



Gambar 2. Protokol penggunaan antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular.⁸

Berdasarkan tinjauan di atas, efektivitas dan profil keamanan penggunaan antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular masih kontroversial tetapi secara umum sebagian besar senter dan studi merekomendasikan penggunaan antiplatelet untuk mencegah trombosis. Pilihan antiplatelet yang dapat digunakan juga cukup banyak. Oleh karena itu, untuk memudahkan dalam praktek klinis, Kim dkk merekomendasikan protokol penggunaan antiplatelet sebelum sampai sesudah prosedur neurointervensi vaskular (Gambar 2). Pada algoritma

tersebut, pemeriksaan PRU penting dilakukan sebelum tindakan.⁸ Hal ini sesuai dengan rekomendasi berdasarkan hasil penelitian Higashiguchi dkk.⁷

Tabel 2. Regimen pemberian antiplatelet yang memiliki indikasi pemberian DAPT.¹⁸

Indikasi	Obat	Dosis loading	Dosis pemeliharaan	Durasi
Elektif	Aspirin	Tidak	100 mg setiap hari	7 hari sebelumnya, kemudian dilanjutkan tanpa batas waktu
	Clopidogrel	Tidak	75 mg setiap hari	7 hari sebelumnya kemudian dilanjutkan selama 3-6 bulan
	Prasugrel*	30 mg	5 mg setiap hari	3-6 bulan
	Ticagrelor	180 mg	90 mg 2x sehari	6 bulan
Darurat (termasuk aneurisma intrakranial yang pecah)	Aspirin	600 mg	100 mg setiap hari	Berkelanjutan
	Clopidogrel	300-600 mg	75 mg setiap hari	3-6 bulan
	Prasugrel*	30 mg	5 mg setiap hari	3-6 bulan
	Ticagrelor	180 mg	90 mg 2x sehari	3-6 bulan
Terapi penyelamatan	Eptifibatide	90 µg/kg bolus IA	1-2 µg/kg/menit IV	Diberikan di ruang perawatan intensif
	Tirofiban*	2,5 mg bolus IA	0,15 µg/kg/ menit IV	Diberikan di ruang perawatan intensif

Keterangan: DAPT: *dual anti-platelet therapy*; IA: intra-arterial; IV: intravena; * belum tersedia di Indonesia

Rekomendasi lainnya juga menyarankan penggunaan DAPT aspirin dan clopidogrel terutama pada neurointervensi vaskular dengan *diverting blood flow*. Rekomendasi ini hampir sama dengan protokol Kim dkk di atas. Pada prosedur elektif, DAPT diberikan 7 hari sebelum prosedur dan kemudian clopidogrel dilanjutkan selama 3-6 bulan setelah prosedur sedangkan aspirin dilanjutkan secara terus-menerus.

Sebelum dilakukan tindakan perlu pemeriksaan respons inhibisi terhadap platelet. Respons dianggap adekuat bila mencapai 25-75%. Jika pasien hiporesponsif, dapat diberikan dosis prasugrel atau ticagrelor (30 mg atau 180 mg) diikuti dengan dosis pemeliharaan (5 mg atau 90 mg). Bolus intra-arteri (IA) eptifibatide (90 µg/kgBB) atau tirofiban (2,5 mg) digunakan untuk trombus intraprosedural.¹⁸

KESIMPULAN

Pemberian profilaksis antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular dapat menurunkan risiko tromboemboli sampai 12,5%. Regimen antiplatelet yang paling banyak digunakan saat ini adalah kombinasi aspirin dengan clopidogrel atau prasugrel. Pemberian DAPT dilakukan selama 5-10 hari sebelum tindakan. Pemeriksaan PRU dilakukan saat prosedur dilakukan sebagai dasar pemilihan terapi. Jika hasil pemeriksaan PRU >240 maka diberikan *loading* clopidogrel 300 mg atau prasugrel dosis tinggi (60 mg) atau dengan ticagrelor 180 mg. Apabila PRU <240, dosis pemeliharaan dengan clopidogrel dilanjutkan. Bila PRU <60, dosis diturunkan.

Meskipun beberapa bukti klinis menunjukkan efektifitas mengurangi risiko tromboemboli namun tidak didapatkan perbedaan luaran dan mortalitas ataupun profil keamanan dalam penggunaan

antiplatelet. Selain itu, durasi pemberian sebelum hingga setelah tindakan belum terlalu jelas. Penggunaan antiplatelet pada prosedur ini masih kontroversial sehingga

belum ada ketentuan pasti dalam pemberian antiplatelet pada prosedur neurointervensi vaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baerlocher MO, Myers A, Asch M. Managing anticoagulation and antiplatelet therapy before interventional radiology procedures. *CMAJ*. 2011;183(2):223.
2. Farrokh S, Owusu K, Lara LR, Nault K, Hui F, Spoelhof B. Neuro-Interventional Use of Oral Antiplatelets: A Survey of Neuro-Endovascular Centers in the United States and Review of the Literature. *J Pharm Pract*. 2021;34(2):207-215.
3. van de Graaf RA, Zinkstok SM, Chalos V, et al. Prior antiplatelet therapy in patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke: Results from the MR CLEAN Registry. *Int J Stroke*. 2021;16(4):476-485.
4. Schirmer CM, Bhalla T. Prospective Goal Directed Antiplatelet Therapy Adjustments for Neurointerventional Patients in an Outpatient Disease Management Program. Published online 2009:3.
5. Harada K, Kakumoto K, Oshikata S, et al. The Indication for Long-Term Oral Antiplatelet Therapy After Endovascular Embolization of Unruptured Intracranial Aneurysms. *J Neurol Res*. 2016;6(4):72-80.
6. Mamaril-Davis JC, Aguilar-Salinas P, Brasiliense LB, et al. Vorapaxar as an Alternative for Ticagrelor Resistance in Neuroendovascular Intervention. *Stroke Vasc Interv Neurol*. 2021;1(1):1-9.
7. Higashiguchi S, Sadato A, Nakahara I, et al. Reduction of thromboembolic complications during the endovascular treatment of unruptured aneurysms by employing a tailored dual antiplatelet regimen using aspirin and prasugrel. *J Neurointerv Surg*. 2021;(August 2019):1044-1048.
8. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg*. 2018;129(4):890-905.
9. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Icolfi F. CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology*. 2010;256(3):916-923.
10. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, van den Berg LA LH, den Hertog HM et al. MR CLEAN Investigators. Does prior antiplatelet treatment improve functional outcome after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke? *Int J Stroke*. 2017;12:368-376.
11. Enomoto Y, Yoshimura S, Egashira Y, Yamagami H, Sakai N C, Embolism of ES for CU-A,

- (RESCUE). Japan Study Group. The risk of intracranial hemorrhage in Japanese patients with acute large vessel occlusion; subanalysis of the RESCUE-Japan registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1076–1080.
12. Pandhi A, Tsivgoulis G, Krishnan R, Ishfaq MF, Singh S, Hoit D et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes following mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion strokes. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:828-833.
 13. Eikelboom JW, Hirsh JL, Spencer FA, Baglin TP, WJ. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e89S-e119S.
 14. Krötz F, Sohn HY, K V. Antiplatelet drugs in cardiological practice: established strategies and new developments. *Vasc Heal Risk Manag.* 2008;4(3):637-645.
 15. Iqbal AM, Lopez R, Hai O. Antiplatelet Medications. *StatPearls [Internet]*. Published online 2021.
 16. Pearce S, Maingard JT, Li K, et al. Antiplatelet Drugs for Neurointerventions: Part 1 Clinical Pharmacology. *Clin Neuroradiol.* 2020;30(3):425-433.
 17. Almekhlafi MA, Al Sultan AS, Kuczynski AM, BW, Menon BK, Hill MD, GM. Antiplatelet therapy for prevention of thromboembolic complications in coiling-only procedures for unruptured brain aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(3):298-302.
 18. Pearce S, Maingard JT, Kuan Kok H, et al. Antiplatelet Drugs for Neurointerventions: Part 2 Clinical Applications. *Clin Neuroradiol.* 2021;31(3):545-558.
 19. Ries T, Buhk JH, Kucinski T, Goebell E, Grzyska U, ZH, J F. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke.* 2006;37(7):1816-1821.
 20. Yamada NK, Cross DT 3rd, Pilgram TK, Moran CJ, DC, Jr DR. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;18(9):1778-52.
 21. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Jung C, Kim JE, Kwon OK, O, CW. Is clopidogrel premedication useful to reduce thromboembolic events during coil embolization for unruptured intracranial aneurysms? *Neurosurgery.* 2010;67(5):1371-1376.