

Hubungan Konsumsi Antiplatelet Dengan Kejadian Perdarahan Intrakranial

Filipo David Tamara

Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

Terapi antiplatelet semakin sering digunakan terapi pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular dan mengurangi risiko kejadian iskemik berulang. Penggunaan antiplatelet sering dikaitkan dengan risiko terjadinya perdarahan intrakranial. Perdarahan intrakranial merupakan perdarahan yang terjadi di dalam kranium, terbagi atas beberapa jenis dengan karakteristik yang berbeda-beda. Pendapat mengenai peningkatan risiko perdarahan intrakranial yang diakibatkan oleh terapi antiplatelet tidak sepenuhnya disetujui oleh para peneliti. Faktor risiko lainnya seperti usia lanjut dianggap lebih berisiko dalam terjadinya perdarahan intrakranial. Sumber literatur yang digunakan yaitu Pubmed, Google scholar, Medline, Ebsco, Hindawi, Science direct dan Cochrane. Setelah ditemukan berbagai literatur yang sesuai maka penulisan literatur dimulai. Obat-obatan antiplatelet digunakan sebagai terapi pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular dan mengurangi risiko terjadinya kejadian iskemik berulang. Penggunaan antiplatelet dianggap sebagai faktor risiko terjadinya perdarahan intrakranial bagi pasien yang mengalami trauma maupun nontraumatik. Pendapat ini belum sepenuhnya disetujui oleh para peneliti. Berdasarkan penelusuran literatur yang telah dilakukan, maka penggunaan antiplatelet diketahui tidak berhubungan dengan terjadinya perdarahan intrakranial baik yang disebabkan oleh trauma maupun nontraumatik. Perdarahan intrakranial merupakan suatu keadaan dengan proses patologis yang kompleks. Perdarahan intrakranial diketahui tidak berhubungan dengan penggunaan antiplatelet.

PENDAHULUAN

Perdarahan intrakranial adalah perdarahan yang terjadi di dalam kranium yaitu dengan terakumulasinya darah di dalam kubah tengkorak (Liebeskind, 2018). Perdarahan intrakranial dapat terjadi di dalam parenkim otak atau ruang meningeal di sekitarnya terbagi menjadi empat jenis perdarahan yang luas meliputi perdarahan epidural, perdarahan subdural, perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraparenkim atau intracerebral dimana setiap jenis perdarahan memiliki karakteristik yang berbeda-beda (Liebeskind, 2018; Marcolini et al., 2019; Tenny & Thorell, 2023). Etiologi perdarahan intrakranial beragam seperti terkait dengan trauma, atrofi serebral, hipertensi kronis, angiopati amiloid, antikoagulan dan tumor primer (Raghavan et al., 2020).

Data dari *American Heart Association* (AHA), insiden kejadian perdarahan intrakranial lebih tinggi terjadi pada laki-laki dan meningkat seiring bertambahnya usia (Fernando et al., 2021). Insiden perdarahan intrakranial meningkat dengan bertambahnya usia dan untuk negara-negara dengan populasi lansia yang terus bertambah, peningkatan prevalensi perdarahan intrakranial tidak dapat dihindari (Raghavan et al., 2020). Sebuah studi di Asia menyatakan proporsi perdarahan intrakranial adalah 54,6%. Data tersebut mengalami peningkatan dari penelitian yang dilaporkan sebelumnya pada populasi muda Asia yang berkisar antara 20 hingga 40%. Proporsi perdarahan intrakranial lebih tinggi pada pasien berusia antara 16 dan 30 tahun dan vaskulopati struktural merupakan penyebab yang paling umum (Chen et al., 2021).

Obat antiplatelet semakin sering digunakan di dunia kesehatan untuk berbagai penyakit seperti

penyakit terkait kardiovaskular (Iqbal et al., 2022; Pirozzi & Wills, 2022). Obat antiplatelet dibagi menjadi agenoral dan parenteral (Mahmood et al., 2020; Pirozzi & Wills, 2022). Terapi antiplatelet juga banyak digunakan sebagai terapi pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular dan telah berhasil mengurangi risikokejadian iskemik berulang (Hilkens et al., 2018). Obat antiplatelet memiliki berbagai efek samping salah satunya perdarahan sehingga sebelum memulai agen antiplatelet, pasien harus menjalani penilaian untuk risikoperdarahan dimana usia lanjut, jenis kelamin perempuan dan gangguan fungsi ginjal merupakan faktor penting yang perlu diperhatikan (Iqbal et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Moustafa *et al.* menyatakan bahwa tidak ditemukan adanya riwayat perdarahan hebat dan tidak didapatkan *Computed Tomography (CT) scan* yang abnormal pada pasien *Traumatic Brain Injury (TBI)* yang menggunakan antiplatelet, tetapi tetap dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hal ini (Moustafa et al., 2018), oleh karena itu penulisan literatur ini dibuat untuk mengetahui pengaruh antiplatelet pada pasien yang mengalami perdarahan intrakranial.

METODE

Evaluasi studi mengenai hubungan penggunaan antiplatelet dengan faktor risiko terjadinya perdarahan intrakranial dicari melalui beberapa sumber literatur, yaitu Pubmed, Google scholar, Medline, Ebsco, Hindawi, Science direct dan Cochrane. Pencarian literatur menggunakan kata kunci *antiplatelet*, *intracranial hemorrhage*, *intracranial bleeding*, dan *risk factor* yang terbit dalam rentang waktu 5 tahun terakhir. Setelah berbagai literatur yang sesuai ditemukan maka penulisan naskah literatur dimulai. Literatur akan disusun sesuai dengan format yang dimulai dari definisi, epidemiologi, faktor risiko, patofisiologi perdarahan intrakranial serta hubungan penggunaan antiplatelet dengan faktor risiko terjadinya perdarahan intrakranial.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perdarahan Intrakranial

Perdarahan intrakranial adalah perdarahan yang terjadi di dalam kranium. Perdarahan intrakranial dibagi menjadi empat jenis perdarahan yang luas meliputi perdarahan epidural, perdarahan subdural, perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraparenkim atau *intracerebral* dimana setiap jenis perdarahan memiliki karakteristik yang berbeda-beda (Marcolini et al., 2019; Tenny & Thorell, 2023). Perdarahan epidural dan subdural biasanya disebabkan oleh trauma, sedangkan perdarahan *subarachnoid* dan *intracerebral* memiliki berbagai macam penyebab seperti hipertensi, malformasi arteriovenosa, angiopati amiloid, ruptur aneurisma, tumor, koagulopati, infeksi, vaskulitis dan trauma (Khairat & Waseem, 2022; Tenny & Thorell, 2023).

Berdasarkan data *American Heart Association (AHA)*, insiden perdarahan intrakranial lebih tinggi pada laki-laki dan meningkat seiring bertambahnya usia. Angka kematian juga cukup besar, dengan tingkat kematian di rumah sakit sebesar 32,4%, tingkat kematian 30 hari sebesar 34,7%, dan tingkat kematian 1 tahun sebesar 45,4%. Sekitar 20,9% perdarahan intrakranial terjadi dalam konteks penggunaan antikoagulan oral dan penggunaan antikoagulan oral dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas (Fernando et al., 2021). Sebuah studi di Asia menyatakan proporsi perdarahan intrakranial adalah 54,6%. Data tersebut mengalami peningkatan dari penelitian yang dilaporkan sebelumnya pada populasi muda Asia yang berkisar antara 20 hingga 40%. Proporsi perdarahan intrakranial lebih tinggi pada pasien berusia antara 16 dan 30 tahun dan vaskulopati struktural merupakan penyebab yang paling umum (Chen et al., 2021).

Perdarahan *subarachnoid* adalah akumulasi darah antara *arachnoid* dan piamater yang biasanya disebabkan oleh ruptur aneurisma. Mekanisme patofisiologi dimana lesi ini terbentuk dan akhirnya ruptur belum sepenuhnya dipahami namun stres hemodinamik pada dinding pembuluh darah yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah serta faktor risiko lainnya mendorong pembentukan dan ruptur aneurisma (Tenny & Thorell, 2023; Ziu et al., 2023). Perdarahan *intracerebral* akut dapat

menyebabkan peningkatan massasecara tiba-tiba di dalam parenkim otak yang dapat menyebabkan kompresidan gangguan jaringan saraf di sekitarnya sehingga dapat menyebabkan defisit neurologis fokal. Ketika hematoma berada di dalam batang otak, manifestasi awal dapat berupa penurunan tingkat kesadaran, bersamaan dengan gangguan kardiorespirasi atau bahkan berhenti. Salah satu faktor penting dalam memprediksi prognosis pasien dan hasil fungsional adalah perluasan hematoma awal yang dapat dilihat pada CT scan ulang. Ekspansi volume ini terlihat pada kurang dari 40% pasien dan terkait dengan peningkatan morbiditas dan hasil yang lebih buruk dan lebih dari 70% pasien perdarahan intrakranial telah tercatat berkembang dalam 24 jam pertama sejak onset karena perdarahan yang terus berlanjut atau berulang (Rajashekar & Liang, 2023; Tenny & Thorell, 2023). Terdapat berbagai macam faktor risiko perdarahan intrakranial dimana hipertensi telah lama diketahui sebagai salah satu faktor risikonya. Faktor risiko lainnya adalah riwayat merokok, diabetes dan alkohol. Selain itu aktivitas berat, riwayat memakai obat penurun lipid dan *overweight* merupakan faktor risiko pada pasien yang berusia diatas 70 tahun (Sallinen et al., 2020).

Antiplatelet

Obat antiplatelet semakin sering digunakan di dunia kesehatan untuk berbagai penyakit. Obat antiplatelet dibagi menjadi agen oral dan parenteral (Iqbal et al., 2022; Mahmood et al., 2020). Berdasarkan mekanisme molekulernya, obat antiplatelet dapat dikategorikan sebagai penghambat siklooksigenase (COX-1) yaitu Aspirin, penghambat reseptor adenosin difosfat (ADP-1) yaitu Clopidogrel atau Ticlopidine dan penghambat fosfodiesterase (PDE-I) yaitu Dipyridamole atau Cilostazol (Li et al., 2023). Aspirin merupakan obat yang paling umum digunakan. Aspirin menghambat aktivitas enzim COX-1 secara ireversibel dalam jalur sintesis prostaglandin (PGH₂). Prostaglandin ini adalah prekursor tromboksan A₂ (TXA₂) dan PGI₂. Tromboksan A₂ bekerja dengan menginduksi agregasi platelet dan vasokonstriksi yang produksinya dimediasi COX-1, sedangkan PGI₂ bekerja dengan menghambat agregasi platelet serta menginduksi vasodilatasi yang dimediasi oleh COX-2 (Arif & Aggarwal, 2022; Iqbal et al., 2022).

Obat antiplatelet lainnya yang cukup sering digunakan adalah Clopidogrel. Clopidogrel merupakan inhibitor ireversibel dari reseptor adenosin difosfat P₂Y₁₂ trombosit yang akan mencegah aktivasi *downstream* kompleks reseptor glikoprotein IIb/IIIa dan akan menghambat agregasi trombosit. Clopidogrel sendiri merupakan *prodrug* yang memerlukan aktivasi enzimatik melalui berbagai enzim CYP. Polimorfisme genetik terhadap enzim tersebut dapat mempengaruhi respons terhadap terapi (Beavers & Naqvi, 2022; Iqbal et al., 2022). Obat antiplatelet memiliki berbagai efek samping salah satunya adalah perdarahan sehingga sebelum memulai agen antiplatelet, pasien harus menjalani penilaian untuk risiko perdarahan dimana usulan lanjut, jenis kelamin perempuan, dan gangguan fungsi ginjal merupakan faktor penting yang perlu diperhatikan (Iqbal et al., 2022).

Hubungan Konsumsi Antiplatelet dengan Kejadian Perdarahan Intrakranial

Obat-obatan antiplatelet sekarang ini telah banyak digunakan sebagai terapi pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular dan diketahui telah berhasil dalam mengurangi risiko terjadinya kejadian iskemik berulang (Hilkens et al., 2018). Terapi Dual Antiplatelet (DAPT) dengan aspirin dan penghambat P₂Y₁ memiliki efek perlindungan iskemik yang telah terbukti bagus untuk spektrum luas pasien dengan penyakit kardiovaskular. Walaupun antiplatelet diketahui memiliki efek yang menguntungkan, akan tetapi ada beberapa pendapat yang mengatakan bahwa pada individu yang menggunakan antiplatelet memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami perdarahan intrakranial pada pasien traumatik maupun non-traumatik. Pendapat seperti ini tidak disetujui oleh semua peneliti (Ha et al., 2021; Uccella et al., 2018), sehingga literatur ini membahas lebih dalam tentang antiplatelet dan perdarahan intrakranial.

Penelitian yang dilakukan oleh Moustafa *et al.* mendapatkan bahwa hanya terdapat satu dari sepuluh pasien TBI yang mengonsumsi antiplatelet mengalami perdarahan intrakranial. *French Society of Emergency Medicine* merekomendasikan agar setiap pasien TBI yang mengonsumsi antiplatelet untuk melakukan CT scan dengan tujuan mendeteksi lesi pada otaknya dan ternyata sebanyak 90% diantaranya normal. Beberapa *guideline* lainnya tidak memasukan obat antiplatelet sebagai faktor risiko terjadinya perdarahan intrakranial (Moustafa *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Santing *et al.* dimana ditemukan bahwa penggunaan *Direct Oral Anticoagulants* (DOACs) merupakan faktor risiko yang paling rendah terjadinya perdarahan intrakranial pada pasien-pasien yang mengalami TBI. Berdasarkan hasil penelitian ini, maka pendapat sebelumnya yang mengatakan bahwa penggunaan antikoagulan atau antiplatelet merupakan faktor risiko terjadinya perdarahan intrakranial tidak dapat sepenuhnya disetujui (Santing *et al.*, 2021).

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Colombo *et al.* untuk mengevaluasi risiko *delayed bleeding* pada pasien TBI yang menggunakan antiplatelet mendapatkan hasil bahwa risiko terjadinya *delayed bleeding* sangat kecil. Apabila dibandingkan dengan usia, maka faktor usia lanjut dikatakan lebih berperan menyebabkan terjadinya *delayed bleeding* (Colombo *et al.*, 2021). Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Hill *et al.* dimana sebelumnya menetapkan praktik standar untuk mengulang CT scan kepala kepada semua pasien trauma tumpul kepala yang mengonsumsi antikoagulan dan antiplatelet, bahkan jika pemeriksaan pertama negatif untuk perdarahan intrakranial. Hal ini dikarenakan penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dianggap menjadi faktor terjadinya perdarahan intrakranial. Hasil penelitian menunjukkan bahwa insiden *delayed intracranial hemorrhage* sangat rendah, apabila terjadi secara klinis tidak relevan. Hasil ini juga menekankan untuk lebih memberikan perhatian pada pasien yang mengalami mekanisme lebih keras (Hill *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Salman *et al.* menuliskan bahwa *The Restart or Stop Antithrombotics Randomized Trial* (RESTART) menemukan terapi antiplatelet dinilai aman hingga 5 tahun setelah perdarahan intrakranial yang terjadi selama penggunaan antiplatelet atau antikoagulan. Hasil penelitiannya juga sejalan dengan hal tersebut, dimana ditemukan tidak ada peningkatan yang signifikan secara statistik dalam risiko perdarahan intrakranial berulang setelah memulai kembali terapi antiplatelet. Temuan ini memperjelas bahwa penggunaan antiplatelet aman dan dapat digunakan kembali setelah terjadi perdarahan intrakranial dengan fungsi untuk pencegahan sekunder kejadian vaskular (Salman *et al.*, 2021). Hasil yang sama juga diperoleh Cheng *et al.* yang menemukan bahwa terapi antiplatelet setelah kejadian perdarahan intrakranial adalah amandan tidak berkaitan dengan semua penyebab kematian atau hasil fungsional, terlepas dari lokasi hematoma. Penelitian lanjutan lainnya diperlukan untuk memperjelas hasil tersebut (Cheng *et al.*, 2021)

Penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* mendapatkan hasil bahwa pemberian DAPT yang meliputi Aspirin dan Clopidogrel ternyata lebih efektif dan aman dibandingkan dengan monoterapi. Penggunaan DAPT dalam waktu yang singkat akan memaksimalkan manfaat tanpa meningkatkan risiko perdarahan intrakranial maupun ekstrakranial (Yang *et al.*, 2021). Hal yang sama juga diperoleh Ha *et al.* dimana DAPT yang meliputi *acetylsalicylic acid* dan *inhibitor P2Y12* memiliki kejadian perdarahan intrakranial yang relatif rendah hanya sekitar 0,2-0,3% setiap tahunnya. Beban global perdarahan intrakranial kemungkinan akan terus meningkat, terutama DAPT umumnya selalu diresepkan untuk jangka waktu penggunaan yang lama sehingga risiko perdarahan intrakranial tetap harus diperhatikan terutama pada pasien-pasien yang berisiko tinggi, seperti pasien dengan stroke sebelumnya (Ha *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Perdarahan intrakranial terjadi akibat terakumulasinya darah di dalam kubah tengkorak. Berbagai faktor risiko dan proses patologis yang kompleks dapat menjadi penyebab perdarahan intrakranial. Berdasarkan penelusuran literatur yang telah dilakukan, penggunaan antiplatelet tidak memiliki

efek yang signifikan terhadap kejadian perdarahan intrakranial serta aman untuk digunakan kembali pasca perdarahan intrakranial.

DAFTAR PUSTAKA

- Arif, H., & Aggarwal, S. (2022). Salicylic Acid (Aspirin). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>
- Beavers, C. J., & Naqvi, I. A. (2022). Clopidogrel. *Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Disease*. <https://doi.org/10.1002/9781118493984.ch19>
- Chen, C. Y., Lin, P. T., Wang, Y. H., Syu, R. W., Hsu, S. L., Chang, L. H., Tsai, J. Y., Huang, H. C., Liu, T. C., Lin, C. J., Tang, C. W., Hsu, L. C., Chung, C. P., Liu, H. Y., Chi, N. F., & Lee, I. H. (2021). Etiology and risk factors of intracranial hemorrhage and ischemic stroke in young adults. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA*. <https://doi.org/10.1097/JCMSA.0000000000000598>
- Cheng, B., Li, J., Peng, L., Wang, Y., Sun, L., He, S., Wei, J., & Zhang, S. (2021). Efficacy and safety of restarting antiplatelet therapy for patients with spontaneous intracranial haemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/JCPT.13377>
- Colombo, G., Bonzi, M., Fiorelli, E., Jachetti, A., Bozzano, V., Casazza, G., Solbiati, M., & Costantino, G. (2021). Incidence of delayed bleeding in patients on antiplatelet therapy after mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1186/S13049-021-00936-9/TABLES/4>
- Fernando, S. M., Qureshi, D., Talarico, R., Tanuseputro, P., Dowlathshahi, D., Sood, M. M., Smith, E. E., Hill, M. D., McCredie, V. A., Scales, D. C., English, S. W., Rochwerg, B., & Kyremanteng, K. (2021). Intracerebral Hemorrhage Incidence, Mortality, and Association With Oral Anticoagulation Use: A Population Study. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032550>
- Ha, A. C. T., Bhatt, D. L., Rutka, J. T., Johnston, S. C., Mazer, C. D., & Verma, S. (2021). Intracranial Hemorrhage During Dual Antiplatelet Therapy: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2021.07.048>
- Hilken, N. A., Algra, A., Kappelle, L. J., Bath, P. M., Csiba, L., Rothwell, P. M., & Greving, J. P. (2018). Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004997>
- Hill, J. H., Bonner, P., O'Mara, M. S., Wood, T., & Lieber, M. (2018). Delayed intracranial hemorrhage in the patient with blunt trauma on anticoagulant or antiplatelet agents: routine repeat head computed tomography is unnecessary. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1441442>
- Iqbal, A. M., Lopez, R. A., & Hai, O. (2022). Antiplatelet Medications. *Inpatient Anticoagulation*. <https://doi.org/10.1002/9781118067178.ch3>
- Khairat, A., & Waseem, M. (2022). Epidural Hematoma. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518982/>
- Li, Y., Liu, X., Chen, S., Wang, J., Pan, C., Li, G., & Tang, Z. (2023). Effect of antiplatelet therapy on the incidence, prognosis, and rebleeding of intracerebral hemorrhage. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/CNS.14175>
- Liebeskind, D. S. (2018). *Intracranial Hemorrhage: Background, Pathophysiology, Epidemiology*. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1163977-overview>



- Mahmood, H., Siddique, I., & McKechnie, A. (2020). Antiplatelet drugs: a review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. <https://doi.org/10.1308/RCSANN.2019.0154>
- Marcolini, E., Stretz, C., & DeWitt, K. M. (2019). Intracranial Hemorrhage and Intracranial Hypertension. *Emergency Medicine Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/J.EMC.2019.04.001>
- Moustafa, F., Roubin, J., Pereira, B., Barres, A., Saint-Denis, J., Perrier, C., Mondet, M., Dutheil, F., & Schmidt, J. (2018). Predictive factors of intracranial bleeding in head trauma patients receiving antiplatelet therapy admitted to an emergency department. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1186/S13049-018-0515-0/FIGURES/2>
- Pirozzi, E. J., & Wills, B. K. (2022). Antiplatelet Drug Toxicity. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546665/>
- Raghavan, A., Wright, C. H., Wright, J. M., Jensen, K., Malloy, P., Elder, T., Burant, C., Sajatovic, M., & Hoffer, A. (2020). Outcomes and Clinical Characteristics of Intracranial Hemorrhage in Patients with Hematologic Malignancies: A Systematic Literature Review. *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2020.06.091>
- Rajashekar, D., & Liang, J. W. (2023). Intracerebral Hemorrhage. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553103/>
- Sallinen, H., Pietilä, A., Salomaa, V., & Strbian, D. (2020). Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage: A Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104630>
- Salman, R. A.-S., Dennis, M. S., Sandercock, P. A. G., Sudlow, C. L. M., Wardlaw, J. M., Whiteley, W. N., Murray, G. D., Stephen, J., Rodriguez, A., Lewis, S., Werring, D. J., White, P. M., Collaboration, R., Baigent, C., Lasserson, D., Sullivan, F., Carrie, J., Newby, D., Sprigg, N., ... Dewar, R. (2021). Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.2956>
- Santing, J. A. L., Van den Brand, C. L., & Jellema, K. (2021). Traumatic Brain Injury in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *The Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2020.09.012>
- Tenny, S., & Thorell, W. (2023). Intracranial Hemorrhage. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42876-7.00022-3>
- Uccella, L., Zoia, C., Bongetta, D., Gaetani, P., Martig, F., Candrian, C., & Rosso, R. (2018). Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.10.173>
- Yang, Y., Huang, Z., & Zhang, X. (2021). Efficacy and safety of clopidogrel and/or aspirin for ischemic stroke/transient ischemic attack: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027804>
- Ziu, E., Suheb, M. Z. K., & Mesfin, F. B. (2023). Subarachnoid Hemorrhage. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>
-