

DEEP VEIN THROMBOSIS PADA KOMORBID HIPERTENSI DAN GAGAL JANTUNG

Silvia Damayanti¹, Pujo Hendriyanto^{2*}

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia¹,
Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit K.R.M.T Wongsonegoro, Semarang, Indonesia²

*Corresponding Author : pujohendriyanto1303@gmail.com

ABSTRAK

Kombinasi dari *deep vein thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* merujuk pada suatu istilah yang dinamakan *venous thromboembolism* (VTE), adalah penyakit kardiovaskular yang umum terlihat pada pasien dewasa dan berhubungan dengan morbiditas yang tinggi. Istilah trombosis merujuk pada pembentukan massa abnormal dalam sistem vaskular. Ketika proses ini terjadi di dalam vena dalam, hal ini disebut sebagai DVT. Kami melaporkan kasus DVT pada laki-laki 54 tahun yang mengeluhkan bengkak disertai nyeri pada kaki kiri sejak 1 minggu lalu. Pemeriksaan tanda vital didapatkan hipertensi grade II. Pemeriksaan ekstremitas inferior didapatkan edema tibial kiri disertai eritema, terlihat adanya varises dari bagian tibial hingga femoral, suhu ekstremitas kiri lebih hangat dibanding kanan. Pemeriksaan laboratorium ditemukan kadar D-dimer meningkat hingga 5.548,6 ng/mL, peningkatan ureum dan kreatinin. Pemeriksaan *chest x-ray* didapatkan kardiomegali dan pemeriksaan *venous ultrasonography* (USG) didapatkan gambaran trombus vena dalam pada *femoral vein*, *common femoral vein*, *poplitea vein*, *proximal anterior tibial vein sinistra*, disertai *soft tissue swelling* regio femur pedis sinistra. Selain itu kami juga memberikan diskusi tentang diagnosis kondisi tersebut menggunakan algoritma diagnostik yang menggabungkan penilaian klinis, pengujian D-dimer, dan studi pencitraan. *Compression ultrasonography* (CUS) adalah modalitas diagnostik yang mudah diakses sehingga banyak dilakukan untuk mendukung diagnosis DVT. Kriteria yang dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis adalah Skor Wells. Tatalaksana dari DVT adalah dengan antikoagulan hingga mencapai profil koagulasi tertarget.

Kata kunci : *deep vein thrombosis*, *venous thromboembolism*

ABSTRACT

The combination of *deep vein thrombosis* (DVT) and *pulmonary embolism* refers to a term called *venous thromboembolism* (VTE), is a common cardiovascular disease seen in adults and is associated with high morbidity. DVT is the term used to describe this process when it takes place in the deep veins. We report a case of DVT in a 54 year old man who complained of swelling accompanied by pain in the left leg since 1 week ago. Vital signs examination revealed grade II hypertension. Examination of the lower extremities revealed left tibial edema accompanied by erythema, visible varicose veins from the tibial to femoral areas, the temperature of the left extremity was warmer than the right. Laboratory examination found D-dimer levels increased to 5,548.6 ng/mL, with increased urea and creatinine. Chest x-ray examination revealed cardiomegaly and venous ultrasonography (USG) examination revealed deep vein thrombus in the femoral vein, common femoral vein, popliteal vein, left proximal anterior tibial vein, accompanied by soft tissue swelling in the left femur pedis region. Additionally, we discuss how to diagnose this illness utilizing a diagnostic methodology that integrates imaging investigations, D-dimer testing, and clinical evaluation. Compression ultrasonography (CUS) is an easily accessible diagnostic modality that is widely used to support the diagnosis of DVT. The Wells Score is one of the criteria that can be utilized to make the diagnosis. Anticoagulation used for the management until the target coagulation profile is achieved.

Keywords : *deep vein thrombosis*, *venous thromboembolism*

PENDAHULUAN

Kombinasi dari *deep vein thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* merujuk pada suatu istilah yang dinamakan *venous thromboembolism* (VTE), adalah penyakit kardiovaskular yang

umum terlihat pada pasien dewasa dan berhubungan dengan morbiditas yang tinggi. Sistem vena tungkai bawah sering terlibat dalam kasus DVT, dengan penyebaran trombus ke arah proksimal dari vena tibialis (Khan et al., 2021). Dilihat dari anatominya, lokasi kasus terbanyak terjadinya DVT berada pada vena distal, vena femoralis dan femoralis komunis dengan masing-masing persentase sebesar 40%, 20% dan 20% (Stubbs et al., 2018). Secara global, kejadian tahunan DVT diperkirakan sebesar 1–2 kasus per 1.000 individu, dengan tingkat yang lebih tinggi diamati pada populasi yang menua dan mereka yang memiliki penyakit penyerta seperti obesitas, kanker, atau kecenderungan genetik (Global Burden of Disease [GBD] Collaborators, 2019). Namun prevalensi dan kejadian DVT dapat sangat bervariasi berdasarkan faktor demografi, kondisi kesehatan yang mendasarinya, dan lokasi geografis. Sebuah studi melaporkan bahwa insiden tahunan tromboemboli vena per 100.000 orang adalah 117 (dengan rincian trombosis vena dalam mencapai 48 dan emboli paru sebesar 69), dengan tingkat penyesuaian usia yang lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (masing-masing 130 vs 110/100.000) (Silverstein et al., 1998).

Di negara-negara barat, kejadian DVT (tanpa emboli paru) saat ini berkisar antara 50 hingga 80 per 100.000 penduduk per tahun, yang meningkat selama musim dingin, dan kejadian tersebut meningkat seiring bertambahnya usia dan pada wanita >60-65 tahun. Tahun 2021 AHA melaporkan tingginya kejadian VTE setiap tahunnya di Amerika yaitu mencapai 1 juta 220 total kasus (Virani et al., 2021). Di wilayah Barat, sekitar 1 dari 12 orang akan didiagnosis menderita VTE seumur hidup mereka (Lutsey et al., 2022). Asia melaporkan angka kejadian VTE yang lebih sedikit apabila dibandingkan dengan negara di Amerika dan Eropa, hal tersebut terjadi karena adanya keberagaman karakteristik individu antar negara Law et al., 2016). Beberapa negara melaporkan angka kejadian VTE per 1000 orang tiap tahunnya meliputi 0,8 (Australia), sebesar 0,7 (Argentina), dan 0,2 (Korea Selatan) (Afifi et al., 2024).

Pada populasi 342.000 penduduk di Brittany, Perancis (distrik Brest), kejadian DVT tahunan (diverifikasi dengan ultrasonografi) adalah 124 per 100.000 (Oger et al., 2000). Studi retrospektif selama 1 tahun di Tiongkok (2010-2011), yang didasarkan pada 7,1 juta orang Tiongkok Han, menunjukkan bahwa kejadian DVT mencapai 30/100.000 orang. DVT terjadi hingga 0,2% setelah operasi menengah dan besar (Law et al., 2016). Setiap tahunnya, sekitar 100 ribu kematian terjadi di Amerika karena emboli paru akut dengan 90% etiologinya berupa DVT (Lin, 2024). Sekitar 20% orang yang mengalami kejadian tromboemboli vena meninggal dalam waktu 1 tahun (walaupun seringkali disebabkan oleh kondisi yang memprovokasi), dan komplikasi sering terjadi pada mereka yang selamat (Lutsey et al., 2022).

Sebuah studi berbasis rumah sakit di Indonesia menemukan tingkat kejadian 0,8 per 1.000 pasien yang dirawat, jauh lebih rendah dari rata-rata global, kemungkinan karena terbatasnya akses terhadap pencitraan diagnostik dan kesadaran public (Kurniawan et al., 2021). Studi di Jawa Tengah melaporkan bahwa 22% kasus DVT terkait dengan diabetes melitus dan hipertensi, penyakit penyerta yang sangat umum di populasi perkotaan Indonesia (Purnomo et al., 2020). Studi lain di Jawa Timur melaporkan insiden DVT yang lebih tinggi (1,2 per 1.000) di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dengan imobilitas berkepanjangan, yang menekankan peran keterbatasan sumber daya dalam keterlambatan diagnosis (Setyawan et al., 2019). Sebuah survei berbasis masyarakat di pedesaan Sulawesi mengungkapkan bahwa hanya 15% responden yang mengenali gejala DVT, yang menyoroti kesenjangan kritis dalam edukasi kesehatan masyarakat (Susanto et al., 2021).

Mendiagnosis DVT berdasarkan klinis tanpa pengujian objektif tidak dapat diandalkan. Pasien yang salah didiagnosis menderita DVT mendapatkan antikoagulan yang tidak perlu dengan risiko perdarahan yang terkait dengannya. Sebaliknya, terdapat risiko perluasan trombus dan embolisasi ketika DVT tidak terdiagnosis atau tidak diobati dengan tepat (Waheed, 2024). Adapun kekambuhan yang dialami 40% pasien pasca terapi antikoagulan (dengan durasi 3-6 bulan) dalam 10 tahun kemudian (Kruger et al., 2019). Dengan ini kami

melaporkan kasus DVT, dan juga memberikan diskusi tentang diagnosis kondisi tersebut menggunakan algoritma diagnostik yang menggabungkan penilaian klinis, pengujian D-dimer, dan studi pencitraan.

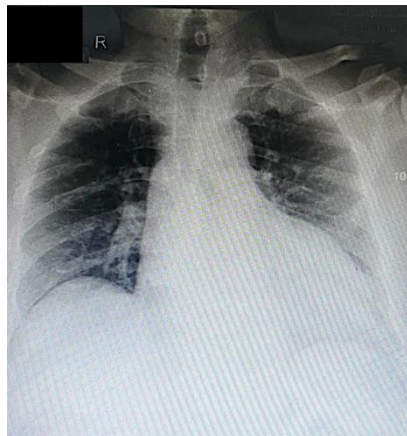
METODE

Studi laporan kasus menjadi dasar dalam penelitian ini dengan periode penelitian Juli – September 2024 di RS K.R.M.T Wongsonegoro. Data diperoleh dengan dilakukannya anamnesa, pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien dalam laporan kasus ini. Selain itu dilakukan monitoring dan evaluasi berkala pada pasien selama masa perawatan di rumah sakit.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki 54 tahun mengeluhkan bengkak pada kaki kiri sejak 1 minggu lalu. Bengkak terasa menetap dan membesar progresif. Keluhan disertai dengan nyeri pada kaki kiri yang menjalar hingga ke pinggang dan punggung, lalu pada bagian paha sisi dalam terdapat adanya gelembung gelembung. Pasien mengatakan kaki yang kiri terasa lebih hangat dibandingkan yang kanan, dan terasa lebih kencang. Pasien juga mengeluh jika buah pelirnya juga mengalami pembengkakan dan terasa nyeri. Riwayat operasi, trauma, sesak nafas disangkal. Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi namun tidak mengonsumsi obat rutin untuk kontrol hipertensi. Pasien tidak memiliki riwayat keluhan yang serupa sebelumnya. Riwayat penyakit jantung, diabetes, kolesterol disangkal.

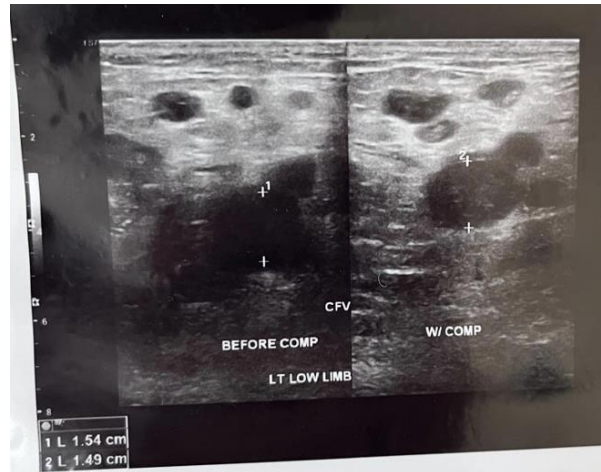
Pemeriksaan tanda vital, dilaporkan adanya peningkatan tekanan darah yaitu mencapai 172/100 mmHg. Pada pemeriksaan ekstremitas bawah, didapatkan adanya edema tibial kiri disertai eritema, terlihat adanya varises dari bagian tibial hingga femoral, suhu ekstremitas kiri lebih hangat dibanding kanan. Tidak ada luka terbuka. Hasil laboratorium dilaporkan peningkatan kadar D-dimer hingga 5.548,6 ng/mL, disertai peningkatan ureum (71,6 mg/dL) dan kreatinin (1,7 mg/dL). Selain itu dilaporkan penurunan hemoglobin 11,2 g/dL, hematokrit 32,9% dan trombosit 240.000 / uL. INR pasien adalah 1.00, aPTT 30,5 detik dan PT 11,2 detik.



Gambar 1. pada Foto Thorax Ditemukan Kardiomegali

Diputuskan dilakukan *venous ultrasonography* (USG), dan didapatkan gambaran trombus vena dalam pada *femoral vein*, *common femoral vein*, *poplitea vein*, *proximal anterior tibial vein* sinistra disertai *soft tissue swelling* regio femur pedis sinistra (Gambar 2). USG scrotal juga ditemukan dan didapatkan epididimo-orkitis disertai vasitis dan edema *soft tissue* scrotal kanan dan kiri. Hasil foto thorax ditemukan gambaran kardiomegali (Gambar 1). Dari penilaian ini, maka diagnosis yang ditetapkan adalah *Deep Vein thrombosis* (DVT) pada ekstremitas

inferior sinistra. Pasien diberikan cilostazol 100 mg per 12 jam secara per oral dan enoxaparin 0,6 ml per 12 jam secara injeksi subkutan. Tatalaksana lainnya mencakup antibiotik ceftriaxone, furosemide, ketorolac, dan ranitidine. Setelah pemberian terapi, edema membaik dengan INR terapeutik 2,0 dicapai setelah 24 jam terapi dimulai. Tanda-tanda perdarahan tidak ada. Pasien dianjurkan mendapatkan terapi *direct oral anticoagulant* (DOAC) mencakup rivaroxaban 2,5 mg per 12 jam.



Gambar 2. Hasil *Compression* USG (CUS) pada Pasien, DVT Ditandai Tidak Ada Perubahan Signifikan Setelah Kompresi Vena

HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah trombosis merujuk pada pembentukan massa abnormal dalam sistem vaskular. Dikenal sebagai DVT apabila proses tersebut berlangsung pada vena bagian dalam (Kesieme & Kesieme, 2011). DVT merupakan bagian dari VTE, dimana penyakit ini dapat dicegah namun menjadi penyumbang angka morbiditas dan mortalitas terbanyak di seluruh dunia. Insiden VTE diperkirakan 1 per 1.000 orang setiap tahun, dengan DVT menyumbang sekitar dua pertiga dari kejadian ini (Stone et al., 2017). DVT sebagian besar merupakan penyakit pada orang tua dengan insiden yang meningkat tajam seiring bertambahnya usia. Kedua jenis kelamin sama-sama menderita (Kesieme & Kesieme, 2011a). Insidensi kasus di US dilihat dari kelompok usianya melaporkan bahwa kelompok usia 40-49 tahun (143 kasus/100.000 penduduk), 50-59 tahun (200 kasus/100.000 penduduk), 60-69 tahun (391 kasus/100.000 penduduk), 70-79 tahun 727 kasus/100.000 penduduk), dan ≥ 80 tahun (1134 kasus/100.000 penduduk) (Hutagalung et al., 2021). Bukti epidemiologis ini mendukung karakteristik demografis kami yang masuk kedalam golongan usia 50-59 tahun.

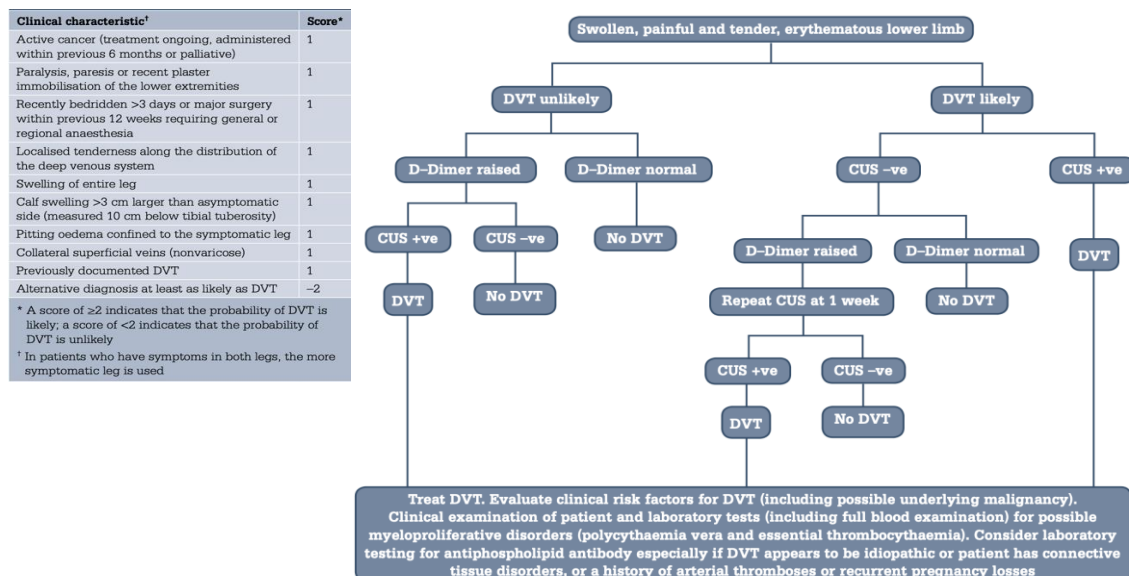
Triad Virchow, pertama kali dijelaskan pada tahun 1856, melibatkan kombinasi 3 faktor dalam terbentuknya trombosis meliputi stasis vena, cedera vaskular, dan hiperkoagulabilitas. Faktor terpenting diantara ke 3 faktor diatas adalah stasis vena, namun jika hanya terjadi statis saja hal tersebut tidaklah cukup untuk mengakibatkan terbentuknya trombus. Akan tetapi, jika faktor tersebut berkombinasi satu dengan lainnya seperti terdapat stasis vena dengan salah 1 dari faktor lainnya secara bersamaan kejadian pembentukan trombus akan meningkat (Pahlavi, 2020). Beberapa kondisi seperti pembedahan atau trauma, kehamilan, kanker, imobilitas berkepanjangan, varises, gagal jantung kongestif, riwayat DVT sebelumnya, obesitas, usia lanjut berkaitan erat dengan kejadian DVT (Stone et al., 2017).

Pada pasien kami, kardiomegali ditemukan dari rontgen thoraks. Secara keseluruhan, pasien dengan HF dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit tromboemboli (Goldhaber,

2020; Xu et al., 2021). HF ditandai dengan keadaan protrombotik, yang dapat membuat risiko kejadian kardioemboli, stroke iskemik, DVT, dan emboli paru meningkat, dan secara sinergis membentuk VTE (Fanola et al., 2020). Beberapa mekanisme, seperti stasis darah karena dilatasi ruang jantung, berkurangnya kontraktilitas miokardium dan peningkatan tekanan vena sentral dan intrakardial, peningkatan viskositas dan koagulabilitas plasma, peradangan, aktivasi neurohormonal, dan disfungsi endotel dapat berkontribusi terhadap kondisi hiperkoagulasi pada pasien dengan HF, sehingga meningkatkan risiko VTE (Xu et al., 2021). Pasien kami diduga menderita HF karena riwayat hipertensi yang tidak terkontrol dan kardiomegali yang menonjol yang terlihat dari sinar-X. Namun, pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan untuk menilai kondisi ini. DVT umumnya dikaitkan dengan beberapa penyakit penyerta. Selama beberapa tahun terakhir, penelitian tentang hubungan antara DVT dan hipertensi telah dilaporkan, tetapi hasilnya tidak konsisten. Beberapa penelitian membuktikan bahwa hipertensi dapat meningkatkan perkembangan DVT. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa tidak adanya signifikansi korelasi antara DVT dengan hipertensi. Oleh karena itu, isu kontroversial tersebut masih perlu diselidiki (Huang et al., 2016).

Gejala dan tanda DVT tungkai atau panggul meliputi nyeri tungkai, bengkak, eritema, dan dilatasi vena superfisial (varises) (Bereda, 2022). Penegakkan diagnosa DVT didasarkan pada penggalan riwayat/anamnesa, pemeriksaan fisik serta penunjang. Dalam penegakkannya, DVT memerlukan kombinasi pemeriksaan D-dimer, CUS dan USG *color flow doppler*. CUS kini menjadi pemeriksaan pencitraan pilihan untuk mendiagnosis DVT (Setiawan & Hengky, 2024; Wilbur & Shian, 2017). Kriteria diagnostik yang digunakan adalah tidak adanya kompresibilitas segmen vena, tetapi penambahan *color doppler* dapat berguna untuk mengidentifikasi pembuluh darah secara akurat dan untuk memastikan kompresibilitas segmen tertentu. Di banyak pusat, pengujian ultrasonografi terbatas pada vena proksimal (dari vena femoralis komunis ke arah kaudal hingga ke daerah vena betis tempat vena tersebut bergabung dengan vena poplitea), yang sensitivitasnya 97%. Untuk DVT pada vena betis, sensitivitasnya hanya 73% (Scarvelis & Wells, 2006). Tingkat keterlibatan DVT di lokasi tertentu bergantung pada lokasi anatomi sebagai berikut, vena distal femoralis, femoralis komunis, popliteal, dan iliaka dengan masing-masing persentase sebesar 40%, 20%, 20%, 16%, dan 4% (Waheed, 2024). Terdapat banyak metode pencitraan lain untuk mendiagnosis DVT, seperti CT-Scan, MRI, dan venografi. Akan tetapi, metode lain tidak seefektif biaya seperti ultrasonografi kompresi, yang juga tersedia secara luas dan mudah diakses (Hannula et al., 2021).

Pendekatan berbasis bukti yang umum diterapkan untuk diagnosis VTE adalah penggunaan model klinis yang membakukan penilaian klinis (menggabungkan faktor risiko, tanda dan gejala) dan selanjutnya membuat stratifikasi pasien yang diduga DVT. Langkah pertama adalah penilaian probabilitas pretest menggunakan model yang sudah ada seperti skor Wells (Gambar 3) (Ho, 2010; Wilbur & Shian, 2017). Pasien dengan gejala dan tanda yang sesuai dengan DVT harus dinilai dan probabilitas klinis (pra-tes) DVT akut ditetapkan dengan menggunakan sistem penilaian yang divalidasi. Setelah itu, jika probabilitas klinis DVT rendah, uji D-dimer harus dilakukan. Dalam skor Wells yang dimodifikasi, nilai kurang dari 2 (DVT *unlikely*) dikombinasikan dengan hasil uji D-dimer normal, secara andal menyingkirkan DVT tanpa perlu studi pencitraan. Jika D-dimer meningkat, CUS diindikasikan. Probabilitas pra-tes yang tinggi (DVT *likely*) harus ditindak lanjuti dengan CUS. Dengan CUS yang abnormal, DVT didiagnosis. Namun, CUS yang normal tidak menyingkirkan DVT dan kemudian uji D-dimer harus dilakukan. Antikoagulasi dapat ditahan jika hasil D-dimer normal. jika terjadi peningkatan D-dimer, pencitraan harus diulang dalam waktu 1 minggu. Pada pasien dengan pembengkakan seluruh tungkai yang tidak dapat dijelaskan tetapi memiliki CUS negatif, kemungkinan trombosis vena pelvis harus dipertimbangkan, dalam hal ini, CT dan MRI atau venografi dapat diindikasikan (Ho, 2010).



ambar 3. Skoring Wells dan Algoritma Diagnostik DVT (Ho, 2010)

Antikoagulan merupakan terapi utama untuk DVT, dengan tujuan mencegah perkembangan menjadi emboli paru dan kekambuhan trombotik. Angka kematian 30 hari $>3\%$ pada penderita DVT tanpa pemberian antikoagulasi, dan terjadi peningkatan risiko kematian sebesar 10x lipat pada pasien yang mengalami emboli paru (Stone et al., 2017). Perawatan awal biasanya melibatkan pencapaian dosis terapeutik *unfractionated heparin* (UFH) atau *low molecular weight heparin* (LMWH), atau dengan fondaparinux. Karena keunggulan LMWH, LMWH direkomendasikan daripada UFH untuk pengobatan DVT akut (Merli, 2005). Namun, UFH lebih disukai pada pasien dengan gagal ginjal berat karena LMWH sebagian besar diekskresikan melalui ginjal (Ho, 2010; Stone et al., 2017). Pada pasien kami, enoxaparin diberikan setelah mempertimbangkan risiko dan manfaat terkait dengan penurunan fungsi ginjal. Penelitian telah menunjukkan bahwa efikasi pengobatan dengan heparin sangat bergantung pada kemampuan untuk mencapai rasio terapeutik kritis dalam 24 jam pertama pengobatan, yaitu mencapai waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) yang 1,5x lipat dari nilai rata-rata kontrol atau batas atas rentang aPTT normal (rasio aPTT) 1,5 hingga 2,5 (Kesieme & Kesieme, 2011). Pada pasien kami, ini dicapai dalam 24 jam sehingga pengobatan dapat dikatakan berhasil. Antikoagulan dihentikan setelah minimal 4 hingga 5 hari, saat itu rasio normalisasi internasional (INR) harus berada dalam kisaran 2,0 hingga 3,0 (kisaran terapeutik) (Scarvelis & Wells, 2006).

Warfarin tetap menjadi obat pilihan untuk terapi jangka panjang guna mencegah pembentukan bekuan darah setelah antikoagulan akut tercapai. Namun, rivaroxaban telah ditemukan menunjukkan kemanjuran yang sebanding untuk pengobatan antikoagulan, dan dikaitkan dengan risiko komplikasi perdarahan dan perdarahan mayor yang lebih rendah (Fu et al., 2024; Pham et al., 2022). Hal ini mendukung pilihan kami dalam manajemen jangka panjang pada pasien kami. Pengobatan dilanjutkan selama 3 bulan. Risiko kekambuhan VTE paling besar pada tahun pertama setelah kejadian dan tetap tinggi tanpa batas waktu dibandingkan dengan populasi umum. Tingkat kekambuhan seumur hidup untuk DVT berkisar antara 21-30%, tergantung pada populasi. Risiko VTE meningkat oleh faktor pasien, seperti kanker aktif dan trombofilia. Antikoagulan jangka panjang mengurangi risiko VTE berulang tetapi menghasilkan lebih banyak kejadian perdarahan. Dengan mempertimbangkan *trade-off* ini, sangat penting bahwa durasi terapi antikoagulan disesuaikan berdasarkan risiko kekambuhan pasien (Wilbur & Shian, 2017).

KESIMPULAN

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan kondisi yang disebabkan oleh adanya kombinasi 3 faktor dari trias Virchow. Pada pasien dalam kasus, hipertensi dan gagal jantung menjadi faktor komorbid yang mendukung kejadian DVT. Diagnosis ditegakkan dengan adanya manifestasi klinis, dipastikan dengan pemeriksaan CUS dan D-dimer. Antikoagulan merupakan tatalaksana utama, dipantau dengan pemeriksaan profil koagulasi secara tertarget.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada RS K.R.M.T Wongsonegoro atas bantuannya hingga penelitian ini dapat terselesaikan dan kepada civitas akademika Universitas Tarumanagara atas dukungan yang telah diberikan hingga terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifi, A.M., Leverich, M., Tadrousse, K., Ren, G., Nazzal, M. (2024). *Racial, biological sex, and geographic disparities of venous thromboembolism in the United States, 2016 to 2019. Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*. 12(5), 101908.
- Bereda, G. (2022). *Risk Factors, Diagnosis, Pathophysiology and Management of Deep Vein Thrombosis. Journal of Clinical and Medical Images, Case Reports*, 2(4). <https://doi.org/10.55920/2771-019X/1200>
- Fanola, C. L., Norby, F. L., Shah, A. M., Chang, P. P., Lutsey, P. L., Rosamond, W. D., Cushman, M., & Folsom, A. R. (2020). *Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. Journal of the American College of Cardiology*, 75(2), 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.058>
- Fu, L., Cai, W., Li, H., Han, D., Li, L., & Wang, B. (2024). *Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the management of unusual site deep vein thrombosis: A retrospective cohort study. Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1419985>
- GBD Collaborators. (2019). *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet*, 392(10159), 1789–1858.
- Goldhaber, S. Z. (2020). *Venous Thromboembolism in Heart Failure Patients. Journal of the American College of Cardiology*, 75(2), 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.028>
- Hannula, O., Mustonen, A., Rautiainen, S., Vanninen, R., & Hyppölä, H. (2021). *Cost-minimization modeling of venous thromboembolism diagnostics: Performing limited compression ultrasound in primary health care reduces costs compared to referring patients to a hospital. The Ultrasound Journal*, 13, 26. <https://doi.org/10.1186/s13089-021-00227-5>
- Ho, W. K. (2010). *Deep vein thrombosis – risks and diagnosis. Australian Family Physician*, 39(70).
- Huang, L., Li, J., & Jiang, Y. (2016). *Association between hypertension and deep vein thrombosis after orthopedic surgery: A meta-analysis. European Journal of Medical Research*, 21(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0207-z>
- Hutagalung, E. V., Sihite, T. A., & Prasetya, D. (2021). *Karakteristik Pasien Trombosis Vena Dalam: Tinjauan Sistematis. Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(4), 161–169. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.71.4-2021-479>

- Kesieme & Kesieme. (2011a). *Deep vein thrombosis: A clinical review. Journal of Blood Medicine*, 59. <https://doi.org/10.2147/JBM.S19009>
- Kesieme & Kesieme. (2011b). *Deep vein thrombosis: A clinical review. Journal of Blood Medicine*, 59. <https://doi.org/10.2147/JBM.S19009>
- Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S. R., & Rodger, M. A. (2021). *Venous thromboembolism. The Lancet*, 398(10294), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)
- Kruger, C.P., Eikelboom, W.J., Douketis, D.J., Hankey, J.G. (2019). *Deep Vein Thrombosis: Updated on diagnosis and management. Medical Journal of Australia*, 210(11), 516-524.
- Kurniawan, A., Setiati, S., & Oemardi, M. (2021). *Incidence and risk factors of deep vein thrombosis in a tertiary hospital in Jakarta, Indonesia. Indonesian Journal of Internal Medicine*, 14(2), 112–119.
- Law Y, Chan YC, Cheng SW. (2016). *Epidemiological updates of venous thromboembolism in a Chinese population. Asian J Surg*.
- Lin, L.J. *Deep Venous Thrombosis (DVT). Medscape* [serial online]. 2024 [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview>
- Lutsey, P.L., & Zakai, N.A. (2022). *Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. Nature Review Cardiology*, 20, 248-262.
- Merli, G. (2005). *Anticoagulants in the treatment of deep vein thrombosis. The American Journal of Medicine*, 118(8), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.006>
- Neils, B. (2017). *Incidence and location of deep vein thrombosis in the lower extremities: what do we know?. Phlebology*, 24(2), 97-104.
- Oger E; EPI-GETBP Study Group. *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Thromb Haemost*. 2000;83:657- 660.
- Pahlavi, R. (2020). *Pathogenesis, Prognosis and Management of Deep Vein Thrombosis. J Hematol Thrombo Dis*, 107.
- Pham, A., Heib, A., Goodman, E., Cotto, R., Jafari, P., Lipsitz, E., & Indes, J. (2022). *Warfarin versus direct oral anticoagulants for patients needing distal deep vein thrombosis treatment. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 10(4), 826-831.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.01.006>
- Purnomo, B. B., Raharjo, S. B., & Wijaya, I. P. (2020). *Association of diabetes mellitus and hypertension with deep vein thrombosis in Central Java, Indonesia: A case-control study. Journal of Southeast Asian Medical Research*, 4(1), 45–52.
- Scarvelis, D., & Wells, P. S. (2006a). *Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ*, 175(9), 1087–1092. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060366>
- Scarvelis, D., & Wells, P. S. (2006b). *Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ*, 175(9), 1087–1092. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060366>
- Setiawan, K., & Hengky, T. (2024). *Diagnosis dan Tata Laksana Varises Tungkai. Cermin Dunia Kedokteran*, 51(5), 261–166. <https://doi.org/10.55175/cdk.v51i5.1012>
- Setyawan, F. E., Nugroho, S. W., & Utomo, B. (2019). *Deep vein thrombosis in immobilized patients: A retrospective study in Surabaya, Indonesia. Journal of Clinical and Translational Research*, 5(2), 88–94.
- Silverstein, M.D., Heit, J.A., Mohr, D.N. (1998). *Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A 25 Year Population Based Study. JAMA Internal Medicine*, 158(6), 585-593.
- Stone, J., Hangge, P., Albadawi, H., Wallace, A., Shamoun, F., Knuttien, M. G., Naidu, S., & Oklu, R. (2017). *Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 7(S3), S276–S284. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.01>
- Stubbs, M.J., Mouyis, M., Thomas, M. (2018). *Deep vein thrombosis. BMJ*, 22, 360.

- Susanto, L., Dewi, N. K., & Hidayat, R. (2021). *Knowledge and awareness of deep vein thrombosis in rural Indonesia: A cross-sectional study*. *BMC Public Health*, 21(1), 1125.
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., ... & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2021). *Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 143(8), e254–e743.
- Waheed, S. (2024). *Deep Vein Thrombosis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>
- Wilbur, J., & Shian, B. (2017). *Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy*. *American Family Physician*, 95(5), 296.
- Xu, T., Huang, Y., Liu, Z., Bai, Y., Ma, Z., Cai, X., Zhang, Y., & Zhang, J. (2021). *Heart Failure Is Associated with Increased Risk of Long-Term Venous Thromboembolism*. *Korean Circulation Journal*, 51(9), 766. <https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0213>