

## LAPORAN KASUS

# Trombosis Vena Dalam pada Sindrom Nefrotik

Rudy Afriant<sup>1</sup>, Avino Mulana Fikri<sup>2</sup>, Alexander Kam<sup>3</sup>

*1.Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia, 2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia, 3.Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia*

**Korespondensi:** Yusri Dianne Jurnalis; email: dianneyusri5@gmail.com; Telepon/HP: 081363931569

### Abstrak

Seorang pasien laki-laki usia 34 tahun yang dirawat dengan dengan diagnosis deep vein thrombosis tungkai kanan dan sindrom nefrotik primer relaps. Trombosis pada sindrom nefrotik dapat timbul dari kebocoran protein dengan berat molekul yang tinggi sehingga menyebabkan hiperkoagulabilitas, peningkatan sintesis faktor yang mendorong trombosis, aktivasi dan agregasi trombosit, aktivasi sistem koagulasi, atau penurunan antikoagulan endogen. Pasien sudah diterapi dengan heparin dan terapi untuk sindrom nefrotik. Pasien dipulangkan dengan perbaikan klinis dan kontrol rutin ke poliklinik.

**Kata kunci:** Trombosis vena dalam; sindrom nefrotik; hiperkoagulabilitas

### Abstract

*A 34-years-old male patient was admitted with a diagnosis of deep vein thrombosis of the right leg and relapsed primary nephrotic syndrome. Thrombosis in nephrotic syndrome can arise from leakage of high molecular weight proteins leading to hypercoagulability, increased synthesis of thrombosis-promoting factors, activation and aggregation of platelet, activation of the coagulation system, or decreased endogenous anticoagulants. The patient has been treated with heparin and therapy for nephrotic syndrome. The patient was discharged with clinical improvement and routine control to the outpatient clinic.*

**Keywords:** Deep vein thrombosis; nephrotic syndrome; hypercoagulability

## PENDAHULUAN

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah yang dapat terbentuk pada pembuluh darah vena, arteri, jantung maupun mikrosirkulasi.<sup>1</sup> Trombosis vena dalam/*Deep Vein Thrombosis* (DVT) paling sering terjadi pada pembuluh darah vena dalam pada kaki atau panggul. Trombus ini dapat lepas dan beredar dalam aliran darah, terutama ke arteri pulmonalis, dan menyebabkan emboli paru.<sup>2</sup>

Angka kejadian DVT adalah sebesar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan pada usia lebih dari 70 tahun diperkirakan 200 dari 100.000 penduduk.<sup>1</sup> Angka mortalitas jangka pendek berkisar 2-5%, lebih sering pada DVT proksimal dibandingkan distal.<sup>3</sup> Faktor risiko DVT terdiri dari faktor demografi atau lingkungan (usia tua, imobilisasi yang lama), kelainan patologi (trauma, hiperkoagulabilitas kongenital, *antiphospholipid syndrome*, vena varikosa ekstremitas bawah, obesitas, riwayat tromboemboli vena, keganasan), kehamilan, tindakan bedah, obat-obatan (kontrasepsi hormonal, kortikosteroid). DVT juga dapat timbul tanpa etiologi yang jelas (DVT idiopatik).<sup>4</sup>

Sebagian besar kasus DVT bersifat asimtomatis, tetapi pada kasus yang bergejala dapat ditemukan bendungan aliran vena, peradangan pada dinding vena dan jaringan perivaskular, serta emboli pada sirkulasi pulmoner. Perubahan warna kulit dapat menjadi pucat hingga keunguan.<sup>2</sup>

Stratifikasi risiko DVT dilakukan menggunakan *Wells score*. Skor  $\geq 2$  mengindikasikan perlunya pemeriksaan *compression ultrasound* (USG kompresi). Konfirmasi atau eksklusi diagnosis DVT dapat dilakukan dengan menggunakan algoritma oleh *American Society of*

*Hematology dan Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand* (THANZ).<sup>5</sup>

Trombosis dapat terjadi pada pasien dengan sindrom nefrotik (SN). Trombosis pada SN dapat timbul dari kebocoran protein dengan berat molekul tinggi selain albumin yang menyebabkan hiperkoagulabilitas, peningkatan sintesis faktor yang mendorong trombosis, aktivasi dan agregasi trombosit, aktivasi sistem koagulasi (yaitu, faktor V, faktor VIII, faktor von Willebrand, dan fibrinogen), atau penurunan antikoagulan endogen (yaitu, antitrombin III, protein C, protein S, dan *tissue factor pathway inhibitor*).<sup>6,7</sup>

Salah satu tatalaksana farmakologis untuk DVT adalah dengan pemberian heparin. Selain itu, *direct oral anticoagulant* (DOAC) dapat menjadi pilihan dalam tatalaksana kondisi ini. Rivaroxaban, DOAC pertama yang disetujui FDA untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli vena, merupakan inhibitor faktor Xa yang sangat terikat protein (90%–95%) in vitro pada manusia, dimetabolisme oleh CYP3A4 dan merupakan substrat P-glikoprotein.<sup>8</sup> Rivaroxaban memiliki sifat farmakokinetik yang dapat diprediksi, onset aksi yang cepat, dosis tetap dan tidak memerlukan pemantauan koagulasi rutin.<sup>9</sup> Meskipun DOAC dapat digunakan sebagai profilaksis tromboemboli pada SN dan mungkin menurunkan risiko resistensi heparin, kepastian mengenai perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik pada sindrom nefrotik masih belum diketahui secara pasti.

## LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki usia 34 tahun datang dengan keluhan bengkak tungkai kanan sejak 10 hari yang lalu. Bengkak disertai kemerahan dan nyeri saat

digerakkan sehingga pasien sulit berjalan. Riwayat sembab seluruh tubuh 3 tahun yang lalu. Buang air kecil berbusa sejak 2 bulan yang lalu. Sembab pada buah zakar sejak 1 bulan yang lalu. Pasien dikenal dengan sindrom nefrotik sejak 3 tahun yang lalu dan rutin kontrol ke rumah sakit.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos mentis kooperatif, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 75x/menit, teratur, pengisian cukup, frekuensi nafas 22x/menit, suhu 37,1°C. Pada ekstremitas inferior kanan didapatkan *pitting edema*, rubor, dolor, dan positifnya *Homan's sign*. Ukuran lingkaran betis kanan 32 cm, sedangkan betis kiri 26 cm. *Wells score* untuk DVT pada pasien ini adalah 4, yang berarti *High Risk* DVT.

Pada pemeriksaan laboratorium penunjang didapatkan hasil D-dimer >10.000 ng/ml dengan kesan D-dimer meningkat. Hasil urinalisa pasien terdapat protein +2 dengan kesan proteinuria. Serta pemeriksaan *Echo Doppler Vascular* didapatkan kesan ditemukan DVT total vena femoralis dan vena poplitea tungkai kanan dengan *fresh thrombus* di vena poplitea tungkai kanan.

Pasien ditatalaksana dengan terapi diet sindroma nefrotik 2100 kkal, injeksi heparin 5000 IU yang dilanjutkan dengan drip heparin 10.000 IU, metilprednisolon 1x8 mg, siklosporin 2x50 mg, lansoprazole 1x30 mg, kalsium karbonat 1x1000 mg, ramipril 1x5 mg, paracetamol 3x1000 mg, atorvastatin 1x40 mg, albumin 25% 100 ml IV, elevasi tungkai 30 derajat, dan pemasangan verband sirkuler elastis. Pasien kemudian diberikan warfarin 1x2 mg setelah inisiasi drip heparin.

Pada *follow-up* ditemukan perbaikan klinis dan laboratorium.

## PEMBAHASAN

Laporan kasus ini menggambarkan seorang pasien laki-laki usia 34 tahun yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan diagnosis *Deep Vein Thrombosis* tungkai kanan dan sindrom nefrotik primer relaps.

Diagnosis DVT pada pasien ini ditegakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Dari anamnesis didapatkan keluhan bengkak pada tungkai kaki kanan meningkat sejak 10 hari yang lalu disertai kemerahan dan nyeri sehingga pasien sulit berjalan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan ekstremitas inferior dekstra dengan *pitting edema*, tampak kemerahan, nyeri jika digerakkan, dengan *Homan sign* yang positif. Diameter lingkaran betis kanan 32 cm dan kiri 26 cm. Keluhan dan gejala DVT dapat berupa nyeri, pembengkakan, dan perubahan warna kulit. Intensitas nyeri tidak tergantung pada besar dan luas trombosis. Keluhan nyeri sangat bervariasi dan tidak spesifik, bisa terasa nyeri atau kaku dengan intensitas yang ringan sampai berat. Pembengkakan disebabkan karena adanya edema. Timbulnya edema disebabkan oleh sumbatan vena di bagian proksimal dan peradangan jaringan perivaskular.<sup>2</sup>

Total *Wells score* pada pasien ini 4 sehingga termasuk kriteria *High risk of* DVT. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil D-dimer > 10.000 ng/ml, pemeriksaan *Echo Doppler Vascular* didapatkan hasil dengan kesan DVT (*Deep Vein Thrombosis*) total vena femoralis dan vena poplitea tungkai kanan dengan CUS (*Compression Ultrasound*) positif. Nilai D-dimer akan meningkat pada sebagian besar pasien DVT dengan sensitivitas 94-96% dan juga pada pasien usia lanjut,

keganasan, sepsis, inflamasi, gagal ginjal kronik, pembedahan berulang, trauma, luka bakar berat, dan kehamilan sehingga nilai sepsifisitasnya sekitar 42-52%. Ultrasonografi Doppler (*Venous Ultrasound*) merupakan modalitas pencitraan pertama untuk diagnosis DVT. USG Doppler digunakan untuk pemeriksaan vena femoral dan popliteal, dan bisa diperluas hingga vena kava inferior dan vena iliaka. Pada kasus kecurigaan tinggi DVT, *Venous ultrasound* memiliki sensitivitas 94.2% pada bagian proksimal dan 63.5% pada DVT distal, dengan spesifisitas secara keseluruhan sekitar 93.8%.<sup>3,5</sup>

Faktor risiko utama pada tromboemboli vena adalah riwayat pembedahan, riwayat tromboemboli vena, dan imobilisasi, dan juga penyakit yang serius seperti keganasan, gagal jantung kronik, stroke, penyakit paru kronik, infeksi akut, dan *inflammatory bowel disease*. Mekanisme terjadinya DVT berdasarkan pada *Triad Virchow* yaitu aliran darah yang abnormal (statis vena), hiperkoagulabilitas, dan kerusakan endotel. Statis vena dapat disebabkan oleh imobilisasi, obstruksi atau dilatasi vena, peningkatan tekanan vena, dan peningkatan viskositas darah.<sup>10</sup>

Terapi non farmakologis yang dapat dilakukan untuk penatalaksanaan DVT adalah stoking kompresi. Tujuan dari stoking kompresi adalah meringankan gejala-gejala pembuluh darah vena dan secara tidak langsung mencegah terjadinya sindroma post trombosis. Stoking kompresi ini dilakukan dengan memberikan tekanan sekitar 30-40 mmHg serta meninggikan posisi tungkai yang terlibat. Walaupun peran dari stoking kompresi dalam pencegahan sindroma post trombosis masih belum jelas, penggunaannya masih relevan dalam

mengontrol gejala-gejala dari DVT proksimal akut. Kompresi dengan mobilisasi lebih awal and latihan berjalan menunjukkan efikasi signifikan dalam meringankan gejala-gejala vena pada DVT akut.<sup>3</sup>

Tatalaksana farmakologis untuk DVT dapat dilakukan dengan pemberian antikoagulan berupa *Unfractionated Heparin* (UFH) yang memiliki mekanisme untuk meningkatkan antithrombin III sebagai faktor inhibitor pembekuan dan pelepasan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dari dinding pembuluh darah. Dosis awal UFH adalah bolus 80 U/kg (*set dose* 5000 U) kemudian dilanjutkan dengan dosis infus intravena 18 U/kg/jam. Efek antikoagulan harus dimonitor setiap 6 jam hingga nilai aPTT dalam rentang dosis terapeutik, kemudian per hari, dengan target aPTT sekitar 1,8-2,5 kali nilai normal. Pada pasien dengan gagal ginjal berat (klirens kreatinin <30ml/menit), fungsi ginjal yang tidak stabil, atau resiko perdarahan yang tinggi, UFH intravena lebih direkomendasikan (paruh waktu yang pendek dan reversibilitas *protamine sulfate*).<sup>3</sup>

Terapi dengan heparin ini direkomendasikan selama 5-7 hari, kemudian warfarin (Vitamin K antagonist) diberikan pada hari kedua atau hari ketiga, *overlapping* dengan terapi heparin untuk 4-5 hari, dan dilanjutkan hingga nilai INR sekitar 2,0 dan dipertahankan kurang lebih selama 24 jam. Dosis yang lebih kecil (2-4 mg) diberikan pada usia lanjut, berat badan yang rendah, dan kondisi malnutrisi. Warfarin dapat diberikan hingga 3 bulan.<sup>3</sup> Pasien yang diberikan *direct oral anticoagulant* (DOAC), walaupun dengan penggunaan dosis rendah, masih memiliki resiko perdarahan yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang menggunakan warfarin (VKA). Akan tetapi, regimen DOAC

dosis rendah dapat mencegah kekambuhan tromboemboli vena dan mortalitas yang cukup rendah.<sup>11</sup>

Diagnosis sindrom nefrotik relaps pada pasien ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis didapatkan adanya riwayat sembab seluruh seluruh tubuh 3 tahun yang lalu. Awalnya sembab dimulai pada kelopak mata, wajah, dan diikuti seluruh tubuh. Sembab mulai berkurang setelah pasien kontrol dan minum obat rutin. Pasien sebelumnya sudah dikenal menderita sindrom nefrotik sejak 3 tahun yang lalu, rutin kontrol ke rumah sakit, dan diberikan metilprednisolon 1x8 mg dan ramipril 1x5 mg. Pasien sering kambuh saat dosis obat diturunkan dan dihentikan.

Sindrom nefrotik yang mengalami relaps lebih dari 2 kali dalam 6 bulan sejak respon awal atau lebih dari 4 kali dalam 1 tahun disebut sindrom nefrotik relaps sering. Pada pasien ditemukan adanya proteinuria masif dengan urinalisis ditemukannya protein +2 dan kadar protein urin 24 jam sebesar 5400 g/24 jam serta kadar albumin serum yang rendah 1,6 g/dL. Proteinuria masif merupakan kelainan utama pada sindrom nefrotik. Apabila ekskresi protein di urin  $\geq 3,5$  g/24 jam disebut dengan proteinuria berat/masif. Hal ini digunakan untuk membedakan dengan proteinuria pada pasien bukan sindrom nefrotik. Proteinuria disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein akibat kerusakan glomerulus. Pada keadaan normal, membran basal glomerulus mempunyai mekanisme penghalang untuk mencegah kebocoran protein. Mekanisme penghalang pertama berdasarkan ukuran molekul (*size barrier*) dan yang kedua berdasarkan muatan listrik (*charge barrier*). Sedangkan pada sindrom nefrotik

terjadi gangguan pada mekanisme barrier tersebut.<sup>12-14</sup>

Adanya peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus menyebabkan albumin keluar, sehingga terjadi albuminuria dan hipoalbuminemia. Sebagaimana diketahui bahwa salah satu fungsi vital dari albumin adalah sebagai penentu tekanan onkotik. Maka kondisi hipoalbuminemia ini menyebabkan tekanan onkotik koloid plasma intravaskular menurun. Sebagai akibatnya, cairan transudat keluar melewati dinding kapiler dari ruang intravaskular ke ruang interstisial, dan kemudian menimbulkan *pitting edema*.<sup>12,13</sup>

Pada pasien ditemukan hiperkolesterolemia, hampir semua kadar lemak (kolesterol dan trigliserida) dan lipoprotein serum meningkat pada sindrom nefrotik. Hal ini dapat dijelaskan dengan penjelasan yaitu adanya kondisi hipoproteinemia yang merangsang sintesis protein menyeluruh dalam hati, termasuk lipoprotein. Selain itu, katabolisme lemak menurun karena terdapat penurunan kadar lipoprotein lipase plasma, sistem enzim utama yang mengambil lemak dari plasma.<sup>12,15</sup>

Edema, proteinuria masif, hipoalbuminemia, dan hiperkolesterolemia, mendorong diagnosis klinis sindrom nefrotik pada pasien ini. Sindrom nefrotik primer merupakan penyebab tersering sindrom nefrotik pada dewasa sebesar 80-90%, yaitu penyakit ginjal primer (idiopatik). Penyebab sekunder terjadi pada 10% antara lain akibat infeksi, keganasan, penyakit jaringan penghubung, akibat obat-obatan atau toksin, dan akibat penyakit sistemik. Penyebab infeksi yang sering dijumpai yaitu glomerulonefritis pasca infeksi streptokokus, kemudian infeksi virus hepatitis B, akibat obat anti inflamasi non-

steroid, akibat keganasan yang paling sering yaitu pada keganasan darah, dan akibat penyakit sistemik yaitu pada lupus eritematosus sistemik (SLE) dan diabetes mellitus.<sup>12</sup>

Pasien ini didiagnosis dengan sindrom nefrotik primer karena pada pasien tidak ditemukan adanya infeksi, riwayat keganasan, riwayat pemakaian obat anti inflamasi non-steroid, riwayat diabetes melitus, dan riwayat penyakit autoimun lainnya, sehingga penyebab sekunder dari penyebab tersebut bisa disingkirkan.

Pasien tidak ditemukan adanya hematuria pada hasil urinalisis dan tidak ada riwayat infeksi sebelumnya, sehingga kemungkinan glomerulonefritis kronis bisa disingkirkan. Pada hasil USG ginjal juga menunjukkan tidak ada suatu kondisi akut yang bisa menyingkirkan glomerulonefritis.

*Gold standard* pemeriksaan sindrom nefrotik, yaitu biopsi ginjal tidak bisa dilakukan pada pasien ini, karena keterbatasan alat dan prasarana di RSUP Dr. M. Djamil. Secara teori, kita dapat menduga jenis histopatologi sindrom nefrotik pada pasien. Tipe sindrom nefrotik berdasarkan gambaran histopatologi glomerular yang adalah nefropati lesi minimal, *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), nefropati membranosa, dan glomerulonephritis mesangial. Menurut Hodgin *et al* (2015), tipe FSGS termasuk salah satu tipe sindrom nefrotik yang umum ditemukan pada remaja dan dewasa muda. McGrogan *et al* (2011) menyatakan bahwa 30-35% kasus sindrom nefrotik pada dewasa di dunia termasuk dalam tipe FSGS. Siem *et al* (2016) juga menyatakan di Amerika Serikat, kejadian FSGS mencapai 39% dari kasus sindrom nefrotik dan dalam dekade terakhir kejadian FSGS meningkat dari 1,5-5 per 100.000 orang per tahunnya. Tipe lesi

minimal merupakan bentuk yang sering terjadi pada anak. Tipe nefropati membranosa merupakan tipe sindrom nefrotik dengan gejala klinis yang sering tumpang tindih dengan sindrom nefritik. Pasien sering nantinya mengalami hematuria yang diikuti oleh proteinuria. Selain itu, nefropati membranosa sering merupakan sekunder terhadap penyakit sistemik lain, seperti diabetes mellitus, SLE, hepatitis B, glomerulonefritis pasca infeksi. Murtas (2016) menyatakan bahwa hampir 85% kejadian nefropati membranosa merupakan sekunder terhadap penyakit sistemik lainnya.<sup>8</sup>

Tatalaksana jangka panjang sangat penting karena banyak penderita yang akan mengalami eksaserbasi dan remisi berulang selama bertahun-tahun. Pasien diberikan anti proteinuria berupa ramipril 1x5 mg, kortikosteroid berupa Metilprednisolon 1x8 mg, atorvastatin 1x40 mg, dan immunosupresan berupa siklosporin 2x50 mg. Pasien sudah pernah diberikan obat rutin metilprednisolon dosis rumatan 1x8 mg dan ramipril 1x5 mg sejak 3 tahun yang lalu.

Pasien direncanakan pemberian metilprednisolon 8 mg selama 4 minggu, kemudian diberikan 4 mg selang sehari dan dihentikan dalam 1-2 minggu. Bila pada saat *tapering-off* keadaan memburuk (timbul edema, proteinuria), kortikosteroid kembali diberikan selama 4 minggu, kemudian dilakukan *tapering-off* kembali. Obat kortikosteroid menjadi pilihan utama untuk menangani sindrom nefrotik (prednison, metilprednisolon) terutama pada nefropati lesi minimal, glomerulosklerosis fokal segmental, dan sistemik lupus glomerulonefritis. Sitostatika diberikan bila dengan pemberian kortikosteroid tidak ada respon, kambuh yang berulang kali, atau timbul efek samping kortikosteroid.<sup>12-14,16</sup>



Patofisiologi untuk menjelaskan keadaan hiperkoagulabilitas sindrom nefrotik bersifat multifaktorial dengan beberapa mekanisme yang terlibat. Proteinuria masif nonselektif dapat mengakibatkan hilangnya protein fibrinolitik, seperti antitrombin III, plasminogen, protein S, dan plasmin yang mengakibatkan keadaan prokoagulasi. Selain hilangnya zat antikoagulan, peningkatan zat protrombotik oleh hati tetap terjadi dan berkontribusi pada keadaan hiperkoagulasi. Fibrinogen, yang meningkatkan aktivitas trombosit dan agregasi sel darah merah, meningkat pada pasien dengan sindrom nefrotik. Selain itu, pasien dengan sindrom nefrotik memiliki kadar faktor V, faktor VII, dan makroglobulin alfa-2 yang lebih tinggi, yang mendorong pembentukan trombus.<sup>13</sup>

Hipoalbuminemia meningkatkan sintesis tromboksan A<sub>2</sub>, yang juga meningkatkan kelengketan trombosit. Mekanisme tambahan dari hiperaktivitas trombosit termasuk hiperkolesterolemia dan peningkatan faktor Von Willebrand, yang juga mendorong adhesi trombosit. Selain itu, hipovolemia meningkatkan kekentalan darah, berkontribusi pada peningkatan agregasi sel darah merah dan pembentukan gumpalan.<sup>13,17</sup> Kondisi hipoproteinemia menyebabkan peningkatan LED. Kadar LED hingga 100

mm/jam tidak lazim ditemukan, sehingga disimpulkan bahwa LED bukan merupakan petanda respon fase akut pada sindrom nefrotik.<sup>13</sup>

## SIMPULAN

Pengobatan *venous thromboemboli* (VTE) pada pasien sindrom nefrotik didasarkan pada karakteristik pasien dan risiko perdarahan yang harus dipertimbangkan dengan sistem penilaian yang telah divalidasi sebelum memulai antikoagulan. Regimen pengobatan tipikal terdiri dari *unfractionated* atau *low molecular weight heparin* dengan transisi ke warfarin dan beberapa antikoagulan yang lebih baru. Antikoagulan profilaksis direkomendasikan pada pasien dengan risiko trombotik tinggi dengan risiko perdarahan minimal, seperti pada nefropati membranosa dengan albumin yang rendah dan tanpa kontraindikasi terhadap antikoagulan.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sukrisman L. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI. Jilid II. Jakarta: Interna Publishing. 2016: 2018-22.
2. Sazli BI, Gatot D. Trombosis Vena Dalam. In: Lubis HR, Zain LH, editors. Kegawatan Penyakit Dalam. USU Press. Medan. 2014: 214-226.
3. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right

- ventricular function. *European Heart Journal* (2018) 39, 4208–4218.
4. Azzahro AW, Mahmuda INN. Tantangan Dalam Diagnosis dan Manajemen Kasus DVT Persisten. *Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta*. 2020: 61-69.
  5. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *MJA*. 2019;516-524.
  6. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118: 397–407.
  7. Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: from endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvasc Res*. 2013;89: 1–6.
  8. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53: 1–6.
  9. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2013;88: 495–511.
  10. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns L, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. New York; McGraw-Hill. 2016.
  11. Poli D, Antonucci E, Bertu L, Vignini E, Ruocco L, Mastroiacovo D, et al. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulant with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study. *Thrombosis Research* 183. 2019:28-32.
  12. Lydia, Maruhum. M. *Sindrom nefrotik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI*. 2015: Ed VI; 2082-88.
  13. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2012; 82(6): 635-642.
  14. Himawan, Sutisna. *Diagnosis patologi ginjal pada penyakit glomerular. The Indonesian Journal of Nephrology and Hypertension: PERNEFRI*. 2003; 103-108.
  15. Sukandar, Enday. *Sindrom nefrotik. Nefrologi Klinik, Edisi III: Pusat Informasi Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit dalam FK UNPAD*. 2006; Ed III; 254-92.
  16. Seigneux S, Pierre Y. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Weekly Magazine*. 2009; 435; 392-8.
  17. Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S, Hussain N. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol*. 2014;2014.