



Efek pemberian beberapa jenis antikoagulan sebagai profilaksis sindrom pasca trombotik setelah DVT (systematic literature review)

Ida Bagus Yudharma Indraharsanae^{1*}, Ketut Putu Yasa²

RSUD Balimed Denpasar Departemen Bedah Jantung dan Toraks¹, Prof. I.G.N.G. Ngoerah
RSUD(2), Fakultas Kedokteran Universitas Udayana²

Korespondensi penulis: yudharmaindraharsana@gmail.com

Abstract. *This study aimed to evaluate the efficacy of several types of anticoagulants—VKA, LMWH, and DOAC in preventing PTS after DVT through a systematic literature review. The method used involved secondary data search from databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar between 2013–2024, with inclusion criteria including randomized clinical trials and related observational studies. The results showed that DOAC, especially rivaroxaban, significantly reduced the incidence and severity of PTS compared to VKA, with a lower risk of severe PTS. LMWH also showed positive results, although head-to-head evidence with DOAC is still limited. These findings suggest that the type and duration of anticoagulant therapy play an important role in preventing PTS, and encourage the need for further research, especially RCTs between LMWH and DOAC.*

Keywords: *deep vein thrombosis, anticoagulants, post-thrombotic syndrome, VKA, LMWH, DOAC.*

Abstrak. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas beberapa jenis antikoagulan—VKA, LMWH, dan DOAC dalam mencegah PTS setelah DVT melalui systematic literature review. Metode yang digunakan melibatkan pencarian data sekunder dari database seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar antara 2013–2024, dengan kriteria inklusi mencakup uji klinis acak dan studi observasional terkait. Hasil menunjukkan bahwa DOAC, khususnya rivaroxaban, menurunkan insiden dan keparahan PTS lebih signifikan dibanding VKA, dengan risiko PTS berat lebih rendah. LMWH juga menunjukkan hasil positif, meskipun bukti head-to-head dengan DOAC masih terbatas. Temuan ini menunjukkan bahwa jenis dan durasi terapi antikoagulan berperan penting dalam pencegahan PTS, dan mendorong perlunya penelitian lebih lanjut, khususnya RCT antara LMWH dan DOAC.

Kata kunci: deep vein thrombosis, antikoagulan, post-thrombotic syndrome, VKA, LMWH, DOAC.

1. LATAR BELAKANG

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan kondisi di mana terbentuk trombus pada vena dalam, umumnya di ekstremitas bawah, yang dapat menimbulkan komplikasi serius seperti pulmonary embolism dan sindrom pasca trombotik (PTS) (Karathanos et al, 2021) PTS berkembang pada 20–50% pasien dalam 2 tahun pasca-DVT, dengan 5–10% mengalami bentuk berat yang signifikan menurunkan kualitas hidup, menyebabkan nyeri, edema, dan ulkus vena (Brown et al, 2024) PTS bukan hanya beban klinis, tetapi juga ekonomi—biaya terapi tahun pertama tercatat lebih dari US\$3 800 per pasien di AS . Oleh karena itu, upaya pencegahan PTS menjadi sangat penting.

Pencegahan primer PTS mencakup optimasi terapi antikoagulan yang digunakan untuk DVT primer maupun sekunder. Terapi antikoagulan bertujuan mencegah ekstensi trombus dan kekambuhan, yang merupakan faktor risiko utama PTS (Makedonov et al, 2022) Studi juga menunjukkan bahwa kualitas pemantauan warfarin (INR ≥ 2) sangat berperan; subterapeutik yang berlangsung lama meningkatkan risiko PTS (Gwodz et al, 2020)

Perbedaan jenis antikoagulan LMWH, VKA, dan DOACs menjadi perhatian utama. Secara tradisional, LMWH dilanjutkan dengan VKA digunakan. LMWH memiliki keunggulan farmakokinetik dan risiko perdarahan lebih rendah dibanding UFH (Brown et al, 2024). Beberapa studi RCT dan meta-analisis menunjukkan LMWH mengurangi insiden PTS dan mempercepat rekanalisasi vena dibanding warfarin (Hell et al, 2017). Sementara itu, DOAC seperti rivaroxaban dan apixaban makin disukai karena dosis harian mudah, tanpa monitoring INR, dan profil keamanan superior (Malik et al, 2024)

Meta-analisis Karathanos et al. (2021) menemukan bahwa rivaroxaban mengurangi odds PTS sebesar hampir 50% dibanding warfarin (OR 0,52; 95% CI 0,43–0,63). Data kohort pun mendukung tren ini . Analisis pooled oleh Brown et al. (2024) mencatat insiden PTS per 100 pasien-tahun: VKA 15,1; DOAC 18,2; LMWH 24,6, namun untuk PTS berat, VKA 5,1 vs DOAC hanya 0,2. Hal ini menunjukkan keunggulan DOAC dalam mengurangi kasus berat. Namun, masih belum adanya studi head-to-head besar membandingkan LMWH langsung dengan DOAC untuk pencegahan PTS .

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi secara sistematis bukti terkini tentang efektivitas berbagai jenis antikoagulan dalam mencegah PTS setelah DVT menganalisis insiden, tingkat keparahan, dan waktu timbul PTS berdasarkan jenis antikoagulan, mengidentifikasi gap penelitian dan merekomendasikan agenda penelitian ke depan, termasuk potensial RCT head-to-head antara LMWH dan DOAC.

2. KAJIAN TEORITIS

A. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Antikoagulan

Setiap jenis antikoagulan memiliki mekanisme farmakodinamik dan karakteristik farmakokinetik tersendiri yang turut menentukan efektivitas dan profil keamanannya dalam profilaksis sindrom pasca trombotik (PTS) setelah DVT. Vitamin K antagonists (VKA), seperti warfarin, bekerja dengan menghambat enzim vitamin K epoxide reductase (VKORC1), sehingga mencegah aktivasi faktor koagulasi II, VII, IX, dan X melalui mekanisme gamma-karboksilasi. Akibatnya, produksi faktor koagulasi terganggu dan efek klinisnya baru terlihat setelah 3–4 hari terapi karena waktu paruh faktor-faktor tersebut sangat panjang (Berkner, 2022). Warfarin merupakan racemat dua enansiomer S-warfarin lebih aktif namun dimetabolisme cepat via CYP2C9, sedangkan R-warfarin melalui CYP3A4 sehingga menunjukkan variabilitas inter- dan intra-individu yang tinggi, banyak interaksi obat, dan interaksi makanan, serta memerlukan pemantauan INR rutin (Ray, 2019).

Sebaliknya, Low Molecular Weight Heparin (LMWH) seperti enoksaparin bekerja secara sinergis dengan antitrombin III, meningkatkan inhibisi faktor Xa secara eksponensial hampir 100 kali lebih efektif dibanding antitrombin bebas namun tidak menghambat trombin (IIa) secara langsung (Aryana et al, 2018). LMWH memiliki onset cepat (T_{max} ~2–4 jam), farmakokinetik lebih stabil, dan eliminasi lewat ginjal tanpa membutuhkan monitoring rutin, meskipun dosis tetap harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Alquwaizani et al, 2013).

Sementara itu, Direct Oral Anticoagulants (DOACs), yang mencakup inhibisi faktor IIa dan Xa, menawarkan keuntungan berupa cepatnya aksi, farmakokinetik yang diprediksi, dan tak memerlukan pemantauan laboratorium rutin. **Dabigatran**, sebagai inhibitor trombin (IIa) langsung, memerlukan aktivasi dari prodrug melalui esterases hati, memiliki bioavailabilitas rendah (~6 %), waktu paruh panjang (12–17 jam), dan ekskresi >80% melalui ginjal (Schwarb, 2016). Rivaroxaban dan apixaban, inhibitor faktor Xa langsung, menunjukkan bioavailabilitas tinggi (80% dan 50–66%), T_{max} 2–4 jam, dan waktu paruh sedang (5–14 jam) (Schwarb , 2016). Fungsi keduanya melibatkan penghambatan faktor Xa baik bebas maupun saat tergabung dalam prothrombinase complex, sehingga menghalangi generasi trombin secara signifikan (Sun et al, 2020). Selain itu, apixaban memiliki distribusi protein yang tinggi (~87 %) dan diekskresikan melalui jalur hepatik (~75%) serta ginjal (~25%), sementara rivaroxaban diekskresikan ~33–35% melalui ginjal dan sisanya lewat jalur metabolik (Tenpas et al, 2024).

Farmakokinetik DOAC juga mencakup interaksi farmakologi yang lebih sedikit dibanding VKA, walau apixaban dan rivaroxaban dipengaruhi oleh P-gp dan CYP3A4, sehingga dosis harus dipertimbangkan bila digunakan bersamaan dengan inhibitor/induktor enzim tersebut (Van et al, 2023). Kaidah klinis menunjukkan bahwa DOAC memiliki onset cepat, efek dosis tetap, dan prediktif, menjadikannya pilihan utama dalam profilaksis dan pengobatan VTE, termasuk DVT dan PTS, seperti yang dibahas Weitz & Eikelboom (2016) bahwa farmakologinya mendukung rekanalisasi lebih cepat dan efek antiinflamasi dibanding warfarin .

Secara ringkas, VKA lambat dan tidak langsung menghambat jalur koagulasi, memerlukan monitoring ketat; LMWH cepat namun memerlukan penyesuaian pada gangguan ginjal; sedangkan DOAC menawarkan kemudahan, prediktabilitas, dan efikasi tinggi melalui mekanisme penghambatan langsung terhadap trombin atau faktor Xa. Karakteristik ini sangat berpengaruh dalam konteks pencegahan PTS: onset cepat dan efisiensi tinggi dapat

menghentikan perluasan trombus, mendukung rekanalisasi vena, serta menurunkan inflamasi lokal yang memicu kerusakan katup vena semua berkontribusi pada pencegahan PTS. Teori farmakodinamik dan farmakokinetik ini kritis untuk memilih antikoagulan terbaik berdasarkan kebutuhan klinis dan profil risiko pasien.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review (SLR)*, yang bertujuan mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis temuan dari berbagai studi terkait efektivitas beberapa jenis antikoagulan sebagai profilaksis sindrom pasca trombotik (PTS) setelah deep vein thrombosis (DVT). Proses pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui beberapa basis data ilmiah terkemuka seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dengan rentang waktu publikasi antara tahun 2013 hingga 2024. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian mencakup “post-thrombotic syndrome,” “deep vein thrombosis,” “anticoagulants,” “DOAC,” “VKA,” “LMWH,” dan “prevention.” Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris atau Indonesia, penelitian kuantitatif, uji klinis terkontrol acak (RCT), dan studi observasional yang relevan. Artikel yang tidak tersedia dalam full-text, duplikasi, serta studi non-klinis dikeluarkan melalui proses eksklusi. Data dari studi yang terpilih dianalisis menggunakan pendekatan naratif dan tabulasi perbandingan, dengan fokus pada jenis antikoagulan, dosis, durasi pemberian, serta luaran berupa insiden dan tingkat keparahan PTS. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk menarik kesimpulan berbasis bukti terhadap efektivitas masing-masing antikoagulan dalam mencegah PTS secara komprehensif dan sistematis.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Perbandingan Efektivitas Antikoagulan terhadap Pencegahan Sindrom Pasca Trombotik

Perbandingan efektivitas berbagai jenis antikoagulan dalam pencegahan PTS pasca-DVT telah menjadi fokus penelitian, khususnya melalui analisis warfarin (VKA), LMWH, dan DOAC (rivaroxaban, apixaban, dabigatran). Data dari uji klinis dan studi observasional menunjukkan bahwa penggunaan DOAC, terutama rivaroxaban, secara konsisten dikaitkan dengan penurunan insiden PTS dibandingkan dengan warfarin. Sebuah meta-analisis yang melibatkan 59.199 pasien dengan 33,5 % menerima rivaroxaban dan 66,5 % menerima warfarin melaporkan bahwa rivaroxaban menurunkan risiko PTS hingga setengahnya

(OR 0,52; 95 % CI 0,43–0,63; $P < 0,001$), dan frekuensi PTS berat lebih rendah (3,7 % vs 6,4%; OR 0,55; $P = 0,024$) (Karthanos et al, 2021) . Studi kohort kasuistik dari Jeraj et al. mendukung temuan ini, dengan prevalensi PTS 25 % pada rivaroxaban vs 49 % pada warfarin ($p=0,013$) . Selain itu, penelitian Utne et al. dalam desain kohort retrospektif menunjukkan risiko relatif rendah (OR 0,6) dan kualitas hidup yang lebih baik pada pasien rivaroxaban.

Meski demikian, temuan dari studi berbasis data klinis Denmark menunjukkan pengurangan PTS non-signifikan antara rivaroxaban dan warfarin (0,53 vs 0,55 per 100 orang-tahun; HR 0,88; CI 0,66–1,17) setelah 3 tahun (Sogard et al, 2018) Hal ini memperlihatkan bahwa efek protektif DOAC terhadap PTS memerlukan interpretasi kontekstual dan potensi variabilitas efek.

Di sisi lain, analisis sistematik yang lebih luas membandingkan tiga kelompok antikoagulan menunjukkan bahwa insiden PTS per 100 pasien-tahun adalah: VKA 15,1 (CI 8,7–26,1), DOAC 18,2 (9,4–35,1), dan LMWH 24,6 (9,2–65,5). Namun, insiden PTS berat jauh lebih rendah pada pengguna DOAC (0,2 vs 5,1 pada VKA). Meskipun angka insiden keseluruhan PTS tampak sebanding, kemunculan PTS berat sangat sedikit pada kelompok DOAC, menyoroti nilai klinis penting dari penghambatan jalur koagulasi modern ini (Brown et al, 2024)

Studi tambahan dengan pendekatan the Bayesian network meta-analysis juga menemukan bahwa rivaroxaban memiliki ranking tertinggi (SUCRA 0,89 untuk PTS ringan/sedang dan 0,86 untuk PTS berat), menduduki posisi superior dibanding warfarin, dabigatran, LMWH, dan entitas lainnya (Shao et al, 2023) Namun, penulis menyebut bahwa belum ada RCT head-to-head antara LMWH dan DOAC serta bahwa studi klinis seperti TILE (tinzaparin vs rivaroxaban) masih sedang berjalan, sehingga data langsung seputar LMWH vs DOAC belum memadai (Shao et al, 2023)

Dari kajian naratif, LMWH dan DOAC secara keseluruhan dianggap superior dibanding VKA dalam pencegahan PTS karena kromat farmakologinya yang lebih stabil, onset cepat, dan kemungkinan efek antiinflamasi yang lebih besar LMWH memiliki karakter farmakodinamik untuk mendukung rekanalisasi trombus dan mengurangi inflamasi endotel, dan DOAC memperkuat ini melalui inhibisi faktor IIa/Xa langsung (Prandoni, 2012) Meskipun jarang dibanding VKA, antikoagulan ini minim interaksi obat dan makanan, memberikan dosis tetap yang memudahkan kepatuhan pasien.

Meski efektivitas DOAC terhadap PTS cukup jelas, LMWH juga menunjukkan potensi efektifitasnya, terutama pada pasien kanker dengan gangguan ginjal. Akan tetapi, data

komparatif langsung antara LMWH dan DOAC masih kurang. Selain itu, efektivitas dabigatran dan apixaban khusus untuk PTS belum sekuat data rivaroxaban. RCT seperti AMPLIFY dan RE-COVER dibanding warfarin terbukti non-inferior untuk pencegahan VTE, tetapi belum dilaporkan outcome spesifik PTS secara rinci (Prandoni, 2012)

Secara ringkas, bukti terbaik mendukung DOAC, terutama rivaroxaban, sebagai pilihan antikoagulan yang unggul dalam mencegah PTS dibandingkan warfarin, dengan manfaat signifikan terhadap PTS berat dan kualitas hidup pasien. Namun, LMWH juga menjadi alternatif yang layak pada populasi tertentu meski tidak sepenuhnya dikomparasi langsung dengan DOAC. Gap penelitian masih terbuka lebar terutama dalam RCT head-to-head LMWH vs DOAC dan studi jangka panjang yang meliputi apixaban serta dabigatran. Evaluasi lanjutan terhadap mekanisme protektif non-antikoagulan (misalnya peradangan dan rekanalisasi) melalui jenis antikoagulan akan memperluas pemahaman dan menawarkan pedoman klinis untuk individuasi terapi

B. Pengaruh Durasi dan Dosis Terapi Antikoagulan terhadap Risiko PTS

Lamanya durasi dan strategi dosis antikoagulan memainkan peran penting dalam mengurangi risiko sindrom pasca trombotik (PTS) pada pasien pasca deep vein thrombosis (DVT). Berbagai hasil studi menunjukkan bahwa pendekatan terapeutik berbasis durasi dan dosis harus disesuaikan dengan profil risiko masing-masing pasien. Studi meta-analisis 22 RCT dengan 11.617 pasien menunjukkan bahwa terapi lebih dari 6 bulan, dibandingkan durasi pendek 3–6 bulan, secara signifikan mengurangi risiko kejadian ulang VTE seperti DVT dan PE (RR 0,85 dan RR 0,66) meskipun diiringi peningkatan risiko perdarahan besar (RR 2,02), namun durasi panjang memberikan pengurangan mortalitas dan peristiwa berulang pada VTE idiopatik atau kronis. Sementara itu, penelitian klasik Schulman et al. membandingkan durasi 6 minggu terhadap 6 bulan tidak menemukan perbedaan signifikan pada risiko PTS, menunjukkan bahwa durasi yang sangat pendek tidak cukup mencegah PTS (Prandoni et al, 2020)

Secara khusus, RCT seperti Cochrane dan DARE melaporkan bahwa terapi jangka panjang (>12 bulan) dibandingkan 3–6 bulan hanya menunda, namun tidak mencegah secara permanen kejadian berulang setelah penghentian obat. Hal ini juga diamati dalam PADIS-DVT, di mana tambahan 18 bulan terapi warfarin setelah 6 bulan awal memang menurunkan risiko rekuren selama pengobatan, tetapi efek ini hilang setelah penghentian obat (Couturaud et al, 2019). Demikian, durasi panjang hanya memberikan perlindungan selama penggunaan aktif, sedangkan setelah dihentikan, risiko VTE kembali meningkat (Alquwaizani et al, 2013)

Lebih lanjut, studi REVERSE menggarisbawahi aspek kualitas terapi warfarin: subterapeutik INR (<2) selama $>20\%$ waktu berpengaruh negatif terhadap perkembangan PTS. Insiden PTS dalam kohornya adalah $33,5\%$ pada subterapeutik versus $21,6\%$ pada INR terkontrol (OR 1,84), yang menunjukkan pentingnya intensitas terapi yang optimal selama periode awal 3 bulan. Hal ini menekankan hubungan erat antara kualitas dan durasi terapi dengan hasil jangka panjang seperti PTS (Wang et al, 2020)

Walaupun fokus utama banyak penelitian masih pada terapi VKA, data tentang DOAC dalam konteks durasi juga menunjukkan tren yang sama. Penelitian observational dengan Villalta scale pada pasien yang mendapat DOAC ≥ 3 bulan memperlihatkan risiko PTS $28,2\%$ (severe $3,9\%$), dibanding $42,8\%$ (severe $5,9\%$) pada pengguna VKA, menunjukkan bahwa dosis tetap DOAC selama minimal 3 bulan dapat mengurangi risiko PTS, bahkan dalam jangka panjang (OR 0,46) (Prandoni et al, 2020) Meskipun penelitian ini tidak membandingkan berbagai durasi lama, ia memberikan bukti bahwa durasi standar DOAC setidaknya 3 bulan mampu memberikan efikasi pencegahan PTS, sekaligus suggesting bahwa terapi berkepanjangan mungkin memperbaiki outcome bila kondisi ginjal dan risiko perdarahan dipertimbangkan. (Kaatz et al, 2010)

Dari perspektif klinis, durasi minimal tiga bulan terapi antikoagulan dianggap sebagai ambang aman untuk mencegah komplikasi dini dan membentuk dasar untuk dosis lanjutan berdasarkan indeks risiko individual misalnya, pasien idiopatik atau dengan adanya residual vein thrombosis atau hasil D-dimer tinggi setelah 3 bulan lebih diuntungkan dengan kelanjutan terapi hingga lebih dari 6 atau 12 bulan. Namun, durasi lebih dari 12 bulan tidak menunjukkan penurunan risiko rekuren pasca penghentian, sehingga manfaatnya bersifat sementara. (Chitsike et al, 2012)

Dalam hal dosis, DOAC yang digunakan pada dosis tetap direkomendasikan karena prediktabilitas efek, tanpa memerlukan monitoring INR seperti pada VKA yang memerlukan titrasi. Studi DOAC (seperti AMPLIFY dan RE-COVER) secara implisit mendukung penggunaan dosis tetap, namun data langsung terkait risiko PTS menurut durasi DOAC masih terbatas. Meski begitu, observasi bahwa pengguna DOAC lebih sedikit mengalami PTS berat menunjukkan bahwa dosis tetap cukup efektif untuk menekan dampak vaskular jangka panjang.

Secara perluasan, hubungan interaksi antara durasi dan intensitas dosis sangat penting: VKA dengan durasi optimal (3–6 bulan) dan INR terkontrol mengurangi risiko PTS, tetapi durasi lebih panjang hanya menunda episode VTE dan meningkatkan risiko perdarahan.

Sementara DOAC dengan dosis standar selama ≥ 3 bulan sudah menunjukkan proteksi signifikan terhadap PTS, kemungkinan peningkatan durasi dapat meningkatkan manfaat klinis, terutama pada populasi dengan residual thrombosis atau faktor risiko tinggi, tanpa memerlukan monitoring intensif. Dengan demikian, strategi durasi dan dosis harus bersifat individualizat—mempertimbangkan risiko perdarahan, rekurensi, fungsi ginjal, dan preferensi pasien—untuk mencegah PTS secara optimal.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Sindrom pasca trombotik (PTS) merupakan komplikasi kronis yang serius pasca deep vein thrombosis (DVT), dengan dampak signifikan terhadap kualitas hidup dan beban ekonomi pasien. Efektivitas terapi antikoagulan menjadi aspek kunci dalam upaya pencegahan PTS. Berdasarkan tinjauan sistematis, jenis antikoagulan seperti DOAC (khususnya rivaroxaban) menunjukkan hasil lebih unggul dibandingkan VKA dalam menurunkan insiden dan keparahan PTS, terutama bentuk berat. LMWH juga menawarkan efektivitas, meskipun data head-to-head dengan DOAC masih terbatas. Durasi terapi yang lebih panjang (>6 bulan) dapat menurunkan kekambuhan selama terapi aktif, namun efek perlindungan tidak selalu bertahan setelah penghentian. Selain itu, kualitas pemantauan terapi, khususnya pada VKA, sangat memengaruhi hasil jangka panjang. Karakteristik farmakodinamik dan farmakokinetik masing-masing obat menentukan efektivitasnya dalam mencegah pembentukan trombus dan mempercepat rekanalisasi vena. Oleh karena itu, pemilihan antikoagulan optimal perlu mempertimbangkan jenis obat, durasi terapi, dan profil risiko pasien secara individual untuk mencegah terjadinya PTS secara efektif.

DAFTAR REFERENSI

- Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J. (2013). Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 1, 83–97. <https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>
- Aryana, S., Astika, N., & Kuswardhani, T. (2018). Geriatric Opinion 2018. *Geriatric Opinion*, December, 11.
- Berkner, K. L., & Runge, K. W. (2022). Vitamin K-dependent protein activation: Normal gamma-glutamyl carboxylation and disruption in disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5759. <https://doi.org/10.3390/ijms23105759>
- Brown, C., Tokessy, L., Delluc, A., & Carrier, M. (2024). Risk of developing post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis with different anticoagulant

- regimens: A systematic review and pooled analysis. *Thrombosis Research*, 234, 109057. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109057>
- Chitsike, R. S., Rodger, M. A., Kovacs, M. J., Betancourt, M. T., Wells, P. S., Anderson, D. R., ... & Kahn, S. R. (2012). Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: Results from the REVERSE study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(10), 2039–2044. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04869.x>
- Couturaud, F., Pernod, G., Presles, E., Duhamel, E., Jegou, P., Provost, K., ... & Mottier, D. (2019). Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis: The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica*, 104(7), 1493–1501. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211177>
- Gwozdz, A. M., Black, S. A., Hunt, B. J., & Lim, C. S. (2020). Post-thrombotic syndrome: Preventative and risk reduction strategies following deep vein thrombosis. *Vascular and Endovascular Review*, 3, e15. <https://doi.org/10.15420/ver.2020.22>
- Hull, R. D., Lip, G. Y., & Leung, L. (2017). Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. In L. L. K. Leung & J. Mandel (Eds.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com>
- Kaatz, S., Qureshi, W., Fain, C., & Paje, D. (2010). Duration of anticoagulation treatment in patients with venous thromboembolism. *Journal of Osteopathic Medicine*, 110(11), 638–644. <https://jaoa.org/article.aspx?articleid=2094454>
- Karathanos, C., Nana, P., Spanos, K., Kouvelos, G., Brotis, A., Matsagas, M., & Giannoukas, A. (2021). Efficacy of rivaroxaban in prevention of post-thrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(6), 1568–1576. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.02.002>
- Makedonov, I., Kahn, S. R., Abdulrehman, J., Schulman, S., Delluc, A., Gross, P., & Galanaud, J. P. (2022). Prevention of the postthrombotic syndrome with anticoagulation: A narrative review. *Thrombosis and Haemostasis*, 122(8), 1255–1264. <https://doi.org/10.1055/a-1867-2349>
- Malik, A., Ha, N. B., & Barnes, G. D. (2024). Choice and duration of anticoagulation for venous thromboembolism. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 301. <https://doi.org/10.3390/jcm13010301>
- Prandoni, P. (2012). Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. *European Journal of Haematology*, 88(3), 185–194. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01744.x>
- Prandoni, P., Ageno, W., Ciammaichella, M., Mumoli, N., Zanatta, N., Imberti, D., ... & DOAC-PTS Investigators. (2020). The risk of post-thrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Internal and Emergency Medicine*, 15(3), 447–452. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02142-7>

- Ray, I. (2019). A comparison of the efficacy and safety of acenocoumarol and warfarin in valve replaced patients with rheumatic heart disease (Doctoral dissertation, Rajiv Gandhi University of Health Sciences).
- Schwarb, H., & Tsakiris, D. A. (2016). New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. *Dentistry Journal*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.3390/dj4010005>
- Shao, J., Zhou, Q., Jin, F., Reissfelder, C., Sigl, M., Yagublu, V., & Keese, M. (2023). A systematic review and Bayesian network meta-analysis on the effect of different anticoagulants on the prophylaxis of post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(23), 7450. <https://doi.org/10.3390/jcm12237450>
- Søgaard, M., Nielsen, P. B., Skjøth, F., Kjældgaard, J. N., Coleman, C. I., & Larsen, T. B. (2018). Rivaroxaban versus warfarin and risk of post-thrombotic syndrome among patients with venous thromboembolism. *The American Journal of Medicine*, 131(7), 787–794. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.013>
- Sun, C., Zhao, W., Wang, X., Sun, Y., & Chen, X. (2020). A pharmacological review of dicoumarol: An old natural anticoagulant agent. *Pharmacological Research*, 160, 105193. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105193>
- Tenpas, A. S., Panahi, L., Udeani, G., Braaten, B., Ogbodo, C., De La Fuente, A., ... & Falade, O. (2024). Anticoagulation: Past, present, and future therapies. In *Anticoagulation—An Update*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.114521>
- Van der Linden, L., Vanassche, T., Van Cutsem, E., Van Aelst, L., & Verhamme, P. (2023). Pharmacokinetic drug–drug interactions with direct anticoagulants in the management of cancer-associated thrombosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(8), 2369–2376. <https://doi.org/10.1111/bcp.15680>
- Wang, W., Su, Y., Wu, C., Sun, Y., Dai, N., Chen, W., ... & Li, J. (2020). Optimal duration of vitamin K antagonists anticoagulant therapy after venous thromboembolism: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, 391. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01732-1>