

Artikel Penelitian

Analisis Activated Clotting Time pada Intervensi Koroner Perkutan Elektif dengan Heparin Bolus dan Kontinu di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Activated Clotting Time Analysis in Elective Percutaneous Coronary Intervention Using Bolus and Continuous Heparin at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang

Aloysius Yuwono Suprpta¹ Sasmojo Widito¹, Setyasih Anjarwani¹

¹ Departemen Kardiovaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang

Diterima 4 Februari 2025; direvisi 13 Februari 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Aloysius Yuwono Suprpta, Departemen Kardiovaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email:

ABSTRAK

Latar Belakang: Heparin tak terfraksi efektif mencegah trombosis selama intervensi koroner perkutan (IKP). Analisis antara jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronik (GJK), hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dengan pencapaian *activated clotting time* (ACT) bertujuan untuk menjelaskan korelasinya pada prosedur IKP elektif menggunakan pemberian heparin bolus diikuti oleh heparin kontinu.

Tujuan: Untuk mengevaluasi hubungan jenis kelamin, usia, BMI, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dalam mencapai ACT ≥ 300 detik pada pasien IKP elektif di RSSA.

Metode: Studi observasional ini menggunakan rekam medis pasien IKP elektif di RSSA dari Juli 2022 hingga Agustus 2024. Data dikumpulkan melalui Teknik *consecutive sampling*. Analisis univariat menggambarkan karakteristik sampel, sementara analisis bivariat menilai hubungan antar variabel. Regresi logistik digunakan untuk mengembangkan model prediktif jika ditemukan variabel signifikan.

Hasil: Di antara 43 sampel, 34,8% mencapai ACT ≥ 300 detik. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara jenis kelamin, usia, BMI, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, dan eGFR ($p=0,078$; $p=0,936$; $p=0,264$; $p=0,139$; $p=0,063$; $p=0,535$; $p=0,64$; $p=0,324$; $p=0,349$; $p=0,885$; $p=0,677$; $p=0,15$), namun didapatkan hubungan terbalik pada kelompok usia 60 – 69 tahun. Tidak ada pendarahan setelah prosedur.

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan antara variabel jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, dan eGFR terhadap pencapaian ACT pada pasien IKP elektif yang menerima bolus dan heparin berkelanjutan. Penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar dan pengukuran ACT yang terstandarisasi direkomendasikan.

Kata Kunci: Waktu Pembekuan Aktif, Heparin, Merokok, CHA2DS2-VASc.



ABSTRAK

Background: Unfractionated heparin effectively prevents thrombosis during percutaneous coronary intervention (IKP). Analysis between sex, age, BMI, diabetes, smoking, chronic heart failure (CHF), hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, eGFR, and bleeding events with activated clotting time (ACT) achievement aims to elucidate the correlation in elective IKP procedures using heparin bolus administration followed by continuous heparin.

Objective: To evaluate the relationship of sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, eGFR, and bleeding events on achieving an ACT of ≥ 300 seconds in elective PCI patients at RSSA.

Methods: This observational study analysed medical records of elective IKP patients at RSSA from July 2022 to August 2024. Data were collected via consecutive sampling. Univariate analysis described sample characteristics, while bivariate analysis assessed variable relationships. Logistic regression was used to develop a predictive model if significant variables was found.

Results: Among 43 samples, 34.8% achieved ACT ≥ 300 seconds. No significant relationship was found among sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, and eGFR ($p=0.078$; $p=0.936$; $p=0.264$; $p=0.139$; $p=0.063$; $p=0.535$; $p=0.64$; $p=0.324$; $p=0.349$; $p=0.885$; $p=0.677$; $p=0.15$ respectively), but there are reverse relationship in 60 – 69 years grup. There is no bleeding event after procedure.

Conclusion: There is no relationship between variables sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, and eGFR to ACT achievement in elective PCI patients receiving bolus and continuous heparin. Further research with larger sample sizes and standardized ACT measurements is recommended.

Keywords: Activated Clotting Time, Heparin, Smoking, CHA2DS2-VASc.

PENDAHULUAN

Meningkatnya kasus penyakit jantung koroner berkorelasi dengan peningkatan intervensi koroner perkutan (IKP). Data di Indonesia menunjukkan tren peningkatan prevalensi penyakit jantung koroner, dari 0,5% pada tahun 2013 menjadi 1,5% pada tahun 2018.^(1,2) Sementara pada tahun 2022, RSUD dr. Saiful Anwar Malang melaporkan telah menjalankan 674 prosedur (dari total 985) tindakan intervensi koroner perkutan (IKP) elektif, meningkat pada tahun 2023 menjadi 956 prosedur (dari total 1385).

Heparin tak terfraksi/heparin tetap menjadi komponen mendasar dalam intervensi koroner perkutan elektif, meskipun mulai bermunculan antikoagulan baru.^(3,4) Ketika diberikan secara intravena, heparin menimbulkan respons bervariasi karena permukaannya yang bermuatan negatif mudah berinteraksi dengan entitas bermuatan positif, termasuk protein, trombosit, protein plasma, dan sel endotel.⁽⁵⁻⁷⁾ Oleh karena itu, pemantauan konsentrasi heparin selama IKP

menggunakan activated clotting time (ACT) sangat penting.^(8,9)

Capaian heparin dalam kisaran terapeutik, target ACT 300-350 detik pada perangkat Hemochron, dapat mencegah kejadian trombosis selama IKP.^(8,9) Sebuah studi tentang heparin yang digunakan dalam ablasi fibrilasi atrium menunjukkan bahwa pemberian heparin bolus diikuti dengan secara efektif mempertahankan kisaran target ACT 300-400 detik sepanjang prosedur.⁽¹⁰⁾ Untuk mencapai dosis puncak dari pemberian heparin bolus secara teoritis memerlukan durasi singkat dalam hitungan menit, sedangkan pemberian intravena kontinu akan mencapai dosis puncak dalam waktu 4 hingga 6 jam sejak dimulainya.⁽⁸⁾ Waktu paruh pemberian heparin bolus bervariasi tergantung dosisnya, berkisar antara 30 menit pada dosis 25 IU/jam hingga 60 menit pada dosis 100 IU/jam.⁽¹⁰⁾ Waktu paruh infus heparin berkisar antara 60 hingga 90 menit.⁽⁸⁾ Dosis bolus yang disarankan untuk IKP elektif berkisar antara 70-100 IU per berat badan.⁽⁴⁾ Penelitian terdahulu dalam angioplasti koroner

transluminal perkutan menunjukkan bahwa bolus heparin 1000 IU diikuti oleh 2000 IU/jam menghasilkan antikoagulan yang memadai pada sebagian besar pasien dengan target ACT >250 detik.⁽¹¹⁾ Namun, belum ada data terkait capaian ACT pada dosis bolus heparin berdasarkan berat badan diikuti oleh heparin kontinu pada IKP elektif.

Selain permukaan heparin yang bermuatan negatif, variasi respons heparin dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti jenis kelamin, usia, obesitas, penyakit penyerta pasien termasuk diabetes, dan kebiasaan merokok.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Penelitian menunjukkan bahwa pasien wanita dan usia tua mencapai kadar heparin yang lebih tinggi dengan dosis yang sama.^(17,18) Pasien yang menunjukkan faktor risiko diabetes atau merokok mengalami tantangan lebih besar dalam mencapai kadar heparin target dibandingkan dengan mereka yang tidak.^(15,16)

Skor CHA₂DS₂-VASc terutama digunakan untuk menilai risiko tromboemboli pada pasien dengan fibrilasi atrium.⁽¹⁹⁾ Komponen skor CHA₂DS₂-VASc (misalnya, gagal jantung kongestif, hipertensi, diabetes, stroke sebelumnya, penyakit pembuluh darah, dan usia) juga dikaitkan dengan disfungsi endotel, aterosklerosis, dan keadaan pro-trombotik, yang semuanya berkontribusi terhadap beban trombotik yang lebih tinggi.⁽²⁰⁻²²⁾ Di sisi lain, pasien dengan penyakit pembuluh darah multiple sering kali memiliki prognosis yang lebih buruk dan beban trombotik yang meningkat dibandingkan dengan mereka yang menderita penyakit pembuluh darah tunggal.⁽²³⁾ Pasien dengan beban trombotik yang lebih tinggi (high burden thrombus) akan meningkatkan aktivasi kaskade koagulasi^(24,25) dan lebih mungkin memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi untuk mencapai efek antikoagulasi dan mencegah trombosis selama IKP.

Penelitian kami menganalisis jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronik (GJK), hipertensi, stroke,

karakteristik lesi, skor CHA₂DS₂-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dikaitkan dengan pencapaian ACT untuk menjelaskan hubungannya pada prosedur IKP elektif yang menggunakan bolus heparin yang disesuaikan dengan berat badan dilanjutkan heparin kontinu. Penelitian ini juga diharapkan menjadi studi pendahuluan karena, sejauh ini, belum ada penelitian yang dipublikasikan terkait topik ini.

METODE

Desain studi

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional dengan metode pengambilan sampel secara konsekutif. Data sekunder dikumpulkan dari rekam medis IKP yang dilakukan pada bulan Juli 2022 sampai dengan Agustus 2024 di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Persetujuan etis

Proyek penelitian ini telah mendapat persetujuan etis dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, nomor referensi 400/051/K.3/102.7/2024.

Peserta & kriteria kelayakan

Peserta meliputi pasien yang menjalani IKP elektif yang menerima terapi heparin bolus yang disesuaikan dengan berat badan, diikuti oleh heparin kontinu dosis 2000 IU/jam. Data hasil ACT dikumpulkan selama pemeriksaan dalam waktu 60 menit setelah pemberian bolus heparin. Perangkat Hemochron digunakan untuk pengukuran ACT. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan catatan medis yang tidak lengkap (seperti berat badan, tinggi badan, dan riwayat medis), gangguan hemostasis seperti trombositopenia dan anemia, sebagaimana dikumpulkan dari data catatan medis pasien.

Pengukuran

Usia dikategorikan ke dalam skala nominal: kelompok 1 (<49 tahun), kelompok

2 (50-59 tahun), kelompok 3 (60-69 tahun), dan kelompok 4 (≥ 70 tahun). Indeks massa tubuh dihitung menurut WHO, menggunakan berat badan yang tercatat (dalam kg) pada saat datang dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). IMT dikategorikan ke dalam skala ordinal: kelompok 1 (≤ 25) dan kelompok 2 (> 25). Diabetes dikategorikan ke dalam dua kelompok: kelompok diabetes dan kelompok non-diabetes, berdasarkan data rekam medis. Status merokok dikategorikan ke dalam dua kelompok: perokok (didefinisikan sebagai individu yang telah merokok secara teratur setidaknya satu batang rokok per minggu selama enam bulan atau total setidaknya 100 batang rokok dalam hidup mereka), dan bukan perokok (didefinisikan sebagai mereka yang tidak merokok secara teratur, khususnya telah merokok kurang dari 100 batang rokok dan tidak lebih dari satu batang rokok per minggu selama tidak lebih dari enam bulan dalam hidup mereka). Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah istirahat $> 140/90$ mmHg setidaknya dua kali, atau riwayat hipertensi dan pengobatan antihipertensi saat ini. Stroke didefinisikan sebagai stroke sebelumnya, serangan iskemik transien (TIA), atau tromboemboli arteri dalam bentuk iskemia tungkai akut. Gagal jantung kronis didefinisikan sebagai gejala dan tanda gagal jantung (terlepas dari LVEF, termasuk HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF), atau adanya LVEF asimtomatik $\leq 40\%$. Skor VASc CHA2DS2 merupakan indikator risiko tromboemboli yang terdiri dari parameter gagal jantung kronis, hipertensi, usia, diabetes, riwayat stroke, penyakit vaskular, dan jenis kelamin. Program MEDCALC digunakan untuk menghitung skor. Penyakit pembuluh darah multiple (multivessel

disease, MVD) adalah stenosis luminal minimal 70% pada minimal dua arteri koroner utama atau pada satu arteri koroner ditambah stenosis 50% atau lebih pada pembuluh koroner utama kiri (left main). Variabel ini dibagi menjadi kelompok lesi *multivessel* dan kelompok lesi *non-multivessel*. Trombosit dan eGFR diperoleh dari data rekam medis selama perawatan dan dimasukkan sebagai data numerik. Perdarahan adalah kejadian setelah prosedur IKP yang secara klinis nyata menurut kriteria TIMI. Semua variabel akan dikorelasikan dengan hasil pencapaian ACT, dikategorikan menjadi dua kelompok: ACT tercapai (≥ 300 detik) dan ACT tidak tercapai (< 300 detik).

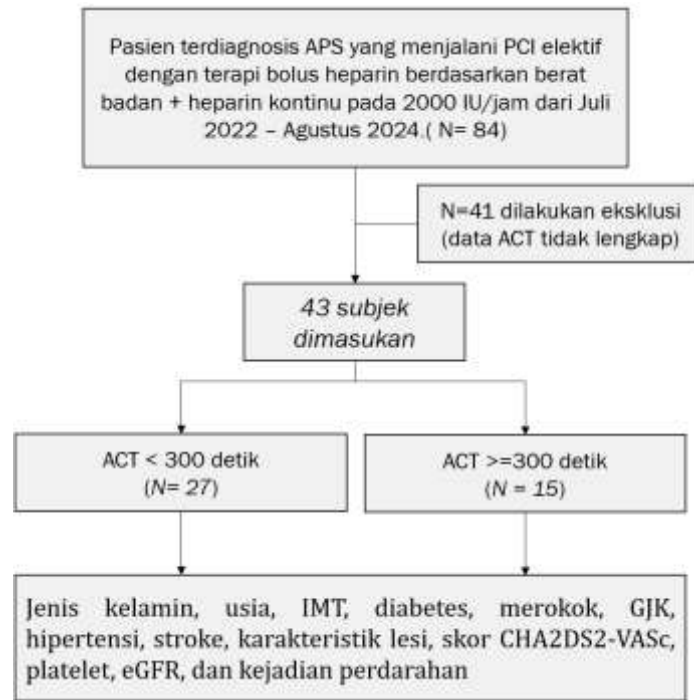
Analisis Statistik

Analisis menggunakan metode univariat dan bivariat. Hasil analisis univariat akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat menggunakan uji hipotesis tak berpasangan (Chi square, uji Fisher exact, Kolmogorov-Smirnov), yang menyajikan *odd ratio (OR)* dan signifikansi korelasi. Jika ditemukan variabel signifikan, analisis multivariat digunakan untuk mengevaluasi koefisien variabel independen dan menyusun model prediktif. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 27.

HASIL

Pemilihan pasien

Selama Juli 2022 hingga Agustus 2024, total 84 sampel diperoleh menggunakan teknik pengambilan sampel berurutan. Dari jumlah tersebut, 41 sampel dikeluarkan karena kurangnya data. Akhirnya, 43 sampel dimasukkan dalam penelitian kami (gambar 1).



Gambar 1. Diagram alur pemilihan pasien

Karakteristik dasar

Tabel 1. Karakteristik awal pasien

Karakteristik	Jumlah, N (%)	EVALUASI		OR	95% CI	nilai p
		ACT <300 (n=28)	ACT ≥300 (n=15)			
Karakteristik Dasar						
Jenis Kelamin				4,7	0,75-29,7	0,078*
Laki-laki	37 (86)	26 (92.9)	11 (73.3)			
Perempuan	6 (14)	2 (7.1)	4 (26.7)			
Usia						0,936^
< 49 th	8 (18.6)	6 (21.4)	2 (13.3)			
50 - 59 th	13 (30.2)	6 (21.4)	7 (46.7)			
60 - 69	15 (34.9)	13 (46.4)	2 (13.3)			
≥70	7 (16.3)	3 (10.7)	4 (26.7)			
Tinggi Badan						
Rerata	162,37±6,7	162,6±6,3	161,93±7,7			
Maksimal	175	175	175			
Minimal	145	150	145			
Berat Badan						
Rerata	63,76±9,1	63,21±9,6	64,8±8,3			
Maksimal	83	83	78			
Minimal	40	40	51			
Indeks Massa Tubuh (IMT)				2.057	0,57-7,36	0,264*
≤ 25	25 (58.1)	18 (64.3)	7 (46.7)			
> 25	18 (41.9)	10 (35.7)	8 (53.3)			
TDS						
Rerata	124,86±13,48	122,57±9,8	129,13±18,1			
Maksimal	161	141	161			
Minimal	100	100	104			
TDD						
Rerata	77,13±6,9	76,28±7	78,73±6,6			
Maksimal	92	92	90			
Minimal	60	60	69			
Faktor Risiko						

Merokok				0,292	0,07-1,09	0,063*
TIDAK	15 (34.9)	7 (25)	8 (53.3)			
Ya	28 (65.1)	21 (97.5)	7 (46.7)			
Diabetes				0,364	0,09-1,42	0,139*
TIDAK	25 (58.1)	14 (50)	11 (73.3)			
Ya	18 (41.9)	14 (50)	4 (26.7)			
Hipertensi				0,738	0,20-2,62	0,64*
TIDAK	18 (41.9)	11 (39)	7 (46,6)			
Ya	25 (58,1)	17 (61)	8 (53,4)			
Stroke/TIA/Tromboemboli Arteri				3,25	0,47-22,06	0,324**
TIDAK	38 (88,4)	26 (92,8)	12 (80)			
Ya	5 (11,6)	2 (7,2)	3 (20)			
Gagal Jantung Kronis				1,57	1,25-1,99	0,535**
TIDAK	2 (4,6)	2 (7)	0 (0)			
Ya	41 (95,4)	26 (93)	15 (100)			
Angiografi						
Penyakit multivessel				3	1,95-4,60	0,349**
TIDAK	1 (2,2)	0 (0)	1 (6,7)			
Ya	42 (97,8)	28 (100)	14 (93,3)			
Skoring						
CHA2DS2-VaSc						0,885#
Rerata	3,67±1,40	3,67±1,33	3,66±1,58			
Maksimal	7	7	7			
Minimal	2	2	2			
Laboratorium						
Trombosit (dalam ribuan)						0,677§
Rerata	272,11±59,52	274,92±62,26	266,86±55,75			
Maksimal	448	448	402			
Minimal	176	176	195			
eGFR (ml/menit/1,73)						0,15§
Rerata	70,2±22,2	73,81±21,8	63,48±22,39			
Maksimal	118	118	96,2			
Minimal	24,6	24,6	28,2			
HbA1C				0,464	0,10-2,07	0,308*
< 7% dari	27 (65.9)	17 (60.7)	10 (76.9)			
≥7%	14 (34.1)	11 (39.3)	3 (23.1)			
Bolus Heparin (IU/bb)						
Rerata	82±9,28	82,82±8,78	80,46±10,3			0.435#
Maksimal	109	100	109			
Minimal	60	60	68			

*Uji chi kuadrat; **Uji eksak Fisher; **Uji Kolmogorov-Smirnov; **Uji Mann-Whitney; **Uji T tidak berpasangan

TDS, Tekanan Darah Sistolik; TDD, Tekanan Darah Diastolik; BMI, Indeks Massa Tubuh; HbA1C, Hemoglobin A1C; eGFR, perkiraan laju filtrasi glomerulus; ACT, Activated Clotting Time; OR, Odd Ratio; CI, Confident Interval 95%; IU, Satuan Internasional; bb, berat badan.

Tabel 1 menyajikan distribusi karakteristik sampel. Sebanyak 15 sampel (34,8%) mencapai ACT \geq 300 detik. Dari sampel tersebut, 86% adalah laki-laki (n=37) dan 14% adalah perempuan (n=6). Kelompok usia 3 (60 hingga 69 tahun) menunjukkan jumlah tertinggi, dengan n=15 (34,9%). Sampel dengan BMI \leq 25 mencapai 58,1% (n=25) dan BMI $>$ 25 mencapai 41,9% (n=18). Sebagian besar sampel adalah perokok (n=28, 65,1% vs n=15, 34,9%). Sampel lebih sedikit menderita diabetes (n=18,

41,9% vs n=25, 58,1%) maupun stroke (n=5, 11,6% vs n=38, 88,2%), namun lebih banyak mengalami hipertensi (n=25, 58,1% vs n=18, 41,9%). Lebih dari separuh sampel mengalami CHF (n=41, 95,4% vs n=2, 4,6%). Karakteristik angiografi menunjukkan 97,8% sampel mengalami penyakit multivessel. Rata-rata skor CHA2DS2 VASc adalah 3,67 (3,67 pada kelompok ACT $<$ 300 vs 3,66 pada kelompok ACT \geq 300). Rata-rata bolus heparin adalah 82 IU/kg bb (82,82 pada kelompok ACT $<$ 300 vs 80,46 pada

kelompok ACT ≥ 300). Tidak ada perdarahan yang dilaporkan pada seluruh sampel setelah prosedur IKP.

Temuan utama

Analisis bivariat variabel kategorik tidak berpasangan menggunakan uji Chi-square menunjukkan besaran signifikansi hasil variabel jenis kelamin ($p=0,078$), BMI ($p=0,264$), merokok ($p=0,063$), diabetes ($p=0,139$), dan hipertensi ($p=0,64$).

Uji Fisher exact dilakukan untuk stroke ($p=0,324$), GJK ($p=0,535$), dan penyakit *multivessel* ($p=0,349$).

Uji Kolmogorov - Smirnov dilakukan pada variabel usia dengan hasil $p=0,215$. Uji Mann-Whitney dilakukan pada skor CHA2DS2-VASc, yang menunjukkan peringkat rata-rata kelompok ACT <300 detik sedikit lebih tinggi ($p=0,885$). Dosis bolus rata-rata heparin yang diberikan adalah $82,81 \pm 8$ pada ACT <300 detik dan $80,46 \pm 10$ pada ACT ≥ 300 detik ($p=0,435$). Analisis Uji-T tidak berpasangan untuk jumlah trombosit dan eGFR tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (masing-masing $p=0,677$; $p=0,15$).

DISKUSI

Dalam penelitian kami, kurang dari setengah sampel mencapai ACT ≥ 300 detik (34,9%). Penelitian Rath dan Bennett menunjukkan efek antikoagulasi yang adekuat dengan menggunakan heparin bolus 10.000 IU diikuti oleh 2000 IU/jam dalam prosedur angioplasti koroner perkutan.⁽¹¹⁾ Analisis internal oleh Lee et al. menunjukkan bahwa pemberian bolus heparin 50 IU/kg berdasar berat badan rata-rata diikuti oleh 15 IU/kg/jam pada prosedur IKP menyebabkan antikoagulasi yang cepat dan efisien.⁽⁶⁾ Kim et al. juga menunjukkan hasil ACT yang lebih stabil dengan pemberian heparin bolus diikuti dengan infus berkelanjutan dalam prosedur ablasi fibrilasi atrium (AF).⁽²⁶⁾ Pemberian bolus heparin di awal, diikuti dengan pemberian heparin kontinu,

dilakukan untuk mempertahankan target ACT sambil meminimalkan fluktuasi dosis heparin yang terkait dengan bolus berulang.^(6,26) Penting untuk dicatat bahwa Rath dan Bennett menggunakan dosis heparin yang tinggi tanpa memperhatikan berat badan pasien, sementara Lee dkk. memberi dosis heparin menggunakan berat badan rata-rata. Heparin bolus akan mencapai kadar terapeutik puncak dengan cepat lalu bertahan dengan waktu paruh rata-rata 60 hingga 90 menit.^(6,8,10) Studi kami tidak memiliki data ACT awal setelah pemberian heparin bolus, sehingga sulit untuk memastikan apakah nilai ACT tercapai pada dosis bolus. Jika target koagulasi gagal dicapai di awal, dan heparin kontinu belum mencapai target antikoagulasi, evaluasi ACT <60 menit kemungkinan akan menunjukkan hasil yang rendah.

Studi kami menunjukkan bahwa sampel pria 6 kali lebih banyak daripada sampel wanita. Meskipun tidak signifikan secara statistik, wanita memiliki kemungkinan 4,7 kali lebih besar untuk mencapai ACT daripada pasien pria (OR 4,7, $p=0,078$). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa wanita mencapai konsentrasi heparin yang jauh lebih tinggi daripada pria ketika diberikan dosis heparin yang sama. Perbedaan ini disebabkan oleh variasi massa tubuh dan kadar hormon.⁽¹⁷⁾ Namun, pada wanita pascamenopause, risiko trombotik dan gangguan koagulasi setara dengan pria.⁽¹²⁾

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara kelompok usia dan pencapaian ACT ≥ 300 detik ($p=0,936$). Saat dilakukan subanalisa pada kelompok usia 60 – 69 tahun didapatkan hubungan terbalik yang signifikan (OR 0.178 [95%CI 0.034 – 0.937], $p=0,03$). Secara teoritis, pasien lanjut usia menunjukkan pencapaian aPTT yang lebih tinggi setelah pemberian heparin dosis standar.⁽¹³⁾ Terdapat perbedaan hasil yang mungkin disebabkan oleh distribusi kelompok yang tidak merata (lebih dominan pada kelompok 60 – 69 tahun) dan faktor

risiko tambahan yang tidak dapat dikesampingkan, seperti gangguan ginjal, peradangan, dan resistensi heparin pada rentang kelompok ini.⁽²⁷⁾ Ketidakmampuan penelitian kami untuk menunjukkan hubungan yang signifikan pada kelompok umur secara umum dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang tidak mencukupi.

Meskipun tidak ada signifikansi statistik, ada kecenderungan kelompok IMT >25 memiliki kemungkinan 2 kali lebih besar untuk mencapai target ACT (OR 2,0, p=0,264). Hal ini dikaitkan dengan dosis bolus heparin yang lebih tinggi pada subjek dengan berat badan meningkat. Penelitian tentang heparin pada individu obesitas (IMT $\geq 30\text{kg/m}^2$) dan obesitas berat (IMT $\geq 40\text{kg/m}^2$) menunjukkan kemungkinan yang lebih rendah untuk mencapai target ACT.^(28,29) Dalam penelitian kami, hanya sejumlah kecil subjek (N=3) yang memenuhi kriteria obesitas sehingga pengaruhnya sangat kecil.

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara kelompok diabetes dan ACT ≥ 300 detik (p=0,139). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan hiperglikemia dan resistensi insulin menunjukkan respons koagulasi yang meningkat terhadap faktor jaringan, faktor VII, dan faktor XII, yang berpotensi mengganggu pencapaian waktu pembekuan aktif (ACT).⁽¹⁶⁾ Namun, penelitian kami sejalan dengan temuan Qiu et al., yang menunjukkan bahwa waktu paruh UFH konsisten (atau sama) pada pasien dengan dan tanpa diabetes.⁽³⁰⁾

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara merokok dan target ACT ≥ 300 detik; namun, ada kemungkinan 70% bahwa perokok tidak memenuhi target ACT (OR 0,292, p=0,063). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa merokok meningkatkan faktor koagulasi dan mengurangi kadar antitrombin III (AT III),^(15,31) meskipun pencapaian ACT mungkin tidak terpengaruh.⁽³²⁾ Ketidakmampuan penelitian kami untuk

menunjukkan hubungan yang signifikan dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, termasuk ukuran sampel yang tidak mencukupi, kegagalan untuk membedakan antara mantan perokok, riwayat merokok, dan perokok aktif, serta mengabaikan durasi penghentian merokok di antara peserta. Gangguan koagulasi, khususnya kadar fibrinogen plasma yang meningkat, dipengaruhi oleh konsumsi rokok harian. Konsentrasi fibrinogen plasma akan menurun setelah penghentian merokok.⁽¹⁵⁾

Secara teoritis, skor CHA2DS2 VASc merupakan indikator peningkatan risiko tromboemboli.⁽¹⁹⁾ Namun, kami tidak menemukan hubungan signifikan antara skor CHA2DS2 VASc dan target ACT ≥ 300 detik (p=0,885). Komponen skor CHA2DS2 VASc seperti CHF, hipertensi, dan stroke, juga tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan pencapaian target ACT (masing-masing p=0,535, p=0,64, p=0,324). Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh kurangnya jumlah sampel sehingga kami gagal mendeteksi hubungan tersebut.

Penyakit *multivessel* berhubungan dengan beban trombus yang tinggi,⁽²³⁾ yang berpotensi meningkatkan dosis heparin.⁽²⁴⁾ Hampir semua sampel (97,8%) menunjukkan penyakit *multivessel* sehingga perbedaan efek antara kedua kelompok ACT tidak signifikan (p=0,349).

Analisis jumlah trombosit dan kelompok target ACT tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (p=0,677). Jumlah trombosit memengaruhi efek samping pemberian heparin dan pemantauan ACT.⁽³³⁾ Pada kedua kelompok ACT, nilai trombosit rata-rata hampir sama, yang dapat menyebabkan perbedaan efek yang tidak signifikan untuk setiap kelompok.

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara fungsi ginjal dan pencapaian ACT (p=0,15). Secara umum, penyesuaian dosis heparin tidak diperlukan pada gangguan ginjal.^(8,34) Namun, beberapa penelitian menyarankan penyesuaian dosis pada gagal

ginjal kronis karena sebagian kecil heparin akan dikeluarkan melalui ginjal.⁽⁶⁾ Dalam penelitian kami, eGFR rata-rata di kedua kelompok ACT > 60, sehingga baik aktivitas heparin maupun hasil pemantauan ACT tidak memengaruhi kedua kelompok.

Subanalisis terhadap 41 sampel dengan data HbA1C menunjukkan bahwa sebagian besar subjek berada dalam kadar gula yang terkontrol (HbA1C <7%, 65,9%), terlepas dari riwayat diabetes pasien. Pada kelompok target ACT ≥ 300 detik, proporsi individu dengan HbA1C <7% secara signifikan lebih tinggi daripada mereka yang memiliki HbA1C $\geq 7\%$ (76,9% vs 26,7%). Namun, analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1C dan pencapaian ACT ≥ 300 detik ($p=0,308$).

Dosis bolus heparin yang direkomendasikan untuk IKP elektif berkisar antara 70 hingga 100 IU/kgBB.⁽⁴⁾ Kedua kelompok menunjukkan dosis yang sesuai dalam kisaran yang direkomendasikan. Meskipun berada dalam kisaran yang direkomendasikan, kurang dari 50% sampel mencapai ACT ≥ 300 detik. Raschke dkk. menunjukkan bahwa pemberian heparin berdasarkan berat badan menghasilkan pencapaian target terapi yang lebih cepat daripada heparin dosis tetap.^(4,35) Namun, target terapi tersebut bisa saja tidak tercapai jika berat badan dihitung menggunakan estimasi subjektif.⁽³⁶⁾ Penelitian ini menggunakan data sekunder di mana tidak diketahui standarisasi dalam pengumpulan data berat badan dan tinggi badan, sehingga terkesan subjektif dan dapat mengaburkan hasil perhitungan.

Semua sampel tidak mengalami perdarahan selama perawatan di rumah sakit, sehingga tidak didapatkan kemaknaan secara statistik.

Keterbatasan penelitian ini adalah desain retrospektif dan ketergantungan pada data sekunder dari rekam medis yang dapat meningkatkan bias, khususnya dalam

menilai berat badan, tinggi badan, dan keakuratan riwayat merokok pasien. Jumlah sampel yang kecil mengurangi kemampuan untuk menilai signifikansi hubungan antar variabel. Prosedur untuk menentukan waktu pemeriksaan ACT selama pelaksanaan IKP elektif kurang terstandarisasi, sehingga terjadi inkonsistensi dalam waktu pengambilan ACT awal dan/atau pemantauan ACT pada interval 30 menit setelah pemberian bolus dan heparin kontinu. Lebih jauh, penelitian kami tidak memperhitungkan pemberian heparin intrakoroner selama IKP elektif, yang dapat memengaruhi hasil perhitungan ACT.

KESIMPULAN

Dari 43 sampel, 34,8% mencapai ACT ≥ 300 detik. Tidak didapatkan hubungan signifikan secara statistik antara jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronis, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, jumlah trombotik, dan fungsi ginjal dengan ACT. Hasil subanalisa, kelompok usia 60 - 69 tahun memiliki hubungan terbalik signifikan terhadap pencapaian target ACT yang dimungkinkan karena distribusi kelompok yang tidak merata, adanya gangguan metabolik yang tidak terevaluasi, dan resistensi heparin.

Dosis bolus heparin yang lebih tinggi dapat dipertimbangkan untuk mencapai target ACT di awal dan memperpanjang waktu paruh, sembari menunggu capaian dosis terapi heparin kontinu. Penelitian lanjutan diperlukan yang melibatkan jumlah sampel yang lebih besar dan prosedur pemeriksaan ACT terstandar untuk menjelaskan hubungan pencapaian ACT ≥ 300 detik pada pasien yang menjalani IKP elektif dengan heparin bolus diikuti oleh heparin kontinu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes). Laporan

- Riskesdas 2013 Nasional. Lemb Penerbit Balitbangkes. 2013;1275–9.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2018. p. 674.
 3. Nader E. Awad, M.D., AMR F. Abo El Fotouh MD., Asem Sh. ABD EL Khaliq, M.Sc., Jane N.R. ABOULENEIN MD. Calculating the Effective Intravenous Heparin Dose: Comparison between Lean and Actual Body Weight-Based Dosing in Obese Patients. *Med J Cairo Univ.* 2020;88(6):1239–45.
 4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):E18–114.
 5. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022;11(20):1–17.
 6. Lee MS, Kong J. Heparin Physiology, and Clinical Application. 2015;16(3):189–99.
 7. Hoebink M, Roosendaal LC, Beverloo MJ, Wiersema AM, van der Ploeg T, Steunenbergh TA, et al. Clinical Outcomes of 5000 IU Heparin Versus Activated Clotting Time–Guided Heparinization During Noncardiac Arterial Procedures: A Propensity Score Matched Analysis. *J Endovasc Ther.* 2024;00(X):1–10.
 8. Deepak WB, George B, Christie B, Richard B, Michael B, Boden. Book Review: Opie’s Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald’s Heart Disease. Elsevier. 2021;36(7):772–772.
 9. Gouin-thibault I, Mansour A, Hardy M, Guéret P, Maistre E De, Siguret V, et al. Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points Laboratory Tests for Unfractionated Heparin. *TH Open.* 2024;0(8):e297–e307.
 10. Derbalah A, Duffull S, Newall F, Moynihan K, Al-Sallami H. Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;58(8):1015–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00751-7>
 11. Rath B, Bennett DH. Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1990;63(1):18–21.
 12. Gallù M, Marrone G, Legramante JM, De Lorenzo A, Di Daniele N, Noce A. Female Sex as a Thromboembolic Risk Factor in the Era of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020(1):1–9.
 13. Schurr JW, Muske AM, Stevens CA, Culbreth SE, Sylvester KW, Connors JM. Derivation and Validation of Age- and Body Mass Index-Adjusted Weight-Based Unfractionated Heparin Dosing. *Clin Appl Thromb.* 2019;25(0):1–5.
 14. Gigante, Bruna; Tamargo, Juan; Stefan, Agewall; Dan, Atar; Jurrien, ten Berg; Gianluca C et al. Update on Antithrombotic therapy and body mass. A Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2024;10(7):614–45. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvae064/7750039>
 15. Trimolé R, Manzi H, Hosseini K, Remen T, Toussein-Hacquard M, Camenzind E. Smoking and Activated Clotting Time during coronary angiography and angioplasty: protocol for the ACT-Tobacco trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):1–8.
 16. Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, Devries JH, Hermanides J, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2419–33.
 17. Roosendaal LC, Wiersema AM, Smit JW, Doganer O, Blankensteijn JD, Jongkind V. Editor’s Choice – Sex Differences in Response to Administration of Heparin During Non-Cardiac Arterial Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2022;64(5):557–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.08.005>
 18. Roth AR, Lazris A, Haskell H, James J. Low Right Care Anticoagulation in Older Adults. *Am Fam Physician* www.aafp.org/afp [Internet]. 2020;101. Available from: www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-
 19. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;(00):1–101.
 20. Ceyhun G. The relationship of the serum endocan level with the CHA2DS2-VASC score in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Egypt Hear J* [Internet]. 2021;73(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00132-1>
 21. Reddy, PalemSumanth; Kumar, Kondapaka-Kiran; Vanajakshamma V. Is CHA2DS2-VASC Score Useful in Predicting Atherosclerosis Burden? *IOSR J Dent Med Sci.* 2019;18(4):59–63.

22. Hayashi T. Do the Components of CHA2DS2-VASc Score Affect Stroke Severity and Outcome? *Circ J*. 2016;80(1):74–5.
23. Tommasino A, Dell'Aquila F, Cesario V, Tempesini F, Casenghi M, Giovannelli F, et al. Multivessel disease in patient with acute myocardial infarction: current treatment strategies and future perspectives. *Vessel Plus* [Internet]. 2024;8:24. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2023.138>
24. Ren H, Zheng Y, Hu X, Yang Y, Zhang Y, Sun Y, et al. High thrombus burden: a review of mechanisms and treatments. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(11):13068–78.
25. Vilahur G, Fuster V. Interplay between platelets and coagulation: from protective haemostasis to pathological arterial thrombosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2025 Feb 1;46(5):413–23. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae776>
26. Kim TS, Kim SH, Kim BK, Kim JY, Kim JH, Jang SW, et al. Randomized Comparison of Continuous Versus Intermittent Heparin Infusion During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):319–26.
27. Levy JH, Frere C, Koster A. Resistance to unfractionated heparin in the ICU: evaluation and management options. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023;49(8):1005–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07103-x>
28. Gerlach A, Folino J, Morris B, Murphy C, Stawicki S, Cook C. Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(3):195–9.
29. George C, Barras M, Coombes J, Winckel K. Unfractionated heparin dosing in obese patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2020;42(2):462–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01004-5>
30. Qiu H, Jin L, Chen J, Shi M, Shi F, Wang M, et al. Comprehensive glycomic analysis reveals that human serum albumin glycation specifically affects the pharmacokinetics and efficacy of different anticoagulant drugs in diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):760–70.
31. Anshika Srivastava, Kshama Tiwari, Sumaiya Irfan, Noorin Zaidi, Sharique Ahmad, Syed Riaz Mehdi. Cigarette smoking and its effect on coagulation profile, hematological parameters, and oxygen saturation in healthy blood donor. *Asian J Med Sci*. 2024;15(8):140–50.
32. Roosendaal LC, van Os TEK, van Es N, Hoebink M, Wiersema AM, Blankensteijn JD, et al. The Effect of Smoking on the Activated Clotting Time and the Incidence of Complications in Noncardiac Arterial Procedures. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2023;00(0):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/15266028231207027>
33. Liu Y, Yuan Z, Han X, Song K, Xing J. A Comparison of Activated Partial Thromboplastin Time and Activated Coagulation Time for Anticoagulation Monitoring during Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Hamostaseologie*. 2021;43(3):171–8.
34. DeBiase C, Giuliano CA, Doshi M, Ganoff M, Alexander Paxton R. Enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in renally impaired ICU patients. *Pharmacotherapy*. 2021;41(5):424–9.
35. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993;119(9):874–81. Available from: <http://www.annals.org/content/119/9/874.full>
36. Dos Reis MacEdo LG, De Oliveira L, Pintão MC, Garcia AA, Pazin-Filho A. Error in body weight estimation leads to inadequate parenteral anticoagulation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2011;29(6):613–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2010.01.006>