

INSIDENSI DAN FAKTOR RISIKO *CORONARY SLOW FLOW*: *SYSTEMATIC REVIEW*

Aulia Firdha Tariza¹, Yudhie Tanta², Emma Novita³

¹Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Divisi Kardiovaskular, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, RSUP
Dr. Moh. Hoesin, Palembang

³Departemen IKM-IKK, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang
Email: auliafirdhatariza@gmail.com

Received 16 Maret 2023; accepted 17 Mei 2023; published 23 Mei 2023

Abstrak

Studi epidemiologis tentang kejadian CSF penting untuk lebih memahami faktor risiko dan menentukan riwayat alami kondisi tersebut. Oleh karena itu, *systematic review* ini dibuat untuk membahas insiden terjadinya CSF, serta mengetahui berbagai prediktor yang terkait dengan terjadinya CSF. Tinjauan sistematis ini dianalisis dengan menggunakan metode PRISMA-P 2015. Berdasarkan hasil pencarian, terdapat 10 artikel relevan yang memenuhi kriteria untuk dianalisis. Hasil analisis didapatkan hasil kejadian CSF 34% dan 34,2% pada artikel berdesain *case control*, sedangkan 1 artikel berdesain *cross sectional* yang didapatkan 1,43% kejadian CSF. Faktor risiko terkait atau prediktor terkait dengan terjadinya fenomena *coronary slow flow* (CSF) yaitu, BMI tinggi, lingkaran pinggang tinggi, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok dan jenis kelamin laki-laki, usia >50 tahun, tingkat SII (*systemic immune inflammation*), kadar urotensin II, dan faktor psikologis. Kesimpulan didapatkan Angka kejadian *coronary slow flow* (CSF) cukup tinggi. Berbagai faktor risiko atau prediktor fenomena CSF terdapat faktor yang bisa diubah maupun yang tidak bisa diubah.

Kata kunci: Coronary slow flow, insidensi, faktor risiko

Abstract

Epidemiological studies of CSF occurrence are important to better understand the factors and determine the natural history of the condition. Therefore, this Systematic Review was created to discuss the occurrence of CSF events, as well as find out the various predictors associated with CSF events. This systematic review was analyzed using the PRISMA-P 2015 method. Based on the search results, there were 10 relevant articles that met the criteria for analysis. The results of the analysis showed that the incidence of CSF was 34% and 34.2% in cases with a case control design, while 1 article with a cross-sectional design obtained 1.43% of cases with CSF. Associated risk factors or predictors associated with the occurrence of coronary slow flow (CSF) phenomena, namely, high BMI, high waist circumference, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and male gender, age > 50 years, level of SII (systemic immune), urotensin II levels, and psychological factors. The incidence of coronary slow flow (CSF) is quite high. Various risk factors or CSF predictor phenomena have factors that can be changed or cannot be changed.

Keywords: Coronary slow flow, incidence, risk factors

1. Pendahuluan

Coronary Slow Flow (CSF) adalah fenomena aliran yang lambat di arteri koroner selama waktu pengisian angiografi pada pasien dengan nyeri dada yang menjalani kateterisasi jantung diagnostik.¹ Pendapat pada studi lainnya, CSF juga bisa didiagnosis dengan

mengukur waktu pengosongan koroner secara keseluruhan, yang mana sangat berguna dalam menilai gangguan mikrovaskuler koroner, bukan hanya waktu pengisian koroner.² CSF ditandai dengan arteri koroner yang secara angiografis normal atau mendekati normal.³

Patofisiologi fenomena CSF tidak sepenuhnya diketahui. Ada beberapa teori yang

membahas mengenai terjadinya CSF, diantaranya disfungsi endotel, aterosklerosis, dan proses inflamasi yang secara signifikan terkait dengan patogenesis fenomena CSF.⁴

Prevalensi CSF berkisar 1-5% dari temuan angiografi koroner yang dilakukan, yang mana lebih banyak terjadi pada laki-laki perokok berusia muda.³ Temuan angiografi koroner pada CSF sering dianggap normal karena tidak mengancam jiwa.⁵ Namun demikian, studi telah menunjukkan bahwa sekitar 80-90% pasien dengan CSF mengalami nyeri dada berulang. Dari jumlah tersebut, 33% memerlukan rawat inap kembali ke rumah sakit, sehingga sangat mempengaruhi kualitas hidup mereka, dan 2,5% memiliki prognosis buruk dengan peningkatan risiko aritmia ventrikel dan kematian kardiovaskular, yang dapat menyebabkan hasil kritis, termasuk kematian mendadak.⁶

Studi epidemiologis tentang kejadian CSF penting untuk lebih memahami faktor risiko dan menentukan riwayat alami kondisi tersebut. Oleh karena itu, *systematic review* ini dibuat untuk membahas insiden terjadinya CSF, serta mengetahui berbagai prediktor yang terkait dengan terjadinya CSF.

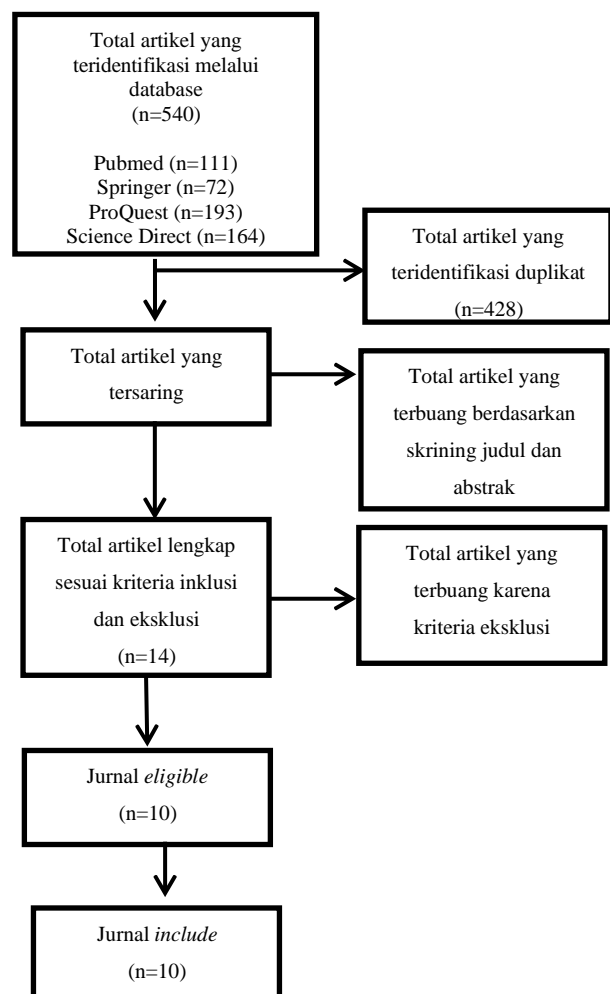
2. Metode

Metode *systematic review* ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian berupa laporan ilmiah dengan studi terkait Insidensi dan Faktor Risiko *Coronary Slow Flow*. Metode telaah menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) 2015 dan penelusuran literatur. Pencarian jurnal dilakukan di pusat publikasi berbasis data elektronik PubMed, ProQuest, Springer, dan Science Direct dengankata kunci “Coronary Slow Flow” AND “Incidence OR Prevalence” AND “Risk Factor OR Predictor” dan menggunakan *handsearching* berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang ditetapkan. Selanjutnya dilakukan penelusuran studi yang relevan

melalui daftar pustaka dari artikel yang terkumpul.

Penelusuran literatur ini melalui proses ekstraksi data dengan cara memasukkan hasil pencarian data ke tabel yang disusun menggunakan data *extraction form* dan akan di olah dengan *microsoft excel spreadsheets*. Untuk data yang di ekstraksi berupa nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, jumlah sampel, dan *outcome*. Untuk literatur yang telah memenuhi kriteria inklusi akan ditelaah sesuai dengan instrumen telaah dan penilaian kualitas jurnal yang mengacu pada *The Research Triangle Institue International*. Kemudian, hasil akan disampaikan secara kualitatif sesuai dengan hasil yang ingin diukur berfokus pada insidensi dan faktor risiko dari *Coronary Slow Flow*.

Gambar 1. *Flow Diagram*



3. Hasil

Dari hasil pencarian melalui empat database secara online, yaitu *PubMed*, *Springer*, *Science Direct*, dan *ProQuest*, didapatkan total 540 jurnal dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan dan metode *handsearching*. Dari seluruh jurnal tersebut dilakukan pemeriksaan

artikel yang duplikat dan dilakukan eksklusi artikel yang tidak memenuhi kriteria sehingga didapatkan 10 artikel yang *eligible* untuk dilakukan *review*. Desain studi dari 10 artikel yang diperoleh yaitu, 6 artikel yang menggunakan desain *case control*, 2 artikel menggunakan studi kohort, dan 2 artikel menggunakan *cross-sectional*.

Tabel 1. Karakteristik studi

Penulis, Negara, Tahun	Desain Studi	Kelompok Studi	Temuan Relevan Terkait Studi
Satiroglu, <i>et al</i> , Turki, 2016 ⁷	Case control	14 orang dengan CSF dan 29 orang dengan arteri koroner normal	Konsentrasi urotensin II secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan SCF dibandingkan dengan kontrol ($711,0 \pm 19,4$ vs $701,5 \pm 27,2$ ng/mL, $p = 0,006$). Terdapat korelasi positif antara SCF dan usia ($r = 0,476$, $p = 0,001$), BMI ($r = 0,404$, $p = 0,002$), konsentrasi urotensin II ($r = 0,422$, $p = 0,006$), dan hipertensi ($r = 0,594$, $p = 0,001$).
Arbel, <i>et al</i> , Israel, 2012 ⁸	Case control	114 pasien dengan ANCA (<i>angiographically normal coronary arteries</i>)	Tiga puluh sembilan (34%) pasien memiliki CSF. CF antar individu bervariasi secara substansial di antara mereka (kisaran 10–143 frame/detik, rata-rata: 37 ± 22 frame/detik). Analisis multivariabel mengungkapkan bahwa merokok saat ini adalah variabel yang paling signifikan terkait dengan SCF (rasio odds = 4,7, $p = 0,006$, CI 95% 1,6–13,3). Kelompok SCF mencakup lebih banyak perokok (41% berbanding 15%, $p = 0,002$)
Metwally, <i>et al</i> , Mesir, 2020 ⁹	Studi kohort	87 pasien	Dari 87 pasien yang terdaftar, 64 (73,6%) pasien dimasukkan ke dalam kelompok IGT, sementara 23 (26,4%) pasien dimasukkan ke dalam kelompok NGT. Ada korelasi positif yang sangat signifikan antara jumlah bingkai TIMI dan HOMA-IR ($r = 0,43$, $P < 0,001$); prediktor yang menambah signifikansi adalah usia >50 tahun, hipertensi, lingkaran pinggang tinggi, HDL <35, dan HOMA-IR. Untuk HOMA-IR (OR 95% CI = 1.9 (1.05–3.49), $P = 0.02$ menunjukkan bahwa HOMA-IR adalah prediktor independen yang kuat untuk jumlah frame TIMI yang tinggi.

Mukhopadyay, <i>et al</i> , India 2018 ¹⁰	Case control	40 pasien dengan CSF dan 40 pasien kontrol	Dari 40 pasien dengan CSF, 37 (92,5%) adalah laki-laki. Sementara 20 pasien (50%) mengalami angina stabil kronis, sisanya 20 (50%) mengalami sindrom koroner akut. 15 (37,5%) dengan angina tidak stabil dan 5 (12,5%) dengan infark miokard non ST elevasi (NSTEMI). Pasien dengan CSF memiliki IMT yang lebih tinggi secara signifikan ($27,27 \pm 2,82$ vs $24,12 \pm 2,35$, $p < 0,001$), kadar fibrinogen ($398,48 \pm 120,96$ vs $331,55 \pm 162,6$, $p = 0,04$) dan merokok ($24(60,0\%)$ vs $14(35,0\%)$, $p = 0,02$)
Mareai, <i>et al</i> , China, 2023 ¹¹	Studi Kohort	158 pasien dengan MINOCA (<i>myocardial infarction with the non-obstructive coronary artery</i>)	Sebanyak 158 pasien dengan MINOCA terdaftar, dimana 54 (34,2%) pasien memiliki CSF. Empat puluh insiden MACE terjadi selama rata-rata 28 bulan masa tindak lanjut. Insiden MACE lebih tinggi di antara pasien yang mengalami CSF daripada pasien dengan aliran koroner normal (35,2% vs 20,2%, $p = 0,040$).
Afsin, <i>et al</i> , Turki, 2021 ¹²	Case control	130 pasien dengan CSF didiagnosis berdasarkan <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-frame count (TFC)</i> dan 130 kontrol yang memiliki aliran koroner normal (NCF)	Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa AIP (Atherogenic Index of Plasma), (OR, 5.463; 95% confidence interval [CI], 1.357–21.991; $p = 0.017$) dan CRI-II (OR, 1.624; 95% CI, 1.138–2.319; $p = 0.008$) adalah prediktor independen CSF
Zhu, <i>et al</i> , China, 2019 ¹³	Studi kohort	429 pasien yang memenuhi kriteria CSFP	Dari 429 pasien (294 laki-laki, 68,5%), berusia antara 30 sampai 78 tahun (rata-rata, 54 tahun). Dua ratus pasien (46,6%) dari 429 pasien memiliki riwayat hipertensi, 72 (16,8%) menderita diabetes melitus, dan 222 (51,7%) menderita dislipidemia. CSFP mempengaruhi sebagian besar pasien pada usia paruh baya dan di atas tetapi dapat terjadi pada semua kelompok umur; CSFP harus lebih diperhatikan, terutama pada pasien >50 tahun dengan hipertensi dan dislipidemia.
Dai, <i>et al</i> , China, 2022 ¹⁴	Case control	89 pasien sebagai kelompok CSFP dan 167 pasien sebagai kelompok kontrol	Tingkat SII (<i>systemic immune inflammation index</i> , platelet x neutrofil/rasio limfosit) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok CSFP dibandingkan kelompok kontrol ($409,7 \pm 17,7$ vs $396,7 \pm 12,7$, $p < 0,001$).

Rouzbahani, <i>et al</i> , Iran, 2021 ⁴	<i>Cross-sectional</i>	Semua pasien yang menjalani angiografi koroner di Imam Ali <i>Cardiovascular Hospital</i> , dalam waktu Maret 2017 hingga Maret 2019	Sebanyak 172 (1,43%) pasien dengan fenomena SCF diidentifikasi. Pasien dengan SCF lebih cenderung obesitas (27.58 ± 3.28 vs 24.12 ± 3.26 , $P < 0,001$), hiperlipidemia (44.2 vs 31.7 , $P < 0,001$), hipertensi (53.5 vs 39.1 , $P < 0,001$), dan perokok ($37,2$ vs $27,2$, $P = 0,006$).
Elamragy, <i>et al</i> , Mesir, 2019 ¹⁵	<i>Cross-sectional</i>	50 pasien pertama berturut-turut yang didiagnosis dengan CSF, dibandingkan dengan 50 pasien berturut-turut yang menunjukkan koroner normal	Faktor risiko tradisional (jenis kelamin laki-laki, merokok, kolesterol total, lipoprotein densitas rendah, dan trigliserida) lebih tinggi pada kelompok CSF. Skor depresi dan kecemasan juga lebih tinggi pada kelompok CSF.

Artikel pertama oleh Satiroglu, *et al* (2016) dari Jepang yang bertujuan untuk menganalisis tingkat urotensin II, hipertensi, dan faktor risiko aterosklerotik lainnya pada pasien dengan CSF. Penelitian ini menggunakan desain *case control* yaitu dengan membandingkan 14 pasien CSF dengan 29 pasien kontrol. Hasil penelitian yang diperoleh yaitu, konsentrasi urotensin II secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan SCF dibandingkan dengan kontrol ($711,0 \pm 19,4$ vs $701,5 \pm 27,2$ ng/mL, $p = 0,006$), serta terdapat korelasi positif antara SCF dan usia ($r = 0,476$, $p = 0,001$), BMI ($r = 0,404$, $p = 0,002$), konsentrasi urotensin II ($r = 0,422$, $p = 0,006$), dan hipertensi ($r = 0,594$, $p = 0,001$).⁷

Artikel kedua oleh Arbel, *et al* (2012) dari Israel, memiliki tujuan untuk mengetahui prevalensi dan penyebab CSF. Penelitian berdesain *case control* ini melakukan penelitian pada 114 pasien dengan ANCA (*angiographically normal coronary arteries*). Hasil yang didapatkan ialah tiga puluh sembilan (34%) pasien memiliki CSF. CF antarindividu bervariasi secara substansial di antara mereka (kisaran 10–143 frame/detik, rata-rata: 37 ± 22 frame/detik). Pada analisis multivariabel mengungkapkan bahwa merokok

saat ini adalah variabel yang paling signifikan terkait dengan SCF (rasio odds = 4,7, $p = 0,006$, CI 95% 1,6–13,3) dan kelompok CSF mencakup lebih banyak perokok (41% berbanding 15%, $p = 0,002$).⁸

Artikel ketiga oleh Metwally, *et al* (2020) dari Mesir yang memiliki tujuan untuk mengetahui hubungan resistensi insulin yang diukur dengan indeks IR (HOMA-IR) dengan *coronary slow flow* (CSF) yang diukur dengan TIMI *frame count*. Penelitian ini dilakukan dengan desain studi kohort pada 87 pasien terdaftar. Temuan terkait yang diperoleh ialah adanya korelasi positif yang sangat signifikan antara jumlah bingkai TIMI dan HOMA-IR ($r=0,43$, $P<0,001$); serta prediktor yang menambah signifikansi adalah usia >50 tahun, hipertensi, lingkaran pinggang tinggi, HDL <35, dan HOMA-IR.⁹

Artikel keempat oleh Mukhopadhyay, *et al* (2018) dari India yang bertujuan menganalisis faktor risiko dan profil angiografi CSF pada populasi India Utara. Penelitian ini menggunakan desain *case control* dengan membandingkan 40 pasien dengan CSF dan 40 pasien kontrol. Temuan yang diperoleh yaitu dari 40 pasien dengan CSF, 37 pasien (92,5%) adalah laki-laki. Sementara 20 pasien (50%)

mengalami angina stabil kronis, sisanya 20 (50%) mengalami sindrom koroner akut. Sebanyak 15 pasien (37,5%) dengan angina tidak stabil dan 5 (12,5%) dengan infark miokard non ST elevasi (NSTEMI). Pasien dengan CSF memiliki IMT yang lebih tinggi secara signifikan ($27,27 \pm 2,82$ vs $24,12 \pm 2,35$, $p < 0,001$), kadar fibrinogen tinggi ($398,48 \pm 120,96$ vs $331,55 \pm 162,6$, $p = 0,04$) dan perokok (24(60,0%) vs 14(35,0%), $p = 0,02$).¹⁰

Artikel kelima oleh Mareai, *et al* (2023) dari China yang bertujuan untuk mengevaluasi dampak CSF pada populasi MINOCA (*myocardial infarction with the non-obstructive coronary artery*). Penelitian berdesain *case control* ini melakukan penelitian pada 158 pasien MINOCA. Hasil yang diperoleh dari adalah terdapat 54 (34,2%) pasien memiliki CSF. Empat puluh insiden *major adverse cardiovascular events* (MACE) terjadi selama rata-rata 28 bulan masa tindak lanjut. Insiden

MACE lebih tinggi di antara pasien yang mengalami CSF daripada pasien dengan aliran koroner normal (35,2% vs 20,2%, $p = 0,040$).¹¹

Artikel keenam oleh Afsin, *et al* (2021) dari Turki yang bertujuan menyelidiki hubungan antara indeks aterogenik dan CSF. Penelitian dengan desain *case control* ini membandingkan 130 pasien dengan CSF yang didiagnosis berdasarkan *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-frame count* (TFC) dan 130 kontrol yang memiliki aliran koroner normal (NCF). Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa AIP (*Atherogenic Index of Plasma*), (OR, 5.463; 95% confidence interval [CI], 1.357–21.991; $p = 0.017$) dan CRI-II (OR, 1.624; 95% CI, 1.138–2.319; $p = 0.008$) adalah prediktor independen CSF.¹²

Artikel ketujuh oleh Zhu, *et al* (2019) dari China yang memiliki tujuan untuk mengeksplorasi fitur klinis, efek, faktor risiko, dan prognosis CSF. Penelitian ini menggunakan desain studi kohort pada 429 pasien yang memenuhi kriteria CSFP. Hasil temuan dari 429 pasien, 294 pasien berjenis kelamin laki-laki (68,5%) dan berusia antara 30 sampai 78 tahun (rata-rata 54 tahun). Dua ratus

pasien (46,6%) dari 429 pasien memiliki riwayat hipertensi, 72 (16,8%) menderita diabetes melitus, dan 222 (51,7%) menderita dislipidemia.¹³

Artikel kedelapan oleh Dai, *et al* (2022) dari China yang memiliki tujuan untuk mengetahui hubungan *systemic immune inflammation* (SII) dan CSFP. Desain penelitian ini adalah *case control* dimana membandingkan 89 pasien sebagai kelompok CSFP dan 167 pasien sebagai kelompok kontrol. Didapatkan hasil bahwa tingkat SII (*systemic immune inflammation index*, platelet x neutrofil/rasio limfosit) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok CSFP dibandingkan kelompok kontrol ($409,7 \pm 17,7$ vs $396,7 \pm 12,7$, $p < 0,001$).¹⁴

Artikel kesembilan oleh Rouzbahani, *et al* (2022) dari Iran yang bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan prediktor dari *slow flow coronary phenomenon* (CSFP). Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan sampel semua pasien yang menjalani angiografi koroner di Imam Ali *Cardiovascular Hospital* pada Maret 2017 hingga Maret 2019. Didapatkan hasil sebanyak 172 (1,43%) pasien CSFP teridentifikasi, serta pasien dengan CSFP lebih cenderung obesitas (27.58 ± 3.28 vs 24.12 ± 3.26 , $P < 0,001$), hiperlipidemia (44.2 vs 31.7 , $P < 0,001$), hipertensi (53.5 vs 39.1 , $P < 0,001$), dan perokok ($37,2$ vs $27,2$, $P = 0,006$).⁴

Artikel kesepuluh oleh Elamragy, *et al* (2019) dari Mesir yang memiliki tujuan untuk mengetahui hubungan gangguan kejiwaan dengan fenomena CSF. Desain penelitian ini adalah *cross-sectional* pada 50 pasien pertama berturut-turut yang didiagnosis CSF dengan *elective coronary angiography* (CAG), lalu dibandingkan dengan 50 pasien berturut-turut yang menunjukkan koroner normal. Didapatkan hasil faktor risiko tradisional (jenis kelamin laki-laki, merokok, kolesterol total, lipoprotein densitas rendah, dan trigliserida) lebih tinggi pada kelompok CSF, serta skor depresi dan kecemasan juga lebih tinggi pada kelompok CSF.¹⁵

4. Pembahasan

Dari 10 artikel yang dibahas, terdapat 3 artikel yang membahas mengenai kejadian terjadinya CSF, yaitu dari artikel Arbel, *et al* (2012), Mareai, *et al* (2023), dan Rouzbahani, *et al* (2021). Adapun dari ketiga artikel tersebut 2 berdesain *case control*, dengan hasil kejadian CSF 34% dan 34,2 % dari populasi yang diteliti, sedangkan 1 artikel berdesain *cross sectional* yang didapatkan 1,43% kejadian CSF yang teridentifikasi. Terdapat 9 artikel yang membahas mengenai faktor risiko atau prediktor dari terjadinya CSF, yaitu artikel dari Satiroglu, *et al* (2016), Arbel, *et al* (2012), Metwally, *et al* (2020), Mukhopadyay, *et al* (2018), Afsin, *et al* (2021), Zhu, *et al* (2019), Dai, *et al* (2022), Rouzbahani, *et al* (2021), dan Elamragy, *et al* (2019). Adapun beberapa faktor risiko atau prediktor terkait dengan terjadinya fenomena *coronary slow flow* (CSF) yaitu, BMI tinggi, lingkaran pinggang tinggi, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok dan jenis kelamin laki-laki, usia >50 tahun, tingkat SII (*systemic immune inflammation*), kadar urotensin II, dan faktor psikologis.

BMI dan lingkaran pinggang yang tinggi terkait dengan obesitas. Disfungsi endotel merupakan pusat patogenesis fenomena *coronary slow flow* (CSF), obesitas telah terbukti secara independen terkait dengan disfungsi endotel koroner dan sistemik. Disfungsi endotel pada obesitas dimediasi oleh sejumlah besar adipokin seperti visfatin, leptin, tumor necrosis factor alfa (TNF- α), dan interleukin-6 (IL-6) dengan induksi resistensi insulin. Obesitas dikaitkan dengan hipoadiponektinemia yang menghasilkan disfungsi endotel dengan menginduksi keadaan resisten insulin dan telah terbukti berhubungan dengan CSF.¹⁰ Hipertensi dan dislipidemia juga terkait dengan kejadian disfungsi endotel yang merupakan prediktor terjadinya CSF.⁴

Diabetes melitus dan resistensi insulin menjadi prediktor fenomena CSF karena resistensi insulin dikaitkan dengan perubahan fungsional pada trombosit yang memicu trombosis. Dalam kondisi resistensi insulin

akan terjadi penurunan sensitivitas trombosit terhadap efek antiagregasi insulin.¹⁶ Selain itu, penurunan produksi prostasiklin dan oksida nitrat oleh endotel vaskular pada pasien dengan resistensi insulin juga mendorong peningkatan aktivasi trombosit.¹⁷ Mekanisme lainnya adalah adanya peningkatan reaktivitas trombosit karena efek langsung hiperglikemia melalui efek osmotik pada trombosit.¹⁸

Merokok erat kaitannya dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular, yang mempengaruhi sirkulasi koroner dan perifer. Studi klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa baik paparan aktif atau paparan pasif dapat memicu disfungsi vasomotor, atherogenesis, dan trombosis di beberapa vaskular. Meskipun mekanisme yang tepat belum ditentukan, stres oksidatif yang dimediasi oleh radikal bebas memainkan peran sentral dalam penyakit atherotrombotik yang dimediasi rokok.¹⁹ Disfungsi endotel telah ditunjukkan pada arteri brakialis dan koroner pada perokok jangka panjang.⁸ CSFP lebih sering terjadi pada pria paruh baya dan tua (L:P, 2.2:1); beberapa penelitian menganggap laki-laki gender sebagai prediktor CSFP, sementara yang lain tidak menemukan hubungan antara jenis kelamin dan CSF.⁶

Inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan CSFP. Sitokin inflamasi adalah kelompok sitokin yang beragam, termasuk interleukin (IL), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan C-protein reaktif (CRP), yang memainkan peran penting dalam respon terhadap peradangan, yang merupakan faktor penyebab yang diketahui mendasari patogenesis dan perkembangan CSF.²⁰ Neutrofil dapat menginfiltrasi jaringan endotel dan melepaskan pro-oksidan dan pro-inflamasi mediator, yang pada gilirannya dapat membentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) dan mendorong pembentukan dan perkembangan plak aterosklerotik.¹⁴ Hal ini menjelaskan tingkat SII (*systemic immune inflammation*) juga salah satu prediktor kejadian CSF.

Urotensin II dapat menginduksi vasokonstriksi dan proliferasi sel otot polos

vaskular. Urotensin II disintesis dalam sel endotel, sel otot polos, dan makrofag dari lesi aterosklerotik. Stimulasi reseptor oleh urotensin II menyebabkan proliferasi sel otot endotel dan otot polos, pembentukan sel busa, dan kemotaksis melalui molekul adhesi sel vaskular-1 dan ekspresi molekul-1 adhesi antar sel.⁷

Hubungan antara kecemasan dan *coronary artery disease* (CAD) masih diperdebatkan. Kecemasan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian jantung mendadak dan CAD fatal dalam studi sebelumnya. Kejadian *major adverse cardiovascular events* (MACE) pada pasien dengan *generalized anxiety disorders* (GAD) daripada mereka yang tidak memiliki GAD.¹⁵

5. Kesimpulan

Angka kejadian *coronary slow flow* (CSF) cukup tinggi. Berbagai faktor risiko atau prediktor fenomena CSF terdapat faktor yang bisa diubah maupun yang tidak bisa diubah. Adapun beberapa faktor risiko atau prediktor terkait dengan terjadinya fenomena *coronary slow flow* (CSF) yaitu, BMI tinggi, lingkaran pinggang tinggi, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok dan jenis kelamin laki-laki, usia >50 tahun, tingkat SII (*systemic immune inflammation*), kadar urotensin II, dan faktor psikologis.

Daftar Pustaka

1. Chalikias G, Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology*. 2021;72(9):808–18.
2. Tanta Y, Ghanie A, Indrajaya T, Sukandi E, Saleh I, Maritska Z. The Application of Coronary Contrast Emptying Time in Diagnosing Coronary Slow Flow Phenomenon: A Serial Case Report. *Acta Med Indones*. 2022;54(4):621–5.
3. Aparicio A, Cuevas J, Morís C. Slow Coronary Blood Flow: Pathogenesis and Clinical Implications. *Eur Cardiol Rev*. 2022;
4. Rouzbahani M, Farajolahi S, Montazeri N, Janjani P, Salehi N, Rai A, et al. Prevalence and predictors of slow coronary flow phenomenon in Kermanshah province. *J Cardiovasc Thorac Res* [Internet]. 2021;13(1):37–42. Available from: <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2021.03>
5. Ghanie A, Partan RU, Indrajaya T, Ali Z, Saleh MI, Hidayat R. The effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in the coronary slow flow phenomenon at south sumatra, indonesia population. *Open Access Maced J MedSci*. 2020;8(A):225–30.
6. Zhu Q, Wang S, Huang X, Zhao C, Wang Y, Li X, et al. Understanding the Pathogenesis of Coronary Slow Flow: Recent Advances. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12.001>
7. Şatiroğlu Ö, Durakoğlugil ME, Çetin M, Çiçek Y, Erdoğan T, Duman H. The role of urotensin II and atherosclerotic risk factors in patients with slow coronary flow. *Interv Med Appl Sci*. 2016;8(4):158–63.
8. Arbel Y, Rind E, Banai S, Halkin A, Berliner S, Herz I, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;52(1):5–14.
9. Metwally YG, Sedrak HK, Shaltout IF. Coronary slow flow in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Egypt J Intern Med*. 2020;32(1):1–5.
10. Mukhopadhyay S, Kumar M, Yusuf J, Gupta VK, Tyagi S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. *Indian Heart J* [Internet]. 2018;70(3):405–9. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.09.001>
11. Mareai RM, Mohammed AQ, Zhang H, Liu L, Zhang W, Mohammed AA, et al. Prognostic implication of coronary slow flow assessed by cTFC in patients with myocardial infarction with Non-obstructive coronary arteries. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2022;108(December 2022):74–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.11.026>
 12. Afsin A, Kaya H, Suner A, Uzel KE, Bursa N, Hosoglu Y, et al. Plasma atherogenic indices are independent predictors of slow coronary flow. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2021;21(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02432-5>
 13. Zhu X, Shen H, Gao F, Wu S, Ma Q, Jia S, et al. Clinical Profile and Outcome in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019.
 14. Dai X tong, Kong T zhong, Zhang X jiao, Luan B, Wang Y, Hou A jie. Relationship between increased systemic immune-inflammation index and coronary slow flow phenomenon. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022;22(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02798-0>
 15. Elamragy AA, Abdelhalim AA, Arafa ME, Baghdady YM. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(9):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221918>
 16. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol*. 2005;28(3):145–8.
 17. Honing MLH, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ESG, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1998;14(3):241–9.
 18. Elsherbiny IA, Shoukry A, Tahlawi MAE. Mean platelet volume and its relation to insulin resistance in non-diabetic patients with slow coronary flow. *J Cardiol* [Internet]. 2012;59(2):176–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.11.009>
 19. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731–7.
 20. Zhu Q, Wang S, Huang X, Zhao C, Wang Y, Li X, et al. Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12>