

DISERTASI

**NILAI PREDIKTIF ELEKTROKARDIOGRAFI DAN
ALDOSTERON SERUM DALAM DIAGNOSIS FENOMENA
ALIRAN LAMBAT KORONER DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**



Erwin Sukandi

NIM 04013681924005

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2024

HALAMAN PENGESAHAN

**NILAI PREDIKTIF ELEKTROKARDIOGRAFI DAN ALDOSTERON SERUM
DALAM DIAGNOSIS FENOMENA ALIRAN LAMBAT KORONER
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

LAPORAN AKHIR DISERTASI
Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:
ERWIN SUKANDI
NIM 04013681924005

Promotor

Palembang, 29 Juli 2024
Kopromotor I



Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD, KKV,
FINASIM
NIP 196402021989031006

Kopromotor II



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S.

NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

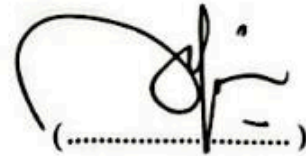
Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul "NILAI PREDIKTIF ELEKTROKARDIOGRAFI DAN ALDOSTERON SERUM DALAM DIAGNOSIS FENOMENA ALIRAN LAMBAT KORONER DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Sidang Tertutup Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Juli 2024

Palembang, 29 Juli 2024

Tim Penguji Disertasi,

Ketua

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001



(.....)

Anggota

Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



(.....)

Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD, KKV, FINASIM
NIP 196402021989031006



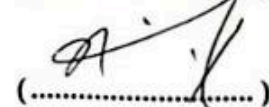
(.....)

Dr. dr. Muhammad Diah, Sp.PD, KKV, FINASIM
NIP 196202061989101001



(.....)

Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, KGH, FINASIM
NIP 196100219421198710



(.....)

Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, KR, M.Kes,
FINASIM
NIP 197207172008012007



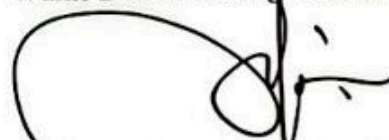
(.....)

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S.
NIP 196112091992031003

Wakil Dekan Bidang Akademik,



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Erwin Sukandi

NIM : 04013681924005

Judul : " Nilai prediktif elektrokardiografi dan aldosteron serum dalam diagnosis fenomena aliran lambat koroner di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang"

Menyatakan bahwa disertasi saya merupakan hasil karya saya sendiri didampingi Tim Pembimbing/Promotor dan Kopromotor dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur jiplakan/*plagiat* dalam disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 29 Juli 2024



Erwin Sukandi

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Erwin Sukandi

NIM : 04013681924005

Judul : " Nilai prediktif elektrokardiografi dan aldosteron serum dalam diagnosis fenomena aliran lambat koroner di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang"

Memberikan izin kepada Pembimbing/Promotor dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing/Promotor sebagai Penulis Korespondensi (*Corresponding Author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dengan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 29 Juli 2024



Erwin Sukandi
NIM 04013681924005

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Robbil 'alamin segala puji dan syukur kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala atas segala rahmat, nikmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini untuk memenuhi syarat memperoleh gelar doktor di Program Studi Sains Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini, izinkan penulis untuk menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Rektor Universitas Sriwijaya, **Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **dr. Syarif Husin, M.S.** beserta jajaran dekanat atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada Direktur Utama Rumah Sakit Mohammad Hoesin dan jajaran direksi yang telah memberikan izin kepada penulis sehingga dapat mejalani pendidikan doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada Yth. Prof. dr. **Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park., Ph.D.**, Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sebelumnya, yang telah banyak memberikan motivasi, bimbingan, arahan dan kemudahan selama Penulis menjalani Pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada Yth. Prof. Dr. dr Mgs. M. **Irsan Saleh, M.Biomed.**, Promotor yang juga sebagai Wakil Dekan II, Dr. dr. **Taufik Indrajaya, Sp.PD, K-KV, FINASIM**, Kopromotor I sekaligus Ketua Bagian Penyakit Dalam RSUP Mohammad Hoesin dan senior di Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri, Prof. dr. **Irfannuddin, SpKO, MPd.Ked**, Kopromotor II, Dr. dr. **Zulkhair Ali, Sp.PD, K-GH FINASIM**, tim Penguji I sekaligus Ketua KSM Penyakit Dalam RSUP Mohammad Hoesin, Prof Dr. dr. **Radiyah U Partan,**

Sp.PD, K-R, M.Kes, FINASIM sebagai penguji II , yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan arahan selama Penulis menjalani Pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya Penulis ucapkan kepada Penguji Eksternal Dr. dr. **Muhammad Diah**, Sp.PD, K-KV, FCIC, FINASIM, Divisi Kardiovaskular Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, atas bimbingan, motivasi dan arahan yang diberikan selama Penulis menjalani Pendidikan.

Ucapan terima kasih kepada para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianya, dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD (Alm), dr. H. **Ardaya**, SpPD, K-GH, Prof. dr. **Akmal Sya'roni**, Sp.PD, KPTI, FINASIM (Alm), dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM, dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD (Alm), dan dr. **F. Hadi Halim**, SpPD, K-P atas semua jasa, sumbangsih dan ilmu pengetahuan yang diberikan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam sehingga bisa seperti sekarang ini.

Ucapan terima kasih yang mendalam Penulis ucapkan kepada Para Guru Besar di Bagian/ KSM Penyakit Dalam FK Unsri/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang: Prof dr. **Ali Ghanie**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, Sp.PD, K-AI, FINASIM, Prof. dr. **Hermansyah**, Sp.PD, K-R, FINASIM, yang telah banyak membimbing dan memberikan dorongan semangat kepada Penulis untuk menyelesaikan pendidikan. Terima kasih yang mendalam juga Penulis ucapkan kepada dr. A. **Fuad Bakry**, Sp.PD, K-GEH, FINASIM, dr. **Ian Effendy**, Sp.PD, K-GH, FINASIM, dr. **Syadra Bardiman**, Sp.PD, K-GEH, FINASIM, dr. **Alwi Shahab**, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, dr. **Ahmad Rasyid**, Sp.PD, K-P, FINASIM, Dr. dr. **Joni Anwar**, Sp.P, dr. **Mediarty**, Sp.PD, K-HOM, FINASIM, Dr. dr. **Yenny Dian Andayani**, Sp.PD, K-HOM, dr. **Zen Ahmad**, Sp.PD, K-P, FINASIM, dr. **Norman Djamaludin**, Sp.PD, K-HOM, FINASIM, dr. **Suyata**, Sp.PD, K-GEH, FINSIM, dr. **Nova Kurniati**, Sp.PD, K-AI, FINASIM, dr. **Syamsu Indra**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, MARS, Ph.D, dr. **Ferry Usnizar**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, dr. **Rukiah Chodilawati**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, dr. **Erwin Azmar**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, dr. **Imran**, Sp.PD, K-KV, FINASIM, dr.

Yudhie Tanta, Sp.PD, K-KV, FINASIM serta para teman sejawat di KSM/Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin yang tidak dapat Penulis sebutkan satu-persatu atas support, doa dan kerjasama yang diberikan selama Penulis menyelesaikan Pendidikan.

Teman-teman seangkatan saat memulai Pendidikan doctoral, Dr. dr. **Ria Nova**, Sp.A(K), Dr. dr. **Nuswil Bernolian**, Sp.OG, (K) KFM, MARS, Dr. dr. **Patiyus Agustiansyah**, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, Dr. dr. **Yulianto Kusnadi**, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, Dr. dr. **Alexander Edo Tondas**, Sp.JP (K), FIHA, dr. **Firmansyah Basyir**, Sp.OG, Subsp. Obginsos, MARS, yang selalu saling memberikan semangat, dorongan dan motivasi selama bersama-sama menjalani Pendidikan, Dr. dr. **Yenny Dian Andayani**, Sp.PD, K-HOM, FINASIM, yang telah lebih dahulu menyelesaikan pendidikan doktor, yang selalu mendorong, mengingatkan dan memberikan semangat kepada Penulis untuk segera menyelesaikan Pendidikan.

Para Peserta didik baik PPDS-1 maupun PPDS-2 Ilmu Penyakit Dalam, terutama yang menjadi anggota tim penelitian (dr. **Singgih Kusuma**, dr. **Eddy Yuristo** dan dr. **Fadhyl Zuhry Lubis**), terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya dalam menyelesaikan penelitian ini. Penghargaan dan terima kasih Penulis ucapkan kepada Kepala Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. **Soilia Fertilita**, M.Imun, dan Teknisi Laboratorium, **Maisa Pusrita**, ST dan **Laila Wardani Hasanah**, ST, yang telah membantu menyelesaikan pemeriksaan kadar aldosteron serum pada penelitian ini.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada rekan-rekan *scrub nurse* laboratorium kateterisasi jantung Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang yang telah membantu melakukan kerjasama dalam pemeriksaan elektrokardiografi dan angiografi koroner sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Terakhir, Penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada keluarga besar, khususnya Ayahanda **Sukandi Wahid**, Ibunda **Karniah** (Almh), Ayahanda **Hudaiwi Agus Astro** (Alm), Ibunda **Makkiah**, Istri tercinta dr. **Melyana Herisya Astro**, anak-anakku dr. **Elzan Zulqad Maulana** dan **Elsabrina**

Madinazahra, S.Psi., kakakku **Erawan**, S.E., MPhR., adik-adikku **Anthon Tirtonady**, S.Si, dr. **Maghdalena**, M.Sc., Sp.PD, FINASIM, **Suheery**, S. Kom, **Andy Jackson**, S.T., atas doa, dukungan, kesabaran dan kasih sayang selama Penulis menjalani pendidikan hingga saat ini.

Akhir kata, semoga semua bantuan, doa dan dorongan semangat kepada Penulis akan menjadi amal soleh dengan imbalan yang berlipat ganda dari Allah S.W.T. Aamiin Ya Robbal ‘alamiin.

Palembang, Juli 2024

Penulis

ABSTRAK

Nilai Prediktif Elektrokardiografi dan Aldosteron Serum dalam Diagnosis Fenomena Aliran Lambat Koroner di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Pendahuluan. Fenomena aliran lambat koroner (CSFP) merupakan kondisi klinis yang penting namun seringkali sulit didiagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai karakteristik elektrokardiografi dan kadar aldosteron serum pada pasien CSFP dibandingkan dengan pasien aliran koroner normal (CNF) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode Penelitian: Penelitian ini dilakukan pada tahun 1 Januari – 30 Juni 2024 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pasien yang menjalani angiografi koroner elektif dan memenuhi kriteria diagnosis CSFP berdasarkan kriteria Gibson. Pemeriksaan EKG dilakukan oleh perawat terlatih menggunakan mesin EKG *Cardico 306* dengan perangkat lunak EKG yang sudah terkalibrasi. Pemeriksaan EKG yang dilakukan meliputi analisis karakteristik EKG (dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval Tpuncak-Takhir, dan QRS terfragmentasi). Pengukuran kadar aldosteron serum menggunakan metode ELISA.

Hasil Penelitian: Pada penelitian, didapatkan 58 subyek penelitian dengan 41 pasien mengalami CSFP. Hasil penelitian menunjukkan bahwa durasi dispersi defleksi intrinsikoid QRS dan durasi Tpuncak-Takhir lebih lama secara signifikan antar kedua kelompok (34 ms vs. 25 ms, $p=0.0242$ dan 100 ms vs. 84.82 ms, $p=0.0172$). QRS terfragmentasi ditemukan pada 80.5% pasien CSFP dibandingkan 41.2% pada pasien CNF ($p=0.0033$). Kadar aldosteron serum juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien CSFP dibandingkan CNF (152.83 ng/dL vs. 34.89 ng/dL, $p=0.002$). Namun, tidak ada perbedaan signifikan pada durasi dispersi gelombang P dan durasi dispersi interval QT antara kedua kelompok. Nilai prediksi model skoring paramater EKG dan aldosteron menunjukkan nilai diagnostik yang bermakna dengan $AUC=0,943$.

Simpulan: Pada penelitian ini terdapat perbedaan bermakna durasi dispersi defleksi intrinsikoid QRS, durasi Tpucak-Takhir, proporsi QRS terfragmentasi, dan kadar aldosteron serum pada kelompok CSFP dan CNF. Karakteristik EKG dan kadar aldosteron serum menunjukkan nilai prediktif yang signifikan dalam diagnosis CSFP.

Kata Kunci: Elektrokardiografi, Aldosteron Serum, Fenomena Aliran Lambat Koroner, Diagnostik.

ABSTRACT

Predictive Value of Electrocardiography and Serum Aldosterone in the Diagnosis of Coronary Slow Flow Phenomenon at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang

Introduction: *The coronary slow flow phenomenon (CSFP) is a clinically significant condition that is often difficult to diagnose. This study aims to determine the value of electrocardiographic characteristics and serum aldosterone levels in patients with CSFP compared to those with normal coronary flow (CNF) at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang.*

Methods: *This study was conducted from January 1 to June 30, 2024, at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang. Patients who underwent elective coronary angiography and met the diagnostic criteria for CSFP based on Gibson's criteria were included. ECG examinations were performed by trained nurses using a Cardico 306 ECG machine with calibrated ECG software. The ECG parameters analyzed included P wave dispersion, QT interval dispersion, QRS intrinsic deflection duration, Tpeak-Takhir interval, and fragmented QRS. Serum aldosterone levels were measured using the ELISA method.*

Results: *The study included 58 subjects, with 41 patients diagnosed with CSFP. The results showed that the duration of QRS intrinsic deflection dispersion and Tpeak-Tend interval were significantly longer in the CSFP group compared to the CNF group (34 ms vs. 25 ms, $p=0.0242$ and 100 ms vs. 84.82 ms, $p=0.0172$, respectively). Fragmented QRS was found in 80.5% of CSFP patients compared to 41.2% of CNF patients ($p=0.0033$). Serum aldosterone levels were also significantly higher in CSFP patients compared to CNF patients (152.83 ng/dL vs. 34.89 ng/dL, $p=0.002$). However, there were no significant differences in P wave dispersion and QT interval dispersion between the two groups. The predictive value of the ECG and aldosterone parameters scoring model showed significant diagnostic value with an AUC of 0.943.*

Conclusion: *There are significant differences in the duration of QRS intrinsic deflection dispersion, Tpeak-Tend interval, the proportion of fragmented QRS, and serum aldosterone levels between the CSFP and CNF groups. ECG characteristics and serum aldosterone levels demonstrate significant predictive value in the diagnosis of CSFP.*

Keywords: *Electrocardiography, Serum Aldosterone, Coronary Slow Flow Phenomenon, Diagnostic*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Hipotesis Penelitian.....	4
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan umum	4
1.4.2 Tujuan khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat klinis.....	5
1.5.2 Manfaat akademis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Epidemiologi Fenomena Aliran Lambar Koroner (CSFP)	6
2.2. Patofisiologi CSFP	6
2.2.1. Kelainan Mikrovaskuler	7
2.2.2. Disfungsi Endotel	8
2.2.3. Aterosklerosis Subklinis	9
2.2.4. Inflamasi	9
2.2.5. Faktor Anatomi.....	11
2.3. Hubungan merokok, Dislipidemia, dan Diabetes dengan CSFP.....	11
2.4. Angiografi Koroner dan Diagnosis CSFP	11

2.5. Manajemen CSFP	12
2.6. Hubungan antara Karakteristik EKG dan CSFP	14
2.6.1. Pengaruh Kondisi Iskemik pada Depolarisasi dan Depolarisasi Miokardium	14
2.6.2. EKG pada Fenomena Aliran Lambat Koroner.....	16
a. Dispersi gelombang P	16
b. Dispersi Interval QT	17
c. Durasi Defleksi Intrinsikoid QRS.....	19
d. Durasi Tpuncak-Takhir.....	20
e. Kompleks QRS terfragmentasi.....	22
2.7. Biomarker Fibrosis Miokard Pasien Dengan CSFP	22
2.7.1. Fibrosis Miokard	22
2.7.2. Peran Fibrosis Miokardium pada Patofisiologi Fenomena Aliran Lambat Koroner	23
2.7.3. Hubungan Sistem Renin Angiotensin Aldosteron dan Fibrosis Miokardium	27
2.7.4. Aldosteron serum sebagai Marker Fibrosis Miokardium Reaktif	29
2.7.5. Peran Aldosteron dalam Fibrosis Miokardium	30
2.7.6. Peran Aldosteron pada Disfungsi Endotel.....	31
2.7.7. Pengaruh Aldosteron pada Tonus Vaskular	32
2.7.8. Pengaruh Aldosteron pada Inflamasi Vaskular	33
2.7.9. Pengaruh Aldosteron pada Remodeling Vaskular.....	34
2.7.10 Pengaruh Aldosteron pada Arteriosklerosis Dini	35
2.8. Kerangka Teori.....	36
2.9. Kerangka Konsep	37
BAB III METODOLOGI	38
3.1. Rancangan Penelitian	38
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	38
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	38
3.3.1. Populasi Penelitian.....	38

3.3.2.	Sampel Penelitian.....	38
3.3.3.	Besar Sampel.....	38
3.3.4.	Teknik sampling.....	39
3.4.	Kriteria Pemilihan sampel.....	39
3.4.1.	Kriteria Penyertaan.....	39
3.4.2.	Kriteria Penolakan.....	39
3.4.3.	Variabel Penelitian.....	40
3.5.	Definisi Operasional.....	41
3.6.	Prosedur Penelitian.....	43
3.6.1.	Prosedur Pemeriksaan EKG.....	43
3.6.2.	Prosedur Pemeriksaan Ekokardiografi.....	44
3.6.3.	Prosedur Pemeriksaan Aldosteron serum.....	44
3.6.4.	Pemeriksaan TFC dan Penegakan Diagnosis CSFP.....	46
3.7.	Analisa Statistik.....	46
3.8.	Alur Penelitian.....	47
BAB IV	HASIL PENELITIAN.....	48
4.1.	<i>TIMI Frame Count</i> (TFC) pada Tiga Cabang Arteri Koroner Epikardial pada Pasien dengan CSFP dan CNF.....	50
4.2.	Karakteristik Elektrokardiografi pada Pasien dengan CSFP dan CNFF.....	52
4.3.	Kadar Aldosteron Serum pada Pasien dengan CSFP dan CNF.....	54
4.4.	Nilai Prediksi Aldosteron dan Elektrokardiografi pada CSFP.....	55
BAB V	PEMBAHASAN.....	60
5.1	<i>TIMI Frame Count</i> (TFC) pada Tiga Cabang Arteri Koroner Epikardial pada Pasien dengan CSFP dan CNF.....	61
5.2.	Karakteristik Elektrokardiografi pada Pasien dengan CSFP dan CNFF.....	62
5.3.	Kadar Aldosteron Serum pada Pasien dengan CSFP dan CNF.....	66
5.4.	Keterbatasan Penelitian.....	67
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN.....	69
6.1	Simpulan.....	69

6.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70
LAMPIRAN.....	xvi

DAFTAR SINGKATAN

CSFP	: <i>Coronary Slow Flow Phenomenon</i>
DT	: <i>Deceleration Time</i>
E/A	: Rasio velositas E/velositas A
E/E'	: Rasio velositas E/velositas E'
IVCT	: <i>Isovolemic Contraction Time</i>
IVRT	: <i>Isovolemic Relaxation Time</i>
IVS	: <i>Interventricular Septal Thickness</i>
IVUS	: <i>Intravascular Ultrasound</i>
LAD	: <i>Left Anterior Descending Artery</i>
LCX	: <i>Left Circumflex Artery</i>
LVEDD	: <i>Left Ventricular End Diastolic Diameter</i>
LVESD	: <i>Left Ventricular End Systolic Diameter</i>
LVEF	: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
LVM	: <i>Left Ventricular Mass</i>
LVMi	: <i>Left Ventricular Mass Index</i>
PICP	: <i>Procollagen I C-terminal Propeptide</i>
PIIINP	: <i>Procollagen III N-terminal Propeptide</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PW	: <i>Posterior Wall Thickness</i>
RCA	: <i>Right Coronary Artery</i>
SKA	: Sindroma Koroner Akut
TIMI	: <i>The Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TFC	: <i>The Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pre-arteriole dan Arteriol serta Faktor yang Mempengaruhi Dilatasi dan Konstriksi	7
Gambar 2. Gambaran Perbedaan Pembuluh Darah Kecil Jantung	8
Gambar 3. TIMI <i>Frame Count</i>	12
Gambar 4. Fase-Fase Potensial Aksi Miokardium	15
Gambar 5. Panjang (durasi) Gelombang P	17
Gambar 6. Interval (durasi) Interval QT	18
Gambar 7. Interval (durasi) Defleksi Intrinsikoid QRS	20
Gambar 8. Interval (durasi) $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$	21
Gambar 9. QRS Terfragmentasi	22
Gambar 10. Perbandingan Aktivitas Fibroblast dan Miofibroblast pada Miosit dan Matriks Ekstraseluler Miokardium	24
Gambar 11. Jaringan miokardium	24
Gambar 12. Proses fibrosis miokardium pada penyakit jantung non iskemik	25
Gambar 13. Dua tipe fibrosis miokardium, <i>replacement fibrosis</i> dan fibrosis reaktif	26
Gambar 14. Diagram hubungan sitokin-sitokin profibrotik dengan angiotensin II pada proses fibrosis miokardium	28
Gambar 15. Kerangka Teori	36
Gambar 16. Kerangka Konsep	37
Gambar 17. Alur Penelitian	47
Gambar 18. Perbedaan Nilai TIMI Frame Count (TFC) pada Arteri Anterior Descendens (LAD), Arteri Sirkumfleksi (LCx), dan Arteri Koroner Kanan (RCA)	51
Gambar 19. Perbedaan Parameter Elektrokardiografi pada Pasien dengan CSFP dan CNF	53
Gambar 20. Perbedaan kadar Aldosteron Serum pada Pasien CSFP dan CNF	54
Gambar 21. Kurva Receiver Operating Characteristics untuk Aldosteron dan Parameter EKG	57
Gambar 21. Kurva Receiver Operating Characteristics untuk Skoring CSFP	59

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	49
Tabel 4.2 Karakteristik Angiografi Koroner Subjek Penelitian.....	50
Tabel 4.3 Karakteristik Elektrokardiografi Subjek Penelitian	52
Tabel 4.4 Kadar Aldosteron pada Subjek Penelitian	54
Tabel 4.5 Nilai Prediksi Aldosteron dan Karakteristik EKG dalam CSFP.....	55
Tabel 4.6 Analisis Bivariat dan Multivariat Prediktor CSFP pada Pasien Stenosis <40% pada Angiografi	57
Tabel 4.7 Skoring Prediktor CSFP Berdasarkan Pemeriksaan EKG dan Aldosteron.....	58

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Fenomena aliran lambat koroner atau *coronary slow flow phenomenon* (CSFP) dikemukakan pertama kali oleh Tambe pada Tahun 1972,¹ ditandai dengan lambatnya aliran kontras pada satu atau lebih pembuluh darah koroner epikard tanpa adanya bukti stenosis pembuluh koroner selama prosedur angiografi koroner. CSFP mempunyai gejala klinis yang sama dengan penyakit jantung koroner lainnya, yaitu nyeri dada tipikal, pada saat aktifitas maupun saat istirahat. Sekitar 80% dari pasien mengalami keluhan yang berulang dengan angka rehospitalisasi sekitar 20% dalam rentang waktu pengamatan 2 tahun.² Manifestasi klinis CSFP meningkatkan angka morbiditas yang serius berupa sindroma koroner akut (SKA). CSFP cukup sering ditemukan pada saat angiografi elektif dengan angka kejadian berkisar 7%, dan terhitung sekitar 4% dari kasus angina tidak stabil yang masuk rumah sakit.^{1,3}

Diagnosis CSFP ditegakkan dengan angiografi koroner ditandai dengan adanya aliran kontras yang lambat yang dapat dihitung menggunakan TIMI (*The Thrombolysis in Myocardial Infarction*) *Frame Count*, TFC. Metode koreksi TFC pertama kali oleh diperkenalkan oleh Gibson pada Tahun 1996.⁴ Untuk menghitung TFC, frame pertama dimulai saat kontras mengisi penuh ostial koroner dan frame terakhir pada saat kontras mencapai ujung pembuluh darah. Pasien dikatakan CSFP bila jumlah frame > 27 pada satu atau lebih pembuluh darah koroner.⁴ Metode Gibson ini sudah banyak dipakai di dalam penelitian lebih dari 20 tahun.

Saat ini pemeriksaan angiografi koroner masih merupakan satu-satunya cara yang efektif untuk mendeteksi CSFP. Prosedur ini merupakan pemeriksaan invasif dengan biaya tinggi dan risiko alergi terhadap kontras. Prosedur ini juga hanya dapat dilakukan pada fasilitas tertentu pada rumah sakit di kota-kota besar dan hanya dapat dilakukan kardiolog intervensi, sehingga dibutuhkan pemeriksaan alternatif yang murah, sederhana, dan layak untuk mendiagnosis CSFP pada tahap awal. Pemeriksaan non invasif menggunakan alat elektrokardiografi (EKG) sudah lama dipakai dalam

membedakan pasien normal dan pasien dengan sindroma koroner akut seperti angina pektoris stabil, NSTEMI dan STEMI dengan karakteristik yang jelas. Namun penelitian yang menilai karakteristik EKG dalam membuat diagnosis awal CSFP masih terbatas. Penting diketahui karakteristik EKG pasien dengan nyeri dada untuk mendiagnosis CSFP pada tahap lebih awal sehingga selanjutnya tidak diperlukan pemeriksaan angiografi koroner. Oleh karena alat EKG sudah tersebar luas di fasilitas kesehatan tingkat pertama dan seluruh rumah sakit daerah, maka penting diketahui kriteria EKG untuk menegakkan diagnosis pasien CSFP sehingga memudahkan dokter layanan primer dalam membedakan CSFP dari pasien normal dan pasien dengan penyakit jantung koroner aterosklerotik.

Beberapa peneliti telah melihat beberapa karakteristik EKG dihubungkan dengan CSFP, diantaranya dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi. *Eshraghi* dan kawan-kawan dalam penelitiannya mendapatkan dispersi gelombang P dan dispersi interval QT lebih panjang secara bermakna pada kelompok CSFP dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵ *Seyis*, juga mendapatkan dispersi gelombang P dan durasi defleksi intrinsikoid QRS lebih panjang secara bermakna pada kelompok CSFP dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁶ *Zehir* dan kawan-kawan, serta *Tenekecioglu* dan kawan-kawan menemukan pemanjangan interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$ dan interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}/QT$ pada pasien-pasien dengan CSFP dibandingkan dengan pasien dengan normal arteri koronaria.^{7,8} *Yilmaz* dan kawan-kawan dalam studinya menemukan keberadaan QRS terfragmentasi pada pasien CSFP lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien dengan angiografi normal dan tanpa aliran lambat koroner.⁹ Temuan EKG yang khas pada pasien CSFP dicurigai sebagai akibat dari iskemia atau fibrosis miokardium.

Patogenesis iskemia dan fibrosis pada CSFP masih belum jelas, namun diduga multifaktorial akibat abnormalitas morfologi pembuluh darah seperti penebalan fibromuskuler, hipertrofi miofibril, aterosklerosis tersembunyi, disfungsi endotel, dan kompresi dari struktur ekstravaskular pada jaringan mikrovaskular miokard.¹⁰ Sebagian besar bukti menunjukkan peran penting inflamasi dalam patogenesis CSFP.¹¹⁻¹⁴ Banyak mediator dan penanda inflamasi telah dilaporkan terkait dengan kondisi ini, yang

menunjukkan adanya proses proinflamasi sebagai penyebab maupun sebagai akibat antara dari fenomena tersebut.^{15,16}

Kompresi oleh struktur ekstraseluler sendiri dapat dikarenakan hipertrofi miokardium atau akumulasi matriks ekstraseluler seperti pada fibrosis miokardium. Deteksi fibrosis miokardium pada CSFP sendiri akan bermanfaat dalam memahami patogenesis fenomena ini lebih lanjut, serta dalam menentukan terapi yang dapat digunakan. Pemeriksaan biopsi merupakan pemeriksaan baku emas untuk menilai fibrosis miokardium. Namun penggunaan biopsi dan MRI jantung belum dapat diaplikasikan secara luas. Pemeriksaan kadar suatu biomarker fibrosis jantung menjadi alternatif dalam menilai adanya suatu proses fibrosis miokardium. Selain itu, fibrosis jantung tahap lanjut dapat menyebabkan perubahan struktur yang menyebabkan kekakuan yang menyebabkan gangguan fungsi diastolik yang dapat diukur oleh ekokardiografi.

Peningkatan aktivitas sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) telah diketahui memiliki efek pada kekakuan ventrikel, fibrosis miokardium dan kekakuan arterial.¹⁷ Peran fibrosis miokardium dan disfungsi endotel dalam patogenesis CSFP dibahas pada telaah oleh *Aparicio* berdasarkan studi-studi terdahulu yang menganalisis perbedaan kadar penanda laboratorium disfungsi endotel dan parameter pencitraan pada *magnetic resonance imaging* dan ekokardiografi dari fibrosis miokardium.¹⁸ *Candemir* dan kawan-kawan, melakukan pemeriksaan MRI jantung dengan prosedur *late gadolinium enhancement* mendapatkan angka fibrosis miokardium pada kelompok CSFP lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa CSFP.¹⁹ *Kagiyama* mengemukakan bahwa fibrosis miokardium dapat di-induksi oleh aldosteron dengan kerja yang independen dari aktivitas angiotensin II.²⁰ Telaah *Buffolo* melaporkan bahwa fibrosis miokardium yang diinduksi aldosteron dimediasi oleh dua mekanisme: inflamasi perivaskular-interstisial dan perubahan langsung terhadap deposisi matriks ekstraseluler.²¹ Sementara, studi *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa fibrosis miokardium dapat disebabkan oleh pemberian aldosteron intravena melalui mekanisme proliferasi cardiomyofibroblas dan stimulasi sintesis kolagen pada fibroblas.²² Namun, penelitian terpublikasi yang menganalisis tentang peran aldosteron pada pasien CSFP masih terbatas.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk mengetahui gambaran karakteristik EKG seperti dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi dalam diagnosis CSFP serta kadar aldosteron pada CSFP guna mengetahui kejadian fibrosis miokardium pada pasien CSFP.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan bermakna nilai karakteristik EKG (dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi) dan kadar aldosteron serum antara pasien CSFP dengan pasien aliran koroner normal di RSMH Palembang.

1.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan bermakna nilai karakteristik EKG (dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi) dan kadar aldosteron serum antara pasien CSFP dengan pasien aliran koroner normal di RSMH Palembang.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui nilai karakteristik EKG (dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi) dan kadar aldosteron serum antara pasien CSFP dengan pasien aliran koroner normal di RSMH Palembang di RSMH Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung *TIMI frame count* pada tiga cabang arteri koroner epikardial pada pasien dengan CSFP dan pasien dengan aliran koroner normal di RSMH Palembang.
2. Mengukur dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi pada pasien dengan CSFP dan pasien dengan aliran koroner normal di RSMH Palembang.

3. Mengetahui hubungan antara dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi pada pasien dengan CSFP dan pasien dengan aliran koroner normal di RSMH Palembang.
4. Mengukur kadar aldosteron serum pada pasien dengan CSFP dan pasien dengan aliran koroner normal di RSMH Palembang.
5. Mengetahui hubungan antara kadar aldosteron serum pasien dengan CSFP dan pasien dengan aliran koroner normal di RSMH Palembang.
6. Menganalisis nilai prediksi dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, QRS terfragmentasi, dan kadar aldosteron serum pada kejadian CSFP di RSMH Palembang.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat Akademis

1. Memberikan kontribusi ilmiah dan sumbangan data mengenai karakteristik EKG nilai karakteristik EKG (dispersi gelombang P, dispersi interval QT, defleksi intrinsikoid QRS, interval $T_{\text{puncak}}-T_{\text{akhir}}$, dan QRS terfragmentasi) pada pasien dengan CSFP di RSMH Palembang.
2. Memberikan kontribusi ilmiah dan sumbangan data kadar aldosteron serum pada pasien dengan CSFP di RSMH Palembang

1.5.2 Manfaat Klinis

1. Dapat menjadi dasar diagnostik non invasif CSFP yang dapat dijangkau oleh semua pusat pelayanan kesehatan.
2. Dapat menghindari tindakan diagnostik invasif yang berbiaya mahal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *American Heart Journal*. Published online 1972. doi:10.1016/0002-8703(72)90307-9
2. Beltrame J, Ganz P. The coronary slow flow phenomenon. *Chest Pain with Normal Coronary Arteries: A Multidisciplinary Approach*. 2013;9781447148(1):101-117. doi:10.1007/978-1-4471-4838-8_10
3. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1996;37(4):375-381. doi:10.1002/(SICI)1097-0304(199604)37:4<375::AID-CCD7>3.0.CO;2-8
4. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI Frame Count. *Circulation*. 1996;93(5):879-888. doi:10.1161/01.cir.93.5.879
5. Eshraghi A, Hoseinjani E, Jalalyazdi M, Vojdanparast M, Jafarzadeh-Esfehani R. QT interval and P wave dispersion in slow coronary flow phenomenon. *ARYA Atherosclerosis*. 2018;14(5):212-217. doi:10.22122/arya.v14i5.1599
6. Seyis S. Effect of coronary slow flow on intrinsicoid deflection of QRS complex. *Cardiology Research and Practice*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/2451581
7. Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kıırma C. Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2015;15(6):463-467. doi:10.5152/akd.2014.5503
8. Tenekecioglu E, Karaagac K, Yontar OC, et al. Evaluation of Tp-Te interval and Tp-Te/Qt ratio in patients with coronary slow flow Tp-Te/Qt ratio and coronary slow flow. *Eurasian Journal of Medicine*. 2015;47(2):104-108. doi:10.5152/eurasianjmed.2015.72
9. Yilmaz H, Gungor B, Kemaloglu T, et al. The presence of fragmented QRS on 12-lead ECG in patients with coronary slow flow. *Kardiologia Polska*. 2014;72(1):14-19. doi:10.5603/KP.2013.0181
10. Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2011;1(1):37-43. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2011.10.01
11. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *American Heart Journal*. 2003;146(1):84-90. doi:10.1016/S0002-8703(03)00124-8
12. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *International Journal of Cardiology*. 2005;101(1):143-145. doi:10.1016/j.ijcard.2004.01.030

13. Ata Bolayir H. Patients with Normal Coronary Arteries Via Angiography: The Relationship Between Slow Coronary Flow and Serglycin. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2018;02(04). doi:10.26502/fccm.92920042
14. Gazi E, Temiz A, Altun B, et al. Endothelial function and germ-line ACE I/D, eNOS and PAI-1 gene profiles in patients with coronary slow flow in the Canakkale population: Multiple thrombophilic gene profiles in coronary slow flow. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2014;25(1):9-14. doi:10.5830/cvja-2013-083
15. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *International Journal of Cardiology*. 2006;108(2):224-230. doi:10.1016/j.ijcard.2005.05.008
16. Kopetz V, Kennedy J, Heresztyn T, Stafford I, Willoughby SR, Beltrame JF. Endothelial function, oxidative stress and inflammatory studies in chronic coronary slow flow phenomenon patients. *Cardiology*. 2012;121(3):197-203. doi:10.1159/000336948
17. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. *Hypertension*. 2018;72(3):537-548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065
18. Aparicio A, Cuevas J, Morís C, Martín M. Slow Coronary Blood Flow: Pathogenesis and Clinical Implications. *Eur Cardiol*. 2022;17:e08. doi:10.15420/ecr.2021.46
19. Candemir M, Şahinarslan A, Yazol M, Öner YA, Boyacı B. Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBNP. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):540-551. doi:10.36660/abc.2018149
20. Kagiya S, Matsumura K, Fukuhara M, Sakagami K, Fujii K, Iida M. Aldosterone-and-salt-induced cardiac fibrosis is independent from angiotensin II type 1a receptor signaling in mice. *Hypertension Research*. 2007;30(10):979-989. doi:10.1291/hypres.30.979
21. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899-1911. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964
22. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen Metabolism in Cultured Adult Rat Cardiac Fibroblasts: Response to Angiotensin II and Aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1994;26(7):809-820. doi:10.1006/jmcc.1994.1098
23. Arbel Y, Sternfeld A, Barak A, et al. Inverse correlation between coronary and retinal blood flows in patients with normal coronary arteries and slow coronary

- blood flow. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):149-154. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.033
24. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*. 2001;52(8):507-514. doi:10.1177/000331970105200801
 25. Lubov T, Marmor A, Gorenberg M. Endothelin release: A marker for the severity of exercise-induced ischemia. *International Journal of Cardiology*. 2001;79(1):19-24. doi:10.1016/S0167-5273(01)00394-1
 26. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow - prevalence and clinical correlations -. *Circulation Journal*. 2012;76(4):936-942. doi:10.1253/circj.CJ-11-0959
 27. Tanriverdi H, Evrengul H, Mergen H, et al. Early sign of atherosclerosis in slow coronary flow and relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism. *Heart and Vessels*. 2007;22(1):1-8. doi:10.1007/s00380-006-0925-1
 28. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2771-2781. doi:10.1093/eurheartj/ehs246
 29. Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2017;45(6):1901-1929. doi:10.1177/0300060516675504
 30. Cin VG, Pekdemir H, Çamsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Japanese Heart Journal*. 2003;44(6):907-919. doi:10.1536/jhj.44.907
 31. Yalcin AA, Kalay N, Caglayan AO, et al. The relationship between slow coronary flow and angiotensin converting enzyme and AT1R1 gene polymorphisms. *Journal of the National Medical Association*. 2009;101(1):40-45. doi:10.1016/S0027-9684(15)30810-5
 32. Kayapinar O, Ozde C, Kaya A. Relationship Between the Reciprocal Change in Inflammation-Related Biomarkers (Fibrinogen-to-Albumin and hsCRP-to-Albumin Ratios) and the Presence and Severity of Coronary Slow Flow. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25. doi:10.1177/1076029619835383
 33. Dog M, Akyel A, Bilgin M, et al. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Slow Coronary Flow. doi:10.1177/1076029613498814
 34. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts long-term outcome of percutaneous coronary intervention. *Circulation Journal*. 2017;81(1):90-95. doi:10.1253/circj.CJ-16-0790
 35. Su Q, Yang H, Li L. Circulating miRNA-155 as a potential biomarker for coronary slow flow. *Disease Markers*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/6345284

36. Wang Y, Liu M jie, Yang H min, et al. Association between increased serum alkaline phosphatase and the coronary slow flow phenomenon. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):4-9. doi:10.1186/s12872-018-0873-6
37. Eshraghi A, Imen S, Vojdanparast M. Correlation between Serum Lead Level and Coronary Slow flow Phenomenon. *Journal of Patient*. 2017;1(Md):2-5.
38. Ramakrishnan SN, Palamalai A prasath, Lysander A, Chowdary R, Kansal A. TCTAP A-105 Coronary Slow Flow Phenomenon (CSFP) – Assessment of the Role of Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):S50-S51. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.133
39. Sanati H, Kiani R, Shakerian F, et al. Coronary Slow Flow Phenomenon Clinical Findings and Predictors. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2016;5(1):1-5. doi:10.5812/cardiovascmed.30296
40. Altun I, Akin F, Kose N, Sahin C, Kirli I. Predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. Published online 2015.
41. Zhuang X, Peng Y, Bardeesi ASA, et al. The coronary slow flow phenomenon. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;10(1):101-117. doi:10.1177/2324709618789194
42. Turner SP, Med B. the Pathophysiology of the Coronary Slow Flow Phenomenon. Published online 2006.
43. Mehta HH, Morris M, Fischman DL, et al. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. *The Journal of invasive cardiology*. 2019;31(3):42-45.
44. Zhang Q, Xiu Z, Wang W, Chen Z, Dong Z, Zhang R. Acute effects of intracoronary nicorandil and nitroglycerin in patients with coronary slow flow. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(6):11852-11858.
45. Chen Z, Chen X, Li S, Huo X, Fu X, Dong X. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow. *Coronary Artery Disease*. Published online 2015. doi:10.1097/MCA.000000000000179
46. Niu H, Wei Z, Zhang Y, He J, Jia D. Atorvastatin improves coronary flow and endothelial function in patients with coronary slow flow. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(1):904-908. doi:10.3892/etm.2017.5484
47. Kanar BG, Selen Kanar H. Relationship Between Angiographic Coronary Slow Flow Phenomenon and Subfoveal Choroidal Thickness: What is The Effect of Atorvastatin Therapy? *European Journal of Experimental Biology*. 2018;08(02). doi:10.21767/2248-9215.100050

48. Park JJ, Park SJ, Choi DJ. Microvascular angina: Angina that predominantly affects women. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2015;30(2):140-147. doi:10.3904/kjim.2015.30.2.140
49. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *American Journal of Cardiology*. 2001;87(6):777-779. doi:10.1016/S0002-9149(00)01503-4
50. Alvarez C, Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2018;6. doi:10.1177/2324709618789194
51. Nough H, Rafiei khoshnood E, Naghedi A, Hadiani L, Vahid Jorat M. Effect of slow coronary flow on signal-averaged electrocardiogram. *Cardiometry*. 2018;(13). doi:10.12710/cardiometry.2018.13.4247
52. Simoglou C, Gymnopoulos D. Sudden Cardiac Arrest during Treadmill Test Secondary to Slow Coronary Flow. *Austin Cardiol*. 2018;3(1):1015.
53. Mittal S. Fragmented QRS: A simple electrocardiographic prognostic marker in cardiovascular disease. *Journal of Clinical and Preventive Cardiology*. 2016;5(3):94. doi:10.4103/2250-3528.191100
54. Ringborn M. *Ventricular Depolarization in Ischemic Heart Disease. Value of Electrocardiography in Assessment of Severity and Extent of Acute Myocardial Ischemia*. Vol MD.; 2013.
55. Kenigsberg DN, Khanal S, Kowalski M, Krishnan SC. Prolongation of the QTc Interval Is Seen Uniformly During Early Transmural Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1299-1305. doi:10.1016/j.jacc.2006.11.035
56. Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovascular Disease*. 2016;5:204800401663944. doi:10.1177/2048004016639443
57. Mahmoud K. Effect of coronary slow flow on dispersion of P-wave & QT-interval and its relationship with thrombolysis in myocardial infarction frame count. *Egyptian Heart Journal*. 2013;65(3):175-180. doi:10.1016/j.ehj.2012.08.002
58. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Effect of slow coronary flow on P-wave duration and dispersion. *Angiology*. 2007;58(4):408-412. doi:10.1177/0003319707304944
59. Güneş Y, Tuncer M, Güntekin Ü, Ceylan Y. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2009;9(4):290-295. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.444

60. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD, P.o L. QT dispersion in medicine: Electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2000;93(7):425-431. doi:10.1093/qjmed/93.7.425
61. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *British Heart Journal*. 1995;73(1):32-36. doi:10.1136/hrt.73.1.32
62. Moreno FL, Villanueva MT, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90(1):94-100. doi:10.1161/01.CIR.90.1.94
63. Pérez-Riera AR, De Abreu LC, Barbosa-Barros R, Nikus KC, Baranchuk A. R-Peak Time: An Electrocardiographic Parameter with Multiple Clinical Applications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(1):10-19. doi:10.1111/anec.12323
64. Bendary A, El-Husseiny M, Aboul Azm T, Abdoul Moneim A. The predictive value of R-wave peak time on no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. *Egyptian Heart Journal*. 2018;70(4):415-419. doi:10.1016/j.ehj.2018.07.006
65. Sucu M, Ucaman B, Ozer O, Altas Y, Polat E. Novel ventricular repolarization indices in patients with coronary slow flow. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;9(3). doi:10.4022/jafib.1446
66. Son O, Boduroglu Y. Comparing of Tp-Te interval and Tp-Te/Qt ratio in patients with preserved, mid-range and reduced ejection fraction heart failure. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(5):752-759. doi:10.3889/oamjms.2019.186
67. Conlon R, Tanner R, David S, et al. Evaluation of the Tp-Te Interval, QTc and P-Wave Dispersion in Patients With Coronary Artery Ectasia. *Cardiology Research*. 2017;8(6):280-285. doi:10.14740/cr631w
68. Kaneko RP, Maharani E, Taufiq N. Correlation between Tp-Te Interval and Myocardial Blush Grade Value in Anterior ST Elevation Myocardial Infarction Patient. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)*. 2018;4(2):65. doi:10.22146/aci.40849
69. González A, López B, Ravassa S, San José G, Díez J. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2019;1866(9):1421-1432. doi:10.1016/j.bbamcr.2019.06.001
70. Liu T, Song D, Dong J, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Frontiers in Physiology*. 2017;8(APR):1-13. doi:10.3389/fphys.2017.00238

71. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1696-1706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021
72. Susanne Lutz, Dörthe M. Katschinski BS. Role of Secretory Processes in Cardiac Fibroblasts in Heart Failure Development and Progression. *ResearchGate*. 2014;(September):DOI: 10.13140/2.1.2955.1681.
73. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68-69:490-506. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.013
74. Lipson KE, Wong C, Teng Y, Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2012;5(S1):S24. doi:10.1186/1755-1536-5-s1-s24
75. Kittana N. Role of Secretory Processes in Cardiac Fibroblasts in Heart Failure Development Role of Secretory Processes in Cardiac Fibroblasts in Heart Failure Development and Progression Doctoral Thesis “ Doctor of Philosophy (Ph . D .)” in the Molecular Medicine S. 2014;(December). doi:10.13140/2.1.2955.1681
76. Perspectives T. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. 2018;71(15). doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021
77. Querejeta R, Begoña López ;, Arantxa González ;, et al. Increased Collagen Type I Synthesis in Patients With Heart Failure of Hypertensive Origin Relation to Myocardial Fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263-1268. doi:10.1161/01.CIR.0000140973.60992.9A
78. Ma Z guo, Yuan Y pei, Wu H ming, Zhang X, Tang Q zhu. Cardiac fibrosis : new insights into the pathogenesis. 2018;14. doi:10.7150/ijbs.28103
79. Díez J, González A, Kovacic JC. Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(17):2204-2218. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.019
80. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Current Cardiology Reports*. 2016;18(1):1-7. doi:10.1007/s11886-015-0682-9
81. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Molecular Medicine*. 2020;12(10):1-26. doi:10.15252/emmm.201910865
82. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. HHS Public Access. Published online 2020:121-137. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.Cardiac
83. Leask A. Potential Therapeutic Targets for Cardiac Fibrosis. Published online 2010. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.217737

84. Tesch GH, Young MJ, Hewitson TD. Mineralocorticoid Receptor Signaling as a Therapeutic Target for Renal and Cardiac Fibrosis. 2017;8(May):1-9. doi:10.3389/fphar.2017.00313
85. Ding Y, Wang Y, Zhang W, et al. Roles of biomarkers in myocardial fibrosis. *Aging and Disease*. 2020;11(5):1157-1174. doi:10.14336/AD.2020.0604
86. Candemir M, Şahinarslan A, Yazol M, Öner YA, Boyacı B. Determination of myocardial scar tissue in coronary slow flow phenomenon and the relationship between amount of scar tissue and nt-probnp. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;114(3):540-551. doi:10.36660/abc.2018149
87. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Triantafyllou A, et al. Aldosterone as a mediator of microvascular and macrovascular damage in a population of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018;12(1):50-57. doi:10.1016/j.jash.2017.12.001
88. Azibani F, Benard L, Schlossarek S, et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. *Hypertension*. 2012;59(6):1179-1187. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190512
89. Chen ZW, Tsai CH, Pan CT, et al. Endothelial dysfunction in primary aldosteronism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):1-25. doi:10.3390/ijms20205214
90. Alkan C, Coe P, Eichler E. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2011;23(1):1-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302854.Aldosterone
91. Briet M, Barhoumi T, Mian MOR, et al. Aldosterone-induced vascular remodeling and endothelial dysfunction require functional angiotensin type 1a receptors. *Hypertension*. 2016;67(5):897-905. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07074
92. Huang Q, Zhang F, Chen S, Dong Z, Liu W, Zhou X. Clinical characteristics in patients with coronary slow flow phenomenon: A retrospective study. *Medicine*. 2021;100(6):e24643. doi:10.1097/MD.00000000000024643
93. Sanati H, Kiani R, Shakerian F, et al. Coronary Slow Flow Phenomenon Clinical Findings and Predictors. *Res Cardiovasc Med*. 2016;5(1):e30296. doi:10.5812/cardiovascmed.30296
94. Chen S, Cheng W. Relationship Between Lipid Profiles and Hypertension: A Cross-Sectional Study of 62,957 Chinese Adult Males. *Front Public Health*. 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.895499
95. 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 Journal*. 2018;70(3):405-409. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.001

96. Seyyed Mohammadzad MH, Khademvatani K, Gardeshkhah S, Sedokani A. Echocardiographic and laboratory findings in coronary slow flow phenomenon: cross-sectional study and review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):230. doi:10.1186/s12872-021-02044-z
97. Zhu X, Shen H, Gao F, et al. Clinical Profile and Outcome in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon. *Cardiology Research and Practice.* 2019;2019(1):9168153. doi:10.1155/2019/9168153
98. MozafaryBazargany M, Samimisedeh P, Gholami N, et al. Diagnostic Indicators of ECG for Coronary Slow Flow Phenomenon; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2024;12(1):e34. doi:10.22037/aaem.v12i1.2202
99. Yilmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *J Electrocardiol.* 2005;38(3):279-284. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.02.003
100. Platonov PG, Mitrofanova L, Ivanov V, Ho SY. Substrates for intra-atrial and interatrial conduction in the atrial septum: anatomical study on 84 human hearts. *Heart Rhythm.* 2008;5(8):1189-1195. doi:10.1016/j.hrthm.2008.04.025
101. Akcay A, Acar G, Suner A, et al. Effects of slow coronary artery flow on P-wave dispersion and atrial electromechanical coupling. *J Electrocardiol.* 2009;42(4):328-333. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.02.004
102. Yilmaz R, Demirbag R, Gur M. The Association of QT Dispersion and QT Dispersion Ratio with Extent and Severity of Coronary Artery Disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2006;11(1):43-51. doi:10.1111/j.1542-474X.2006.00081.x
103. Cakmak HA, Aslan S, Gul M, et al. Assessment of the relationship between a narrow fragmented QRS complex and coronary slow flow. *Cardiol J.* 2015;22(4):428-436. doi:10.5603/CJ.a2015.0007
104. Luo G, Li Q, Duan J, Peng Y, Zhang Z. The Predictive Value of Fragmented QRS for Cardiovascular Events in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.01027
105. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak – Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1131-1137. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031
106. Sucu M, Ucaman B, Altunbas G. Early repolarization pattern in the coronary slow flow phenomenon. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2018;52(3):108-112. doi:10.1080/14017431.2018.1430372
107. FARQUHARSON CAJ, STRUTHERS AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clinical Science.* 2002;103(4):425-431. doi:10.1042/cs1030425

108. Weber KT, Sun Y, Wodi LA, et al. Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4(3):155-163. doi:10.3317/jraas.2003.024
109. Indrajaya T, Saleh MI, Alpian A. The Role of AT1R A1166C Gene Polymorphism in Coronary Slow Flow Phenomenon of Undergoing Coronary Angiography Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(A):932-937. doi:10.3889/oamjms.2020.5543
110. Tran DC, Le LHG, Thai TT, Hoang SV, Do MD, Truong BQ. Effect of AGTR1 A1166C genetic polymorphism on coronary artery lesions and mortality in patients with acute myocardial infarction. *PLOS ONE.* 2024;19(4):e0300273. doi:10.1371/journal.pone.0300273
111. 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 Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(A):225-230. doi:10.3889/oamjms.2020.3802