

UNIVERSITAS INDONESIA



**SENSITIFITAS DAN SPESIFISITAS SKINTIGRAFI PERFUSI
THALLIUM – 201 DENGAN DIPYRIDAMOL DALAM
MENDETEKSI PENYEMPITAN ARTERI KORONER
DI RS. JANTUNG HARAPAN KITA**

TESIS

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan
SPELIALIS I
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

NIZAM ZIKRI AKBAR
3193100048

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
1999



**SENSITIFITAS DAN SPESIFISITAS SKINTIGRAFI PERFUSI
THALLIUM – 201 DENGAN DIPYRIDAMOL DALAM MENDETEKSI
PENYEMPITAN ARTERI KORONER DI RS. JANTUNG HARAPAN KITA**



TESIS

**Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan
SPESIALIS I
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah**

**NIZAM ZIKRI AKBAR
3193100048**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
1999**

Penelitian ini dilakukan di :
Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Jantung Harapan Kita
Pusat Kesehatan Jantung Nasional
Jakarta, Indonesia

PEMBIMBING



Dr. Manoefris Kasim Sp.JP
NIP. 140078952



Dr. Faisal Baraas Sp.JP
NIP. 140073690



Dr. Hadi Purnomo Sp.JP
NIP. 140051474
Ketua Program Studi
Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang maha kuasa, yang telah memberikan rahmat dan karunia Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian akhir ini yang merupakan salah satu syarat dalam pendidikan dokter spesialis jantung dan pembuluh darah.

Pertama sekali saya ingin mengucapkan terima kasih kepada Dr. Manoeffris Kasim, yang telah memberi ide penelitian ini dan juga sebagai pembimbing saya, ucapan terima kasih juga untuk Dr. Faisal Baraas yang telah bersedia menjadi pembimbing kedua saya dan mengkoreksi istilah dan susunan bahasa indonesia tesis ini.

Hormat dan terima kasih saya kepada Dr. Otte J. Rahman, kepala bagian Kardiologi FK – UI, yang tiada bosan-bosannya memberi petunjuk, bimbingan dan senantiasa bersedia didebat oleh kami para muridnya, beliau adalah contoh bagi saya bagaimana harus selalu meningkatkan profesionalisme dalam bekerja sebagai ahli jantung dan pembuluh darah.

Kepada Dr. Syukri Karim dan Dr. Purnomo Hadi, selaku ketua dan sekretaris program studi bagian Kardiologi FK-UI, saya ucapkan terima kasih atas bimbingannya selama saya mengikuti pendidikan.

Terima kasih yang tulus saya ucapkan kepada Prof. Asikin Hanafiah dan prof. Lily I. Rilantonó atas segala bimbingan, petunjuk dan nasehat selama saya mengikuti pendidikan.

Kepada mbak Titing, mas Idang, mas Aris serta pegawai lainnya di unit kardiologi nuklir, saya ucapkan terima kasih atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini .

Semua sejawat peserta pendidikan program dokter spesialis I Kardiologi FK-UI, terima kasih atas kerja sama yang baik selama ini.

Terima kasih saya yang tak terhingga untuk almarhum kedua orang tua saya, yang telah mendidik dan membesarkan saya dalam kasih sayang, ucapan yang sama saya sampaikan pada ibu mertua yang senantiasa memberi dorongan bagi saya sekeluarga .

Akhirnya kepada Dewi Sartika Nst, istri tercinta dan Mario Caesar Akbar, putra kesayangan, saya ucapkan terima kasih yang sedalam - dalamnya atas dukungan, kesabaran serta pengorbanan mereka mendampingi saya selama ini.

Semoga Allah yang maha pengasih dan penyayang memberikan rahmatnya kepada kita semua.

Jakarta, Agustus 1998

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR SINGKATAN	iii
RINGKASAN	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
BAB III BAHAN DAN CARA KERJA	10
BAB IV HASIL PENELITIAN	14
BAB V PEMBAHASAN	24
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	32
LAMPIRAN	33
DAFTAR KEPUSTAKAAN	41

DAFTAR SINGKATAN



AV Block	: Atrio Ventricular Block .
AVR	: Aortic Valve Replacement.
CABG	: Coronary Artery Bypass Graft.
CAD	: Coronary Artery Disease.
DM	: Diabetes Melitus.
DSE	: Dobutamine Stress Echocardiography.
EKA	: Enzim Konversi Angiotensin.
EKG	: Elektrokardiografi.
LAD	: Left Anterior Descending.
LCX	: Left Circumflex.
LM	: Left Main.
MI	: Myocard Infarct.
MVR	: Mitral Valve Replacement.
PH	: Pulmonary Hypertension.
PJK	: Penyakit Jantung Koroner.
PPM	: Permanent Pace Maker.
PPOK	: Penyakit Paru Obstruksi Kronik.
PTCA	: Percutaneus Transluminal Coronary Angioplasty.
RCA	: Right Coronary Artery.
RSJHK	: Rumah Sakit Jantung Harapan Kita.
SPD	: Skintigrafi Perfusi Dipyridamol.
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography.
TMR	: Trans Myocardial Revascularisation.
VD	: Vessel Disease

RINGKASAN

Tiga ratus dua puluh pasien yang menjalani pemeriksaan Skintigrafi Perfusi Dipyridamol di RS. Jantung Harapan Kita dievaluasi untuk melihat nilai sensitifitas dan spesifisitas dari tes ini. Dipyridamol diberikan dalam dosis infus 0,56 mg / kg selama 4 menit. Pencitraan dengan metode Planar dilakukan pada 209 pasien dan dengan metode SPECT pada 101 pasien. Alasan penderita menjalani tes ini paling banyak untuk tujuan penggolongan resiko 154 orang (48,1 %), untuk evaluasi diagnostik sebanyak 92 orang (28,7 %) dan untuk pemeriksaan viabilitas sebesar 74 orang (23,2 %). Dari 320 pasien yang dievaluasi, ada 194 pasien yang juga menjalani pemeriksaan angiografi koroner, hasilnya berupa 35 orang normal, 48 orang dengan penyempitan > 50 % diameter arteri pada 1 pembuluh arteri, 50 orang pada 2 pembuluh arteri dan 61 orang pada 3 pembuluh arteri, dimana 2 orang diantaranya juga disertai dengan penyempitan pada arteri kiri utama. Respon hemodinamik terhadap dipyridamol berupa kenaikan denyut nadi sebesar 12 ± 15 , penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, masing-masing sebesar 10 ± 24 dan 7 ± 13 . Efek samping yang paling banyak terjadi adalah rasa kebas di tangan (paresthesia) di jalan masuk obat, dijumpai pada 133 orang (66,2 %), sedang efek samping kardiak yang paling sering terjadi adalah depresi gelombang ST pada 78 orang (38,8 %), nyeri dada pada 50 orang (24,9 %), hipotensi pada 33 orang (16,4 %), aritmia berupa ekstra sistol pada 20 orang (9,9 %) dan bronkospasme yang dapat diatasi dengan aminofilin pada 3 orang (1,5 %), tidak terjadi infark miokard atau kematian. Didapati nilai sensitifitas dan spesifisitas sebesar 87 % dan 70 % dengan metode Planar dan 91 % dan 75 % dengan SPECT, nilai perkiraan akurasi sebesar 94 % untuk metode Planar dan 93 % untuk metode SPECT.

BA B I

PENDAHULUAN

Penggunaan bahan radioaktif untuk mempelajari sistem kardiovaskuler pertama kali dilakukan oleh Blumgart dan Weiss pada tahun 1927. Kedua ahli tersebut menggunakan gas radon yang diinjeksikan ke dalam pembuluh darah¹. Berbagai penelitian setelah itu mengenai dinamika kardiovaskuler dengan menggunakan zat radioaktif mengakibatkan munculnya kardiologi nuklir sebagai disiplin ilmu baru pada tahun 1970 – an . Semenjak saat itu berbagai teknik baru bermunculan dan mengubah disiplin ilmu ini dari penggunaannya untuk mencari diagnosa (*diagnostic value*) kearah yang lebih luas lagi yaitu kemampuan untuk menentukan perjalanan penyakit (*prognostic value*)².

Pada dasarnya teknik pemeriksaan kardiologi nuklir ada 2 jenis, pertama mempelajari kinerja jantung (*cardiac performance*), dimana zat radioaktif tetap berada pada ruang intra vaskuler selama periode pemeriksaan, yang kedua pemeriksaan yang mencakup tentang suplai darah, metabolisme dan viabilitas sel otot jantung (*myocardial perfusion, metabolism and viability*), disini zat radiofarmasi yang digunakan melewati jaringan kapiler miokard dan terakumulasi di dalam intra sel . Distribusi isotop nuklir tersebut di dalam miokard merupakan respon terhadap berbagai macam kondisi, mulai dari perubahan aliran darah regional sampai dengan nekrosis miokard¹.

Pencitraan perfusi miokard dengan radionuklid pada penderita dengan penyakit jantung koroner (PJK) awalnya dilakukan dengan uji latih fisik (*exercise test*). Latihan fisik ini bisa berupa tes *treadmill*, yang sangat populer di Amerika, atau dengan tes *ergocycle*, seperti yang dikembangkan di Eropa. Uji latih fisik ini mempunyai

keuntungan dapat melihat parameter klinis dan fisiologis seperti lamanya latihan, denyut jantung maksimal, ada tidaknya gejala penyakit yang ditimbulkan oleh latihan, perubahan EKG dan respon perubahan tekanan darah. Kesulitan cara ini adalah tidak semua pasien dapat melakukan latihan fisik, oleh karena adanya masalah ortopedik, neurologik ataupun penyakit pembuluh darah perifer.^{1,2} Pada pasien yang mampu melakukan latihan fisik, ada $\pm 30\%$ pasien yang tidak mampu menyelesaikannya secara adekuat, yaitu mencapai paling sedikit 85 % dari target maksimal denyut jantung yang diharapkan. Pada pasien seperti ini, akurasi diagnostik dan khususnya sensitivitas untuk mendeteksi PJK menjadi berkurang.³

Tersedianya obat-obat farmakologik sebagai alternatif terhadap uji latih fisik menjadi sangat penting sekali, ada 2 jenis golongan obat dengan mekanisme yang berbeda, yang pertama obat vasodilator pembuluh darah (dipyridamol, adenosin) dan yang kedua obat dengan efek inotropik positif (dobutamin). Dobutamin mempunyai efek kerja yang menyerupai uji latih fisik, seperti peningkatan kontraktilitas jantung dan peninggian denyut jantung dan tekanan darah, sehingga lebih sering dipakai pada pencitraan ekokardiografi, sedangkan dipyridamol lebih mempunyai kemampuan untuk menginduksi terjadinya ketidak-seragaman aliran darah koroner (*flow inhomogeneity*), sehingga lebih disukai pada pencitraan radionuklid.^{4,5}

Rumah Sakit Jantung Harapan Kita sebagai pusat kesehatan jantung nasional mulai mengembangkan kardiologi nuklir sejak tahun 1985, dengan thallium – 201 sebagai isotop utamanya⁶. Penggunaan agen farmakologik sebagai pengganti uji latih fisik baru mulai digalakkan sejak tahun 1996. Dipyridamol merupakan agen farmakologik yang

paling banyak digunakan, sedangkan adenosin dan dobutamin pernah dicoba tapi tidak banyak.

Mahmarijan dan Verani mengumpulkan berbagai laporan mengenai sensitifitas dan spesifisitas pencitraan radionuklid dengan dipyridamol dan mereka mendapatkan angka yang cukup tinggi (tabel I) ⁷, sedangkan penelitian Mandelson menunjukkan bahwa metode SPECT (*single – photon emission computed tomography*) lebih superior dari pada metode Planar dalam mendeteksi adanya PJK secara keseluruhan, yaitu 89 % vs 67% ($p < 0.001$). ⁸

Tabel 1. Sensitifitas dan spesifisitas Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

study	Definisi CAD	Metode	Sensitivitas	Spesifisitas
Albro (n = 62)	> 50 %	Planar	67 %	91 %
Leppo (n = 56)	> 50 %	Planar	93 %	80 %
Okada (n = 30)	> 50 %	Planar	91 %	100 %
Taillefer (n = 50)	> 70 %	Planar	82 %	91 %
Lam (n = 141)	> 70 %	Planar	85 %	71 %
Kong (n = 114)	> 50 %	Planar	91 %	60 %
Mendelson (n = 79)	> 70 %	Planar	67 %	-
		SPECT	89 %	-
Huikuri (n = 91)	> 70 %	SPECT	96 %	75 %
Total Planar			82 %	75 %
Total SPECT			89 %	78 %

CAD = Coronary Artery Disease, SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography. (dikutip dari Mahmarijan JJ, Verani MS.

Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress test. Dalam : Verani MS, Editor. Cardiology Clinics. Nuclear Cardiology :

State of the art. Philadelphia : Saunders 1994 ; vol.12 (2) : 223 – 245.)

Rumusan masalah

Apakah sensitifitas dan spesifisitas Skintigrafi Perfusi Dipyridamol (SPD) yang dilakukan di RSJHK menyerupai atau sama dengan laporan hasil penelitian diluar negeri.

Hipotesis

Ada tidaknya penyempitan arteri koroner akan menentukan nilai diagnostik dari penyakit jantung koroner yang diperiksa dengan Skintigrafi Perfusi Dipyridamol (SPD).

Tujuan penelitian

Menentukan sensitifitas dan spesifisitas dari tes Skintigrafi Perfusi Dipyridamol (SPD).

Manfaat penelitian

Tes ini tergolong relatif baru di Indonesia, baru dilakukan sejak awal 1996. Berbagai penelitian di luar negeri menunjukkan tes ini mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, oleh karena itu perlulah bagi kita disini mempunyai data-data mengenai hal tersebut, sehingga dapat menghilangkan keraguan terhadap kegunaan tes ini sebagai alat evaluasi diagnostik non – invasif yang handal, aman dan terpercaya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Gould pada tahun 1978 adalah orang yang pertama kali meneliti kegunaan klinis pencitraan radionuklid yang digabungkan dengan dipyridamol,⁹ maka dimulailah berbagai penelitian mengenai hal ini, mula-mula yang digunakan adalah preparat oral, kemudian dibuat dipyridamol intra-vena. Pada awal dekade 1980 – an muncul berbagai laporan mengenai nilai diagnostik, yaitu sensitifitas dan spesifisitas, keamanan serta kemampuan test ini yang sebanding dengan uji latih fisik pada pencitraan radionuklid (tabel II), dan semenjak saat itu teknik diagnostik ini menjadi salah satu yang rutin dilakukan dalam kardiologi nuklir.^{10,11}

Tabel 2. Sensitifitas dan spesifisitas Skintigrafi perfusi dengan uji latih fisik dan dengan dipyridamol dalam mendeteksi penyempitan arteri koronaria > 50 % pada 6 bagian miokard.

Bagian miokard	Uji latih fisik		Dipyridamol	
	sensitifitas	spesifisitas	sensitifitas	spesifisitas
Anterior	78 %	60 %	91 %	60 %
Septal	68 %	86 %	63 %	79 %
Anteroseptal	83 %	93 %	67 %	81 %
Apical	100 %	25 %	100 %	25 %
Inferior	89 %	36 %	100 %	36 %
Lateral	85 %	75 %	69 %	75 %
Total rata-rata	84 %	68 %	85 %	64 %

dikutip dari : Josephson MA, Brown G, Hecht HS, dkk. Noninvasive detection and localization of coronary stenoses in patients : Comparison of resting dipyridamole and exercise thallium – 201 myocardial perfusion imaging. Am Heart J 1982 ; 103 : 1008 – 1018.

Konsep cadangan aliran koroner.

Aliran darah koroner diatur terutama pada level arteriolar dengan tahanan yang sangat minimal pada aliran¹². Bila terjadi peningkatan kebutuhan oksigen, seperti misalnya pada saat berolah raga, timbul vasodilatasi arteriolar yang dapat meningkat sampai 2 - 3 kali lipat¹³. Pada penderita dengan penyempitan arteri koroner terjadi peningkatan tahanan pada aliran darah, tetapi perfusi miokard tetap terpenuhi, walaupun obstruksi yang terjadi mencakup 80 – 90 % diameter arteri, hal ini dimungkinkan oleh karena vasodilatasi yang progressif dari area distal pembuluh koroner tersebut.¹⁴

Pada waktu istirahat, pengurangan diameter arteri koroner sampai 90 % tidak mengganggu perfusi miokard. Pada keadaan dimana terjadi peningkatan pemakaian oksigen, penyempitan hanya 30 – 45 % saja sudah dapat menghilangkan kemampuan cadangan vasodilator arteri koroner. Prinsip fisiologis inilah yang merupakan basis dari pencitraan perfusi miokard dengan radionuklid.⁹

Terbentuknya defek perfusi pada miokard, baik dengan cara uji latih fisik ataupun dengan obat farmakologik, adalah dengan cara menimbulkan ketidak-seragaman aliran darah koroner (*flow inhomogeneity / perfusion inequalities*). Selama uji latih fisik dan terutama dengan obat farmakologik, aliran darah koroner ke arteri yang normal akan meningkat, sementara aliran ke arteri yang menyempit hanya berubah sedikit. Oleh karena ambilan thallium – 201 oleh miokard tergantung dari aliran darah, maka konsentrasi radionuklid miokard akan relatif meningkat pada area yang dialiri oleh arteri koroner yang normal dibanding terhadap area yang mendapat perfusi dari arteri yang menyempit. Untuk melihat adanya abnormalitas perfusi secara skintigrafi, diperlukan perbedaan perhitungan aktifitas minimal sebesar 2 kali lipat.^{7,9}

Hubungan antara timbulnya tanda dan gejala iskemia seperti misalnya perubahan EKG berupa depresi segmen ST dan respon hemodinamik yang terjadi pada pemberian dipyridamol, dapat menggambarkan mekanisme abnormalitas perfusi yang terjadi. Adanya depresi segmen ST pada uji latihan fisik mengindikasikan iskemia yang sebenarnya (*true ischemia*), tidak demikian hal yang terjadi dengan pemberian dipyridamol. Disini tidak terjadi peningkatan konsumsi oksigen yang bermakna, yang terjadi adalah ketidakseragaman aliran darah akibat induksi farmakologik.

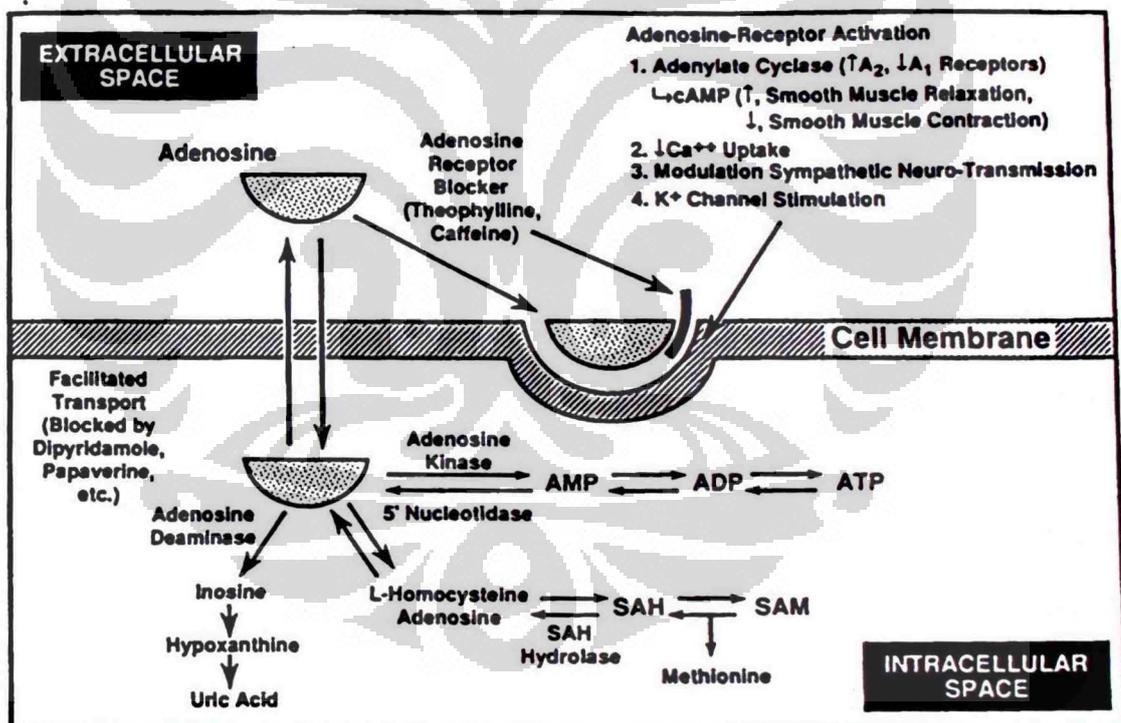
Pada arteri koroner yang mengalami stenosis, terjadi vasodilatasi sebagai mekanisme kompensasi agar perfusi miokard tetap adekuat. Pemberian dipyridamol hanya akan menimbulkan efek vasodilatasi pada arteri koroner yang normal, dengan adanya kolateral bisa timbul pengalihan aliran kearteri yang normal (*steal phenomenon*). Studi Gould dkk menunjukkan penyempitan arteri koroner 40 % saja sudah menimbulkan fenomena seperti ini dan perbedaan aliran yang terjadi setelah pemberian dipyridamol bisa mencapai 4 – 5 kali lipat¹⁴.

Pada intinya pemakaian dipyridamol yang dikombinasikan dengan skintigrafi radionuklid adalah untuk melihat cadangan aliran koroner tanpa menimbulkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. Thallium yang disuntikkan akan lebih banyak menyebar kearea yang dipperfusi oleh koeroner normal dan lebih sedikit kearea yang disuplai arteri yang stenosis.

Dipyridamol dieliminasi dengan waktu paruh antara 90 – 135 menit, efek puncak vasodilatasi terjadi setelah 3 – 5 menit setelah pemberian. Dipyridamol dimetabolisme secara utama di hati dan hanya sebagian kecil diekresikan melalui urine. Pemanjangan aktifitas farmakologik dipyridamol dapat terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi hati.

Mekanisme vasodilatasi agen farmakologik

Dipyridamol adalah suatu vasodilatator arteri koroner yang kuat, bekerja secara tidak langsung dengan cara meningkatkan konsentrasi adenosin ekstraseluler melalui penghambatan fasilitas transport adenosin ke intraseluler. Adenosin adalah molekul yang terdapat diseluruh tubuh, yang bila berinteraksi dengan reseptor A1 dari pembuluh darah akan menimbulkan vasodilatasi, adenosin yang terdapat di ekstraseluler akan ditransport kembali dengan cepat ke intraseluler, fasilitas transport adenosin inilah yang akan dihambat oleh dipyridamole. (gambar 1)^{7, 15}



Gambar 1. Adenosin, produksi, transport, aktivasi reseptor dan metabolisme. (dikutip dari : Verani MS. Adenosine thallium - 201 myocardial perfusion scintigraphy. Am Heart J 1991 ; 122 : 269 - 276).

Efek hemodinamik obat – obat farmakologik vasodilator hampir sama, yaitu berupa peningkatan denyut jantung dan penurunan tekanan darah. Rossen dkk melaporkan bahwa dipyridamol dengan dosis 0.56 mg / kg bb meningkatkan denyut jantung sebanyak 11 ± 7 kali / menit, tidak berbeda dengan adenosin pada dosis 140 ugr / kg bb yang menaikkan sebanyak 11 ± 9 kali / menit, sedangkan tekanan darah rata – rata lebih besar turunnya jika diberi adenosin dari pada dipyridamol, yaitu $-16,5 \pm 5$ mmHg vs -10 ± 3 mmHg. ($p < 0.01$).¹⁶

Efek samping dipyridamole dan adenosin hampir sama, hal ini disebabkan kedua obat tersebut merangsang resptor adenosin secara langsung dan tidak langsung. Ranhosky dkk melaporkan efek samping yang paling sering dari dipyridamol pada penelitian terhadap 3911 pasien adalah nyeri dada (19 %), sakit kepala (12,2 %) dan pusing (11,8 %), sedangkan efek samping yang serius hanya terjadi pada 4 pasien (0,1 %) berupa 2 MI fatal dan 2 MI non-fatal, selain itu terjadi bronkospasme pada 6 pasien (0,15 %) (tabel 3).¹⁰

Kontraindikasi pemberian dipyridamol atau adenosin adalah pada pasien asma atau dengan riwayat penyakit obstruksi saluran nafas kronik (PPOK), pemberian obat ini akan menimbulkan bronkospasme yang berbahaya. Perhatian juga harus diberikan pada pasien dengan hipotensi (TD < 90 mmHg), bradikardia berat dan abnormalitas konduksi yang berat (lebih dari 1st AV Block) yang tidak dilindungi oleh pacu jantung.⁷

Tabel 3. Profil efek samping agen farmakologik

Efek samping	Dipyridamol (n = 3911)	Adenosin (n = 607)	Dobutamin (n = 144)
Nyeri dada	770 (19,7 %)	205 (33,8 %)	44 (30,6 %)
Sakit kepala	476 (12,2 %)	125 (20,6 %)	20 (13,9 %)
Pusing	460 (11,8 %)	40 (6,6 %)	5 (3,5 %)
Mual	180 (4,6 %)	31 (5,1 %)	13 (9,0 %)
Hipotensi	179 (4,6 %)	15 (2,5 %)	-
Palpitasi	127 (3,2 %)	114 (18,8 %)	20 (13,9 %)
Perubahan gel. ST	292 (7,5 %)	76 (12,5 %)	72 (50 %)
MI fatal	2 (0,05 %)	1 (0,01 %)	-
MI tidak fatal	2 (0,05 %)	-	-
Bronkospasme	6 (0,15 %)	1 (0,16 %)	-

dikutip dari Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress test. Dalam : Verani MS. Editor. Cardiology Clinics. Nuclear Cardiology : state of the art. Philadelphia : Saunders 1994 ; vol.12 (2) : 223 - 245..

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

Materi penelitian

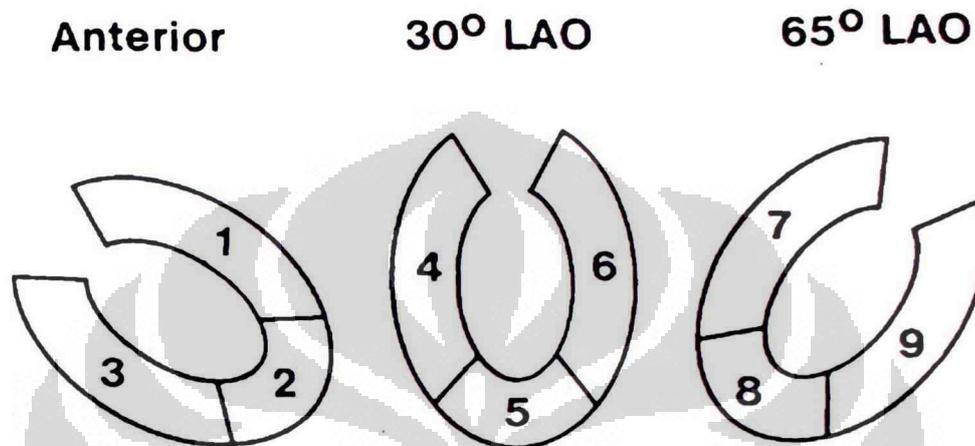
Semua pasien yang menjalani tes Skintigrafi Perfusi Dipyridamol (SPD) di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, yang dimulai dari Januari 1996 s/d Desember 1997 dianalisa secara retrospektif. Indikasi pasien tersebut menjalani tes SPD adalah a.l. evaluasi diagnostik lebih lanjut dari nyeri dada atau gejala lainnya yang mungkin berhubungan dengan penyakit jantung koroner, *check - up* kesehatan rutin, terutama untuk kegunaan asuransi, pemeriksaan viabilitas untuk evaluasi pra - operasi, penilaian revaskularisasi setelah intervensi bedah atau non - bedah serta penggolongan resiko (*risk stratification*) setelah adanya kejadian koroner (*acute coronary event*)

Protokol infus dipyridamol

Tes biasanya dilakukan di pagi hari, dimana pasien puasa selama 12 jam sebelumnya dan semua obat dihentikan sementara. Setelah pasien berbaring, dilakukan pengukuran tanda vital, seperti tekanan darah dan denyut nadi, dan perekaman EKG. Dipyridamol diberikan dengan dosis 0.56 mg / kg selama 4 menit melalui pompa infus, 3 - 5 menit kemudian disuntikkan thallium - 201 sebanyak 1.5 - 3.0 mCi, selama proses ini berlangsung, perubahan EKG dan timbulnya efek samping diamati secara kontinyu.

Analisa pencitraan thallium - 201

Pencitraan dilakukan setelah injeksi isotop, ada 2 tehnik pencitraan yang dilakukan, tergantung dari permintaan dokter yang merujuk pasien tersebut. Kedua tehnik tersebut adalah pencitraan Planar dan SPECT.



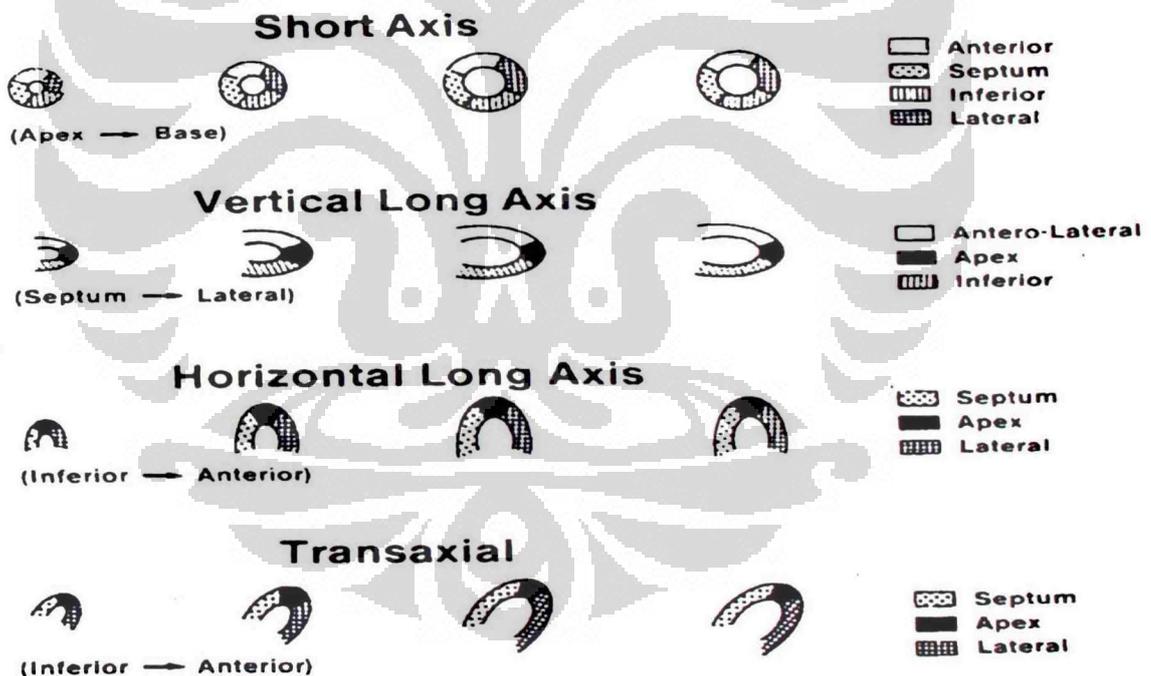
Gambar 2. Skema citra thallium. 1. Anterolateral; 2. Apex; 3. inferior; 4. Septum; 5. inferoapical; 6. Posterolateral; 7. Anterior; 8. Apical; 9. Inferoposterior. Segment 1, 4 dan 7 mendapat distribusi dari LAD, segmen 3 dan 5 distribusi RCA, segmen 6 ditribusi dari LCX, segmen 9 bisa distribusi dari RCA atau LCX, segmen apical tidak spesifik menggambarkan distribusi dari arteri tertentu. (dikutip dari : Iskandrian AS, Hakki AH. Thallium – 201 myocardial scintigraphy. Am Heart J 1985 ; 109 : 113 – 129).

Metode Planar

Pencitraan Planar menggunakan kamera Gamma (General Electric) dengan bidang pandang luas yang dilengkapi dengan “ Collimator “ berlubang paralel yang rendah energi tapi resolusinya tinggi. Citra sekuensial diambil selama 7 menit / citra pada posisi **anterior, anterior oblik kiri 45 dan 70 derajat**, hasilnya disimpan pada 128 X 128 byte matrix. Pencitraan lambat (redistribusi) diambil 4 jam kemudian pada posisi yang sama. Pencitraan ventrikel kiri dibagi atas 9 segmen, yaitu 3 segmen untuk setiap posisi. Hasilnya dinilai sebagai normal atau abnormal, dikatakan abnormal jika ada defek transient / reversible (tidak menetap) atau defek persistent (menetap) atau keduanya .

Metode SPECT

Pencitraan SPECT (single - photon emission computed tomography) menggunakan kamera Gamma dengan bidang pandang luas yang dapat berputar (Sophy camera) yang dihubungkan dengan komputer Sopha medical. Pencitraan awal dan lambat (4 jam setelahnya) diambil pada posisi sepanjang 180 derajat, yaitu mulai dari 45 derajat oblik kanan anterior sampai oblik kanan posterior, citra diambil setiap interval 6 derajat, sebanyak 32 kali dengan lama 40 detik / citra dan disimpan dalam 64 X 64 X 8 byte matrix. Potongan short - axis dibagi menjadi anterior, septal, inferior dan lateral. Area anteroseptal adalah teritori LAD, area inferior termasuk teritori RCA dan area lateral merupakan teritori LCX .



Gambar 3. Skema berbagai segmen miokard ventrikel kiri pada proyeksi ortogonal dan oblik tomografik. (dikutip dari : Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, dkk. Thallium imaging with single photon emission computed tomography. Am Heart J 1987 ; 114 : 852 – 865).

Eliminasi total setelah 4 jam dianggap suatu redistribusi komplit, sedangkan penurunan intensitas atau pelebaran defek perfusi > 25 % dianggap redistribusi sebagian (*partial*). Jika tidak ada perubahan pada defek setelah 4 jam, maka dianggap sebagai defek yang menetap (*fixed*). Redistribusi komplit dan partial menggambarkan suatu iskemia miokard dan defek menetap menggambarkan jaringan parut (*scar*).

Analisa statistik

Sensitifitas adalah $\text{positif murni} / (\text{positif murni} + \text{negatif palsu}) \times 100$; sedangkan **Spesifisitas** adalah $\text{negatif murni} / (\text{negatif murni} + \text{positif palsu}) \times 100$. **Positif murni** adalah penderita PJK yang diketahui dari hasil pemeriksaan angiografi dengan citra yang abnormal. **Negatif murni** adalah bukan penderita PJK dengan citra yang normal. **Positif palsu** adalah bukan penderita PJK tapi citranya abnormal dan **negatif palsu** adalah penderita PJK tapi citranya normal. Standar emas adalah angiografi koroner. Data disajikan sebagai nilai rata-rata \pm simpang baku (*standard deviation*), untuk membandingkan data dipakai uji **Student's t**, nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Karakteristik penderita.

Dari bulan Januari 1996 sampai dengan Desember 1997 ada 320 orang yang menjalani pemeriksaan pencitraan radionuklid dengan dipyridamol di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, terdiri dari 283 pria (88,4 %) dan 37 perempuan (11,6 %), umur rata-rata penderita adalah 57 tahun (berkisar dari 32 hingga 84 tahun), 219 penderita (68,4 %) diperiksa dengan metode Planar dan sisanya 101 penderita (31,6 %) dengan metode SPECT. Alasan pasien tersebut dirujuk untuk diperiksa paling banyak untuk penggolongan resiko (*risk stratification*) yaitu sebanyak 154 orang (48,1 %), lalu untuk evaluasi diagnostik sebanyak 92 orang (28,7 %) dan terakhir untuk pemeriksaan viabilitas 74 orang (23,2 %).

Lebih dari setengah jumlah pasien menderita tekanan darah tinggi, yaitu sebanyak 167 orang (52,2 %), yang menderita DM ada sebanyak 69 orang (22,5 %) dan dislipidemia 109 orang (34,0 %). 117 orang (36,5 %) pernah mengalami infark sebelumnya dan yang sudah menjalani tindakan revaskularisasi masing-masing CABG 32 orang (10,0 %) dan PTCA 31 orang (9,7 %), ada juga yang sudah dioperasi katup jantungnya (AVR dan MVR) sebanyak 2 orang (0,6 %), TMR juga sebanyak 2 orang (0,6 %), yang pernah terkena stroke 9 orang (2,8 %) dan yang dipasang pacu jantung (PPM) ada 2 orang (0,6 %).

Medikasi yang paling banyak dipakai penderita adalah Nitrat (15,6 %), Penghambat EKA (12,5 %), Aspirin (12,2 %), Antagonis Kalsium (9,1 %), Penyekat Beta (6,8 %) dan Lasix (6,3 %).

Tabel 4. Karakteristik klinis penderita yang diperiksa.

	Planar (%)	SPECT (%)	Total (%)
Umur (mean \pm SD)			57 \pm 9
Laki-laki	195 (60,9)	88 (27,5)	283 (88,4)
Perempuan	24 (7,5)	13 (4,1)	37 (11,6)
total	219 (68,4)	101 (31,6)	320 (100)
• Alasan dirujuk			
Penggolongan resiko	107 (33,4)	47 (14,7)	154 (48,1)
Evaluasi diagnostik	66 (20,6)	26 (8,1)	92 (28,7)
Pemeriksaan viabilitas	46 (14,4)	28 (8,7)	74 (23,2)
• Riwayat penyakit dan tindakan / operasi yang pernah dilakukan			
Hipertensi	110 (34,4)	57 (17,8)	167 (52,2)
DM	44 (13,7)	25 (7,8)	69 (22,5)
Dislipidemia	75 (23,4)	34 (10,6)	109 (34,0)
MI sebelumnya	83 (25,9)	34 (10,6)	117 (36,5)
CABG	20 (6,3)	12 (3,7)	32 (10,0)
PTCA	18 (5,6)	13 (4,1)	31 (9,7)
AVR / MVR	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)
TMR	-	2 (0,6)	2 (0,6)
Stroke	7 (2,2)	2 (0,6)	9 (2,8)
PPM	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)
• Medikasi			
Nitrat	39 (12,2)	11 (3,4)	50 (15,6)
Penyekat Beta	19 (5,9)	3 (0,9)	22 (6,8)
Penghambat EKA	29 (9,1)	11 (3,4)	40 (12,5)
Antagonis Kalsium	23 (7,2)	6 (1,9)	29 (9,1)
Aspirin	33 (10,3)	6 (1,9)	39 (12,2)
Lasix	15 (4,7)	5 (1,6)	20 (6,3)
• Angiografi koroner (n = 194)			
Normal	20	15	35
1 VD	35	13	48
2 VD	33	17	50
3 VD	48	13	61
LM	2	-	2

DM = Diabetes Melitus, MI = Myocard Infarct, CABG = Coronary Artery Bypass Graft, PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, AVR = Aortic Valve Replacement, MVR = Mitral Valve Replacement, TMR = Trans Myocardial Revascularization, PPM = Permanent Pace Maker, EKA = Enzim Konversi Angiotensin, VD = Vessel Disease, LM = Left Main.

Respon hemodinamik terhadap dipyridamol.

Ada 3 variabel hemodinamik yang dievaluasi, yaitu denyut nadi serta perubahan tekanan sistolik dan diastolik, denyut nadi rata-rata meningkat dari 80 ± 15 menjadi 92 ± 15 kali per menit, tekanan darah sistolik menurun dari 139 ± 25 mmHg menjadi 129 ± 24 mmHg, dan tekanan darah diastolik dari 89 ± 14 mmHg menjadi 82 ± 13 mmHg .

Tabel 5. Respon hemodinamik terhadap dipyridamol.

Variabel hemodinamik	Sebelum dipyridamol	Setelah dipyridamol
Denyut nadi	80 ± 15	92 ± 15
Tekanan darah sistolik	139 ± 25	129 ± 24
Tekanan darah diastolik	89 ± 14	82 ± 13

Efek samping dipyridamol.

Dari 320 orang yang menjalani pemeriksaan, ada 201 orang (62,8 %) yang mengalami efek samping dari dipyridamol. Efek samping yang paling umum adalah rasa kebas di tangan (paresthesia) di tempat jalan masuk obat, dialami oleh 133 orang (66,2 %), kemudian perubahan EKG berupa depresi segmen ST terjadi pada 78 orang (38,8 %), dan mual dirasakan oleh 73 orang (36,3 %). Ada 50 orang (24,9 %) yang mengalami nyeri dada, sedangkan pusing dan sakit kepala dialami masing-masing oleh 48 (23,9 %) dan 34 orang (16,9 %), hipotensi 33 orang (16,4 %), aritmia terjadi pada 20 orang (9,9 %) dan palpitasi pada 5 orang (2,5 %). Tidak ada komplikasi fatal seperti

kematian atau miokard infark, hanya timbul bronkospasme pada 3 orang (1,5 %) yang dapat diatasi dengan pemberian aminofilin.

Tabel 6. Efek samping dipyridamol.

Efek samping	Pasien (n = 201)	%
• Non – kardiak		
Paresthesia	133	66,2
Mual	73	36,3
Pusing	48	23,9
Sakit kepala	34	16,9
Bronkospasme	3	1,5
• Kardiak		
Depresi gelombang ST	78	38,8
Nyeri dada	50	24,9
hipotensi	33	16,4
Aritmia	20	9,9
palpitasi	5	2,5
MI	-	-
meninggal	-	-

MI = Miokard Infark..

Sensitifitas dan spesifisitas.

Sebanyak 194 orang (60,6 %) diperiksa dengan angiografi koroner, 35 orang mempunyai arteri koroner yang normal, penyempitan arteri koroner > 50 % diameter pada satu pembuluh darah ada sebanyak 48 orang , 2 pembuluh darah arteri 50 orang , 3 pembuluh darah arteri 61 orang dan 2 orang di antaranya juga mempunyai penyakit pembuluh kiri utama (*left main disease*).

Tabel 7. Hasil pemeriksaan angiografi yang dibandingkan dengan tes perfusi

Angiografi	Skintigrafi Perfusi	
	Normal	Abnormal
Normal	Negatif murni	Positif palsu
Abnormal	Negatif palsu	Positif murni

Nilai diagnostik.

1. Sensitifitas : $\frac{\text{positif murni}}{\text{positif murni} + \text{negatif palsu}} \times 100 \%$.
2. Spesifisitas : $\frac{\text{negatif murni}}{\text{negatif murni} + \text{positif palsu}} \times 100 \%$.
3. Nilai perkiraan akurasi positif :
 $\frac{\text{positif murni}}{\text{positif murni} + \text{positif palsu}} \times 100 \%$.
4. Nilai perkiraan akurasi negatif :
 $\frac{\text{negatif murni}}{\text{negatif murni} + \text{negatif palsu}} \times 100 \%$

Dari 209 orang yang menjalani pemeriksaan dengan metode Planar, ada 136 orang (62 %) yang juga menjalani pemeriksaan kateterisasi jantung. Penderita PJK yang hasil pencitraannya abnormal (positif murni) sebanyak 103 penderita, orang normal yang hasil pencitraannya juga normal (negatif murni) sebanyak 14 orang, selain itu penderita PJK yang citranya normal (negatif palsu) ada 13 orang dan bukan penderita PJK tapi hasil pencitraannya abnormal (positif palsu) 6 orang

Tabel 8. Abnormalitas perfusi yang diperiksa dengan metode Planar

Angiografi (n = 136)	Skintigrafi Perfusi Dipyridamol	
	Defek (+)	Defek (-)
CAD (+)	103	13
CAD (-)	6	14

CAD = Coronary Artery Disease

Hasil diatas memberikan angka sensitifitas dan spesifisitas untuk metode Planar sebesar 89 % dan 70 %, dengan nilai perkiraan akurasi positif sebesar 94 % dan nilai perkiraan akurasi negatif 52 %.

Dari 6 positif palsu yang terjadi, 1 orang dengan penyakit katup jantung (AR), 1 orang dengan sangkaan kardiomiopati, 1 orang dengan riwayat SVT dan 3 orang lagi penderita hipertensi menahun. Dari hasil 13 negatif palsu, 3 pasien mempunyai stenosis > 50 % pada cabang-cabang diagonal LAD, LCX dan distal RCA, 5 pasien stenosis pada cabang diagonal LAD dan RCA, 1 pasien pada diagonal LAD dan 2 pasien mengalami penyempitan di RCA dan 2 lagi di distal LCX.

Pemeriksaan dengan metode SPECT dilakukan pada 101 pasien dan ada 58 orang (57 %) yang juga menjalani kateterisasi jantung, terlihat disini penderita PJK dengan citra yang abnormal (positif murni) 39 orang dan citra yang normal (negatif palsu) ada 4 orang, sebaliknya bukan penderita PJK yang hasil pencitraannya juga negatif (negatif murni) ada 12 orang dan hasilnya abnormal (positif palsu) ada 3 orang

Tabel 9. Abnormalitas perfusi yang diperiksa dengan metode SPECT

Angiografi (n = 58)	Skintigrafi Perfusi Dipyridamol	
	Defek (+)	Defek (-)
CAD (+)	39	4
CAD (-)	3	12

CAD = Coronary Artery Disease

Pada metode SPECT nilai sensitifitasnya adalah sebesar 91 % dan spesifisitas 80 % dengan nilai perkiraan akurasi positif sebesar 93 % dan nilai perkiraan akurasi negatif 75 %.

3 positif palsu terjadi pada 1 penderita Kardiomiopati, 1 penderita MR (mitral regurgitasi) berat yang disertai PH (pulmonary hipertensi) dan 1 orang lagi pasien paska PTCA yang hasil angiografinya menunjukkan stenosis sisa sebesar 15 %, dari 4 negatif palsu, 1 penderita dengan stenosis di ujung distal RCA dan LAD, 1 penderita dengan penyempitan di RCA dan 2 lagi di diagonal LAD.

Kami juga mencoba melihat nilai diagnostik tes ini berdasarkan jumlah pembuluh darah yang menyempit, dengan metode Planar terlihat sensitifitas untuk mendeteksi penyempitan pada 1 dan 2 pembuluh darah tidak jauh berbeda, yaitu 86 dan 88 %, sedangkan sensitifitas untuk 3 pembuluh darah sebesar 94 %. Spesifisitas untuk 1, 2 dan 3 pembuluh darah masing-masing sebesar 78 %, 79 % dan 82 %. Nilai akurasi positif adalah 58 %, 57 % dan 74 %, sedangkan nilai akurasi negatif adalah masing-masing 94 %, 95 % dan 96 %.

Tabel 10. Nilai diagnostik 1VD, 2VD dan 3VD yang diperiksa dengan metode Planar

Nilai diagnostik	1VD	2 VD	3 VD
Sensitifitas.	30/35 (86 %)	29/33 (88 %)	45/48 (94 %)
Spesifisitas.	79/101 (78 %)	81/103 (79 %)	72/88 (82 %)
Nilai perkiraan akurasi (+)	30/52 (58 %)	29/51 (57 %)	45/61 (74 %)
Nilai perkiraan akurasi (-)	79/84 (94 %)	81/85 (95 %)	72/75 (96 %)

VD = vessel disease

Dengan menggunakan metode SPECT, sensitifitas untuk penyempitan 1, 2 dan 3 pembuluh darah sebesar masing-masing 77 %, 94 % dan 100 %. Spesifisitas sebesar masing-masing 91 %, 92 % dan 91 %. Nilai perkiraan akurasi positif adalah 71 %, 84 % dan 76 %. Nilai perkiraan akurasi negatif adalah 93 %, 97 % dan 100 %.

Tabel 11. Nilai diagnostik 1VD, 2VD dan 3VD yang diperiksa dengan metode SPECT

Nilai diagnostik	1 VD	2 VD	3 VD
Sensitifitas	10/13 (77 %)	16/17 (94 %)	13/13 (100 %)
Spesifisitas	41/45 (91 %)	38/41 (92 %)	41/45 (91 %)
Nilai perkiraan akurasi (+)	10/14 (71 %)	16/19 (84 %)	13/17 (76 %)
Nilai perkiraan akurasi (-)	41/44 (93 %)	38/39 (97 %)	41/41 (100 %)

VD = Vessel Disease

Individual koroner.

Sensitifitas dengan metode Planar yang paling tinggi adalah mendeteksi penyempitan LAD sebesar 92 %, lalu RCA 77 %, dan yang terendah LCX sebesar 40 %. Spesifisitas LAD 67 %, RCA 70 % dan LCX sebesar 75 %. Nilai perkiraan akurasi positif untuk LAD, RCA dan LCX masing-masing sebesar 88 %, 73 % dan 61 %. Nilai perkiraan akurasi negatif masing-masing untuk LAD, RCA dan LCX adalah 75 %, 74 % dan 55 %.

Tabel 12. Nilai diagnostik individual koroner yang diperiksa dengan metode Planar.

Nilai diagnostik	LAD	LCX	RCA
Sensitifitas	92/100 (92 %)	27/68 (40 %)	54/70 (77 %)
Spesifisitas	24/36 (67 %)	51/68 (75 %)	46/66 (70 %)
Nilai perkiraan akurasi (+)	92/104 (88 %)	27/44 (61 %)	54/74 (73 %)
Nilai perkiraan akurasi (-)	24/32 (75 %)	51/92 (55 %)	46/62 (74 %)

LAD = Left anterior descending. LCX = Left Circumflex. RCA = Right Coronary Artery

Dengan metode SPECT, sensitifitas LAD sama dengan RCA, yaitu 91 %, sedangkan LCX sebesar 50 %. Spesifisitas LAD, LCX dan RCA adalah 76 %, 79 % dan 83 %. Nilai perkiraan akurasi positif LAD, LCX dan RCA masing-masing 83 %, 63 % dan 78 %. Nilai perkiraan akurasi negatif adalah 86 %, 69 % dan 93 %.

Tabel 13. Nilai diagnostik individual koroner yang diperiksa dengan metode SPECT.

Nilai diagnostik	LAD	LCX	RCA
Sensitifitas	30/33 (91 %)	12/24 (50 %)	21/23 (91 %)
Spesifisitas	19/25 (76 %)	27/34 (79 %)	29/35 (83 %)
Nilai perkiraan akurasi (+)	30/36 (83 %)	12/19 (63 %)	21/27 (78 %)
Nilai perkiraan akurasi (-)	19/22 (86 %)	27/39 (69 %)	29/31 (93 %)

LAD = Left anterior descending. LCX = Left Circumflex. RCA = Right Coronary Artery.

BAB V
PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa sensitifitas metode SPECT lebih tinggi dari pada metode Planar (91 % vs 89 %, $p < 0,05$), metode SPECT juga lebih spesifik dari pada metode Planar dalam mendeteksi PJK (80 % vs 70 %, $p < 0,05$). Nilai perkiraan akurasi positif hampir sama (94 % vs 93 %, $p =$ tidak bermakna), tetapi nilai perkiraan akurasi negatif dengan metode SPECT lebih tinggi dari pada dengan metode Planar (75 % vs 52 %, $p < 0,05$).

Tabel 14. Nilai diagnostik pencitraan radionuklid dengan dipyridamol.

NILAI DIAGNOSTIK	PLANAR	SPECT	NILAI P
Sensitifitas	103/113 (89 %)	39/43 (91 %)	$P < 0,05$
Spesifisitas	14/20 (70 %)	12/15 (80 %)	$P < 0,05$
Nilai perkiraan akurasi (+)	103/109 (94 %)	39/42 (93 %)	Tak bermakna
Nilai perkiraan akurasi (-)	14/27 (52 %)	12/16 (75 %)	$P < 0,05$

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

Metode Planar mempunyai kelemahan adanya tumpang tindih (*overlap*) dari proyeksi territori pembuluh darah, sehingga sulit menentukan batas defek yang terjadi berdasarkan arteri koroner yang menyuplainya, hal ini terutama menyangkut distribusi arteri LCX. Pada metode SPECT hal ini tidak terjadi oleh karena dengan metode ini

pencitraan dilakukan melalui rekonstruksi dari berbagai orientasi dan berbagai level, sehingga citra yang terjadi merupakan gambaran 3 dimensi.¹⁷

Iskandrian¹⁸ menyatakan bahwa pasien dengan penyempitan pada LAD mempunyai defek yang lebih besar dan gampang dikenali daripada defek oleh karena penyempitan di RCA atau LCX. Pada penelitian ini terlihat bahwa sensitifitas LAD paling tinggi dibanding RCA dan LCX, baik diperiksa dengan metode Planar ataupun SPECT (92 % dan 91 %). Disini terlihat bahwa sensitifitas dengan metode Planar sedikit lebih tinggi dibanding dengan SPECT, hal ini mungkin karena jumlah sampel yang diperiksa dari kedua teknik ini tidak sebanding (136 vs 58). Sensitifitas yang paling rendah adalah dalam mendeteksi penyempitan pada LCX, dengan metode Planar hanya 40% dan dengan metode SPECT 50 %.

Terlihat juga defek akibat penyempitan triple arteri lebih tinggi sensitifitasnya dari pada akibat satu arteri saja. Dengan metode Planar, sensitifitas untuk mendeteksi penyempitan pada 1 pembuluh arteri koroner hampir sama dengan pada 2 pembuluh arteri koroner (86 % dan 88 %) dan pada penyempitan 3 pembuluh koroner, sensitifitasnya sebesar 94 %. Dengan metode SPECT, sensitifitas untuk 1VD, 2 VD dan 3 VD meningkat secara bermakna, yaitu 77 %, 94 % dan 100 %.

Rendahnya angka spesifisitas kedua metode (70 % dan 80 %) ini tak terlepas dari kemungkinan adanya bias rujukan (*referral bias*), mengingat populasi yang diteliti bukan pada populasi normal. Hal yang sama juga mungkin menyebabkan rendahnya sensitifitas individual koroner yang diperiksa dengan ke dua metode ini

Penyebab dari citra positif palsu adalah kesalahan interpretasi citra, penilaian yang terlalu rendah dari penyempitan arteri pada angiografi, spasme arteri koroner dan

penyakit jantung non – koroner, seperti kardiomiopati, stenosis aorta, prolap katup mitral dan sarkoidosis. Penyebab citra negatif palsu adalah abnormalitas perfusi yang hanya mencakup area yang kecil saja, misalnya akibat penyempitan pada cabang arteri distal atau akibat satu arteri saja, penilaian yang terlalu tinggi terhadap beratnya penyempitan arteri pada angiografi, interpretasi citra yang tidak benar dan adanya keterlambatan waktu di antara penyuntikan thallium dan pencitraan.¹⁸

Perbandingan dengan hasil penelitian lain.

Hasil penelitian ini tidak berbeda jauh dengan angka-angka yang didapat oleh peneliti lain di luar negeri. Mahmariyan dan Verani⁷ mengevaluasi 8 penelitian yang serupa dengan jumlah sampel 623 orang (lihat tabel 1). Mereka mendapatkan sensitifitas untuk metode Planar sebesar 82 % dan spesifisitas 75 %, sedangkan dengan metode SPECT, sensitifitas 89 % dan spesifisitas 78 %. Tidak berbeda jauh dengan hasil penelitian di RSJHK, dimana sensitifitas dengan metode Planar sebesar 89 % dan dengan SPECT 91 %, serta spesifisitas dengan metode Planar 75 % dan dengan SPECT 80 %.

Tabel 15. Perbandingan sensitifitas dan spesifisitas tes Skintigrafi Perfusi Dipyridamol yang dilakukan di RSJHK dan oleh peneliti lain

Peneliti	Planar		SPECT	
	Sensitifitas	spesifisitas	Sensitifitas	spesifisitas
Mahmariyan dan Verani (n = 623)	82 %	75 %	89 %	78 %
RSJHK (n = 320)	89 %	75 %	91 %	80 %

Dalam mendeteksi penyempitan pada individual koroner, Maddahi dkk³⁰ mengevaluasi 6 penelitian sejenis dan mendapatkan angka sensitifitas dengan metode Planar, untuk LAD, LCX dan RCA, masing-masing sebesar 69 %, 37 % dan 65 %. Angka ini masih lebih rendah dari hasil penelitian di RSJHK, yaitu 92 %, 40 % dan 77 %. Sebaliknya Maddahi mendapatkan angka spesifisitas yang lebih tinggi, yaitu untuk LAD, LCX dan RCA, masing-masing sebesar 94 %, 95 % dan 85 %. Sedangkan penelitian ini mendapatkan angka spesifisitas masing-masing sebesar 67 %, 75 % dan 70 %.

Tabel 16. Perbandingan sensitifitas dan spesifisitas individual koroner yang diperiksa dengan metode Planar di RSJHK dan oleh peneliti lain.

Individual koroner	sensitifitas		Spesifisitas	
	Maddahi dkk	RSJHK	Maddahi dkk	RSJHK
LAD	69 %	92 %	94 %	67 %
LCX	37 %	40 %	95 %	75 %
RCA	65 %	77 %	85 %	70 %

LAD = Left anterior descending. LCX = Left Circumflex. RCA = Right Coronary Artery

Dengan metode SPECT, Maddahi mendapatkan angka sensitifitas dan spesifisitas untuk LAD sebesar 75 % dan 85 %, untuk LCX 54 % dan 97 % dan untuk RCA 88 % dan 84 %. Penelitian di RSJHK, didapati angka sensitifitas dan spesifisitas untuk LAD sebesar 91 % dan 76 %, untuk LCX 50 % dan 79 %, serta untuk RCA 91 % dan 83 %.



Tabel 17. Perbandingan sensitifitas dan spesifisitas individual koroner yang diperiksa dengan metode SPECT di RSJHK dan oleh peneliti lain.

Individual koroner	Sensitifitas		Spesifisitas	
	Maddahi dkk	RSJHK	Maddahi dkk	RSJHK
LAD	75 %	91 %	85 %	76 %
LCX	54 %	50 %	97 %	79 %
RCA	88 %	91 %	84 %	83 %

LAD = Left anterior descending. LCX = Left Circumflex. RCA = Right Coronary Artery

Keamanan tes Skintigrafi Perfusi Dipyridamol.

Selama penelitian dilakukan, tidak ada efek samping dipyridamol yang timbul yang mengakibatkan dihentikannya tes ini. Tidak terjadi kematian dan infark miokard, hal ini berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Ranhosky (lihat tabel 3). Pada 3911 pasien yang diteliti terjadi 2 kematian dan 2 infark fatal, hal ini mungkin terjadi karena dosis dipyridamol yang dipakai sampai 0,84 mg / kg .¹⁰

Spasme bronkus yang terjadi pada 3 orang pasien dapat diatasi segera dengan aminofilin, dimana obat ini bekerja dengan menghambat secara kompetitif pada reseptor A₂ di bronkus⁷. Penggunaan tes ini pada penderita asma bronkial harus hati-hati.

Tabel 18. Efek samping kardiak dari dipyridamol.

Efek samping dipyridamol (n = 201)	CAD (%)	Bukan CAD (%)
Depresi gel. ST	52 (26)	26 (13)
Nyeri dada	36 (18)	14 (7)
hipotensi	18 (9)	15 (7)
Aritmia	10 (5)	10 (5)
MI	-	-
meninggal	-	-

CAD = Coronary Artery Disease, MI = Miokard Infark, gel. ST = gelombang ST pada elektrokardiografi

Depresi segmen ST pada EKG merupakan indikasi adanya iskemia¹⁹, tapi apakah respon perubahan EKG seperti ini terhadap dipyridamol merupakan iskemia atau hanya merupakan refleksi dari ketidak seragaman cadangan aliran koroner? Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya depresi segmen ST akibat stress farmakologik ini dapat terjadi pada penderita dengan penyempitan arteri koroner²⁰, hipertensi²¹, sindrom X²² dan pada keadaan akut akibat reaksi penolakan transplantasi jantung²³. Dipyridamol adalah suatu dilator arteri koroner yang selektif, kerjanya terutama pada pembuluh arteri koroner yang kecil¹⁸. Pada penderita penyempitan arteri koroner, dipyridamol akan menimbulkan suatu fenomena “*steal*”, sehingga ketidak seragaman aliran darah (*flow inhomogeneity*) yang terjadi merupakan gabungan antara mekanisme iskemia dan non iskemia^{24,25}.

Dari 201 penderita yang mengalami depresi segmen ST, ada 26 % penderita penyempitan arteri koroner dan 13 % orang normal. Nyeri dada terjadi pada 18 % penderita penyempitan koroner dan hanya pada 7 % orang normal. Nyeri dada yang terjadi dapat segera teratasi dengan pemberian nitroglicerine atau nitrat sub – lingual dan tes dapat diteruskan kembali. Hipotensi terjadi pada 9 % penderita penyempitan arteri koroner dan 7 % orang normal. Aritmia yang timbul hanya berupa ventrikel ekstra sistol, tidak berbahaya dan timbulnya masing-masing 5 % pada penderita dengan arteri yang menyempit dan orang normal.

Secara keseluruhan dapat dikatakan tes ini sangat aman, baik bagi orang normal maupun bagi penderita dengan penyempitan arteri koroner. Ada 117 penderita yang pernah mengalami MI sebelumnya, waktu yang paling cepat dilakukan tes ini adalah 2 minggu setelah timbul serangan jantung dan selama tes berlangsung tidak timbul hal-hal yang tidak diinginkan. Bosch malah menganjurkan waktu untuk dilakukan tes ini antara

2 – 4 hari setelah timbul infark miokard yang tidak disertai komplikasi²⁶. Belum banyak penelitian yang melihat berapa lama sebaiknya periode waktu yang baik untuk dilakukan tes ini pada penderita dengan angina tidak stabil²⁷, pada penelitian ini tidak dijumpai pasien dengan angina tidak stabil.

Keterbatasan penelitian ini.

Penelitian ini merupakan suatu penelitian retrospektif, sehingga data yang sudah tersedia sajalah yang bisa diolah. Kemungkinan adanya penilaian yang terlalu tinggi atau terlalu rendah pada pemeriksaan angiografi koroner tidak dapat dihindarkan. Metode evaluasi pencitraan skintigrafi juga hanya memakai metode semi - kuantitatif, jika evaluasi dilakukan dengan pemakaian metode kuantitatif, maka sensitifitas akan lebih besar²⁸. Spesifisitas juga mungkin akan lebih baik jika bias rujukan dapat dihilangkan. Evaluasi yang dilakukan hanya oleh penilai (*observer*) tunggal juga dapat mengurangi akurasi tes ini, mengingat adanya variasi inter dan intra penilai yang mempengaruhi analisa²⁹.

Sebaiknya tes Skintigrafi Perfusi Dipyridamol (SPD) ini dibandingkan dengan Dobutamin Stress Ekokardiografi (DSE). Kedua tes ini sudah sering dilakukan di RSJHK dan keduanya merupakan test diagnostik non – invasif yang dikombinasikan dengan agen farmakologik. Dari seluruh pasien yang diteliti, hanya 1 penderita yang sebelumnya juga dilakukan test DSE, sehingga hasilnya tidak dapat dibandingkan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pencitraan radionuklid thallium dengan dipyridamol yang memakai metode Planar mempunyai nilai sensitifitas 89 % dan spesifisitas 70 % dengan nilai perkiraan akurasi positif sebesar 94 % dan nilai perkiraan akurasi negatif 52 %, sedangkan apabila memakai metode SPECT, maka sensitifitasnya sebesar 91 % dan spesifisitas 80 % dengan nilai perkiraan akurasi positif 93 % dan negatif 75 %.
2. Test pencitraan radionuklid thallium dengan dipyridamol ini merupakan tes yang aman, baik bagi orang normal ataupun penderita PJK. Selama penelitian ini tidak ada satu efek samping yang tidak dapat diatasi, walaupun begitu, harus lebih hati-hati pada penderita asma bronkial, oleh karena efek bronkospasme dari dipyridamol.
3. Pencitraan radionuklid dengan dipyridamol ini adalah salah satu tes non invasif yang dapat dipercaya dan merupakan alternatif lain bagi orang-orang yang tidak dapat melakukan uji latih fisik oleh karena satu dan lain hal

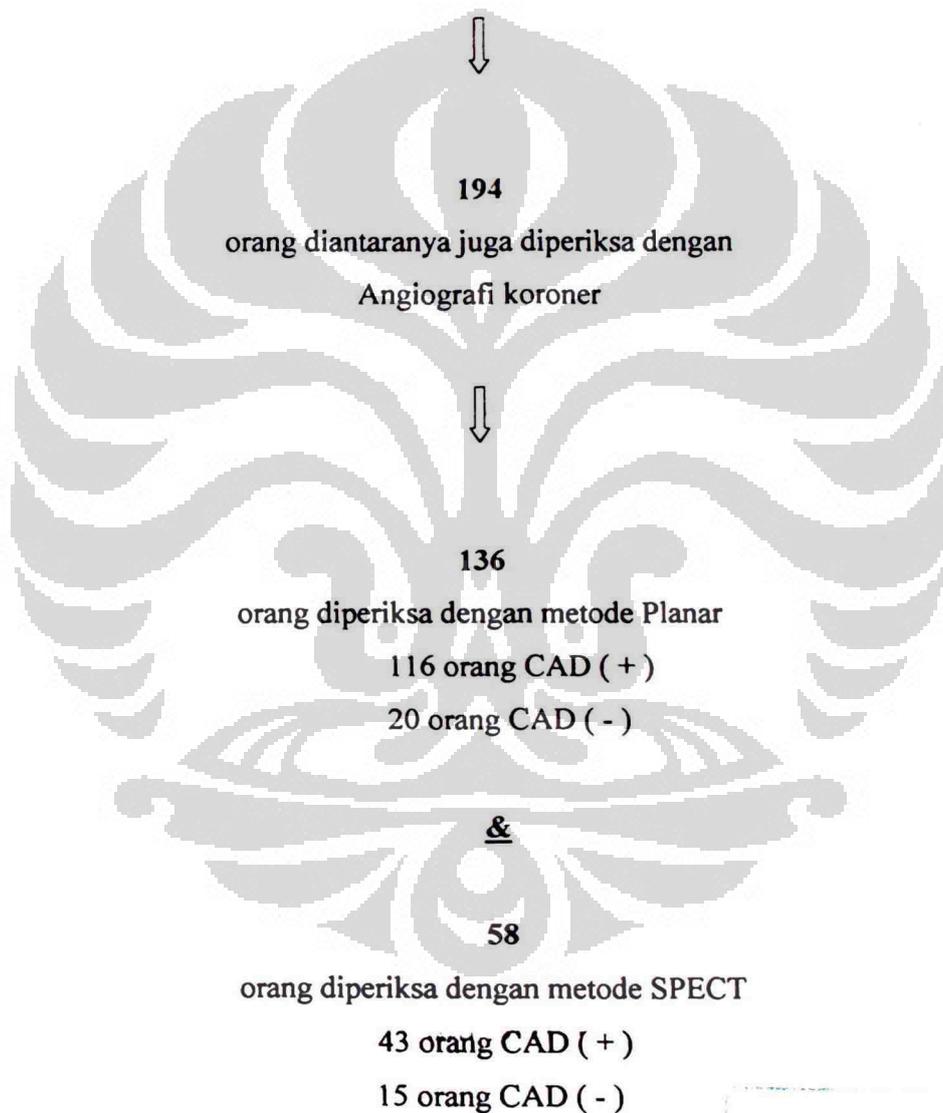
Saran.

Pencitraan radionuklida dengan dipyridamol ini selain mempunyai nilai diagnostik yang tinggi juga mempunyai nilai prognostik yang sudah terbukti sebagai suatu prediktor bebas yang kuat terhadap kejadian koroner (*coronary event*) yang akan datang, sebaiknya dilakukan suatu studi ketahanan hidup (*survival study*) dari test ini

LAMPIRAN

320

pasien diperiksa dengan tes SPD di RSJHK
sejak Januari 1996 s/d Desember 1997



Metode Planar :

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
CAD (+)	103	13
CAD (-)	6	14

Sensitifitas : $103 / 103 + 13 \times 100 \% = 89 \%$

Spesifisitas : $14 / 14 + 6 \times 100 \% = 70 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $103 / 103 + 6 \times 100 \% = 94 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $14 / 14 + 13 \times 100 \% = 52 \%$

Metode SPECT :

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
CAD (+)	39	4
CAD (-)	3	12

Sensitifitas : $39 / 39 + 4 \times 100 \% = 91 \%$

Spesifisitas : $12 / 12 + 3 \times 100 \% = 80 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $39 / 39 + 3 \times 100 \% = 93 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $12 / 12 + 4 \times 100 \% = 75 \%$

Metode Planar : LAD

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
LAD (+)	92	8
LAD (-)	12	24

Sensitifitas : $92 / 92 + 8 \times 100 \% = 92 \%$

Spesifisitas : $24 / 24 + 12 \times 100 \% = 67 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $92 / 92 + 12 \times 100 \% = 88 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $24 / 24 + 8 \times 100 \% = 75 \%$

Metode Planar : LCX

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
LCX (+)	27	41
LCX (-)	17	51

Sensitifitas : $27 / 27 + 41 \times 100 \% = 40 \%$

Spesifisitas : $51 / 51 + 17 \times 100 \% = 75 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $27 / 27 + 17 \times 100 \% = 61 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $51 / 51 + 41 \times 100 \% = 55 \%$

Metode Planar : RCA

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
RCA (+)	54	16
RCA (-)	20	46

Sensitifitas : $54 / 54 + 16 \times 100 \% = 77 \%$

Spesifisitas : $46 / 46 + 20 \times 100 \% = 70 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $54 / 54 + 20 \times 100 \% = 73 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $46 / 46 + 16 \times 100 \% = 74 \%$

Metode SPECT : LAD

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
LAD (+)	30	3
LAD (-)	6	19

Sensitifitas : $30 / 30 + 3 \times 100 \% = 91 \%$

Spesifisitas : $19 / 19 + 6 \times 100 \% = 76 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $30 / 30 + 6 \times 100 \% = 83 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $19 / 19 + 3 \times 100 \% = 86 \%$

Metode SPECT : LCX

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

LCX (+)

12

12

LCX (-)

7

27

Sensitifitas : $12 / 12 + 12 \times 100 \% = 50 \%$

Spesifisitas : $27 / 27 + 7 \times 100 \% = 79 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $12 / 12 + 7 \times 100 \% = 63 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $27 / 27 + 12 \times 100 \% = 69 \%$

Metode SPECT : RCA

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

RCA (+)

21

2

RCA (-)

6

29

Sensitifitas : $21 / 21 + 2 \times 100 \% = 91 \%$

Spesifisitas : $29 / 29 + 6 \times 100 \% = 83 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $21 / 21 + 6 \times 100 \% = 78 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $29 / 29 + 2 \times 100 \% = 93 \%$

Metode Planar : 1 VD

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

1 VD (+)

30

5

1 VD (-)

22

79

Sensitifitas : $30 / 30 + 5 \times 100 \% = 86 \%$

Spesifisitas : $79 / 79 + 22 \times 100 \% = 78 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $30 / 30 + 22 \times 100 \% = 58 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $79 / 79 + 5 \times 100 \% = 94 \%$

Metode Planar : 2 VD

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

2 VD (+)

29

4

2 VD (-)

22

81

Sensitifitas : $29 / 29 + 4 \times 100 \% = 88 \%$

Spesifisitas : $81 / 81 + 22 \times 100 \% = 79 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $29 / 29 + 22 \times 100 \% = 57 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $81 / 81 + 4 \times 100 \% = 95 \%$

Metode Planar : 3 VD

Angiografi (n = 136)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
3 VD (+)	45	3
3 VD (-)	16	72

Sensitifitas : $45 / 45 + 3 \times 100 \% = 94 \%$

Spesifisitas : $72 / 72 + 16 \times 100 \% = 82 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $45 / 45 + 16 \times 100 \% = 74 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $72 / 72 + 3 \times 100 \% = 95 \%$

Metode SPECT : 1 VD

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

	Thallium (+)	Thallium (-)
1 VD (+)	10	3
1 VD (-)	4	41

Sensitifitas : $10 / 10 + 3 \times 100 \% = 77 \%$

Spesifisitas : $41 / 41 + 4 \times 100 \% = 91 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $10 / 10 + 4 \times 100 \% = 71 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $41 / 41 + 3 \times 100 \% = 93 \%$

Metode SPECT : 2 VD

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

2 VD (+)

16

1

2 VD (-)

3

38

Sensitifitas : $16 / 16 + 1 \times 100 \% = 94 \%$

Spesifisitas : $38 / 38 + 3 \times 100 \% = 92 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $16 / 16 + 3 \times 100 \% = 84 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $38 / 38 + 1 \times 100 \% = 97 \%$

Metode SPECT : 3 VD

Angiografi (n = 58)

Skintigrafi Perfusi Dipyridamol

Thallium (+)

Thallium (-)

3 VD (+)

13

0

3 VD (-)

4

41

Sensitifitas : $13 / 13 + 0 \times 100 \% = 100 \%$

Spesifisitas : $41 / 41 + 4 \times 100 \% = 92 \%$

Nilai perkiraan akurasi (+) : $13 / 13 + 4 \times 100 \% = 76 \%$

Nilai perkiraan akurasi (-) : $41 / 41 + 0 \times 100 \% = 100 \%$

DAFTAR KEPUSTASAAN

1. Zaret BL, Berger HJ. **Nuclear Cardiology**. Dalam : Hurst JW, Schlant RC. Editor. The Heart. 7th ed. New York : McGraw-Hill, 1990 ; 1899 – 1955.
2. Zaret BL, Wackers FJ, Soufer R. **Nuclear Cardiology**. Dalam : Braunwald E. Editor. Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia : Saunders, 1992 ; 276 – 311.
3. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. **Effect of exercise level on the ability of thallium – 201 tomography imaging in detecting coronary artery disease : analysis of 464 patients**. J Am Coll Cardiol 1989 ; 14 : 1477 – 1486.
4. Crawford MH. **Selection of stress testing techniques for different patient groups**. Coronary Artery Disease 1992 ; 3 : 700 – 703.
5. Martin TW, Seaworth JF, Johns SP, dkk. **Comparison of adenosin, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography**. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 190 – 196.
6. Kasim M. **Perspective of nuclear cardiology in ASEAN region**. (abstrak). Proceedings of the 11th ASEAN congress of cardiology ; 1997 July 6 – 10 ; Jakarta : Indonesian Heart Association, 1997 : 37.
7. Mahmarian JJ, Verani MS. **Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing**. Dalam : Verani MS. Editor. Nuclear Cardiology : state of the art. Philadelphia : Saunders, 1994 ; vol. 12 (2) : 223 – 245.
8. Mendelson MA, Spies SM, Spies WG, dkk. **Usefulness of single photon emission computed tomography of thallium – 201 uptake after dipyridamole infusion for detection of coronary artery disease**. Am J Cardiol 1992 ; 69 : 1150 – 1155.

9. Gould KL. **Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. I. Physiologic basis and experimental validation.** Am J Cardiol 1978 ; 41 : 267 – 278.
10. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J, and The Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. **The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging.** Circulation 1990 ; 81 : 1205 – 1209.
11. Josephson MA, Brown BG, Hecht HS, dkk. **Noninvasive detection and localization of coronary stenoses in patients : Comparison of resting dipyridamole and exercise thallium – 201 myocardial perfusion imaging.** Am Heart J 1982 ; 103 : 1008 – 1018.
12. Marcus ML, Chillian WM, Kanatsuka H, dkk. **Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level.** Circulation 1990 ; 82 : 1-7.
13. Parker JO, West RO, DiGiorgi S. **The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the haemodynamic response to exercise in coronary artery disease.** Am J Cardiol 1971 ; 27 : 59 – 65.
14. Gould KL, Lipscomb K. **Effect of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance.** Am J Cardiol 1974 ; 34 : 48 – 55.
15. Fitzgerald GA. **Dipyridamole.** N Engl J Med 1987 ; 316 : 1247 – 1256.
16. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG. **Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine.** J Am Coll Cardiol 1991 ; 18 : 485 – 491.
17. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, dkk. **Thallium imaging with single photon emission computed tomography.** Am Heart J 1987 ; 114 : 852 – 865.

18. Iskandrian AS, Hakki AH. **Thallium – 201 myocardial scintigraphy**. Am Heart J 1985 ; 109 : 113 – 129.
19. Mirvis DM, Ramanathan KB, Wilson JL. **Regional blood flow correlates of ST segment depression in tachycardia - induced myocardial ischemia**. Circulation 1986 ; 73 : 365 – 373.
20. Chambers CE, Brown KA. **Dipyridamole – induced ST segment depression during thallium – 201 imaging in patients with coronary artery disease : angiographic and haemodynamic determinants**. J Am Coll Cardiol 1988 ; 12 : 37 – 41.
21. Picano E, Lucarini AR, Lattanzi F, dkk. **ST segment depression elicited by dipyridamole infusion in asymptomatic hypertensive patients**. Hypertension 1990 ; 16 : 19 – 25.
22. Picano E, Lattanzi F, Masini M, dkk. **Usefulness of high dose dipyridamole echocardiography test for diagnosis of syndrome X**. Am J Cardiol 1987 ; 60 : 508 – 512.
23. Picano E, De pieri G, Salerno JA, dkk. **Electrocardiographic changes suggestive of myocardial ischemia elicited by dipyridamole infusion in acute rejection early after heart transplantation**. Circulation 1990 ; 81 : 72 – 77.
24. Vilanueva FS, Smith WH, Watson DD, dkk. **ST segment depression during dipyridamole infusion, and its clinical, scintigraphic and haemodynamic correlates**. Am J Cardiol 1992 ; 69 : 445 – 448.



25. Zhu YY, Lee W, Botvinick E, dkk. **The clinical and pathophysiologic implications of pain, ST abnormalities, and scintigraphic changes induced during dipyridamole infusion : Their relationships to the peripheral haemodynamic response.** Am Heart J 1988 ; 116 : 1071 – 1080.
26. Bosch X, March R, Magrina J, dkk. **Prediction of in hospital cardiac events using dipyridamole perfusion scintigraphy each after myocardial infarction (abstrak).** Circulation 1989 ; 80 (suppl II) : 307.
27. Heller GV, Brown KA. **Prognosis of acute and chronic coronary artery disease by myocardial perfusion imaging.** Dalam : Verani MS. Editor. Nuclear Cardiology : state of the art. Philadelphia : Saunders, 1994 ; vol. 12 (2) : 223 – 245.
28. Fransisco DA, Collins SM, Go RT, dkk. **Tomographic thallium – 201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation with intravenous dipyridamole : Comparison of qualitative and quantitative approaches.** Circulation 1982 ; 66 : 370 – 379.
29. Okada RD, Boucher CA, Kirshenbaum HK, dkk. **Improved diagnostic accuracy of thallium – 201 stress test using multiple observers and criteria derived from interobserver analysis of variance.** Am J Cardiol 1980 ; 46 : 619 – 624.
30. Maddahi J, Rodrigues E, Berman DS, dkk. **State of the art myocardial perfusion imaging.** Dalam : Verani MS. Editor. Nuclear Cardiology : state of the art. Philadelphia : Saunders, 1994 ; vol. 12 (2) : 223 – 245.