



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

CISTERNOGRAFI RADIONUKLIDA

Endah Indriani Wahyono¹, Basuki Hidayat¹

¹KSM/Departemen Kedokteran Nuklir & Teranostik Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

*Korespondensi:
endah18002@mail.unpad.ac.id

Abstrak

Cisternografi radionuklida merupakan salah satu modalitas Kedokteran Nuklir untuk melihat dinamika cairan serebrospinal. Pemeriksaan ini dilakukan apabila diketahui adanya kontraindikasi untuk pemeriksaan menggunakan modalitas lain, juga dilakukan bila didapatkan hasil yang inconclusive dari pemeriksaan dengan modalitas lainnya. Bagaimana pemeriksaan tersebut dilakukan, prosedur dan beberapa contoh aplikasinya dalam kasus klinis akan disampaikan dalam tulisan ini.

Kata Kunci : Cisternografi, Radionuklida

PENDAHULUAN

Cisternografi merupakan pemeriksaan untuk melihat dinamika pada cairan serebrospinal (*liquor cerebrospinal/LCS*). Cairan serebrospinal (LCS) mengisi rongga arachnoid, yang melingkupi seluruh otak dan medula spinalis. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan pencitraan seperti CT scan, MRI, maupun dengan pencitraan kedokteran nuklir (cisternografi radionuklida). Beberapa aspek yang dapat dinilai dengan pemeriksaan ini diantaranya kebocoran cairan cerebrospinal, patensi shunt, dan hidrocephalus^{1,2,3,4}.

Pemeriksaan cisternografi menggunakan pencitraan CT (*computed tomography*) dan MRI (*magnetic resonance imaging*) dapat memvisualisasikan gambaran anatomi yang lebih jelas dari struktur yang berisikan LCS¹⁸.

Pemeriksaan aliran dan dinamika cairan cerebrospinal telah dipelajari secara luas. Deskripsi yang pertama kali dibuat oleh Cotugno pada tahun 1774. Lima puluh tahun kemudian Magendie mulai menguraikan arsitektur sistem ventrikel dan ruang subarachnoid. Produksi cairan cerebrospinal di pleksus choroid oleh Faivre pada tahun 1854. Key dan Retzius, kemudian didukung juga Weed,

menyatakan bahwa cairan cerebrospinal diserap kembali oleh granulasi arachnoid Pacchioni. Perkembangan selanjutnya ada beberapa penulis yang menyatakan adanya area lain yang memproduksi dan mengabsorpsi cairan cerebrospinal⁵.

Kombinasi dari pernyataan tersebut menjadi konsep aliran cairan cerebrospinal dari ventrikel lateral ke ruang subarachnoid. Pada tahun 1943, berdasarkan pada doktrin Monroe-Kellie yang menyatakan bahwa jumlah volume intracranial yaitu otak, darah dan cairan cerebrospinal harus konstan, kemudian O'Connell mempostulatkan bahwa kekuatan pendorong sirkulasi LCS dapat menjadi sekunder dari ekspansi volume arteri intracranial. Beerling menduga kekuatan pendorongnya adalah ekspansi dan kontraksi dari pleksus choroid. Welch menemukan fungsi mekanis cairan cerebrospinal, dan Di Chiro menggunakan cisternografi radionuklida untuk mengakses cairan cerebrospinal yang mendukung teori sirkulasi aktif. Pada tahun 1996 Di Chiro mengemukakan teori transportasi massal dua arah, cairan cerebrospinal mengalir dari ventrikel arah caudal ke ventrikel ketiga, keluar ke kompartemen posterior medulla spinalis melalui foramina Luscha dan Magendie, kemudian menuju



kompartemen posterior canalis spinalis. Ada arah cephalad dari aliran cairan cerebrospinal di kompartemen anterior canalis spinalis yang naik ke vertex dan granulasi arachnoid⁵.

James et al., menyatakan bahwa aliran cairan cerebrospinal sebagaimana terlihat dari aliran radionuklida, memiliki rute sentral dan superficial ke wilayah parasagital. Radioaktivitas biasanya tidak terdeteksi dalam sistem ventrikel, mungkin karena arah aliran cairan cerebrospinal tersebut. Ketika radioaktivitas dimasukkan langsung ke dalam sistem ventrikel, biasanya akan muncul di cisterna basalis dalam beberapa menit. Dari cisterna basalis kemudian gerakan radioaktivitas mirip dengan gerakan yang diamati setelah injeksi intratekal. Aliran LCS ke area vili arachnoid sebagian besar melalui jalur komunikasi lateral dan anterior atau superficial dan central⁵.

Cisternografi radionuklida merupakan modalitas yang sensitif untuk evaluasi fisiologis LCS walaupun saat ini lebih jarang dipakai karena lebih sering menggunakan CT dan MRI. Dengan cisternografi radionuklida dapat melihat dan mengidentifikasi fistula secara akurat, melihat patensi shunt, evaluasi dan klasifikasi hidrocephalus, juga membantu dalam perencanaan kemoterapi pada pasien dengan keterlibatan leptomeningeal sekunder neoplasma. Bila dengan modalitas lain didapatkan hasil yang inconclusive, cisternografi radionuklida dapat menjadi pilihan¹⁵.

II. PRODUKSI, ALIRAN & FISILOGI LCS

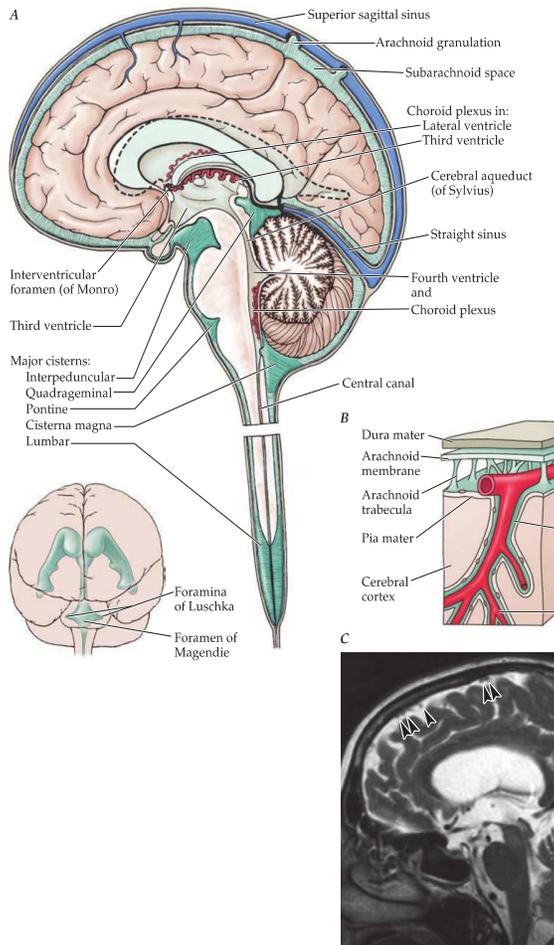
2.1 Produksi & Aliran LCS

Ventrikel merupakan struktur yang di dalamnya terdapat pleksus choroid yang memproduksi sebagian besar cairan cerebrospinal (LCS). Pleksus choroid terdapat pada bagian atap dan dasar dari ventrikel lateral, serta pada bagian atap dari ventrikel ketiga dan ventrikel keempat. Komposisi pleksus choroid ini terdiri dari pembuluh darah dan pia, serta bagian epitel (yang memproduksi LCS). Barrier yang dibentuk oleh epitel choroid melindungi dari transport material dari darah ke LCS, yang disebut sawar darah-LCS (*blood-CSF barrier*), analog sawar darah-otak (*blood-*

brain barrier). Epitel choroid dipersarafi oleh serat otonom, yang mengatur fungsi regulasi. Sebagai contoh, gangguan pada persarafan tersebut dapat menyebabkan produksi LCS yang berlebihan. Sawar darah-LCS yang kedua yaitu antara arachnoid dan pembuluh darah pada duramater. Selain berfungsi sekresi LCS, pleksus choroid juga mempunyai fungsi reabsorpsi, untuk mengeliminasi LCS dari berbagai senyawa yang masuk ke ventrikel.

Sebagian kecil LCS disekresi oleh pembuluh kapiler otak. Sumber LCS ekstra-choroidal ini memasuki sistem ventrikel melalui sel ependim, yaitu sel epitel kuboid yang melapisi ventrikel.

Dari ventrikel lateral LCS mengalir melalui foramen Monroe menuju ventrikel ketiga, kemudian melalui aqueductus Silvii menuju ventrikel keempat, meninggalkan sistem ventrikel melalui foramen Luschka dan foramen Magendie untuk mengalir ke seluruh ruang sub arachnoid kemudian diabsorpsi oleh pia arachnoid vili menuju sinus sagitalis superior kemudian mengalir ke sistem vena. Pada bagian inferior dari cerebrum dan cerebelum terdapat daerah ruang subarachnoid yang cukup luas yang dilalui oleh LCS disebut cisterna. Terdapat 5 cisterna yaitu interpeduncular, quadrageminal, pontine, cisterna magna dan lumbar. (Gambar 1, 2)^{1,2,3,6,8}.



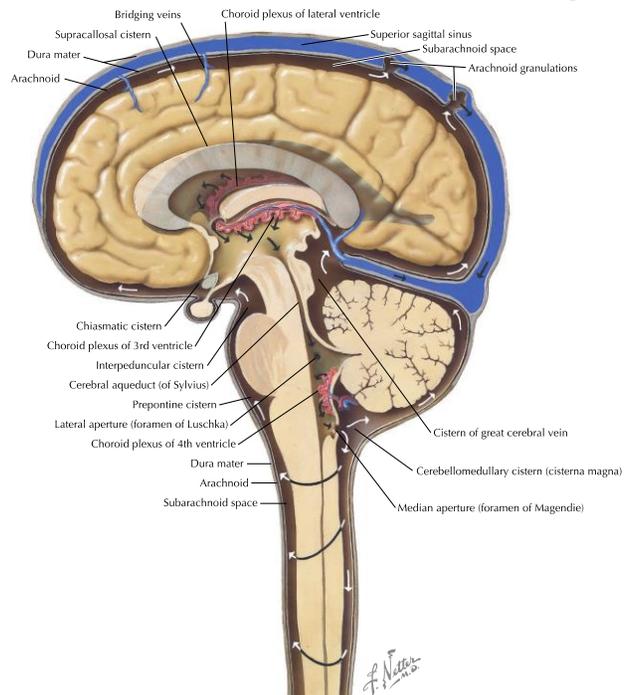
Gambar 1. Rongga sub arachnoid & ventrikel⁸

Hal yang perlu diperhatikan dari anatomi sistem ventrikel ini adalah adanya tempat-tempat sempit yang dilalui oleh sirkulasi LCS, sehingga bila terdapat sumbatan atau gangguan terutama pada tempat tersebut dapat menjadi penyebab terganggunya sirkulasi cairan cerebrospinal. Seperti foramen Monroe, Silvii, Luschka dan Magendie. Juga perlu diperhatikan struktur-struktur pada basis cranii, karena letaknya berdekatan dengan ventrikel, yang sering menjadi tempat bocornya cairan cerebrospinal seperti sinus ethmoidalis, sinus sphenoidalis dan sinus frontalis^{1,2,3,4}.

2.2 Fisiologi Liquor Cerebrospinal (LCS)

LCS pada orang dewasa normal volumenya 150 cc dan kecepatan produksi cairan cerebrospinal 0.30-0.35 ml/menit (sekitar 500 cc/hari). Pada anak volumenya sekitar 50 cc, dan kecepatan produksi 25 cc/hari. Sebagian besar LCS diproduksi oleh pleksus

choroid yang terdapat di dalam ventrikel, dan sebagian kecil disekresi oleh pembuluh kapiler otak seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. LCS mengisi seluruh ruang ventrikel, juga rongga subarachnoid dan mengisi sekeliling otak bagian luar. Pada orang dewasa, 25 ml LCS berada di dalam sistem ventrikel dan sisanya berada dalam rongga subarachnoid. Tekanan intraventrikuler dalam keadaan normal 10-15 mmHg⁸.



Gambar 2. Sirkulasi liquor cerebrospinal⁶

Cairan cerebrospinal mengandung protein, glukosa, sel dan ion, serta mempunyai pH yang rendah^{6,9,11}. Fungsi LCS diantaranya yaitu yang pertama sebagai barier mekanik, menjaga otak dan medula spinalis dari benturan, kedua: berfungsi sebagai lubricant antara otak dan medula spinalis pada satu sisi, dan antara tulang tengkorak dan column spinalis pada sisi lainnya. Fungsi ketiga yaitu dapat menjadi space-compensating mechanism untuk regulasi organ dalam kepala agar tekanan intrakranial relatif konstan. Bila terdapat penurunan volume jaringan otak karena atrofi atau degenerasi, akan terjadi peningkatan jumlah LCS. Berikutnya fungsi keempat yaitu sebagai fungsi homeostasis, menjaga keseimbangan cairan pada sistem saraf pusat. Otak tidak memiliki sistem limfatik, sehingga metabolit larut air, yang mempunyai keterbatasan untuk melewati barier/sawar darah otak (*blood brain*



barrier/BBB) akan berdifusi ke LCS. Fungsi kelima yaitu LCS sebagai media transfer substansi dari otak dan medula spinalis ke dalam darah. Fungsi LCS keenam juga sebagai *channel*/saluran untuk komunikasi kimia dalam sistem saraf pusat^{8,9}.

II. PRODUKSI, ALIRAN & FISILOGI LCS

Adanya gangguan pada produksi, absorpsi, maupun sirkulasi/aliran LCS menyebabkan beberapa kondisi patologis diantaranya seperti yang tersebut di bawah ini.

3.1 Hidrocephalus

Hidrocephalus merupakan pembesaran abnormal dari ruang LCS sebagai akibat dari gangguan produksi, sirkulasi ataupun absorpsi LCS. Dibedakan menjadi hidrocephalus obstruktif dan non-obstruktif; hidrocephalus obstruktif terbagi menjadi hidrocephalus communicating dan non-communicating^{2,9}.

Pemeriksaan MRI atau CT lebih sering digunakan untuk menegakkan diagnosis hidrocephalus, bila hasil pemeriksaan tersebut masih ragu/tidak jelas baru kemudian dilakukan pemeriksaan radionuklida sisternografi. Saat menganalisa hidrocephalus, penting diketahui klasifikasi dari hidrocephalus, termasuk hidrocephalus communicating atau non-communicating, sebagai prediksi dan evaluasi aliran radiofarmaka pada pemeriksaan radionuklida sisternografi.

Pada non-communicating hidrocephalus, aliran LCS dari sistem ventrikular menuju basal sisterna dan rongga subarachnoid mengalami obstruksi. Hal tersebut sering disebabkan oleh adanya massa atau kelainan kongenital yang terletak pada atau di atas ventrikel keempat, dan diagnostik dilakukan menggunakan MRI².

Pada communicating hidrocephalus, aliran LCS dari sistem ventrikular ke rongga subarachnoid tidak mengalami obstruksi. Obstruksi yang terjadi yaitu pada ekstrasventrikular, pada sisterna basalis, cerebral convexities, dan villi arachnoid. Penyebab yang tersering diantaranya perdarahan subarachnoid, subdural hematoma kronis, leptomeningitis dan meningeal carcinomatosis, yang

menyebabkan gangguan aliran LCS dan reabsorpsi. Dari pencitraan anatomi akan terlihat sistem ventrikular melebar ke arah cortical sulci dan sisterna basalis. Sulit untuk membedakan ekstrasventrikular obstruktif dan non-obstruktif hidrocephalus murni, atau sekunder setelah gangguan jaringan saraf akibat atrofi atau stroke¹⁹.

Gambaran klinis hidrocephalus berkaitan dengan usia. Pada bayi dengan hidrocephalus dapat memberikan gambaran klinis: fontanel anterior yang tegang dan cembung; peningkatan lingkaran kepala rata-rata 0,5-2,0 cm tiap minggu; gangguan menyusui, muntah-muntah, makrosefalus. Pada bayi yang lebih tua dan anak-anak, tengkorak menjadi lebih kaku, sehingga penampilan klinis berupa paralisis Nervus Abducens dan paralisis gerak bola mata vertikal (tanda Parinaud).

Pada anak-anak, hidrocephalus dapat terjadi sebagai akibat sekunder dari neoplasma atau trauma. Gambaran klinis dapat berupa nyeri kepala (tumpul, terutama ketika saat terbangun), gangguan penglihatan (pandangan kabur atau ganda), letargis, muntah-muntah, penurunan prestasi belajar, dan gangguan endokrin (contoh: penampilan pendek, pubertas precoks). Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan papil edema dan paralisis CN VI, hiperrefleksi dan clonus. Pada tahap lanjut yang memberat akan ditemukan tanda-tanda trias Cushing (bradikardi, hipertensi, pernafasan ireguler) sehingga memerlukan tindakan yang segera.

Pada usia dewasa, gambaran klinisnya dapat berupa akut (tekanan tinggi intrakranial/TTIK) atau kronis (tekanan intrakranial normal atau rendah). Gejala umumnya berupa nyeri kepala, yang memberat saat berbaring, mual-muntah, gangguan penglihatan (pandangan kabur atau ganda), papil edema pada funduskopik, paralisis otot rectus lateral, ataxia, dan gangguan kesadaran^{8,9,10,11}.

Dulu, pemeriksaan radionuklida sisternografi sering dilakukan untuk membedakan communicating hidrocephalus tipe normal-pressure hidrocephalus, apakah pasien tersebut perlu dilakukan pemasangan LCS-shunt. Intervensi operatif dengan shunting diduga dapat memperbaiki keluhan demensia, namun tidak semua pasien mengalami perbaikan setelah operasi².

Normal-pressure hidrocephalus (NPH)



pertama kali dijelaskan oleh Adam, Fisher dan Hakim (1965). Pada awalnya dideskripsikan sebagai kumpulan gejala klinis, yang disebut dengan trias Hakim yaitu adanya *gait disturbance*, inkontinensia urine dan demencia yang progresif. Trias Hakim komplis terjadi pada 50-70% pasien, dengan gangguan kognitif pada 80-95% pasien, dan inkontinensia urine pada 50-70% pasien. Diagnosa normal-pressure hidrocephalus ditegakkan melalui berbagai pemeriksaan penunjang radiologi maupun modalitas lain, yang bertujuan untuk memperoleh informasi prognostik dan keputusan untuk melakukan tindakan shunting^{18,20}.

Gait disturbance merupakan gejala yang paling sering terjadi dan pertama kali dikeluhkan oleh pasien, juga yang pertama kali membaik setelah terapi operatif. Kejadian *gait abnormal* sebelum onset gangguan kognitif dilaporkan mempunyai prognosis yang baik setelah pemasangan shunt. *Gait disturbance* yang khas pada idiopatik NPH yaitu rotasi eksternal dari tungkai, jarak langkah menjadi lebih pendek (langkah diseret atau seperti tersandung), kesulitan untuk posisi membalik badan saat berjalan, jalan yang lambat dan kaku saat berjalan. Pada 40% pasien idiopatik NPH dapat terjadi tremor ekstremitas, namun tremor ini tidak membaik setelah operasi. Inkontinensia urine berhubungan dengan peningkatan aktivitas destrusor, yang dapat menyebabkan frekuensi dan urgensi miksi. Demencia pada idiopatik NPH merupakan tipe subkortikal, ditandai dengan adanya gangguan kognitif, mudah lupa dan gangguan memutuskan. Gangguan kognitif yang pertama kali muncul termasuk gangguan psikomotor, gangguan konsentrasi, memutuskan, disfungsi visuospatial, berhubungan dengan adanya disfungsi frontal dan subkortikal. Pemeriksaan psikometri dibutuhkan untuk melihat defisit subkortikal frontal, seperti *test grooved pegboard*, *test Stroop*, *test digit span*, *test A/B trail-making* dan *Rey auditory-verbal learning test*²⁰.

Kejadian NPH tidak sering, namun merupakan suatu diferensial diagnosis penting untuk dipertimbangkan pada pasien dewasa dengan gangguan kognitif, dan merupakan tipe tersering dari hidrocephalus pada orang dewasa. Dibedakan menjadi dua yaitu idiopatik (*primary*) NPH, dimana tidak dapat diidentifikasi penyebabnya dan simtomatik (*secondary*) NPH, pada kasus dengan faktor risiko infeksi otak, perdarahan, traumatic

brain injury, atau radiasi yang berkontribusi pada hidrocephalus. Keduanya termasuk communicating hidrocephalus dengan prognosis yang serupa. Secondary NPH dapat mengenai segala usia, sedangkan primary NPH terutama pada dewasa tua (> 60 tahun). Pada pasien dengan idiopatik NPH, perlu dipertimbangkan juga komorbiditasnya sehingga penanganan pasien dapat optimal²⁰.

Patofisiologi terjadinya NPH belum jelas, namun terdapat beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan terjadinya NPH diantaranya:

1. Adanya aliran hiperdinamik LCS di aqueduct;
2. Pengurangan ukuran ruang sub arachnoid;
3. Peningkatan tekanan LCS;
4. Penurunan absorpsi LCS di sistem vena karena resistensi meningkat;
5. Reabsorpsi LCS melalui mekanisme yang abnormal seperti transependymal lebih banyak dibandingkan melalui granulasi Pacchionian;
6. Penurunan aliran darah otak;
7. Perubahan ekspresi LCS TNF- (yang diketahui berperan dalam regulasi produksi LCS) dan mengubah growth factor-;
8. Kegagalan drainage metabolit vasoaktif, abnormalitas produksi LCS dan alirannya dapat menyebabkan gangguan ekskresi molekul toksik, ketidakmampuan untuk membersihkan amiloid-b-peptida dan protein tau, sehingga konsentrasinya meningkat pada cairan interstitial otak, menyebabkan gangguan saraf.
9. Hilangnya efek Windkessel pada arteri di basis cranii; ketidakseimbangan produksi dan resorpsi LCS yang tidak disebabkan oleh overproduksi, namun karena adanya peningkatan resistensi vaskuler terhadap LCS outflow. Hilangnya elastisitas pembuluh darah ini dapat disebabkan oleh primer aterosklerosis atau sekunder rendahnya compliance kraniospinal karena ekspansi arteri di basis cranii. Adanya perubahan fisik dan fisiologi antara superfisial dan periventrikular jaringan otak, kerusakan yang terjadi terutama pada area periventrikular sebagai akibat auto-kompresi cerebral. Manifestasi lokal kerusakan ini sebagai ventrikulomegali. Hilangnya Windkessel efek ini juga menyebabkan



menurunnya aliran darah cerebral (*cerebral blood flow*), yang membuat terjadinya idiopatik NPH dan hipoperfusi cerebral, kemudian menurunkan turnover LCS.

Penyebab dari gait abnormal:

1. Peningkatan tekanan intrakranial sehingga terjadi pelebaran dan penekanan/kompresi pada jaras traktus kortikospinal di corona radiata yang mensuplai persarafan tungkai bawah;
2. Buruknya perfusi periventrikular white matter dan regio prefrontal;
3. Kompresi pada struktur batang otak, seperti nucleus pedunculopontine.

Penyebab dari dementia : karena ventrikel melebar dan menekan korteks.

Penyebab dari inkontinensia urine : Gleason (1993) menyatakan pada stadium awal terjadi penekanan jaras periventrikular sakral dari traktus kortikospinalis sehingga kontrol volunter (supraspinal) dari kontraksi vesica urinaria terganggu; dan Corkill (1999) menyatakan bahwa pada stadium lanjut perjalanan penyakit, dementia dapat menyebabkan inkontinensia.

Evaluasi NPH dapat dilakukan menggunakan:

1. CT: dapat melihat perubahan anatomi otak, dan bisa menegaskan diagnosis NPH tanpa pemeriksaan penunjang lainnya;
2. MRI: untuk melihat perubahan anatomi/struktural; untuk menegaskan diagnosis NPH diikuti oleh pemeriksaan LCS flow studies dan magnetic resonance spectroscopy/MRS;
3. LCS flow studies: bila > 24.5 ml/menit, 95% spesifik untuk NPH;
4. Kedokteran Nuklir: cisternografi radionuklida & FDG-PET.

Cisternografi radionuklida dapat melihat aliran radiofarmaka di ventrikel lateral, adanya gangguan absorpsi bila pada 24 jam atau 48 jam masih terdapat radioaktivitas yang persisten di sistem ventrikular, dapat melihat adanya reflus LCS ke ventrikel lateral. FDG-PET merupakan modalitas yang baik untuk diagnostik NPH dan dapat melihat juga

kelainan degeneratif lain yang menyertai;

5. Diagnostik test invasif: LCS drainage test meningkatkan akurasi sampai 80%.
● *Spinal tap test*: dengan punksi lumbal mengeluarkan 30-70 ml LCS, dapat diulang 2 atau 3 hari berikutnya.
● *Continuous subarachnoid drainage*: melalui punksi lumbal LCS dikeluarkan 150-200 ml setiap hari selama 2 sampai 7 hari. Hal ini mempunyai sensitivitas yang tinggi (50-100%) dan nilai ramal positif 80-100%²⁰.

3.2 Patensi surgical shunt

Ventrikulostomi merupakan tatalaksana bedah saraf yang sering dilakukan untuk diversi LCS. Dapat dibedakan menjadi external ventrikular drainase (EVD) dan ventrikuloperitoneal shunt (VP shunt). Indikasi pemasangan EVD yaitu pada keadaan akut dan komplikasi cerebrovaskular disease, seperti pada perdarahan sub arachnoid, perdarahan intracerebral, traumatic brain injury, hidrocephalus primer, dan infeksi/inflamasi intrakranial. Indikasi pemasangan VP shunt yaitu pada perdarahan sub arachnoid, perdarahan intracerebral hipertensif, trauma, tumor, hidrocephalus primer, infark cerebri dan infeksi/inflamasi intrakranial¹³.

Akses untuk mencapai ventrikel pada ventrikulostomi dengan menggunakan penanda anatomi, diantaranya seperti pada gambar 3. Setelah 48 jam pasca-insersi, dilakukan pemeriksaan CT untuk melihat patensi shunt^{13, 14}.

Beberapa jenis LCS shunt (ventriculoperitoneal, ventriculoatrial, ventriculopleural, lumboperitoneal) digunakan sebagai terapi hidrocephalus obstruktif. Komplikasi yang dapat terjadi seperti tersumbatnya saluran kateter, infeksi, tromboemboli, hematoma subdural ataupun epidural, kateter yang terputus, LCS pseudocyst, obstruksi usus, dan perforasi usus².

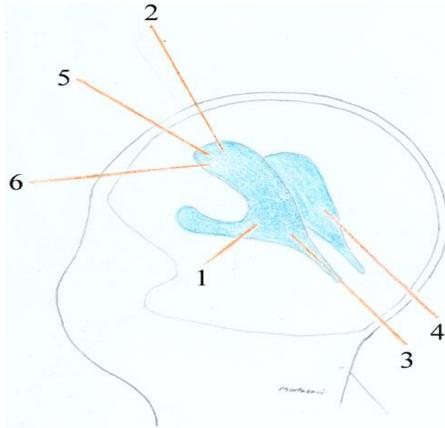


Fig. 3 Schematic illustration of all the extra-calvarial ventricular access points: 1 Keen, 2 Kocher, 3 Dandy, 4 Frazier, 5 Kaufman, and 6 Tubbs

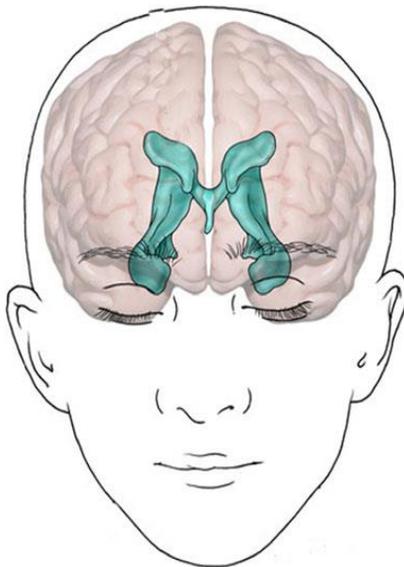


Fig. 4 Frontal view of the ventricular system in relationship to important facial landmarks serving as a reference for ventricular access

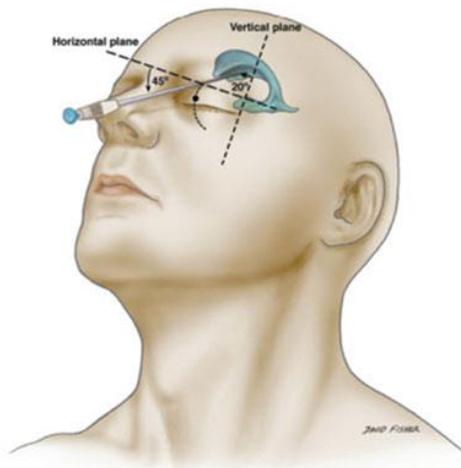


Fig. 5 Schematic illustration of access to the frontal horn through Tubbs' point

Gambar 3. Ventrikular akses¹⁴

Diagnosis dari patensi shunt dan adekuatnya aliran LCS pada umumnya diperiksa melalui pemeriksaan fisik pasien dan inspeksi dari reservoir LCS subkutan. Perlu diwaspadai adanya malfungsi shunt bila didapatkan gejala seperti demam, nyeri kepala, nyeri perut, kenaikan denyut jantung maupun tekanan darah yang abnormal. Bila pada penilaian tersebut didapatkan ketidakjelasan maka pemeriksaan cisternografi radionuklida menggunakan In-111 DTPA atau Tc-99m DTPA dapat dilakukan untuk konfirmasi diagnosis.

3.3. Kebocoran LCS

Kebocoran LCS terjadi bila terdapat defek pada basis cranii dan duramater sehingga terdapat hubungan langsung antara rongga subarachnoid dengan ekstrakranial, terutama sinus paranasal. Kebocoran LCS melalui hidung (rhinorrhea) atau telinga (otorrhea) pertama kali dijelaskan sebagai kelainan patologis oleh St. Clair Thompson (1899). Ommaya (1960) mengklasifikasikan kebocoran LCS menjadi dua kategori, yaitu traumatik dan non traumatik. Kategori ketiga didefinisikan belakangan ini yaitu kebocoran LCS spontan, sering terjadi pada wanita paruh baya dengan obesitas.

Kebocoran LCS traumatik terjadi sekitar 90% kasus, 80% manifestasi sebagai rhinorrhea dan 20% otorrhea. Dapat terjadi karena prosedur bedah otolaringologi atau bedah saraf, termasuk *endoscopic sinus surgery*, *septoplasty*, *otologic surgery*, reseksi pituitary tumor transnasal, atau pembedahan basis cranii. Kebocoran traumatik sekunder karena fraktur basis cranii dilaporkan sebagai komplikasi dari 1-3% kejadian trauma kepala. tempat yang paling sering terkena yaitu fossa anterior dengan fraktur pada sinus frontalis atau cribriform plate os ethmoid. Fraktur basis cranii central yaitu pada sinus sphenoid atau sella. Fraktur lateral basis cranii yaitu di os temporal, sehingga LCS melalui defek mencapai mastoid, telinga tengah, dan drainage melalui nasofaring; otorrhea terjadi jika terdapat perforasi membran timpani. 80% kebocoran LCS traumatik terjadi 48 jam setelah trauma, dan 95% manifestasi terjadi selama 3 bulan. 2/3 kasus kebocoran LCS traumatik ini menutup spontan terutama otorrhea. Kebocoran yang menetap dapat



meningkatkan risiko meningitis (4-50%), abses intracerebral, atau encephalitis. Pada kasus kebocoran LCS yang menetap, tatalaksana bedah dapat dilakukan.

Kebocoran LCS non-traumatik dapat terjadi dengan atau tanpa peningkatan tekanan intrakranial, yang disebabkan oleh tumor, infeksi, atau lesi kongenital (meningokel, meningoencephalokel, kista granulasi arachnoid, atau anomali telinga dalam kongenital).

Lokasi bocornya LCS dapat terjadi mulai dari sinus frontalis sampai ke tulang temporal. Cribriform plate adalah tempat yang rentan fraktur, yang dapat menyebabkan rhinorrhea. Otorrhea lebih jarang terjadi. Menentukan akurasi lokasi kebocoran LCS secara klinis sulit^{2,27,29}.

Diagnosis kebocoran LCS dapat dikonfirmasi melalui keberadaan 2-transferin, dengan sensitivitas 94-100% dan spesifisitas 98-100%. Evaluasi pencitraan dapat dilakukan dengan CT (sensitivitas 92%, spesifisitas 100%) ataupun MRI. Cisternografi CT (sensitivitas 84%-95%, spesifisitas 57-100%) dan cisternografi MR (sensitivitas 90%) juga dapat dilakukan untuk konfirmasi kebocoran LCS. Cisternografi radionuklida (sensitivitas 50-100%, spesifisitas mencapai 100%) dilakukan bila didapatkan kasus yang kompleks dengan modalitas lain masih inconclusive^{2,22,27,28,29}.

3.4. Metastasis Leptomeningeal

Metastasis leptomeningeal sering merupakan komplikasi keganasan, terjadi pada 5-8% pasien dengan keganasan, seperti pada leukemia, limfoma, melanoma, keganasan payudara dan paru (Tabel 4). 70% terjadi pada keganasan dengan metastasis yang luas dan progresif. Deteksi adanya metastasis leptomeningeal meningkat dengan adanya perkembangan tehnik neuroimaging. Walaupun diagnosanya sulit, namun diagnosis awal dan terapi yang agresif dapat mencegah terjadinya defisit neurologi irreversibel^{25,26}.

Sel tumor dapat mencapai leptomeningen melalui penyebaran secara hematogen, penyebaran langsung dari parenkimal, dural dan tulang; atau melalui rute perineural sepanjang saraf kranial sehingga dapat mencapai ruang subarachnoid²⁶.

Sel tumor dapat mencapai leptomeningen melalui penyebaran secara hematogen, penyebaran langsung dari parenkimal, dural dan tulang; atau melalui rute perineural sepanjang saraf kranial sehingga dapat mencapai ruang

Gejala klinis dari adanya metastasis leptomeningeal bervariasi karena adanya defisit neurologis multifokal, tergantung daerah motorik/sensorik yang terkena, dan mungkin terdapat gangguan kognitif. Dapat dibedakan menjadi 3 grup:

1. Keterlibatan otak, manifestasi sebagai nyeri kepala, mual, ensefalopati, kejang, juga communicating hidrocephalus;
2. Keterlibatan saraf kranial, dapat berupa defisit unilateral atau bilateral, disertai dengan adanya diplopia, penurunan pendengaran, mati rasa pada area wajah dan penurunan visus;
3. Keterlibatan spinal, yaitu adanya lemah anggota gerak, parestesia atau nyeri²⁵.

Identifikasi adanya obstruksi aliran LCS pada ruang sub arachnoid merupakan salah satu modalitas untuk pasien dengan metastasis leptomeningeal yang direncanakan untuk kemoterapi intratekal. Metastasis leptomeningeal merupakan komplikasi berat dari neoplasma, yaitu sekitar 5-8% dari seluruh malignant neoplasma, dengan angka harapan hidup untuk pasien yang tidak diterapi yaitu 1.5-2 bulan.

Diagnosis adanya metastasis leptomeningeal dapat dilakukan dengan pemeriksaan langsung dari komposisi LCS, penanda tumor, dan MRI, serta idealnya dilakukan pemeriksaan cisternografi radionuklida untuk melihat aliran LCS.

Pada 40%-50% pasien dengan metastasis leptomeningeal didapatkan kelainan pada aliran LCS, dapat terlihat sebagai gangguan dinamik aliran LCS, gambaran obstruksi total ataupun parsial, tersering pada bagian basal cerebri, sepanjang konveksitas cerebri, atau sepanjang kanalis spinalis, tipikal pada konus medularis atau kauda equina.

Kompartemenisasi dari aliran LCS akan terlihat dari tertahannya aliran LCS pada lokasi adhesi leptomeningeal yang disebabkan oleh tumor.



Hal ini merupakan informasi penting untuk distribusi kemoterapi. Selain itu, adanya gambaran tersebut pada evaluasi pasca-kemoterapi dapat disebabkan relaps dari tumor.

Peran dari radiasi eksterna pada regio yang mengalami obstruksi bisa menjadi pilihan sebelum dilakukan kemoterapi agar distribusi kemoterapi tercapai seragam. Pasien tanpa obstruksi aliran LCS secara statistik menunjukkan respon yang baik terhadap kemoterapi intratekal, dengan harapan hidup lebih panjang. Prognosis yang buruk diantaranya pada pasien dengan obstruksi leptomeningeal yang besar, resisten obat, atau ketidakmampuan kemoterapi mencapai keseluruhan rongga sub arachnoid^{15,25,26}.

Pada 40%-50% pasien dengan metastasis leptomeningeal didapatkan kelainan pada aliran LCS, dapat terlihat sebagai gangguan dinamik aliran LCS, gambaran obstruksi total ataupun parsial, tersering pada bagian basal cerebri,

IV. CISTERNOGRAFI RADIONUKLIDA

Radiofarmaka yang saat ini sering digunakan untuk pencitraan LCS adalah Indium In-111 diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) dan untuk melihat kebocoran LCS dapat digunakan Technetium Tc-99m DTPA^{2,15}.

Radiofarmaka diinjeksikan intratekal ke rongga subarachnoid sesuai standar sterilitas dan apirogenisitas. Radiofarmaka harus dapat mengikuti aliran LCS tanpa mempengaruhi dinamikanya, dan harus dapat dikeluarkan melalui vili arachnoid. In-111 DTPA adalah radiofarmaka yang ideal digunakan karena merupakan non-lipid soluble, tidak dimetabolisme, dan tidak diserap di endyema sebelum mencapai vili arachnoid. Pencitraan cisternografi dapat memanjang sampai beberapa hari, sehingga In-111 juga merupakan radiotracer terpilih karena waktu paruhnya yang panjang (67 jam) sesuai untuk karakteristik pencitraan.

4.1 Protokol Cisternografi Radionuklida

4.1.1. Protokol Cisternografi Radionuklida Pada Hidrocephalus

Teknik pungsi lumbal yang steril, tepat dan baik merupakan aspek penting dan harus dilakukan oleh orang yang berpengalaman melakukan injeksi subarachnoid untuk memasukkan radiofarmaka.

Pencitraan inisial saat penyuntikan awal memastikan radiotracer masuk pada tempat yang tepat. Evaluasi awal mengkonfirmasi migrasi dosis radiofarmaka yang tinggi pada column vertebralis dan tidak meningkatkan aktivitas pada ginjal. Pencitraan dilakukan secara serial pada 1, 3, 24 dan 48 jam pasca-penyuntikan radiofarmaka.

Persiapan pasien: tidak ada

Radiofarmaka: In-111 DTPA 250 Ci (9.3 MBq)

Instrumentasi: Kamera Gamma: Large field of view

Kolimator: Energi Medium

Prosedur pencitraan: Radiofarmaka disuntikkan pada lumbar subarachnoid, menggunakan jarum 22G, posisi tegak lurus
Posisikan pasien tidur telentang selama 1 jam setelah penyuntikan radiofarmaka
Pencitraan dilakukan untuk memperoleh 50k count

Waktu pencitraan: 1 jam, 3 jam, 24 jam, 48 jam

1 jam: torakolumbal, untuk evaluasi injeksi radiofarmaka yang adekuat

3 jam: basis cranii, untuk melihat cisterna basalis

24 & 48 jam: evaluasi ventrikular refluks dan resorpsi vili arachnoid

3, 24 & 48 jam: anterior, posterior dan kedua sisi lateral kepala^{2,22,23}.

Radiotracer yang disuntikkan intratekal secara normal akan mencapai cisterna basalis dalam 1 jam, kemudian mencapai pole frontal dan fissura sylvian dalam 2-6 jam, mencapai konveksitas cerebri dalam 12 jam, dan vili arachnoid pada sinus sagitalis dalam 24 jam. Aliran menuju regio parasagital melewati rute sentral dan superfisial. Radiofarmaka dalam keadaan normal tidak akan mengisi sistem ventrikuler karena aliran fisiologisnya berlawanan arah.

Interpretasi cisternografi

Pola aliran LCS dapat dilihat setelah radiofarmaka disuntikkan intratekal. Aliran normal

LCS akan mengisi seluruh konveksitas dalam 24 jam².

Pencitraan radionuklida pada evaluasi hidrocephalus dilakukan dengan penyuntikan radiofarmaka ¹¹¹In-DTPA intratekal. Pencitraan dilakukan 1, 3, 24, 48 jam, dan bila perlu 72 jam pasca-penyuntikan radiofarmaka^{2,15}.

Pada pasien dengan non-communicating hidrocephalus, gambaran cisternografi sering memperlihatkan aliran normal sampai ke basal cisterna, dan konveksitas rongga arachnoid. Tidak terlihat refluks ventrikular. Namun bila disuntikkan ke dalam ventrikel melalui ventrikulostomy, pencitraan menunjukkan aktivitas minimal pada basal cisterna.

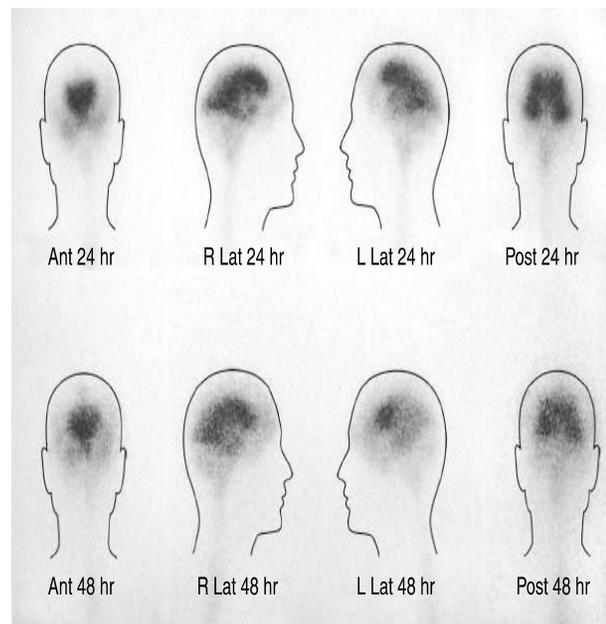
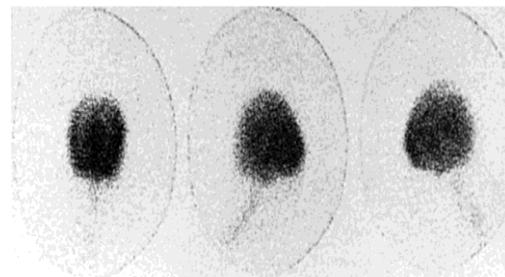
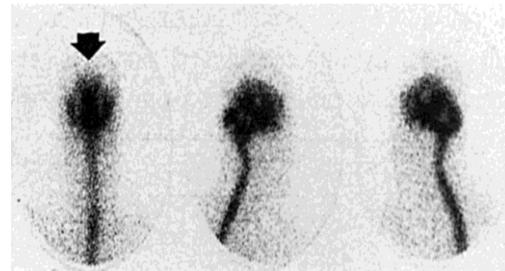
Pada communicating hidrocephalus, termasuk pada pasien dengan normal-pressure hidrocephalus, cisternografi dapat memperlihatkan spektrum pola aliran LCS. (Gambar 4)².

Type	Cerebrospinal fluid movement	Causes
I	Basal cistern 2-4 hr Sylvian fissure 6 hr Over convexities 24 hr Decreased activity 48 hr	Normal Intraventricular obstructive hydrocephalus (noncommunicating)
II	No ventricular activity Delayed migration over convexities	Cerebral atrophy Advanced age
IIIA	Transient ventricular activity Clearance by usual migration (often)	Intraventricular obstruction Cerebral atrophy Evolving or resolving communicating hydrocephalus
IIIB	Transient ventricular activity Clearance but not by usual migration to convexity	Communicating hydrocephalus with alternative reabsorption pathway (transependymal)
IV	Persistent ventricular activity Inadequate clearance	Communicating hydrocephalus

Gambar 4. Pola Normal & Abnormal Aliran LCS²

Yang sering terlihat yaitu tidak adanya aliran atau terlihat perlambatan (delay) dari aliran LCS pada konveksitas cerebrum. Aktivitas ventrikuler refluks dapat menetap ataupun sementara. Adanya atrofi akan menyebabkan delay aliran tracer menuju rongga subarachnoid, kadang disertai ventrikular refluks sementara. Normal clearance keseluruhan hemisphere akan terlihat dalam 24

jam. Pasien dengan ventrikular refluks yang menetap dan tidak terlihat aktivitas pada konveksitas cerebrum (tipe 4 pola cisternografi) kemungkinan besar akan mendapatkan manfaat dengan pemasangan shunt².



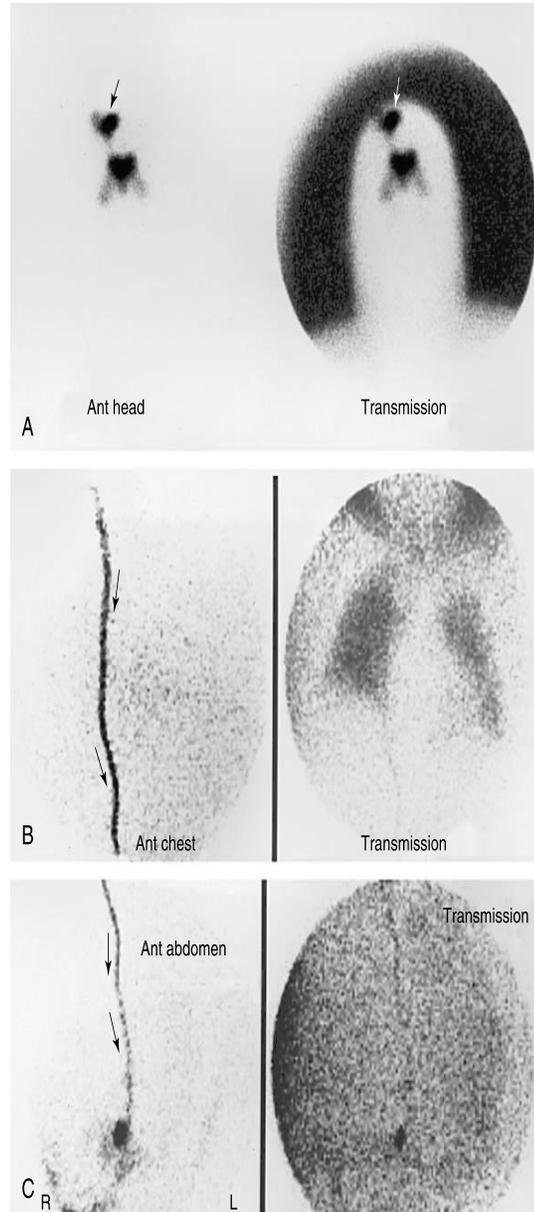
Gambar 5. Communicating normal-pressure hidrocephalus^{2,3}

Hal yang perlu diperhatikan saat pencitraan diantaranya:

1. Tidak adanya ventrikular refluks atau adanya ventrikular refluks yang sementara. Pada keadaan normal radioaktivitas akan terlihat pada 24 dan 48 jam pada konveksitas cerebri.
2. Adanya early ventrikular refluks yang menetap, yaitu terlihat adanya perlambatan atau sama sekali tidak terlihat adanya aliran LCS pada 48 sampai 72 jam, yang merupakan gambaran klasik dari normal pressure hidrocephalus.
3. Adanya early ventrikular refluks yang kemudian menghilang, bisa ditemukan pada pasien normal atau terdapat perlambatan ringan aliran LCS yang seharusnya mencapai konveksitas cerebri pada 24 dan 48 jam. Hal ini dapat disebabkan adanya gangguan fungsi absorpsi dan belum tentu ada gangguan seperti pada communicating hidrocephalus.
4. Tidak adanya ventrikular refluks, menunjukkan tidak adanya aliran LCS ke konveksitas cerebri. Hal ini dapat disebabkan non-communicating obstruktif hidrocephalus atau desakan dari massa tumor sebagai akibat dari obstruktif ventrikulomegali¹⁵.

4.1.2. Protokol Cisternografi Radionuklida Pada Patensi Shunt

Diagnosis dari patensi shunt dan adekuatnya aliran LCS pada umumnya diperiksa melalui pemeriksaan fisik pasien dan inspeksi dari reservoir LCS subkutan. Bila pada penilaian tersebut didapatkan ketidakjelasan maka pemeriksaan cisternografi radionuklida menggunakan In-111 DTPA atau Tc-99m DTPA dapat dilakukan untuk konfirmasi diagnosis.



Gambar 6. Normal LCS shunt patency³

Mengenali jenis shunt dan konfigurasi membantu untuk melihat patensi shunt dan adekuatnya aliran LCS. Penyuntikan shunt harus dilakukan dengan tehnik aseptik oleh petugas yang berpengalaman dengan tipe dan jenis shunt yang terpasang, sebaiknya oleh dokter spesialis bedah saraf.⁸

Persiapan pasien : tidak ada
Radiofarmaka : Tc-99m DTPA 0.5 -1 mCi



(18.5-37 MBq) atau In-111 DTPA 250 Ci (9.3 MBq)

Instrumentasi:

Kamera Gamma : Wide field of view

Kolimator : All purpose

Komputer & Kamera Set-Up : serial citra setiap 1 menit, selama 30 menit

Prosedur pencitraan:

- Bersihkan daerah kepala yang telah dicukur dengan teknik aseptik menggunakan povidone-iodine.
- Tusuk area reservoir shunt menggunakan jarum 25 - 35G.
- Saat jarum ditusukkan, posisikan kepala pasien di bawah kamera dengan reservoir shunt pada bagian tengah lapang pandang kamera.
- Suntikkan radiofarmaka.
- Pencitraan serial dilakukan selama 30 menit.
- Jika aliran tidak terlihat, posisikan pasien tegak kemudian lanjutkan pencitraan selama 10 menit.
- Jika aliran masih juga tidak terlihat, lakukan pencitraan statik 50K setelah 1 dan 2 jam.
- Jika sudah terlihat adanya aliran, lakukan pencitraan 50K pada shunt dan selangnya setiap 15 menit sampai aliran mencapai bagian distal dari selang shunt, atau selama 2 jam (mana yang lebih dulu tercapai).
- Untuk melihat patensi bagian proksimal dari reservoir, dapat dilakukan dengan menutup bagian distal selang shunt secara manual saat prosedur dilakukan, sehingga radiofarmaka akan refluks ke sistem ventrikel^{2,22,23}.

Patensi dari proksimal shunt dapat dievaluasi sebelum memeriksa bagian distal shunt. Pada beberapa pasien yang menggunakan tipe low-pressure two-way valves shunt, kateter bagian distal akan tersumbat bila dilakukan penekanan manual pada leher. Penekanan tersebut dapat menyebabkan aliran tracer ke arah proksimal.

Pada pencitraan akan terlihat aliran LCS cepat menuju ventrikel, diikuti dengan aliran melalui kateter shunt.² Kateter shunt biasanya akan terlihat pada pencitraan. Aliran kateter ke

peritoneum diperlihatkan oleh aliran tracer yang terakumulasi pada rongga abdomen. Pada keadaan tersumbat, aktivitas menuju distal tidak terlihat pada pencitraan, atau terlihat penumpukan aktivitas pada bagian ujung kateter^{2,15}.

4.1.3. Protokol Cisternografi Radionuklida Pada Kebocoran LCS

Cisternografi radionuklida dapat digunakan untuk mendeteksi kebocoran LCS dari hidung ataupun telinga saat CT/MR inconclusive. Pencitraan ini juga dapat digunakan pada kasus kebocoran LCS yang intermiten. Sensitivitasnya 50-100% dan spesifisitasnya mencapai 100%³.

Evaluasi menggunakan radionuklida pada kebocoran LCS terdiri dari pencitraan pada lokasi kebocoran dan analisa aktivitas radioaktivitas pada tampon dibandingkan dengan plasma yang sesuai. Waktu dilakukannya pencitraan penting agar dapat terlihat saat radioaktivitas mencapai area kebocoran. Lokasi tersering kebocoran LCS yaitu dekat cisterna basalis, sehingga pencitraan pada 1 sampai 3 jam pasca-penyuntikan radiofarmaka merupakan waktu yang ideal untuk dapat mendeteksi kebocoran tersebut. Bila terdapat posisi atau aktivitas tertentu yang diketahui memprovokasi kebocoran LCS, pencitraan dapat dilakukan dengan sebelumnya atau saat bersamaan melakukan provokasi tersebut³.

Cisternografi radionuklida merupakan metode yang sensitif dan akurat untuk mendeteksi kebocoran LCS. Untuk memaksimalkan test, diletakkan tampon nasal pada anterior dan posterior setiap regio nasal oleh dokter spesialis THT-KL, kemudian dilepaskan dan diukur 4 jam kemudian².

Tampon tersebut dilepaskan 4 atau 24 jam setelah penyuntikan radiofarmaka, kemudian dilakukan penghitungan radioaktivitasnya. Dilakukan juga pengambilan serum dari darah pasien tersebut. Penghitungan sampel dilakukan dalam count per gram sebagai penormalan ukuran tampon yang dapat berbeda-beda dan jumlah cairan yang diserap. Ratio tampon-to-serum >1.5 dapat diinterpretasikan sebagai kebocoran LCS^{2,3}.



Rasio dari nasal-to-plasma radioaktivitas yang lebih dari 2:1 atau 3:1 dikatakan positif. Radiotracer disuntikkan intratekal dengan aseptik lumbal punksi.

Persiapan pasien:

- -Tampon nasal dipasang dan diberi label sesuai lokasi.
- -Timbang tampon tersebut sebelum dipasang.
- -Setelah penyuntikan radiofarmaka intratekal, posisikan pasien pada posisi Trendelenburg agar radiofarmaka mencapai regio cisterna basalis hingga pencitraan dimulai.
- -Saat radiofarmaka mencapai cisterna basalis, posisikan pasien pada posisi yang meningkatkan kebocoran LCS:
 - Rhinorrhea : miringkan kepala pasien ke arah depan menghadap ke kamera dan posisi kamera di bagian lateral
 - Otorrhea : dibutuhkan pencitraan posterior dan lateral

Radiofarmaka: In-111 DTPA 500 Ci (18 MBq)

Instrumentasi: Kamera Gamma: Large field of view

Kolimator: Energi medium

Prosedur pencitraan:

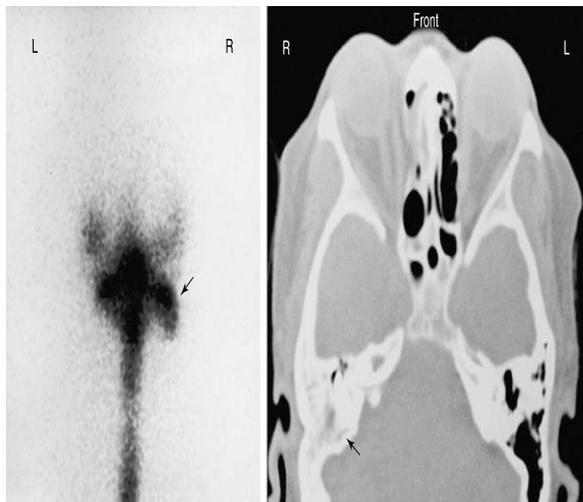
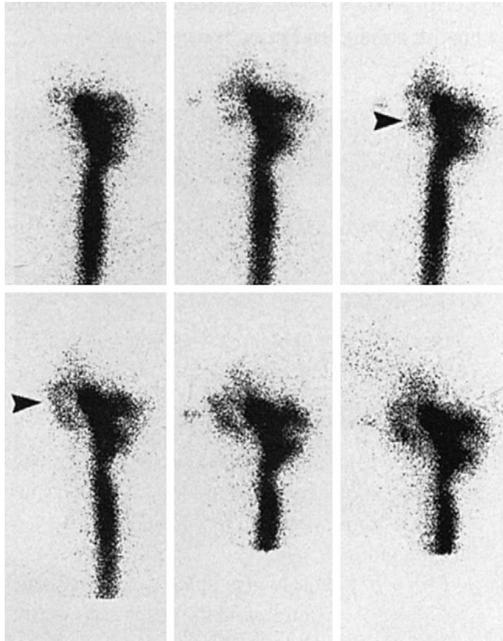
- -Setup
- oIn-111 DTPA 500 Ci (18 MBq) dalam 5 ml Dextrose 10% disuntikkan intratekal
- oPencitraan dilakukan saat aktivitas radiofarmaka mencapai cisterna basalis (1-4 jam)
- -Akuisi
 - Pencitraan dilakukan 5 menit per frame selama 1 jam sesuai lokasi dugaan kebocoran, dilakukan citra anterior, lateral kiri, lateral kanan dan posterior

- Pencitraan 50K setiap 10 menit selama 1 jam dengan posisi standard
- Tampon dilepaskan dan ditempatkan pada tabung terpisah. Sampel darah pasien diambil 5 ml.
- Hitung tampon counts dan 0.5 ml plasma darah pasien
- Pencitraan dapat diulang pada 6 dan 24 jam
- Hitung rasio aktivitas tampon to plasma : tampon counts/kapasitas tampon dibagi dengan serum counts/0.5 ml
- -Interpretasi : Positif kebocoran LCS bila rasio aktivitas lebih besar dari 2-3:12,22,23.

Lokasi kebocoran akan lebih mudah diidentifikasi saat terjadinya kebocoran yang besar. Seringkali posisi pasien berhubungan dengan beratnya kebocoran selama pencitraan. Pemeriksaan dengan proyeksi yang sesuai penting untuk identifikasi lokasi kebocoran. Pencitraan proyeksi lateral dan anterior digunakan untuk rinorrhea, dan pencitraan posterior untuk otorrhea. Pada kasus dengan tekanan LCS rendah atau dicurigai terdapat kebocoran pada area lumbal, posisi pencitraan tambahan perlu dilakukan pada regio lumbal.

Pemeriksaan untuk kebocoran LCS, akan terlihat peningkatan akumulasi pada lokasi kebocoran (Gambar 7). Namun demikian, menghitung tampon lebih sensitif dibandingkan dengan pencitraan. Tampon tersebut juga membantu menentukan lokasi kebocoran (anterior vs posterior).

Pencitraan untuk kebocoran LCS dapat dilakukan dengan Tc-99m DTPA karena karakteristik pemeriksaannya lebih sensitif dan tidak memerlukan pencitraan memanjang (prolonged imaging)².



Gambar 7. Pencitraan pada kebocoran LCS^{2,3}

KESIMPULAN

Cisternografi radionuklida dapat dilakukan untuk menegakkan diagnostik pada gangguan dinamika liquor cerebrospinal (LCS) terutama bila dengan modalitas pencitraan lain masih didapatkan hasil yang inconclusive.

DAFTAR PUSTAKA

I. Thomas A. Woolsey et. al., The Brain Atlas : A Visual Guide to The Human Central Nervous System 4th ed.,

Wiley 2017.
2. Harvey A. Zeissman et. al., Nuclear Medicine The Requisites 4th ed., Saunders 2014.
3. Fred A. Mettler et. al., Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 7th ed., Elsevier 2018.
4. Bennett et. al., Diagnostic Imaging Nuclear Medicine 2nd ed., Elsevier 2016.
5. Martin P. Sandler et. al., Diagnostic Nuclear Medicine 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins 2003.
6. Netter et. al., Netter's Atlas of Neuroscience 3rd ed., Elsevier 2016.
7. Jens Waschke, Friedrich Paulsen, Sobotta Atlas of Anatomy Head, Neck and Neuroanatomy Vol. III 16th ed., Elsevier Health Science 2018.
8. John H. Martin et. al., Neuroanatomy Text and Atlas 5th ed., Mc Graw Hill 2020.
9. William W. Campbell, DeJong's The Neurologic Examination 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins 2013.
10. Richard S. Snell et. al., Clinical Neuroanatomy 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins 2010.
11. Richard G. Ellenbogen et. al., Principles of Neurological Surgery 4th ed., Elsevier 2018.
12. Duane E Haines et. al., Neuroanatomy in Clinical Context, an Atlas of Structures, Sections, System & Syndrome, 9th ed., 2020
13. Sunil Munakomi, Joe M Das, Ventriculostomy, NCBI Bookshelf, January 2020.
14. M. M. Mortazavi et. al., The Ventricular System of The Brain : a Comprehensive of its History, Anatomy, Histology, Embryology, and Surgical Considerations, DOI 10.1007/s00381-013-2321-3, Springer 2013.
15. Robert E. Henkin, Nuclear Medicine 2nd ed., Mosby 2006.
16. Gary JR Cook et. al., Clinical Nuclear Medicine 4th ed., Edward Arnold (Publishers) Ltd 2006.
17. Michael Lassmann et. al., Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging DOI 10.1007/s00259-014-2731-9, Springer 2014.
18. Todd R. Aho, MD et. al., Normal Pressure Hydrocephalus : Diagnostic Imaging and Prognostic Assessment, Education Grand Rounds, Publication & Media Barrow Neurological Institute Arizona 2003.
19. Ahmed Ammar et. al., Hydrocephalus, What Do We Know? And What Do Still Not Know?, Springer International Publishing 2017.
20. Joe M. Das et. al., Normal Pressure Hydrocephalus, Statpearls, NCBI Bookshelf, Oktober 2020.
21. Freddi Segal-Gidan et. al., The Challenges of Normal Pressure Hydrocephalus, A CaseBase Review, Clinician Reviews, December 2015.
22. IAEA Nuclear Medicine Resources Manual, 2006.
23. Frederick L. Datz, Handbook of Nuclear Medicine 2nd edition, Mosby 1993.
24. Etsuro Mori et. al., Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: second edition, Neurol Med Chir (Tokyo) 2012.
25. Lisa M DeAngelis et. al., Leptomeningeal Metastasis, Neurooncology 2005.



26. Ticiana Leal et. al., Leptomeningeal Metastasis: Challenges in Diagnosis and Treatment, NIH Public Acces 2011.
27. Kristen M Lloyd et. al., Imaging of Skull Base Cerebrospinal Fluid Leaks in Adult, Radiology Volume 248, September 2008.
28. O Algin et. al., Intratechal Gadolinium-Enhanced MR Cisternography: A Comprehensive Review, AJNR 2011.
29. Ji-Woong Oh et. al., Traumatic Cerebrospinal Fluid Leak: Diagnosis and Management, Korean J Neurotrauma 2017