



Patofisiologi *Spinal Cord Injury*

Kartini Ciatawi,¹ Tiffany²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara

²RSUD Dr Achmad Diponegoro, Putussibau, Kapuas Hulu, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Spinal cord injury (SCI) dapat mengakibatkan defisit motorik, sensorik, dan autonom yang substansial, bahkan permanen. Saat *spinal cord* mengalami trauma, trauma awal akan menyebabkan kerusakan langsung; seiring waktu, proses inflamasi akut ditambah astrogliosis berkontribusi terhadap cedera sekunder. Berbagai modalitas evaluasi dan terapi SCI masih belum sepenuhnya berhasil memperbaiki fungsi neurologis. Hal ini diduga akibat kompleksitas patofisiologi SCI.

Kata kunci: Patofisiologi, *spinal cord injury*, trauma

ABSTRACT

Spinal cord injury (SCI) can cause substantial motor, sensory, and autonomic deficits or even permanent loss of neurological function. The initial trauma causes direct damage to the spinal cord; the acute inflammatory process coupled with astrogliosis contributes to secondary injury. Various evaluation and treatment modalities for SCI are still mostly unsuccessful in improving neurological function. This is may be due to the complexity of the pathophysiology of SCI. **Kartini Ciatawi, Tiffany. Pathophysiology of Spinal Cord Injury**

Keywords: Pathophysiology, spinal cord injury, trauma



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Spinal cord injury (SCI) dapat mengakibatkan defisit motorik, sensorik, dan autonom yang substansial atau bahkan hilangnya fungsi neurologis secara permanen,¹ sehingga dapat mengubah perjalanan hidup penderitanya.

SCI dapat terjadi pada regio mana saja di tulang belakang; lokasi cedera sebagian besar akan menentukan tingkat fungsional pasca-cedera dan memengaruhi risiko komplikasi pasca-cedera.^{2,3} Insiden dan prevalensi SCI meningkat seiring dengan meningkatnya aktivitas manusia. Angka kejadian di negara maju berkisar antara 13.121 hingga 163.420 per satu juta orang; di negara-negara berkembang bervariasi dari 13.019 hingga 220.022 per satu juta orang.⁴

SCI terjadi dalam dua fase: fase primer berupa kerusakan langsung dan fase sekunder karena seiring waktu, proses inflamasi akut ditambah astrogliosis berkontribusi terhadap cedera sekunder medulla spinalis, namun mekanisme ini juga memiliki fungsi neuroprotektif dan

neurorestoratif.⁵

PATOFISIOLOGI

Spinal cord injury akut biasanya terjadi karena trauma mendadak pada tulang belakang, mengakibatkan fraktur dan dislokasi vertebra. Tahap awal segera setelah cedera dikenal sebagai cedera primer (**Gambar 1a**), dengan ciri khas fragmen tulang dan robekan ligamen tulang belakang. SCI terjadi dalam dua fase: fase pertama meliputi penghancuran parenkim saraf, gangguan jaringan aksonal, perdarahan, dan gangguan membran glial, serta fase kedua yang meliputi peningkatan permeabilitas sel, sinyal apoptosis, iskemia, kerusakan pembuluh darah, edema, eksitotoksisitas, deregulasi ionik, inflamasi, peroksidasi lipid, pembentukan radikal bebas, demielinasi, degenerasi Wallerian, *fibroglial scar*, dan pembentukan kista. (**Gambar 1a**).^{5,6}

Penentu utama keparahan SCI adalah tingkat kerusakan awal dan durasi kompresi medulla spinalis. Kaskade peristiwa yang terkait dengan cedera sekunder diaktifkan oleh

perubahan biokimia, mekanik, dan fisiologis dalam jaringan saraf.⁷ Di lain pihak, meskipun manifestasi klinis menunjukkan hilangnya fungsi lengkap, beberapa segmen tetap terhubung oleh beberapa akson selama fase SCI primer, mencerminkan keadaan cedera inkomplit dan parsial.^{7,8}

Fase SCI

1. Cedera Primer

SCI akut biasanya terjadi karena trauma mendadak pada tulang belakang yang mengakibatkan patah tulang dan dislokasi tulang belakang. Tahap awal segera setelah cedera dikenal sebagai cedera primer (**Gambar 1a**).⁶ Cedera primer akan memicu cedera sekunder yang menghasilkan kerusakan kimiawi dan mekanis lebih lanjut pada jaringan tulang belakang, menyebabkan eksitotoksisitas saraf karena akumulasi kalsium di dalam sel, serta meningkatkan konsentrasi oksigen reaktif dan kadar glutamat. Keadaan ini merusak asam nukleat, protein, dan fosfolipid sel yang mengakibatkan disfungsi neurologis.⁸

Alamat Korespondensi email: kartiniciatawi@gmail.com, agathatiffanymd@gmail.com



TINJAUAN PUSTAKA



2. Cedera Sekunder

Cedera sekunder dikategorikan menjadi tiga fase: akut, sub-akut, dan kronis (**Gambar 1b**).⁶ Setelah fase cedera primer, fase cedera sekunder akut diakibatkan kerusakan pembuluh darah, ketidakseimbangan ion, eksitotoksitas, produksi radikal bebas, peningkatan influks kalsium, peroksidasi lipid, peradangan, edema, dan nekrosis.⁹ Fase cedera sekunder akut akan berlanjut ke fase cedera sekunder sub-akut berupa apoptosis neuron, demielinasi aksonal, degenerasi Wallerian, *remodelling* aksonal, dan pembentukan *glial scar*.⁹ Selanjutnya cedera sekunder sub-akut mengarah ke fase cedera sekunder kronis yang ditandai dengan pembentukan rongga kistik, *axonal dieback*, dan pematangan *glial scar*.¹⁰

Fase cedera sekunder mencerminkan proses patologis kompleks setelah fase cedera primer dan berlangsung selama beberapa minggu (**Gambar 1b**). Manifestasi cedera sekunder meliputi peningkatan permeabilitas sel, sinyal apoptosis, iskemia, kerusakan pembuluh darah, edema, eksitotoksitas, deregulasi ionik, peradangan, peroksidasi lipid, pembentukan radikal bebas, demielinasi, degenerasi Wallerian, fibroglial *scar*, dan pembentukan kista. Gangguan pembuluh darah menyebabkan perdarahan jaringan tulang belakang, diikuti invasi monosit, neutrofil, sel limfosit T dan B, serta makrofag ke jaringan tulang belakang. Fenomena ini juga terkait dengan pelepasan sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL)-1a, IL-1b, IL-6, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α setelah 6-12 jam pasca-cedera. Penetrasi sel imun dan sitokin inflamasi akan mendorong inflamasi neuron.^{6,11}

Kematian Sel dan Apoptosis

Kematian sel setelah SCI terjadi melalui salah satu dari dua mekanisme: apoptosis atau nekrosis.

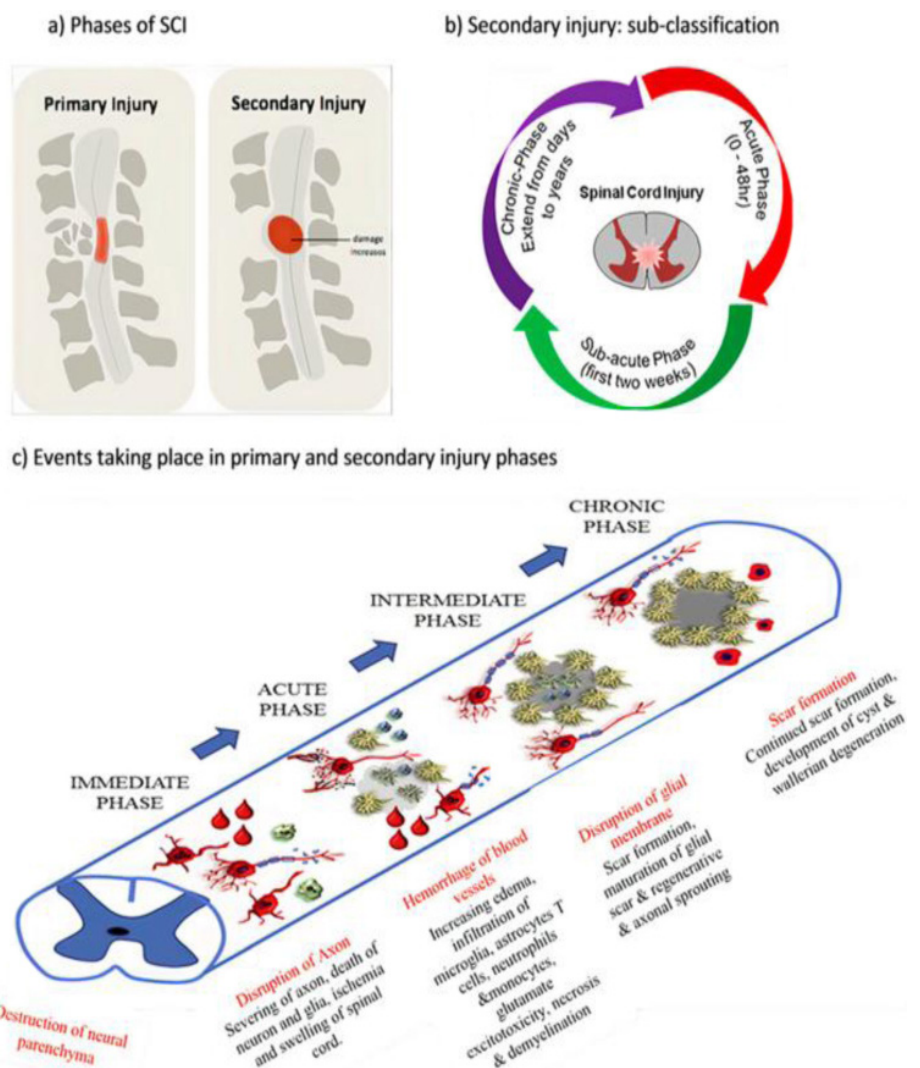
Apoptosis—biasanya disebut “kematian sel terprogram”—berbeda dari nekrosis karena membutuhkan energi dan sintesis protein *de novo*. Apoptosis dapat dipicu oleh sinyal seluler internal atau eksternal dan merupakan *common pathway* dari banyak proses cedera sekunder (**Gambar 2**). Blokade apoptosis dapat digunakan untuk intervensi terapeutik. Nekroptosis, sebuah mekanisme kematian sel yang baru ditemukan, dianggap berpotensi mencetuskan peristiwa nekrotik terprogram.

Sejumlah penelitian efek terapeutik dari penghambatan inisiasi mekanisme apoptosis seperti inisiasi kaskade kaspase, telah menunjukkan hasil menjanjikan pada model hewan.^{12,13}

Jalur ekstrinsik dapat diaktifkan saat ligan kematian, seperti Fas/CD95 dan *tumor necrosis factor* α (TNF- α), berikatan dengan reseptor “kematian” mereka. Setelah pengikatan ligan, protein adaptor (seperti *Fas-associated protein with death domain* [FADD]) direkrut, yang kemudian menyebabkan aktivasi *caspase-8*. Jalur intrinsik diprakarsai oleh proses intraseluler patologis, seperti kerusakan DNA dan peningkatan kadar protein pro-apoptosis seperti Bax dan Bak (protein keluarga Bcl-2). Peristiwa ini memicu pelepasan sitokrom C dari mitokondria, yang kemudian mengikat

dan mengaktifkan *apoptosis activating factor-1* (Apaf-1), yang berikutnya dapat mengikat dan mengaktifkan *caspase-9*. *Caspase-8* atau *caspase-9* aktif dapat membelah *caspase-3*, yang memicu apoptosis. Jalur ekstrinsik terhubung ke jalur intrinsik melalui protein perantara Bid, yang menginduksi pelepasan protein mitokondrial yang tergantung pada Bax/Bak. Agar apoptosis dapat berlangsung, *inhibitors of apoptosis proteins* (IAPs) harus dinonaktifkan. Inaktivasi ini dicapai dengan pelepasan protein Smac/DIABLO (*second mitochondria-derived activator of caspase/ direct inhibitor of apoptosis-binding protein*) dari mitokondria.⁵

Oligodendrosit sangat rentan terhadap apoptosis, yang terjadi terutama antara 24 jam dan 7 hari setelah cedera. Kematian



Gambar 1. *Spinal cord injury.* (a) Fase SCI, (b) Subklasifikasi cedera sekunder sesuai selang waktu setelah cedera, dan (c) Peristiwa patofisiologis menurut fase SCI.⁶



TINJAUAN PUSTAKA



oligodendrosit secara apoptosis telah ditunjukkan tidak hanya di lokasi lesi, tetapi juga di tempat yang jauh dari pusat cedera, menyebabkan demielinasi akson yang masih hidup dan gangguan fungsi saraf.¹³ Demielinasi menghambat transmisi saraf dengan mengganggu konduksi saltatorium dan dengan mengubah distribusi dan fungsi kanal ion. Lokalisasi kanal dan fungsi neuron dapat dipulihkan setelah remielinasi; cukup sebagian kecil akson sumsum tulang belakang yang harus utuh untuk memfasilitasi ambulasi, sehingga upaya mempertahankan oligodendrosit atau meningkatkan remielinasi sumsum tulang belakang yang cedera merupakan target terapi yang sangat menjanjikan.¹³

Iskemia Spinal Cord

Iskemia—atau suplai oksigen yang tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolik—dapat disebabkan oleh gangguan vaskular, hipotensi akibat syok hemoragik atau neurogenik, dan insufisiensi pernapasan, yang sering terjadi setelah SCI. Hipoksia sistemik sangat sering dijumpai pada pasien SCI karena gangguan otot pernapasan dan kelelahan.¹³

Cedera toraks yang terjadi bersamaan juga dapat menyebabkan hipoksia karena terganggunya pertukaran gas di paru. Arteri-arteri mayor tulang belakang biasanya tetap utuh setelah cedera, namun gangguan mikrovaskular, hilangnya mekanisme autoregulasi normal, dan peningkatan tekanan interstisial diyakini berkontribusi terhadap terjadinya iskemi. Kerusakan mekanis primer pada SCI menyebabkan gangguan kapiler topikal dan *blood-brain-spinal cord barrier* (BSCB), yang merupakan lingkungan mikro khusus untuk parenkim sumsum tulang belakang.¹⁴

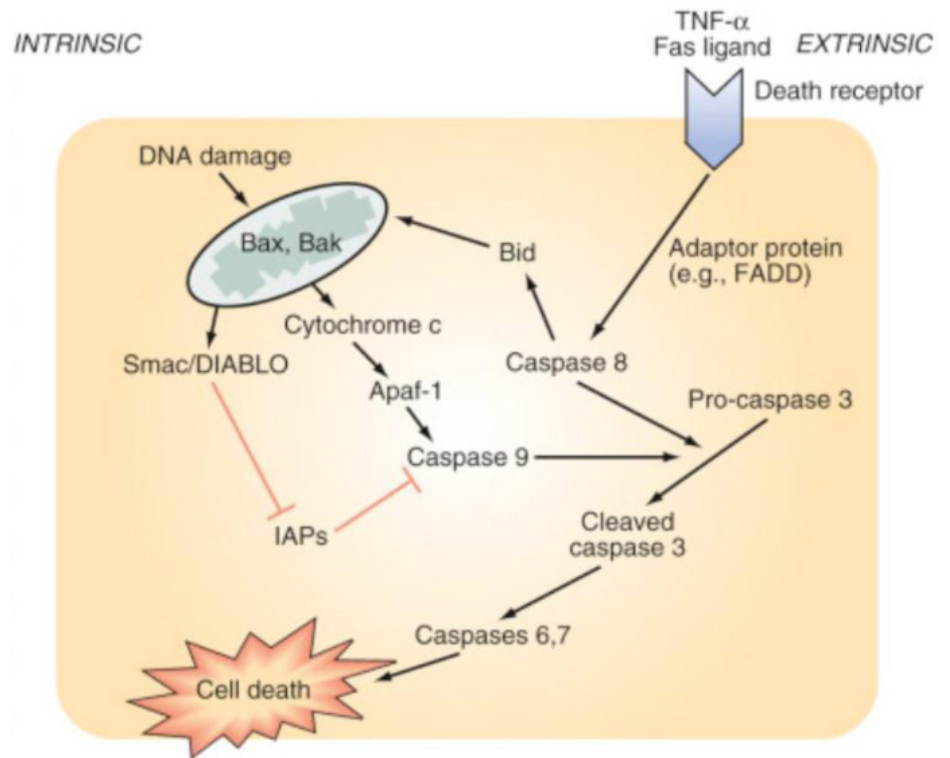
Ruptur kapiler lokal menyebabkan perdarahan ke dalam parenkim sumsum tulang belakang, terutama ke *grey matter*, yang dapat meningkatkan pelepasan sitokin dan kemokin dari makrofag, mikroglia, dan astrosit ke ruang ekstraseluler. Keberadaan sel darah merah/heme yang kaya akan zat besi dalam parenkim mungkin akan menginduksi radikal bebas dan menjadi toksik, yang merupakan mekanisme potensial untuk ferroptosis. Stasis dan distensi vena kemudian akan menyebabkan akumulasi cairan protein dalam jaringan, menyebabkan edema (Gambar 3). Edema

jaringan neural juga dapat meningkatkan tekanan interstisial yang akan menekan pembuluh darah di sekitarnya dan selanjutnya menyebabkan iskemia. Selain itu, kerusakan BSCB dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, menyebabkan infiltrasi makrofag dari pembuluh darah yang cedera dan berakumulasi di lingkungan mikro sumsum tulang belakang; makrofag akan mengekspresikan lebih banyak lagi sitokin dan kemokin yang selanjutnya akan makin meningkatkan permeabilitas BSCB.¹⁴

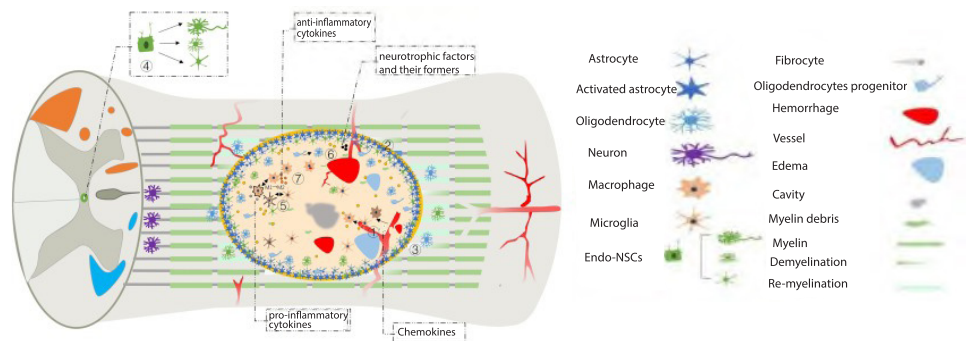
Kekurangan oksigen akan mengganggu kemampuan rantai transpor elektron untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP). Kurangnya ATP akibat iskemia dan defek kanal

ion akan menyebabkan ketidakseimbangan ion. Konsekuensi penting kegagalan energi seluler adalah disfungsi pompa natrium-kalium, menyebabkan edema sitotoksik (atau intraseluler) yang memengaruhi neuron dan glia. Selain itu, akumulasi air dalam sel dan kompartemen ekstraseluler akan memperburuk edema jaringan saraf. Iskemia medulla spinalis menyebabkan edema sitotoksik, ionik, dan vasogenik.¹⁴

Dalam fisiologi normal, masuknya Na^+ secara pasif mengikuti masuknya Cl^- melalui saluran klorida, sehingga terjadi influks molekul air melalui kanal air aquaporin.⁶ Dalam keadaan patologis, keseimbangan antara masuknya zat terlarut dan air di kompartemen intraseluler



Gambar 2. Jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis.¹³



Gambar 3. Gangguan lingkungan mikro pada spinal cord injury.¹⁴



terganggu, menyebabkan pembengkakan sel, hilangnya integritas sitoskeletal, dan meningkatkan kematian sel. Edema ionik terjadi karena peningkatan permeabilitas BSCB yang meningkatkan transpor ion trans-endothel dan menyebabkan hilangnya ion dan air dari ruang interstitial. Cedera endothel dan peradangan selanjutnya meningkatkan ukuran pori, sehingga memungkinkan molekul besar dari plasma melewati membran sel, menghasilkan edema vasogenik.⁶

Fase cedera sekunder akut ini berlanjut dari 2 jam hingga 48 jam. Perdarahan terus-menerus, edema, dan tahap inflamasi menyebabkan nekrosis substansial yang ditunjukkan oleh peningkatan konsentrasi inflamator spesifik dan adanya *biomarker* struktural, misalnya *glial fibrillary acid protein* (GFAP) atau IL-6 dalam *cerebrospinal fluid* (CSF).⁶ Proses ini memprovokasi pembentukan radikal bebas, eksitotoksitas yang dimediasi glutamat, dan neurotoksisitas (**Gambar 1c**). Edema aksonal menyebabkan blokade potensial aksi. Gangguan respirasi seluler juga menyebabkan asidosis yang mengganggu fungsi banyak enzim intraseluler. Proses ini memprovokasi pembentukan radikal bebas, eksitotoksitas yang dimediasi glutamat, dan neurotoksisitas (**Gambar 1c**). Pada akhirnya dapat terjadi kematian sel.⁶

Eksitotoksitas dan Disregulasi Ionik

Disregulasi ionik dan eksitotoksitas berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Disregulasi kalsium khususnya telah banyak dikaitkan dengan kematian sel melalui sejumlah proses termasuk aktivasi protease *calpain* yang bergantung pada kalsium, disfungsi mitokondria, dan produksi radikal bebas. Hilangnya kalsium dan gradien ionik lainnya telah diketahui menyebabkan nekrosis dan apoptosis yang meluas.¹⁵

Setelah cedera, tingkat glutamat ekstraseluler meningkat karena kegagalan transporter yang bergantung pada energi, seperti transporter membran Na^+/K^+ -ATPase, mengakibatkan pelepasan glutamat tidak terkontrol. Hal ini ditambah dengan berkurangnya klirens glutamat oleh astrosit, menyebabkan overaktivasi reseptor glutamat dan eksitotoksitas karena masuknya ion natrium dan kalsium. Peningkatan abnormal eksitasi glutamat juga disebabkan stres mekanik, pembentukan sel apoptosis dan

nekrotik, peroksidasi lipid, dan pembentukan 4-hidroksinonenal. Eksitotoksitas kemudian terjadi sebagai hasil dari aktivasi berlebihan reseptor asam amino eksitatori. Eksitotoksitas ini menyebabkan masuknya Na^+ dan Ca^{2+} melalui saluran N-metil-D-aspartat (NMDA) dan -amino-3-hidroksi-5-metil-isoksazolpropionat (AMPA)/kainate. Hiperkalsemia mengaktifkan enzim destruktif seperti fosfolipase, *calpain*, *caspase*, dan *nitric oxide synthase* (NOS). Hasilnya adalah hilangnya neuron dan glia melalui kematian sel nekrotik dan apoptosis.^{6,13}

Kadar glutamat yang tinggi dalam sel nekrotik mengubah fluks ionik dengan meningkatkan konsentrasi Na^+ dan Ca^{2+} intraseluler dan menurunkan konsentrasi K^+ intraseluler. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} menghambat respirasi mitokondria dan penipisan energi, akibatnya mengganggu homeostasis ionik. Perubahan fungsi Na^+/K^+ ATPase meningkatkan depolarisasi membran aksonal dan menyebabkan influx Na^+ berlebihan di dalam membran akson. Disregulasi ionik ini menyebabkan edema sitotoksik sel, asidosis aksonal, peningkatan permeabilitas membran Ca^{2+} , aktivasi fosfolipase, peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), dan disfungsi mitokondria (**Gambar 1c**).¹³

Disfungsi Mitokondria

Mitokondria merupakan komponen integral untuk metabolisme sel karena menghasilkan molekul ATP melalui fosforilasi. Mitokondria juga bekerja sebagai penyimpan energi, mengatur kadar Ca^{2+} sitosol dan berperan penting dalam kematian neuron yang tergantung kalsium.¹¹ Pada SCI, peningkatan kadar Ca^{2+} sitosol meningkatkan pembentukan ATP dan meningkatkan produksi ROS. Ca^{2+} kemudian melewati mitokondria melalui *uniporter* kalsium mitokondria.⁹ Akumulasi Ca^{2+} sitosol menyebabkan membran menjadi permeabel dan meningkatkan *mitochondrial permeability transition pores* (mPTPs). Pembukaan mPTP mengganggu gradien proton, menonaktifkan produksi ATP, meningkatkan masuknya air dan komponen lain ke dalam matriks mitokondria, menyebabkan pembengkakan sel dan akhirnya kematian. Kelebihan kalsium juga meningkatkan protein kinase dan fosfolipase yang menyebabkan degradasi protein terkait *calpain* dan kerusakan oksidatif.⁶ Disfungsi mitokondria dapat menghalangi respirasi

seluler jaringan SSP yang cedera sekalipun suplai oksigen cukup.¹³

Radikal Bebas dan Peroksidase Lipid

Radikal bebas adalah molekul sangat reaktif yang membawa elektron tidak berpasangan di kulit elektron terluarnya. Elektron tidak berpasangan menghasilkan reaktivitas kimia yang tinggi. Radikal bebas seperti peroksinitrit, radikal hidroksil, dan O_2 dapat mengganggu akson dan menyebabkan kematian, baik neuron maupun sel glial, melalui peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan kerusakan DNA. Molekul ini banyak dilepaskan oleh sel inflamasi fagositik yang menginfiltrasi lesi; namun, saat *cord cell* mulai lisis, mereka juga melepaskan ROS tambahan ke dalam lingkungan mikro. Hasilnya adalah makin meningkatnya disfungsi organel dan disregulasi kalsium sel sekitarnya (daerah perilesional). Hiperkalsemia yang terjadi setelah SCI tidak hanya menginduksi disfungsi mitokondria, tetapi juga menonaktifkan enzim antioksidan. Inaktivasi tersebut dapat menyebabkan kerusakan semua komponen seluler, termasuk protein, karbohidrat, asam nukleat, dan lipid, serta menghambat fungsinya.^{13,15} Kerusakan ini akhirnya menyebabkan kematian neuron dan glia. Efek neuroprotektif metilprednisolon setelah SCI juga diyakini disebabkan, setidaknya sebagian, oleh penghambatan peroksidasi lipid.¹³ Peroksinitrit juga secara langsung terkait dengan aktivasi kaskade apoptosis pada model SCI tikus. Pada model eksperimental, tingkat radikal bebas meningkat selama kurang lebih 1 minggu setelah cedera dan kembali ke *baseline* sebelum cedera pada 4 hingga 5 minggu.^{13,15}

Neuroinflamasi

Proses inflamasi setelah SCI sangat kompleks. Gangguan BSCB yang terjadi saat SCI memungkinkan masuknya sel-sel inflamasi seperti mikroglia, sel T, neutrofil, dan monosit. Sel-sel ini pada gilirannya menguraikan banyak mediator inflamasi, TNF- α , interferon, dan interleukin.¹³ Selain itu, TNF- α berkontribusi pada cedera jaringan dengan mengaktifkan neutrofil secara langsung serta dengan meningkatkan ekspresi molekul seperti ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) dan *E-selectin*, yang menyebabkan neutrofil teraktivasi menempel pada permukaan sel endothel; penghambatan adhesi neutrofil ke permukaan sel endothel juga secara nyata



mengurangi keparahan SCI yang disebabkan oleh trauma kompresif. Pengamatan ini menunjukkan bahwa interaksi neutrofil teraktivasi dengan permukaan sel endotel merupakan mediator penting lain dalam kerusakan jaringan sekunder sumsum tulang belakang.¹⁶

Respons imun pasca-SCI merupakan target terapi yang dapat menguntungkan sekaligus bisa merugikan. ROS yang dilepaskan oleh sel-sel inflamasi dapat merugikan; tetapi respons inflamasi juga dapat membatasi kerusakan, dengan menutup lingkungan cedera dan menguraikan tropin. Respons inflamasi terhadap cedera sistem saraf perifer secara signifikan lebih besar daripada cedera SSP; diduga terkait dengan peningkatan klirens debris seluler, seperti mielin, yang menghambat regenerasi saraf, dan bahwa peningkatan klirens mungkin setidaknya sebagian menjelaskan regenerasi yang lebih baik yang terlihat setelah cedera pada saraf perifer.¹³

Axonal Dieback dan Regenerasi Akson

Selama proses tumbuh kembang, akson memanjang dan membentuk sirkuit fungsional yang rumit. Saat SSP matang, pensinyalan yang aktif selama perkembangan mulai menurunkan regulasi untuk mencegah pertumbuhan dan plastisitas yang tidak diinginkan. Saat terjadi cedera, *regeneration-associated genes* (RAG) mengalami *upregulation* untuk menumbuhkan kembali serat yang terluka. Respons awal terhadap cedera menghasilkan influks kalsium dan retraksi intrinsik dari lokasi lesi dalam 4 jam pertama setelah cedera. Selama fase akut setelah cedera, mikrotubulus dalam ujung proksimal akson menjadi tidak stabil, sedangkan ujung distal mengalami degenerasi Wallerian. Destabilisasi ini memungkinkan akson untuk menjauh dari lesi, suatu sifat intrinsik neuron. Saat cedera neuron memasuki fase subakut (2 sampai 14 hari setelah cedera), makrofag memasuki inti lesi, kontak dengan akson, menyebabkan *axonal dieback* lebih lanjut. *Dieback* berhenti jika ujung akson yang cedera mencapai permukaan sel neural-glia (NG)2+ di penumbra lesi, tempat sel-sel ini kemudian terperangkap. Pemerangkapan ini berkontribusi pada kegagalan regenerasi. Saat *glial scar* berkembang selama periode ini, terjadi peningkatan regulasi berbagai molekul ekstraseluler yang selanjutnya menghambat

potensi regenerasi akson.¹⁷

Demielinisasi

Pada sistem SSP, setiap oligodendrosit bertanggungjawab untuk menghasilkan dan mempertahankan segmen mielin dari 30-80 akson yang berbeda. Mielin sangat penting untuk menjaga integritas akson dan dapat memfasilitasi konduksi sinyal akson. Setelah SCI, kerusakan langsung dan ketidakseimbangan faktor lingkungan mikro lokal menyebabkan demielinisasi (**Gambar 3**). Namun, mekanisme demielinisasi tidak jelas. Nekrosis dan apoptosis oligodendrosit berpotensi menjadi penyebab utama demielinisasi aksonal. Tingkat apoptosis oligodendrosit di episentrum lesi memuncak dalam seminggu setelah cedera kontusio *spinal cord*. Hal ini menyebabkan demielinisasi akson yang mengalami cedera paling parah; sedangkan akson yang tidak terluka di sekitar lesi tetap bermielin. Apoptosis oligodendrosit setelah SCI berlangsung selama kurang lebih 3 bulan, kemudian akson yang cedera mengalami remielinisasi. Hilangnya oligodendrosit pada fase kronis SCI merupakan hambatan utama pemulihan fungsional. Cedera mekanis, iskemia, sitokin proinflamasi, stres oksidatif, eksitotoksisitas yang dimediasi glutamat dan ATP serta autofagi semuanya berpotensi menyebabkan kematian oligodendrosit karena ketidakseimbangan demielinisasi dan re-mielinisasi. Molekul yang terlibat dalam demielinisasi adalah penghambat potensial regenerasi akson, seperti *neurite outgrowth inhibitor A* (Nogo-A), *oligodendrocyte-myelin glycoprotein* (OMgp), dan *myelin-associated glycoprotein* (MAG)47, yang menyebabkan kolaps *growth cone*, retraksi neurit, dan peningkatan risiko apoptosis. Dengan demikian, proses demielinisasi menghambat regenerasi akson.¹⁴

Pembentukan Scar

Scar adalah elemen penghambat utama kedua pada SSP. Peranannya dalam menghambat regenerasi telah diketahui sebelum penemuan *inhibitor* mielin dan matriks ekstraseluler.¹³

Scar menimbulkan tantangan terapeutik yang lebih besar, karena *scar* merupakan penghalang fisik dan kimia, komposisinya heterogen, dan memiliki karakteristik yang menguntungkan dan merugikan.¹³

Pembentukan *glial scar* adalah bagian penting

dari patologi SCI, meliputi komponen fibrosa dan glial. Komponen fibrosa mengandung sel stroma di tengah *scar*, berasal dari *pericyte* tipe A yang berhubungan dengan pembuluh darah; komponen glial terdiri dari astrosit yang berasal dari astrosit yang bereplikasi sendiri dan *endogenous neural stem cells* (endo-NSC), astrosit dari endo-NSC kemudian makin memperkuat *glial scar*. *Glial scar* juga terdiri dari mikroglia, makrofag, serta matriks ekstraseluler dan astrosit. Matriks ekstraseluler terutama terdiri dari *chondroitin sulfate proteoglycans* (CSPGs). Dari 2 hari hingga 2 minggu setelah cedera, astrosit berproliferasi di area cedera; badan sel yang besar serta protrusinya saling berhubungan erat untuk membentuk *glial scar*; hal ini kemudian memisahkan jaringan saraf dari sel-sel inflamasi dan mengurangi respons neuroinflamasi pada tahap awal. Dari 2 minggu sampai 6 bulan setelah cedera, *astrocyte scar* dianggap matang. Karena adanya *glial scar* dan faktor *inhibitor* lainnya, seperti CSPG dan protein terkait mielin, regenerasi akson terbatas. Pada 6 bulan setelah cedera, *scar* terus diperkuat karena kista dan kavitas secara bertahap terbentuk. Bekas luka membentuk *barrier* fisik dan molekuler, membatasi penyebaran peradangan; namun, *scar* juga menghambat regenerasi dan pertumbuhan akson.¹⁴

SIMPULAN

Kerusakan akibat *spinal cord injury* terjadi dalam dua fase: fase pertama meliputi penghancuran parenkim saraf, gangguan jaringan aksonal, perdarahan, dan gangguan membran glial. Fase kedua meliputi peningkatan permeabilitas sel, sinyal apoptosis, iskemia, kerusakan pembuluh darah, edema, eksitotoksisitas, deregulasi ionik, inflamasi, peroksidasi lipid, pembentukan radikal bebas, demielinasi, degenerasi Wallerian, *fibroglial scar*, dan pembentukan kista. Kaskade peristiwa terkait dengan cedera sekunder diaktifkan oleh perubahan biokimia, mekanik, dan fisiologis dalam jaringan saraf. *Spinal cord injury* dapat menyebabkan berbagai defisit motorik, sensorik, dan otonom yang substansial.



DAFTAR PUSTAKA

1. Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: Bridging the gap: Novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(7):914-24.
2. Gutierrez DV, Awad BI, Steinmetz MP. Pathophysiology and emergent treatment of spinal cord injury. In: Browner BD, Jupiter JB, Krettek C, Anderson P, editors. *Skeletal trauma: Basic science, management, and reconstruction.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015 .p. 793-801.
3. Dalzell K, Nouri A, Fehlings M. The timing of management of spinal cord injuries. In: Browner BD, Jupiter JB, Krettek C, Anderson P, editors. *Skeletal trauma: Basic science, management, and reconstruction.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 803-12.
4. Kang Y, Ding H, Zhou H, Wei Z, Liu L, Pan D, et al. Epidemiology of worldwide spinal cord injury: A literature review. *J Neurorestoratol.* 2017;6:1-9
5. Scaffolds. Katoh H, Yokota K, Fehlings MG. Regeneration of spinal cord connectivity through stem cell transplantation and biomaterial. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:248.
6. Anjum A, Yazid M, Fauzi Daud M, Idris J, Ng A, Selvi Naicker A, et al. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Internat J Mol Sci.* 2020;21(20):7533.
7. Couillard-Despres S, Bieler L, Vogl M. Pathophysiology of traumatic spinal cord injury. In: Weidner N, Rupp R, Tansey KE. *Neurological aspects of spinal cord injury.* Cham (Switzerland): Springer; 2017 .p. 503–28.
8. Dimitrijevic MR, Danner SM, Mayr W. Neurocontrol of movement in humans with spinal cord injury. *Artif Organs.* 2015;39(10):823-33.
9. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: An overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol.* 2019;10:282.
10. Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. *Physiol Rev.* 2018; 98(2):881-917.
11. Turtle JD, Henwood MK, Strain MM, Huang YJ, Miranda RC, Grau JW. Engaging pain fibers after a spinal cord injury fosters hemorrhage and expands the area of secondary injury. *Exp Neurol.* 2019;311:115-24.
12. Khanna R, Fessler R, Snyder L, Fessler R. *Bradley and Daroff's neurology in clinical practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021..
13. Youmans J, Winn H. *Youmans & Winn neurological surgery.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
14. Fan B, Wei Z, Yao X, Shi G, Cheng X, Zhou X, et al. Microenvironment Imbalance of spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2018;27(6):853-66.
15. Ahuja C, Cadotte D, Fehlings M. *Principles of neurological surgery.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
16. Fuller H, Gates M. *Recovery of motor function following spinal cord injury.* London: Intech Open; 2016.
17. Filous A, Schwab J. Determinants of axon growth, plasticity, and regeneration in the context of spinal cord injury. *Am J Pathol.* 2018;188(1):53-62.
18. ASIA. International Standards for Neurological Classification of SCI (ISNCSCI) Worksheet - American Spinal Injury Association [Internet]. 2021 [cited 2021 September Available from: <https://asia-spinalinjury.org/international-standards-neurological-classification-sci-isncsci-worksheet/>
19. Eckert M, Martin M. Trauma: Spinal cord injury. *Surg Clin North Am.* 2017;97(5):1031-45.
20. Rouanet C, Reges D, Rocha E, Gagliardi V, Silva G. Traumatic spinal cord injury: Current concepts and treatment update. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2017;75(6):387-93.
21. Sánchez J, Sharif S, Costa F, Rangel J, Anania C, Zileli M. Early management of spinal cord injury: WFNS Spine Committee recommendations. *Neurospine* 2020;17(4):759-84.
22. Spinal cord injury (SCI) 2016 facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med.* 2016;39(4):493-4.