

Peran Uji Imunohistokimia Postmortem Pada Kematian Jantung Mendadak

Salma Adinda Hermawan¹, Susanti², Wiwi Febriani³, Waluyo Rudyanto⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

^{2,4}Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pemeriksaan forensik rutin sering kali tidak mampu memberikan diagnosis yang pasti, terutama ketika kematian terjadi dengan cepat dan tidak ditemukan kelainan makroskopik maupun mikroskopik yang jelas. Imunohistokimia (IHK) merupakan teknik laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan serta distribusi antigen spesifik dalam jaringan melalui ikatan antibodi dengan sistem pewarnaan tertentu. Tinjauan naratif ini bertujuan untuk membahas peran uji imunohistokimia postmortem dalam evaluasi kematian jantung mendadak, meliputi prinsip dan prosedur pemeriksaan, aplikasi forensik, marker imunohistokimia yang relevan, serta pengaruh postmortem interval terhadap interpretasi hasil. Penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan rentang publikasi tahun 2016–2025. Hasil telaah menunjukkan bahwa pemeriksaan IHK postmortem memiliki peran yang luas, terutama pada kasus yang berkaitan dengan zat toksik, serta membantu menegakkan diagnosis yang tidak dapat dipastikan melalui pemeriksaan rutin. Selain itu penanda seperti troponin, C5b-9, desmin, H-FABP, dan CD68 memiliki nilai diagnostik dalam mengidentifikasi cedera miokard, nekrosis jaringan, proses inflamasi, hingga pembentukan plak aterosklerotik. Namun hasil pemeriksaan IHK sangat dipengaruhi oleh faktor teknis, termasuk waktu kematian hingga pengambilan sampel, metode fiksasi jaringan, dan variasi protokol laboratorium. Oleh karena itu, penggunaan panel marker imunohistokimia yang terintegrasi dengan temuan makroskopik, histopatologi konvensional, dan data klinis direkomendasikan dalam alur diagnostik kematian jantung mendadak. Di Indonesia, implementasi IHK postmortem masih terbatas, namun memiliki potensi signifikan sebagai alat bantu diagnostik apabila diterapkan secara selektif dan terstandarisasi dalam praktik forensik.

Kata kunci: Autopsy, diagnosis, imunohistokimia, kematian jantung mendadak, postmortem

The Role of Postmortem Immunohistochemistry Test in Sudden Cardiac Death

Abstract

Routine forensic examinations often fail to establish a definitive diagnosis, particularly in cases of rapid death where no clear macroscopic or microscopic abnormalities are identified. Immunohistochemistry (IHC) is a laboratory technique used to detect the presence and distribution of specific antigens in tissues through antigen–antibody binding combined with specific staining systems. This narrative review discusses the role of postmortem immunohistochemical testing in the evaluation of sudden cardiac death, including examination principles and procedures, forensic applications, relevant immunohistochemical markers, and the influence of the postmortem interval on result interpretation. A literature search was conducted using the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases, covering publications from 2016 to 2025. The reviewed studies indicate that postmortem IHC plays a broad role, particularly in cases involving toxic substances, and assists in establishing diagnoses that cannot be determined through routine examinations. Moreover, markers such as troponin, C5b-9, desmin, H-FABP, and CD68 demonstrate diagnostic value in identifying myocardial injury, tissue necrosis, inflammatory processes, and atherosclerotic plaque formation. However, the reliability of IHC findings is influenced by technical factors, including the interval between death and tissue sampling, tissue fixation methods, and variations in laboratory protocols. Therefore, the use of an integrated immunohistochemical marker panel combined with macroscopic findings, conventional histopathology, and clinical data is recommended within the diagnostic workflow of sudden cardiac death. In Indonesia, the implementation of postmortem IHC remains limited; nevertheless, it holds significant potential as a diagnostic adjunct when applied selectively and in a standardized manner within forensic practice.

Keywords: Autopsy, diagnostic, immunohistochemistry, postmortem, sudden cardiac death

Korespondensi: Salma Adinda Hermawan, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 15, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 081385075353, e-mail: salmadindahermawan@gmail.com

Pendahuluan

Kematian mendadak didefinisikan sebagai kematian individu yang tiba-tiba dan tidak terduga, biasanya terjadi dalam waktu 24 jam setelah timbul gejala. Sebagian besar

pasien meninggal saat tiba di rumah sakit, dengan mayoritas kematian ini terjadi dalam waktu 1 jam setelah timbul gejala. Usia memainkan peran penting. Kematian jantung mendadak atau *sudden cardiac death* (SCD)

didefinisikan sebagai kematian mendadak dan tidak terduga yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, terlepas dari apakah individu tersebut memiliki riwayat penyakit jantung. SCD terjadi dalam waktu 24 jam setelah kejadian jantung akut, baik saat orang tersebut dalam kondisi klinis atau dalam waktu 1 jam setelah serangan.¹

SCD mencatat sekitar 7 juta kematian setiap tahun, yang setara dengan angka kematian 1–2 kematian per 1000 orang. Hampir 85% dari semua kematian mendadak disebabkan oleh penyakit jantung. SCD sering ditemukan dalam praktik autopsi forensik, di mana temuan patologis pada jantung dapat menjelaskan kematian akut. Perubahan patologis ini tidak hanya mencakup infark miokard, trombosis koroner, atau semua bentuk miokarditis/endokarditis, tetapi juga penyakit langka seperti anomali struktural atau aritmogenik herediter, lesi pada sistem konduksi jantung, atau tumor jantung primer.^{2,3}

Meskipun banyak kasus SCD berkaitan dengan kelainan jantung struktural seperti penyakit arteri koroner, infark miokard akut, kardiomiopati, miokarditis, atau gangguan ritme primer (*channelopathies*), pemeriksaan rutin sering kali tidak mampu memberikan diagnosis pasti, terutama bila kematian terjadi secara cepat dan tidak ditemukan kelainan makroskopik maupun mikroskopik yang jelas. Dalam kondisi seperti ini, ahli patologi forensik harus menegakkan diagnosis dengan pendekatan eksklusi, bukan berdasarkan bukti morfologis langsung.²

Baru-baru ini, penelitian telah difokuskan pada penggunaan microRNA dan imunohistokimia (IHK) yang relatif murah dan mudah diakses untuk diagnosis infark miokard akut dan aplikasi forensik lainnya. IHK menawarkan potensi signifikan untuk meningkatkan akurasi diagnostik. IHK memanfaatkan ikatan spesifik antara antibodi dan antigen sehingga memungkinkan deteksi mediator seluler sebelum munculnya infiltrat inflamasi histologis.⁴

Teknik IHK telah dikemukakan sebagai metode yang dapat membantu mendeteksi perubahan seluler atau molekuler pada jaringan miokard yang tidak terlihat dengan pewarnaan H&E biasa. Beberapa penelitian sistematis

menunjukkan bahwa marker-marker seperti komponen komplemen, troponin, myoglobin, H-FABP, dan sejumlah mediator inflamasi atau stres oksidatif telah diteliti dalam konteks infark miokard sangat awal (<6 jam).^{5,6}

Namun masih terdapat banyak hambatan dan kekurangan dalam penerapan IHK postmortem, seperti variabilitas metode laboratorium, pengaruh interval postmortem dan autolisis, serta kurangnya standar baku dalam memilih panel marker yang optimal untuk kasus SCD. Oleh karena itu, dalam tinjauan naratif ini kami bertujuan untuk menganalisis bukti terkini mengenai peran IHK postmortem dalam menentukan penyebab kematian mendadak akibat jantung.⁶

Isi

Artikel yang digunakan ditemukan melalui mesin pencarian PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect menggunakan kata kunci “*immunohistochemistry*”, “*sudden cardiac death*”, “*postmortem*”, “*autopsi*”, dan “*diagnostic*” dan sudah dipilih sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu tahun publikasi 2016–2025 dan teks lengkap. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel penelitian berupa skripsi, penelitian atau laporan kasus pada individu yang masih hidup, dan penelitian atau laporan kasus yang menggunakan hewan sebagai subjeknya.

1. Pengertian Kematian Jantung Mendadak

SCD merupakan kematian yang terjadi dalam waktu 24 jam sejak munculnya gejala dan berlangsung secara alami, biasanya sebagai akibat dari suatu penyakit. Kondisi ini umumnya ditandai oleh hilangnya kesadaran secara mendadak, biasanya dalam kurun waktu satu jam setelah gejala awal tampak, baik pada individu yang sebelumnya diketahui memiliki penyakit jantung maupun yang belum terdiagnosis. Kematian mendadak ini cenderung terjadi dengan sangat cepat, sering kali tanpa penyebab yang langsung diketahui atau belum dapat dipastikan pada saat kejadian.⁷

Cacat jantung bawaan yang menyebabkan SCD lebih umum terjadi pada orang yang lebih muda, sedangkan penyakit arteri koroner merupakan kontributor utama

kasus SCD pada individu berusia di atas 35 tahun. Penyakit arteri koroner terlibat dalam 80% kasus, menjadikannya penyebab paling umum dari SCD. Sementara kardiomiopati dan kanalopati genetik merupakan penyebab utama yang tersisa. Selain itu, SCD juga dapat disebabkan oleh aritmia ventrikel. Jenis aritmia ventrikel yang paling umum yang menyebabkan SCD adalah *ventricular tachycardi* (VT) dan *ventricular fibrillation* (VF). Namun, aktivitas listrik tanpa denyut (PEA) dan bradiaritmia juga dapat menyebabkan SCD dan *sudden cardiac arrest* (SCA). Pada autopsi, penyakit arteri koroner (PJK), kardiomiopati hipertrofik (KHK) dengan atau tanpa obstruksi, dan stenosis aorta katup merupakan penyebab tersering SCD. Namun sebagian kecil kasus tidak menunjukkan perubahan struktural.⁸

Sebuah penelitian di Romania mengatakan bahwa kasus SCD lebih banyak pada pria dibandingkan wanita, dengan persentase 74,5% dan 25,5%. Selain itu kasus terbanyak pada pria berumur 40-69 tahun, diikuti dengan wanita berumur 70-99 tahun dengan masing-masing persentase yaitu 71,6% dan 49%. Pada kasus usia dibawah 40 tahun cenderung rendah baik pada pria maupun wanita, dengan persentase 6,1%.⁹

2. Prinsip dan Prosedur Uji Imunohistokimia

Penyelidikan patologis-forensik merupakan langkah yang sangat penting untuk memperjelas penyebab kematian mendadak. Dalam keadaan seperti itu, pemeriksaan post-mortem sangat diperlukan, tidak hanya untuk kemajuan ilmu pengetahuan, tetapi juga sebagai upaya pencegahan bagi anggota keluarga dalam mendeteksi penyakit bawaan dan atau kelainan bentuk tubuh.¹⁰

Salah satu jenis pemeriksaan patologis yaitu imunohistokimia. Imunohistokimia (IHK) merupakan teknik laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan serta penyebaran antigen tertentu di dalam jaringan melalui pemanfaatan antibodi yang diberi tanda pewarna. Metode ini bekerja berdasarkan interaksi spesifik antara antigen dan antibodi, di mana antibodi yang telah dilabeli dengan pewarna atau enzim akan menempel pada antigen sasaran dalam potongan jaringan. Proses penandaan ini memungkinkan peneliti

melihat lokasi dan jumlah antigen tersebut secara jelas di bawah mikroskop, sehingga mempermudah analisis struktur maupun fungsi jaringan yang sedang diteliti.¹¹

Ada banyak langkah penting dalam melakukan IHK, yaitu penanganan spesimen yang tepat, fiksasi yang tepat, persiapan blok parafin, pengambilan antigen, pemilihan dan persiapan antibodi dan reagen, inkubasi, pencucian, dan pewarnaan tandingan. Munculnya mesin IHK otomatis telah meningkatkan keandalan dan reproduktifitas IHK, khususnya dalam pengaturan klinis. Di sisi lain, metode pewarnaan manual masih menawarkan lebih banyak fleksibilitas dan memungkinkan optimalisasi reaksi antigen-antibodi spesifik sehingga memberikan hasil yang lebih baik, khususnya dalam pengaturan penelitian. Kedua metode memiliki pro dan kontra, tetapi prinsip dan prosedur dasar tetap sama, yaitu:¹²

- a. **Fiksasi.** Spesimen bedah difiksasi dalam formalin buffer netral (NBF) 10%. Proses ini mencegah autolisis dan mempertahankan morfologi jaringan dan seluler. Untuk sebagian besar jaringan, fiksasi selama 24 jam pada suhu ruangan direkomendasikan.¹²
- b. **Pembagian dan penyimpanan.** Ketebalan irisan jaringan yang direkomendasikan untuk IHK umumnya 4 μm , tetapi ini opsional tergantung pada tujuannya. Penyimpanan irisan jaringan dapat memengaruhi hasil IHK. Kondisi penyimpanan slide yang terlindungi dari oksidasi dengan penyimpanan vakum atau pelapisan parafin penting, begitu pula penghilangan air secara menyeluruh pada slide.¹²
- c. **Pengambilan antigen atau epitop.** Pengambilan epitop yang diinduksi panas (HIER) adalah metode yang paling banyak digunakan untuk pengambilan antigen. Umumnya, menggunakan autoklaf dan oven microwave, suhu diatur masing-masing pada 120°C pada tekanan penuh dan 750–800 W, dan biasanya selama 10 menit.¹²
- d. **Protein Blocking.** Tahap pemblokiran protein diperlukan untuk mengurangi pewarnaan latar belakang yang tidak

diinginkan. Agen ideal untuk pemblokiran protein adalah 5%–10% serum normal dari spesies antibodi sekunder yang sama. Waktu inkubasi untuk tahap pemblokiran dapat bervariasi dari 30 menit hingga semalam. Suhu inkubasi juga bervariasi dari 4°C hingga suhu ruangan.¹²

- e. *Endogenous enzyme blocking.* Hidrogen peroksida encer sebagai 3% secara luas digunakan untuk memblokir aktivitas peroksidase endogen. Setelah pewarnaan IHK selesai, eosinofil dan eritrosit digunakan sebagai indeks untuk melihat apakah langkah pemblokiran telah memadai atau tidak. Demikian pula alkali fosfatase endogen harus diblokir dengan levamisol pada konsentrasi 10 mM. Biotin endogen dapat diblokir dengan menginkubasi potongan jaringan dalam larutan avidin terlebih dahulu. Inkubasi potongan dalam larutan avidin selama 15 menit diikuti dengan pembilasan singkat dalam PBS, dan kemudian inkubasi potongan dalam larutan biotin selama 15 menit, semuanya pada suhu ruangan.¹²
- f. Seleksi dan validasi antibodi. Sebelum melakukan IHK, pemilihan antibodi yang cocok sangat penting. Optimasi diperlukan untuk menyesuaikan pengenceran antibodi, waktu inkubasi, dan pemblokiran untuk kondisi laboratorium yang terkontrol. Validasi dan optimasi metode pewarnaan IHC yang tepat dapat memberikan hasil yang setara antar laboratorium.¹²
- g. *Imunostaining.* Imunostaining adalah proses mendeteksi interaksi antigenantibodi spesifik. Sistem deteksi yang umum digunakan adalah sebagai berikut: metode kompleks avidinbiotin, metode streptavidin biotin berlabel, metode fosfatase anti-fosfatase, sistem deteksi berbasis polimer.¹²
- h. *Counter Staining (CS).* CS memberikan kontras pada kromogen untuk diskriminasi sinyal target yang lebih baik. Selain itu, CS memiliki peran yang penting karena memungkinkan peneliti untuk mengidentifikasi jenis sel dan lokasi imunopositif yang tepat. Hematoksilin adalah CS yang paling umum digunakan.¹²
- i. *Kuantifikasi data.* Untuk menganalisis data IHK hasil IHK harus dinyatakan dalam nilai numerik untuk analisis statistik. Pada bagian ini, beberapa metode kuantifikasi yang umum digunakan, yaitu penilaian semikuantitatif kombinatif dan kuantifikasi menggunakan analisis citra spektral.¹²
- j. *Analisis data.* Setelah analisis kuantitatif hasil IHK, variabel kontinu biasanya diubah menjadi bentuk kategoris, karena lebih mudah untuk dianalisis dan membuat keputusan. Terdapat dua metode statistik yang sering digunakan, yaitu pendekatan *p-value* minimum dan penerapan kurva karakteristik operasi penerima.¹²

3. Aplikasi Pemeriksaan Imunohistokimia Postmortem

Aplikasi uji imunohistokimia pada bidang forensik sudah cukup luas digunakan. Contohnya pada kasus penyalahgunaan zat. Sebuah tinjauan sistematis menyimpulkan bahwa temuan postmortem histologis serta penanda imunohistokimia apoptosis menunjukkan bahwa steroid anabolik dapat memberikan efek toksik langsung pada kardiomiosit, berkontribusi terhadap perubahan mikrovaskular dalam sirkulasi koroner, dan mendorong keadaan pro-inflamasi atau pro-trombotik, yang pada akhirnya memperburuk disfungsi jantung.¹³

Pemeriksaan imunohistokimia juga digunakan pada kasus overdosis insulin. Hasil IHK dari kulit abdomen dengan antibody anti-insulin menunjukkan adanya positif insulin di sekitar jaringan adiposa subkutan dan pembuluh darah. Selain itu IHK pada cerebrum menggunakan antibodi *anti-glial fibrillary acid protein* menunjukkan bahwa white matter pada cerebrum didominasi oleh *clasmatodendrotic*, memperlihatkan fragmentasi dari proksi astrosit. Penemuan tersebut merupakan karakteristik dari ensepalopati akut.¹⁴

Uji imunohistokimia juga seringkali digunakan dalam menentukan atau mendiagnosis penyebab kematian. Analisis histologi dan imunohistokimia pada sebuah laporan kasus menemukan adanya lesi kistik yang dilapisi oleh dinding fibrosa hiposeluler serta epitel kolumnar selapis dengan silia yang positif untuk ekspresi sitokeratin 7, suatu

protein struktural yang diekspresikan dalam epitel yang melapisi rongga organ dalam. Sementara spesimen tersebut negatif untuk ekspresi ALCIAN, CK20, CEA, Cam 5.2, TTF1, CD68, dan S-100. Temuan ini mengarah pada diagnosis kista koloid.¹⁵

Pada laporan kasus lain, uji imunohistokimia juga dilakukan untuk mengetahui etiologi dari penyebab kematian mendadak akibat fecalomia. Pada hasil pemeriksaan imunohistokimia ditemukan dinding usus bereaksi positif terhadap antibodi CD68 yang merupakan penanda inflamasi yang berhubungan dengan monosit dan makrofag. Penemuan ini menunjukkan bahwa dinding usus menjadi iskemik dan mengalami infeksi yang kemudian mengakibatkan kematian mendadak akibat syok sepsis.¹⁰

Pemeriksaan IHK juga banyak digunakan dalam menentukan kematian mendadak dan tak terjelaskan terkait COVID-19. Pada anak yang mengalami splenomegali dan hepatomegali, pewarnaan imun hati menggunakan teknik imunohistokimia avidin-biotin standar menunjukkan pewarnaan positif sitoplasma sel dan sitomembran untuk CD34 (penanda sel induk hematopoietik), TdT (penanda sel limfoid prekursor yang mengandung sel B dan T), dan CD79a (penanda sel B pan). Temuan ini konsisten dengan fenotipe pra-sel B, yang mendukung diagnosis leukemia limfoblastik akut dari fenotipe prekursor sel B (BCP-ALL).¹⁶

Di Indonesia, pemeriksaan imunohistokimia terutama berkembang di bidang klinis dan penelitian, seperti dalam diagnosis kanker payudara, limfoma, dan tumor hati yang menunjukkan bahwa IHK menjadi bagian penting dari evaluasi histopatologi molekuler di beberapa rumah sakit rujukan dan fakultas kedokteran. Salah satu implementasinya yaitu pada penelitian tentang analisis imunohistokimia kanker hepatoseluler membandingkan pola ekspresi marker di antara pasien Indonesia dan Jepang, menunjukkan bahwa IHK digunakan secara aktif untuk mengelompokkan subtipe tumor dan menilai infiltrasi sel imun dalam jaringan tumor di Indonesia. Namun penerapan IHK baik secara umum ataupun dalam konteks postmortem dalam autopsi forensik di Indonesia masih

tergolong terbatas terutama di fasilitas di luar pusat rujukan besar.¹⁷

4. **Markers Imunohistokimia pada Kematian Jantung Mendadak**

Tiap kematian jantung mendadak dapat ditemukan jenis *marker* atau penanda yang berbeda-beda tergantung penyebabnya. Berdasarkan penelitian oleh Buğra dan Daş (2022), pada kematian jantung mendadak akibat infark miokard ditemukan deplesi troponin T dan peningkatan fibronektin yang signifikan. Selain itu juga ditemukan CD59 yang terakumulasi di sekitar area nekrotik. Desmin juga merupakan protein yang bocor dari kardiomiosit akibat kerusakan iskemik sehingga terdapat penurunan kadar yang luas dan signifikan.¹⁸

Troponin merupakan protein pengatur yang terdapat di filamen tipis apparatus kontraktil otot bergaris, terdiri dari tiga subunit, yaitu troponin T, troponin I dan troponin C. Dalam sampel post-mortem, deplesi troponin dalam kardiomiosit dianggap sebagai penanda iskemia miokard yang dapat diandalkan. Meskipun troponin I sering dianggap sangat sensitif dan spesifik, sebuah penelitian terhadap 50 sampel otopsi menemukan bahwa ekspresi troponin T lebih intens dan sering.^{19,20}

Peningkatan fibronektin umum terjadi pada kerusakan iskemik. Fibronektin adalah glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang ditemukan dalam plasma dan matriks ekstraseluler, berperan dalam sistem sitoskeletal, perbaikan jaringan, fagositosis, dan adhesi sel. Setelah pecahnya membran plasma karena cedera iskemik, ia dapat dideteksi di dalam sel setelah sekitar satu jam.⁴

CD59 adalah suatu inhibitor komplemen sarkolemal yang berlabuh pada glikosilfosfatidilinositol (GPI) dan berperan penting dalam menghambat pembentukan kompleks serangan membran. CD59 diekspresikan secara luas di permukaan berbagai sel mamalia, termasuk leukosit, eritrosit, trombosit, sel epitel, sel endotel, dan sel plasenta. Dalam kondisi fisiologis, konsentrasi CD59 larut dalam plasma manusia tergolong rendah.²¹

Desmin adalah protein spesifik jaringan otot; protein ini merupakan struktur otot

jantung, tetapi juga otot rangka dan otot polos. Desmin berperan penting dalam menjaga integritas struktural dan mekanis struktur kontraktil. Pada iskemia miokard, deplesi desmin dari sitoplasma sel jantung dimulai 30 menit setelah onset iskemia, dan dalam 90–120 menit, deplesi terjadi secara menyeluruh.²²

Sementara itu pada sebuah penelitian mengenai penanda kematian jantung mendadak akibat aterosklerosis menemukan adanya kadar CD68, CD105, dan NF- κ B pada uji imunohistokimia. Mediator dasar dari proses inflamasi tersebut diekspresikan lebih tinggi pada plak yang tidak stabil dibandingkan dengan plak yang stabil.²³

CD68 adalah glikoprotein transmembran tipe I yang sangat terglikosilasi, yang terutama terkait dengan kompartemen endosomal/lisosomal. CD68 dikenal sebagai penanda permukaan spesifik myeloid, terutama yang diekspresikan secara melimpah oleh makrofag. Sehingga peningkatan CD68 dapat terdeteksi pada aterosklerosis akibat akumulasi *foam cell* dalam plak.²⁴

CD105 atau endoglin adalah glikoprotein transmembran homodimerik yang digunakan sebagai penanda sel endotel yang teraktivasi pada penyakit onkologi dan kardiovaskular. Keberadaan endoglin pada membran sel menghambat jalur pensinyalan ALK5, sehingga menstimulasi aktivitas ALK1 yang mendukung proliferasi sel endotel. Oleh karena itu, peningkatan ekspresi endoglin sebagian besar berkaitan dengan aktivasi sel endotel di lokasi inflamasi dan angiogenesis terutama pada kanker dan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis.²⁵

NF- κ B adalah keluarga faktor transkripsi yang proses aktivasinya harus diatur dengan ketat. Gen induksi NF- κ B meliputi gen inflamasi, gen imunomodulator, gen antiapoptotik, dan gen yang mengatur siklus sel. Jalur NF- κ B nuklir terlibat dalam regulasi metabolisme lipid, dan penghambatan ekspresi jalur NF- κ B dapat meningkatkan metabolisme lipid dan mengurangi deposisi lipid. Akibatnya, pembentukan lesi fibrolipid pada aterosklerosis juga meningkat seiring dengan peningkatan NF- κ B sebagai penanda.²⁶

Selain itu, penelitian lain oleh Borkowski dan Rozmyslowicz (2024) menemukan adanya peningkatan kadar protein aktivasi fibroblas atau *fibroblast activation protein* (FAP) pada plak aterosklerosis. FAP adalah glikoprotein permukaan sel yang diekspresikan oleh sel-sel miofibroblastik di area remodeling jaringan aktif yang memiliki aktivitas dipeptidyl peptidase dan kolagenase, yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler dan hilangnya jalur kompensasi yang diatur oleh ekspresi FAP seperti aktivasi metaloproteinase. Karena FAP hadir dalam lesi inflamasi kronis dan memiliki peran penting dalam pergantian matriks ekstraseluler, sehingga menunjukkan bahwa FAP memiliki karakteristik yang berperan dalam aterosklerosis dan ruptur plak aterosklerotik.²⁰

Studi ulasan sistematis terbaru menunjukkan bahwa beberapa marker IHK seperti *membrane attack complex* (C5b-9), protein troponin kardial, *dystrophin*, dan *heart-type fatty acid binding protein* (H-FABP) memiliki spesifitas tinggi dalam mengidentifikasi kerusakan miokardium yang berkaitan dengan infark miokard akut sebagai penyebab SCD.⁴

Pendekatan panel marker sering lebih efektif daripada penggunaan satu marker tunggal karena masing-masing menyoroti aspek biologis berbeda dari iskemia. C5b-9 berguna untuk menandai aktivasi sistem komplement yang berkorelasi dengan nekrosis sel, troponin mencerminkan kerusakan kontraktil sel otot jantung, H-FABP mewakili pelepasan cepat dari protein sitoplasma setelah iskemia, dan *dystrophin* menunjukkan gangguan integritas struktur membran *sarcolemmal*. Selain itu, tanda lain seperti *fibronectin*, *myoglobin*, dan *Connexin 43* (Cx43) juga dipelajari dalam konteks imunohistokimia. Namun interpretasi hasil setiap marker harus mempertimbangkan *postmortem interval* yang dapat mempengaruhi ekspresi antigen dan akurasi diagnosis SCD.⁴

Ringkasan mengenai jenis-jenis marker, sensitivitas/spesifitas, kondisi terkait, dan kekurangan dari tiap marker disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Jenis-jenis Marker Imunohistokimia

Jenis Marker	Sensitivitas/Spesifisitas	Kondisi Terkait			Kekurangan
C5b-9	Sangat spesifik	Iskemia miokard awal, nekrosis jantung			Ekspresi dapat bervariasi dengan waktu onset, memerlukan panel marker lain untuk sensitivitas optimal
cTnT/ cTnI	Sangat spesifik	Iskemia miokard awal, nekrosis jantung			Tidak selalu terlihat pada fase sangat awal (<30 min), interpretasi dalam forensik perlu korelasi waktu kejadian
H-FABP	Spesifik tinggi	Iskemia miokard awal			Ekspresi cepat namun derajat ekspresi dapat dipengaruhi kondisi jaringan postmortem, interpretasi harus hati-hati
Dystrophin	Spesifik tinggi	Penanda kehilangan integritas sarcolemma pada iskemia jantung, <i>coronary artery disease</i>			Perubahan signifikan cenderung terlambat dibanding beberapa marker lain, kurang sensitif pada sangat fase awal
CD68, CD105,	Spesifik	Plak ateroskelosis tidak stabil			Ekspresi dapat bervariasi dengan waktu onset, memerlukan panel marker lain untuk sensitivitas optimal
Fibronectin	Spesifik	Penanda perubahan permeabilitas vaskular pada iskemia awal			Sensitivitas sedikit lebih rendah dari marker lain, dapat menunjukkan reaktivitas lemah di jaringan non-infark
Connexin 43	Kurang Spesifik	Deteksi perubahan awal jaringan			Tidak spesifik pada jantung, banyak <i>false positive</i>

Sumber: Mauriello *et al.*, 2022; Mondello *et al.*, 2016

5. Pengaruh Postmortem Interval Terhadap Hasil Imunohistokimia

Postmortem interval (PMI) merupakan faktor penting yang dapat memengaruhi validitas dan interpretasi hasil penelitian antigen di jaringan yang difiksasi. Penelitian menunjukkan bahwa setelah kematian, struktur protein di jaringan mulai mengalami degradasi melalui proses autolitis yang menyebabkan perubahan konformasi antigen target sehingga berpengaruh pada *binding* antibodi dalam IHK. Studi *immunohistochemical reactivity preservation* menemukan bahwa antigen sitoplasma cenderung lebih tahan terhadap autolisis dibanding antigen nuklir, serta bahwa beberapa jaringan seperti kulit dapat mempertahankan reaktivitas antigen lebih lama (hingga beberapa hari) dibanding organ seperti hati atau limpa yang mengalami autolisis lebih awal. Reaktivitas antigen menurun drastis seiring bertambahnya PMI sehingga intensitas dan keberhasilan pewarnaan IHK berkurang pada interval PMI yang lebih lama.²⁷

Penelitian forensik lain yang melibatkan berbagai jaringan otak, hati, dan paru-paru juga melaporkan korelasi jelas antara PMI dan skor IHK. Sampel dengan PMI 1–3 hari menunjukkan

pewarnaan positif dengan berbagai antibodi, sedangkan pada PMI yang lebih panjang tingkat pewarnaan cenderung menurun, yang menandakan bahwa autolisis jaringan dan degradasi antigen selama periode postmortem mengurangi kemampuan antibodi untuk mengenali targetnya. Ketika tubuh atau jaringan mengalami pembusukan atau autolisis yang signifikan, hasil IHK dapat menjadi kurang andal, karena beberapa antigen mungkin tidak lagi terekspos atau rusak sehingga tidak memberikan sinyal yang cukup kuat meskipun penyebab patologis yang sesungguhnya ada.²⁹

Dalam studi diagnostik forensik seperti evaluasi kematian jantung mendadak, perbedaan waktu antara kematian dan fiksasi jaringan harus dipertimbangkan secara serius saat menafsirkan hasil IHC. PMI yang lebih panjang tidak hanya memengaruhi kualitas pewarnaan tetapi juga dapat menyebabkan *false negative* pada beberapa marker karena hilangnya antigen target, sedangkan autolisis mendorong degradasi jaringan secara bertahap, membatasi sensitivitas IHC terutama untuk antigen yang lebih rentan terhadap degradasi cepat.²⁷

6. Alur Diagnostik Berbasis Imunohistokimia dalam Forensik dan Implementasinya di Indonesia

Alur diagnostik forensik diawali dari autopsi forensik menyeluruh, di mana tubuh diperiksa eksternal dan internal untuk menentukan temuan makroskopis yang dapat menjelaskan penyebab kematian. Bila temuan visual dan histologi rutin seperti pewarnaan H&E tidak cukup memberikan jawaban definitif tentang penyebab atau *mechanism of death*, ahli forensik akan mengambil keputusan untuk menganalisis jaringan lebih lanjut menggunakan teknik imunohistokimia yang mampu memperlihatkan ekspresi protein spesifik ante-mortem yang berkaitan dengan proses biologis seperti vitalitas luka maupun iskemia berbagai organ. Dalam praktiknya, IHK menjadi bagian dari pemeriksaan lanjutan setelah histopatologi konvensional, terutama bila diperlukan bukti molekular yang mendukung hipotesis penyebab kematian seperti trauma, hipoksia, atau infeksi.²⁷

Selanjutnya, jaringan yang sudah difiksasi selama autopsi kemudian diproses di laboratorium histopatologi, di mana panel marker dipilih berdasarkan pertanyaan diagnostik forensik seperti penanda inflamasi, iskemia, atau penanda tipe sel tertentu. Penanda-penanda ini diwarnai dengan antibodi spesifik sehingga dapat divisualisasikan melalui pewarnaan sitokrom di bawah mikroskop, yang memberikan informasi tambahan untuk kasus di mana histologi konvensional tidak cukup sensitif atau spesifik. Teknik ini memungkinkan petugas forensik mendeteksi perubahan biologis yang tidak tampak pada pemeriksaan makroskopis, seperti ekspresi antigen yang menunjukkan luka vital atau perubahan seluler lain yang relevan dengan penyebab kematian.²⁸

Setelah semua pewarnaan IHK selesai, interpretasi hasil dilakukan oleh spesialis patologi forensik yang menilai pola ekspresi antigen sesuai konteks kasus, serta menggabungkan temuan ini dengan data klinis, temuan di tempat kejadian, dan informasi lain seperti toksikologi. Studi ilmiah menyatakan bahwa walaupun IHK merupakan teknik yang kuat, interpretasinya tetap dipengaruhi oleh variabel seperti penanganan jaringan dan *post-mortem interval*, sehingga hasilnya harus selalu

dikorelasikan dengan bukti lain untuk memastikan diagnosis yang akurat.²⁹

Diagnosis forensik disusun dengan mensintesis semua data, yaitu temuan autopsi makroskopis, histologi rutin, temuan IHK, serta informasi non-morfologis lainnya untuk memberikan kesimpulan tentang penyebab dan mekanisme kematian yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah dan di integrasikan dalam konteks medikolegal. Pendekatan alur diagnostik yang komprehensif ini diyakini meningkatkan akurasi dalam kasus kematian kompleks, terutama ketika penyebabnya tidak tampak jelas dari pemeriksaan standar saja.²⁸

Di Indonesia, meskipun literatur spesifik mengenai alur IHK postmortem secara nasional masih sangat terbatas, prinsip umum tersebut harus diadaptasi dengan perlunya standar operasional dan fasilitas laboratorium yang memadai untuk menjamin hasil yang valid dan dapat diterima dalam proses forensik maupun medikolegal. Hal ini termasuk pemilihan panel marker, penanganan jaringan, serta interpretasi yang konsisten sesuai dengan panduan forensik internasional.²²

7. Keterbatasan Uji Imunohistokimia

Meskipun imunohistokimia (IHK) merupakan teknik yang sangat berguna untuk mendeteksi protein spesifik dalam jaringan dan mendukung diagnosis forensik seperti penentuan luka vital atau perubahan seluler ante-mortem, keterbatasan biologis dan teknis tetap signifikan dalam praktik forensik. Salah satu keterbatasan utama yang didiskusikan dalam literatur adalah degradasi jaringan selama proses pembusukan atau postmortem interval yang panjang, yang dapat mengurangi sinyal pewarnaan dan menyebabkan *false negative* karena antigen menjadi rusak atau tidak terdeteksi oleh antibodi seperti yang sudah dibahas sebelumnya.²⁹

Artikel ulasan terbaru juga menyoroti kurangnya standar protokol dan pedoman baku penggunaan IHK dalam forensik, termasuk pemilihan panel marker dan interpretasi hasil, yang dapat menimbulkan variabilitas antar laboratorium dan antar pengamat dalam pelaporan hasil. Dalam banyak kasus, metode IHK yang dikembangkan untuk patologi klinis

perlu disesuaikan untuk konteks forensik karena keterbatasan validasi terhadap berbagai kondisi postmortem dan variasi teknis seperti fiksasi dan antigen retrieval. Tanpa pedoman yang jelas dan konsensus prosedur, interpretasi IHK dalam forensik bisa menjadi kurang konsisten dan menimbulkan tantangan dalam penafsiran ilmiah serta medikolegal.³⁰

Keterbatasan lainnya adalah sensitivitas dan spesifitas marker yang bervariasi tergantung pada target antigen dan kondisi jaringan, sehingga tidak semua marker IHK memberikan informasi diagnostik yang kuat di semua kasus forensik. Misalnya beberapa antigen mungkin lebih tahan terhadap autolisis daripada yang lain, tetapi tanpa standar yang jelas, pemilihan marker yang tepat menjadi rumit dan dapat mempengaruhi hasil akhir. Hal ini diperkuat oleh kajian yang menunjukkan pentingnya mempertimbangkan faktor seperti post-mortem interval, kondisi penyimpanan jaringan, dan kompatibilitas teknik IHK tertentu dengan konteks forensik yang spesifik.³⁰

Keterbatasan sumber daya dan keahlian teknis dalam banyak fasilitas forensik juga dapat membatasi penerapan IHK secara optimal, terutama di wilayah dengan fasilitas laboratorium yang kurang lengkap atau kurangnya tenaga ahli terlatih. Hal ini dapat mempengaruhi aksesibilitas dan kualitas pemeriksaan sehingga mempengaruhi kemampuan untuk menerapkan IHK secara luas sebagai bagian dari penegakan fakta forensik yang akurat. Oleh karena itu, meskipun IHK memiliki potensi besar untuk meningkatkan diagnosis forensik, tantangan teknis, biologis, dan operasional harus diatasi untuk memaksimalkan keandalannya dalam konteks medikolegal.³⁰

Di Indonesia implementasi IHK masih menghadapi keterbatasan dalam fasilitas dan akses, terutama di luar pusat-pusat besar di Pulau Jawa. Sebuah studi tentang penggunaan marker IHC seperti ALK dan PD-L1 pada kanker paru-paru di Indonesia menunjukkan bahwa, meskipun teknik ini penting secara klinis, akses terhadap pemeriksaan IHK belum merata, belum termasuk dalam paket manfaat nasional seperti Jaminan Kesehatan Nasional, dan datanya masih terbatas, sehingga perumusan

kebijakan berbasis bukti juga menjadi tantangan.³¹

Untuk mengatasi hal tersebut, beberapa institusi pendidikan dan penelitian seperti departemen patologi anatomi di universitas besar menyediakan fasilitas IHK dan pelatihan untuk tenaga laboratorium serta layanan untuk peneliti dari berbagai daerah, dan membantu mengembangkan kompetensi teknis di tingkat nasional. Meski demikian, tantangan yang dihadapi termasuk keterbatasan alat otomatis, kebutuhan sumber daya manusia terlatih, dan standar prosedur yang bervariasi antar laboratorium, sehingga adaptasi praktik dengan fasilitas nasional masih terus berkembang seiring peningkatan investasi dan pelatihan di sektor layanan kesehatan dan penelitian.³¹

Simpulan

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) postmortem berperan signifikan dalam meningkatkan akurasi penentuan penyebab kematian jantung mendadak, khususnya pada kasus dengan temuan makroskopik dan histopatologis yang minimal atau tidak spesifik. Ekspresi penanda seperti troponin, C5b-9, dan H-FABP, terbukti bermanfaat dalam mengidentifikasi cedera miokard akut dan mendeteksi adanya nekrosis jaringan, sementara CD68, fibronektin, dystropin, dan penanda inflamasi lain mendukung penilaian proses inflamasi, perubahan permeabilitas vaskular, dan instabilitas plak aterosklerotik sebagai mekanisme kematian. Namun, interpretasi hasil IHK sangat dipengaruhi oleh postmortem interval, kondisi fiksasi jaringan, serta variasi protokol pemeriksaan, sehingga penggunaan satu penanda tunggal tidak dianjurkan. Oleh karena itu, pendekatan diagnostik berbasis panel marker IHK yang terintegrasi dengan temuan makroskopik, histopatologi konvensional, dan data klinis sangat disarankan. Dalam konteks forensik di Indonesia, penerapan IHK postmortem masih menghadapi keterbatasan sumber daya dan standarisasi, namun memiliki potensi besar sebagai alat bantu diagnostik apabila diimplementasikan secara selektif dan terstruktur dalam alur pemeriksaan kematian jantung mendadak.

Daftar Pustaka

- Priya, A., Gupta, SK., Ashok, C., Paswan, MK. 2024. Sudden cardiac death and its histopathological findings in autopsy cases in Jharkhand. *J Family Med Prim Care*. 14: 1058–63.
- Visonà, S. D., Benati, D., Monti, M. C., Galiè, M., Andrello, L., Frontini, A., et al. 2018. Diagnosis of sudden cardiac death due to early myocardial ischemia: An ultrastructural and immunohistochemical study. *European Journal of Histochemistry*. 62(2):13–21.
- Markwerth, P., Bajanowski, T., Tzimas, I., Dettmeyer, R. 2020. Sudden Cardiac Death—update. *International Journal of Legal Medicine*. 135(2): 483–95.
- Antonio, G. D., Fazio, N. Di, Pellegrini, L., Ghalmouch, A., Duca, F. Del, Russa, R. La, et al. 2025. Immunohistochemical Assessment of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *IJMS*. 26(18):1–15.
- Mondello, C., Cardia, L., Spagnolo, EV. 2016. Immunohistochemical detection of early myocardial infarction: a systematic review. *International Journal of Legal Medicine*. 131: 411–21.
- Isailă, O. M., Ion, O. M., Luta, R., Catinas, R., Ionita, A., Haisan, D., et al. 2024. Postmortem Immunohistochemical Findings in Early Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(14).
- Andi, I. F., Hamzah, P. N., Sumarni, & Daeng Kanang, I. L. 2023. Faktor Risiko Terjadinya Sudden Cardiac Death. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*. 3(6):420–6.
- Kumar, A., Avishay, D. M., Jones, C. R., Shaikh, J. D., Kaur, R., Aljadah, M., et al. 2021. Sudden cardiac death: Epidemiology, pathogenesis and management. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 22(1):147–58.
- Radu, I., Farcas, A. O., Nyulas, V., Radu, C. C., & Brinzaniuc, K. 2024. Sudden Cardiac Death-Etiology, Risk Factors and Demographic Characteristics: An Extensive Study of 1618 Forensic Autopsies. *Diseases*. 12(8):1–14.
- Lacasella, G. V., De Simone, S., Karaboue, M., Montana, A., Orsini, F., Dimauro, E., et al. 2025. Sudden Gastrointestinal Deaths of a Child due to a Fecaloma: a Multilevel Forensic Pathological Approach. *Clinica Terapeutica*. 176(3):271–7.
- Nurcahyanti, K. 2024. Imunohistokimia pada Kanker Payudara: Teknik, Aplikasi, dan Implikasinya. *Pratista Patologi*. 9(2):185–93.
- Kim, S. W., Roh, J., & Park, C. S. 2016. Immunohistochemistry for pathologists: Protocols, pitfalls, and tips. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 50(6):411–8.
- Fazio, N., Volonnino, G., Treglia, M., Delogu, G., Bubbico, T., Rinaldi, R., et al. 2025. Forensic approach in cases of anabolic-androgenic steroid abuse and cardiovascular mortality: insights from autopsy, histopathology, immunohistochemistry and toxicology. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 12(10).
- Umemoto, H., Nushida, H., Ito, A., Kurata, H., Tokunaga, I., Iseki, H., et al. 2024. A histopathologically diagnosed case of hypoglycemic encephalopathy due to insulin overdose. *Journal of Medical Investigation*. 71(3.4):340–2.
- Montana, A., Busardò, F. P., Tossetta, G., Goteri, G., Castaldo, P., Basile, G., et al. 2024. Diagnostic Methods in Forensic Pathology: Autoptic Findings and Immunohistochemical Study in Cases of Sudden Death Due to a Colloid Cyst of the Third Ventricle. *Diagnostics*. 14(1).
- Unuma, K., Tomomasa, D., Noma, K., Yamamoto, K., Matsuyama, T. A., Makino, Y., et al. 2023. Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Frontiers in Immunology*. 14(April):1–6.
- Effendi, K., Rahadiani, N., Stephanie, M., Kurebayashi, Y., Tsujikawa, H., Jasirwan, C.O., et al. 2024. Comparative Immunohistochemical Analysis Clinicopathological Subgroups in Hepatocellular Carcinomas from Japan and Indonesia. *J Clin Exp Hepatol*. 14(6).
- Buğra, A., & Daş, T. 2022. The Role of

Immunohistochemical Markers in the Diagnosis of Early Myocardial Infarction. *Cureus*. 14(2).

19. Sheila F, Nurulita A, & Bahrun U. 2016. Penilaian Uji Troponin I Dengan Point of Care Testing. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 22(2):114–8.

20. Borkowski, A., & Rozmyslowicz, T. 2024. Immunohistochemical Localization of Fibroblast Activation Protein in Coronary Arteries with Different Forms of Atherosclerosis. *Metabolites*. 14(11).

21. Zhong, B., King, B., Waziri, H., Yndigegn, T., Engelbertsen, D., Björkbacka, H., et al. 2024. Shedding of membrane complement inhibitors CD59 and CD46 into the circulation is associated with poor prognosis in acute coronary syndrome patients: a cohort study. *Journal of Translational Medicine*. 22(1).

22. Faulana, A.F., Empra, D.E.P., Rahmadian, D., Shalihah, F., Nuriliani, A., Retnoaji, B., et al. 2024. Review: Aplikasi Histopatologi Untuk Praktik Forensik. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*. 6(2):529–39.

23. Bukhsh, S., Nasreen, S., Tariq, H., Ali, S. S., Umer, M., Zafar, N., et al. 2021. Sudden cardiac death: Vulnerability of atherosclerotic plaque in coronary arteries. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 71(5):1548–52.

24. Chistiakov, D. A., Killingsworth, M. C., Myasoedova, V. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. 2017. CD68/macrosialin: Not just a histochemical marker. *Laboratory Investigation*. 97(1):4–13.

25. Sier, V. Q., van der Vorst, J. R., Quax, P. H. A., de Vries, M. R., Zonoobi, E., Vahrmeijer, A. L., et al. 2021. Endoglin/cd105-based imaging of cancer and cardiovascular diseases: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(9).

26. Zhang, B., Tian, M., Zhu, J., & Zhu, A. 2023. Global research trends in atherosclerosis-related NF- κ B: a bibliometric analysis from 2000 to 2021 and suggestions for future research. *Annals of Translational Medicine*. 11(2).

27. Mauriello, S., Treglia, M., Palocci, M., Bonfiglio, R., Giacobbi, E., Passalcqua, P., et al. 2022. Antigenicity Preservation Is Related to Tissue Characteristics and the Post-Mortem Interval: Immunohistochemical Study and Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 10(8):1495.

28. Sessa, F., Ragusa, M., Esposito, M., Chisari, M., Pomara, C., Salerno, M. 2025. AI-Assisted Diagnostic Evaluation of IHC in Forensic Pathology: A Comparative Study with Human Scoring. *Diagnostics*. 16(1).

29. Lesnikova, I., Schreckenbach, M.N., Kristensen, M.P., Papanikolaou, L.L., Dutoit, S.H. 2018. Usability of Immunohistochemistry in Forensic Samples With Varying Decomposition. *Am J Forensic Med Pathol*. 39(3):185–91.

30. Lancia, M., Bacci, M. 2024. Is it time for a guideline on the use of immunohistochemistry in forensic pathology?. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 14(27).

31. Syahruddin, E., Sayekti, M.A., Yuliyanti, S., Thabran, H., Nurmadani, L. 2025. ALK and PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer through Immunohistochemical Assays in Indonesia. *J Respirol Indones*. 45(3):161–73.