KEMATIAN AKIBAT OVERDOSIS INSULIN : ANALISIS RASIO INSULIN DAN *C-PEPTIDE* PADA JARINGAN HATI KELINCI (*Oryctolagus cuniculus)*

DEATH DUE TO INSULIN OVERDOSE : ANALYSIS OF INSULIN AND C-PEPTIDE RATIO ON THE LIVER TISSUE OF RABBIT (Oryctolagus cuniculus)

Nola Timor Sangirta Mallo[1], Gatot Susilo Lawrence[1], Gunawan Arsyadi[1], Dasril Daud[2], Djumadi Achmad[1], Truly Dasril[1]

[1]Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, [2]Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Alamat Korespondensi:

Nola Timor Sangirta Mallo
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar, 90245
HP: 085342333337
Email: nolajosephmallo@gmail.com

Abstrak

Insulin dan *C-peptide* dapat diukur rasio dari keduanya dan digunakan sebagai indikator produksi insulin endogen juga insulin eksogen yang tidak memiliki *C-peptide*. Penelitian ini bertujuan untuk menilai rasio insulin dan *C-peptide* pada jaringan hati kelinci yang mati akibat overdosis insulin. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan FK UNHAS dan Laboratorium Lembaga Penelitian RS UNHAS Makassar. Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan kelinci sebagai hewan percobaan. Kadar insulin dan *C-peptide* jaringan hati dideteksi dengan metode pemeriksaan Elisa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar insulin pada kelompok kontrol (124,73 pmol/L) lebih tinggi dari kelompok perlakuan (77,37 pmol/L), dan secara statistik hasil uji T tidak terdapat perbedaan yang bermakna (p>0,05 atau p=0,118). Hasil rerata kadar *C-peptide* kelompok kontrol (1009,09 pmol/L) lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (847,69 pmol/L), dan secara statistik hasil uji T tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok (p=0,086 atau p>0,05). Hasil rerata rasio insulin dan *C-peptide* kelompok kontrol (0,12) lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (0,09), dan secara statistik hasil uji T tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (p=0,197 atau p>0,05). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jaringan hati tidak dapat dipakai sebagai spesimen dalam pembuktian kasus kematian yang diduga akibat overdosis insulin. Disarankan penelitian lebih lanjut pada sel target yang lain dan kelinci yang mengalami Diabetes Mellitus.

Kata kunci : insulin, *C-peptide*, rasio insulin dan *C-peptide*

Abstract

The ratio of Insulin and C-peptide can be measured and used as an indicator to detect the level of endogenous insulin production, and exogenous insulin which has no C-peptide. The aim of this study was to analyze the ratio of insulin and C-peptide in the liver tissue of rabbits that died due to insulin overdose. The study was performed at the Animal Laboratory, Medical Faculty of Hasanuddin University and Research Institute and Laboratory of Hasanuddin University Hospital, Makassar. This research is an experimental study using rabbits as sampling. Levels of insulin and C-peptide in liver tissue was detected using Elisa method. The results of this study showed that the mean level of insulin in the control group (124.73 pmol/L)is higher than in the treatment group (77.37 pmol/L), and statistically, there was no significant difference between these two groups using T-test method (p>0.05 or p=0.118). The mean level of C-peptide in the control group (1009.09 pmol/L) is higher compared to the mean level of C-peptide in the treatment group (847.69 pmol/L), and statistically showed no significant difference between the two groups (p=0.086 or p>0.05). The mean ratio of insulin and C-peptide in the control group (0.12) is higher than in the treatment group (0.09), and statistically showed no significant difference between the two groups (p=0.197 or p>0.05). The results of this study indicate that liver tissue can not be used as specimen in proofing alleged case of death suspected due to insulin overdose. Further research on other target cells and using diabetic rabbits as sample is suggested.

Keywords : insulin, C-peptide, the ratio of insulin and C-peptide

PENDAHULUAN

Insulin adalah hormon peptida yang disekresikan oleh sel β pulau Langerhans pankreas yang mempertahankan kadar glukosa darah normal (Wilcox G. 2005). Insulin merupakan komponen penting dari pengobatan Diabetes Mellitus tipe 1 dan sangat diperlukan untuk mencapai kontrol glikemik yang baik untuk pasien Diabetes Mellitus tipe 2 (Novak B. and Metelko Z. 2003). Pemberian insulin yang berlebihan dapat menyebabkan hipoglikemi dan dapat terjadi secara "kecelakaan" ataupun digunakan sebagai senjata untuk membunuh atau bunuh diri (Marks V. 2005).

Tahun 1921 diperkenalkan potensi bahaya insulin dalam pengobatan Diabetes Mellitus (DM) dan dapat mengakibatkan kematian akibat overdosis insulin (Birkinshaw V.J.,*et al*.1958). Blotner (1954), dalam pencarian literatur menemukan delapan kasus percobaan bunuh diri dengan menggunakan insulin dan satu kasus yang ia temukan sendiri, tiga kasus ditemukan fatal dan dari keseluruhan kasus subjeknya paham mengenai efek dari insulin. Kasus pertama pembunuhan akibat insulin yang dipublikasikan terjadi pada tahun 1957 oleh Kenneth Barlow dengan menyuntikan insulin terhadap istrinya sendiri (Marks V., *et al*. 2008). Upaya bunuh diri dengan insulin dilaporkan terjadi di negara Thailand, seorang pria berusia 80 tahun mencoba bunuh diri dengan menyuntikkan 10.000 unit Humulin R dan 6.000 unit Humulin N. Literatur sebelumnya dikatakan bahwa jumlah insulin yang disuntikkan untuk terjadinya overdosis bervariasi antara 20 sampai 3.200 unit, sehingga kasus overdosis insulin masif pertama yang menggunakan dosis insulin terbanyak untuk melakukan bunuh diri (Thewjitcharoen Y. *et.al*. 2008). Laporan tahunan dari *American Association of Poison Control Centers* tahun 2011 terdapat 5.705 dari 2.334.004 kasus keracunan akibat insulin (Bronstein A.C.,*et.al*. 2012).

Dalam bidang Patologi Forensik sangat penting diketahui teori mengenai insulin dan *C-peptide* untuk mendiagnosa keracunan atau overdosis insulin yang disebabkan oleh pemberian insulin dari luar atau insulin sintetik pada korban yang masih hidup (Marks V. 2005). Pada proses biosintesis, insulin disekresikan bersama *C-peptide* sebagai hasil dari hidrolisis proinsulin di pankreas dalam jumlah yang equimolar. Sebelum masuk ke dalam sirkulasi perifer, insulin dan *C-peptide* masuk ke hati dan insulin diekstraksi sekitar 50% sedangkan *C-peptide* tidak diekstraksi (Caumo A. 2004). Hati merupakan sel target dari insulin, dimana pada membran plasma sel hepatosit terdapat reseptor insulin (Kaplan S.A.1984). Hovorka *et al*. (1993) memperkirakan rata-rata waktu insulin endogen yang disekresi adalah 62 menit akan berikatan dengan reseptor hati. Dengan model ini, 80% dari total insulin akan berikatan dengan reseptor hati. Insulin eksogen yang masuk ke sirkulasi

akan berikatan dengan reseptor insulin yang ada pada sel target dan akan mengalami proses internalisasi dan degradasi (Gough S. 2010). Sekitar 30-40% insulin terdegradasi di hati (Tanyolac S., *et al.* 2010). Insulin dan *C-peptide* dapat diukur rasio dari keduanya dan digunakan sebagai indikator produksi insulin endogen juga insulin eksogen yang tidak memiliki *C-peptide* (Flanagan R.J., *et al*. 2007). Pemberian insulin eksogen menujukkan konsentrasi insulin akan meningkat dan konsentrasi *C-peptide* rendah (Skolnik B.A. 2010).

Pada penelitian ini, peneliti akan mengukur dan membandingkan rasio insulin dan *C-peptide* pada hati kelinci yang mati akibat overdosis insulin sintetik. Alasan dilakukan penelitian ini, selain sebagai sel target dari insulin, hati juga sebagai spesimen utama dalam pemeriksaan kasus yang diduga meninggal akibat keracunan jika darah tidak tersedia dalam pemeriksaan toksikologi karena diketahui hati mengandung sejumlah besar obat-obatan serta metabolitnya (Flanagan R.J., *et al*. 2007). Penelitian ini perlu dilakukan untuk menjadi suatu acuan bagi seorang dokter khususnya bidang forensik dalam membuktikan kasus-kasus kematian tidak wajar akibat overdosis insulin guna membantu penyidik dalam investigasi. Penelitian tentang analisis rasio Insulin dan *C-peptide* dalam pembuktian kasus overdosis insulin sudah pernah diteliti di Makassar tapi pada sampel darah sedangkan pada jaringan hati sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan.

BAHAN DAN METODE

Lokasi dan Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Lembaga Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Waktu penelitian dilaksanakan selama bulan Januari 2014. Jenis penelitian yang digunakan adalah *eksperimental.*

Populasi dan sampel

Populasi dan sampel penelitian adalah kelinci putih spesies *Oryctolagus cuniculus*.

Analisis data

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian ditentukan metode statistik yang sesuai yaitu : Analisis Univariat untuk mendeskripsi karakteristik data dasar yang diperoleh berupa distribusi frekuensi yang disajikan dalam bentuk tabel, uji normalitas *Saphiro-Wilk* untuk menilai distribusi data, uji T untuk membandingkan kadar insulin, *C-peptide* serta rasio insulin dan *C-peptide* antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Penilaian hasil uji hipotesis, tidak bermakna bila $p > 0,05$ dan bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik variabel penelitian

Penelitian ini dilakukan selama bulan Januari 2014 di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Lembaga Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Dengan menggunakan 10 ekor kelinci *(Oryctolagus cuniculus)* yang memenuhi kriteria inklusi dan dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor kelinci kelompok kontrol yang tidak mendapat perlakuan dan 5 ekor kelinci kelompok perlakuan yang mati akibat overdosis dengan pemberian insulin 100 IU. Sampel jaringan hati diambil dari tiap-tiap kelompok, diperiksa kadar insulin dan *C-peptide* dengan menggunakan metode ELISA. Hasil dibaca dengan alat *Microplate Reader* dengan panjang gelombang 450nm. Hasil yang didapatkan menunjukkan rerata kadar insulin dari keseluruhan sampel adalah 14,55 μIU/ml dan rerata kadar *C-peptide* adalah 2,8 ng/ml. Variabel dari seluruh sampel menurut berat badan, glukosa darah sewaktu, glukosa darah *post mortem* dapat dilihat pada Tabel 1.

Perbandingan kadar Insulin, C-peptide serta rasio insulin dan C-peptide pada jaringan hati antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Hasil penelitian pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata kadar insulin masing-masing 124,73 pmol/L dan 77,37 pmol/L. Hasil uji T menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar insulin antara kedua kelompok dengan nilai p=0,118 (p>0,05) (Tabel 2).

Hasil penelitian pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata kadar *C-peptide* masing-masing 1009,09 pmol/L dan 847,69 pmol/L. Hasil uji T menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar *C-peptide* antara kedua kelompok dengan nilai p=0,086 ($p>0,05$) (Tabel 3).

Hasil penelitian pada kelompok kontrol kelompok kontrol dan kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata rasio insulin dan *C-peptide* masing-masing 0,12 dan 0,09. Hasil uji T menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rasio insulin dan *C-peptide* antara kedua kelompok dengan nilai p=0,197 ($p>0,05$) (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Penelitian ini kami menemukan bahwa rerata kadar insulin jaringan hati pada kelompok kontrol (124,73 pmol/L) lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (77,37 pmol/L), tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna (p>0,05 atau p=0,118). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar insulin jaringan hati antara kelompok

kontrol (kelinci yang tidak diberikan insulin sintetik) dengan kelompok perlakuan (kelinci yang diberikan insulin sintetik 100 IU).

Secara teori bahwa pada pemberian insulin eksogen, insulin akan didistribusikan ke seluruh sirkulasi dengan kadar di perifer relatif tinggi sedangkan di hati kadar insulin relatif rendah (Holleman F. 2011) dan kemungkinan pada insulin yang diberikan secara *intra muscular* pada kelompok perlakuan penelitian ini hanya sedikit yang masuk ke hati. Teori yang lain mengatakan bahwa proses *uptake* insulin dimediasi oleh reseptor, konsentrasi insulin yang sangat tinggi (500-2000 μU/ml) akan mengakibatkan penurunan *uptake* fraksi insulin meskipun total *uptake* meningkat. Peningkatan kadar insulin portal yang lama menyebabkan penurunan *clearance* insulin karena terjadi penurunan regulasi reseptor (Duckworth W.C., *et al*. 1998). Kemungkinan oleh karena sampel yang digunakan adalah kelinci yang dalam kondisi normal (nondiabetik) sehingga sesuai dengan teori bahwa pada kondisi fisiologis, peningkatan glukosa (10 g, 25 g dan 100 g) menyebabkan peningkatan sekresi insulin (1,8 U, 2,7 U dan 7,2 U) dengan penurunan ekstraksi hepatik (67%, 53% dan 42%) (Duckworth W.C., *et al*. 1998). Kemungkinan insulin yang diberikan secara berlebihan (overdosis) tidak dapat dimediasi lagi oleh reseptor insulin yang terdapat di hati oleh karena reseptor yang ada telah berikatan dengan insulin yang telah terlebih dahulu masuk di jaringan hati baik insulin endogen maupun beberapa insulin eksogen dan reseptor yang terdapat di jaringan hati sudah tidak dapat berikatan lagi dengan sebagian besar insulin yang ada dalam darah sehingga kadar insulin dalam darah sangat tinggi.

Hasil penelitian ini (tabel 2) menunjukkan bahwa nilai kisaran insulin jaringan hati pada kelompok kontrol (59,03-193,07 pmol/L), hal ini dapat disebabkan oleh karena kadar glukosa darah yang bervariasi dengan nilai kisaran 60-168 mg/dl. Secara teori, setelah makan makanan tinggi karbohidrat, glukosa yang masuk ke dalam darah memicu sekresi insulin yang menyebabkan penyerapan yang cepat, penyimpanan dan penggunaan glukosa oleh hampir semua jaringan dari tubuh, terutama di otot, jaringan adiposa dan hati (Guyton A., *et al.* 2006). Pada tabel 2 juga dapat terlihat adanya heterogenitas data hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kemungkinan subjek penelitian berupa hewan coba tidak homogen. Selain itu juga kemungkinan terdapat variasi biologik pada kelinci itu sendiri bahwa terdapat perbedaan bagian jaringan hati yang diambil sebagai sampel untuk dianalisa. Hal ini dapat disebabkan karena pada penelitian ini, jaringan hati yang diambil untuk sampel adalah 1 cc sedangkan jaringan yang diukur kadar insulinnya hanya sebagian kecil dari sampel jaringan hati kelinci. Hal ini merupakan keterbatasan dari penelitian ini.

Pada pemeriksaan kadar *C-peptide* jaringan hati, kami menemukan nilai rerata pada kelompok kontrol (1009,09 pmol/L) lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (847,69 pmol/L), tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan (p=0,086 atau p>0,05). Hal ini sesuai dengan teori bahwa pada proses biosintesis, insulin disekresikan bersama *C-peptide* sebagai hasil dari hidrolisis proinsulin di pankreas (Caumo A. 2004) sedangkan insulin eksogen tidak memiliki *C-peptide* (Flanagan R.J., *et al*. 2007).

Sekresi insulin terjadi setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa. Insulin yang dihasilkan ini, berfungsi mengatur regulasi glukosa darah agar selalu dalam batas fisiologis. Insulin dan *C-peptide* di sekresi ke dalam vena portal dengan jumlah yang equimolar dan sebelum masuk ke dalam sirkulasi perifer, insulin dan *C-peptide* masuk ke hati kemudian insulin akan diekstraksi sekitar 50% sedangkan *C-peptide* tidak diekstraksi (Caumo A. 2004). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada sekresi endogen didapatkan rasio insulin dan *C-peptide* plasma adalah <1 (Marks V., 2005). Pada penelitian ini menemukan bahwa rerata kadar insulin pada kelompok kontrol 124.73 pmol/L, *C-peptide* 1009.09 pmol/L dan hitung rasio keduanya adalah 0.12 (<1). Hal ini menunjukkan bahwa rasio insulin dan *C-peptide* pada jaringan hati sesuai dengan penelitian sebelumnya pada plasma.

Hasil penelitian pada jaringan hati kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata kadar insulin 77,37 pmol/L, *C-peptide* 847.69 pmol/L dan rasio keduanya adalah 0.09 (<1). Pada penelitian sebelumnya rasio insulin dan *C-peptide* plasma oleh karena sekresi insulin eksogen adalah >1 (Marks V. 2005) sedangkan hasil publikasi penelitian sebelumnya mengenai rasio insulin dan *C-peptide* di hati tidak didapatkan oleh peneliti. Rasio insulin dan *C-peptide* jaringan hati pada penelitian ini tidak seperti rasio yang didapatkan di plasma, meskipun secara teori pada pemberian insulin eksogen menunjukkan bahwa konsentrasi insulin akan meningkat dan konsentrasi *C-peptide* rendah (Skolnik B.A. 2010) oleh karena insulin eksogen tidak memiliki *C-peptide* (Flanagan R.J., *et al*. 2007).

Penelitian ini juga menemukan rasio insulin dan *C-peptide* jaringan hati pada kelompok kontrol (0,12) lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (0,09), tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara rasio insulin dan *C-peptide* pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (p=0,197 atau p>0,05). Rasio yang didapatkan pada hasil penelitian ini tidak dapat membedakan antara kelompok kontrol dan perlakuan yang mati akibat pemberian insulin 100 IU. Hal ini disebabkan oleh karena kadar insulin yang ditemukan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna sehingga mempengaruhi hitung rasio insulin dan *C-peptide* jaringan hati.

Kemungkinan yang terjadi seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa insulin yang diberikan secara berlebihan (overdosis) tidak dapat dimediasi lagi oleh reseptor insulin yang ada di hati oleh karena reseptor yang ada telah berikatan dengan insulin yang telah terlebih dahulu masuk di jaringan hati baik insulin endogen maupun beberapa insulin eksogen dan reseptor yang ada di jaringan hati sudah tidak dapat berikatan lagi dengan sebagian besar insulin yang terdapat dalam darah sehingga kadar insulin dalam darah sangat tinggi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut : rerata kadar insulin pada jaringan hati kelinci pada kelompok kontrol (124,73) dan kelompok perlakuan (77,37), rerata kadar insulin pada jaringan hati kelinci pada kelompok kontrol (1009,09) dan kelompok perlakuan (847,69), tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar insulin pada jaringan hati kelinci kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mati akibat pemberian insulin sintetik, yaitu kadar insulin tidak mengalami perubahan signifikan setelah pemberian insulin sintetik, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar *C-peptide* pada jaringan hati kelinci kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mati akibat pemberian insulin sintetik, yaitu kadar *C-peptide* tidak mengalami perubahan signifikan setelah pemberian insulin sintetik, rerata rasio insulin dan *C-peptide* pada jaringan hati kelompok kontrol (0,12=<1) dan kelompok perlakuan (0,09=<1), tidak terdapat perbedaan bermakna antara rasio insulin dan *C-peptide* pada jaringan hati kelinci kelompok kontrol dan kelompok yang mati akibat pemberian insulin sintetik, yaitu tidak terdapat peningkatan rasio pada kedua kelompok tersebut. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jaringan hati tidak dapat dipakai sebagai spesimen dalam pembuktian kasus kematian yang diduga akibat overdosis insulin. Berdasarkan simpulan tersebut, beberapa hal dapat disarankan yaitu : dalam pembuktian kasus kematian yang diduga akibat overdosis insulin sebaiknya tidak menggunakan jaringan hati sebagai spesimen, perlu penelitian lebih lanjut tentang rasio insulin dan *C-peptide* pada sel target yang lain dan perlu penelitian lebih lanjut tentang rasio insulin dan *C-peptide* pada kelinci yang mengalami Diabetes Mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

Birkinshaw V.J., et al. (1958). Investigations In A Case Of Murder by Insulin Poisoning. *British Medical Journal.* 463-468.

Blotner H. (1954). Attempted Suicide With Insulin. *American Journal of the Medical Science*. Vol.227.4:387-390.

Bronstein A.C.,et.al. (2012). 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clinical Toxicology*, 50:911-1164 .

Caumo A., Luzi L. (2004). First Phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 287:E371-E385.

Flanagan R.J., et al. (2007). *Sample Collection, Transport, and Storage* in Fundamentals of Analytical Toxicology. London : Jhon Wiley & Sons.

Flanagan R.J., et al. (2007). *Insulin and C-peptide in Fundamentals of Analytical Toxicology*. London : Jhon Wiley & Sons.

Gough S., Narendran P. (2010). *Insulin and Insulin Treatment* in Textbook of Diabetes 4th Edition. UK : Willey-Blackwell

Guyton A., Hall J.E. (2006). *Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus in Textbook of Medical Physiology. 11th Edition*. Philadelphia : W.B. Saunders

Hovorka R., et al. (1993). Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM. *Am J Physiol,* 265:E162-E175

Kaplan S.A. (1984). The Insulin Receptor. Diakses 15 Agustus 2013. Available from : (Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/6368773)

Marks V. (2005). Hypoglycaemia : Accidents, Violence and Murder. Part 1. *Practical Diabetes International.* Vol. 22. 8:303-306.

Marks V. (2005). *Hypoglycaemia : Accidents, Violence and Murder*. Part 2. United Kingdom: John Wiley & Sons.

Marks V., Richmond C. (2008). Kenneth Barlow : The First Documented Case of Murder by Insulin. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 101:19-21.

Novak B., Metelko Z. (2003). New Trends in Insulin Therapy. *Diabetologia Croatia* : 32-2.

Skolnik B.A., Ewald.M.B. (2010). Case files of The Harvard Medical Toxicology Fellowship at Children's Hospital Boston: An Insulin Overdose, Division of Emergency Medicine, Harvard Medical Toxicology, Children's Hospital Boston, Massacaustes, USA. Case Report, *American college of Medical Toxicology*.

Tanyolac S., Goldfine I.D., Kroon L. (2010). Insulin – Pharmacology, Typer of Regimens, and Adjustment. Diakses 12 Juli 2013. Available from : (Http://diabetesmanager.Pbworks.com).

Thewjitcharoen Y., et.al. (2008). Attempted Suicide by Massive Insulin Injection: A Case Report and Review of the Literature. *J Med Assoc* ; 91 (12): 1920-4.

Wilcox G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* Vol 26 : 19-39.

Tabel 1. Karakteristik seluruh sampel

Variabel	n(%)	Mean±SD	Median (min-maks)
Kelompok Kontrol	5(50%)	-	-
Kelompok Perlakuan	5(50%)	-	-
BB (gram)	-	447±24,97	450(420-500)
GDS (mg/dl)	-	134.1±30	140(60-168)
GDPM (mg/dl)	-	86,6±55,9	60(21-168)
Insulin (μIU/ml)	-	14,55±6,18	12,5(8,5-27,8)
C-peptide (ng/ml)	-	2,8±0,4	2,66(2,33-3,73)

Sumber : Data Penelitian
Keterangan : n = jumlah sampel, SD = *Standard Deviation*, BB = Berat Badan, GDS = Glukosa Darah Sewaktu, GDPM = Glukosa Darah Post Mortem.

Tabel 2. Perbandingan kadar insulin (setelah dikonversi dalam satuan pmol/L) pada jaringan hati antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

	Insulin (pmol/L)	
	Kontrol	Perlakuan
Mean	124,73	77,37
Median	115,98	74,31
SD	51,54	9,49
Min-Max	59,03-193,07	64,59-86,81
	p = 0,118	

Sumber : Data Penelitian
Keterangan : SD = *Standard Deviation*

Tabel 3. Perbandingan kadar *C-peptide* (setelah dikonversi dalam satuan pmol/L) pada jaringan hati antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

	C-peptide (pmol/L)	
	Kontrol	Perlakuan
Mean	1009,09	847,69
Median	1005,91	858,61
SD	148,69	44,87
Min-Max	823,53-1235,62	772,55-890,39
	p = 0,086	

Sumber : Data Penelitian
Keterangan : SD = *Standard Deviation*

Tabel 4. Perbandingan rasio insulin dan *C-peptide* pada jaringan hati antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

	Rasio insulin dan *C-peptide*	
	Kontrol	Perlakuan
Mean	0,12	0,09
Median	0,11	0,10
SD	0,05	0,01
Min-Max	0,07-0,19	0,08-0,10
	$p = 0,197$	

Sumber : Data Penelitian
Keterangan : SD = *Standard Deviation*