

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

***INSULIN OVERDOSE DEATHS: COMPARATIVE RATIO  
ANALYSIS INSULIN C-PEPTIDE IN RABBITS BLOOD  
(*Oryctolagus cuniculus*)***

**DENNY MATHIUS**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

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

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**DENNY MATHIUS**

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## TESIS

### **KEMATIAN AKIBAT OVERDOSIS INSULIN: ANALISIS PERBANDINGAN RASIO INSULIN DAN C-PEPTIDE PADA DARAH KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

Disusun dan diajukan oleh :

**DENNY MATHIUS**

Nomor Pokok : P1507207068

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 2 Mei 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

**Dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Sp.F**

Ketua

**dr. Truly D. Dasril, Sp.PA(K), Sp.F**

Anggota

Ketua Program Studi  
Ilmu Biomedik,

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin,

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Denny Mathius**  
No.Stambuk : P1507207068  
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu ( *Combined Degree* )  
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Mei 2013

Yang menyatakan

**Denny Mathius**

## ABSTRAK

**DENNY MATHIUS.** *Kematian Akibat Overdosis Insulin: Analisis Perbandingan Rasio Kadar Insulin dan C-Peptide pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) (dibimbing oleh Truly D. Dasril dan Djumadi Achmad).*

Penelitian ini bertujuan menentukan perbandingan rasio kadar insulin dan C-Peptide pada kematian kelinci overdosis insulin yang disebabkan oleh pemberian insulin sintetik.

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan menggunakan lima belas ekor kelinci putih spesies *oryctolagus cuniculus* yang terbagi kedalam tiga kelompok (kontrol, hipoglikemi, dan overdosis) lima ekor masing-masing. Penelitian dilakukan di laboratorium Animal FK Unhas dan laboratorium RSP Unhas, Makassar periode Januari-Februari 2013. Metode yang digunakan adalah metode pemeriksaan Elisa.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasio kadar insulin dan C-Peptide pada serum darah kelinci normal bernilai rata-rata 0,5340. Pada kelompok hipoglikemia terdapat nilai rata-rata 9,3060 dan dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $p=0,002$  ( $p<0,005$ ); pada kelompok kelinci yang mati akibat overdosis setelah pemberian insulin sintetik, nilai rasio rata-ratanya 12,9340 dan pada uji statistiknya diperoleh  $p=0,042$  ( $p<0,05$ ); dan pada kelompok kelinci yang hipoglikemia dibandingkan dengan kelompok yang overdosis tidak terdapat perbedaan signifikan untuk nilai rasionya dengan nilai  $p=0,513$  ( $p>0,05$ ).

Kata kunci: C-Peptide, insulin, hipoglikemia



## ABSTRACT

**DENNY MATHIUS.** *Insulin Overdose Deaths: a Comparative Analysis of Insulin and C-Peptide Levels in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)*  
(Supervised by Truly D. Dasril and Djumadi Achmad)

This study aims to determine the ratio of insulin and C-peptide levels in deaths caused by insulin overdose as the result of syntetic insulin supply.

An experimental research was conducted on 15 white rabbits of *Oryctolagus cuniculus* species. They were divided into three groups: control, hypoglycemia, and overdose groups. Each group consisted of 5 rabbits. The experiment used ELISA test. It was conducted in the Animal Laboratory of Medical Faculty, Hasanuddin University and the Research Laboratory of Hasanuddin University Teaching Hospital in Makassar from January to February 2013.

The results revealed that the average value of the ratio of insulin and C-peptide levels in normal rabbits' blood serum was 0.5340. In the hypoglycemia group, the average value was 9.3060 and the statistical analysis revealed that  $p = 0.002$  ( $p < 0.005$ ). In the group consisting of rabbits died because of overdose after receiving syntetic insulin, the average ratio was 12.9340 and the statistical analysis revealed that  $p = 0.042$  ( $p < 0.05$ ). The average values of ratio in the group of rabbits with hypoglycemia and the group of rabbits died due to overdose were not significantly different ( $p = 0.513$  or  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** C-peptide, insulin, hypoglycemia



## KATA PENGANTAR

### Salam Sejahtera

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus sang pemilik kehidupan ini atas limpahan berkat dan rahmat-Nya kepada penulis sehingga tesis ini dapat diselesaikan sesuai dengan waktu yang telah direncanakan. Tesis ini berjudul **kematian akibat overdosis insulin : Analisis rasio insulin dan C-peptide pada darah kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*)**

Dalam penulisan tesis ini, segala upaya telah dilakukan oleh penulis agar tesis ini dapat memberikan sumbangan yang berguna bagi dunia pengetahuan, namun penulis sadar akan kekurangan dalam isi dan penulisan dari tesis ini, sehingga kritik dan saran yang bersifat konstruktif sangat diharapkan agar tesis ini dapat menjadi lebih baik dan bermanfaat.

Tersusunnya tesis ini tidak lepas dari berbagai kendala yang penulis hadapi mulai saat persiapan sampai dengan penulisan, dan tanpa bantuan dari berbagai pihak yang telah memberikan arahan kemudahan dan motivasi mustahil tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Untuk itu perkenankanlah pada kesempatan ini, penulis ingin menghaturkan terima kasih yang tidak terhingga kepada **dr. Hj. Truly Dasril Sp.PA(K), SpF, DFM**, selaku Pembimbing I dan **dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Sp.F**, selaku Pembimbing II serta **Prof. DR. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku Pembimbing Metodologi Penelitian yang dengan penuh perhatian, kesabaran dalam membimbing, mengarahkan dan memberikan dukungan moril kepada penulis selama penyusunan proposal hingga penyelesaian tesis ini.

Penulis ingin menghaturkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Kedua orang tua yang tercinta dan terkasih **Mathius Sendana** dan **Agustina Lobo, Amd.Kep** serta kedua Mertua yang tercinta **Herman Sedan** dan **Yuliana Linda**.
2. Saudara dan iparku yang tercinta **Ns. Inriyani Mathius, S.kep** dan **Bripka. Othniel Saldi, S.sos** dan **Santi Sedan, S.kep** dan **Christian Rombe**. Saudaraku yang telah wafat **Wahyudi Mathius (Alm)** dan keponakanku yang tersayang **Chelsea, Titha, Cherissa** dan **Wahyuni**
3. **Bapak Rektor UNHAS dan Dekan Fakultas Kedokteran** dan segenap birokrasi institut yang telah menyediakan fasilitas dan kemudahan berupa instrumen-instrumen UNHAS dimana penulis menimba ilmu.
4. Kepala Bagian Ilmu Kedokteran Forensik- Medikolegal UNHAS, **DR.dr. Gatot S. Lawrence, MSc, SpPA(K), SpF, DFM, FESC**.
5. Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik-Medikolegal UNHAS, **dr. Djumadi Ahmad, Sp.PA(K), Sp.F, DFM**.
6. Direktur Program Pascasarjana UNHAS, **Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc** dan Ketua Program Studi Biomedik, **Prof. Dr. Rosdiana Natsir, Ph.D**.
7. **Seluruh dosen Bagian Ilmu Kedokteran Forensik-Medikolegal dan Patologi Anatomi FK UNHAS**
8. Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNHAS, **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK** beserta timnya.
9. **Prof. Dr. drh. Ratmawati Malaka, MSc** selaku konsultasi sebelum dan pada saat pelaksanaan hewan percobaan.
10. **dr. Agussalim B, Mmed, PhD, SpGK** dan **dr. Isra Wahid Ph.D** yang telah memberikan kesempatan untuk meneliti di Laboratorium Animal UNHAS.
11. **Dr. Siti wahyuni, Ph.D** selaku Kepala Pusat Penelitian Kedokteran Rumah Sakit Universitas Hasanuddin.
12. **Bapak Baharuddin** yang telah membantu pelaksanaan Penelitian di Laboratorium Animal UNHAS.
13. Analis Laboratorium RSP. UNHAS **Ibu Sul Hidayah, A.Md.AK** dan **Ibu Risma Gala, A.Md**.

14. Seluruh dokter muda FK UNHAS dan FK UMI yang telah banyak membantu dalam proses penelitian dan penulisan tesis ini.
15. Seluruh teman-teman sejawat seperjuangan di Forensik UNHAS; **dr. Jerni Dase, Sp.F, M.kes, Abangku AKP .dr. Mauluddin,Sp.F, M.kes, S.sos, dr. Arkipus Pamuttu,Sp.F,M.kes, dr. H. Zainal Abidin, dr. Annisa Anwar, Sp.F,Mkes, dr. Ulfa Camelia, dr. Nola TS. Mallo** yang secara pribadi telah meluangkan waktu untuk membantu dalam proses penulisan tesis ini, **dr. Willy** dan Para teman sejawat **Residen Patologi Anatomi**.
16. Staf Forensik, **ibu Ramliah Rachmat, S.Kom**
17. Staf Pascasarjana **Ibu Idha, Bapak Adi dan Bapak Lukman**
18. **Ibu Rachmatia dan ibu Ati**.
19. Akhirnya, dari lubuk hati yang paling dalam , saya mengucapkan terima kasih yang tulus untuk istri saya **Yunita Sedan, ST** dan kedua “malaiikat” dalam hidup saya **Devan Gavriello Sendana** dan **Eileen Chrisanta Amabela Sendana**, atas pengertian, pengorbanan, dukungan, kesabaran dan cinta kasih yang tak ternilai kepada saya.
20. Dan semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tesis ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Hanya Tuhan yang Maha Kuasa sajalah, yang mampu melimpahkan karunia dan rahmat-nya kepada semua pihak, yang telah mencurahkan budi baik, berkorban, membntu, dan membagikan kasih kepada penulis selama pendidikan, penelitian dan penulisan tesis ini.

Makassar, 5 Mei 2013

**Denny Mathius**

**DAFTAR ISI**

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
C.1. Tujuan Umum	4
C.2. Tujuan Khusus	4
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Pendahuluan	6
B. Inflamasi	7
C. Monocytes Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)	12

KERANGKA TEORI	17
III. KERANGKA KONSEP	18
A. Identifikasi Variabel	19
IV. METODOLOGI PENELITIAN	20
A. Desain Penelitian	20
B. Tempat dan Waktu Penelitian	20
C. Populasi Penelitian	20
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	21
E. Perkiraan Besar Sampel	21
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22
F.1. Kriteria Inklusi	22
F.2. Kriteria Eksklusi	22
G. Cara Kerja	22
G.1. Metode pemeriksaan ELISA	23
G.2. Interpretasi Hasil	24
H. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	25
H.1 Definisi Operasional	25
H.2. Kriteria Obyektif	25
I. Metode Analisis	25
J. Alur Penelitian	27
K. Personalia Penelitian	28

V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	29
V.A. Hasil Penelitian	29
V.B. Pembahasan	32
VI. KESIMPILAN DAN SARAN	36
DAFTAR PUSTAKA	38

**DAFTAR TABEL**

Nomor		halaman
1.	MCP-1 dan reseptornya, tipe sel target dan penyakit yang berhubungan dengan MCP-1	15
2.	Hasil pengukuran kadar MCP-1 pada masing - masing kelompok	30
3.	Hasil uji One Way Anova	31
4.	Hasil uji Korelasi Pearson	32

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor	halaman
1. Proses migrasi leukosit dari pembuluh darah pada inflamasi akut.	9
2. Grafik aktivitas neutrofil dan monosit pada saat terjadi inflamasi	10
3. Proses migrasi monosit dan aktivasi makrofag pada radang kronik	11
4. MCP-1 adalah sub family dari C-C Chemokines	13
5. Lokasi MCP-1 pada kromosom	14
6. Mencit sebelum dan setelah perlakuan	29

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 LATAR BELAKANG**

Menurut Laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2000 terdapat sekitar 171 juta orang seluruh dunia menderita penyakit Diabetes Mellitus dan diperkirakan meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030 (WHO) . Di Indonesia prevalensi nasional penyakit Diabetes Melitus adalah 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala). Sebanyak 17 provinsi mempunyai prevalensi Penyakit Diabetes Melitus di atas prevalensi nasional, yaitu Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Barat, Riau, Bangka Belitung, Kepulauan Riau, DKI Jakarta, Jawa Barat, JawaTengah, DI Yogyakarta, Jawa Timur, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Timur, Sulawesi Utara, Sulawesi Tengah, Gorontalo, dan Papua Barat. Kemudian, berdasarkan penelitian unit kerja koordinasi endokrinologi anak di seluruh Indonesia, dilaporkan, bahwa jumlah penyandang diabetes pada anak dan remaja di bawah 20 tahun ditemukan sebanyak 731 anak dan remaja. Data Riskesdas Nasional 2007 juga menunjukkan DM merupakan penyebab kematian pada semua kelompok umur sebanyak 5,7 persen dari seluruh kematian di Indonesia. Dalam beberapa literatur dan publikasi ilmiah dilaporkan beberapa kasus mengenai penyalahgunaan insulin, namun di Indonesia sendiri belum ada laporan

tentang kematian atau kasus klinik mengenai hal tersebut (Riskesdas, 2007). Sebaliknya di luar negeri beberapa kasus penyalahgunaan insulin telah banyak dilaporkan, Pada tahun 2005 sebuah laporan berkala dari *American Association of Poison Control Centres* menyebutkan bahwa dari 2.424.180 kasus keracunan di USA kira-kira 3934 kasus atau sekitar 0,16% merupakan akibat keracunan insulin, dan dalam suatu penelitian retrospektif yang hasilnya dilaporkan ke *poison control unit* menyebutkan bahwa 90% kasus keracunan insulin merupakan kasus percobaan bunuh diri dan 5 % merupakan kasus “kecelakaan”. (Russel Kristin,2009).

Penyakit Diabetes Melitus itu sendiri Menurut *American Diabetes Association (ADA)* adalah kondisi yang dengan adanya hiperglikemia sebagai hasil dari ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan glukosa sebagai energi. Pada diabetes tipe 1, pankreas tidak dapat membuat insulin sehingga glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi. Pada diabetes tipe 2, pankreas tidak cukup membentuk insulin atau tubuh tidak menggunakan insulin. Diabetes tipe 2 disebut juga noninsulin – dependent diabetes mellitus (Mahler J.R, 1999) . WHO memberikan kriteria diagnostik untuk diabetes yaitu apabila glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl atau glukosa plasma 2 jam post prandial  $\geq 200$ mg/dl.

Penggunaan insulin sebagai terapi untuk penyakit diabetes mellitus pertama kali dilakukan tahun 1922 oleh seorang peneliti dari Kanada, dengan percobaan menyuntikkan insulin dari hewan pada manusia yang menderita

diabetes tipe 1. Perkembangan insulin sebagai sebagai terapi untuk pasien diabetes tipe 1 dan tipe 2 semakin berkembang sejak tahun 1996 dimana diperkenalkan sejumlah insulin sintetik yang baru yang mempunyai fungsi fisiologis yang hampir sama dengan insulin yang dihasilkan tubuh manusia dan mampu mengontrol kadar gula darah pada pasien diabetes. (*Tanyolac, S. 2010*). Insulin sintetik pertama dikenal dengan nama *lispro* insulin yang adalah modifikasi dua asam amino insulin manusia (Mahler J.R, 1999 ).

Selain sebagai terapi untuk penyakit diabetes, insulin sintetik ini juga dapat disalahgunakan untuk hal yang lain, sehingga sering ditemukan kematian yang tidak wajar akibat penyalahgunaan insulin ini. Hipoglikemi sebagai akibat kelebihan insulin dapat terjadi secara “kecelakaan” ataupun digunakan sebagai senjata untuk membunuh atau bunuh diri (Marks, V 2005 Part 1). Salah satu metode untuk membuktikan hal ini adalah dengan pengukuran kadar serum C-peptide. Dalam kondisi normal, insulin dan C-peptide selalu dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah yang equimolar. C-peptide itu sendiri tidak memiliki aktifitas biologis. C-peptide dapat meningkat bersamaan dengan meningkatnya kadar insulin endogen dalam darah, sehingga perbandingan rasio dari insulin dan C-peptide dapat digunakan untuk mendiagnosa keracunan atau overdosis insulin yang disebabkan oleh pemberian insulin dari luar atau insulin sintetik pada korban yang masih hidup. (Marks, V 2005 part 2). Jika insulin eksogen diberikan, konsentrasi insulin akan tinggi dan konsentrasi C-peptide rendah. Hasil pemeriksaan

laboratorium menunjukkan kadar insulin sekitar 2 – 18  $\mu$ U/ml dan kadar C-peptide sekitar 0,8 -3,5 ng/ml. (*Skolnik, B.A, 2010*)

Pada penelitian ini, peneliti akan mengukur dan membandingkan rasio kadar insulin dan C-peptide pada serum darah kelinci yang sebelumnya telah disuntikkan dengan insulin sintetik. Penelitian ini diharapkan menjadi acuan bagi para dokter ataupun dokter forensik dalam membantu investigasi yang dilakukan oleh penyidik terhadap kasus-kasus kematian tidak wajar akibat overdosis insulin yang terjadi di berbagai fasilitas pelayanan kesehatan (FASYANKES) atau di luar FASYANKES.

Sepanjang pengetahuan peneliti, penelitian tentang C-peptide dan peranannya dalam pembuktian kasus overdosis insulin belum pernah dilakukan sebelumnya di Indonesia khususnya di Makassar.

## **I.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

Apakah terjadi peningkatan rasio kadar insulin dan C-peptide dalam serum darah setelah terjadi keadaan hipoglikemia dan kematian akibat overdosis pemberian insulin sintetik?

### **I.3 TUJUAN PENELITIAN**

#### **I.3.1 Tujuan Umum**

Menentukan perbandingan rasio kadar insulin dan C-peptide pada kasus akibat overdosis insulin yang disebabkan oleh pemberian insulin sintetik

#### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan kadar insulin dan c-peptide pada serum darah kelinci antara kelompok kontrol dan kelompok hipoglikemi.
2. Membandingkan kadar insulin dan c-peptide pada serum darah kelinci antara kelompok kontrol dan kelompok overdosis.
3. Membandingkan kadar insulin dan c-peptide pada serum darah kelinci antara kelompok hipoglikemi dan kelompok overdosis.
4. Membandingkan rasio kadar antara insulin dan c-peptide sebelum disuntikkan insulin sintetik dan sesudah disuntikkan insulin sintetik yang menyebabkan keadaan hipoglikemi dan kematian akibat overdosis insulin sintetik.
5. Membandingkan rasio kadar antara insulin dan c-peptide sebelum disuntikkan insulin sintetik dan sesudah disuntikkan insulin sintetik yang menyebabkan kematian akibat overdosis insulin sintetik.

6. Membandingkan rasio kadar antara insulin dan c-peptide sesudah disuntikkan insulin sintetik yang menyebabkan keadaan hipoglikemi dan kematian akibat overdosis insulin sintetik.

#### **I.4 HIPOTESIS**

Terdapat peningkatan kadar rasio insulin dan C-peptide pada kelinci yang hipoglikemia dan mati akibat overdosis pemberian insulin sintetik

#### **I.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Menjadi dasar pembuktian secara ilmiah kasus-kasus kematian akibat overdosis insulin.
2. Sebagai langkah awal dalam memulai penelitian secara biokimia di bagian Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Memberikan sumbangan yang bermanfaat, khususnya dalam bidang toksikologi Forensik