

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah salah satu jenis penyakit metabolismik kronis yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi, yang muncul karena adanya gangguan pada produksi atau kerja hormon insulin dalam tubuh. Selain komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, DM juga dapat menyebabkan komplikasi pada organ-organ perifer, termasuk mata. Salah satu komplikasi mata yang kurang dikenal namun memiliki dampak signifikan adalah keratopati neurotropik (*neurotrophic keratopathy*), yaitu kondisi degeneratif kornea akibat kerusakan saraf trigeminal yang menginervasi kornea (Pritchard *et al.*, 2017).

Neuropati diabetik, yang merupakan komplikasi umum DM, tidak hanya memengaruhi saraf perifer tetapi juga saraf kranial, termasuk cabang oftalmik saraf trigeminal. Hal ini mengakibatkan penurunan sensitivitas kornea (*corneal hypoesthesia*), yang berperan penting dalam menjaga integritas dan proses penyembuhan kornea. Pada pasien DM, hilangnya sensitivitas ini sering kali tidak terdeteksi karena kurangnya gejala yang nyata, sehingga meningkatkan risiko ulserasi kornea, infeksi, dan bahkan perforasi (Zhu *et al.*, 2021).

Selain itu, hiperglikemia kronis pada DM menyebabkan stres oksidatif, peradangan, dan gangguan mikrosirkulasi yang memperburuk kerusakan jaringan kornea. Dalam banyak kasus, kombinasi antara neuropati diabetik dan perubahan patologis kornea dapat memicu progresi keratopati neurotropik yang sulit diobati dengan pendekatan konvensional. Oleh karena itu, pengelolaan DM yang optimal dan intervensi dini untuk komplikasi mata sangat penting untuk mencegah kerusakan permanen pada penglihatan (Yang *et al.*, 2020).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penggunaan terapi regeneratif, seperti insulin tetes mata, berpotensi membantu memperbaiki luka kornea pada keratopati neurotropik terkait DM. Insulin diketahui memiliki efek regeneratif pada epitel kornea melalui stimulasi proliferasi sel dan migrasi epitel, memberikan peluang baru untuk pengobatan komplikasi mata pada pasien diabetes (Meduri *et al.*, 2020).

Penanganan keratopati neurotropik menjadi tantangan karena sifat kronis dan progresif dari penyakit ini. Terapi konvensional mencakup pelindung kornea, seperti penggunaan pelumas mata dan lensa kontak terapeutik, serta intervensi untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Namun, pendekatan baru seperti penggunaan insulin tetes mata mulai menarik perhatian sebagai alternatif terapi regeneratif. Insulin diketahui memiliki efek stimulasi pada migrasi dan proliferasi sel epitel kornea, yang menjadikannya kandidat potensial untuk mempercepat penyembuhan luka kornea (Meduri *et al.*, 2020).

Dengan meningkatnya prevalensi penyakit sistemik yang memengaruhi saraf trigeminal, seperti diabetes, pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi, diagnosis, dan terapi keratopati neurotropik menjadi penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah komplikasi yang mengancam penglihatan.

Tetes mata insulin topical telah muncul sebagai pengobatan PED (cacat kornea epitel persisten) alternatif yang manjanjikan, karena menawarkan cara untuk mempercepat epitelisasi ulang kornea pada pasien yang terapi standarnya tidak efektif. Insulin adalah peptida yang terikat erat dengan *Insulin-like Growth Factor* (IGF) yang mampu menstimulasi migrasi keratinosit dan terlibat dalam perbaikan luka. Meskipun reseptor insulin telah ditemukan pada permukaan kornea manusia dan lapisan air mata, mekanisme insulin dalam mendorong regenerasi epitel belum sepenuhnya dipahami. Namun, pentingnya peran glukosa telah diketahui agar sel kornea memiliki fungsi yang memadai. Penyerapan glukosa tidak bergantung pada insulin pada mata, dan dimediasi oleh transporter glukosa aktif, GLUT1, yang meningkat setelah luka untuk menyediakan energi metabolismik yang diperlukan untuk migrasi dan poliferasi sel.

Keamanan penggunaan insulin secara topical pada mata pertama kali ditunjukkan oleh Barlett dkk., yang menggunakan tetes mata insulin dalam konsentrasi dosis tunggal hingga 100 IU/mL pada delapan mata yang sehat. Namun demikian, obat tetes mata insulin belum tersedia secara komersial dan memerlukan persiapan oleh apotek peracikan berlisensi dari obat insulin yang

dipasarkan yang dirancang untuk pemberian subkutan. Tetes mata insulin telah dibuat dengan konsentrasi yang berbeda untuk mengobati beberapa gangguan. Dalam penelitian dosis tunggal dan dosis ganda, misalnya, formulasi dengan dosis 100 IU/mL terbukti aman dan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada manusia nondiabetes. Tetes mata insulin dengan konsentrasi 1 IU/mL, 25 IU/mL, dan 100 IU/mL digunakan untuk mengobati lesi epitel kornea setelah pembedahan pada pasien diabetes, sedangkan konsentrasi 25 IU/mL digunakan pada pasien dengan erosi kornea epitel yang berulang.

Tetes mata dan insulin merupakan sediaan farmasi yang digunakan secara langsung pada organ tubuh yang rentan terhadap infeksi, sehingga harus memenuhi persyaratan sterilitas yang ketat. Mata memiliki struktur yang sensitif terhadap mikroorganisme patogen, sehingga keberadaan kontaminasi pada tetes mata dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti konjungtivitis, keratitis, bahkan infeksi serius yang dapat mengarah pada kehilangan penglihatan. Begitu pula dengan insulin, yang diberikan melalui injeksi dan harus steril untuk menghindari risiko infeksi pada pasien diabetes. Oleh karena itu, uji sterilitas menjadi prosedur wajib dalam pengujian kualitas sediaan tetes mata dan insulin sebelum dipasarkan.

Uji sterilitas bertujuan untuk memastikan bahwa suatu produk farmasi, termasuk tetes mata dan insulin, bebas dari mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi. Pengujian ini dilakukan dengan metode yang telah distandardkan oleh farmakope internasional, seperti United States Pharmacopeia (USP) <71>, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), dan Farmakope Indonesia. Dua metode utama yang digunakan dalam uji sterilitas adalah metode inokulasi langsung dan metode filtrasi membran.

Metode inokulasi langsung dilakukan dengan memasukkan sampel langsung ke dalam media pertumbuhan mikroba, seperti *Fluid Thioglycollate Medium* untuk bakteri anaerob dan *Soybean Casein Digest Medium* untuk bakteri aerob serta jamur. Metode filtrasi membran, di sisi lain, digunakan untuk menyaring mikroorganisme dari larutan sampel menggunakan filter dengan ukuran pori 0,22 µm, yang kemudian ditempatkan dalam media pertumbuhan

yang sesuai. Proses inkubasi dilakukan selama 14 hari pada suhu yang telah ditentukan untuk mendeteksi pertumbuhan mikroorganisme.

Sterilitas sediaan tetes mata dan insulin harus dipastikan selama proses produksi dan distribusi. Faktor-faktor seperti teknik aseptik dalam pembuatan, pemilihan bahan pengawet yang tepat, serta pengemasan yang steril sangat berperan dalam menjaga kualitas produk. Penggunaan bahan pengawet seperti benzalkonium chloride sering kali diterapkan dalam sediaan tetes mata untuk mempertahankan sterilitas selama pemakaian oleh konsumen. Sedangkan insulin biasanya dikemas dalam vial atau pena suntik steril tanpa bahan pengawet untuk menghindari reaksi terhadap tubuh.

Dengan adanya uji sterilitas, diharapkan keamanan dan efektivitas sediaan tetes mata dan insulin dapat terjamin, serta mencegah risiko infeksi yang dapat membahayakan pengguna. Oleh karena itu, pengujian ini menjadi langkah kritis dalam pengawasan mutu produk farmasi yang digunakan secara luas oleh masyarakat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka permasalahan yang ada adalah:

1. Apakah sediaan insulin tetes mata yang diformulasikan memenuhi persyaratan sterilitas sesuai standar farmakope?
2. Apakah metode sterilisasi yang digunakan efektif dalam menjamin kesterilan sediaan tetes mata insulin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi kesterilan sediaan insulin dalam bentuk tetes mata berdasarkan hasil uji sterilitas
2. Menilai efektivitas metode sterilisasi yang diterapkan dalam proses pembuatan sediaan tetes mata insulin.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Mengetahui sterilitas sediaan dari kombinasi insulin dengan variasi *lubricant*
2. Memperkaya literatur ilmiah dan pengetahuan dalam bidang farmasi mata, khususnya terkait pengembangan obat tetes mata kombinasi yang mengandung insulin dan masih relatif baru.
3. Mengembangkan alternatif terapi untuk gangguan mata pada pasien diabetes