Hubungan Dosis Kortikosteroid Oral dengan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Faried Tiyo Naufal 030002300030)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, 13 Juli 2026

Bidang Ilmu : Pendidikan Kedokteran

PROPOSAL SKRIPSI

JUDUL

Hubungan Dosis Kortikosteroid Oral dengan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Faried Tiyo Naufal 030002300030)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, 13 Juli 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

Hubungan Dosis Kortikosteroid Oral dengan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Faried Tiyo Naufal

NIM 030002300030

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, 13 Juli 2026

Pembimbing

Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK

NIK:2492/Usakti

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

Hubungan Dosis Kortikosteroid Oral dengan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Nama Mahasiswa: Faried Tiyo Naufal

NIM 030002300030

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi** Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Pada Hari Kamis, Tanggal 2 Juli 2026

Ketua Penguji

Nama: Dr. dr. Tjam Diana Samara, MKK

NIK: 2392

Anggota Penguji I

Nama: Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK

NIK: 2492

Anggota Penguji II

Nama: dr. Noviani Prasetyaningsih, Sp.M

NIK: 2791

Jakarta, 13 Juli 2026

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Faried Tiyo Naufal
NIM	: 030002300030
Program Studi	: S1 Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	: Jl. By Pass Surau Gadang no.5 Bukittinggi, Sumatera Barat
Telepon/ mobile	: 082286753564
E-mail	: 030002300030@std.trisakti.ac.id
Judul Skripsi	: Hubungan Dosis Kortikosteroid Oral dengan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 13 Juli 2026



Faried Tiyo Naufal

NIM 030002300030

DAFTAR ISI

JUDUL ..... **i**
JUDUL DALAM ..... **ii**
PERSETUJUAN ..... **iii**
PENGESAHAN ..... **iv**
PERNYATAAN ..... **v**
DAFTAR ISI ..... **vi**
DAFTAR TABEL ..... **viii**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **x**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xi**
BAB I **1**
PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan Penelitian 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
BAB II **4**
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI **4**
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) 4
2.1.1.1 Definisi 4
2.1.1.2 Etiologi 4
2.1.1.3 Epidemiologi 4
2.1.1.4 Patogenesis 5
2.1.1.5 Faktor Resiko 6
2.1.1.6 Manifestasi Klinis 6
2.1.1.7 Diagnosis PPOK 6
2.1.1.8 Tatalaksana PPOK 7
2.1.2 Kortikosteroid pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) 8
2.1.2.1 Definisi dan Klasifikasi 8
2.1.2.2 Mekanisme Kerja Kortikosteroid pada PPOK 9
2.1.2.3 Indikasi Penggunaan Kortikosteroid pada PPOK 9
2.1.2.4 Dosis Kortikosteroid pada PPOK 10
2.1.2.5 Efek Samping Kortikosteroid 10
2.1.3 Gula Darah Sewaktu (GDS) 11
2.1.3.1 Definisi 11
2.1.3.2 Nilai Rujukan 11

2.1.3.3 Faktor–Faktor yang Mempengaruhi Kadar GDS..... 12
2.1.3.4 Keunggulan Pemeriksaan GDS dalam Konteks Kortikosteroid..... 15
2.1.3.5 Relevansi GDS pada Pasien PPOK..... 15
2.1.4 Metabolisme Glukosa dan Mekanisme Hiperglikemia Akibat Kortikosteroid... 16
2.1.4.1 Regulasi Fisiologis Metabolisme Glukosa..... 16
2.1.4.2 Definisi Hiperglikemia..... 16
2.1.4.3 Mekanisme Hiperglikemia Akibat Kortikosteroid..... 17
2.1.4.4 Hubungan Dosis Kortikosteroid dengan Derajat Hiperglikemia..... 18
2.1.4.5 Relevansi Klinis pada Pasien PPOK Rawat Jalan..... 19
2.2 Ringkasan pustaka..... 19
2.3 Kerangka teori..... 22
BAB III..... 23
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL..... 23
3.1 Kerangka Konsep..... 23
3.2 Definisi operasional..... 24
BAB IV..... 25
METODE..... 25
4.1 Desain..... 25
4.2 Lokasi dan waktu..... 25
4.3 Populasi dan subjek..... 25
4.3.1 Populasi..... 25
4.3.2 Subjek..... 26
4.3.2.1 Kriteria Inklusi..... 26
4.3.2.2 Kriteria Eksklusi..... 26
4.3.2.3 Perhitungan jumlah subjek..... 27
4.4 Bahan dan instrumen..... 28
4.5 Analisis statistik..... 28
4.6 Alur kerja penelitian..... 29
4.7 Etika penelitian..... 29
4.8 Penjadwalan penelitian..... 29
DAFTAR PUSTAKA..... 30
LAMPIRAN..... 32

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka.....21
Tabel 2. Definisi operasional.....24
Tabel 3 Penjadwalan pelaksanaan penelitian.....29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori..... 22
Gambar 2. Kerangka konsep..... 23
Gambar 3. Alur kerja..... 29

DAFTAR LAMPIRAN

***Dummy Table*.....32**

DAFTAR SINGKATAN

- ADA : *American Diabetes Association*
- FEV1 : *Forced Expiratory Volume in 1 second* (Volume Ekspirasi Paksa detik pertama)
- FVC : *Forced Vital Capacity* (Kapasitas Vital Paksa)
- G6Pase : *Glucose-6-phosphatase*
- GBD : *Global Burden of Disease*
- GDP : Gula Darah Puasa
- GDS : Gula Darah Sewaktu
- GIDM : *Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus*
- GLUT-4 : *Glucose Transporter Type 4*
- GOLD : *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- HbA1c : Hemoglobin A1c
- HDAC2 : *Histone Deacetylase-2*
- ICS : *Inhaled Corticosteroids* (Kortikosteroid Inhalasi)
- IL : Interleukin
- IMT : Indeks Massa Tubuh
- LABA : *Long-Acting Beta Agonist*
- LAMA : *Long-Acting Muscarinic Antagonist*
- NF-kappaB: *Nuclear Factor-kappa B*
- PEPCK : *Phosphoenolpyruvate carboxykinase*
- PNPK : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
- PPOK : Penyakit Paru Obstruktif Kronik
- Riskesdas: Riset Kesehatan Dasar
- RSV : *Respiratory Syncytial Virus*
- SABA : *Short-Acting Beta Agonist*
- TNF-α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*
- WHO : *World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang ditandai dengan gejala respirasi persisten dan hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel akibat kelainan saluran napas dan/atau alveolus yang umumnya disebabkan oleh paparan partikel atau gas berbahaya. PPOK menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), PPOK merupakan penyebab kematian ketiga di dunia, sedangkan World Health Organization (WHO) melaporkan lebih dari 3 juta kematian setiap tahun disebabkan oleh penyakit ini. Di Indonesia, prevalensi PPOK berdasarkan Riskesdas 2018 mencapai 3,7% pada penduduk usia ≥30 tahun dengan faktor risiko utama berupa kebiasaan merokok dan paparan polusi udara. [1,2,3]

Eksaserbasi akut merupakan salah satu penyebab utama memburuknya kondisi klinis pasien PPOK karena dapat menurunkan fungsi paru, meningkatkan angka rawat inap, serta meningkatkan mortalitas. Salah satu terapi yang direkomendasikan dalam penatalaksanaan eksaserbasi akut adalah kortikosteroid oral, dengan dosis 40 mg per hari selama seminggu. Terapi ini terbukti mampu mempercepat perbaikan gejala, meningkatkan fungsi paru, mengurangi lama perawatan, serta menurunkan risiko kekambuhan. [1,4]

Meskipun memberikan manfaat klinis yang besar, penggunaan kortikosteroid oral memiliki efek samping metabolik berupa hiperglikemia. Kortikosteroid meningkatkan kadar glukosa darah melalui peningkatan glukoneogenesis di hati, penurunan sensitivitas insulin, serta peningkatan resistensi insulin pada jaringan perifer. Kondisi ini dapat terjadi baik pada pasien dengan maupun tanpa riwayat diabetes melitus dan berpotensi meningkatkan risiko komplikasi apabila tidak dikenali sejak dini. [5,6]

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko hiperglikemia meningkat seiring dengan bertambahnya dosis maupun durasi penggunaan kortikosteroid. Meta-analisis oleh Siafarikas et al. menunjukkan bahwa penggunaan glukokortikoid

pada pasien PPOK berhubungan dengan peningkatan risiko hiperglikemia dan diabetes melitus baru. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa faktor seperti usia, komorbiditas, dan derajat keparahan penyakit juga berperan terhadap peningkatan kadar glukosa darah sehingga hubungan antara dosis kortikosteroid dan hiperglikemia masih memerlukan penelitian lebih lanjut. [7,8]

Di Indonesia, penelitian mengenai hubungan dosis kortikosteroid oral dengan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK masih terbatas. Padahal, pemeriksaan gula darah sewaktu merupakan metode yang praktis untuk mendeteksi hiperglikemia akibat kortikosteroid karena peningkatan kadar glukosa umumnya terjadi beberapa jam setelah pemberian obat. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan dosis kortikosteroid oral dengan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK sehingga diharapkan dapat menjadi dasar dalam pemantauan glikemik dan pengambilan keputusan terapi yang lebih optimal. [1,6]

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara dosis kortikosteroid oral dengan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meningkatkan kualitas hidup Pasien PPOK dengan menganalisis hubungan antara dosis kortikosteroid oral terhadap kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK Eksaserbasi akut.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui dan menganalisa distribusi dosis kortikosteroid oral yang digunakan pada pasien PPOK Eksaserbasi akut.
- Mengetahui dan menganalisa kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK Eksaserbasi akut yang mendapatkan terapi kortikosteroid
- Mengetahui dan menganalisis karakteristik pasien PPOK Eksaserbasi akut (Usia, Jenis kelamin, Lama menderita PPOK)

- Menganalisis hubungan karakteristik subjek (usia) dengan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK Eksaserbasi akut.
- Menganalisis hubungan antara dosis kortikosteroid dengan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK Eksaserbasi akut.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara dosis kortikosteroid oral dengan peningkatan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK Eksaserbasi akut.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan data ilmiah mengenai efek metabolik kortikosteroid oral pada pasien PPOK, khususnya terkait hubungan antara dosis kortikosteroid oral dan risiko hiperglikemia. Selain itu, penelitian ini juga dapat memperkaya literatur ilmiah di bidang penyakit paru dan endokrinologi klinis.

1.5.2 Bagi Profesi Kesehatan dan Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi tenaga kesehatan dalam menentukan dosis dan pemantauan terapi kortikosteroid oral pada pasien PPOK, terutama dalam mencegah dan mengelola efek samping berupa hiperglikemia.

1.5.3 Bagi Pelayanan Kesehatan

Memberikan dasar bagi fasilitas pelayanan kesehatan, khususnya Rumah Sakit, dalam meningkatkan kualitas pelayanan melalui pemantauan kadar gula darah secara rutin pada pasien PPOK yang mendapatkan terapi kortikosteroid oral.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

2.1.1.1 Definisi

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh gejala respiratori persisten serta keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Kondisi ini timbul akibat kelainan pada saluran napas dan/atau alveolus, yang umumnya disebabkan oleh paparan jangka panjang terhadap partikel atau gas berbahaya. Keterbatasan aliran udara tersebut bersifat progresif dan berhubungan erat dengan respons inflamasi kronik pada jalan napas dan parenkim paru. [1]

Menurut laporan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), PPOK diakui sebagai salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian tertinggi di dunia. [1,2]

2.1.1.2 Etiologi

Etiologi utama PPOK adalah paparan kronik terhadap asap rokok, baik secara aktif maupun pasif. Merokok merupakan faktor risiko yang paling dominan dan bertanggung jawab atas sebagian besar kasus PPOK di negara maju maupun berkembang. [1]

Selain asap rokok, berbagai faktor lain juga mempengaruhi patogenesis penyakit ini, termasuk paparan polusi udara dalam ruangan (*indoor air pollution*), polusi udara luar ruangan, paparan debu dan bahan kimia di lingkungan kerja, serta predisposisi genetik seperti defisiensi enzim alfa-1 antitripsin. [9]

2.1.1.3 Epidemiologi

Penyakit Paru Obstruktif Kronik merupakan salah satu masalah kesehatan global yang memikul beban morbiditas dan mortalitas tinggi. Berdasarkan estimasi

GOLD, PPOK menyebabkan lebih dari 3 juta kematian setiap tahunnya, atau setara dengan sekitar 6% dari total kematian di seluruh dunia. [1,2]

Secara global, beban penyakit ini terus menunjukkan tren peningkatan yang signifikan. Data epidemiologi terbaru mengestimasi bahwa prevalensi PPOK secara global mencapai sekitar 392 juta kasus. Prevalensi pada populasi usia di atas 40 tahun diperkirakan berada pada angka 10% hingga 13%, yang bervariasi secara regional akibat perbedaan tingkat konsumsi rokok, polusi udara domestik, serta transisi sosiodemografi [4]. Studi berskala besar melalui inisiatif *Global Burden of Disease* (GBD) mengonfirmasi bahwa prevalensi PPOK memiliki korelasi positif dengan pertambahan usia. Meskipun secara historis angka kejadian pada laki-laki cenderung lebih tinggi, data kontemporer memperlihatkan peningkatan prevalensi yang tajam pada populasi perempuan di banyak negara. Hal ini berkaitan erat dengan perubahan pola konsumsi tembakau dan tingginya paparan polusi asap biomassa di dalam ruangan. [10]

Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi PPOK pada penduduk usia ≥30 tahun adalah sekitar 3,7%, dengan proporsi yang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Faktor risiko dominan di Indonesia adalah kebiasaan merokok dan paparan asap biomassa di lingkungan rumah tangga. Beban PPOK diproyeksikan akan terus melonjak dalam beberapa dekade ke depan sebagai dampak dari penuaan populasi dan tingginya paparan faktor risiko. PPOK tidak hanya meningkatkan angka kematian, tetapi juga memicu penurunan kualitas hidup, peningkatan frekuensi rawat inap, serta memberikan beban ekonomi yang masif bagi sistem kesehatan. [1,3]

2.1.1.4 Patogenesis

Patogenesis PPOK melibatkan kaskade inflamasi kronik pada saluran napas yang berujung pada *remodeling* struktural dan destruksi parenkim paru (emfisema). Paparan partikel berbahaya akan mengaktivasi sel-sel inflamasi seperti makrofag, neutrofil, dan limfosit T CD8+, yang kemudian memicu pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-*alpha*), *Interleukin-8* (IL-8), dan protease. [12]

Ketidakseimbangan antara enzim protease dan antiprotease menyebabkan kerusakan progresif pada dinding alveolus, sementara stres oksidatif memperburuk

kondisi inflamasi dan mempercepat laju kerusakan jaringan. Proses patologis ini menghasilkan penyempitan jalan napas kecil (*small airway disease*), hilangnya daya lenting (elastisitas) paru, serta terperangkapnya udara (*air trapping*) yang memanifestasikan obstruksi aliran udara kronik. [1,12]

2.1.1.5 Faktor Resiko

Faktor risiko PPOK merupakan interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan faktor pejamu (*host*). Faktor lingkungan utama mencakup kebiasaan merokok, polusi udara, serta pajanan iritan kerja. Sementara itu, faktor pejamu meliputi usia lanjut, jenis kelamin, genetik, status nutrisi, hingga riwayat infeksi saluran pernapasan berulang pada masa anak-anak. [(1)]

Penuaan merupakan faktor risiko independen yang krusial. Seiring bertambahnya usia, paru-paru mengalami penurunan fungsi fisiologis yang progresif, yang semakin diperburuk oleh akumulasi paparan iritan jangka panjang. Selain itu, proses penuaan biologis (*lung aging*) yang disertai penurunan kapasitas regenerasi seluler dan peningkatan status inflamasi sistemik (*inflammaging*) membuat individu lanjut usia menjadi jauh lebih rentan untuk mengalami obstruksi saluran napas kronik dibandingkan kelompok usia muda. [(1,12)]

2.1.1.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis kardinal pada PPOK meliputi sesak napas (dispnea) progresif, batuk kronik, dan produksi sputum yang berlebihan. Keluhan sesak napas umumnya memburuk secara perlahan dan semakin memberat saat pasien melakukan aktivitas fisik. Pada stadium penyakit yang lebih lanjut, dapat ditemukan tanda-tanda fisik seperti mengi (*wheezing*), penggunaan otot bantu pernafasan, perubahan bentuk dada (*barrel chest*), hingga manifestasi gagal napas kronik. [(1)]

Perjalanan penyakit PPOK sering diselingi oleh episode eksaserbasi akut, yang ditandai dengan perburukan gejala respirasi secara mendadak. Kondisi gawat ini memerlukan modifikasi terapi segera dan sering kali mengindikasikan perlunya pemberian kortikosteroid oral. [(13)]

2.1.1.7 Diagnosis PPOK

Diagnosis klinis PPOK ditegakkan melalui kombinasi antara penilaian gejala klinis, riwayat pajanan faktor risiko, dan konfirmasi objektif melalui pemeriksaan

spirometri. Kriteria diagnostik utama untuk menetapkan adanya obstruksi aliran udara yang persisten adalah rasio FEV1/FVC < 0,70 pasca-pemberian bronkodilator. [1]

Selain spirometri, pemeriksaan penunjang tambahan seperti pencitraan foto toraks dan analisis gas darah dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding serta menilai kemungkinan komplikasi. Klasifikasi derajat keparahan PPOK kemudian ditentukan berdasarkan persentase nilai FEV1 prediktabil, evaluasi beban gejala, serta riwayat eksaserbasi pasien. [1]

2.1.1.8 Tatalaksana PPOK

Tujuan utama tatalaksana PPOK adalah untuk meredakan gejala, meningkatkan toleransi aktivitas, memperbaiki kualitas hidup, mencegah risiko eksaserbasi, dan menurunkan angka mortalitas. Strategi penatalaksanaan PPOK terbagi menjadi intervensi nonfarmakologis dan farmakologis, yang pelaksanaannya disesuaikan secara individual berdasarkan derajat gejala dan risiko eksaserbasi. [1]

1. Terapi Nonfarmakologis

a. Berhenti Merokok

Merupakan intervensi tunggal paling efektif untuk memperlambat laju penurunan fungsi paru. Dukungan berupa konseling, terapi pengganti nikotin, dan intervensi perilaku sangat direkomendasikan bagi seluruh pasien PPOK perokok aktif. [1]

b. Vaksinasi

Pasien PPOK dianjurkan untuk menerima vaksinasi influenza, pneumokokus, COVID-19, dan *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) guna meminimalisasi risiko infeksi saluran napas yang dapat memicu eksaserbasi. [1]

c. Rehabilitasi Paru

Program komprehensif yang mencakup latihan fisik, edukasi, dan intervensi nutrisi. Terapi ini terbukti efektif dalam meningkatkan kapasitas aktivitas, mengurangi dispnea, dan mengoptimalkan kualitas hidup. [14]

d. Edukasi dan Monitoring

Pasien membutuhkan edukasi terkait teknik penggunaan inhaler yang benar, kepatuhan regimen terapi, dan pengenalan dini tanda-tanda eksaserbasi. [1]

2. Terapi Farmakologis PPOK Stabil

a. Bronkodilator

Sebagai terapi fondasi PPOK, bronkodilator merelaksasi otot polos jalan napas untuk memperbaiki aliran udara dan meredakan sesak. Golongan bronkodilator mencakup agen kerja singkat (SABA seperti salbutamol) dan agen kerja panjang (LABA seperti salmeterol; LAMA seperti tiotropium). Pemilihan regimen awal disesuaikan dengan profil gejala dan risiko; pasien bergejala ringan dapat diberikan bronkodilator tunggal, sementara pasien dengan gejala berat atau riwayat eksaserbasi disarankan menggunakan kombinasi LABA/LAMA. [1]

b. Kortikosteroid Inhalasi (ICS)

Diindikasikan penggunaannya pada pasien PPOK dengan frekuensi eksaserbasi berulang dan profil eosinofil darah yang tinggi. Penggunaan kombinasi ICS dengan LABA atau regimen *triple therapy* (LABA/LAMA/ICS) dapat menekan angka eksaserbasi. Namun, peresepannya harus mempertimbangkan profil risiko pasien, mengingat ICS dikaitkan dengan peningkatan insidensi pneumonia. [1]

2.1.2 Kortikosteroid pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

2.1.2.1 Definisi dan Klasifikasi

Kortikosteroid merupakan agen anti-inflamasi poten yang bekerja melalui aktivasi reseptor glukokortikoid intraseluler guna menekan kaskade inflamasi. Dalam konteks PPOK, agen ini diindikasikan untuk memitigasi tingkat inflamasi pada saluran napas, khususnya pada fase eksaserbasi akut. [12] Berdasarkan rute administrasinya,

kortikosteroid dalam tatalaksana PPOK diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama:

- Kortikosteroid inhalasi (*Inhaled Corticosteroids*/ICS): Contoh sediaannya meliputi budesonid dan flutikason. Obat golongan ini umumnya diindikasikan

sebagai terapi pemeliharaan rutin pada pasien yang memiliki riwayat eksaserbasi berulang.

- Kortikosteroid sistemik (oral atau intravena): Diberikan melalui rute oral (seperti prednison) atau intravena (seperti metilprednisolon). Regimen ini menjadi tulang punggung utama dalam penatalaksanaan episode eksaserbasi akut. [1]

2.1.2.2 Mekanisme Kerja Kortikosteroid pada PPOK

Mekanisme aksi kortikosteroid diawali dengan pengikatan molekul obat pada reseptor glukokortikoid spesifik di dalam sitoplasma. Kompleks reseptor-ligan tersebut selanjutnya bertranslokasi ke dalam nukleus untuk memodulasi proses transkripsi genetik. Efek anti-inflamasi ini dicapai melalui beberapa jalur utama: [12]

- Inhibisi faktor transkripsi pro-inflamasi, seperti *Nuclear Factor-kappa* B (NF-kappaB).
- Penekanan sintesis sitokin pro-inflamasi, termasuk *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-*alpha*), *Interleukin*-1 *beta* (IL-1*beta*), dan IL-6.
- Penekanan aktivitas dan migrasi sel-sel inflamasi lokal, terutama neutrofil dan makrofag.
- Induksi ekspresi gen-gen yang bersifat anti-inflamasi.

Meskipun mekanisme aksinya jelas, efikasi klinis kortikosteroid pada pasien PPOK umumnya lebih inferior dibandingkan pada populasi pasien asma. Kondisi ini dilatarbelakangi oleh fenomena resistensi steroid parsial yang dipicu oleh tingginya stres oksidatif di paru serta penurunan aktivitas enzim *histone deacetylase-2* (HDAC2) akibat paparan asap rokok. [14]

2.1.2.3 Indikasi Penggunaan Kortikosteroid pada PPOK

Berdasarkan pedoman GOLD, indikasi klinis penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK dibedakan berdasarkan fase penyakitnya: [1]

- Eksaserbasi akut PPOK

Kortikosteroid oral direkomendasikan untuk diberikan dalam durasi singkat (5–7 hari). Intervensi ini secara signifikan mampu mempercepat laju pemulihan fungsi paru (FEV1), meredakan keparahan gejala respirasi, serta menekan risiko relaps atau kegagalan terapi dini.

- Terapi pemeliharaan (*maintenance therapy*)

Penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) harus selalu dikombinasikan dengan bronkodilator kerja panjang (LABA dan/atau LAMA). Indikasi ini dianjurkan bagi pasien dengan riwayat eksaserbasi rekuren dan didukung oleh kadar eosinofil darah ≥300 sel/μL.

Pedoman secara tegas tidak merekomendasikan penggunaan kortikosteroid oral sebagai terapi jangka panjang (rumatan) PPOK karena minimnya bukti efikasi dan tingginya risiko toksisitas sistemik yang mematikan. [1]

2.1.2.4 Dosis Kortikosteroid pada PPOK

Tatalaksana standar lini pertama untuk eksaserbasi akut PPOK merekomendasikan pemberian prednison oral dengan dosis 40 mg per hari selama seminggu, dengan batas titrasi maksimal mencapai 60 mg per hari menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kementerian Kesehatan RI. [1,15]

Rekomendasi durasi singkat ini merujuk pada temuan uji klinis acak terkendali oleh Leuppi et al, yang membuktikan bahwa efikasi pemberian prednison selama seminggu bersifat tidak inferior (*non-inferior*) dibandingkan terapi konvensional 14 hari dalam mencegah kekambuhan eksaserbasi. Oleh karena itu, durasi yang lebih pendek sangat disukai untuk meminimalkan paparan efek samping obat. Meskipun kortikosteroid oral merupakan intervensi esensial bagi pasien rawat jalan dengan eksaserbasi derajat ringan hingga sedang, peningkatan paparan dosis dan perpanjangan durasi terapi memiliki korelasi langsung dengan eskalasi risiko hiperglikemia. [4,16]

2.1.2.5 Efek Samping Kortikosteroid

Paparan kortikosteroid oral dikaitkan dengan profil efek samping yang komprehensif, mencakup kelainan metabolik, kardiovaskular, imunologis, dan endokrin. Hiperglikemia terinduksi-glukokortikoid merupakan komplikasi metabolik yang paling lazim bermanifestasi, baik pada kelompok pasien yang memiliki komorbiditas diabetes melitus maupun pada mereka yang sebelumnya memiliki toleransi glukosa basal yang normal. [5]

Secara patofisiologis, glukokortikoid menginduksi disregulasi glukosa melalui interupsi homeostasis multiorgan, yakni:

- Meningkatkan produksi glukosa endogen melalui stimulasi glukoneogenesis hepatik.
- Menurunkan sensitivitas reseptor insulin sistemik (memicu resistensi insulin).
- Menekan ambilan (*uptake*) glukosa bebas oleh sel-sel jaringan perifer.

Tingkat keparahan dan insidensi hiperglikemia ini berbanding lurus secara proporsional dengan peningkatan besaran dosis serta kumulasi durasi administrasi obat. Dampak klinis tersebut memiliki relevansi dan urgensi yang tinggi bagi pasien PPOK rawat jalan. Mengingat pasien sering kali harus bergantung pada regimen prednison standar secara berulang setiap kali terjadi eksaserbasi, paparan kumulatif tersebut terbukti tidak sekadar memicu fluktuasi glukosa transien, melainkan memfasilitasi terjadinya hiperglikemia persisten yang melipatgandakan risiko komplikasi gangguan metabolik jangka panjang. [7,16]

2.1.3 Gula Darah Sewaktu (GDS)

2.1.3.1 Definisi

Gula Darah Sewaktu (GDS) merupakan parameter pemeriksaan kadar glukosa plasma yang pengambilannya dilakukan secara acak tanpa mempertimbangkan waktu makan terakhir pasien. Pemeriksaan ini sangat praktis karena dapat dilakukan kapan saja dan secara klinis dimanfaatkan untuk mengevaluasi status glikemik akut seseorang. [13]

Berbeda dengan Gula Darah Puasa (GDP) yang mensyaratkan pasien untuk tidak mendapat asupan kalori minimal 8 jam, GDS jauh lebih representatif dalam mencerminkan kondisi metabolik aktual pada saat itu (*real-time*). Hal ini menjadi sangat krusial terutama ketika pasien berada dalam kondisi stres fisiologis, mengalami infeksi, atau sedang dalam pengaruh agen farmakologis tertentu seperti kortikosteroid. Berdasarkan pedoman diagnostik *American Diabetes Association* (ADA), temuan kadar GDS ≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) yang disertai dengan presentasi gejala klasik hiperglikemia (seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan) dapat dijadikan sebagai salah satu kriteria konfirmasi diagnosis diabetes melitus. [13]

2.1.3.2 Nilai Rujukan

Secara umum, interpretasi klinis untuk hasil pemeriksaan Gula Darah Sewaktu adalah sebagai berikut: [13]

- <140 mg/dL → Toleransi glukosa normal
- 140–199 mg/dL → Gangguan toleransi glukosa / hiperglikemia ringan (pradiabetes)
- ≥200 mg/dL → Mengarah pada diagnosis diabetes melitus (apabila disertai gejala klasik).

Walau demikian, pada pasien rawat jalan yang asimtomatik (tanpa gejala klasik), temuan GDS abnormal belum cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes secara definitif. Kondisi ini memerlukan konfirmasi lanjutan melalui tes ulang atau menggunakan parameter lain seperti GDP maupun HbA1c. [13]

2.1.3.3 Faktor–Faktor yang Mempengaruhi Kadar GDS

Dinamika fluktuasi kadar glukosa darah sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara laju produksi glukosa hepatik dan tingkat utilitas (penggunaan) glukosa oleh jaringan perifer. Keseimbangan homeostatis ini dapat bergeser akibat berbagai faktor, meliputi: [13]

- Pola Makan

Konsumsi makronutrien, khususnya karbohidrat, akan dipecah menjadi glukosa selama proses pencernaan dan segera diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Makanan dengan indeks glikemik tinggi memicu lonjakan glukosa darah yang jauh lebih cepat dibandingkan makanan berindeks glikemik rendah. Pola diet dengan proporsi karbohidrat sederhana yang tinggi terbukti secara langsung meningkatkan angka GDS dan memperburuk variabilitas glikemik. [17]

- Aktivitas Fisik

Otot rangka mengutilisasi glukosa sebagai sumber energi utama selama aktivitas jasmani, yang secara instan meningkatkan ambilan glukosa ke dalam sel. Selain itu, aktivitas fisik reguler dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Sebaliknya, gaya hidup sedenter (*sedentary*) memfasilitasi terjadinya resistensi insulin yang berkontribusi pada peningkatan GDS. [18]

- Usia

Kapasitas regulasi glukosa darah mengalami perubahan yang dinamis seiring bertambahnya usia, yang dapat dibagi ke dalam beberapa fase perkembangan: [19]

a. Dewasa Muda (Usia 18-≤40 Tahun)

Pada fase ini, fungsi sel beta pankreas dan sensitivitas insulin di jaringan perifer umumnya masih berada pada kondisi optimal. Fluktuasi GDS pada kelompok usia ini lebih banyak didominasi oleh faktor eksternal dan gaya hidup, seperti obesitas dini, pola makan, atau tingkat stres, dibandingkan dengan penurunan fungsi organ endokrin fisiologis.

b. Dewasa Madya (Usia >40–60 tahun)

Ini merupakan fase transisi metabolik. Pada dewasa madya, mulai terjadi penurunan laju metabolisme basal dan kecenderungan peningkatan akumulasi lemak viseral (obesitas sentral). Jaringan adiposa viseral ini bersifat aktif secara endokrin, mensekresi adipokin pro-inflamasi yang secara bertahap memicu resistensi insulin. Pada fase ini, pankreas harus bekerja lebih keras untuk mensekresi insulin sebagai kompensasi.

- Kondisi Penyakit dan Stres Fisiologis

Regulasi glukosa sangat rentan terhadap gangguan patologis sistemik maupun spesifik pada organ tertentu. Beberapa kondisi penyakit yang secara langsung memengaruhi kadar GDS meliputi: [20]

a. Penyakit Endokrin

Kondisi seperti Hipertiroidisme meningkatkan laju glikogenolisis dan penyerapan glukosa di usus; Sindrom Cushing menyebabkan produksi kortisol endogen berlebih yang memicu glukoneogenesis; sedangkan Akromegali melibatkan kelebihan hormon pertumbuhan (growth hormone) yang bekerja sebagai antagonis insulin.

b. Penyakit Pankreas Eksokrin

Kerusakan anatomis pankreas akibat pankreatitis kronis, trauma pankreas, fibrosis kistik, atau pasca-pankreatektomi akan menghancurkan sel beta pankreas, yang secara absolut menurunkan produksi insulin

c. Kerusakan Hepar

Penyakit hati kronis, seperti sirosis hepatis, merusak kapasitas hepar untuk menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. Hal ini mengganggu metabolisme glukosa post-prandial (setelah makan), memicu hiperglikemia, namun secara paradoks juga berisiko hipoglikemia saat puasa.

d. Stres Fisiologis Akut (Sepsis, Trauma, Luka Bakar)

Kondisi kritis memicu hiperaktivasi aksis neuroendokrin dan badai sitokin pro-inflamasi. Hal ini ditandai dengan hipersekresi hormon kontra-regulator seperti kortisol, glukagon, dan katekolamin yang merangsang glukoneogenesis masif di hati, memicu kondisi yang dikenal sebagai stress-induced hyperglycemia.

- Penggunaan Obat-obatan

Beberapa agen farmakologis memiliki efek samping yang secara signifikan mengganggu metabolisme glukosa darah. Identifikasi riwayat pengobatan sangat penting untuk membedakan antara disfungsi metabolik murni dengan efek samping iatrogenik [1,6]. Obat-obatan tersebut meliputi:

a. Kortikosteroid

Merupakan pemicu hiperglikemia paling poten (*steroid-induced hyperglycemia*). Obat ini memicu peningkatan produksi glukosa hepatik (glukoneogenesis) dan menghambat ambilan glukosa di otot skeletal. Pada kasus PPOK, kortikosteroid oral merupakan terapi esensial, sehingga pemantauan GDS berkala pada pasien PPOK menjadi wajib karena obat ini secara paradoks memperburuk profil metabolik pasien.

b. Diuretik Thiazide

Penggunaan jangka panjang dapat memicu pembuangan kalium secara berlebih. Hipokalemia intraseluler ini dapat menghambat proses pelepasan insulin dari sel beta pankreas, sehingga memicu peningkatan glukosa darah.

c. Penghambat Beta (Beta-blockers)

Terutama golongan non-selektif, obat ini memblokir reseptor beta-2 di pankreas yang normalnya menstimulasi sekresi insulin. Selain itu, beta-blocker dapat menyembunyikan gejala klinis peringatan hipoglikemia (seperti takikardia atau tremor).

d. Antipsikotik Atipikal

Obat ini secara independen memicu resistensi insulin parah dan sering kali menginduksi sindrom metabolik serta penambahan berat badan yang masif, meningkatkan risiko lonjakan GDS secara tajam.

e. Statin

Meskipun manfaat kardiovaskulernya jauh melebihi risikonya, statin dalam dosis tinggi dilaporkan dapat sedikit mengganggu translokasi reseptor GLUT-4 dan masuknya ion kalsium ke dalam sel beta, yang berdampak pada penurunan sensitivitas insulin dan peningkatan kadar GDS ringan.

2.1.3.4 Keunggulan Pemeriksaan GDS dalam Konteks Kortikosteroid

Pada pasien yang menerima terapi kortikosteroid oral, episode hiperglikemia umumnya bermanifestasi paling kuat pada periode *postprandial* (setelah makan) atau beberapa jam pasca-pemberian obat, terutama jika dosis steroid diberikan pada pagi hari. Secara patofisiologis, glukokortikoid secara masif merangsang peningkatan produksi glukosa hepatik sekaligus memicu resistensi insulin di jaringan perifer. Karakteristik farmakodinamik ini menyebabkan lonjakan glukosa darah menjadi jauh lebih nyata terlihat pada pengukuran siang atau sore hari dibandingkan pemeriksaan Gula Darah Puasa (GDP) pagi yang sering kali masih menunjukkan angka normal. Hal inilah yang menjadikan Gula Darah Sewaktu (GDS) sebagai parameter skrining klinis yang jauh lebih representatif dan sensitif untuk mendeteksi serta mengevaluasi kejadian hiperglikemia terinduksi-steroid (*glucocorticoid-induced hyperglycemia*) pada pasien rawat jalan. [1,5]

2.1.3.5 Relevansi GDS pada Pasien PPOK

Pasien PPOK rawat jalan umumnya menerima terapi kortikosteroid oral, seperti prednison 40 mg/hari, pada saat mengalami fase eksaserbasi akut. Secara

farmakokinetik, apabila prednison dikonsumsi pada pagi hari, efek pemicu hiperglikemiknya baru akan mulai bermanifestasi dalam 4 hingga 8 jam pasca-pemberian dan dapat bertahan hingga sore atau malam hari. [1] Oleh karena itu, penggunaan parameter GDS memiliki relevansi klinis yang krusial karena:

Karena itu:

- GDS lebih representatif dalam menangkap fluktuasi akut kadar glukosa pasca-pemberian steroid.
- GDS mampu mendeteksi episode hiperglikemia sementara yang kemungkinan besar akan terlewatkan (*underdiagnosed*) jika hanya mengandalkan pemeriksaan GDP.
- Metode pemeriksaannya sangat praktis, efisien, dan mudah diaplikasikan di fasilitas kesehatan tingkat pertama maupun rawat jalan.

Secara klinis, pemantauan ketat terhadap peningkatan GDS pada pasien PPOK pengguna kortikosteroid menjadi sangat esensial. Berbagai studi mutakhir menegaskan bahwa hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat secara signifikan memperburuk luaran klinis, melipatgandakan risiko infeksi sekunder, serta memperpanjang durasi pemulihan pasien dari kondisi eksaserbasi. [1,15]

2.1.4 Metabolisme Glukosa dan Mekanisme Hiperglikemia Akibat Kortikosteroid

2.1.4.1 Regulasi Fisiologis Metabolisme Glukosa

Homeostasis glukosa dalam tubuh diatur secara ketat melalui keseimbangan dinamis antara produksi glukosa oleh hepar dan utilitas glukosa oleh jaringan perifer, terutama otot rangka dan jaringan adiposa. Insulin bertindak sebagai hormon utama yang berfungsi menurunkan kadar glukosa darah, sementara hormon kontra-regulator seperti glukagon, kortisol, dan katekolamin bekerja secara antagonis untuk meningkatkan kadar glukosa dalam sirkulasi. [13]

Insulin menjalankan fungsinya dengan menstimulasi translokasi transporter glukosa tipe 4 (*Glucose Transporter Type 4* / GLUT-4) ke membran sel otot dan adiposit untuk memfasilitasi ambilan glukosa, sekaligus menekan jalur glukoneogenesis dan glikogenolisis di hepar. Gangguan pada sensitivitas insulin perifer maupun peningkatan produksi glukosa endogen oleh hepar merupakan defek utama yang mendasari terjadinya hiperglikemia. [21]

2.1.4.2 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia mendeskripsikan suatu kondisi patologis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah di atas ambang batas nilai fisiologis normal. Berdasarkan kriteria klinis, hasil pemeriksaan Gula Darah Sewaktu (GDS) >200 mg/dL (11,1 mmol/L) yang bermanifestasi bersama gejala klasik (seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang signifikan) mengarah kuat pada penegakan diagnosis diabetes melitus. [13]

Dalam tatalaksana klinis, peningkatan kadar glukosa darah akibat pemberian kortikosteroid sering kali muncul sebagai respons metabolik akut yang diasumsikan bersifat sementara. Walau demikian, paparan glukokortikoid terbukti berpotensi kuat memicu progresivitas dari sekadar fluktuasi transien menjadi hiperglikemia persisten, atau secara klinis bermanifestasi menjadi sindrom Diabetes Melitus Terinduksi Glukokortikoid (*Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus* / GIDM). Transisi menuju patologi diabetes menetap ini sangat rentan dialami oleh populasi pasien yang sejak awal telah memiliki kerentanan faktor risiko metabolik, seperti usia lanjut, indeks massa tubuh (IMT) tinggi, obesitas sentral, hingga status pradiabetes. [5,22]

2.1.4.3 Mekanisme Hiperglikemia Akibat Kortikosteroid

Kortikosteroid, khususnya golongan glukokortikoid oral seperti prednison dan metilprednisolon, menginterupsi jalur metabolisme glukosa normal melalui beberapa mekanisme patofisiologis utama, antara lain: [5,6]

- Peningkatan Glukoneogenesis Hepatik

  Kortikosteroid secara masif memicu transkripsi gen-gen enzim glukoneogenik di hepar, seperti *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) dan *glucose-6-phosphatase* (G6Pase). Peningkatan ini mendorong produksi glukosa endogen secara berlebihan, yang menjadi penyumbang utama terhadap naiknya kadar gula darah basal maupun sewaktu pasien.

- Resistensi Insulin Perifer

  Pada jaringan otot rangka dan adiposa, glukokortikoid mengganggu kaskade pensinyalan insulin intraseluler. Hal ini terjadi melalui penghambatan translokasi GLUT-4 ke membran sel. Akibatnya, ambilan (*uptake*) glukosa

darah oleh sel-sel perifer menurun drastis, sehingga glukosa menumpuk di sirkulasi darah dan menciptakan resistensi insulin sekunder.

- Gangguan Fungsi Sel Beta Pankreas

  Paparan kortikosteroid menghambat pelepasan insulin akibat induksi stres retikulum endoplasma dan penumpukan asam lemak (lipotoksisitas) di dalam pankreas. Efek ini membuat sel beta pankreas gagal mengkompensasi lonjakan gula darah karena terganggunya sintesis maupun sekresi insulin.

- Peningkatan Lipolisis dan Proteolisis

  Secara sistemik, kortikosteroid merangsang pemecahan cadangan lemak (lipolisis) menjadi asam lemak bebas, serta pemecahan protein otot (proteolisis) menjadi asam amino. Substrat-substrat hasil pemecahan inilah yang kemudian dikirim ke hati untuk dijadikan bahan baku tambahan dalam siklus glukoneogenesis, yang semakin memperburuk hiperglikemia persisten.

Efek-efek metabolisme di atas menciptakan profil kinetik lonjakan gula darah yang khas. Ketika pasien PPOK meminum prednison oral dosis tunggal pada pagi hari, peningkatan glukosa darah umumnya belum terlihat jelas di pagi hari, melainkan akan memuncak secara drastis pada periode *postprandial* (setelah makan siang) hingga sore hari. Oleh karena itu, pemeriksaan GDS pada jam-jam tersebut seringkali menunjukkan angka keparahan hiperglikemia yang lebih akurat dibandingkan pemeriksaan gula darah puasa. [1]

2.1.4.4 Hubungan Dosis Kortikosteroid dengan Derajat Hiperglikemia

Berbagai literatur dan tinjauan klinis mutakhir secara konsisten mengkonfirmasi adanya efek *dose-response* (korelasi berbasis dosis) yang kuat antara paparan kortikosteroid oral dan disregulasi glukosa darah. Risiko insidensi hiperglikemia terinduksi-glukokortikoid terbukti mulai meningkat secara signifikan pada pasien yang menerima dosis ekivalen prednison tingkat menengah (≥20 mg/hari). Peluang terjadinya lonjakan gula darah akut dan resistensi insulin ini akan menjadi semakin masif ketika pasien diintervensi dengan prednison dosis tinggi, yakni ≥40 mg/hari. [5,23]

Penelitian observasional menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid oral jangka pendek pun dapat meningkatkan risiko gangguan metabolik akut, termasuk

hiperglikemia, bahkan pada pasien tanpa riwayat diabetes sebelumnya [14]. Pada pasien PPOK, pemberian prednison 40 mg/hari selama eksaserbasi berpotensi meningkatkan kadar gula darah sewaktu secara signifikan, terutama pada pasien usia lanjut atau dengan komorbid metabolik. Hal ini menjadi sangat relevan pada pasien rawat jalan yang sering menerima terapi steroid berulang saat mengalami serangan eksaserbasi. (1)

2.1.4.5 Relevansi Klinis pada Pasien PPOK Rawat Jalan

Pasien PPOK rawat jalan yang mengalami eksaserbasi berulang sering kali diberikan terapi kortikosteroid oral dalam dosis standar (misalnya prednison 40 mg/hari.) Namun, paparan secara berulang dan kumulatif terhadap glukokortikoid oral ini terbukti dapat mengganggu jalur regulasi glukosa di berbagai organ—seperti menghambat sekresi insulin oleh sel beta pankreas—sehingga memicu fluktuasi kadar gula darah sewaktu yang signifikan dan berpotensi memunculkan hiperglikemia persisten maupun risiko diabetes sekunder. (8)

Oleh karena itu, pemantauan kadar gula darah sewaktu pada pasien PPOK yang mendapatkan terapi kortikosteroid oral menjadi sangat penting untuk mendeteksi hiperglikemia dini dan mencegah komplikasi metabolik lebih lanjut.

2.2 Ringkasan pustaka

Kortikosteroid oral merupakan landasan terapi farmakologis dalam penatalaksanaan eksaserbasi akut Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Berdasarkan pedoman *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), intervensi kortikosteroid terbukti efektif dalam mempercepat perbaikan fungsi paru (FEV1), memperpendek durasi perawatan, serta menekan risiko relaps. Efek menguntungkan ini dicapai melalui penekanan kaskade inflamasi, inhibisi sitokin pro-inflamasi, serta penurunan infiltrasi sel radang di saluran napas. (1)

Walau demikian, penggunaan kortikosteroid oral memiliki konsekuensi profil efek samping metabolik yang signifikan, terutama hiperglikemia. Secara patofisiologis, glukokortikoid menginduksi hiperglikemia sistemik dengan cara meningkatkan produksi glukosa endogen via glukoneogenesis hepatik, merangsang lipolisis dan proteolisis sebagai penyedia substrat tambahan, serta menekan sensitivitas reseptor insulin di jaringan perifer. Kondisi resistensi insulin sekunder

yang berujung pada kelelahan sel beta pankreas ini dapat bermanifestasi secara akut. Risiko perburukannya melonjak drastis pada kelompok pasien dengan kerentanan metabolik dasar, seperti usia lanjut, obesitas sentral, serta riwayat pradiabetes. [5]

Berbagai literatur mutakhir mengonfirmasi bahwa peningkatan kadar glukosa darah akibat induksi kortikosteroid bersifat bergantung pada dosis (*dose-dependent*). Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Siafarikas dkk. (2023) menegaskan bahwa pasien PPOK yang menerima dosis kortikosteroid oral secara kumulatif memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami insidensi hiperglikemia persisten dibandingkan mereka yang tidak terpapar. Temuan senada dilaporkan dalam studi kohort retrospektif oleh Aldibbiat. Et al(2020) di Inggris, yang menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid dosis menengah hingga tinggi pada saat eksaserbasi PPOK secara bermakna memperburuk variabilitas glikemik dan memicu lonjakan glukosa darah akut secara signifikan. [7,8]

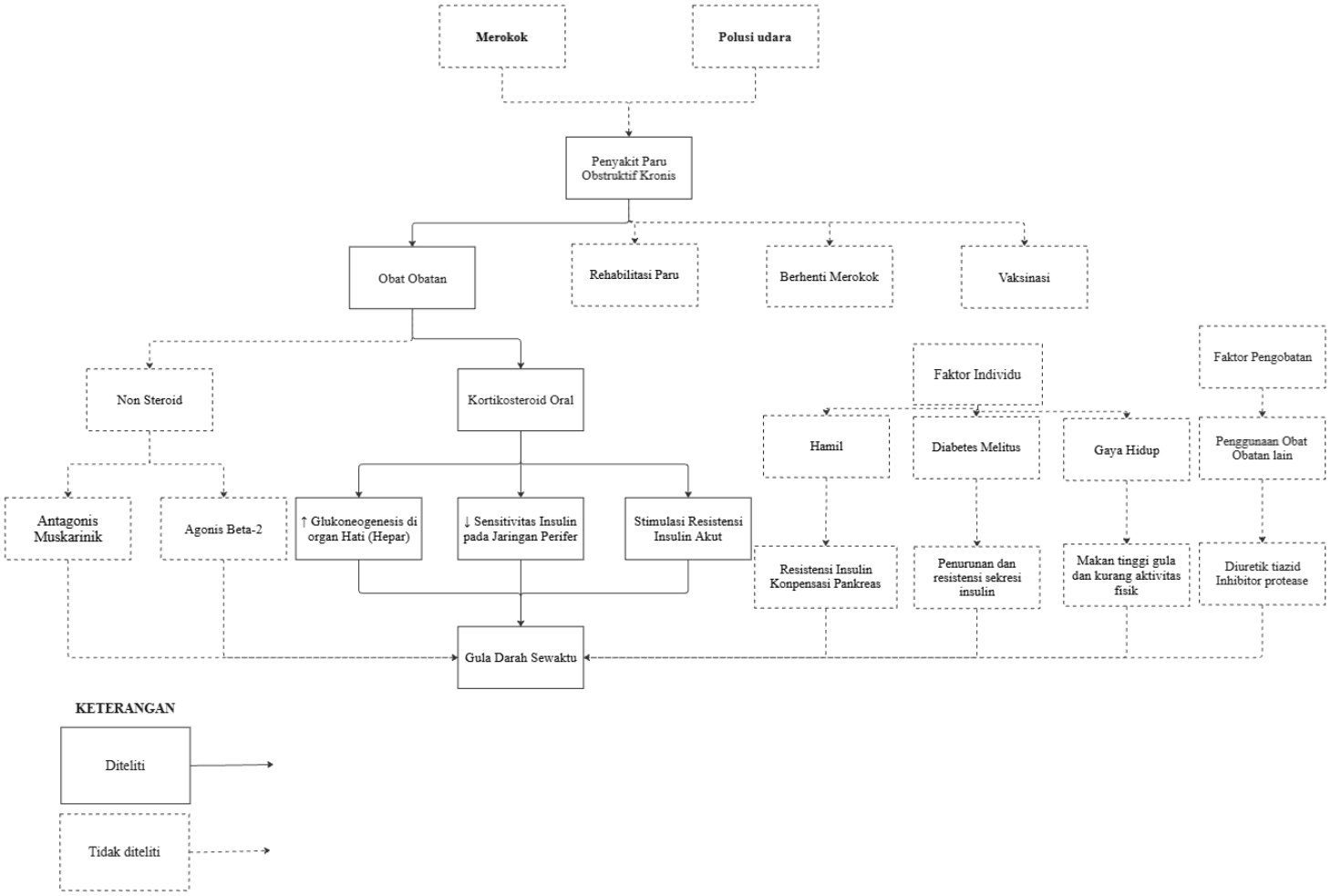
Pada pasien PPOK, patogenesis hiperglikemia ini semakin diperberat oleh kondisi stres oksidatif dan inflamasi sistemik intrinsik. Stres fisiologis akibat hipoksia akut dan infeksi penyerta selama fase eksaserbasi memicu sekresi hormon kontra-regulator stres (seperti kortisol endogen dan katekolamin), yang memperparah manifestasi lonjakan glukosa. Walau korelasi dosis sangat kuat, beberapa studi mengindikasikan bahwa disregulasi glukosa tidak berdiri sendiri. Penelitian kohort retrospektif terbaru oleh Zheng et al. (2024) menguraikan bahwa derajat keparahan penyakit (*disease severity*), faktor komorbiditas, dan intervensi medis lain turut bertindak sebagai faktor perancu yang mempengaruhi keparahan hiperglikemia, yang pada gilirannya memperpanjang durasi pemulihan eksaserbasi. [15,22]

Sebagian besar penelitian terdahulu yang mendalami profil glikemik ini terpusat pada populasi pasien rawat inap dengan eksaserbasi derajat berat. Di sisi lain, investigasi pada populasi pasien PPOK rawat jalan—yang justru paling sering menerima terapi prednison oral dosis singkat secara berulang—masih sangat terbatas. Hal ini menjustifikasi urgensi pemantauan efek metabolik secara praktis di fasilitas kesehatan primer maupun rawat jalan, di mana parameter Gula Darah Sewaktu (GDS) menjadi metode skrining pilihan yang jauh lebih rasional, cepat, dan representatif untuk menangkap fluktuasi akut dibandingkan parameter Gula Darah Puasa (GDP).

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Cho, *et al.*	Korea Selatan, 2024	Literature Review	pasien pengguna glukokortikoid oral	Mekanisme patofisiologi hiperglikemia terinduksi-steroid	Tidak spesifik	Glukokortikoid memicu hiperglikemia melalui glukoneogenesis hepatik dan resistensi insulin. Risiko meningkat secara signifikan pada dosis prednison ≥20-40 mg/hari.
Siafarikas, *et al.*	International, 2023	*Systematic Review & Meta-analysis*	Pasien PPOK dari berbagai literatur observasional dan uji klinis	Bervariasi antar-studi (data longitudinal)	Bervariasi	Penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK secara signifikan meningkatkan risiko munculnya onset hiperglikemia dan diabetes baru, berkaitan erat dengan dosis dan durasi kumulatif.
Aldibbiat, *et al.*	Inggris, 2020	Retrospektif	143 pasien PPOK dengan eksaserbasi akut	Dosis kortikosteroid oral dan parameter kontrol glikemik	12 bulan	Terdapat korelasi langsung di mana pemberian kortikosteroid oral memperburuk kontrol glikemik secara bermakna, menghasilkan lonjakan kadar glukosa postprandial/sewaktu.
Zheng, *et al*.	Tiongkok, 2024	Kohort Retrospektif	2.502 pasien PPOK eksaserbasi akut	Penggunaan kortikosteroid, fluktuasi glukosa darah, dan luaran klinis (readmisi)	Analisis readmisi 90 hari	Penggunaan kortikosteroid oral secara signifikan meningkatkan glukosa darah. Lonjakan glukosa bertindak sebagai mediator yang memperburuk luaran klinis pasien.

2.3 Kerangka teori

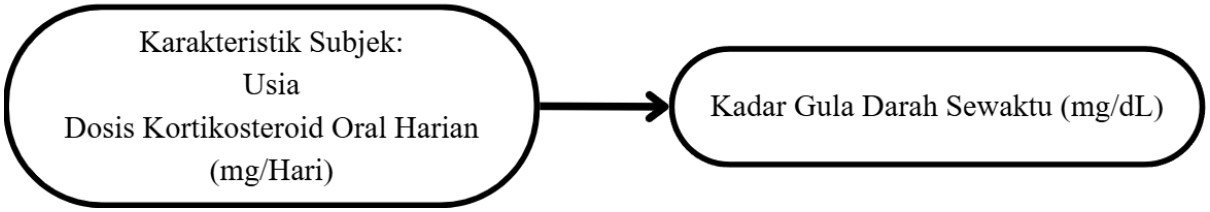


Gambar 1. Kerangka teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.2 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Dosis Kortikosteroid Oral	Jumlah kortikosteroid oral yang dikonsumsi pasien PPOK per hari pada saat eksaserbasi akut	Rekam medis	Dicatat dari rekam medis resep terakhir	> 40mg/hari (diatas dosis rata rata) 20 mg/hari - ≤ 40 mg/hari (Dosis rata rata pemberian sesuai rekomendasi)	Nominal	*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (2023)
Kadar Gula Darah Sewaktu	Kadar glukosa dalam darah yang didapatkan dalam rekam medis	Rekam medis	Dicatat dari rekam medis pasien 1 minggu setelah penggunaan kortikosteroid oral	Normal ≤200 mg/dL Abnormal >200 mg/dL	Nominal	*American Diabetes Association* (2023)
Usia	Lama hidup pasien sejak lahir hingga waktu penelitian	Rekam medis	Mengambil data usia pasien dari rekam medis	Dewasa awal = 18-≤40 Tahun Dewasa madya = >40-60 Tahun	Nominal	*World Health Organization* (2021)

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini menggunakan desain studi analitik potong lintang (*cross-sectional*), dimana faktor risiko (penggunaan obat prednison) dan hasil (kadar glukosa darah) diukur secara serentak pada waktu tertentu. Desain *cross-sectional* dipilih karena pelaksanaannya relatif mudah, murah, dan tidak memerlukan tindak lanjut (*follow-up*) jangka panjang. Dengan desain ini peneliti dapat mengevaluasi hubungan antara penggunaan kortikosteroid oral dan kadar glukosa darah pasien secara langsung pada satu titik waktu.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit di Sitanala, Tangerang. Kegiatan penelitian dilaksanakan selama 6 bulan, yaitu mulai bulan Januari 2026 hingga Juni 2026. Pada bulan Juni disiapkan perizinan dan instrumen penelitian, bulan Januari–Juni dilaksanakan pengumpulan data rangkuman medis, dan bulan Agustus-Oktober digunakan untuk analisis data dan penyusunan laporan akhir.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien dewasa (≥18 tahun) dengan diagnosis PPOK pada masa Eksaserbasi Akut yang diberikan terapi kortikosteroid oral di Rumah Sakit yang diteliti selama periode penelitian. Populasi terjangkau adalah subset populasi target yang dapat dicapai oleh peneliti, yaitu pasien-pasien tersebut yang datang berobat ke Rumah Sakit pada bulan Juni 2025–Juni 2026 dan memenuhi kriteria inklusi. Populasi penelitian dapat digambarkan sebagai “pasien Rumah sakit Sitanala yang menerima kortikosteroid oral dari Juni tahun 2025 hingga Juni tahun 2026”, di mana data rekam medis dan hasil pemeriksaan gula darah dicatat

4.3.2 Subjek

Jumlah subjek penelitian dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi pada populasi tak terhingga (*infinite population*), kemudian dilakukan koreksi populasi terbatas (*finite population correction/FPC*) karena jumlah populasi penelitian diketahui.

1. **Rumus Populasi Tak Terhingga (*Infinite Population*)**

$$n_0 = \frac{Z^2 \times P(1-P)}{d^2}$$

n_0 = jumlah sampel awal

Z = nilai Z pada tingkat kepercayaan 95% = 1,96

P = proporsi kejadian yang diperkirakan = 0,3[7]

d = tingkat presisi (*margin of error*) = 0,05

2. **Koreksi Populasi Terbatas (*Finite Population Correction*)**

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{(n_0 - 1)}{N}}$$

n = jumlah sampel akhir

n_0 = jumlah sampel populasi tak terhingga (384)

N = jumlah populasi (100 pasien)

4.3.2.1 Kriteria Inklusi

- Pasien laki laki atau perempuan berusia 18 sampai 60 tahun dengan diagnosa PPOK Eksaserbasi akut
- Terdapat data rekam medis konsumsi dosis kortikosteroid oral harian berdasarkan pengobatan dari dokter dan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu pada saat kontrol (data rekam medis lengkap)

4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe 1 atau tipe 2

- Pasien yang mengkonsumsi obat obatan lain yang bisa mempengaruhi kadar gula darah (Diuretik Thiazide, Antipsikotik Atipikal, Penghambat Beta, Statin)
- Pasien yang mendapatkan terapi kombinasi kortikosteroid oral dan inhalasi
- Pasien yang sedang hamil

4.3.2.3 Perhitungan jumlah subjek

1. **Rumus Populasi Tak Terhingga (*Infinite Population*)**

$$n_0 = \frac{Z^2 \times P(1-0,3)}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 \times 0,3(1-0,3)}{(0,05)^2}$$

$$n_0 = \frac{3,8416 \times 0,21}{0,0025}$$

$$n_0 = 322,69$$

Sehingga diperoleh jumlah sampel awal sebesar 323 responden.

2. **Koreksi Populasi Terbatas (*Finite Population Correction*)**

$$n = \frac{n_0}{1+\frac{(n_0-1)}{N}}$$

$$n = \frac{323}{1+\frac{323}{100}}$$

$$n = \frac{323}{4,23}$$

$$n = 76,3$$

Dibulatkan menjadi 77 pasien, dan untuk mengantisipasi data yang tidak lengkap (*drop out* atau *missing data*) sebesar 15%, maka jumlah sampel minimal menjadi

77+(15%×77)=88.55

Sehingga jumlah sampel minimal penelitian adalah 89 pasien. Penelitian ini akan menggunakan data sekunder (data rekam medis pasien PPOK Eksaserbasi akut di rumah sakit Sitanala, Tangerang di periode Juni 2025-Juni 2026) jumlah data berupa *total sampling*

4.4 Bahan dan instrumen

Penelitian ini menggunakan beberapa bahan dan instrumen sebagai berikut. Bahan utama penelitian adalah obat kelas glukokortikoid. Obat tersebut adalah kortikosteroid sintetik anti-inflamasi oral yang umum digunakan untuk menekan peradangan. Pemilihan kortikosteroid oral didasari oleh perbedaan formulasi yang digunakan pasien di Rumah Sakit, namun sejauh ini diketahui dapat meningkatkan kadar gula darah sebagai efek sampingnya. Sebagai contoh, penggunaan kortikosteroid oral jangka panjang telah dilaporkan dapat menaikkan kadar glukosa darah pada pasien.

Instrumen penelitian meliputi lembar observasi/pencatatan data. Data glukosa darah diambil dari rekam medis pasien. Lembar observasi berisi formulir kolom data demografi subjek (jenis kelamin, usia, dsb.) dan data pengukuran glukosa darah.

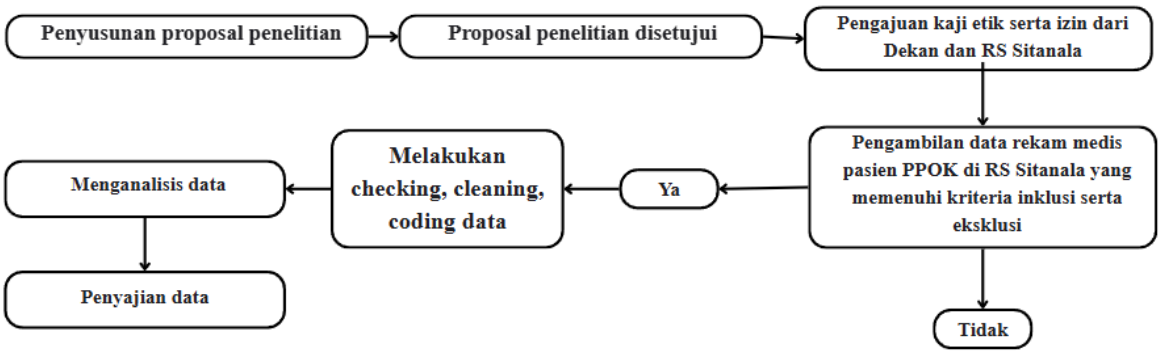
4.5 Analisis statistik

Data yang terkumpul akan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik komputer (seperti SPSS atau sejenisnya). Analisis data dilakukan melalui dua tahapan, yaitu:

1. Analisis Univariat: Karakteristik subjek penelitian (seperti usia, jenis kelamin, riwayat merokok) serta distribusi variabel independen (dosis kortikosteroid) dan variabel dependen (kadar gula darah sewaktu) akan diolah secara deskriptif. Hasil data kategorik/nominal akan disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi (n) dan persentase (%).
2. Analisis Bivariat: Digunakan untuk menguji hubungan antara dosis kortikosteroid dengan tingkat kadar glukosa darah sewaktu. Mengingat kedua variabel tersebut berskala nominal (dosis dikategorikan menjadi tinggi/rendah dan GDS dikategorikan menjadi abnormal/normal), maka uji statistik komparatif yang digunakan adalah uji Chi-Square (x^2) . Apabila syarat uji Chi-Square tidak terpenuhi (misalnya terdapat lebih dari 20% sel yang memiliki nilai ekspektasi kurang dari 5), maka akan digunakan uji alternatif yaitu Fisher's Exact Test.

Hasil pengujian statistik dinyatakan bermakna secara signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3 Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Febuari		Maret		April		Meo		Juni		Juli	
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report*. Fontana (WI): GOLD; 2025.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2026 Jul 5]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Hasil utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2018.
4. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(21):2223-31.
5. Cho JH, Suh S. Glucocorticoid-induced hyperglycemia: a neglected problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2024;39(2):222-38.
6. Liu XX, Ping F, Yin J, Li L. Steroid-induced diabetes mellitus: a clinical review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1223292.
7. Siafarikas A, Tsiara S, Papanas N. Glucocorticoids and risk of incident hyperglycemia/diabetes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2023;14(9):1541-55.
8. Aldibbiat AM, Al-Sharefi A. Do benefits outweigh risks for corticosteroid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in people with diabetes mellitus? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:567-74.
9. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(4):347-65.
10. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020;8(6):585-96.
11. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.

12. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.
13. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-e64.
14. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):636-45.
15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK): Tata Laksana Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
16. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short-term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. BMJ. 2017;357:j1415.
17. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-54.
18. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065-79.
19. Kalyani RR, Golden SH, Cefalu WT. Diabetes and aging: unique considerations and goals of care. Diabetes Care. 2017;40(4):440-43.
20. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! Crit Care. 2013;17(2):305.
21. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
22. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Radu I, Riza AL. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus. Discoveries (Craiova). 2020;8(4):e121.
23. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(4):457-65.
24. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med. 2010;123(11):1001-6.

LAMPIRAN

Dummy table

Tabel 1. Distribusi karakteristik subjek studi

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
● Dewasa Awal (18-≤ 40 Tahun)		
● Dewasa Madya (> 40-60 Tahun)		
Jenis Kelamin		
● Laki Laki		
● Perempuan		
Dosis Kortikosteroid		
● > 40mg/hari		
● 20 mg/hari - ≤ 40 mg/hari		
Kadar Gula Darah Sewaktu (GDS)		
● Abnormal (≤200 mg/dL)		
● Normal (>200 mg/dL)		

Keterangan :

- n = Frekuensi / jumlah subjek
- % = Persentase
- GDS = Gula Darah Sewaktu
- mg/hari = Miligram per hari
- mg/dL = Miligram per desiliter

Tabel 2. Tabel Bivariat

Variabel	Kadar GDS Abnormal (≥200 mg/dL)	Kadar GDS Normal (<200 mg/dL)	Total	p
Dosis Kortikosteroid				
20 - ≤40 mg/hari				
>40mg/hari				
Usia Pasien				
18-≤40 Tahun				
>40-60 Tahun				

Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* Batas kemaknaan statistik yang digunakan p<0,05

- n = Frekuensi / jumlah subjek
- % = Persentase
- GDS= Gula Darah Sewaktu