

Narrative Review: Terapi Kortikosteroid pada Pasien COVID-19 dengan Komorbiditas Diabetes Melitus

Novia Ariani Dewi^{1*}, Tri Murti Andayani¹, Ika Trisnawati²

¹Fakultas Farmasi, Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Pulmonologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Email: ^{1*}novia.ariani.dewi@mail.ugm.ac.id, ²trimurtia@yahoo.com, ³ikainterna@gmail.com

Abstrak– COVID-19 adalah penyakit pernapasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, virus corona yang ditemukan pada akhir tahun 2019. Diabetes melitus (DM) merupakan komorbiditas tertinggi kedua di Indonesia pada pasien COVID-19. Salah satu tatalaksana pasien COVID-19 yaitu kortikosteroid. Kortikosteroid yang biasa digunakan yaitu deksametason, metilprednisolon, dan hidrokortison. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM sehingga dapat menjadi sumber informasi dan acuan dalam penatalaksanaan terapi pada pasien. Penelitian ini merupakan *narrative review* yang menggunakan literatur dari database *Cochrane*, *PubMed* dan *Science Direct*. Pencarian literatur menggunakan kata kunci COVID-19, diabetes, dan corticosteroid. Hasil penyaringan literatur diperoleh 16 artikel studi yang masuk kriteria inklusi. Kesimpulan pada studi *narrative review* ini yaitu terapi kortikosteroid yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 yaitu deksametason. Pemberian kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM dapat meningkatkan kejadian hiperglikemia terutama pada pemberian dosis tinggi dan jangka panjang sehingga dapat memperburuk prognosis pasien, menimbulkan diabetes onset baru, dan meningkatkan kebutuhan dosis insulin.

Kata Kunci: Kortikosteroid, COVID-19, Diabetes

Abstract– COVID-19 is a respiratory disease caused by SARS-CoV-2, a corona virus that was discovered at the end of 2019. Diabetes mellitus (DM) is the second highest comorbidities in Indonesia of COVID-19 patients. One of the treatments for COVID-19 patients is corticosteroids. Commonly used corticosteroids are dexamethasone, methylprednisolone, and hydrocortisone. This study aims to determine the effect of corticosteroid therapy in COVID-19 patients with DM comorbidities so that it can be a source of information and a reference in the management of therapy in patients. This research is a narrative review using literature from the science databases *Cochrane*, *PubMed* and *Science Direct*. Literature search used the keywords COVID-19, diabetes, and corticosteroids. The results of the literature screening obtained 16 study articles that met the inclusion criteria. The conclusion of this narrative review study is that the recommended corticosteroid therapy for COVID-19 patients is dexamethasone. Administering corticosteroids to COVID-19 patients with comorbid DM can increase the incidence of hyperglycemia, especially at high doses and in the long term, thereby worsening the patient's prognosis, causing new onset diabetes, and increasing the need for insulin doses.

Keywords: Corticosteroid, COVID-19, Diabetes

1. PENDAHULUAN

Pada awal Desember 2019, kasus pertama pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya terdeteksi di China. Agen penyebab diidentifikasi sebagai virus baru Novel yang diselimuti RNA betacoronavirus. Pneumonia berat yang terkait dengan sindrom pernafasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) teridentifikasi dan menjadi penyakit yang baru yang dengan cepat menyebar ke provinsi lain di Cina melalui Wuhan (Provinsi Hubei) dan terus menyebar secara global. *World Health Organization* (WHO) telah mengumumkan nama resmi penyakit yang disebabkan oleh SARSCoV-2 sebagai penyakit coronavirus 2019 (COVID-19). Virus ini terutama ditularkan dari orang ke orang melalui *droplet* yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi sedang batuk, bersin, atau berbicara. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala. Pada orang yang bergejala, penyakit ini dapat berkisar dari ringan, sedang, berat, hingga kritis (Abdi, Jalilian, Sarbarzeh, & Vlasisavljevic, 2020; CDC, 2021). Menurut WHO pada tahun 2022, Indonesia menduduki urutan ke-17 secara global kasus terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu mencapai angka 4.369.390, sedangkan di Daerah Istimewa Yogyakarta mencapai angka 169.762 (DINKES DIY, 2022; WHO, 2022).

Kasus konfirmasi positif COVID-19 di Indonesia banyak pasien disertai dengan komorbiditas. Diabetes melitus (DM) merupakan komorbiditas tertinggi kedua setelah hipertensi pada pasien COVID-19 di Indonesia. Pasien DM berisiko tinggi tertular COVID-19, dan kondisi hiperglikemia pada pasien dengan COVID-19 dapat menjadi faktor penyebab kematian, rawat inap yang berkepanjangan, dan prognosis yang buruk. Penyakit COVID-19 juga dapat merusak sel beta pankreas dan resistensi insulin, yang dapat meningkatkan kadar glukosa dan HbA1c serta memperburuk penyakit penyerta pasien, terutama diabetes melitus (Karyono & Wicaksana, 2020; Lee et al., 2021; Roncon, Zuin, Rigatelli, & Zuliani, 2020; Wang, Du, & Zhu, 2020).

Terapi kortikosteroid merupakan salah satu terapi yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 terutama pada pasien yang memerlukan perawatan di rumah sakit dengan indikasi penggunaan bantuan pernafasan seperti oksigenasi dengan kategori pasien derajat sedang, berat, hingga kritis. Kortikosteroid dapat mengatasi hiperinflamasi dan mengurangi badai sitokin yang dapat ditimbulkan oleh infeksi COVID-19 dan dapat menurunkan angka kematian pasien COVID-19, namun penggunaan kortikosteroid dalam hal ini dapat memperburuk kondisi DM dengan meningkatkan kadar glukosa darah, bahkan dapat menimbulkan DM onset baru (Hwang & Weiss, 2014; Nassar et al., 2021; NIH, 2022). Pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM yang diberikan terapi kortikosteroid perlu dilakukan monitoring secara rutin terkait kondisi klinis maupun luaran klinik pasien. Luaran klinik pasien berupa glukosa darah sewaktu harus dipantau dan

disesuaikan secara tepat waktu untuk menghindari fluktuasi besar kadar glukosa darah dan memburuknya kondisi pasien (Deng et al., 2021).

Penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 yang disertai dengan DM masih memerlukan banyak penelitian untuk melihat pengaruh pemberian terapi terhadap kondisi klinis pasien. Berdasarkan latar belakang diatas, *Narrative review* ini penting dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM sehingga dapat menjadi sumber informasi dan acuan bagi para klinisi dalam menentukan penatalaksanaan terapi pada pasien.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Studi ini merupakan tinjauan naratif yang ditulis berdasarkan hasil meninjau berbagai literatur terkait penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM yang bersumber dari berbagai database yaitu *Cochrane*, *PubMed* dan *Science Direct*. Data diperoleh dengan mengidentifikasi dan memilih literatur terkait topik penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Tahap terakhir melakukan *review* dan ekstraksi data pada setiap literatur.

Pencarian literatur dilakukan pada Mei 2023 dengan kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah COVID-19 “AND” dan “OR” diabetes “AND” dan “OR” *corticosteroid*. Literatur yang terpilih adalah literatur yang memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan sebelumnya, kemudian perlu dilakukan penilaian yang kritis sebelum ditulis menjadi bentuk naratif. Kriteria inklusi dalam studi ini yaitu artikel terbitan dalam 5 tahun terakhir, dapat diakses secara *free full text*, merupakan *research article*, *review article*, *case study*, *cohort*, *Randomized Control Trial*. Pencarian dengan kata kunci terkait menghasilkan 1538 literatur di *PubMed* dan *Science Direct*. Setelah ditinjau dan dilakukan identifikasi literatur lebih lanjut, literatur yang memenuhi kriteria yaitu hanya 16 literatur untuk selanjutnya dilakukan ekstraksi data berdasarkan tahun, judul, metode, sampel, dan hasil dari tiap penelitian yang dilakukan.

Tabel 1. Karakteristik Literatur

Peneliti (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis kortikosteroid	Hasil
(Lancet, 2023)	<i>Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial</i>	Desain: <i>Randomised, controlled, open-label trial</i> Tempat: Rumah sakit di Inggris, Asia selatan dan tenggara serta Afrika	Deksametason 20 mg selama 10 hari (<i>higher dose</i>) dan deksametason 10 mg selama 5 hari atau deksametason 6 mg selama 10 hari (standar terapi)	Peningkatan kejadian hiperglikemia yang membutuhkan peningkatan dosis insulin signifikan lebih tinggi terjadi pada pasien yang menerima deksametason dosis tinggi dibandingkan dosis standar terapi.
(Alessi, De Oliveira, Schaan, & Telo, 2020)	<i>Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes</i>	Desain: <i>Review article</i> Tempat: <i>Science database PubMed</i>	Prednisone 40 mg atau kortikosteroid yang setara	Penggunaan kortikosteroid kronis atau dosis tinggi dapat menyebabkan timbulnya diabetes onset baru. Pasien dengan komorbiditas diabetes sebelumnya, penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid secara kronis menyebabkan risiko rawat inap 94% lebih tinggi karena komplikasi diabetes.

(Brooks, Schulman-Rosenbaum, Griff, Lester, & Low Wang, 2022)	<i>Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia Including Dexamethasone-Associated Hyperglycemia in COVID-19 Infection: A Systematic Review</i>	Desain: <i>Systematic review</i> Tempat: <i>database PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, dan Web dari Science database</i>	Deksametason 6 mg	Pada pasien COVID-19 dengan kebutuhan oksigen tambahan atau ventilator mekanik yang mendapatkan terapi deksametason dapat meningkatkan kebutuhan penggunaan terapi untuk hiperglikemia khususnya penggunaan terapi insulin yang meningkat melebihi dosis standar.
(Chen et al., 2022)	<i>Effectiveness of Systemic Corticosteroids Therapy for Nonsevere Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Longitudinal Cohort Study</i>	Desain: <i>Multicenter retrospective cohort study</i> Tempat: <i>Provinsi Hubei, China</i>	Sistemik kortikosteroid (metilprednisolon, deksametason, prednison, prednisolon, hidrokortison), dosis setara dengan 200 mg hidrokortison	Penggunaan kortikosteroid sistemik dikaitkan dengan risiko perkembangan penyakit derajat <i>non-severe</i> menjadi <i>severe</i> , semua penyebab kematian, dan rawat inap yang berkepanjangan pada pasien <i>non-severe</i> COVID-19. Selain itu, dengan peningkatan dosis kortikosteroid, 5 pasien dengan COVID-19 memiliki peningkatan risiko prognosis buruk dan lama rawat inap yang semakin lama. Meskipun demikian, efek anti-inflamasi kortikosteroid dapat bermanfaat bagi pasien dengan <i>severe</i> COVID-19, risiko immunosupresi dan penundaan pembersihan virus pada pasien <i>non-severe</i> COVID-19 tidak dapat diabaikan.
(Dastena et al., 2022)	<i>Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients</i>	Desain: <i>Randomized clinical trial (RCT)</i> Tempat: <i>Rumah Sakit Hajar, Provinsi Shahr-e Kord, Iran.</i>	Deksametason (8 mg/hari) vs metilprednisolon (60 mg/hari terbagi dalam 2 dosis).	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa deksametason lebih efektif dalam memperbaiki

with COVID-19: a randomized clinical trial

komplikasi COVID-19 dengan risiko hipokalemia dan hiperglikemia yang lebih rendah. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan pada angka mortalitas, risiko masuk ICU, angka WBC, dan jumlah limfosit saat pulang, tetapi lama tinggal di rumah sakit dan durasi terapi oksigen secara signifikan lebih rendah pada kelompok deksametason dibandingkan kelompok metilprednisolon. Sehingga, dapat disimpulkan pada penelitian ini bahwa penggunaan deksametason lebih direkomendasikan dibandingkan metilprednisolon pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat.

(Douin et al., 2022)	<i>Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients</i>	Desain: <i>Multicenter retrospective cohort study</i> Tempat penelitian: 12 rumah sakit dalam sistem perawatan kesehatan besar di Amerika Serikat	Terapi kortikosteroid (steroid yang diterima pasien sebagai setara dengan <320 atau 320 mg metilprednisolon)	Hasil dari penelitian ini yaitu bahwa kortikosteroid yang setara metilprednisolon ≥ 320 mg secara independen dikaitkan dengan, rata-rata tambahan lama rawat inap yaitu 4 hari dengan glukosa baik <80 mg/dL atau >180 mg/dL pada pasien COVID-19 derajat kritis yang membutuhkan ventilator mekanik. Sehingga, penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara pemberian
----------------------	---	--	--	---

					kortikosteroid dengan gangguan kontrol glukosa darah pasien covid-19 dengan ventilator mekanik.
(Mezzeoui et al. 2021)	<i>Dexamethasone or methylprednisolone therapy in covid-19 pneumonia: A retrospective and comparative study of 513 cases</i>	Desain: <i>Retrospective and comparative study</i> Tempat: Pusat Rumah Sakit Universitas MOHAMMED VI Oujda	Metilprednisolon IV atau oral dengan dosis 1mg/kg vs deksametason 6 mg/kg/hari		Pada penelitian ini ditemukan hasil bahwa terjadi penurunan angka CRP dan jumlah sel darah putih yang signifikan pada kedua kelompok, dan terutama pada pasien yang mendapatkan terapi deksametason. Namun, pada penggunaan kortikosteroid terdapat efek samping yang dapat menyebabkan komplikasi yaitu hiperglikemia terutama pada pasien dengan komorbiditas diabetes, yang lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi deksametason dibandingkan metilprednisolon tetapi dapat dikelola secara efektif dengan insulin.
(Fatima, Asif, Khan, Siddique, & Khan, 2020)	<i>Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease</i>	Desain: <i>Quasi experimental, interventional study</i> Tempat: Rumah Sakit Fatima Memorial, Lahore dan Rumah Sakit Ganga Ram, Lahore.	Metilprednisolon 1mg/kgbb/hari terbagi dalam 2 dosis selama 5 hari vs deksametason 8mg/hari selama 5 hari		Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa pada kelompok deksametason lebih meningkatkan kebutuhan pasien yang perlu ditransfer ke ruang ICU, kebutuhan akan ventilator, dan angka kematian dibandingkan dengan kelompok yang menerima metilprednisolon namun tidak signifikan. Begitupun hasil untuk efek samping

				terhadap hiperglikemia menunjukkan lebih tinggi terjadi pada kelompok deksametason (91%) dibandingkan kelompok metilprednisolon (89,2%).
(Liu et al., 2021)	<i>Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19</i>	Desain: <i>Single-centre, retrospective cohort study</i> Tempat: Jinyintan Hospital (Wuhan, China)	Terapi kortikosteroid sistemik (metilprednisolon, prednisolon, deksametason dan/atau hidrokortison). Dosis rendah hingga sedang didefinisikan sebagai metilprednisolon 80 mg per hari atau setara. Dosis tinggi didefinisikan sebagai >80 mg per hari metilprednisolon atau setara.	Angka mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan terapi kortikosteroid. Pada pasien yang mendapatkan kortikosteroid sebelum menerima terapi oksigen, menunjukkan dapat menurunkan angka kematian dan <i>ICU admission</i> , namun tidak signifikan berbeda. Pada pasien yang mendapatkan kortikosteroid setelah menerima terapi oksigen, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terkait LOS, LOS di ICU, angka mortalitas, maupun <i>ICU admission</i> .
(Mondal et al., 2021)	<i>Predictors of new-onset diabetic ketoacidosis in patients with moderate to severe COVID-19 receiving parenteral glucocorticoids: A prospective single-centre study among Indian type 2 diabetes patients</i>	Desain: <i>Cohort prospective</i> Tempat: Rumah sakit perawatan tersier di India Timur	Deksametason parenteral dengan dosis 0,1 mg/kgbb selama 6 hari	Terdapat insidensi ketoasidosis diabetik onset baru yang signifikan setelah pemberian glukokortikoid parenteral pada pasien DM tipe 2 dengan COVID-19, terutama pada pasien dengan BMI <25,56 kg/m ² , HbA1c% >8,35%, dan kadar IL-6 >50,95 pg/ml saat masuk.
(Moreno et al., 2021)	<i>Steroids and mortality in non-critically ill COVID-19 patients: a propensity score-</i>	Desain: <i>Cohort prospective</i>	Penggunaan kortikosteroid di awal perawatan	Pemberian kortikosteroid di awal perawatan pada pasien

	<i>weighted study in a Chilean cohort</i>	Tempat: Rumah Sakit Barros Luco Trudeau, Santiago			COVID-19 dengan kebutuhan oksigen tambahan tanpa ventilasi mekanis invasif menurunkan angka kematian sebesar 8,5%. Penurunan angka kematian ini menurun dengan penundaan dimulainya pengobatan selama rawat inap. Penelitian ini merekomendasikan pengobatan kortikosteroid dimulai sesegera mungkin pada semua pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dan kebutuhan oksigen tambahan. Penggunaan kortikosteroid di awal hari perawatan pada penelitian ini yaitu terdiri dari 89,7% menerima deksametason, 3,4% menerima metilprednisolon dan 6,9% pasien tidak memiliki data.
(Parise et al., 2022)	<i>Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia</i>	Desain: <i>Review article</i> Tempat: <i>PubMed Databased</i>		Kortikosteroid (deksametason)	Kortikosteroid dalam penelitian ini deksametason dapat meningkatkan glukosa darah dengan mekanisme aksi menghambat berbagai sitokin inflamasi yang mengakibatkan penurunan edema, deposisi fibrin, kebocoran kapiler, dan migrasi sel inflamasi sehingga menekan inflamasi, dan menghambat terjadinya badai sitokin.
(Rhou et al., 2022)	<i>Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19:</i>	Desain: <i>Cohort retrospective observational study</i>		Deksametason 6 mg	Setengah dari subjek tanpa diabetes mengalami hiperglikemia pasca

	<i>Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia</i>	Tempat: Rumah sakit tersier tunggal di pusat wabah COVID-19 2021 di Sydney, Australia		<p>pemberian deksametason untuk terapi COVID-19, puncaknya terjadi setelah 7–9 jam. Rata-rata terjadinya hiperglikemia yaitu pada hari kedua setelah pemberian deksametason 6 mg setiap hari.</p>
(Rios, Chen, Chen, de Resende, & Júnior, 2022)	<i>Coronavirus 2019 disease: Are corticosteroids the key treatment? A retrospective case-control study in Brazil</i>	Desain: <i>Retrospective case-control study</i> Tempat: Brazil	Kortikosteroid (oral prednisolon/prednison, deksametason, budesonide inhalasi)	<p>Setelah 14 hari, 68 pasien (38.42%) yang berada dalam fase inflamasi saat datang dan diobati dengan kortikosteroid sebelum desaturasi masih hidup dan tanpa komplikasi. Namun, di antara empat orang yang sakit kritis dengan desaturasi yang jelas saat datang dan segera dirujuk ke rumah sakit, satu pasien meninggal.</p>
(Tran et al., 2021)	<i>Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data</i>	Desain: <i>Cohort retrospective</i> Tempat: 51 rumah sakit di Prancis dan Luksemburg	Menerima setidaknya satu dosis kortikosteroid pada 0,8 mg/kgbb/hari eq. prednison atau 0,4 mg/kg/hari eq. prednison jika digunakan bersama dengan lopinavir eritonavir (kelompok CTC) versus perawatan standar (kelompok tanpa CTC).	<p>Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara penggunaan kortikosteroid dan intubasi atau kematian pada populasi luas pasien berusia 18-80 tahun, dengan COVID-19, dirawat di unit perawatan non intensif. Namun, pemberian kortikosteroid dikaitkan dengan penurunan risiko intubasi atau kematian untuk pasien dengan oksigen 3 L/menit atau kadar protein C-reaktif 100 mg/L pada awal.</p>
(Zamarrón et al., 2023)	<i>Impact of systemic corticosteroids on hospital length of stay among patients with COVID-19</i>	Desain: <i>Cohort retrospective</i> Tempat: Rumah Sakit di Madrid (Rumah	Sistemik kortikosteroid (deksametason, metilprednisolon, prednison)	<p>Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik dikaitkan dengan penurunan LOS pada pasien</p>

Sakit Universitas La Paz)

rawat inap yang didiagnosis dengan COVID-19. Hubungan ini signifikan pada mereka yang diobati dengan deksametason, tetapi tidak untuk metilprednisolon dan prednison.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah kortikosteroid dalam praktek, umumnya digunakan untuk merujuk pada efek glukokortikoid. Glukokortikoid adalah hormon stres utama yang mengatur berbagai proses fisiologis dan penting untuk kehidupan. Kortikosteroid adalah salah satu golongan obat yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia, dengan perkiraan pasar lebih dari 10 miliar USD per tahun. Indikasi kortikosteroid secara umum dapat dikelompokkan menjadi gangguan infeksi dan inflamasi, penyakit alergi dan autoimun, syok, penurunan hiperkalsemia, peningkatan ekskresi air, pengobatan hipoglikemia patologis, penekanan sekresi adrenokortikal berlebih, pencegahan penolakan cangkok, gangguan neurologis, gangguan hematologi, gangguan kulit, dan terapi penggantian kortikosteroid (Hodgens & Sharman, 2023).

Kortikosteroid menghasilkan efeknya melalui beberapa jalur. Secara umum, mereka menghasilkan efek antiinflamasi dan immunosupresif, efek metabolisme protein dan karbohidrat, efek air dan elektrolit, efek sistem saraf pusat, dan efek sel darah. Kortikosteroid juga memiliki mekanisme aksi genomik dan nongenomik. Mekanisme aksi genom dimediasi melalui reseptor glukokortikoid, yang menyebabkan sebagian besar efek antiinflamasi dan immunosupresif. Reseptor glukokortikoid terletak intraseluler dalam sitoplasma dan, setelah berikatan selanjutnya akan bertranslokasi dengan cepat ke dalam nukleus, sehingga dapat mempengaruhi transkripsi gen dan menyebabkan penghambatan ekspresi gen dan translasi untuk leukosit inflamasi dan sel-sel struktural seperti epitel. Mekanisme ini menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi sel, dan enzim lain yang terlibat dalam respon inflamasi. Mekanisme nongenomik terjadi lebih cepat dan dimediasi melalui interaksi antara reseptor glukokortikoid intraseluler atau reseptor glukokortikoid yang terikat membran. Dalam beberapa detik hingga beberapa menit setelah aktivasi reseptor, rangkaian efek dimulai, termasuk penghambatan fosfolipase A2, yang sangat penting untuk memproduksi sitokin inflamasi, menghambat pelepasan asam arakidonat, dan regulasi apoptosis pada timosit. Kortikosteroid dalam konsentrasi tinggi juga akan menghambat produksi sel B dan sel T (Hodgens & Sharman, 2023).

Pada tahun 2020, kortikosteroid menjadi salah satu rekomendasi terapi untuk pasien COVID-19. Kortikosteroid yang sering digunakan pada pasien COVID-19 yaitu deksametason, metilprednisolon, dan hidrokortison (Sterne et al., 2020). Mekanisme aksi kortikosteroid untuk COVID-19 yaitu kortikosteroid dapat menghambat stimulasi produksi dan pelepasan dari aktivasi sel sistem imun, sehingga dapat menghambat aktivasi *T-Cells*, *B-Cells*, makrofag, CD4+ *T cells* yang dapat menyebabkan kerusakan paru-paru, sehingga dengan dihambatnya aktivasi beberapa sel tersebut dapat menghambat terjadinya badai sitokin dan mengurangi risiko sesak napas yang berat, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), kerusakan beberapa organ, hingga kematian (Patel et al., 2021). Namun, didalam penggunaannya ada beberapa efek samping yang harus menjadi perhatian, salah satunya yaitu hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia pada pasien COVID-19 merupakan faktor risiko yang dapat mempengaruhi hasil klinis pasien menjadi prognosis yang lebih buruk, begitupun sebaliknya infeksi COVID-19 sendiri dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh meningkatnya pelepasan sitokin dan mediator inflamasi pada pasien COVID-19 sehingga dapat mengakibatkan peningkatan resistensi insulin dan hiperglikemia. Oleh karena itu, penggunaan kortikosteroid untuk pasien COVID-19 khususnya yang disertai dengan komorbiditas diabetes melitus harus menjadi perhatian khusus untuk menghindari prognosis buruk pada pasien (Ceriello, 2020; Elamari et al., 2020; Nassar et al., 2021).

Menurut suatu penelitian RCT oleh (Lancet, 2023) pada pasien yang diduga secara klinis atau dikonfirmasi laboratorium infeksi SARS-CoV-2 dengan bukti klinis mengalami hipoksia yaitu pasien menerima oksigen dengan atau tanpa bentuk bantuan pernapasan lain, atau dengan saturasi oksigen <92% di udara ruangan, namun tidak ada indikasi bantuan ventilator. Pasien dibedakan menjadi dua kelompok, kelompok pertama pasien menerima kortikosteroid dosis tinggi yaitu deksametason dengan dosis 20 mg selama 10 hari atau sampai pasien keluar rumah sakit dan kelompok kedua pasien menerima kortikosteroid dosis standar yaitu deksametason 6 mg selama 10 hari atau 10 mg selama 5 hari atau sampai pasien keluar rumah sakit. Hasil dari penelitian ini yaitu adanya peningkatan kejadian hiperglikemia sehingga pasien membutuhkan peningkatan pada dosis insulin yang signifikan pada pasien yang menerima deksametason dengan dosis tinggi dibandingkan dosis standar terapi. Pada angka kematian pasien penggunaan kortikosteroid dosis tinggi meningkatkan kematian pasien dengan COVID-19 dan hipoksia yang tidak menerima ventilasi mekanis non-invasif atau invasif dibandingkan dengan kortikosteroid dosis standar.

Sebuah *review article* dari (Alessi et al., 2020) mengumpulkan literatur dari *review* dan studi observasi dan eksperimental yang diterbitkan hingga 18 Juni 2020. Penelitian ini merupakan esai tentang efek deksametason dan potensi risiko penggunaan yang tidak disengaja pada pasien COVID-19 dengan diabetes. Jenis kortikosteroid yang diamati yaitu prednison 40 mg atau kortikosteroid yang setara. Hasil dari penelitian ini menunjukkan kejadian hiperglikemia, peningkatan resistensi insulin dan peningkatan tekanan darah adalah beberapa efek yang secara klinis dapat mengkompensasi pasien diabetes yang memutuskan untuk menggunakan kortikosteroid tanpa pengawasan medis atau yang diresepkan oleh dokter yang tidak mengetahui bagaimana menangani situasi ini. Dalam jangka panjang, efek pada metabolisme hati, menyebabkan hipertrigliseridemia dan steatosis, dan pada metabolisme tulang, menyebabkan penurunan matriks tulang, bahkan dapat menyebabkan konsekuensi yang lebih serius. Risiko insufisiensi adrenal setelah penarikan tiba-tiba deksametason atau *Cushing's syndrome* dengan penggunaan terus menerus dan jangka panjang harus menjadi perhatian lebih khusus. Penggunaan kortikosteroid kronis atau dosis tinggi tanpa rekomendasi dari dokter dan pemberian tidak tepat dapat menyebabkan timbulnya diabetes onset baru. Bagi mereka yang sudah didiagnosis menderita diabetes, penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid secara kronis menyebabkan risiko rawat inap 94% lebih tinggi karena adanya komplikasi diabetes. Sehingga, pentingnya untuk tenaga kesehatan khususnya dokter praktisi untuk mengetahui terapi kortikosteroid yang tepat untuk pasien COVID-19 yang disertai komplikasi diabetes, dan pentingnya informasi dan pengetahuan untuk pasien dengan diabetes agar mengkonsumsi kortikosteroid dengan bijak.

Penelitian selanjutnya dari (Brooks et al., 2022) dengan desain *systematic review* artikel diambil dari *PubMed/MEDLINE*, *database Cochrane Library*, *Embase*, dan *Web of Science* dari 2011 hingga Januari 2022. Setelah dilakukan identifikasi dan seleksi diperoleh 33 literatur untuk kelompok non-COVID-19 dan 7 literatur untuk kelompok COVID-19. Pada penelitian ini menyatakan bahwa agen non-insulin menawarkan pilihan pengobatan yang lebih sederhana untuk hiperglikemia yang disebabkan oleh kortikosteroid, terutama untuk pasien tanpa DM yang membutuhkan terapi kortikosteroid jangka panjang. Agen seperti inhibitor dipeptidyl peptidase-4 tidak cukup untuk mengelola hiperglikemia yang disebabkan oleh kortikosteroid pada pasien dengan komorbiditas DM tipe 2, namun metformin dan exenatide mungkin berperan dalam memperbaiki hiperglikemia pada pasien tanpa DM yang menerima kortikosteroid. Hasil dari penelitian ini menunjukkan pada pasien COVID-19 dengan kebutuhan oksigen tambahan atau ventilator mekanik yang mendapatkan terapi deksametason dapat meningkatkan kebutuhan penggunaan terapi untuk hiperglikemia khususnya penggunaan terapi insulin yang meningkat melebihi dosis standar.

(Chen et al., 2022) suatu multicenter kohort retrospektif menilai efektivitas dari terapi kortikosteroid sistemik pada pasien *non-severe* COVID-19. Penelitian ini mengamati terkait penggunaan kortikosteroid sistemik yang meliputi metilprednisolon, deksametason, prednison, prednisolon, hidrokortison, dengan dosis setara dengan 200 mg hidrokortison. Hasil penelitian ini yaitu penggunaan kortikosteroid sistemik dikaitkan dengan risiko perkembangan penyakit derajat *non-severe* menjadi *severe*, semua penyebab kematian, dan rawat inap yang berkepanjangan pada pasien *non-severe* COVID-19. Selain itu, dengan peningkatan dosis kortikosteroid, 5 pasien dengan COVID-19 memiliki peningkatan risiko prognosis buruk dan lama rawat inap yang semakin lama. Meskipun demikian, efek anti-inflamasi kortikosteroid dapat bermanfaat bagi pasien dengan *severe* COVID-19, risiko immunosupresi dan penundaan pembersihan virus pada pasien *non-severe* COVID-19 tidak dapat diabaikan. Sehingga, pada penelitian ini tidak direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik pada pasien nonsevere COVID-19 kecuali benar-benar diperlukan dan diberikan secara hati-hati serta perlu dilakukan pemantauan reaksi obat secara klinis.

Penelitian multicenter kohort retrospektif lainnya oleh (Douin et al., 2022) untuk melihat hubungan antara pemberian kortikosteroid dan gangguan kontrol glikemik pada pasien COVID-19 yang membutuhkan ventilasi mekanis dan/atau oksigenasi membran ekstrakorporeal venovenosa. Terapi kortikosteroid yang diamati pada penelitian ini yaitu steroid yang diterima pasien sebagai setara dengan <320 atau 320 mg metilprednisolon. Hasil dari penelitian ini yaitu bahwa kortikosteroid yang setara metilprednisolon ≥ 320 mg secara independen dikaitkan dengan, rata-rata tambahan lama rawat inap yaitu 4 hari dengan glukosa baik <80 mg/dL atau >180 mg/dL pada pasien COVID-19 derajat kritis yang membutuhkan ventilator mekanik. Sehingga, penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara pemberian kortikosteroid dengan gangguan kontrol glukosa darah pasien COVID-19 derajat kritis dengan ventilator mekanik.

Suatu penelitian *Randomized Clinical Trial* (RCT) oleh (Dastenae et al., 2022) efek dari deksametason dengan metilprednisolon yang diberikan secara intravena pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Dosis yang digunakan pada penelitian ini yaitu deksametason 8 mg/hari dan metilprednisolon 60mg/hari terbagi dalam 2 dosis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa deksametason lebih efektif dalam memperbaiki komplikasi COVID-19 dengan risiko hipokalemia dan hiperglikemia yang lebih rendah. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan pada angka mortalitas, risiko masuk ICU, angka WBC, dan jumlah limfosit saat pulang, tetapi lama tinggal di rumah sakit dan durasi terapi oksigen secara signifikan lebih rendah pada kelompok deksametason dibandingkan kelompok metilprednisolon. Sehingga, dapat disimpulkan pada penelitian ini bahwa penggunaan deksametason lebih direkomendasikan dibandingkan metilprednisolon pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat.

Penelitian selanjutnya dari (Mezzeoui et al. 2021) pada pasien COVID-19 yang masuk ruang perawatan ICU, membandingkan terapi metilprednisolon IV atau oral dengan dosis 1mg/kg dengan deksametason 6 mg/kg/hari. Pada penelitian ini ditemukan hasil bahwa terjadi penurunan angka CRP dan jumlah sel darah putih yang signifikan pada kedua kelompok, dan terutama pada pasien yang mendapatkan terapi deksametason. Namun, pada penggunaan kortikosteroid terdapat efek samping yang dapat menyebabkan komplikasi yaitu hiperglikemia terutama pada pasien dengan komorbiditas diabetes, yang lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi deksametason dibandingkan

metilprednisolon tetapi dapat dikelola secara efektif dengan insulin. Pada komplikasi lain yaitu syok sepsis dan infeksi baru lainnya lebih tinggi pada pasien dengan terapi metilprednisolon namun tidak berbeda signifikan. Sehingga kesimpulan dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kedua obat kortikosteroid (metilprednisolon dan deksametason) yang digunakan untuk pengobatan pasien dengan pneumonia COVID-19 adalah efisien, dan keduanya telah menunjukkan perbaikan klinis dan biologis yang baik terlepas dari tingkat lesi paru. Namun, pasien yang mendapatkan terapi deksametason mengalami evolusi yang baik dengan pengurangan suplementasi oksigen yang signifikan, penggunaan ventilasi invasif yang lebih rendah, dan penurunan mortalitas yang signifikan.

Penelitian *Quasi Experimental* dari (Fatima et al., 2020) membandingkan efektivitas dari intervensi deksametason 8 mg/hari selama 5 hari dengan metilprednisolon 1 mg/kgbb/hari terbagi dalam dua dosis selama 5 hari pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa pada kelompok deksametason lebih meningkatkan kebutuhan pasien yang perlu ditransfer ke ruang ICU, kebutuhan akan ventilator, dan angka kematian dibandingkan dengan kelompok yang menerima metilprednisolon namun tidak signifikan. Begitupun hasil untuk efek samping terhadap hiperglikemia menunjukkan lebih tinggi terjadi pada kelompok deksametason (91%) dibandingkan kelompok metilprednisolon (89,2%). Namun secara keseluruhan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kedua obat deksametason dan metilprednisolon efektif dalam meningkatkan parameter klinis dan biokimia penyakit COVID-19 sedang hingga berat. Pasien dalam kelompok deksametason adalah kelompok usia yang sedikit lebih tua dan memiliki lebih banyak komorbiditas yang sudah ada sebelumnya dan lebih banyak dari pasien ini memerlukan perawatan ICU dibandingkan dengan pasien dalam kelompok metilprednisolon. Namun, perbedaan hasil antara kedua kelompok, dalam hal kematian tidak signifikan secara statistik. Oleh karena itu, kami dapat menyimpulkan bahwa deksametason dan metilprednisolon dosis rendah sama-sama efektif dalam pengelolaan penyakit COVID-19 derajat sedang hingga berat.

(Liu et al., 2021) melakukan penelitian kohort retrospektif mengenai dosis rendah hingga sedang terapi kortikosteroid sistemik pada pasien COVID-19. Terapi kortikosteroid sistemik didefinisikan sebagai penggunaan kortikosteroid (setiap metilprednisolon, prednisolon, deksametason dan/atau hidrokortison), melalui rute oral atau intravena, dan setidaknya satu dosis di rumah sakit. Dosis rendah hingga sedang didefinisikan sebagai metilprednisolon 80 mg per hari atau setara. Dosis tinggi didefinisikan sebagai >80 mg per hari metilprednisolon atau setara. Hasil penelitian ini yaitu angka mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan terapi kortikosteroid dibandingkan dengan pasien tanpa terapi kortikosteroid. Pada pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid sebelum menerima terapi oksigen, menunjukkan dapat menurunkan angka kematian dan *ICU admission*, namun tidak signifikan berbeda. Pada pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid setelah menerima terapi oksigen, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terkait LOS, LOS di ICU, angka mortalitas, maupun *ICU admission*.

Penelitian (Mondal et al., 2021) suatu kohort retrospektif untuk mengetahui kejadian ketoasidosis diabetik onset baru pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan COVID-19 derajat sedang hingga berat yang menerima glukokortikoid parenteral. Glukokortikoid parenteral pada penelitian ini yaitu deksametason dengan dosis 0,1 mg/kgbb selama 6 hari. Hasil penelitian ini yaitu terdapat insidensi ketoasidosis diabetik onset baru yang signifikan setelah pemberian glukokortikoid parenteral pada pasien DM tipe 2 dengan COVID-19, terutama pada pasien dengan BMI <25,56 kg/m², HbA1c% >8,35%, dan kadar IL-6 >50,95 pg/ml saat masuk. Penelitian hampir serupa oleh Rhou dkk., (Rhou dkk., 2022) suatu kohort retrospektif pada pasien COVID-19 tanpa komplikasi diabetes yang mendapatkan terapi deksametason 6mg/hari menunjukkan bahwa setengah dari subjek tanpa diabetes mengalami hiperglikemia pasca pemberian deksametason untuk terapi COVID-19, atau dengan kata lain mengalami diabetes onset baru, kejadian hiperglikemia puncaknya terjadi setelah 7–9 jam. Rata-rata terjadinya hiperglikemia yaitu pada hari kedua setelah pemberian deksametason 6 mg setiap hari. Pada penelitian ini merekomendasikan untuk melakukan skrining rutin untuk diabetes dan pemantauan glukosa darah secara sistematis pada pasien tanpa diagnosis diabetes sebelumnya yang menerima deksametason untuk COVID-19.

(Moreno et al., 2021) yang juga merupakan penelitian kohort retrospektif namun pada penelitian ini untuk melihat angka kematian pada pasien COVID-19 non-kritis yang mendapatkan terapi steroid. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian kortikosteroid di awal perawatan pada pasien COVID-19 dengan kebutuhan oksigen tambahan tanpa ventilasi mekanis invasif menurunkan angka kematian sebesar 8,5%. Penurunan angka kematian ini menurun dengan penundaan dimulainya pengobatan selama rawat inap. Sehingga, pada penelitian ini merekomendasikan pengobatan kortikosteroid dimulai sesegera mungkin pada semua pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dan kebutuhan oksigen tambahan. Penggunaan kortikosteroid di awal hari perawatan pada penelitian ini yaitu terdiri dari 89,7% menerima deksametason, 3,4% menerima metilprednisolon dan 6,9% pasien tidak memiliki data.

Penelitian (Parise et al., 2022) melihat dampak dari terapi COVID-19 pada kejadian hiperglikemia, pada penelitian ini disebutkan beberapa terapi yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pasien baik meningkatkan maupun menurunkan. Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu COVID-19 dapat memperburuk DM dengan hiperglikemia yang tidak terkontrol, dan pasien DM berisiko lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 berat. Kortikosteroid, antivirus, dan vaksinasi telah dilaporkan meningkatkan glukosa darah. Kortikosteroid dalam penelitian ini deksametason dapat meningkatkan glukosa darah dengan mekanisme aksi menghambat berbagai sitokin inflamasi yang mengakibatkan penurunan edema, deposisi fibrin, kebocoran kapiler, dan migrasi sel inflamasi sehingga menekan inflamasi, dan menghambat terjadinya badai sitokin. Sebagai alternatif, beberapa obat biologis, antiinfeksi, dan antiparasit dapat mengurangi glukosa darah. Informasi ini dapat memberikan rekomendasi obat alternatif pada pasien dengan glukosa darah yang tidak terkontrol yang berisiko mengalami komplikasi terkait diabetes.

Penelitian *retrospective case-control* oleh (Rios et al., 2022) melaporkan setelah 14 hari, 68 pasien (38.42%) yang berada dalam fase inflamasi saat datang dan diobati dengan kortikosteroid sebelum desaturasi masih hidup dan tanpa komplikasi. Namun, satu pasien dari empat orang yang sakit kritis dengan desaturasi yang jelas saat datang dan segera dirujuk ke rumah sakit. Pada penelitian ini terapi kortikosteroid yang teramati yaitu meliputi oral prednisolon/prednison, deksametason, budesonide inhalasi. Hasil dari penelitian ini yaitu penggunaan kortikosteroid selama fase paru awal COVID-19 sebelum terjadi desaturasi dapat mencegah perkembangan penyakit, menurunkan risiko komplikasi dan kejadian rawat inap dan kematian.

Selanjutnya penelitian *multicenter cohort retrospective* dari (Tran et al., 2021) mengamati pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan bantuan oksigen dan menerima setidaknya satu dosis kortikosteroid pada 0,8 mg / kg / hari eq. prednison atau 0,4 mg/kg/hari eq. prednison jika digunakan bersama dengan lopinavir eritonavir (kelompok CTC) versus perawatan standar (kelompok tanpa CTC). Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara penggunaan kortikosteroid dan intubasi atau kematian pada populasi luas pasien berusia 18-80 tahun dengan COVID-19 yang dirawat di unit perawatan non intensif. Namun, pemberian kortikosteroid dikaitkan dengan penurunan risiko intubasi atau kematian untuk pasien dengan oksigen 3 L/menit atau kadar protein C-reaktif 100 mg/L pada awal.

Terakhir yaitu penelitian dari (Zamarrón et al., 2023) mengamati terkait dampak dari penggunaan kortikosteroid sistemik terhadap lama rawat inap pasien COVID-19. Sistemik kortikosteroid meliputi deksametason, metilprednisolon, prednison. Hasil dari penelitian ini yaitu terapi dengan kortikosteroid sistemik dikaitkan dengan penurunan LOS pada pasien rawat inap yang didiagnosis dengan COVID-19. Hubungan ini signifikan pada mereka yang diobati dengan deksametason, tetapi tidak untuk metilprednisolon dan prednison. Kesimpulan pada penelitian ini yaitu terapi kortikosteroid, terutama deksametason, dapat mengurangi lama rawat inap pada pasien rawat inap, yang akan berdampak positif pada kapasitas rumah sakit selama pandemi COVID-19.

Penelitian tentang pengaruh terapi kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus masih sangat terbatas. Penelitian *narrative review* ini diperoleh 16 literatur yang memenuhi kriteria dan telah dirangkum dalam tabel 1. Literatur tersebut telah memenuhi kriteria dalam penelitian ini yang membahas terapi kortikosteroid pada pasien COVID-19 terkait pengaruh terhadap luaran klinis maupun efek hiperglikemia yang ditimbulkan.

Penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 memberikan beberapa manfaat yaitu pada semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 pemberian kortikosteroid dikaitkan dengan penurunan LOS (*length of stay*) yang signifikan yang akan berdampak positif pada kapasitas rawat inap rumah sakit. Pada pasien COVID-19 dengan derajat ringan hingga sedang pemberian kortikosteroid diawal admisi secara dini menunjukkan dapat menurunkan angka kematian, mengurangi kebutuhan oksigen dan ICU *admission*. Pada pasien COVID-19 dengan derajat berat pemberian kortikosteroid bermanfaat terkait efek antiinflamasi oleh kortikosteroid, risiko immunosupresi, dan penundaan *clearance* virus. Pada pasien COVID-19 dengan indikasi tambahan oksigen dapat menurunkan risiko kebutuhan intubasi atau angka kematian. Pasien COVID-19 yang dirawat pada ruang ICU pemberian kortikosteroid menunjukkan perbaikan klinis pada pasien dengan pengurangan suplementasi oksigen, penurunan penggunaan ventilasi invasif, dan penurunan angka mortalitas yang signifikan. Sehingga, pemberian kortikosteroid pada pasien COVID-19 dapat memberikan manfaat terkait perbaikan klinis pasien.

Terapi kortikosteroid selain memberikan manfaat pada pasien COVID-19 namun juga terdapat beberapa dampak negatif terkait adanya peningkatan glukosa darah pada pasien. Penggunaan kortikosteroid menyebabkan peningkatan prognosis buruk dan risiko perpanjangan lama rawat inap pada pasien dengan adanya komplikasi diabetes melitus akibat hiperglikemia yang tidak terkontrol dan berisiko lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 derajat berat. Pada pasien derajat ringan hingga kritis tanpa diagnosis diabetes melitus sebelumnya pemberian kortikosteroid dapat menimbulkan peningkatan risiko terjadinya hiperglikemia sehingga terjadi *new onset diabetes*. Puncak terjadinya peningkatan glukosa darah pasien terjadi 7-9 jam setelah pemberian kortikosteroid. Pada pasien dengan riwayat penggunaan obat antidiabetik oral direkomendasikan penggantian terapi menggunakan insulin. Adanya peningkatan kejadian hiperglikemia pada pasien maka dapat meningkatkan kebutuhan insulin melebihi dosis standar pada umumnya, sehingga penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus perlu dilakukan pemantauan berkala terkait glukosa darah dan kondisi klinis pasien untuk menghindari terjadinya prognosis pasien kearah perburukan.

Kortikosteroid dapat meningkatkan glukosa darah dengan mekanisme aksi menghambat berbagai sitokin inflamasi yang mengakibatkan penurunan edema, deposisi fibrin, kebocoran kapiler, dan migrasi sel inflamasi sehingga dapat menekan terjadinya inflamasi, dan menghambat terjadinya badai sitokin. Kortikosteroid yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 meliputi deksametason, metilprednisolon, prednison dan hidrokortison. Namun, pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa penggunaan deksametason lebih efektif dalam memperbaiki komplikasi COVID-19 dengan risiko hiperglikemia lebih rendah, dan secara signifikan pengurangan lama rawat inap dan durasi suplementasi oksigen, dibandingkan kortikosteroid lainnya pada pasien derajat sedang hingga berat. Rekomendasi dosis terapi deksametason yang diberikan pada pasien COVID-19 yaitu 6 mg tiap 24 jam secara intravena.

4. KESIMPULAN

Penelitian *narrative review* ini membuktikan bahwa terapi kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes melitus dapat diberikan mengingat penggunaan kortikosteroid dengan efek anti-inflamasi pada pasien COVID-19 dapat menurunkan angka mortalitas, durasi lama rawat inap, durasi penggunaan suplementasi oksigen, risiko masuk

ICU, dan kebutuhan tambahan ventilasi invasif. Pemberian kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM dapat meningkatkan kejadian hiperglikemia terutama pada pemberian dosis tinggi dan jangka panjang sehingga dapat memperburuk prognosis pasien, menimbulkan diabetes onset baru, dan meningkatkan kebutuhan dosis insulin seiring dengan adanya peningkatan glukosa darah pada pasien. Sehingga, penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas DM perlu dilakukan pemantauan berkala terkait glukosa darah dan kondisi klinis pasien untuk menghindari terjadinya prognosis pasien kearah perburukan. Terapi kortikosteroid yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 yaitu deksametason dengan dosis 6 mg tiap 24 jam secara intravena.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi, A., Jalilian, M., Sarbarzeh, P. A., & Vlaisavljevic, Z. (2020). Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108347>
- Alessi, J., De Oliveira, G. B., Schaan, B. D., & Telo, G. H. (2020). Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1–11. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1186/S13098-020-00583-7>
- Brooks, D., Schulman-Rosenbaum, R., Griff, M., Lester, J., & Low Wang, C. C. (2022). Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia Including Dexamethasone-Associated Hyperglycemia in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 28(11), 1166–1177. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.EPRAC.2022.07.014>
- CDC. (2021). Disease of the Week - COVID-19', Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 22 June 2023, from https://www.cdc.gov/health-topics.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdotw%2F covid-19%2Findex.html
- Ceriello, A. (2020). Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108383>
- Chen, Z., Yin, X., Tan, X., Wang, J., Jiang, N., Tian, M., ... Gong, Y. (2022). Effectiveness of Systemic Corticosteroids Therapy for Nonsevere Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Longitudinal Cohort Study. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 25(5), 709–716. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2021.12.013>
- Dastanae, Z. H., Bahadori, A., Dehghani, M., Asadi-Samani, M., Izadi, I., & Shahraki, H. R. (2022). Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 122, 659–664. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2022.07.019>
- Deng, F., Gao, D., Ma, X., Guo, Y., Wang, R., Jiang, W., & Gong, S. (2021). Corticosteroids in diabetes patients infected with COVID-19. *Irish Journal of Medical Science*, 190(1), 29–31. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1007/S11845-020-02287-3>
- DINKES DIY. (2022). Yogyakarta Tanggap COVID-19', Informasi Covid-19 Daerah Istimewa Yogyakarta. Retrieved 22 June 2023, from <https://corona.jogjapro.go.id/index.php/map>
- Douin, D. J., Krause, M., Williams, C., Tanabe, K., Fernandez-Bustamante, A., Quaye, A. N., ... Bartels, K. (2022). Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(1), 32–40. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
- El mezeou, S., El aidouni, G., Merbouh, M., El Kaouini, A., Aftiss, F. Z., berrichi, S., ... Housni, B. (2021). Dexamethasone or methylprednisolone therapy in covid-19 pneumonia: A retrospective and comparative study of 513 cases. *Annals of Medicine and Surgery (2012)*, 70. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2021.102858>
- Elamari, S., Motaib, I., Zbiri, S., Elaidou, K., Chadli, A., & Elkettani, C. (2020). Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *Pan African Medical Journal*, 37. Retrieved from <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.32.25192>
- Fatima, S. A., Asif, M., Khan, K. A., Siddique, N., & Khan, A. Z. (2020). Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Annals of Medicine and Surgery (2012)*, 60, 413–416. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2020.11.027>
- Hodgens, A., & Sharman, T. (2023). Corticosteroids - PubMed. Retrieved 22 June 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119499/>
- Hwang, J. L., & Weiss, R. E. (2014). Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(2), 96–102. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
- Karyono, D. R., & Wicaksana, A. L. (2020). Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), 77. Retrieved from <https://doi.org/10.22146/jcoemph.57325>
- Lancet. (2023). Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Retrieved 22 June 2023 from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00510-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00510-X)
- Lee, M. H., Wong, C., Ng, C. H., Yuen, D. C. W., Lim, A. Y. L., & Khoo, C. M. (2021). Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(1), 287–289. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/dom.14184>
- Liu, Z., Li, X., Fan, G., Zhou, F., Wang, Y., Huang, L., ... Cao, B. (2021). Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 112–117. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.09.045>

- Mondal, S., DasGupta, R., Lodh, M., Gorai, R., Choudhury, B., Hazra, A. K., & Ganguly, A. (2021). Predictors of new-onset diabetic ketoacidosis in patients with moderate to severe COVID-19 receiving parenteral glucocorticoids: A prospective single-centre study among Indian type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr*, 15(3), 795–801. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2021.03.022>
- Moreno, A., Vargas, C., Azocar, F., Villarroel, F., Cofré, M., Oppliger, H., ... Zamora, F. (2021). Steroids and mortality in non-critically ill COVID-19 patients: a propensity score-weighted study in a Chilean cohort. *International Journal of Infectious Diseases*, 112, 124–129. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.038>
- Nassar, M., Daoud, A., Nso, N., Medina, L., Ghernautan, V., Bhangoo, H., ... Misra, A. (2021). Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(6). Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2021.102268>
- NIH. (2022). COVID-19 Treatment Guidelines. Retrieved 22 June 2023, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Parise, R., Deruiter, J., Ren, J., Govindarajulu, M., Ramesh, S., Nadar, R. M., ... Dhanasekaran, M. (2022). Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>, 19(2). Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>
- Patel, V. K., Shirbhate, E., Patel, P., Veerasamy, R., Sharma, P. C., & Rajak, H. (2021). Corticosteroids for treatment of COVID-19: effect, evidence, expectation and extent. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1), undefined-undefined. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1186/S43088-021-00165-0>
- Rhou, Y. J. J., Hor, A., Wang, M., Wu, Y.-F., Jose, S., Chipps, D. R., & Cheung, N. W. (2022). Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 194, 110151. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110151>
- Rios, S. S., Chen, A. C. R., Chen, J. R., de Resende, C. N., & Júnior, E. A. (2022). Coronavirus 2019 disease: Are corticosteroids the key treatment? A retrospective case-control study in Brazil. *Annals of Medicine & Surgery*, 82. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104746>
- Roncon, L., Zuin, M., Rigatelli, G., & Zuliani, G. (2020). Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 127. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2020.104354>
- Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., ... Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.17023>
- Tran, V. T., Mahévas, M., Bani-Sadr, F., Robineau, O., Perpoint, T., Perrodeau, E., ... Lescure, F. X. (2021). Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 603–610. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.11.035>
- Wang, Z., Du, Z., & Zhu, F. (2020). Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108214. Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108214>
- WHO. (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Retrieved 22 June 2023, from <https://covid19.who.int/>
- Zamarrón, E., Carpio, C., Villamañán, E., Álvarez-Sala, R., Borobia, A. M., Gómez-Carrera, L., ... Prados, M. C. (2023). Impact of systemic corticosteroids on length of hospitalization among patients with COVID-19. *Farmacia Hospitalaria : Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 47(2). Retrieved 22 June 2023 from <https://doi.org/10.1016/J.FARMA.2023.02.001>