

# Tantangan Diagnosis Dan Tatalaksana *Glucocorticoid Withdrawal Syndrome* Dengan Diagnosis Banding Sindrom Cushing : Sebuah Laporan Kasus

Made Adikosha Pranata<sup>1</sup>, Wira Gotera<sup>2</sup>, Ida Bagus Aditya Nugraha<sup>3\*</sup>, Karlina Isabella<sup>3</sup>,  
Ni Made Dwi Adnyani<sup>3</sup>, Ni Wayan Meindra Wirtayani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RS Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>. Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RS Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>3</sup>. Program Studi Sub Spesialis Penyakit Dalam, Peminatan Endokrinologi, Metabolisme, dan Diabetes, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RS Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

Email: [ibadityanugraha@gmail.com](mailto:ibadityanugraha@gmail.com)

## Abstract

Glucocorticoid withdrawal syndrome (GWS) presents a significant diagnostic and therapeutic challenge due to overlapping clinical features with Cushing's syndrome. We report the case of a 52-year-old man who presented with severe joint pain, swelling, myalgia, anorexia, nausea, and notable clinical features including moon face, central obesity, and violaceous striae, suggestive of chronic glucocorticoid exposure. His medical history revealed long-term, unsupervised glucocorticoid use through over-the-counter analgesics. Laboratory investigations demonstrated progressive leukocytosis, marked neutrophilia, elevated procalcitonin levels indicative of systemic infection, significant electrolyte disturbances (hyponatremia, hypokalemia), impaired glucose metabolism, and moderate renal dysfunction. Cardiac evaluation revealed atrial fibrillation with rapid ventricular response, congestive heart failure, and left ventricular hypertrophy, consistent with chronic glucocorticoid exposure complications. Initial basal cortisol testing showed normal-low levels, necessitating further confirmation through ACTH stimulation testing to differentiate between glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and endogenous hypercortisolism. Management strategies included carefully tapered intravenous glucocorticoids transitioning to oral methylprednisolone, intensive insulin therapy for glycemic control, aggressive treatment of infection, and meticulous fluid-electrolyte management, resulting in clinical and biochemical improvement. The complexity of this case underscores the necessity for a thorough, multidisciplinary approach involving endocrinologists, cardiologists, internists, and nutritionists to ensure optimal management of GWS, prevent adrenal crises, and mitigate long-term cardiovascular and metabolic complications.

**Keywords:** Adrenal insufficiency, Cushing's syndrome, Glucocorticoid withdrawal syndrome

## Pendahuluan

Penggunaan glukokortikoid secara luas dalam praktik klinis telah merevolusi penatalaksanaan berbagai penyakit inflamasi, alergi, dan autoimun karena efek antiinflamasi serta immunosupresifnya yang kuat. Namun demikian, penyalahgunaan atau penggunaan tidak terkontrol, terutama pada sediaan obat bebas (*over-the-counter/OTC*) yang mengandung steroid, menimbulkan permasalahan serius di masyarakat. Fenomena '*steroid hidden use*' dalam obat analgesik, jamu, atau sediaan kombinasi non-resep telah menjadi isu kesehatan masyarakat yang semakin mengkhawatirkan, khususnya di negara berkembang termasuk Indonesia.<sup>1,2,3</sup> Obat-obat ini sering kali dikonsumsi secara kronis tanpa pengawasan medis, menyebabkan paparan glukokortikoid sistemik tersembunyi yang berujung pada komplikasi metabolik, immunosupresi, serta supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA).<sup>4,5</sup>

Supresi aksis HHA akibat penggunaan glukokortikoid kronik merupakan penyebab tersering dari insufisiensi adrenal sekunder di praktik klinis modern.<sup>4,6</sup> Insufisiensi adrenal sekunder disebabkan oleh gangguan fungsi aksis HHA akibat terapi glukokortikoid jangka panjang baik secara oral maupun non-oral seperti inhalasi, topikal, atau injeksi. Penurunan stimulasi ACTH akibat umpan balik negatif kortisol eksogen menyebabkan atrofi korteks adrenal dan berkurangnya kemampuan tubuh untuk memproduksi kortisol endogen secara fisiologis.<sup>5,7</sup> Penilaian kadar kortisol basal merupakan langkah awal penting dalam menilai fungsi aksis HHA. Nilai ambang diagnostik dapat dikelompokkan sebagai berikut: kadar kortisol <5 µg/dL (138 nmol/L), menunjukkan insufisiensi adrenal yang bermakna secara klinis, memerlukan terapi pengganti segera.. Lalu kadar 5–12 µg/dL (138–331 nmol/L) merupakan zona abu-abu

yang membutuhkan pemeriksaan fungsional tambahan. Kadar kortisol >12–15 µg/dL (331–414 nmol/L) menunjukkan fungsi HHA yang adekuat dengan risiko insufisiensi rendah.<sup>8,9,10</sup> Waktu pengambilan sampel kortisol sangat menentukan interpretasi hasil. Pemeriksaan ideal dilakukan pada pagi hari (sekitar pukul 07.00–09.00), saat sekresi kortisol berada pada puncaknya secara fisiologis.<sup>11</sup> Pemeriksaan harus diambil sebelum pemberian dosis glukokortikoid harian, karena paparan eksogen dapat menekan kadar kortisol endogen dan menghasilkan hasil negatif palsu. Bila pasien masih dalam terapi glukokortikoid, maka konversi sementara ke hidrokortison (yang memiliki waktu paruh singkat dan efek HPA-suppressing minimal) selama 24-48 jam dapat dilakukan sebelum uji fungsi. Setelah itu, periode *washout* selama 12–24 jam sebelum pengambilan sampel pagi hari dianjurkan agar kadar endogen dapat terukur secara akurat tanpa interferensi obat.<sup>9,12</sup>

Pada pasien dengan kadar kortisol basal berada di zona abu-abu atau masih simptomatik setelah penurunan dosis, tes stimulasi ACTH singkat (*short synacthen test*, SST) menjadi pemeriksaan wajib. Tes ini sebaiknya dilakukan setelah pasien stabil secara klinis, tanpa terapi glukokortikoid dosis tinggi dalam 24 jam terakhir, untuk menghindari hasil yang bias akibat saturasi reseptor glukokortikoid.<sup>9</sup> Kondisi infeksi berat atau sepsis menambah kompleksitas interpretasi, karena aktivasi sistem imun dapat merubah regulasi aksis HHA dan menyebabkan *critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)*. Dalam keadaan ini, kadar kortisol basal bisa tampak tinggi secara absolut tetapi tidak adekuat secara fisiologis terhadap derajat stres. Oleh karena itu, hasil tes tunggal tidak dapat berdiri sendiri, integrasi antara kadar kortisol dinamis, kondisi klinis pasien, dan status komorbid menjadi kunci interpretasi yang tepat.<sup>10</sup>

Lebih lanjut, penghentian mendadak glukokortikoid pada individu yang sebelumnya mengalami paparan kronik, baik dari terapi medis jangka panjang maupun konsumsi sediaan non-resep yang mengandung steroid, dapat memicu *Glucocorticoid Withdrawal Syndrome* (GWS).<sup>6,13</sup> GWS adalah manifestasi klinis yang muncul ketika terapi glukokortikoid dihentikan secara mendadak atau dosisnya dikurangi secara cepat, dimana pasien menunjukkan gejala-gejala mirip insufisiensi adrenal, walaupun sering kali tetap menerima terapi pengganti glukokortikoid. Sindrom ini muncul karena perubahan mendadak dari kondisi hiperfungsi adrenal yang kronis menuju defisiensi kortisol relatif, yang berhubungan dengan berbagai gejala fisik maupun psikologis seperti mialgia, kelemahan otot, kelelahan, anoreksia, mual, perubahan mood hingga depresi. Diagnosis GWS sering kali menjadi tantangan tersendiri bagi klinisi karena tumpang tindih gejala dengan insufisiensi adrenal maupun kekambuhan sindrom Cushing, sehingga membutuhkan pendekatan diagnosis yang hati-hati dengan mempertimbangkan aspek klinis dan biokimiawi secara bersamaan.<sup>14</sup>

Dalam konteks masyarakat, rendahnya kesadaran akan bahaya penggunaan steroid tersembunyi, mudahnya akses terhadap obat non-resep yang tidak terdaftar dengan jelas kandungannya, serta kurangnya pengawasan *farmakovigilans* memperburuk risiko ini. Oleh karena itu, kasus GWS yang timbul akibat penggunaan analgesik OTC bercampur steroid perlu menjadi peringatan terhadap risiko publik yang sering terabaikan, serta menjadi dasar untuk meningkatkan edukasi masyarakat dan regulasi obat bebas.<sup>1,2</sup>

Sindrom Cushing sendiri merupakan kondisi klinis yang ditandai oleh peningkatan produksi kortisol secara kronis, yang dapat diakibatkan oleh tumor pituitari (penyakit Cushing) atau tumor ektojik penghasil

ACTH, serta penyakit nodular adrenal unilateral atau bilateral yang independen dari ACTH. Gambaran klinis khas dari sindrom ini meliputi obesitas sentral, wajah bulan (*moon face*), striae violacea, hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, serta gangguan neurokognitif dan neuropsikiatrik. Pada tahap lanjut, sindrom Cushing dapat menyebabkan komplikasi katabolik serius seperti osteoporosis, fraktur patologis, dan miopati kronis yang dapat memperburuk kualitas hidup pasien secara signifikan.<sup>12</sup>

Deteksi dan pengelolaan GWS serta insufisiensi adrenal yang diinduksi glukokortikoid penting untuk mencegah komplikasi serius yang berpotensi mengancam jiwa. Pendekatan diagnostik yang teliti termasuk evaluasi fungsi aksis HHA menggunakan tes stimulasi ACTH singkat (*short synacthen test*), serta penilaian kadar kortisol basal maupun stimulasi menjadi kunci dalam diagnosis pasti kondisi ini.<sup>13,14</sup> Namun, batas nilai biokimia yang “abu-abu” dan variabilitas respons HHA membuat keputusan klinis tetap menantang, terutama pada pasien dengan infeksi sistemik, stres berat, atau komorbid kardiovaskular. Manajemen yang tepat meliputi penggantian glukokortikoid secara bertahap dan monitoring klinis yang ketat selama proses penurunan dosis glukokortikoid, disertai edukasi yang baik kepada pasien terkait gejala-gejala GWS serta insufisiensi adrenal yang harus segera diwaspadai untuk mendapatkan penanganan tepat waktu.<sup>10,14,15,16,17</sup>

Meskipun GWS dan sindrom Cushing memiliki patofisiologi yang berlawanan, keduanya dapat menimbulkan manifestasi klinis yang tumpang tindih, terutama pada pasien dengan infeksi sistemik, stres berat, atau komorbid kardiovaskular. Hingga kini, belum terdapat algoritme praktis yang disepakati secara luas untuk membedakan GWS dari relaps sindrom Cushing, khususnya pada pasien dengan kondisi kritis atau komorbid metabolik dan kardiovaskular.

Kesenjangan pengetahuan ini berdampak langsung terhadap pengambilan keputusan diagnostik dan tata laksana, khususnya dalam menentukan kebutuhan antara terapi pengganti kortikosteroid dibandingkan dengan penanganan kekambuhan hiperkortisolisme. Oleh karena itu dalam laporan kasus ini, kami akan mendiskusikan secara mendalam tantangan dalam diagnosis dan tatalaksana pasien dengan *Glucocorticoid withdrawal syndrome* (GWS) disertai diagnosis banding sindrom Cushing, berdasarkan manifestasi klinis, temuan laboratorium dan respons terapi pasien, guna memberikan wawasan tambahan tentang pendekatan yang optimal dalam mengelola kondisi yang kompleks ini, serta memperkuat urgensi pengawasan terhadap penggunaan glukokortikoid di masyarakat.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 52 tahun datang dengan keluhan utama nyeri pada kedua kaki disertai bengkak dan kemerahan. Pasien juga mengeluhkan mual dan penurunan nafsu makan yang signifikan. Keluhan ini didahului oleh nyeri sendi pada bahu, tangan, dan kedua kaki yang disertai bengkak selama 2 minggu terakhir. Pasien juga mengeluhkan BAK sedikit dalam 1 minggu terakhir dengan urin berwarna pekat. Riwayat perjalanan penyakit mengungkapkan bahwa pasien sebelumnya dirujuk dari RS Balimed dengan diagnosis awal GEA, septic encephalopathy, atrial fibrillation (AF), dan gagal jantung kongestif (ADHF). Pasien melaporkan mengalami BAB cair lebih dari lima kali sehari sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit tanpa lendir maupun darah. Pasien sempat mengonsumsi ramuan non medis selama dua hari, disusul dengan demam sejak 2 hari sebelum MRS yang sempat menurun setelah pemberian paracetamol, namun kemudian naik kembali. Pembengkakan pada kaki dialami pasien sejak tiga minggu sebelumnya, dengan konsumsi makanan yang awalnya normal tetapi menurun sejak mengalami diare.

Pasien juga mengalami AF dengan rapid ventricular response (AF RVR) saat berada di RS Balimed dan mendapat terapi digoxin IV dari dokter spesialis jantung.

Riwayat penyakit sebelumnya mencakup riwayat panjang penyakit asam urat yang kambuh-kambuhan dengan konsumsi obat anti nyeri yang dibeli sendiri tanpa resep dokter, mencapai 3-4 kali per minggu. Pasien juga melaporkan adanya tonjolan berwarna kekuningan keras pada sendi kaki dan tangan dengan keterbatasan gerak. Dalam beberapa bulan terakhir, pasien menyadari adanya pembesaran perut, wajah bengkak (*moon face*), serta striae keunguan pada perut disertai gatal di seluruh tubuh yang menjadi merah setelah penggunaan racikan minyak kelapa dan akhirnya menghitam. Pasien juga mengalami bengkak dan kemerahan pada kaki kiri dengan nyeri hebat dan demam, hingga kesulitan berdiri sekitar 1 minggu sebelum dirujuk. Keluhan ini disertai diare hingga pasien menjadi lemas, ditambah dengan luka kemerahan pada bokong sekitar dua hari sebelumnya. Riwayat penyakit dahulu mencatat hipertensi dan penyakit jantung.

Pada pemeriksaan fisik, kondisi umum pasien sakit sedang, dengan kesadaran *composmentis*. Tekanan darah berkisar 110-158/80-94 mmHg, frekuensi nadi 68-150 kali per menit irregular, frekuensi napas 18-24 kali per menit, suhu berkisar 36.1-37°C, dan saturasi oksigen 90-98% dengan oksigen tambahan maupun udara bebas. Wajah pasien menunjukkan tanda *moon face*. Pemeriksaan thoraks menemukan bunyi jantung tunggal S1S2 tanpa murmur, bunyi napas vesikuler normal tanpa ronki maupun wheezing. Abdomen tidak distensi, bising usus meningkat tanpa nyeri tekan, ditemukan striae positif. Pemeriksaan ekstremitas menunjukkan akral hangat, edema minimal, serta kulit kering kemerahan terutama pada lengan kanan-kiri atas, hiperemis pada cruris dextra dengan luka dan dekubitus derajat II pada bokong tanpa pus maupun perdarahan.

Pemeriksaan penunjang pada pasien ini dilakukan secara serial selama perawatan untuk evaluasi kondisi klinis dan respons terapi. Pemeriksaan laboratorium saat awal MRS menunjukkan adanya leukositosis dengan hitung leukosit (WBC) 16,66 ribu/uL, dominan neutrofil sebanyak 15,80 ribu/uL, limfosit rendah sebanyak 0,42 ribu/uL, hemoglobin (Hb) 11,10 g/dL, hematokrit (Hct) 34,90%, dan trombosit dalam batas normal 337 ribu/uL. Pemeriksaan ulang 3 hari berikutnya menunjukkan peningkatan leukosit menjadi 19,26 ribu/uL dengan neutrofil meningkat menjadi 16,64 ribu/uL, limfosit sedikit naik ke 1,41 ribu/uL, Hb menurun menjadi 10,60 g/dL, Hct 33,20%, dan trombosit turun menjadi 253 ribu/uL. Hasil pemeriksaan 3 hari berikutnya, leukosit bertahan tinggi (19,2 ribu/uL) dengan neutrofil 16,68 ribu/uL, limfosit 1,53 ribu/uL, Hb menurun lagi menjadi 10,3 g/dL, dan trombosit meningkat signifikan menjadi 439 ribu/uL. Selanjutnya, pada pemeriksaan 4 hari berikutnya, leukosit semakin meningkat menjadi 21,87 ribu/uL, neutrofil mendominasi sebesar 18,88 ribu/uL, limfosit naik menjadi 1,95 ribu/uL, Hb kembali menurun hingga 10,20 g/dL, Hct menjadi 32,30%, dan trombosit meningkat drastis menjadi 774 ribu/uL, menggambarkan respons inflamasi aktif.

Evaluasi fungsi ginjal selama perawatan memperlihatkan gangguan fungsi ginjal ringan hingga sedang. Kreatinin awal MRS tercatat 1,66 mg/dL dengan e-LFG 46,68 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, dan BUN 22,8 mg/dL. Pada 3 hari berikutnya, nilai kreatinin mengalami perbaikan menjadi 0,97 mg/dL, e-LFG naik signifikan ke 89,38 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, dan BUN turun menjadi 9,7 mg/dL. Namun, pemeriksaan ulang 4 hari berikutnya, terjadi peningkatan kembali nilai kreatinin menjadi 1,16 mg/dL, e-LFG turun ke 72,00 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, dengan BUN meningkat menjadi 33,9 mg/dL,

menggambarkan fluktuasi fungsi ginjal terkait status cairan dan inflamasi pasien.

Pasien juga mengalami gangguan elektrolit berupa hiponatremia dengan natrium serum terendah pada 3 hari setelah awal MRS sebanyak 128 mmol/L dari sebelumnya 133 mmol/L, serta kalium serum mengalami penurunan signifikan dari awalnya 3,80 mmol/L pada saat awal MRS menjadi 3,05 mmol/L pada 3 hari setelah MRS, dan bahkan mencapai titik terendah yaitu 3,01 mmol/L pada 5 hari setelah MRS sebelum kembali naik perlahan menjadi 3,48 mmol/L setelah diberikan terapi. Hal ini menunjukkan gangguan keseimbangan elektrolit akibat kondisi klinis pasien yang kompleks.

Penanda inflamasi berupa prokalsitonin yang sangat tinggi ditemukan sejak awal perawatan yaitu 19,21 ng/mL dan semakin meningkat menjadi 27,59 ng/mL pada 6 hari setelah MRS, menunjukkan infeksi bakteri yang signifikan. Namun, setelah terapi adekuat, procalcitonin menurun signifikan menjadi 3,63 ng/mL pada 10 hari setelah MRS, menandakan respons positif terhadap terapi antibiotik dan perbaikan kondisi infeksi sepsis.

Pemeriksaan HbA1c pada awal MRS sebesar 6,9% menunjukkan kontrol glukosa yang tidak optimal namun belum mencapai ambang diabetes definitif. Pemeriksaan glukosa darah serial selama perawatan menunjukkan fluktuasi, dengan kadar glukosa darah bervariasi dari nilai hipoglikemia 67 mg/dL hingga nilai hiperglikemia tertinggi 226 mg/dL. Hasil analisa gas darah menunjukkan alkalosis metabolik ringan dengan pH 7,48, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27,6 mmol/L, BEecf 4,1 mmol/L, pCO<sub>2</sub> 37 mmHg, pO<sub>2</sub> 54 mmHg, dan saturasi oksigen 90%.

Pemeriksaan urinalisis pada awal MRS menemukan proteinuria ringan (1+), jumlah bakteri sangat tinggi (71,50), eritrosit dan

leukosit sedimen minimal, dan berat jenis urin 1,013, tanpa glukosuria, ketonuria, atau hematuria. Pemeriksaan tinja pada hari yang sama menunjukkan hasil negatif untuk darah, leukosit minimal (0-1), tanpa ditemukan amoeba, telur cacing, maupun organisme patogen lain. Kultur darah keluar hasil setelah perawatan hari ke 3 ditemukan kontaminasi *Staphylococcus coagulase* negatif, yang dianggap sebagai flora normal kulit, sehingga tidak diperlukan terapi antibiotik tambahan.

Radiografi thoraks saat awal MRS memperlihatkan kardiomegali dengan Cardiothoracic Ratio (CTR) 64%, disertai efusi pleura kiri minimal dan tanda spondylosis thoracalis, serta elongasi aorta dengan kalsifikasi (aortosclerosis). Elektrokardiografi (EKG) pada tanggal yang sama menunjukkan atrial fibrilasi dengan respons ventrikel cepat (AF RVR), frekuensi hingga 150 bpm tanpa perubahan segmen ST-T yang bermakna. Evaluasi ekokardiografi bedside menunjukkan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri (EF 46%), hipertrofi ventrikel kiri konsentris, mild mitral dan pulmonal regurgitasi, peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, dilatasi atrium kiri dan kanan, serta terdapat abnormalitas gerakan dinding (RWMA) pada beberapa segmen miokard.

Pemeriksaan mikrobiologi tambahan menggunakan KOH pada plantar pedis dekstra menunjukkan adanya infeksi jamur berupa hifa panjang berseptata, mengindikasikan tinea pedis bilateral. Keseluruhan temuan penunjang ini menggambarkan kompleksitas kondisi pasien yang melibatkan gangguan infeksi, inflamasi kronis, gangguan metabolik, dan kelainan jantung struktural serta fungsi ventrikel yang membutuhkan pendekatan multidisiplin dalam tatalaksana.

Diagnosis yang ditegakkan pada pasien ini meliputi sepsis akibat selulitis pada brachii sinistra dan cruris dextra, *Glucocortikoid*

*withdrawal syndrome* atau sindrom Cushing, gastroenteritis akut (GEA) etiologi viral atau bakteri dengan dehidrasi sedang, *acute on chronic gout arthritis*, ulkus dekubitus derajat II, hipoalbuminemia akibat inflamasi kronis, gagal jantung kongestif (CHF) dengan kecurigaan penyakit jantung koroner (CAD) dan *hypertensive heart disease* (HHD), AF dengan frekuensi terkontrol, diabetes tipe lain, tinea pedis, serta dislipidemia berupa hipertrigliseridemia.

Penatalaksanaan pasien selama perawatan intensif dilakukan secara komprehensif, pasien mendapatkan terapi cairan secara intravena berupa Dextrose 5% dengan laju tetesan disesuaikan kondisi klinis, disertai pengawasan ketat terhadap kadar glukosa darah. Terapi nutrisi diatur dengan pemberian diet sebanyak 1900 kkal per hari, yang bertujuan memenuhi kebutuhan nutrisi dasar dan membantu mempercepat pemulihan pasien dari kondisi inflamasi kronis dan hipoalbuminemia. Terapi farmakologi dilakukan bertahap sesuai kondisi klinis pasien, mengingat kecurigaan terhadap *Glucocortikoid withdrawal syndrome* ataupun Sindrom Cushing. Pasien diberikan metilprednisolon 8 mg intravena setiap 12 jam selama tiga hari dari awal MRS. Terapi ini kemudian dievaluasi secara klinis dan enam hari berikutnya diganti menjadi Hidrokortison 50 mg intravena setiap 12 jam selama lima hari, kemudian kembali ke Metilprednisolon oral dengan dosis 6 mg tiap 12 jam yang direncanakan selama dua minggu, dan selanjutnya dilakukan tapering off setiap dua minggu untuk menghindari efek withdrawal dan memastikan kestabilan hormon adrenal pasien. Terapi terkait glukosa darah dengan pemberian insulin. Pada awalnya, pasien tidak menerima insulin hingga ditemukan adanya peningkatan kadar glukosa darah secara progresif dengan glukosa darah sewaktu mencapai angka di atas 200 mg/dL pada 6 hari setelah MRS. Pasien mulai mendapatkan terapi insulin basal Glargine dengan dosis awal 6 unit subkutan setiap 24

jam, disertai insulin prandial Apidra 3 unit subkutan diberikan 10 menit sebelum makan utama. Setelah evaluasi 2 hari, dosis insulin Glargine ditingkatkan menjadi 10 unit per hari subkutan dan Apidra menjadi 4 unit sebelum makan, berdasarkan monitoring glukosa darah harian yang menunjukkan peningkatan menjadi 161 hingga 226 mg/dL di pagi dan malam hari. Dalam hal pengendalian infeksi, terapi suportif diberikan secara kontinu melalui evaluasi laboratorium *procalcitonin* yang menjadi acuan utama. Seiring dengan intervensi yang dilakukan, nilai *procalcitonin* berhasil turun secara signifikan menjadi 3,63 ng/mL setelah 10 hari setelah MRS, menunjukkan respons positif terhadap terapi sepsis akibat selulitis brachii sinistra dan kruris dekstra. Monitoring intensif selama perawatan juga mencakup evaluasi tanda vital secara rutin setiap hari, meliputi tekanan darah yang fluktuatif tetapi secara umum terkontrol, denyut nadi yang awalnya tinggi hingga 150 bpm dengan AF RVR, dan kemudian berhasil dikendalikan menjadi sekitar 68-92 bpm dengan irregularitas yang lebih stabil. Pemantauan pernapasan pasien secara umum menunjukkan perbaikan dengan saturasi oksigen mampu dipertahankan antara 95%-98% baik dengan bantuan oksigen maupun tanpa oksigen tambahan pada akhir masa perawatan. Selain itu, monitoring yang ketat juga dilakukan terhadap kondisi luka pasien seperti selulitis dan ulkus decubitus. Evaluasi luka dilakukan setiap hari dengan perhatian khusus pada perbaikan tanda inflamasi lokal seperti kemerahan, hangat, nyeri, maupun adanya pus. Pasien menunjukkan respons baik ditandai dengan penurunan keluhan nyeri dan kemerahan meskipun belum sepenuhnya menghilang hingga akhir masa perawatan. Sebagai bagian dari rencana jangka panjang setelah pasien pulang, pengelolaan terapi dilanjutkan secara poliklinik dengan instruksi khusus untuk kontrol rutin di poli Endokrin guna evaluasi lebih lanjut terhadap terapi steroid dan manajemen diabetes, serta kontrol kardiovaskular untuk mengevaluasi

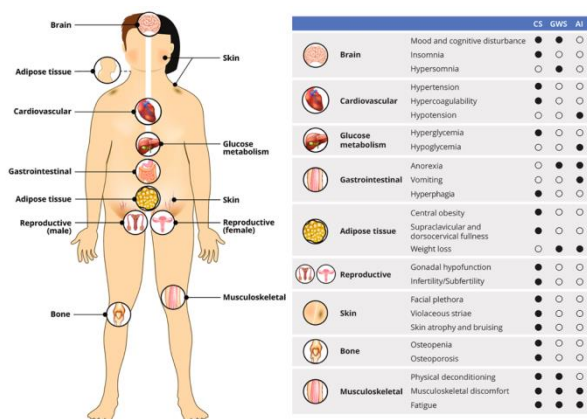
progresivitas dari kondisi gagal jantung dan AF yang ditemukan pada pasien. Terapi rumatan yang dibawa pulang terdiri dari Metilprednisolon oral dengan tapering off, insulin Glargine 10 unit/hari, insulin Apidra 4 unit sebelum makan utama, disertai edukasi ketat mengenai pemantauan mandiri terhadap gula darah di rumah untuk mencegah komplikasi jangka panjang. Monitoring dan evaluasi klinis secara berkala ini diharapkan mampu mempertahankan kondisi stabil dan mencegah eksaserbasi penyakit di masa depan.

## PEMBAHASAN

Pasien dalam ilustrasi kasus ini, pasien laki-laki berusia 52 tahun menunjukkan manifestasi klinis yang tumpang tindih antara GWS dan sindrom Cushing, yaitu adanya *moon face*, obesitas sentral, striae violacea, serta gangguan metabolik seperti hiperglikemia, dislipidemia, hipertensi, dan insufisiensi ginjal. Sindrom Cushing ditandai oleh hiperkortisolemia kronis yang menyebabkan efek katabolik luas pada jaringan tubuh, mengakibatkan obesitas sentral, redistribusi lemak, atrofi otot, striae kulit yang khas, hipertensi, diabetes melitus tipe 2, serta osteoporosis yang disebabkan oleh gangguan metabolisme tulang akibat kortisol yang berlebihan. Efek jangka panjang glukokortikoid juga secara langsung terkait dengan disfungsi endotel vaskular dan peningkatan risiko kardiovaskular, yang relevan dengan kelainan jantung seperti dilatasi atrium dan ventrikel, hipertrofi konsentrik, serta penurunan fungsi ventrikel kiri. Dalam konteks kasus ini, adanya gangguan inflamasi kronis seperti artritis gout dan selulitis yang berulang menambah kompleksitas dalam diagnosis banding. Inflamasi kronis diketahui secara signifikan memperparah gangguan pada aksis HHA melalui produksi sitokin proinflamasi yang dapat mempengaruhi sensitivitas adrenal terhadap ACTH dan produksi kortisol. Respons inflamasi yang sangat aktif terlihat dari leukositosis progresif, peningkatan

trombosit, dan kadar procalcitonin yang tinggi, juga sejalan dengan kondisi inflamasi berat yang memerlukan pengelolaan khusus dan pendekatan multidisiplin.<sup>18,19</sup>

Lebih lanjut, laporan kasus ini memperlihatkan pentingnya evaluasi menyeluruh terhadap parameter diagnostik dalam membedakan sindrom Cushing dan GWS, seperti kadar kortisol basal maupun setelah stimulasi ACTH. Pengukuran kortisol pagi pada pasien ini menunjukkan hasil normal pada saat evaluasi, yang mendukung diagnosis insufisiensi adrenal relatif akibat penggunaan glukokortikoid eksogen yang kronis, bukan sindrom Cushing yang aktif secara endogen. Namun, tetap perlu dipahami bahwa kadar kortisol tunggal mungkin tidak mencerminkan kapasitas adrenal yang sebenarnya, sehingga diperlukan evaluasi lanjutan dengan tes stimulasi ACTH yang merupakan gold standard dalam menentukan status aksis adrenal secara definitif.<sup>16</sup>



**Gambar 1.** Gambaran Klinis Tumpang Tindih antara Sindrom Cushing, *Glucocorticoid Withdrawal Syndrome* (GWS), dan Insufisiensi Adrenal.<sup>14</sup>

Gambar 1 memberikan gambaran mengenai fitur klinis yang tumpang tindih antara sindrom Cushing, *Glucocorticoid withdrawal syndrome* (GWS), dan insufisiensi adrenal, serta distribusi organ yang terlibat. Pada spektrum klinis yang luas ini, terlihat bahwa gejala-gejala seperti gangguan mood dan kognitif, kelelahan, nyeri otot, dan dekonidisi fisik merupakan keluhan umum yang dapat ditemukan pada

ketiga kondisi. Sindrom Cushing ditandai dengan dominasi efek hiperkortisolisme seperti hipertensi, hiperglikemia, obesitas sentral, striae violacea, dan hipogonadisme, yang mencerminkan efek katabolik dari kortisol berlebih terhadap sistem metabolik, kardiovaskular, muskuloskeletal, dan reproduksi. Sebaliknya, GWS dan insufisiensi adrenal umumnya memperlihatkan efek sebaliknya akibat defisiensi relatif atau absolut dari kortisol, seperti hipotensi, hipoglikemia, penurunan berat badan, serta gangguan elektrolit. Perbedaan utama antara ketiganya lebih tampak dalam konteks temporal dan etiologi, di mana sindrom Cushing disebabkan oleh hipersekresi kortisol, sedangkan GWS dan insufisiensi adrenal disebabkan oleh ketergantungan atau gangguan pada aksis HHA akibat penghentian glukokortikoid eksogen.<sup>14</sup>

Dalam kaitannya dengan laporan kasus, pasien memperlihatkan banyak gejala yang beririsan dari gambar ini, yaitu gejala antara *Glucocorticoid withdrawal syndrome* (GWS) dan sindrom Cushing. Manifestasi klinis khas yang ditampilkan oleh pasien ini seperti moon face, obesitas sentral, dan striae violacea mengarahkan pada diagnosis sindrom Cushing yang timbul akibat eksposur glukokortikoid jangka panjang, baik endogen maupun eksogen. Sindrom Cushing sendiri merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh peningkatan produksi kortisol kronis yang memiliki gejala klasik seperti redistribusi lemak tubuh, moon face, serta striae khas keunguan akibat efek katabolik berlebihan dari kortisol terhadap jaringan subkutan.<sup>14</sup>

Namun, pasien juga menunjukkan gambaran klinis lain berupa nyeri sendi berat, mialgia, kelelahan signifikan, anoreksia, mual, dan penurunan nafsu makan yang mencolok selama perawatan. Gejala-gejala ini merupakan gambaran klasik dari *Glucocorticoid withdrawal syndrome* yang biasanya muncul ketika terjadi penghentian

atau penurunan dosis glukokortikoid secara mendadak. Kondisi tersebut menimbulkan defisiensi kortisol relatif yang menyebabkan gejala mirip insufisiensi adrenal sekunder, terutama dalam situasi stres seperti infeksi yang dialami oleh pasien ini. Literatur menyebutkan bahwa penghentian glukokortikoid eksogen secara tiba-tiba dapat menyebabkan insufisiensi adrenal yang diinduksi glukokortikoid akibat supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA), menyebabkan tubuh tidak mampu meningkatkan produksi kortisol endogen yang diperlukan selama kondisi inflamasi berat atau stres akut.<sup>15</sup>

Lebih lanjut, pemeriksaan penunjang pada pasien ini memiliki peranan penting dalam mendukung diagnosis banding tersebut. Kadar kortisol basal pasien yang tercatat 9,5 µg/dL berada dalam rentang normal-rendah, sehingga tidak secara definitif mengeksklusi insufisiensi adrenal sekunder terutama dalam konteks inflamasi berat yang dialami pasien. Menurut Pelewicz & Miśkiewicz (2021), pengukuran kadar kortisol basal memiliki sensitivitas yang terbatas dalam diagnosis insufisiensi adrenal sekunder, sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan berupa tes stimulasi ACTH singkat (*Short Synacthen Test*, SST) untuk menentukan respons adrenal secara lebih akurat. Tes ini dapat membedakan antara supresi adrenal sekunder yang terjadi akibat pemakaian glukokortikoid jangka panjang dengan gangguan produksi kortisol endogen lainnya.<sup>15</sup> SST sebaiknya dilakukan setelah kondisi pasien stabil, tanpa penggunaan steroid sistemik dosis tinggi dalam 24 jam terakhir. Pemeriksaan terlalu dini dapat menghasilkan hasil false low, sedangkan penundaan berlebihan berisiko melewatkan diagnosis insufisiensi yang bermakna. Waktu pelaksanaan SST harus mempertimbangkan stabilitas klinis, jadwal tapering steroid, dan derajat stres fisiologis pasien.<sup>20</sup>

Kondisi inflamasi berat yang dialami pasien juga direfleksikan melalui temuan

laboratorium yang menunjukkan leukositosis progresif, neutrofil dominan, trombositosis, serta procalcitonin yang tinggi mencapai 27,59 ng/mL. Peningkatan procalcitonin pada pasien ini menandakan infeksi sistemik atau sepsis yang signifikan. Sebuah studi mengungkapkan bahwa kontrol glikemik yang buruk secara signifikan dapat meningkatkan kadar procalcitonin, memperberat kondisi inflamasi yang dialami pasien, dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>21</sup>

Pemeriksaan kardiovaskular berupa elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi, dan radiografi thoraks juga memiliki peranan signifikan dalam konteks pasien ini. Pasien mengalami atrial fibrilasi dengan respons ventrikel cepat (AF RVR), gagal jantung kongestif (CHF), hipertrofi ventrikel kiri konsentris, dan dilatasi atrium kiri-kanan. Temuan ini sejalan dengan efek jangka panjang glukokortikoid terhadap sistem kardiovaskular. Penelitian menunjukkan bahwa paparan kronis terhadap glukokortikoid eksogen maupun endogen berhubungan erat dengan peningkatan risiko hipertensi, dislipidemia, gagal jantung, dan aritmia seperti AF, yang semuanya ditemukan dalam kasus ini.<sup>14</sup>

Kesulitan yang dialami dalam membedakan antara GWS dengan sindrom Cushing pada pasien ini terletak pada manifestasi klinis yang tumpang tindih serta hasil pemeriksaan penunjang yang kadang ambigu. Sebuah studi menyebutkan bahwa gejala GWS dapat sangat mirip dengan insufisiensi adrenal dan bahkan sulit dibedakan dari rekurensi sindrom Cushing itu sendiri.<sup>14</sup> Strategi *tapering-off* glukokortikoid yang hati-hati dengan monitoring klinis dan biokimia secara ketat, menjadi penting untuk mencegah komplikasi withdrawal yang serius, termasuk insufisiensi adrenal akut yang mengancam jiwa.<sup>15</sup>

Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi glukokortikoid jangka panjang yang

kemudian dihentikan secara tiba-tiba, sehingga menimbulkan gejala klasik seperti nyeri sendi berat, mialgia, anoreksia, mual, serta gangguan elektrolit yang nyata berupa hiponatremia dan hipokalemia. Hal ini mencerminkan tantangan klinis yang besar dalam tatalaksana GWS, dimana penghentian terapi steroid secara mendadak dapat menyebabkan insufisiensi adrenal akut, dengan berbagai komplikasi seperti gangguan metabolik dan gangguan fungsi organ lain. Fenomena withdrawal ini terjadi akibat supresi jangka panjang pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA), sehingga pengurangan dosis glukokortikoid secara tiba-tiba akan menyebabkan kegalangan adrenal sekunder.<sup>22</sup>

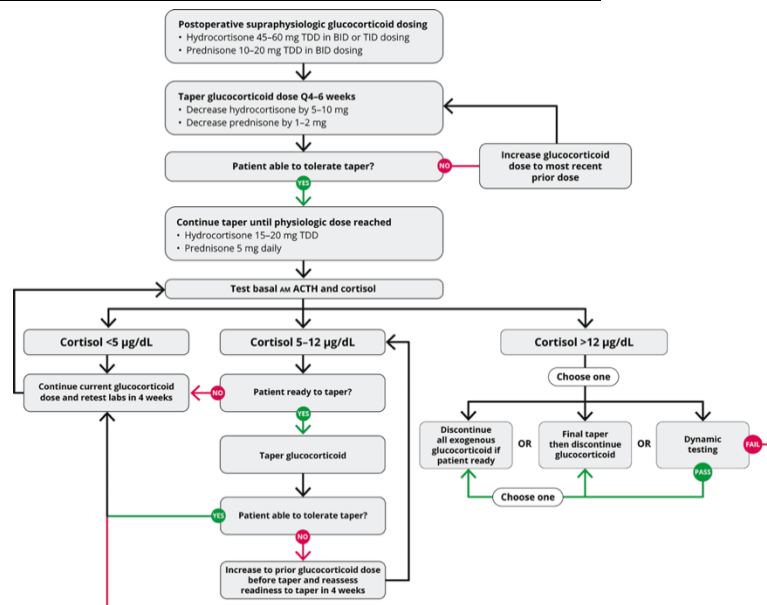
Terapi farmakologis yang diterapkan pada pasien ini dimulai dengan pemberian metilprednisolon intravena dengan dosis moderat, kemudian dialihkan secara hati-hati ke hidrokortison intravena untuk menjaga kestabilan kadar hormon adrenal, serta mencegah risiko insufisiensi adrenal yang berbahaya. Literatur mendukung pendekatan ini, di mana pemberian glukokortikoid dalam bentuk *tapering-off* secara bertahap dengan pengawasan ketat terbukti efektif dalam meminimalkan risiko krisis adrenal maupun gejala withdrawal. Studi juga menekankan pentingnya pendekatan individual dalam penentuan dosis serta jenis glukokortikoid, yang disesuaikan dengan respons klinis dan biokimiawi pasien. Pasien dalam kasus ini menunjukkan respons klinis yang positif seiring waktu dengan perbaikan nafsu makan, penurunan inflamasi, dan stabilisasi tanda vital, sejalan dengan rekomendasi literatur bahwa gejala GWS akan membaik seiring pemulihan aksis HHA yang secara alami terjadi dalam beberapa minggu hingga bulan.<sup>14,22</sup>

Selain penanganan hormonal, tantangan utama lain dalam tatalaksana pasien adalah pengendalian glikemik. Pasien mengalami fluktuasi signifikan pada kadar glukosa darah dengan HbA1c mencapai 6,9%,

menunjukkan kontrol glukosa yang tidak optimal. Studi terbaru menunjukkan bahwa pengendalian glikemik yang ketat merupakan faktor krusial dalam manajemen pasien dengan inflamasi kronis dan sepsis berat, dimana fluktuasi kadar gula darah yang signifikan dapat memperburuk prognosis infeksi, termasuk sepsis berat seperti yang dialami pasien ini. Implementasi pemberian insulin basal-prandial seperti insulin Glargine dan Apidra dalam kasus ini merupakan strategi yang tepat dan terbukti efektif dalam memperbaiki kontrol glukosa darah pasien.<sup>23</sup>

Lebih lanjut, infeksi berat berupa sepsis dan selulitis yang dialami pasien ini semakin memperumit kondisi klinis. Hal ini tercermin pada peningkatan kadar procalcitonin yang sangat tinggi sejak awal perawatan, yang menunjukkan infeksi bakteri sistemik yang berat. Literatur menegaskan bahwa peningkatan procalcitonin memiliki hubungan erat dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan kontrol glikemik buruk.<sup>23</sup> Infeksi berat dan sepsis merupakan faktor pengacau utama dalam interpretasi hasil kadar kortisol. Dalam stres berat, sekresi kortisol dapat meningkat hingga 3–5 kali lipat melalui aktivasi aksis HHA, tetapi pada pasien dengan supresi aksis akibat terapi glukokortikoid jangka panjang, respons ini tidak adekuat.<sup>24</sup> Fenomena ini dikenal sebagai *critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)*, di mana kadar kortisol absolut bisa tampak normal namun tidak cukup secara fisiologis terhadap derajat stres.<sup>25</sup> Oleh karena itu, interpretasi hasil kortisol tunggal tidak boleh dilepaskan dari konteks klinis dan status inflamasi pasien. Hasil laboratorium yang menunjukkan prokalsitonin tinggi (27,59 ng/mL), leukositosis, dan trombositosis progresif mengindikasikan inflamasi berat yang dapat mengganggu sensitivitas adrenal terhadap ACTH.<sup>26</sup> Dalam konteks ini, kadar kortisol 9,5 µg/dL lebih mencerminkan insufisiensi adrenal relatif ketimbang insufisiensi absolut. Evaluasi lanjutan

dengan SST tetap diperlukan untuk memastikan diagnosis definitif.<sup>27,28</sup> Namun, seperti pada kasus dalam laporan kasus ini, pendekatan multidisiplin berupa pemberian terapi antibiotik, cairan intravena, serta terapi suportif nutrisi berhasil menurunkan kadar procalcitonin secara signifikan, menunjukkan respons terapi yang baik sesuai rekomendasi dalam penatalaksanaan sepsis berat dengan inflamasi kronis. Komplikasi lain yang menjadi perhatian adalah gangguan elektrolit dan gangguan ginjal yang dialami pasien ini. Hiponatremia dan hipokalemia merupakan komplikasi umum pada pasien yang mengalami insufisiensi adrenal akibat withdrawal glukokortikoid, dan kondisi ini dapat diperparah oleh inflamasi berat serta gangguan fungsi ginjal.<sup>22</sup> Pada kasus ini, gangguan fungsi ginjal pasien yang bersifat fluktuatif mencerminkan kondisi inflamasi dan status cairan yang dinamis selama perawatan, sehingga memerlukan pendekatan hati-hati dalam manajemen cairan dan elektrolit yang tepat. Dampak kardiovaskular akibat pemakaian glukokortikoid kronis juga menjadi bagian penting dari tantangan tatalaksana. Pasien memiliki manifestasi atrial fibrilasi dengan respon ventrikel cepat (AF RVR), gagal jantung kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, serta dilatasi atrium kiri-kanan yang memerlukan manajemen komprehensif yang mencakup kontrol irama jantung dan terapi suportif lain. Kondisi ini sesuai dengan laporan literatur bahwa pemakaian glukokortikoid kronis meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular secara signifikan, termasuk hipertensi, AF, dan CHF. Dalam tatalaksana jangka panjang, literatur menekankan pentingnya edukasi pasien serta monitoring klinis secara reguler di klinik endokrinologi guna evaluasi lebih lanjut terhadap terapi steroid, manajemen diabetes, serta monitoring kardiovaskular untuk memastikan kondisi pasien tetap stabil dan mencegah kekambuhan gejala withdrawal.<sup>29</sup>



**Gambar 2.** Algoritma Penyesuaian Glukokortikoid Berdasarkan Kadar Kortisol Basal dan Respons Klinis.<sup>14</sup>

Gambar 2 menunjukkan algoritma klinis untuk proses penyesuaian (*tapering*) glukokortikoid secara bertahap dan aman berdasarkan total dosis harian serta kadar kortisol basal pasien. Algoritma dimulai dari fase pascaoperasi atau pascaterapi jangka panjang, dengan penggunaan dosis suprafisiologis hidrokortison (45–60 mg/hari) atau prednison (10–20 mg/hari). Proses tapering dilakukan secara bertahap setiap 4–6 minggu dengan penurunan bertahap 5–10 mg untuk hidrokortison dan 1–2 mg untuk prednison. Jika pasien menunjukkan toleransi klinis terhadap penurunan dosis, maka tapering dilanjutkan hingga dosis fisiologis (15–20 mg hidrokortison atau 5 mg prednison harian). Setelah itu, kadar kortisol basal dan/atau respons terhadap uji stimulasi ACTH digunakan untuk menentukan fungsi aksis HHA pasien. Jika kadar kortisol <5 µg/dL, artinya belum terjadi pemulihan fungsi adrenal, sehingga terapi glukokortikoid dilanjutkan dan evaluasi ulang dilakukan dalam 4 minggu. Jika kadar kortisol berada antara 5–12 µg/dL, maka proses tapering dilanjutkan dengan evaluasi toleransi klinis secara ketat. Sedangkan jika kadar kortisol

>12 µg/dL, maka glukokortikoid dapat dihentikan seluruhnya atau dilakukan pengujian tambahan seperti tes dinamis ACTH untuk memastikan pemulihan aksis HHA.<sup>2</sup> Dalam konteks laporan kasus, algoritma ini sangat relevan, dimana pasien ini sebelumnya mengonsumsi obat anti-nyeri yang dicurigai mengandung steroid dalam jangka panjang, dan saat dirawat menunjukkan kadar kortisol basal 9,5 µg/dL, berada dalam zona intermediate sesuai alur di tengah algoritma. Dalam kasus ini, pendekatan *tapering* yang dilakukan secara bertahap melalui metilprednisolon intravena lalu hidrokortison, kemudian kembali ke steroid oral dengan tapering yang ketat mencerminkan penerapan prinsip pada algoritma tersebut.<sup>2 14</sup>

### Ringkasan

Ringkasan dari laporan kasus ini menegaskan bahwa *sindrom withdrawal glukokortikoid* (GWS) merupakan kondisi klinis kompleks yang sering kali sulit dibedakan dari sindrom Cushing karena adanya tumpang tindih gejala, terutama pada pasien dengan riwayat penggunaan glukokortikoid jangka panjang tanpa pengawasan medis yang ketat. Dalam kasus ini, pasien mengalami berbagai manifestasi yang mencerminkan dampak sistemik glukokortikoid kronis dan penghentiannya yang mendadak, seperti gejala GWS klasik (kelelahan, nyeri otot, anoreksia, hipotensi, gangguan elektrolit), bersamaan dengan fitur khas Cushing (*moon face*, obesitas sentral, *striae violacea*). Pendekatan diagnostik yang cermat dengan kombinasi evaluasi klinis, laboratorium, dan tes stimulasi ACTH sangat penting untuk memastikan diagnosis yang tepat dan menentukan strategi terapi yang aman. Manajemen kasus ini menunjukkan pentingnya tapering glukokortikoid secara bertahap, pemantauan glukosa darah ketat, koreksi elektrolit, serta penanganan infeksi dan komplikasi kardiovaskular secara komprehensif dalam kerangka pendekatan multidisipliner. Dengan terapi suportif yang

tepat dan pemantauan klinis yang intensif, kondisi pasien menunjukkan perbaikan signifikan secara klinis dan biokimiawi.

### Daftar Pustaka

- [1]. Nizami S, Mohan M, Bhasker AG, et al. Hidden steroids in over-the-counter analgesic and herbal preparations: A public health threat. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2924-2929. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe\_270\_20.
- [2]. Husain A, Haroon TS. Iatrogenic Cushing's syndrome due to 'herbal' steroid use: A case report and review. *J Pak Assoc Dermatol*. 2019;29(1):102-105.
- [3]. World Health Organization. Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515436>
- [4]. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-2180. doi:10.1210/jc.2015-1218.
- [5]. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal Suppression — Exogenous Glucocorticoids and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTtext.com, Inc.; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>
- [6]. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid withdrawal syndrome: What to expect and how to manage. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(5):G25-G34. doi:10.1530/EJE-23-0604.
- [7]. Younes A, Alzahrani AS, Aljomaiah A, et al. Recovery of steroid-induced adrenal insufficiency. *Transl Pediatr*. 2021;10(10):2748-2757. doi:10.21037/tp-20-189.
- [8]. Pofi R, et al. Glucocorticoid withdrawal syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2023;81(1):1-13.
- [9]. Hahner S, et al. Adrenal crisis and glucocorticoid withdrawal: Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(3):C1-C10.
- [10]. Terzolo M, et al. Cushing's syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):548-60.
- [11]. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal withdrawal and glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Endocr Rev*. 2021;42(5):575-601.

- [12]. Marik PE, Pastores SM, Annane D. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): An international task force report. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1051–67.
- [13]. Owen K, Moser J, Faiman C. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and glucocorticoid withdrawal syndrome. *Consult QD, Cleveland Clinic.* 2024. Available from: <https://consultqd.clevelandclinic.org/glucocorticoid-induced-adrenal-insufficiency-and-glucocorticoid-withdrawal-syndrome>
- [14]. He, X., Findling, J.W. and Auchus, R.J., 2022. Glucocorticoid withdrawal syndrome following treatment of endogenous Cushing syndrome. *Pituitary*, 25(3), pp.393–403. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01218-y>
- [15]. Pelewicz, K. and Miśkiewicz, P., 2021. Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics*, 11(4), p.728. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040728>
- [16]. Kielczewska, A., Szcześniak, G. and Kielczewska, A., 2024. Diagnosis and approach to glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and glucocorticoid withdrawal syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*, 70, Article 55790. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.70.55790>
- [17]. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
- [18]. Torpy, D.J. and Lim, W.T., 2023. Glucocorticoid-induced adrenal suppression: physiological basis and strategies for glucocorticoid weaning. *The Medical Journal of Australia*, 219(10), pp.444–447. <https://doi.org/10.5694/mja2.52140>
- [19]. Borresen, S.W., Klose, M., Glinborg, D., Watt, T., Andersen, M.S. and Feldt-Rasmussen, U., 2022. Approach to the Patient With Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(7), pp.2065–2076. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac151>
- [20]. Marik PE, Pastores SM, Annane D. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): An international task force report. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1051–67.
- [21]. Savas, M., Mehta, S., Agrawal, N., van Rossum, E.F.C. and Feelders, R.A., 2022. Approach to the patient: diagnosis of Cushing syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(11), pp.3162–3174. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
- [22]. Caplan, A., Fett, N., Rosenbach, M., Werth, V.P. and Micheletti, R.G., 2017. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), pp.11–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1239>
- [23]. DeMorrow, S., 2018. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), p.986. <https://doi.org/10.3390/ijms19040986>
- [24]. Udelsman R, et al. Glucocorticoid physiology and clinical implications during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):12–24.
- [25]. Arlt W, et al. Adrenal insufficiency and CIRCI in sepsis and critical illness. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):409–21.
- [26]. Pelewicz B, Miśkiewicz P. Diagnostic challenges in secondary adrenal insufficiency: New insights. *Front Endocrinol.* 2021;12:702138.
- [27]. Husebye ES, et al. Adrenal insufficiency—Diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2023;23(1):10–17.
- [28]. Kline GA, Buse P. Interpretation of the short synacthen test: Does timing matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(1):36–43.
- [29]. Hurtado, M.D., Cortes, T., Natt, N., Young, W.F. and Bancos, I., 2018. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clinical Endocrinology.* <https://doi.org/10.1111/cen.13803>