

**STUDI KASUS: EFEK SAMPING DIABETES MELITUS, HIPERTENSI,  
DAN INFEKSI PADA PASIEN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*  
(SLE) DENGAN PENEKAN IMUN METILPRENISOLON  
*CASE STUDY: DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION, AND  
INFECTION ADVERSE EFFECTS IN SYSTEMIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENT WITH METHYLPRENISOLON  
IMMUNE SUPPRESANT***

**Cindy Wan Yik Sin<sup>1</sup>, Magdalena Niken Oktovina<sup>2</sup>, Imam Adi Wicaksono<sup>3</sup>**  
Program Studi Profesi Apoteker Universitas Padjadjaran<sup>1</sup>, Instalasi Farmasi  
Rumah Sakit Fatmawati<sup>2</sup>, Departemen Farmasi Klinik dan Farmakologi  
Universitas Padjadjaran<sup>3</sup>

**Abstrak**

*Systemic Lupus Erythematosus (SLE)* merupakan penyakit autoimun kompleks yang menyerang berbagai sistem tubuh. Penyakit ini ditandai dengan pembentukan autoantibodi patogenik terhadap asam nukleat dan protein pengikatnya akibat adanya intoleransi terhadap komponen tubuh. Pasien SLE membutuhkan penekan imun untuk mengurangi inflamasi akibat autoantibodi tersebut serta digunakan berkepanjangan untuk mencegah perburukan kondisi dan mengurangi resiko kekambuhan. Salah satu obat penekan imun yang menjadi tatalaksana penyakit SLE ialah kortikosteroid seperti metilprednisolon (MP). Sayangnya, walaupun terdapat penggunaan regimen obat MP, namun penggunaan MP jangka panjang dapat meningkatkan resiko munculnya berbagai Efek Samping Obat (ESO). Efek samping MP yang dialami salah satu pasien di Rumah Sakit (RS) Fatmawati meliputi diabetes, hipertensi, dan infeksi. Dari hasil studi kasus tersebut, mekanisme ESO yang terjadi meliputi efek mineralokortikoid dan juga glukokortikoid dari kortikosteroid. Kerusakan organ dan perubahan fisiologi tubuh merupakan mekanisme utama dari efek tersebut. Upaya meminimalisasi ESO pada penggunaan MP jangka panjang meliputi penggunaan dosis minimal yang efektif, prinsip *tapering off*, dan penggunaan *steroid-sparing-agent* perlu diupayakan untuk meminimalisasi efek samping tersebut.

**Kata kunci:** *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*; Metilprednisolon (MP); Efek Samping Obat (ESO).

**Abstract**

*Systemic Lupus Erythematosus (SLE)* is a complex autoimmune disease that attacks various body systems. This disease is characterized by the formation of pathogenic autoantibodies against nucleic acids and their binding proteins due to intolerance to body components. SLE patients require immunosuppressants to reduce inflammation due to these autoantibodies and are used for a long time to prevent worsening of the condition and reduce the risk of recurrence. One of the immunosuppressant drugs that is used to treat SLE is corticosteroids such as methylprednisolone (MP). Unfortunately, even though there is a regimen of MP drugs, long-term use of MP can increase the risk of various Adverse Drug Effects (ADEs) appearing. The side effects of MP experienced by one of the patients at Fatmawati Hospital include diabetes, hypertension, and infection. From the

results of the case study, the mechanism of AED that occurs includes the effects of mineralocorticoids and glucocorticoids from corticosteroids. Organ damage and changes in body's physiology are the main mechanisms of these effects. Efforts to minimize ESO in long-term MP use include the use of the minimum effective dose, the principle of tapering off, and the use of steroid-sparing agents that need to be attempted to minimize these side effects.

**Keywords:** *Systemic Lupus Erythematosus (SLE); Methyprenisolon (MP); Adverse Drug Effects (ADEs).*

## Pendahuluan

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) merupakan penyakit autoimun kompleks yang menyerang berbagai sistem tubuh akibat autoantibodi yang menyerang komponen tubuh sendiri<sup>1</sup>. Pengelolaan SLE berpedoman pada *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) dengan kortikosteroid seperti Metil Prednisolon (MP) sebagai salah satu regimennya (gambar 1)<sup>2,3</sup>. MP digunakan pada terapi awal dan terapi pemeliharaan untuk mengurangi inflamasi sistemik, mencapai dan mempertahankan remisi, serta mengurangi resiko kekambuhan<sup>3-5</sup>. Kortikosteroid seperti MP harus digunakan secara hati-hati dengan dosis minimal yang efektif karena berkaitan dengan efek samping dan kerusakan organ seperti infeksi, diabetes, hipertensi, katarak, osteoporosis, dan sindrom *Cushing*.

Resiko Efek Samping Obat (ESO) kortikosteroid meningkat ketika obat-obatan digunakan dalam jangka panjang<sup>6</sup>.

Di Indonesia, prevalensi SLE mencapai 0,5% terhadap total populasi dengan rata-rata insiden kasus baru sebesar 10,5%. Tingkat kematian akibat SLE perlu menjadi perhatian khusus karena mencapai angka sebesar 25% dari pasien rawat inap<sup>7</sup>. Studi dilakukan pada satu kasus khusus yang memenuhi kriteria *key person* yaitu pasien pengguna regimen metilprednisolon dengan efek samping yang beragam. Tujuan dari penelitian studi kasus ini adalah menginterpretasikan efek samping dari penggunaan metilprednisolon, mencari kesepadanan efek samping serupa dengan data prevalensi, dan mengembangkan generalisasi dengan menelaah mekanisme kasus.

Selanjutnya penulis membahas hasil penelitian yang terbatas pada upaya meminimalisasi terjadinya kasus serupa yang dapat menjadi panduan

dalam penyusunan petunjuk teknis penggunaan MP dalam regimen terapi penyakit<sup>8,9</sup>.

Derajat Tahap	Ringan	Sedang	Berat
Awal	Prednisolon oral $\leq 20$ mg/hari selama 1-2 minggu atau Injeksi Metilprednisolon 80-120 mg IM/IA, <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari*, dan/atau, MTX 7,5-15 mg/minggu, dan/atau, OAINS sesuai gejala	Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari dengan atau tanpa injeksi Metil-prednisolon $\leq 250$ mg IV/hari selama 3 hari, <b>DAN</b> AZA 1,5-2,0 mg/kgBB/hari atau MTX 10-25 mg/minggu atau MMF 2-3 g/hari** atau MPA 1,44-2,16 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,0$ mg/kgBB/hari, <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari	Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari dan injeksi Metil-prednisolon 500-750 mg IV/hari selama 3 hari ATAU Prednisolon 0,75-1 mg/kgBB/hari <b>DAN</b> AZA 2-3 mg/kgBB/hari atau MMF 2-3 g/hari** atau MPA 1,44-2,16 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,5$ mg/kgBB/hari atau CYC IV** <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari
Pemeliharaan	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, dan/atau MTX 10 mg/minggu, <b>DAN</b> Penggunaan tabir surya dan edukasi agar mengenakan pakaian yang protektif terhadap sinar matahari <b>Keterangan:</b> Jika keadaan stabil/remisi,	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, <b>DAN</b> AZA 50-100 mg/hari atau MTX 10 mg/minggu atau MMF 1 g/hari* atau Siklosporin 50-100 mg/hari <b>Keterangan:</b> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Pada kasus refrakter, pemberian belimumab	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, <b>DAN</b> AZA 50-100 mg/hari atau MMF 1,0-1,5 g/hari* atau Siklosporin 50-100 mg/hari <b>Keterangan:</b> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Jika pasien tidak merespons baik dengan immunospresan,

ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ	atau rituksimab dapat dipertimbangkan.	dapat dipertimbangkan pemberian belimumab atau rituksimab.
---	--	--

Tabel 1 Tatalaksana Terapi SLE<sup>2,3</sup>

**Kasus**

Pasien Ny.X berusia 45 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RS Fatmawati akibat gejala pusing dan lemas yang tidak membaik setelah 1 minggu yang lalu dan nilai Hb diketahui berada di angka 4,5. Selain itu pasien juga mengeluh nyeri menelan. Pasien diketahui menderita SLE sejak 6 tahun yang lalu sehingga kondisi pusing dan lemas berakhir didiagnosa sebagai *Autoimmune Haemolytic Anemia* (AIHA). Pasien juga menderita protein uria mesangial minim dengan jumlah protein pada urin > 0,5 g/24 jam < 1 g/24 jam sehingga dikategorikan SLE renal (lupus nefritis) kelas 1 yang tatalaksana pengobatannya sama persis dengan pengobatan SLE non-renal<sup>3</sup>. Pasien mengkonsumsi obat cellcept 2 x 500 mg selang sehari, metil prednisolon 3 x 16 mg, gliquidon 1 x 30 mg, ramipril 1 x 5mg, dan adalat oros 1 x 30 mg. Semenjak mengkonsumsi obat MP, ditemukan kondisi glukosa darah

sewaktu tinggi (terakhir 224), tekanan darah tinggi (terakhir 171/92), dan nyeri menelan. Berdasarkan gejala tersebut dan pemeriksaan penunjang lainnya, dokter mendiagnosa pasien dengan *Steroid Induced Diabetes Mellitus* (SIDM), hipertensi sekunder, dan faringitis. Seluruh diagnosa tersebut dicurigai muncul akibat ES MP.

**Hasil dan Pembahasan**

Resiko ESO meningkat ketika obat-obatan digunakan dalam jangka panjang seperti pada kasus SLE. Dari 100% pasien yang menggunakan pengobatan terkait glukokortikoid 32,3% mengalami hiperglikemi (18,6% pasien berkembang menjadi SIDM), 30% mengalami hipertensi, dan 48,15% mengalami infeksi<sup>10,11,12</sup>. Prevalensi ESO ini perlu ditelusuri mekanismenya dan diantisipasi dengan cara yang tepat agar meminimalisasi kemunculannya.

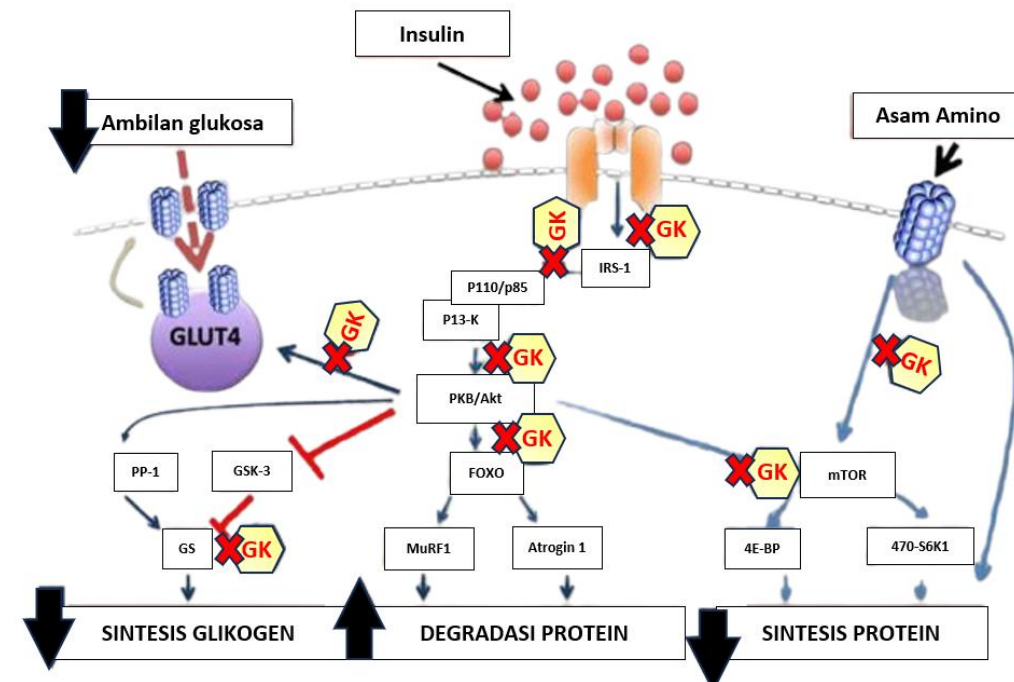
Kortikosteroid memiliki efek mineralokortikoid dengan aldosteron sebagai prototipnya dan efek

glukokortikoid dengan kortisol sebagai prototipnya. Efek glukokortikoid meliputi khasiat antiinflamasi, immunosupresi, antiproliferasi, dan vasokonstriksi. Efek mineralokortikoid meliputi pengaturan keseimbangan air dan elektrolit seperti natrium<sup>13</sup>. Metilprednisolon merupakan salah satu glukokortikoid potensi sedang dan mineralokortikoid potensi rendah<sup>13,14</sup>.

#### a. Efek Samping SIDM

Efek glukokortikoid dari metilprednisolon 4 mg dapat menyebabkan hiperglikemi dari mulai 4 jam setelah penggunaan, dengan puncak hiperglikemi terjadi dalam 8 jam setelah penggunaan<sup>15</sup>. Dosis steroid sering dinyatakan sebagai dosis setara prednison untuk potensi anti-inflamasi. Pada prednison (steroid kerja intermediet selain metiprednisolon) 5 mg, 32% pasien yang mengalami hiperglikemi persisten menjadi diabetes mellitus setelah 2-4 minggu penggunaan<sup>16</sup>. Efek glukokortikoid jangka panjang pada gangguan metabolisme glukosa, gangguan toleransi glukosa, dan diabetes melitus melibatkan

penurunan sekresi insulin dan juga resistensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika glukokortikoid menurunkan afinitas pengikatan insulin dan mengganggu kaskade pensinyalan insulin sehingga perpindahan lokasi transporter glukosa GLUT4 ke permukaan sel dan pengambilan glukosa ke dalam sel tidak terjadi (gambar 1)<sup>17-19</sup>. Penurunan sekresi insulin terjadi akibat rendahnya produksi insulin-yang-distimulasi-glukosa dari sel INS-1E; gangguan, disfungsi, dan kegagalan sel beta pankreas melalui penurunan *Pancreatic-Duodenal Homeobox* (PDX) sebagai regulator ekspresi dari beberapa gen kunci sel  $\beta$  pankreas; mengubah keseimbangan fungsi sel islet; meningkatkan pembelahan caspase 3 yang secara aktif mendorong apoptosis dan kegagalan sel  $\beta$  pankreas; serta beberapa mekanisme minor tidak langsung lainnya seperti fluks kalsium-potasium dan peningkatan level trigliserida dan NEFA<sup>20-24</sup>. Glukokortikoid juga menyebabkan variabilitas gula darah dan laju insulin yang berperan dalam perkembangan komplikasi diabetes<sup>25</sup>.



Gambar 1. Mekanisme SIDM<sup>26</sup>

### b. Efek Samping SIH

Angka kejadian hipertensi meningkat seiring dengan dosis glukokortikoid kumulatif yang lebih tinggi<sup>27</sup>. Efek ini dapat muncul setelah beberapa hari penggunaan kortikosteroid<sup>28</sup>. Kortikosteroid menyebabkan hipertensi secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh tidak langsung ialah terhadap keseimbangan air dan elektrolit melalui efek mineralokortikoid<sup>13</sup>. Pengaruh

langsung kortikosteroid terhadap sistem kardiovaskular melalui efek glukokortikoid melibatkan penekanan produksi vasodilator, penekanan sintesis nitrogen oksida, peningkatan regulasi reseptor angiotensin II tipe I (AT I), peningkatan penyerapan kembali natrium di ginjal, peningkatan volume plasma, peningkatan resistensi perifer total, dan termasuk juga sindrom metabolik<sup>28-44</sup>.



menyebabkan insufisiensi adrenal, kekambuhan, gejala perburukan, atau peningkatan toksisitas steroid<sup>54</sup>. Oleh karena itu, dosis minimal kortikosteroid yang efektif perlu diupayakan dengan cara yang bertahap. Tahap pertama dalam pengupayaan dosis minimal kortikosteroid yang efektif ialah melakukan perubahan frekuensi konsumsi obat menjadi dosis tunggal di pagi hari<sup>54,55</sup>.

Fase selanjutnya dalam mengupayakan dosis kortikosteroid terendah ialah melakukan *tapering off* (penghentian perlahan) sebesar 5-10% per minggu sampai dosis 0,25 mg/kgBB/hari. Penghentian perlahan dilakukan ketika pasien telah menunjukkan perbaikan aktivitas penyakit (remisi) setelah 1-2 minggu pemberian kortikosteroid. Metode penurunan dosis steroid secara lambat memiliki resiko insufisiensi adrenal yang lebih rendah<sup>54,55</sup>.

Selanjutnya penurunan dosis dapat dilakukan dengan lebih cepat sampai tercapai dosis pemeliharaan. Jika pada proses penurunan dosis steroid pasien mengalami kekambuhan, dosis harus ditingkatkan kembali kepada dosis

efektif awal selama beberapa minggu sebelum proses penurunan dosis dimulai kembali<sup>54,55</sup>.

Pengurangan dosis kortikosteroid pada fase pemeliharaan dapat dibantu dengan pemberian immunosupresan lain yang bertindak sebagai *steroid-sparing-agent*. Contoh immunosupresan yang digunakan antara lain golongan *alkylating agent* (siklofosamid), penghambat sintesis nukleotida (mofetil mikofenolat (MMF) atau asam mikofenolat (AMF)), dan penghambat kalsineurin (siklosporin dan takrolimus). Selain itu obat ini digunakan karena memiliki efek immunosupresi sekaligus immunomodulasi. MMF diberikan secara oral dengan dosis 1-3 gram/hari dalam dua dosis terbagi dengan menyesuaikan bersihan kreatinin (maksimal 1 g/hari jika bersihan kreatinin <25 ml/menit). Efek samping obat ini antara lain mual, muntah, diare, batuk kering, infeksi, peningkatan enzim hati, serta dispnea. Obat ini dikontraindikasikan untuk kondisi leukosit <3500/mm<sup>3</sup> atau neutrofil <1300/mm<sup>3</sup> dan kehamilan<sup>56</sup>.

Penggunaan obat antimalaria hidroksiklorokuin (HCQ) dan klorokouin (CQ) bagi pasien SLE dapat menurunkan resiko infeksi dari MM serta mencegah kegagalan organ dan menurunkan resiko fraktur dari kortikosteroid<sup>4,57,58</sup>. Dosis HCQ yang dapat diberikan adalah  $\leq 6,5$  mg/kgBB/hari, sedangkan dosis CQ adalah  $\leq 3$  mg/kgBB/hari<sup>4,58</sup>. CQ merupakan alternatif apabila HCQ tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi meskipun pada pemakaian jangka panjang efek toksisitas retina harus lebih diperhatikan. Toksisitas retina tidak dapat diobati, namun pengelihan sentral dapat dipertahankan bila skrining tanda-tanda retinopati dideteksi sebelum terjadi perubahan pada lapisan Epital Pigmen Retina (EPR)<sup>59</sup>.

### Kesimpulan

Efek samping diabetes, hipertensi, dan infeksi yang dialami salah satu pasien di RS Fatmawati akibat penggunaan MP terjadi akibat efek mineralokortikoid dan juga glukokortikoid dari kortikosteroid. Kerusakan organ dan perubahan fisiologi tubuh merupakan

mekanisme utama dari efek tersebut. Upaya meminimalisasi ESO pada penggunaan MP jangka panjang meliputi penggunaan dosis minimal MP yang efektif. Cara tersebut dapat dicapai dengan perubahan frekuensi konsumsi obat MP, penerapan tapering off MP, pemberian *steroid-sparing-agent*, dan penggunaan HCQ atau CQ.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada RS Fatmawati dan juga Universitas Padjajaran (UNPAD) yang telah memfasilitasi pengumpulan informasi, pembimbingan, dan juga penerbitan artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus Erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):799-814.
2. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus Erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res*

- Clin Rheumatol.* 2005;19(5 SPEC. ISS.):685-708.
3. RPRI (Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2019). *Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Aritematosus Sistemik.* Indonesia: Perhimpunan Reumatologi Indonesia.
  4. Gordon C, Amisah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus Erythematosus in adults. *Rheumatology.* 2018;57:1-45.
  5. Amisah Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus Erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010;1(4);163-75.
  6. Sawah S Al, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Likuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2[1]:e000066.
  7. Kementrian Kesehatan RI. 2016. *Pedoman Pengendalian Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES).* Jakarta: Dirjen P2P.
  8. Creswell, J. W. (2015). *Penelitian kualitatif & desain riset.* Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
  9. Herdiansyah, H. (2012). *Metodologi penelitian kualitatif: untuk ilmu-ilmu sosial* Jakarta: Salemba Humanika.
  10. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Annals of nutrition & metabolism.* 2014;65:324-32.
  11. Rice JB, White AG, Scarpati LM, et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Ther* 2017;39:2216-29.
  12. Nurhasnah N, Ridha N, Diana L. *Hubungan penggunaan kortikosteroid dengan kejadian infeksi pada pasien sindrom nefrotik di rumah sakit “x” jakarta.* Media Farmasi, 15 (2). 2018. P. 122-131.

13. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonist. Dalam: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Edisi ke-12. New York: Mc-Graw-Hill Lange; 2012.h. 697-713.
14. Suherman SK, Ascobat P. Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog sintetik dan antagonisnya. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, penyunting. Farmakologi dan terapi. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. H 507-27.
15. Waterloo Wellington Diabetes. (2023). Managing Steroids & Hyperglycemua: A Guide for Health Care Professionals. Ontario: Waterloo Wellington Diabetes.
16. Gonzalez-Gonzalez, J.G., Mireles-Zavala, L.G., Rodriguez-Gutierrez, R. *et al.* Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* **5**, 18 (2013). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-18>.
17. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:729–735. PubMed: 20124412.
18. Yasuda K, Hines E 3rd, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55:910–915. PubMed: 6749880.
19. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009; 39:81–93. PubMed: 19200161.
20. McKinnon CM, Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox 1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia.* 2001;44:1203-14.
21. van Raalte DH, Kwa KA, van Genugten RE, Tushuizen ME,

- Holst JJ, Deacon CF, et al. Islet cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism: clinical and experimental*. 2013;62:568-77.
22. Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, Alkema W, van der Zon GC, Dokter WH, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular signalling*. 2011;23:1708-15.
23. Ranta F, Avram D, Berchtold S, Dufer M, Drews G, Lang F, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*. 2006;55:1380-90.
24. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;57:619-26.
25. van Hooijdonk RT, Binnekade JM, Bos LD, Horn J, Juffermans NP, Abu-Hanna A, et al. Associations between bolus infusion of hydrocortisone, glycemic variability and insulin infusion rate variability in critically ill patients under moderate glycemic control. *Annals of intensive care*. 2015;5:34.
26. Indah SW. Tinjauan Pustaka: Steroid Induced Mellitus. *Unram. Jurnal Diabetes Kedokteran* 2023;12(I):13721376. h.1373.
27. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2020 Mar 23;192(12):E295-E301. doi: 10.1503/cmaj.191012. PMID: 32392512; PMCID: PMC7101178.
28. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jul;27(7):1059-66. doi: 10.1007/s00467-011-1928-4. Epub 2011 Jul 9. PMID: 21744056.

29. Provencher PH, Saltis J, Funder JW (1995) Glucocorticoids but not mineralocorticoids modulate endothelin-1 and angiotensin II binding in SHR vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 52:219–225.
30. Kornel L, Nelson WA, Manisundaram B, Chigurupati R, Hayashi T (1993) Mechanism of the effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on vascular smooth muscle contractility. *Steroids* 58:580–587.
31. Yang S, Zhang L (2004) Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol* 2:1–12.
32. Sato A, Suzuki H, Nakazato Y, Shibata H, Inagami T, Saruta T (1994) Increased expression of vascular angiotensin II type 1A receptor gene in glucocorticoid induced hypertension. *Hypertens* 12:511–516.
33. Kornel L, Prancan AV, Kanamarlapudi N, Hynes J, Kuzianik E (1995) Study on the mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension: glucocorticoids increase transmembrane  $Ca^{2+}$  influx in vascular smooth muscle in vivo. *Endocr Res* 21:203–210.
34. Molnar GA, Lindschau C, Dubrovskaja G, Mertens PR, Kirsch T, Quinkler M, Gollasch M, Wresche S, Luft FC, Muller DN, Fiebeler A (2008) Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 51:1372–1378.
35. Ong SL, Zhang Y, Sutton M, Whitworth JA (2009) Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat. *Hypertens Res* 32:889–894.
36. Wallerath T, Godecke A, Molojavyi A, Li H, Schrader J, Forstermann U (2004) Dexamethasone lacks effect on blood pressure in mice with a disrupted endothelial NO synthase gene. *Nitric Oxide* 10:36–41.
37. Naray-Fejes-Toth A, Snyder PM, Fejes-Toth G (2004) The kidney specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated  $Na^{+}$  transport.

- Proc Natl Acad Sci USA 101:17434–17439.
38. Li C, Li Y, Liu H, Sun Z, Lu J, Zhao Y (2008) Glucocorticoid repression of human with-no-lysine (K) kinase-4 gene expression is mediated by the negative response elements in the promoter. *J Mol Endocrinol* 40:3–12.
  39. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH (2003) WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest* 111:1039–1045.
  40. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP (2001) Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293:1107–1112.
  41. Kahle KT, Wilson FH, Leng Q, Lalioti MD, O'Connell AD, Dong K, Rapson AK, MacGregor GG, Giebisch G, Hebert SC, Lifton RP (2003) WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K<sup>+</sup> secretion [see comment]. *Nat Genet* 35:372–376.
  42. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR (2001) Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1418–1421.
  43. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS (2001) A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 294:2166–2170.
  44. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, Seckl JR, Mullins JJ (2004) Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:7088–7093.
  45. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING

- Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432–442.  
doi:10.1001/jama.2017.9362
46. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435–44. doi: 10.2353/ajpath.2007.060872.
  47. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):157-76, ix-x. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.004. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26611557; PMCID: PMC4751577.
  48. Go CHU, Cunha BA Infections in patients on steroids. *Infectious Disease Practice* 2461, 2000.
  49. Fauman AG. An overview of the adverse reaction to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 15203,1996.
  50. Lefering R, Neugebauer EA: Steroids controversy in sepsis and septic shock A meta-analysis. *Crit Care Med* 231294, 1995.
  51. Zoorob RJ, Cender D A different look at corticosteroids. *Am Fam Physician* 58443, 1998.
  52. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, dkk. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:1-25. doi:10.1186/1710-1492-9-20.
  53. Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am*. 2001 Jun;15(2):423-32, viii. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70154-9. PMID: 11447704.
  54. Touma Z, Urowitz MB. Systemic Glucocorticoids. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. P. 521-31.
  55. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 591-600.

56. Frangou EA, Bertsias G, Boumpas DT. Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment. In: Tsokos GC, editor: *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier, 2016. P. 553-41.
57. Aviña-Zubeita JA, Esdaile JM. Antimalarial medications. In: Wallace DJ, Hajn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndroms*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. P. 601-8.
58. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta CA. Clinical efficacy and side effects of antimalarial in systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
59. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, MelSLE RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.