Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic | JDVA http://jdva.ub.ac.id

# *BULLOUS STRIAE DISTENSAE* PADA PASIEN *CUSHING SYNDROME*

Suci Prawitasari[1], Wika Umayatul Choiroh[2]
[1&2]Dept./SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

## Abstrak

*Bullous striae distensae* merupakan suatu penyakit yang sangat jarang ditemukan. *Bullous striae distensae* dan *cushing syndrome* merupakan dua kondisi yang saling berhubungan. Kemunculan *bullous striae distensae* dapat dipengaruhi oleh kondisi *cushing syndrome* yang dialami pasien melalui mekanisme hipoalbuminemia sehingga dapat berpengaruh pada penatalaksanaannya. Dilaporkan suatu kasus *bullous striae distensae* pada anak perempuan berusia 16 tahun dengan *cushing syndrome*. Pemeriksaan fisik didapatkan status gizi pasien dengan BMI sebesar 33,31 masuk kedalam kategori obesitas, *moon face, buffalo hump*, konjungtiva didapatkan anemis, abdomen nampak *distended*, atrofi otot distal ekstremitas superior dan inferior sehingga menampilkan *cushingoid appearance*. Pemeriksaan dermatologis regio abdomen sisi dekstra dan sinistra, regio femoralis dektra dan sinistra didapatkan bula multipel diatas *striae distensae*, berisi cairan jernih, berdinding kendur, berbatas tegas, tepi ireguler, bentuk lonjong memanjang mengikuti sepanjang *striae distensae* dengan ukuran yang bervariasi, dan pada perabaan didapatkan fluktuasi. Pemeriksaan penunjang laboratorium didapatkan hasil hiperkortisol dan hipoalbuminemia. Pemeriksaan histopatologis tidak dilakukan karena penolakan dari pihak orangtua pasien. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang yang telah dilakukan mengindikasikan pasien menderita *bullous striae distensae* akibat hipoalbuminemia pada *cushing syndrome* pasien.

Kata Kunci: *Bullous striae distensae, Cushing syndrome*

# BULLOUS STRIAE DISTENSAE IN CUSHING SYNDROME PATIENT

## Abstract

Bullous striae distensae is a very rare disease. Bullous striae distensae and cushing syndrome are two related conditions. The appearance of bullous striae distensae can be influenced by the condition of Cushing's syndrome experienced by patients through the mechanism of hypoalbuminemia so that it can affect its management. A case of bullous striae distensae was reported in a 16 year old girl with Cushing's syndrome. Physical examination found the nutritional status of the patient with a BMI of 33.31 included in the obesity category, moon face, buffalo hump, anemic conjunctiva, abdomen appeared distended, distal muscle atrophy of the superior and inferior extremities showing a cushingoid appearance. Dermatological examination of the right and left sides of the abdominal region, right and left femoral region, found multiple bullae above the striae distensae, filled with clear fluid, loose walls, well defined, irregular edges, elongated oval shape following along the striae distensae with varying sizes, and fluctuation was found on palpation. Laboratory results showed hypercortisol and hypoalbuminemia. Histopathological examination was not carried out because patient's parents refused. Based on history taking, physical and supporting examinations indicate that the patient has bullous striae distensae due to hypoalbuminemia in the patient's Cushing's syndrome.

Keyword: *Bullous striae distensae, Cushing syndrome*

✉ E-mail : suci_prawitasari@ub.ac.id

**Pendahuluan**

*Bullous striae distensae* merupakan suatu penyakit yang sangat jarang ditemukan. *Bullous striae distensae* didefinisikan sebagai bula pada kulit yang mengalami *striae distensae* akibat terkumpulnya cairan pada area kulit dengan kekuatan jaringan yang berkurang akibat atrofi epidermis dan kolagen dermis yang abnormal.[1] *Cushing syndrome* merupakan sekumpulan gejala dan tanda klinis yang disebabkan kadar glukokortikoid atau kortisol plasma yang berlebihan (hiperkortisolisme) dalam waktu lama.[2] Sebagian besar kasus disebabkan karena faktor eksogen penggunaan steroid dalam waktu yang lama.[3] Kelebihan glukokortikoid atau kortisol dalam plasma tersebut menyebabkan perubahan berbagai kondisi di dalam tubuh, salah satunya adalah metabolisme protein. Efek katabolik dan antianabolik yang dimiliki glukokortikoid menyebabkan tubuh kehilangan simpanan protein pada jaringan perifer seperti kulit dan menyebabkan terbentuk *striae distensae*.[4]

Berikut dilaporkan sebuah kasus *bullous striae distensae* pada anak perempuan berusia 16 tahun dengan *cushing syndrome* yang merupakan sebuah kasus sangat jarang, dan dalam laporan kasus juga dipaparkan kompleksitas munculnya kedua kondisi yang saling berhubungan satu sama lain.

**Kasus**

Seorang anak perempuan berusia 16 tahun dikonsulkan oleh departemen ilmu kesehatan anak ke departemen dermatologi dan venereologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang dengan keluhan pada kulit yang meregang tampak melepuh seperti terisi cairan sejak 1 minggu yang lalu. Pada area kulit yang melepuh tersebut, pasien juga mengeluhkan adanya rasa nyeri dengan VAS 9/10. Dua hari sebelum muncul lepuhan, pasien mengeluhkan perutnya semakin hari semakin membesar. Kemudian pada kulit yang meregang tersebut, perlahan-lahan mulai terisi cairan. Saat dirawat di rumah sakit hari ke-4, keluar rembesan cairan berwarna kuning jernih yang berasal dari kulit yang melepuh tersebut. Selain itu, orangtua pasien juga mengeluhkan terdapat luka pada area sekitar anus pasien yang muncul sekitar 2 bulan yang lalu. Luka tersebut ditemukan secara tidak sengaja saat membersihkan anaknya setelah buang air besar. Pada area luka tersebut, pasien juga mengeluhkan disertai adanya rasa nyeri dengan VAS 9-10/10.

Riwayat penyakit sebelumnya, pasien telah didiagnosis SLE oleh dokter spesialis anak di RSCM Jakarta sejak 4 tahun yang lalu, dimana didapatkan hasil pemeriksaan yakni anti ds DNA 469,5 (nilai normal 0-100); ANA test positif; C3 72,50 (nilai normal 90-180).

Riwayat pengobatan SLE pada pasien yakni dengan siklosporin 1 x 100 mg / hari per oral dan metilprednisolon 2 x 32 mg per oral dilanjutkan *tappering off* sampai dosis terendah 1 mg / hari selama 2 tahun. Kondisi pasien belum menunjukkan adanya perbaikan sehingga pasien mendapatkan terapi metilprednisolon *pulse dose* 1000 mg iv / hari dalam 3 hari setiap bulan. Terapi ini dilakukan selama 6 bulan, namun berat badan pasien perlahan semakin bertambah dari 70 kg menjadi 79 kg serta mulai muncul tanda peregangan di kulit pada lengan atas, dada, perut, punggung, bokong, paha, dan betis bagian atas. Kemudian dilanjutkan dengan metilprednisolon per oral 40 mg / hari. Riwayat pengobatan luka pada area di sekitar anus pasien, diberikan salep gentamisin 2 kali / hari oleh departemen bedah plastik RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama 2 minggu namun tidak membaik. Kemudian 3 minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien periksa ke poliklinik kulit dan kelamin RSUD dr. Saiful Anwar Malang diberikan salep gentamisin 2 kali / hari dan pemakaian *tulle* yang rutin diganti sehari 2 kali atau sehabis buang air besar serta mobilisasi miring kanan/kiri setiap 2 jam selama 15 menit, menunjukkan adanya perbaikan pada luka di sekitar anus pasien.

Sejak 5 bulan yang lalu, aktivitas sehari-hari pasien mengalami keterbatasan dan harus dibantu oleh kedua orangtuanya karena berat badan yang semakin bertambah. Pasien sehari-hari hanya berbaring di atas kasur. Selain itu, sejak 5 bulan yang lalu pasien sudah tidak menstruasi lagi, dimana siklus menstruasi pasien sebelumnya dalam batas normal.

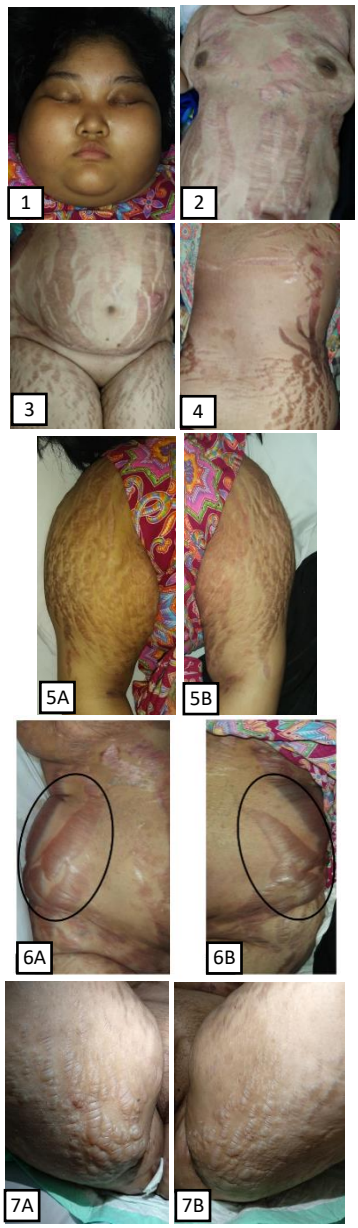
Pada pemeriksaan fisik umum, pasien tampak sakit sedang dengan tingkat kesadaran compos mentis. Pemeriksaan tanda-tanda vital menunjukkan tekanan darah 101 / 69 mmHg, nadi 93x / menit, pernafasan 21x / menit, dan suhu 37ºC, saturasi oksigen 98%. Pada pemeriksaan status gizi pasien, BB 79 kg dan TB 154 cm dimana BMI sebesar 33,31 yang masuk kedalam kategori obesitas. Pada pemeriksaan kepala/leher didapatkan *moon face (+), buffalo hump (+)* dan konjungtiva didapatkan anemis. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening di regio *colli, axilla,* dan inguinal. Pemeriksaan thorax didapatkan suara nafas vesikuler, tidak ditemukan *ronkhi* maupun *wheezing*, dan suara jantung dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen nampak *distended*, hepar dan lien sulit dievaluasi. Pemeriksaan ekstremitas superior dan inferior didapatkan atrofi pada otot esktermitas bagian distal dibandingkan proksimal dan terdapat slight edema pada pedis kanan/kiri.

Pemeriksaan dermatologis pasien, pada regio fasialis (gambar 1) tidak didapatkan adanya lesi. Pada regio trunkus anterior (gambar 2), regio abdomen (gambar

3), regio trunkus posterior (gambar 4), ekstremitas superior lengan atas dekstra dan sinistra (gambar 5A dan 5B), regio dinding abdomen dekstra dan sinistra (gambar 6A dan 6B), regio ektremitas inferior dekstra dan sinistra (gambar 7A dan 7B) didapatkan *multiple striae distensae*, berbatas tegas, tepi irregular, bentuk memanjang dan ukuran bervariasi, berwarna merah keunguan, dengan beberapa tempat terdapat *multiple bulla* diatas *striae distensae*.

Pemeriksaan darah lengkap didapatkan anemia (9,30 g/dl), leukositosis (13,06), hematokrit menurun (31%), MCH menurun (26,10), MCHC menurun (30), neutrofilia (72,8%), limfositopenia (17,5%), dan monositosis (9,1%). Pemeriksaan faal hati didapatkan hipoalbumenia (1,70 g/dl). Pemeriksaan lemak darah didapatkan peningkatan kadar trigliserida (164 mg/dl), penurunan kadar HDL (24 mg/dl).

Pemeriksaan kadar vit D25-OH didapatkan hasil defisiensi (<5,00). Pemeriksaan kadar kortisol didapatkan hasil yang meningkat (414,50 nmol/L) dan asam urat meningkat (6,9 mg/dl). Pemeriksaan faal ginjal, serum elektrolit, kadar gula darah dan HbA1c, faal hemostasis, kadar FSH/LH/estradiol, analisis cairan tubuh dan urinalisis didapatkan hasil yang normal.




**Gambar Status Dermatologis.** regio fasialis (gambar 1) tidak didapatkan adanya lesi. Pada regio trunkus anterior (gambar 2), regio abdomen (gambar 3), regio trunkus posterior (gambar 4), ekstremitas superior lengan atas dekstra dan sinistra (gambar 5A dan 5B), regio dinding abdomen dekstra dan sinistra (gambar 6A dan 6B), regio ektremitas inferior dekstra dan sinistra (gambar 7A dan 7B) didapatkan *multiple striae distensae*, berbatas tegas, tepi ireguler, bentuk memanjang dan ukuran bervariasi, berwarna merah keunguan, dengan beberapa tempat terdapat *multiple bulla* diatas *striae distensae.*

Pasien didiagnosis sebagai *bullous striae distensae due to* hypoalbuminemia dan *cushing's syndrome*. Pasien mendapatkan terapi koreksi albumin sesuai TS ilmu kesehatan anak, *wet dressing* NS 3 x 15 menit pada bula, bila bula pecah dapat diberikan gentamisin salep 2 kali / hari pada area erosi. Departemen ilmu kesehatan anak, memberikan terapi IVFD C1:1 21 cc/jam, IV metamizole 3 x 450 mg k/p, po sucralfat 3 x II cth, po calcium 3 x 200mg, po vit D 1 x 1000 iu, po prednisone 1 mg/kgbb (1 x 30 mg), po albumine 3 x 2 caps, diet TKTP 3 x 1 porsi (1800 kkal, 600 cc, 70 gram) dengan kebutuhan protein total 35,2 gr/hari.

**Pembahasan**

*Cushing syndrome* merupakan sekumpulan gejala dan tanda klinis yang disebabkan kadar glukokortikoid atau kortisol plasma yang berlebihan (hiperkortisolisme) dalam waktu lama, baik secara eksogen atau endogen.[3] Faktor eksogen dapat disebabkan oleh penggunaan steroid dalam waktu yang lama dan penggunaan steroid ini umumnya secara oral, namun kadang-kadang suntikan steroid ke dalam sendi dan penggunaan inhaler steroid juga dapat menyebabkan *cushing syndrome*.[4] Endogen dibedakan menjadi 2 tipe yakni *adenokortokotropik hormon (ACTH) dependent* dan *ACTH independent*.[3] Sebagian besar kasus disebabkan karena faktor eksogen penggunaan steroid dalam waktu yang lama, sedangkan *cushing syndrome* endogen telah diperkirakan sebesar 13 kasus per 1 juta individu.[4,5] Pasien dalam kasus ini, *cushing syndrome* yang terjadi diakibatkan karena faktor eksogen penggunaan steroid dalam waktu yang lama yakni sekitar 2 tahun 6 bulan untuk tatalaksana SLE pada pasien. Secara fisiologis hipotalamus berada di otak dan kelenjar hipofisis berada tepat dibawahnya. Inti paraventrikular (PVN) dari hipotalamus melepaskan *Corticotrophin Releasing Hormone (CRH),* yang merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan *adenocorticotrophin hormone (ACTH).* ACTH bergerak melalui darah ke kelenjar adrenal kemudian merangsang pelepasan kortisol. Kortisol disekresi oleh korteks adrenal dari daerah yang disebut zona *fasciculate* sebagai respon terhadap ACTH. Peningkatan kadar kortisol menyebabkan umpan balik negatif pada hipofisis sehingga menurunkan jumlah ACTH yang dilepaskan dari kelenjar hipofisis.[6,7] *Cushing syndrome* mengacu terhadap kelebihan kortisol berdasarkan etiologi apapun, baik kelebihan kadar pemberian glukokortikoid eksogen ataupun overproduksi kortisol endogen.[6,7,8] Dari kedua etiologi eksogen maupun endogen yang menyebabkan kelebihan glukokortikoid atau kortisol dalam plasma tersebut,

menyebabkan perubahan berbagai kondisi di dalam tubuh.

Efek metabolisme protein yakni katabolik dan antianabolik yang dimiliki glukokortikoid menyebabkan menurunnya kemampuan sel-sel pembentuk protein untuk mensintesis protein sehingga dapat terjadi penurunan kadar protein dalam darah (hipoalbuminemia).[8] Pasien dalam laporan kasus, pemeriksaan laboratorium albumin didapatkan hasil hipoalbuminemia. Sintesis protein yang menurun memicu peningkatan terjadinya proses katabolisme protein yang sudah ada di dalam sel. Proses katabolisme protein ini akan menyebabkan tubuh kehilangan simpanan protein pada jaringan perifer seperti kulit, otot, pembuluh darah dan tulang. Oleh karena itu secara klinis dapat ditemukan kondisi kulit atrofi dan mudah luka yang sembuh dengan lambat. Ruptura serabut-serabut elastis pada kulit menyebabkan tanda regang pada kulit yang berwarna merah keunguan *(striae)*.[8,9] Otot-otot mengalami atrofi dan menjadi lemah. Matriks protein tulang menjadi rapuh dan menyebabkan osteoporosis, sehingga dapat dengan mudah terjadi fraktur patologis.[8] Pasien dalam laporan kasus, manifestasi pada kulit ditemukan *striae distensae* merah keunguan dan terdapat manifestasi klinis di otot berupa atrofi otot-otot bagian distal serta didapatkan kelemahan otot.

Metabolisme lemak α gliserofosfat yang berasal dari glukosa dibutuhkan untuk penyimpanan dan mempertahankan jumlah trigliserida dalam sel lemak. Jika α gliserofosfat tidak ada maka sel lemak akan melepaskan asam lemak. Asam lemak akan dimobilisasi oleh kortisol sehingga konsentrasi asam lemak bebas di plasma meningkat. Hal ini menyebabkan penumpukkan lemak berlebih sehingga terjadi obesitas. Distribusi jaringan adiposa terakumulasi di daerah sentral tubuh menimbulkan obesitas sentral, pada wajah *(moon face)*, pada fossa supraklavikula dan pada punggung atas *(buffalo hump)*. Obesitas sentral disertai atrofi otot ekstremitas distal mengakibatkan penampilan klasik berupa penampilan *Cushingoid*. Pemeriksaan laboratorium profil lipid didapatkan adanya peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL, dan penurunan kadar HDL.[9] Pasien kasus didapatkan hasil obesitas dengan BMI sebesar 33,31, *moon face, buffalo hump,* dan penampilan *Cushingoid*. Hasil laboratorium didapatkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL.

Sistem reproduksi didapatkan haid tidak teratur, *amenore*, infertilitas, dan penurunan libido. Hal ini terjadi karena inhibisi sekresi dari *Luteinizing hormone (LH)* dan *follicle-stimulating hormone (FSH),* yang kemungkinan disebabkan gangguan *luteinizing hormone-releasing hormone*

*(LHRH)*.[3,4,10] Pasien dalam laporan kasus, sejak 5 bulan yang lalu pasien sudah tidak menstruasi lagi, dimana siklus menstruasi pasien sebelumnya dalam batas normal. Namun pada pemeriksaan kadar FSH/LH/estradiol tidak didapatkan abnormalitas.

Pemeriksaan diagnostik lain yang dapat dilakukan adalah sampel darah, untuk menentukan adanya variasi diurnal yang normal pada kadar kortisol plasma.[11] Pasien dalam laporan kasus dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar kortisol plasma, didapatkan hasil 414,50 nmol/L (kadar normal sore hari pukul 16.00-20.00 = 64-327). Kadar kortisol plasma pada pasien kasus ini didapatkan hasil yang meningkat.

Penatalaksanaan *cushing syndrome* bergantung pada penyebab hormon kortisol yang diproduksi secara berlebihan. Jika penyebabnya adalah faktor eksogen penggunaan jangka panjang glukokortikoid, dokter secara bertahap akan mengurangi dosis hingga mencapai dosis terendah namun tetap cukup untuk dosis terapi. Jika penyebabnya adalah faktor endogen, maka modalitas terapi yang dapat dilakukan seperti pembedahan, radiasi, kemoterapi atau penggunaan obat untuk menghambat kortisol disesuaikan dengan penyebab dari faktor endogen tersebut.[12,13] Pasien dalam laporan kasus tetap diberikan glukokortikoid namun dosis yang diberikan diturunkan secara bertahap, dari sebelum MRS sejumlah 40 mg/hari dan saat perawatan di rumah sakit diberikan 30mg/hari.

*Striae distensae (striae, stretch marks, striae atrophicans, striae gravidarum)* merupakan lesi berbentuk linear memanjang pada kulit yang terjadi akibat peregangan secara cepat pada kulit dengan jaringan ikat yang lemah.[14,15]

*Striae distensae* dapat terjadi pada wanita hamil trimester 3, percepatan pertumbuhan pada pasien remaja, obesitas, pasien dengan *cushing syndrome*, pasien dengan riwayat penggunaan steroid jangka panjang, faktor etnis dan juga faktor genetik dengan adanya riwayat keluarga yang mengalami *striae distensae*.[15] Pasien dalam lapora kasus didapatkan faktor pencetus munculnya *striae distensae* berupa riwayat penggunaan steroid jangka panjang yang berakibat terjadinya *cushing syndrome. Bullous striae distensae* didefinisikan sebagai bula pada kulit yang mengalami *striae distensae*.[1]

Patofisiologi *striae distensae* masih belum jelas diketahui, namun terdapat 3 teori utama yang menyebabkan *striae distensae* yakni peregangan secara mekanik pada kulit, perubahan hormon dan gangguan struktural sistem integumen. Peregangan secara mekanik pada kulit dapat terjadi pada percepatan pertumbuhan pada usia remaja, peningkatan BB secara cepat pada

kehamilan, dan peningkatan secara cepat ukuran dari beberapa lokasi anatomis tubuh seperti payudara, abdomen, bokong dan paha.[16] Perubahan hormonal seperti *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)* dan kortisol mengakibatkan terjadinya katabolisme protein sehingga mengganggu aktivitas fibroblas, serat kolagen dan elastin.[17] Gangguan struktural sistem integumen menjelaskan terdapat hubungan adanya perubahan komponen matriks ekstraselular yang meliputi fibroblas, elastin dan kolagen. Dibandingkan dengan fibroblas kulit normal, pada fibroblas striae distensae terjadi penurunan ekspresi fibronektin dan prokolagen tipe I dan tipe III. Sehingga dapat ditarik kesimpulan telah terjadi metabolisme abnormal fibroblas pada *striae distensae*.[14] Adapun lokasi anatomi yang paling sering ditemukan adanya *striae distensae* antara lain di perut, dada, bokong dan paha.[15] Pasien dalam laporan kasus, *striae* yang terjadi diakibatkan karena faktor hormonal *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)* dan kortisol mengakibatkan terjadinya katabolisme protein sehingga mengganggu aktivitas fibroblas, serat kolagen dan elastin. Lokasi *striae distensae* pada pasien kasus ini terdapat pada perut, dada, punggung, lengan atas, bokong, dan paha. Namun pada perut bagian samping kanan dan kiri serta paha belakang kanan dan kiri, *striae distensae* tersebut terisi cairan jernih. *Striae distensae* yang terisi cairan jernih tersebut disebabkan karena hipoalbuminemia pada pasien sehingga terjadi ekstravasasi cairan ke interstitial dan berkumpul pada area kulit yang memiliki kekuatan jaringan yang berkurang akibat atrofi epidermis dan kolagen dermis yang abnormal.[18,19]

**Kesimpulan**

*Bullous striae distensae* dan *cushing syndrome* merupakan dua kondisi yang saling berhubungan. Kemunculan *bullous striae distensae* dapat dipengaruhi oleh kondisi *cushing syndrome* yang dialami pasien melalui mekanisme hipoalbuminemia. *Cushing syndrome* yang terjadi pada pasien merupakan akibat dari penggunaan steroid jangka panjang untuk tatalaksana SLE pada pasien, sehingga kadar glukokortikoid atau kortisol dalam plasma pasien meningkat. Efek katabolik dan antianabolik yang dimiliki glukokortikoid menyebabkan menurunnya kemampuan sel-sel pembentuk protein untuk mensintesis protein sehingga dapat terjadi penurunan kadar protein dalam darah (hipoalbuminemia). Proses katabolisme protein ini akan menyebabkan tubuh kehilangan simpanan protein pada jaringan perifer seperti kulit. Oleh karena itu secara klinis dapat ditemukan kondisi kulit yang mengalami atrofi dan ruptura serabut-serabut elastis pada kulit menyebabkan tanda regang pada kulit yang berwarna merah keunguan

*(striae).* Kondisi hipoalbuminemia mengakibatkan terjadi ekstravasasi cairan ke interstitial dan berkumpul pada area kulit yang memiliki kekuatan jaringan yang berkurang akibat atrofi epidermis dan kolagen dermis yang abnormal pada *striae distensae* sehingga terbentuk *bullous striae distensae.*

**Daftar Pustaka**


1. Maria Jogova MD, Stephen W. Hwang MD MPH. Fluid-filled striae in a patient with hypoalbuminemia. CMAJ 2017 July 17;189:E942.
2. Gupta V, Yadav S. Bullous striae distensae. Postgrad Med J 2016;0:1.
3. Nicolaus A. Wagner-Bartak, Ali Baiomy, Mouhammed Amir Habra, Shalini V. Mukhi. Ajaykumar C. Morani, Brinda R. Korivi, Steven G. Waguespack, Khaled M. Elsayes. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. AJR 2017; 209:19–32.
4. Adler GK. Cushing Syndrome. Harvard Medical School. USA. 2016. http://emedicine.medscape.com/article/117365.
5. Hershel R, Ty Carroll. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. Topical review. J Physiol 593.3 (2017) pp 493–506.
6. The history of cushings disease: a controversial tale. JR Soc Med, 2016 June; 84(6): 363-366.
7. Schteingart D. Gangguan hipersekresi adrenal. In : Price SA, Wilson LM, editors. Patofisiologi konsep klinis proses penyakit. Ed 6. Vol 2. Jakarta: EGC; 2013. Hlm 1237-1244.
8. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2018; 386:913–927.
9. Alexandra MJ, Peter F, Ruth A, Eilen R, Malinos E, Gerald L. Influence of short term dietary weigth loss on cortisol secretion and metabolism in obese men. Clinical study. European journal of endocrinology. 2016; 105 pp 185-194.
10. Nieman LK. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. UpToDate website. www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome?source=see_link Updated January 11, 2017.
11. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clinical Epidemiology. 2016; 7:281–293.
12. Lynnette KN. Recent updates on the diagnosis and management of cushing syndrome. Endocrinology and metabolism. Review article. 2018; 33 : 139-146.

13. S. Al-himdani, S.Ud-Din, S. Gilmore, A. Bayat. Striae distensae: A comprehensive review and evidencebased evaluation of prophylaxis and treatment. British Journal of Dermatology. 2016.
14. Abid keen M. Striae distensae: What's new at the horizon?. Review article. BJMP 2016;9(3):a919
15. S. Ud-Din, D. McGeorge, A. Bayat. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. JEADV.2016.
16. Shuster S. The cause of striae distensae. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 2018; 59:161-9.
17. Klehr N. Striae cutis atrophicae: morphokinetic examinations in vitro. Acta Derm Venereol suppl (Stockh) 2018; 59: 105-8.
18. Raquel CT, Aparecida M. Striae Distensae: physiopathology: a Review. Surgical & Cosmetic Dermatology 2018;1(3):137-140.
19. Maria Jogova MD, Stephen W. Hwang MD MPH. Fluid-filled striae in a patient with hypoalbuminemia. CMAJ 2017 July 17;189:E942