

Artikel Penelitian

Korelasi Skor SOFA dengan Kadar Kortisol Darah pada Pasien Sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Rahmadina Zesfira Fahmi¹, Fadrian², Rikarni³, Husni³, Rohayat Bilmahdi², Miftah Irramah⁴

Abstrak

Sepsis adalah suatu disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon imun tubuh terhadap infeksi. *Sequential Organ Failure Assessment Score* (skor SOFA) merupakan alat diagnostik yang digunakan untuk menilai tingkat disfungsi organ secara kuantitatif dan objektif. Sepsis sebagai stressor terjadinya peradangan sistemik menyebabkan peningkatan sekresi kortisol oleh adrenal menuju jaringan target untuk menekan inflamasi. **Tujuan:** Menentukan korelasi skor SOFA dengan kadar kortisol darah pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode potong lintang. Sampel dalam penelitian terdiri dari 55 pasien yang telah didiagnosis sepsis. Data penelitian menggunakan data sekunder dari rekam medik. Stmenggunakan uji korelasi Spearman. **Hasil:** Penelitian terhadap skor SOFA dan kadar kortisol darah pasien sepsis didapatkan $r=0,338$ dengan $p=0,012$. **Simpulan:** Terdapat korelasi sedang yang signifikan antara skor SOFA dengan kadar kortisol darah.

Kata kunci: kortisol darah, sepsis, skor SOFA

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of the body's immune response to infection. The Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA score) is a diagnostic tool used to quantitatively and objectively assess the level of organ dysfunction. Sepsis as a stressor of systemic inflammation, causes an increase in cortisol secretion by the adrenals to target tissues, which suppresses inflammation. Objective: To determine the correlation between SOFA score and blood cortisol levels in sepsis patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang. Method: Observational analytic study with a cross-sectional method. The sample consisted of 55 patients who had been diagnosed with sepsis. The data used was secondary data from medical records. The data were tested using the Spearman correlation test. Result: A correlation was found between the SOFA score and blood cortisol levels, yielding a correlation coefficient of $r = 0.338$ and a p -value of 0.012 . Conclusion: There is a significant moderate correlation between SOFA scores and blood cortisol levels.

Keywords: blood cortisol, sepsis, SOFA score

Afiliasi penulis: ¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ⁴Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

Korespondensi: Fadrian, Email: fadrian@med.unand.ac.id

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia, yaitu urutan kesepuluh penyebab kematian pada populasi umum serta urutan kedua penyebab kematian pada pasien yang dirawat

di *Intensive Care Unit* (ICU).¹ Penelitian yang dilakukan oleh Rudd *et al.* (2020) di *University of Pittsburgh* (USA) tahun 2020, memperkirakan telah terjadi 11 juta kematian terkait dengan sepsis. Jumlah tersebut mewakili 19,7% kematian di seluruh dunia.² Sebanyak 84,8% kematian akibat sepsis berasal dari negara dengan indeks sosiodemografi rendah atau rendah-menengah atau menengah.³ Prevalensi kematian pasien sepsis di Indonesia diperkirakan sebesar 37,7% dan kematian pasien syok septik adalah 68,3%.⁴

Angka kejadian sepsis pada tahun 2017 diperkirakan sebanyak 48,9 juta kasus di dunia.³ Ada 85% dari total insiden sepsis berasal dari negara-negara di Afrika Sub-Sahara dan Asia Tenggara.³ Data epidemiologi mengenai angka kejadian sepsis umumnya hanya ditemukan pada negara maju atau negara yang memiliki penghasilan tinggi. Data angka kejadian di negara berkembang masih sedikit ditemukan, terutama negara di Asia termasuk Indonesia. Prevalensi kasus sepsis dan syok septik di ICU salah satu rumah sakit swasta tipe B Tangerang Selatan adalah sebesar 40,1%, dengan prevalensi kasus sepsis saja sebesar 25,2% serta syok septik sebesar 15%.⁴

Angka kejadian sepsis di Sumatera Barat belum ditemukan secara pasti. Jumlah kejadian sepsis yang pernah dilaporkan dari Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018 pada pasien yang dirawat di bagian Ilmu Penyakit Dalam yaitu 238 kasus, serta pada tahun 2020-2021 sebanyak 195 kasus.⁵ Data tahun 2022 di ICU RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi kematian dari 11,53% menjadi 19,64% dalam waktu 6 bulan pada pasien yang terdiagnosis sepsis.⁶

Pemahaman mengenai sepsis telah berkembang seiring dengan berjalannya waktu dan peningkatan ilmu pengetahuan. Pertemuan internasional pada tahun 2016 yang diadakan oleh *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) mengajukan definisi terbaru mengenai sepsis, dikenal dengan istilah Sepsis-3.³ Pertemuan ini mendefinisikan sepsis sebagai suatu disfungsi organ yang mengancam nyawa (*life-threatening*) akibat disregulasi respon imun tubuh terhadap infeksi. Definisi terbaru ini menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) *scoring* dan *quick* SOFA (qSOFA) sebagai alat diagnosis untuk sepsis. Maksud dari disfungsi organ tersebut ialah jika terjadi perubahan akut pada total skor SOFA ≥ 2 poin dari skor awal akibat infeksi yang terjadi. Pasien yang belum memiliki riwayat disfungsi organ sebelumnya, maka dapat diasumsikan skor awal SOFA adalah nol.⁷

Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score adalah sebuah alat

diagnostik yang digunakan untuk mendeskripsikan tingkat disfungsi atau kegagalan organ secara kuantitatif dan objektif dari waktu ke waktu pada pasien. Skor ini juga digunakan untuk menggambarkan urutan komplikasi atau morbiditas akut pada berbagai penyakit kritis.⁸ Skor SOFA terdiri atas 6 kriteria penilaian fungsi organ, yaitu sistem respirasi ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$), sistem kardiovaskular (*Mean Arterial Pressure* / MAP), sistem saraf (*Glasgow Coma Scale* / GCS), hepar (bilirubin), koagulasi (trombosit), serta ginjal (kreatinin). Setiap organ dinilai fungsinya dengan rentang skor 0 (normal) – 4 (abnormal). Total skor yang akan diperoleh adalah dari rentang 0 – 24.^{7,8}

Kortisol merupakan salah satu hormon yang disekresikan oleh korteks adrenal, terutama berasal dari zona fasikulata serta zona retikularis. Kortisol memiliki peranan yang penting dalam menjaga stabilitas fungsi organ utama tubuh. Suatu infeksi atau gangguan pada tubuh maka kadar kortisol akan meningkat, dimana hal tersebut akan merangsang peningkatan curah jantung dan tonus pembuluh darah untuk mengaktifkan respon inflamasi secara cepat dalam melawan peradangan yang terjadi.⁹ Kortisol memiliki peranan yang sangat penting dalam pertahanan tubuh dari *stressor* yang terjadi, seperti trauma, gangguan psikis, serta peradangan sistemik seperti sepsis dan syok septik.¹⁰

Sepsis dan syok septik serta penyakit kritis lainnya, sebagai *stressor* mendalam pada tubuh, akan mengaktifkan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) *axis*. Aktivasi aksis HPA nantinya akan menyebabkan peningkatan sekresi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) oleh hipotalamus bersamaan dengan vasopresin (AVP) untuk mengaktifkan *anterior pituitary* agar dapat menghasilkan kortikotropin (ACTH). Kortikotropin tersebut akan dilepaskan ke dalam sirkulasi yang nantinya bertugas mengaktifkan zona fasikulata korteks adrenal untuk mensintesis serta melepaskan kortisol.¹¹ Kortisol yang telah disekresikan adrenal sebagian besar akan berikatan dengan protein CBG (*corticosteroid-binding globulin*) dan albumin afinitas rendah untuk dibawa menuju jaringan target. Kortisol yang telah sampai di jaringan target akan meningkatkan kekebalan tubuh diikuti dengan respon anti-inflamasi serta menekan jalur respon pro-inflamasi intraseluler.¹⁰

Hormon kortisol di dalam kondisi normal akan berikatan 80% - 90% dengan CBG, 10% - 15% berikatan dengan albumin afinitas rendah, dan sisanya tidak terikat dan menjadi *free cortisol* yang aktif secara biologis di dalam tubuh.^{10,12,13} Gabungan dari kortisol yang berikatan dengan protein dan *free cortisol* disebut sebagai kortisol total.^{10,12,13} Seseorang yang mengalami sepsis akan mengaktifasi respon aksis HPA untuk meningkatkan sekresi kortisol yang dapat melawan infeksi di tubuh. Sepsis di fase hiperakut akan meningkatkan jumlah kortisol total tubuh yang berikatan dengan CBG serta albumin dan *free cortisol*.¹¹

Penelitian pada tahun 2019 mengenai "*Cortisol Levels and Mortality in Severe Sepsis at Tertiary Care Center Northern Western, Rajasthan*" terhadap 50 orang pasien sepsis, didapatkan hasil sebanyak 32 orang pasien dapat bertahan hidup dan 18 orang lainnya meninggal. Pasien yang bertahan hidup sebanyak 28 orang memiliki kadar *free cortisol* serum ≤ 200 nmol/L, dari 6 pasien dengan kadar *free cortisol* serum 201-400 nmol/L didapatkan 4 diantaranya selamat dan 2 lainnya meninggal dunia, serta pada pasien dengan kadar *free cortisol* serum > 400 nmol/L berjumlah 16 orang semuanya dinyatakan meninggal / tidak selamat.⁹

Penelitian mengenai "Hubungan Kadar Kortisol Serum terhadap Derajat Keparahan Sepsis" di Sumatera Utara pada tahun 2012, didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar kortisol serum dengan tingkat keparahan sepsis. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa kadar kortisol total serum dapat menentukan prognosis dari pasien sepsis. Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata skor SOFA setiap organ dengan tingkat keparahan sepsis pada 28 orang pasien yang menjadi subjek penelitian.¹⁴

Berdasarkan data angka kejadian sepsis serta penjelasan dan hasil dari penelitian sebelumnya, maka perlu dilakukan penelitian dengan judul "Korelasi Skor SOFA dengan Kadar Kortisol Darah pada Pasien Sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang".

METODE

Desain penelitian ini merupakan analitik observasional dengan studi potong-lintang untuk menilai korelasi antara skor SOFA dengan kadar kortisol darah pada pasien sepsis. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada Januari hingga Desember 2024 menggunakan data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Kriteria inklusi adalah pasien yang berusia >18 tahun dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien yang sudah mendapatkan tatalaksana sepsis sebelumnya serta pasien dengan komorbid yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar kortisol darah, seperti sindrom cushing, penyakit Addison, krisis adrenal, tumor adrenal, tumor hipofisis, hiperplasia adrenal, serta penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Variabel bebas pada penelitian ini adalah skor SOFA pasien sepsis, sedangkan variabel terikat adalah kadar kortisol darah. Data diolah menggunakan aplikasi komputer, kemudian dianalisis dengan uji korelasi Spearman. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik RSUP Dr M Djamil Padang Nomor: DP.04.03./D.XVI.XI/324/2024.

HASIL

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dijadikan subjek dalam penelitian berjumlah 55 sampel.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	f (%)	Rerata $\pm$ SD
Jenis Kelamin:		
Laki-Laki	22 (40)	
Perempuan	33 (60)	
Usia (tahun):		59,8 $\pm$ 16,1
Dewasa : 19-59	23 (41,8)	
Lansia : ≥ 60	32 (58,2)	
Sumber Infeksi:		
1. Infeksi Saluran Pernapasan	46 (83,6)	
2. Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak	7 (12,8)	
3. Infeksi Saluran Kemih	1 (1,8)	
4. Infeksi Saluran Pencernaan	1 (1,8)	

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan pasien sepsis yang berjenis kelamin perempuan (60%) lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Usia terbanyak dalam penelitian ini yaitu ≥ 60 tahun (58,2%) dengan rerata usia sampel penelitian adalah 59,8. Sumber infeksi terbanyak dalam penelitian ini adalah infeksi saluran pernapasan dengan jumlah 46 sampel (83,6%).

Tabel 2. Distribusi skor SOFA pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Variabel	Median (IQR)	Minimal - Maksimal	Modus
Total Skor	7 (6 – 10)	3 –	7
SOFA		17	

Distribusi data skor SOFA didapatkan tidak terdistribusi normal, sehingga penentuan nilai tengah data menggunakan median serta sebaran data dengan interkuartil. Berdasarkan Tabel 2 didapatkan nilai tengah skor SOFA pada pasien yang menjadi sampel penelitian ini adalah 7, dengan kuartil bawah yaitu 6 dan kuartil atas 10. Nilai terendah skor SOFA adalah 3 dan nilai tertinggi adalah 17. Distribusi frekuensi dari disfungsi organ pada sampel penelitian disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi frekuensi disfungsi organ

Sistem	f (%)				
	0	1	2	3	4
Respirasi	43 (78,2)	5 (9,1)	4 (7,3)	2 (3,6)	1 (1,8)
Kardio- vaskular	49 (89,1)	3 (5,5)	1 (1,8)	2 (3,6)	0 (0)
Saraf	21 (38,2)	0 (0)	11 (20)	21 (38,2)	2 (3,6)
Hepar	34 (61,8)	7 (12,7)	9 (16,4)	3 (5,5)	2 (3,6)
Koagulasi	37 (67,3)	5 (9,1)	2 (3,6)	5 (9,1)	6 (10,9)
Ginjal	13 (23,6)	12 (21,9)	9 (16,4)	2 (3,6)	19 (34,5)

Tabel 4. Distribusi kadar kortisol darah pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Variabel	Median (IQR)	Minimal - Maksimal	Modus
Kadar Kortisol Darah (mcg/dL)	19,8 (14,6 – 29)	5 – 65	19

Nilai tengah kadar kortisol pasien yang menjadi sampel penelitian sesuai Tabel 4 diambil dari median yaitu 19,8 mcg/dL. Sebaran data penelitian ini menggunakan interkuartil, dengan kuartil bawah yaitu 14,6 serta kuartil atas yaitu 29. Kadar kortisol terendah dalam penelitian ini adalah 5 mcg/dL dan kadar kortisol tertinggi adalah 65 mcg/dL.

Tabel 5. Korelasi skor SOFA dengan kadar kortisol darah

Variabel	r	p
Skor SOFA Kadar Kortisol Darah	0,338	0,012

Berdasarkan Tabel 5 didapatkan nilai korelasi (r) dari uji korelasi Spearman terhadap skor SOFA dengan kadar kortisol darah pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Adalah $r = 0,338$ dan $p = 0,012$.

PEMBAHASAN

Jumlah subjek dalam penelitian ini adalah 55 orang dengan jenis kelamin perempuan berjumlah 33 orang (60%) dan laki-laki berjumlah 22 orang (40%). Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Lakbar *et al.* (2023) mengenai interaksi antara jenis kelamin dan sepsis melaporkan terdapat 2 penelitian yang menemukan pasien sepsis dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki, serta 13 penelitian lain menemukan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Hasil penelitian terhadap pasien sepsis secara umum ditemukan jenis kelamin laki-laki lebih beresiko dibandingkan perempuan.¹⁵

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya secara umum diduga berkaitan dengan usia subjek penelitian. Usia terbanyak pada subjek dalam penelitian ini adalah >60 tahun (56,4%), dengan jumlah wanita dewasa adalah 15 orang serta wanita lansia adalah 18 orang. Usia tersebut menjadi resiko terjadinya penurunan sistem imun pada perempuan akibat memasuki masa postmenopause. Dilaporkan bahwa estrogen yang memberikan perlindungan pada wanita sudah tidak didapatkan lagi pada masa ini, sehingga wanita postmenopause akan memiliki kerentanan yang sama dengan pria untuk mengalami sepsis.¹⁶ Hasil penelitian mengenai karakteristik pasien dengan subjek usia >60 tahun lebih banyak terjadi sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Goodacre *et al.* (2023) pada tahun 2021-2022 di Inggris dan Wales yang melaporkan rerata pasien rawat inap dengan sepsis berusia 71 tahun.¹⁷ Penelitian yang dilakukan pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2020-2021 juga melaporkan usia lanjut menjadi kelompok terbanyak pasien sepsis baik pada pria maupun wanita.⁵

Sumber infeksi terbanyak sepsis pada penelitian ini adalah infeksi saluran pernapasan berjumlah 46 pasien (83,6%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya.¹⁸ Hasil ini juga sejalan dengan penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya oleh Hatman *et al.* (2021) yang melaporkan bahwa sistem respirasi merupakan sumber infeksi terbanyak pasien sepsis (50%).¹⁹ Sepsis menjadi komplikasi umum Community-Acquired Pneumonia (CAP) dengan setidaknya sepertiga dari pasien CAP akan mengalami sepsis.²⁰ CAP dapat menyebabkan radang lokal dan sistemik yang akan menyebabkan disfungsi organ hingga menjadi sepsis.²¹

Penelitian ini mendapatkan hasil skor SOFA terendah adalah 3 dan tertinggi adalah 17 dengan rerata skor SOFA pada sampel penelitian adalah 7. Penelitian yang dilakukan oleh Thakur *et al.* (2023) pada pasien sepsis tahun 2018-2020 didapatkan rerata skor SOFA 72 pasien adalah 9,06 dengan nilai skor SOFA terendah adalah 2 dan tertinggi adalah 11.²² Berdasarkan penelitian tersebut jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini, nilai rerata skor SOFA pada penelitian ini lebih rendah. Penelitian

ini menjabarkan distribusi frekuensi dari enam sistem organ yang menjadi penilaian dalam skor SOFA. Hasil yang didapatkan dalam penelitian ini yaitu sistem organ yang paling banyak mengalami gangguan pada pasien sepsis yang menjadi sampel penelitian di RSUP Dr. M. Djamil adalah sistem saraf dan ginjal.

Rerata kadar kortisol darah pada sampel penelitian ini adalah 19,8 mcg/dL, dengan kadar kortisol tertinggi adalah 65 mcg/dL dan terendah 5 mcg/dL. Hal ini menunjukkan terjadi peningkatan sekresi kortisol melebihi kadar normal pada setengah pasien sepsis. Sepsis dikaitkan dengan sekresi kadar kortisol dalam darah menjadi tidak normal dan tidak teratur. Pada tahap sepsis hiperakut, maka kortisol akan meningkat secara drastis karena terjadi proses peradangan sistemik tubuh. Pada tahap subakut, kadar kortisol kembali menurun mendekati normal diakibatkan mulai terganggunya sinyal dari aksis HPA akibat peningkatan kadar *free cortisol* karena penurunan jumlah protein pembawa. Seiring perkembangan penyakit, kortisol akan menurun akibat kombinasi beberapa faktor, yaitu penurunan produksi CRH dan ACTH, peningkatan pemecahan kortisol, dan gangguan fungsi kelenjar adrenal.²³ Hasil penelitian ini yang menunjukkan rerata pasien sepsis masih tergolong normal, diperkirakan akibat pasien sudah memasuki fase sepsis subakut.

Penelitian ini mendapatkan hasil korelasi positif bermakna ($p = 0,012$) yang memiliki hubungan sedang dengan nilai $r = 0,338$ antara skor SOFA dengan kadar kortisol darah menggunakan uji korelasi Spearman. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al.* (2024) yang mendapatkan antara kadar kortisol dengan skor SOFA memiliki korelasi positif dengan hubungan sedang ($r = 0,27$) yang signifikan ($p < 0,01$).²⁴ Hubungan yang signifikan antara kadar kortisol dengan skor SOFA sebagai prediktor keparahan disfungsi organ pada sepsis ini berkaitan dengan respon normal tubuh ketika terjadi stressor, seperti infeksi, kerusakan jaringan, pelepasan sitokin, hipoksia.²⁵ Infeksi sebagai salah satu stressor, akan menstimulasi adrenal meningkatkan produksi kortisol melalui respon proinflamasi. Semakin besar inflamasi yang terjadi di dalam tubuh, maka akan semakin tinggi kadar kortisol

yang disekresikan oleh adrenal.¹¹ Skor SOFA merupakan alat diagnostik yang digunakan untuk menilai disfungsi organ yang terjadi akibat sepsis. Semakin tinggi nilai skor SOFA seseorang, maka semakin berat disfungsi organ yang terjadi pada individu tersebut.⁸ Disfungsi organ berkaitan dengan kerusakan pada jaringan serta hipoksia yang akan menstimulus peningkatan sekresi kortisol.²⁵

Kadar kortisol darah dalam setiap sampel penelitian ini memiliki nilai yang berbeda. Penelitian ini mendapatkan hasil perbedaan kadar kortisol yang signifikan antar individu dengan skor SOFA sama serta terdapat perbedaan interval kadar kortisol pada setiap tingkatan skor SOFA pasien sepsis. Perbedaan inilah yang dianggap menyebabkan hasil hubungan sedang antara kadar kortisol darah dan skor SOFA pada pasien sepsis dalam penelitian ini. Hal ini diakibatkan perbedaan respon setiap tubuh individu dalam meregulasi kortisol sebagai respon inflamasi.²⁶ Hasil ini juga diakibatkan terdapat perbedaan fase sepsis pada setiap pasien yang mempengaruhi kadar kortisol darah serta tatalaksana yang sebelumnya telah didapatkan oleh pasien.¹¹

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hubungan sedang yang bermakna dengan korelasi positif antara skor SOFA dan kadar kortisol darah pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan, baik secara finansial maupun non-finansial, yang dapat memengaruhi pelaksanaan, analisis, dan pelaporan hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Iskandar A, Siska F. Analisis hubungan sequential organ failure assessment (SOFA) score dengan mortalitas pasien sepsis. *J Kesehat Andalas*. 2020; 9(2):168–73.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, *et al*. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–11.
3. World Health Organization (WHO). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: WHO. [internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>
4. Wicaksono A, Adisasmita A, Harijanto E. Frekuensi dan mortalitas pasien sepsis dan syok septik di ICU rumah sakit swasta tipe B di Tangerang Selatan. *J Epidemiol Kesehat Indones*. 2022; 6 (1): 27–36.
5. Fataya E. Karakteristik pasien sepsis dewasa yang dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang [skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2023.
6. Kahar LA, Yusrawati Y, Jamsari J, Maskoen T. Association between vitamin D levels and mortality in sepsis patients admitted to an intensive care unit at Dr. M. Djamil General Hospital, West Sumatera, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2023; 11(B):122–7.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–10.
8. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23:374.
9. Kumari P, Bhati R, Agrawal R, Dev Chahar K, Meel JK, Agrawal RP, *et al*. Cortisol levels and mortality in severe sepsis at a tertiary care center in Northwestern Rajasthan. *Int J Med Sci Innov Res*. 2019;4(1):175–8.
10. Lee JH, Meyer EJ, Nenke MA, Falhammar H, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin (CBG): spatiotemporal distribution of cortisol in sepsis. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(3):181–90.
11. Van den Berghe G, Teblich A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus–pituitary–adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: gaps in current knowledge and future translational research directions. *eBioMedicine*. 2022;84:104254.

12. Meyer EJ, Nenke MA, Davies ML, Chapman M, Rankin W, Rushworth RL, *et al.* Corticosteroid-binding globulin deficiency independently predicts mortality in septic shock. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1636–46.
13. Choi MH. Clinical and technical aspects in free cortisol measurement. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(4):599–607.
14. Panjaitan IF. Hubungan kadar kortisol serum terhadap derajat keparahan sepsis [tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2012.
15. Lakbar I, Einav S, Lalevée N, Martin-Loeches I, Pastene B, Leone M. Interactions between gender and sepsis—implications for the future. *Microorganisms.* 2023;11.
16. Wanrooij VHM, Cobussen M, Stoffers J, Buijs J, Bergmans DCJJ, Zelis N, *et al.* Sex differences in clinical presentation and mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Med.* 2023;55(2).
17. Goodacre S, Fuller G, Conroy S, Hendrikse C. Diagnosis and management of sepsis in the older adult. *BMJ.* 2023;382:e075585.
18. Cillóniz C, Dominedò C, Ielpo A, Ferrer M, Gabarrús A, Battaglini D, *et al.* Risk and prognostic factors in very old patients with sepsis secondary to community-acquired pneumonia. *J Clin Med.* 2019;8(7).
19. Hatman F, Semedi B, Budiono B. Analisis faktor risiko terhadap lama perawatan pasien sepsis yang meninggal di ruang perawatan intensif RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *J Anestesiologi Indones.* 2021; 13:78–87.
20. Darkwah S, Kotey FCN, Ahenkorah J, Adutwum-Ofosu KK, Donkor ES. Sepsis-related lung injury and the complication of extrapulmonary pneumococcal pneumonia. *Diseases.* 2024;12.
21. Ceccato A, Torres A. Sepsis and community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp.* 2018;2:7.
22. Thakur R, Naga Rohith V, Arora JK. Mean SOFA score in comparison with APACHE II score in predicting mortality in surgical patients with sepsis. *Cureus.* 2023;15(3):e36653.
23. Ilias I, Vassiliou AG, Keskinidou C, Vrettou CS, Orfanos S, Kotanidou A, *et al.* Changes in cortisol secretion and corticosteroid receptors in COVID-19 and non-COVID-19 critically ill patients with sepsis/septic shock. *Biomedicines.* 2023;11.
24. Xu W, Qiu Y, Qiu H, Zhong M, Li L. Serum ACTH and cortisol levels are associated with acute gastrointestinal injury grade in ICU patients. *Int J Gen Med.* 2024;17:127–34.
25. Venkatesh B, Cohen J. Cortisol metabolism in inflammation and sepsis. In: Vincent JL, editor. *Intensive Care Medicine.* New York: Springer; 2008. p. 514–9.
26. Ahmadi I, Estabraghnia Babaki H, Maleki M, Jarineshin H, Kaffashian MR, Hassaniazad M, *et al.* Changes in physiological levels of cortisol and adrenocorticotrophic hormone upon hospitalization can predict SARS-CoV-2 mortality: a cohort study. *Int J Endocrinol.* 2022. Article ID: 4280691.