

Gambaran Risiko Kematian Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda: Analisis Skor Mortalitas 4C

Vallentino Ardine Prasetya Bisay,* Rizaldy Taslim Pinzon,**
Esdras Ardi Pramudita*

*Universitas Kristen Duta Wacana
**Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta

Abstrak

Pendahuluan: Tingginya kejadian kematian pasien dengan COVID-19 menyebabkan diperlukannya alat stratifikasi risiko untuk menilai kondisi pasien dan menentukan tindakan medis yang tepat. Skor mortalitas 4C merupakan salah satu alat stratifikasi dengan menggunakan demografi pasien, pengamatan klinis dan parameter laboratorium untuk menggambarkan risiko kematian pasien.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode nested case-control dengan data sekunder pasien terkonfirmasi COVID-19. Sampel dengan 71 pasien terkonfirmasi COVID-19 dikategorikan menjadi kelompok pasien meninggal (case) dan pasien sembuh (control). Analisis data dengan independent T test dan bivariat dengan metode chi-square untuk melihat hubungan skor mortalitas 4C dengan kejadian kematian pasien.

Hasil: Didapatkan nilai skor mortalitas 4C pada kelompok pasien yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sembuh (mean = 8,20 vs 4,05). Didapatkan hubungan yang signifikan antara skor mortalitas 4C terhadap kejadian kematian pasien COVID-19 (OR = 22,696; 95% CI = 2,82-182,9; p = 0,0034)

Kesimpulan: Dapat disimpulkan bahwa skor mortalitas 4C pasien COVID-19 menengah dan tinggi berhubungan dengan risiko kejadian kematian pasien.

Kata kunci: COVID-19, Skor mortalitas 4C, Kematian.

**Death Risk Description Of Confirmed COVID-19 Patients
In Bethesda Hospital: 4C Mortality Score Analysis**

Vallentino Ardine Prasetya Bisay,* Rizaldy Taslim Pinzon,**
Esdras Ardi Pramudita*

*Duta Wacana Christian University
**Bethesda Hospital, Yogyakarta

Abstract

Introduction: The high incidence of death in patients with COVID-19 requires a risk stratification tool to assess the patient's condition and determine appropriate medical action. The 4C mortality score is a stratification tool that uses patient demographics, clinical observations and laboratory parameters to describe the patient's risk of death.

Method: This study used a nested case-control method with secondary data on patients with confirmed COVID-19. The sample with 71 confirmed COVID-19 patients was categorized into groups of patients who died (cases) and patients who recovered (controls). Data analysis using the independent T test and bivariate using the chi-square method to see the relationship between the 4C mortality score and the incidence of patient death.

Results: It was found that the 4C mortality score in the group of patients who died was higher compared to patients who recovered (mean = 8.20 vs 4.05). A significant relationship was found between the 4C mortality score and the incidence of death in COVID-19 patients (OR = 22.696; 95% CI = 2.82-182.9; p = 0.0034)

Conclusion: It can be concluded that the 4C mortality score of medium and high COVID-19 patients is associated with the risk of patient death.

Keywords: COVID-19, 4C mortality score, Death.

Pendahuluan

Tingginya kasus COVID-19 secara global diawali pandemi menuntun pada tingginya angka kasus kematian. Hingga 19 desember 2021, kasus kematian secara global menunjukkan angka 44.616 kasus baru berdasarkan laporan epidemiologi mingguan COVID-19. Sedangkan di Indonesia, Satgas penanganan COVID-19 mencatat hingga pada tanggal 18 desember 2021 terdapat akumulasi kasus sebesar 143.998 kasus, angka ini naik 12 kasus dari laporan pada 17 desember.¹

COVID-19 sendiri merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-COV-2 yang mana ketika masuk dalam sistem pernafasan, melalui protein spike akan menargetkan enzim ACE2 pada sel-sel saluran pernafasan untuk bereplikasi dan menginvasi.² Secara patofisiologi, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) merupakan penyebab utama dari kejadian kematian pada pasien dengan

COVID-19.³ ARDS sendiri terjadi akibat adanya badai sitokin dimana merupakan respon inflamasi sistemik yang abnormal akibat pelepasan sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang tinggi, sehingga kematian pada pasien terkonfirmasi COVID-19 terjadi terutama akibat peran langsung dari badai sitokin terhadap kerusakan paru-paru dan beberapa organ vital tubuh seperti, jantung, ginjal dan hati.⁴

Kejadian kematian juga berhubungan dengan beberapa faktor yang meliputi usia tua, kondisi sesak nafas, pneumonia dan adanya riwayat hipertensi dimana faktor-faktor tersebut memiliki peran dalam prognosis yang buruk.⁵ Oleh sebab itu diperlukan analisa risiko kematian menurut karakteristik pasien untuk mencegah kemungkinan prognosis yang buruk pada pasien.

Risiko kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 dapat dilakukan dengan menggunakan alat stratifikasi risiko yang tervalidasi. Salah satu alat stratifikasi tersebut ialah Skor

mortalitas 4C, yang merupakan infografis untuk memvisualisasikan risiko kematian pasien terkonfirmasi COVID-19. Pengamatan yang dilakukan berdasar pada kematian pasien rawat inap dengan COVID-19, utilitas dan validasi alat ini efektif untuk pasien di Inggris. Skor mortalitas 4C akan mencakup delapan variabel yang dapat dinilai berdasar pada karakteristik pasien yaitu usia, jenis kelamin, jumlah penyakit penyerta, saturasi oksigen perifer, laju pernapasan, tingkat kesadaran, CRP dan urea.⁴

Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran risiko kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS. Bethesda, Yogyakarta melalui analisis skor mortalitas 4C pada periode 2020 hingga 2021.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *nested case-control* dengan menggunakan data dari pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Bethesda. Data yang digunakan merupakan data sekunder rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 berupa biodata pasien, diagnosis, pemeriksaan laboratorium dan keterangan sembuh atau meninggal. Penelitian ini menggunakan teknik sampling yaitu Total sampling dengan menggunakan populasi sebagai sampel. Subjek yang digunakan sebesar 71 pasien terkonfirmasi COVID-19 pada periode 2020 hingga 2021 di RS Bethesda.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi (1) Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RS Bethesda, selama periode 2020 sampai 2021, (2) Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang berjenis kelamin laki-laki dan perempuan, (3) Pasien dengan usia > 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi, yaitu (1) Pasien dengan penyakit komorbid seperti hipertensi, DM, penyakit kardiovaskular, CKD, tumor, penyakit hepar kronis, gangguan koagulasi, gangguan sistem imunitas dan lainnya, (2) Pasien dengan data yang tidak lengkap, (3) Pasien pulang paksa, (4) Pasien yang dirujuk ke Rumah sakit lain.

Penelitian ini akan membandingkan nilai skor mortalitas 4C antara pasien terkonfirmasi COVID-19 yang sembuh sebagai kelompok kontrol dengan pasien yang meninggal sebagai kelompok kasus yang. Kemudian akan dilakukan analisis *Independent T test* untuk melihat distribusi data yang kemudian dilanjutkan analisis bivariat dengan menggunakan *chi-square* untuk menguji skor mortalitas 4C sebagai prediktor kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Bethesda.

Penelitian ini telah mendapatkan kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian

Kesehatan (KEPK) Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta (No. 8077/KC. 149/2021).

Hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov didapati data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi 0,457 (Sig. 2 tailed >0,05). Kemudian, dilakukan Uji *independent T test* didapati kelompok pasien terkonfirmasi meninggal dunia memiliki rata-rata skor (*Mean*) 8,20 dengan standar deviasi 2,71 sedangkan pada kelompok pasien yang sembuh memiliki rata-rata skor (*Mean*) 4,05 dengan standar deviasi 2,38. Hasil uji independent T test menunjukkan bahwa nilai signifikansi < 0,001 (Sig. 2-tailed <0,05).

Tabel 1. Skor Mortalitas 4C

Variabel	Skor
Usia (Tahun), n(%)	
< 50	0
50-59	+2
60-69	+4
70-79	+6
≥80	+7
Jenis Kelamin, n(%)	
Pria	+1
Wanita	0
Komorbid, n(%)	
0	0
1	+1
≥ 2	+2
Frekuensi Nafas (x/menit), n(%)	
< 20.	0
20-29	+1
≥ 30	+2
Saturasi Oksigen (%),n(%)	
< 92	+2
≥ 92	0
Skor GCS, n(%)	
< 15	+2
15	0
BUN (mg/dL), n(%)	
< 19.6	0
≥ 19.6 - ≤ 39.2	+1
> 39.2	+3
CRP (mg/L), n(%)	
< 50	0
50-99	+1
≥100	+2

Tabel 1. Besar risiko dalam analisis mortalitas 4C terbagi menjadi 0-3 (Rendah), 4-8 (Menengah), 9-14 (Tinggi) dan ≥ 15 (Sangat tinggi). Kemudian tingkat kematian masing-masing kelompok risiko yaitu rendah (1,2-1,7%), menengah (9,1-9,9%), tinggi (31,4-34,9%) dan sangat tinggi (61,5-66,2%).⁶

Tabel 2. Karakteristik Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Karakteristik Pasien	Pasien Terkonfirmasi COVID-19		p-value
	Meninggal	Sembuh	
n	30	41	
Usia (Tahun), n(%)			0,007
< 50	4 (13,3)	21 (51,2)	
50-59	11 (36,7)	10 (24,4)	
60-69	11 (36,7)	4 (9,8)	
70-79	3 (10,0)	5 (12,2)	
≥80	1 (3,3)	1 (2,4)	
Jenis Kelamin, n(%)			0,978
Pria	14 (46,7)	19 (46,3)	
Wanita	16 (53,3)	22 (53,7)	
Komorbid, n(%)			0,418
0	21 (70,0)	34 (82,9)	
1	7 (23,3)	5 (12,2)	
≥ 2	2 (6,7)	2 (4,9)	
Frekuensi Napas (x/menit), n(%)			< 0,001
< 20.	0 (0,0)	8 (19,5)	
20-29	20 (66,7)	33 (80,5)	
≥ 30	10 (33,3)	0 (0,0)	
Saturasi Oksigen (%),n(%)			< 0,001
< 92	11 (36,7)	1 (2,4)	
≥ 92	19 (63,3)	40 (97,6)	
Skor GCS, n(%)			0,076
< 15	5 (16,7)	1 (2,4)	
15	25 (83,3)	40 (97,6)	
BUN (mg/dL), n(%)			0,003
< 19.6	6 (20,0)	23 (56,1)	
≥ 19.6 - ≤ 39.2	21 (70,0)	18 (43,9)	
> 39.2	3 (10,0)	0 (0,0)	
CRP (mg/L), n(%)			< 0,001
< 50	4 (13,3)	33 (80,5)	
50-99	11 (36,7)	4 (9,8)	
≥100	15 (50)	4 (9,8)	

Hasil uji *Chi-Square* secara statistik menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara skor mortalitas 4C terhadap kejadian kematian pasien COVID-19 (OR = 22,696; 95% CI = 2,82-182,9; p = 0,0034).

Analisis statistik *independent T test* ditemukan bahwa terdapat perbedaan rerata populasi antara skor mortalitas 4C pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang meninggal dan pasien yang sembuh (*Sig. 2 tailed* <0,001). Nilai skor mortalitas 4C pada kelompok pasien yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sembuh (*mean* = 8,20 vs 4,05).

Dalam analisis lanjutan ditemukan hasil bahwa pasien dengan skor mortalitas 4C menengah dan tinggi memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian kematian. Skor mortalitas 4C menengah dan tinggi (4-14) berisiko 22,696 kali lebih besar mengalami kejadian kematian dibandingkan pasien yang memiliki skor yang rendah (0-3).

Diskusi

Usia memiliki pengaruh yang cukup penting dalam meningkatkan risiko kema-

tian pasien terkonfirmasi COVID-19, hal ini dikaitkan dengan beberapa teori yakni teori peran ACE2, peneuan dikaitkan dengan adanya penurunan dari ekspresi enzim ACE2 dan menyebabkan peningkatan aktivitas angiotensin 2 dalam respon inflamasi akut yang berlebihan.⁷ Dalam penelitian kejadian kematian paling tinggi terjadi pada pasien berusia antara 50-59 tahun yakni sebanyak 11 (36,7%) dan berusia antara 60-69 tahun yakni sebanyak 11 (36,7%) orang. Sedangkan jenis kelamin paling banyak pada penelitian ini yaitu Wanita dengan 53,5% dan 46,7% pada laki-laki. Hasil pene-

Sebanyak 74,6% pasien memiliki frekuensi napas antara 20-29 kali/menit. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian lain dimana pada penelitian yang dilakukan disalah satu rumah sakit di Peru, dari total 369 pasien terkonfirmasi COVID-19, terdapat 339 pasien (91,87%) memiliki nilai frekuensi napas 22 kali/menit atau lebih, sementara dari total 186 pasien yang meninggal terdapat 159 pasien (85,48%) yang frekuensi napasnya 22 kali/menit atau lebih.¹⁰ Pada penelitian ini ditemukan terdapat 6 pasien (8,5%) yang memiliki skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) < 15, kemu-

Tabel 3. Distribusi Data Skor Mortalitas 4C

4C Mortality Score	Kejadian Kematian Pasien Terkonfirmasi COVID-19	
	Meninggal	Sembuh
<i>n</i>	30	41
Rendah (0-3)	1 (3,3)	18 (43,9)
Menengah (4-8)	16 (53,3)	20 (48,8)
Tinggi (9-14)	13 (43,3)	3 (7,3)

litan ini berbanding terbalik dengan beberapa penelitian lain seperti penelitian yang dilakukan Qun Li, terhadap 425 pasien terkonfirmasi COVID-19 di Wuhan, ditemukan bahwa 240 orang (56%) merupakan laki-laki.⁸

Dari total 30 subjek penelitian yang meninggal, terdapat 9 orang yang memiliki komorbid dimana 7 orang (23,3%) memiliki 1 komorbid dan 2 orang (6,7%) lainnya memiliki 2 atau lebih komorbid. Pasien yang sembuh dengan komorbid sebanyak 7 orang (27,1%) dari total 41 pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian lain bahwa diantara pasien terkonfirmasi COVID-19 terdapat diantaranya memiliki komorbid. Pada salah satu penelitian ditemukan dari 4265 pasien terkonfirmasi COVID-19 di Jakarta, dimana terdapat 1299 (31%) yang memiliki satu atau lebih komorbid, kemudian dari total 497 pasien yang meninggal sebanyak 62% meninggal dengan riwayat komorbid dimana terdapat 30% dengan 1 komorbid dan 32% lainnya dengan >1 komorbid.⁹

dian dari total 30 pasien yang meninggal dunia terdapat 5 pasien (16,7%) dengan skor GCS <15. Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan Weixi Xiong. et al,¹¹ dari total 799 pasien terkonfirmasi COVID-19, terdapat 58 pasien dengan skor <15 dan 50 diantaranya meninggal dunia.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat 39 pasien (54,9%) yang memiliki kadar BUN diantara $\geq 19,6 - \leq 39,2$ mg/dL dan di ikuti sebanyak 29 pasien (40,8%) memiliki kadar BUN <19,6 mg/dL. Pada kelompok pasien meninggal dunia terdapat 21 pasien (70%) dengan kadar BUN diantara $\geq 19,6 - \leq 39,2$ mg/dL. Sedangkan, kadar CRP pasien terkonfirmasi COVID-19 paling banyak berada pada rentang <50 mg/dL (37 pasien, 51,2%), kemudian diantara 30 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang meninggal dunia, ditemukan 11 pasien (36,7%) dengan kadar CRP diantara 50-99 mg/dL dan 15 pasien (50%) dengan kadar CRP ≥ 100 mg/dL. Karakteristik pasien dalam penelitian ini

Tabel 4. Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov

Distribusi data					
	Kejadian Kematian	Jumlah	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Skor	Meninggal	30	8.20	2.384	.435
Mortalitas 4C	Sembuh	41	4.05	2.711	.423

Tabel 5. Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov

		<i>Independent Samples Test</i>						
		<i>Levene's Test for Equality of Variances</i>		<i>t-test for Equality of Means</i>				
		<i>F</i>	<i>Sig.</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>	<i>Mean Difference</i>	<i>Std. Error Difference</i>
Skor Mortalitas 4C	<i>Equal variances assumed</i>	1.092	.300	6.701	69	.000	4.151	.619
	<i>Equal variances not assumed</i>			6.837	66.607	.000	4.151	.607

sejalan dengan sebuah penelitian *multi-center* pada 33 rumah sakit di Eropa Selatan dan Amerika Seri kat ditemukan bahwa kadar BUN pasien yang meninggal adalah sekitar 29 mg/dL (median) sementara, pasien yang sembuh berada di sekitar 15 mg/dL (median). Sedangkan, kadar CRP pasien yang meninggal adalah 137,9 mg/dL (median) dimana nilai ini lebih tinggi dibandingkan pasien yang mengalami sembuh yakni dengan kadar CRP 58,62 mg/dL (median). Hal ini dapat terjadi karena BUN merupakan salah satu indikator gangguan fungsi ginjal bersama dengan kreatinin, sehingga berikaitan dengan prognosis yang buruk.¹²

lainnya seperti penyakit jantung, paru-paru, ginjal, penyakit hati ringan hingga berat, demensia, neurologi, penyakit jaringan ikat, diabetes mellitus, HIV/AIDS maupun keganasan dimana kondisi ini dipilih berdasarkan global consortium yang menyediakan penyelidikan klinis yang cepat dan terkoordinasi pasien yang mengalami infeksi akut parah atau berpotensi menjadi parah dan merupakan perhatian publik dan mungkin untuk distandarisasi. Dalam skor ini tidak secara spesifik menilai sebuah komorbid melainkan akumulatif komorbid yang ada. Penelitian ini sejalan dengan laporan Stephen R. Knight et al,¹³ (2020), dimana

Tabel 6. Analisis Hubungan Skor Mortalitas 4C dengan Kejadian Kematian Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Skor mortalitas 4C	Kejadian Kematian Pasien Terkonfirmasi COVID-19				<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p-value</i>
	Meninggal		Sembuh				
	<i>N = 30</i>		<i>N = 41</i>				
	Jumlah	%	Jumlah	%			
Menengah dan Tinggi dibandingkan Rendah					22,696	2,82-182,90	0,0034
Menengah dan Tinggi (4-14)	29	96,7	23	56,1			
Rendah (0-3)	1	3,3	18	43,9			

Dalam penelitian ini juga dilakukan Analisa bivariat untuk melihat hubungan antara manifestasi neurologi terhadap skor mortalitas 4C pasien terkonfirmasi COVID-19. Berdasarkan hasil penelitian ditemukan bahwa manifestasi neurologi tidak berhubungan secara signifikan terhadap skor mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 (*OR* = 2,80; *p* = 0,351). Hal ini dimungkinkan terjadi karena dalam komponen indikator pada skor mortalitas 4C, manifestasi neurologi merupakan masuk dalam bagian komorbiditas, dimana dihitung bersama dengan komorbid penyakit kronis

dalam penelitiannya pasien dengan risiko menengah memiliki tingkat kematian 9,9% (*n* = 4.889, 21,9%) dan pasien dengan risiko tinggi memiliki tingkat kematian 31,4% (*n* = 11.664, 52,2%). Kemudian dalam penelitian ini menyebutkan bahwa Analisa studi ISARIC 4C *mortality score* mampu menunjukkan adanya peningkatan insidensi mortalitas dari 1,7% pada pasien dengan risiko rendah (0-3) menjadi 66,2% pada kategori pasien berisiko tinggi. Penelitian lainnya pada tahun 2021 ditemukan juga bahwa skor mortalitas 4C menunjukkan angka kematian yang meningkat dari 10%

pada pasien dengan risiko rendah menjadi 80% pada pasien dengan risiko sangat tinggi. Menurut penelitian ini ditemukan bahwa skor mortalitas 4C ini merupakan alat yang dapat digunakan dalam membuat stratifikasi dalam memprediksi kematian ketika pasien dirumah sakit dan menunjukkan pasien dengan risiko tinggi dan sangat tinggi untuk segera mendapatkan perawatan HDU/ICU secara agresif.⁵

Pada penelitian lain ditemukan terdapat 47,9% pasien dengan risiko mortalitas menengah-tinggi (4-14) dan risiko mortalitas sangat tinggi (≥ 15) sebesar 2% ($p < 0,001$). Pada penelitian ini skor mortalitas 4C dibagi menjadi tertile 1 (217 pasien), tertile 2 (252 pasien) dan tertile 3 (224 pasien), dimana ditemukan pasien yang meninggal pada tertile 2 (7-10) dan tertile 3 (11-19) masing masing adalah 9,1% dan 37,5% ($n = 23$ vs 224) ($p = 0,001$). Penelitian menunjukkan bahwa dibandingkan kelompok tertile 1 (risiko rendah), kelompok tertile 3 (risiko tinggi) secara signifikan memiliki tingkat risiko kematian dirumah sakit lebih tinggi. Skor kematian yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang buruk (OR per 1 poin: 1,54; 95% CI 1,42 - 1,68 untuk kematian di rumah sakit).¹⁴

Skor mortalitas 4C memuat parameter yang menunjukkan kondisi demografi pasien, komorbiditas, fisiologi dan kondisi inflamasi ketika pasien masuk ke rumah sakit dimana akan melakukan evaluasi terhadap kombinasi usia, jenis kelamin, komorbiditas, laju pernapasan, tingkat kesadaran dan pemeriksaan laboratorium (CPR dan BUN). Skor mortalitas 4C merupakan alat yang cukup unggul sebagai alat stratifikasi risiko terutama untuk memperkirakan kematian dan tingkat keparahan COVID-19. Dalam tinjauan literatur didapati bahwa tingkat kematian masing-masing kelompok risiko yaitu rendah (1,2%), menengah (9,9%), tinggi (31,4%) dan sangat tinggi (61,5%) (Kazuki Ocho. et al., 2022). Di dalam skor mortalitas 4C terdapat beberapa indikator kondisi pasien yang merupakan prediktor independen yang secara signifikan berhubungan dengan kematian yaitu kondisi hipoksia, takipnea dan BUN serta CRP yang tinggi. Komponen skor mortalitas ini berhubungan dengan keparahan penyakit dimana BUN berkaitan dengan perburukan fungsi ginjal, CRP sebagai penanda perburukan infeksi, saturasi oksigen yang berkaitan dengan kejadian hipoksia, usia dan jenis kelamin pasien yang berpengaruh terhadap perkembangan penyakit serta kesadaran pasien (GCS) yang multifaktorial bersama dengan komorbid dan perjalanan penyakit.¹⁵

Keterbatasan dalam penelitian ini tidak dilakukannya analisis secara spesifik pada masing-masing variabel dalam alat skor mortalitas 4C untuk mengetahui variabel mana yang paling berpengaruh.

Kesimpulan

Nilai skor mortalitas 4C pada kelompok pasien terkonfirmasi COVID-19 yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sembuh. Skor menengah-tinggi berhubungan signifikan dengan risiko kematian pasien yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan skor yang rendah. Hasil ini dapat menjadi pedoman bagi tenaga kesehatan untuk melihat gambaran risiko kejadian kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 untuk mencegah perburukan. Pada penelitian selanjutnya, dapat dilakukan analisis lanjutan untuk menilai variabel mana yang lebih berpengaruh dengan kejadian kematian sehingga dapat diantisipasi.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Covid-19 Situation Report. *World Health Organization*. 2020. Apr 29;31(2), 61–6.
2. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 February 24;12:8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
4. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd. 2020 May 7;53:66-70.
5. Ali R, Qayyum F, Ahmed N, Haroon MZ, Irshad R, Sajjad S, et al. Isaric 4C Mortality Score as a Predictor of In-Hospital Mortality in Covid-19 patients Admitted in Ayub Teaching Hospital During First Wave of the Pandemic. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021 Jan - Mar;33(1):20-5. PMID: 33774948.
6. Ocho K, Hagiya H, Hasegawa K, Fujita K, Otsuka F. Clinical Utility of 4C Mortality Scores among Japanese COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin*

- Med. 2022 Feb 3;11(3):821. doi: 10.3390/jcm11030821. PMID: 35160272; PMCID: PMC8836893.
7. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2021 Jan 12;11:571416. doi: 10.3389/fphys.2020.571416. PMID: 33510644; PMCID: PMC7835928.
 8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.
 9. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Adrian V, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021 Apr;9:100108. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33681830; PMCID: PMC7924904.
 10. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One.* 2020 Dec 28;15(12):e0244171. doi: 10.1371/journal.pone.0244171. PMID: 33370364; PMCID: PMC7769479.
 11. Xiong W, Lu L, Zhang B, Luo J, Li W, He L, et al. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurol Scand.* 2021 May 24;144(3):251-9. doi: 10.1111/ane.13471. PMID: 34028792; PMCID: PMC8222878
 12. Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS ONE.* 2020 Dec 9;15(12):e0243262
 13. Knight S R, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020 Sep 09; 370. doi:10.1136/bmj.m3339
 14. Kuroda S, Matsumoto S, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, Kohsaka S, et al. External validation of the 4C Mortality Score for patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular diseases/risk factors. *BMJ Open.* 2021 Sep 8;11(9):e052708. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052708. PMID: 34497086; PMCID: PMC8438580.
 15. Mohamed RAE, Abdelsalam EM, Maghraby HM, Jedaani HAS, Rakha EB, Hussain K, Sultan I, et al. Performance features and mortality prediction of the 4C Score early in COVID-19 infection: a retrospective study in Saudi Arabia. *J Investig Med.* 2021 Nov 25. doi : 10.1136/jim-2021-001940

