

MANIFESTASI KELAINAN DERMATOLOGI TERKAIT COVID- 19

by Afif Nurul

Submission date: 31-Jan-2023 08:48AM (UTC+0800)

Submission ID: 2002916030

File name: D-19_Afif_Nurul_Hidayati_dr.,_SpKK_K_,_FINS-DV,_FAADV_Final.pdf (709.07K)

Word count: 7016

Character count: 43847

BAB

MANIFESTASI KELAINAN DERMATOLOGI TERKAIT COVID-19

6

Afif Nurul Hidayati

Kelompok Staf Medis/Departemen Dermatologi dan Venereologi

Rumah Sakit Universitas Airlangga/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/

RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

8
Corona virus diseases 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), saat ini menjadi pandemi. Meskipun kesehatan paru merupakan fokus utama selama awal terjadinya COVID-19, namun kemudian terjadi perkembangan yang komprehensif tentang penyakit ini, termasuk pengetahuan tentang semua kemungkinan manifestasi penyakit pada pasien yang terkena infeksi COVID-19 selain di saluran pernafasan, termasuk manifestasi COVID-19 di bidang dermatologi (Feldman dan Freeman, 2020; Singh et al., 2020).

Serangkaian kasus dari seluruh dunia telah diidentifikasi terdapat potensi manifestasi dermatologis COVID-19 (Feldman dan Freeman, 2020). Frekuensi manifestasi dermatologis Covid-19 sekitar 0,2% hingga 20,4% kasus). Waktu munculnya manifestasi COVID-19 pada kulit sulit untuk dipastikan. Masih belum jelas hubungan manifestasi kulit tertentu dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, tidak dapat dikesampingkan bahwa pada beberapa pasien, temuan kulit yang diamati dapat mewakili reaksi kulit terhadap berbagai perawatan/pengobatan yang digunakan untuk COVID-19.

Manifestasi kulit semakin banyak dilaporkan terkait dengan pandemi COVID-19. Meskipun ada peningkatan kemungkinan relevansi antara COVID-19 dengan manifestasi yang tampak di kulit, namun masih banyak yang belum diketahui mengenai karakterisasi, insiden, dan patogenesis gejala dermatologis (Feldman dan Freeman, 2020; Singh et al., 2020).

EPIDEMIOLOGI

COVID-19, yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, adalah infeksi saluran pernapasan yang dengan cepat menyebar ke seluruh dunia sejak pertama kali diidentifikasi di Wuhan, Tiongkok, pada Desember 2019. Penularan dapat berasal dari orang tanpa gejala, tingkat infeksi yang tinggi, dan tingkat kematian yang tinggi di antara orang tua dan immunokompromais terkait dengan penyakit ini membuat Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) menyatakannya sebagai pandemi pada Maret 2020. Hingga awal Agustus 2020, lebih dari 20 juta kasus COVID-19 telah dikonfirmasi secara global dengan lebih dari 750.000 kematian dilaporkan di lebih dari 200 negara dan wilayah (Singh et al., 2020).

COVID-19 memiliki tingkat infektivitas yang tinggi, terutama karena penyebarannya melalui *droplet* pernafasan. Setelah masa inkubasi selama 1–14 hari, gejala klinis umum seperti demam, batuk, kelelahan, produksi dahak, sesak napas, sakit tenggorokan, dan sakit kepala mulai muncul (Guo et al., 2019). Selain gejala umum di saluran pernafasan, gejala baru di organ lain, termasuk berbagai manifestasi di kulit telah dilaporkan di seluruh dunia (Recalcati, 2020). Data awal dari China melaporkan gejala kulit hanya ada 0,2% dari 1.099 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi (Guan et al., 2020). Namun, data dari Italia kemudian mengungkapkan persentase yang lebih tinggi dengan manifestasi kulit pada 20,4% dari 88 pasien positif COVID-19 (Recalcati, 2020). Terlepas dari perbedaan prevalensi, laporan lesi kulit menjadi semakin sering terjadi di semua kelompok usia, termasuk anak-anak. Gejala kulit COVID-19 muncul pada pasien dari segala usia dengan tingkat keparahan yang berbeda. Saat ini, pentingnya gejala-gejala di kulit relatif tidak diketahui oleh banyak petugas kesehatan karena kurangnya laporan ilmiah. Meskipun tidak banyak yang diketahui tentang mekanisme patofisiologis dari manifestasi kulit ini, identifikasi kelainan kulit mungkin penting untuk diagnosis dini dan mengarah pada kemungkinan prognosis yang lebih baik pada pasien COVID-19 (Singh et al., 2020).

DEFINISI

COVID-19, yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, adalah infeksi saluran pernapasan yang dengan cepat menyebar ke seluruh dunia. Sebagian pasien yang menderita infeksi COVID-19 mengalami erupsi di kulit. Masih banyak yang relatif tidak diketahui sehubungan dengan karakteristik klinis COVID-19, termasuk manifestasi kulitnya (Singh et al., 2020).

ETIOLOGI

SARS-CoV-2 adalah virus RNA *single-stranded*, *positive-sense*, memiliki *envelope*, yang merupakan bagian dari genus *Betacoronavirus*. *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) adalah protein yang berfungsi sebagai reseptor tunggal untuk SARS-CoV-2 untuk menyerang sel dan menyebabkan infeksi pada manusia. Meskipun virus ini terutama menyerang saluran pernapasan, ekspresi gen ACE2 telah ditemukan di beberapa jaringan manusia, termasuk jaringan saluran cerna dan kulit (Li et al., 2020; Singh et al., 2020).

PATOGENESIS

Telah ditemukan bahwa di antara organ manusia, usus halus, testis, ginjal, jantung, tiroid, dan jaringan adiposa memiliki tingkat ekspresi ACE2 tertinggi, sedangkan darah, limpa, sumsum tulang, otak, pembuluh darah, dan otot memiliki tingkat ekspresi ACE2 terendah (Li et al., 2020). Organ lain seperti paru-paru, usus besar, hati, kandung kemih, dan kelenjar adrenal memiliki ekspresi ACE2 sedang dalam tubuh manusia (Singh et al., 2020).

Untuk menyelidiki kulit merupakan target potensial untuk infeksi SARS-CoV-2, telah dilakukan analisis data yang tersedia di domain publik (GEPIA2 dan ARCHS4) untuk mengeksplorasi ekspresi mRNA ACE2 dan komposisi sel ACE2-positif di jaringan kulit. Ekspresi ACE2 secara signifikan lebih tinggi pada keratinosit dibandingkan kompartemen selular lainnya dalam jaringan kulit, seperti fibroblas dan melanosit. Hal ini selanjutnya divalidasi melalui data sekuens RNA sel tunggal independen (Xue et al., 2020). Telah ditemukan bahwa sel ACE2 positif pada kulit; keratinosit mencapai 97,37% diikuti oleh sel kelenjar keringat sebesar 2,63%. Ekspresi ACE2 yang tersebar luas menunjukkan bahwa virus ini mungkin bertanggung jawab untuk menginfeksi jaringan manusia lain di samping paru-paru, dan berpotensi mengakibatkan manifestasi klinis tambahan (Li et al., 2020; Xue et al., 2020).

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi kulit COVID-19 telah ditemukan pada pasien dari semua kelompok umur, termasuk anak-anak. Manifestasi kulit COVID-19 bervariasi meliputi lesi makulopapular, lesi menyerupai *chilblain*, urtikaria, lesi vesikular, *livedoid*, dan petekie/purpura. Selain itu, ruam sering terjadi pada Sindrom Inflamasi Multisistem pada Anak-Anak (*Multisystem inflammatory syndrome in children/MIS-C*), kondisi kesehatan yang serius yang memiliki gejala serupa dengan penyakit Kawasaki dan kemungkinan terkait dengan COVID-19. Selain itu, luka kulit

terkait alat pelindung diri (APD) menjadi perhatian serius karena pelindung kulit yang rusak dapat membuka peluang infeksi COVID-19 (Singh et al., 2020).

Manifestasi kelainan kulit yang berkaitan dengan COVID-19 meliputi beberapa kelainan seperti berikut:

Makulopapular/Morbilliformis/Eksantematosa

Lesi makulopapular adalah salah satu manifestasi kulit yang paling sering terjadi selama pandemi COVID-19. Lesi ini sering merupakan akibat dari reaksi samping obat yang diberikan ke pasien atau karena infeksi virus. Lesi makulopapular yang terjadi pada anak-anak biasanya disebabkan oleh infeksi virus, sedangkan erupsi obat biasanya merupakan pemicu lesi ini pada orang dewasa (Feldman dan Freeman, 2020; Singh et al., 2020). Lesi makulopapular pada pasien COVID-19 tampak di Gambar 1.

Terdapat beberapa teori yang telah dibahas mengenai mekanisme molekular lesi makulopapular. Lesi ini mempunyai potensi kemungkinan sebagai penyebabnya adalah erupsi obat. Hal itu masuk akal karena pasien dengan ruam ini mengalami infeksi yang lebih parah sehingga menerima terapi obat yang lebih banyak (Casas et al., 2020). Obat yang diberikan untuk melawan COVID-19 seperti Ribavirin, Colchicine, *Intravenous Immunoglobuline* (IVIG), Lopinavir, Ritonavir, dan obat antiretroviral lainnya telah diketahui berpotensi menimbulkan erupsi obat dan menyebabkan efek samping di kulit yang mirip dengan ruam makulopapular dan morbilliform (Tursen et al., 2020). Namun, erupsi makulopapular telah diamati juga di beberapa kasus tanpa ada riwayat obat baru yang dikonsumsi pasien, menunjukkan bahwa lesi ini mungkin tidak hanya terkait obat (Reymundo et al., 2020). Herrero-Moyano et al. (2020) menyampaikan hipotesis bahwa badai sitokin (*cytokine storm*) yang dihasilkan oleh sistem imunitas yang hiperaktif dapat menjadi pemicu yang mendasari ruam makulopapular setelah mengamati erupsi makulopapular ini memiliki onset lambat (Herrero-Moyano et al., 2020). Didapatkan pasien dengan *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) yang bisa disebabkan obat-obatan neuroleptik yang sudah dikonsumsi lama sebelum menderita Covid-19, atau obat-obat untuk terapi Covid-19 yang diberikan selama menderita Covid-19, namun bisa juga disebabkan karena infeksi virus karena obat neuroleptik yang dikonsumsi pasien sudah bertahun-tahun dikonsumsi pasien dan tidak menimbulkan gejala alergi obat. Penyebab SJS sebagian besar adalah obat-obatan tetapi sebagian kecil dapat disebabkan karena infeksi virus, terutama virus *Herpes* (Mockenhaupt dan Roujeau, 2019).



Gambar 1. Gambaran ruam makulopapular pada pasien COVID-19. (A). Lesi makulopapular muncul dengan distribusi perifolikular, terletak di paha pasien. (B, C) Anak berusia 11 tahun dengan COVID-19 dengan gejala pruritis dan lesi makulopapular yang terletak di wajah dan bahunya, durasi lesi 5 hari. (D, E) Remaja berusia 17 tahun dengan COVID-19 yang datang dengan ruam makulopapular dan pruritis ringan setelah menerima pengobatan hidroksiklorokuin, menunjukkan eksantema yang diinduksi obat. (F) Ruam makulopapular nonspesifik yang terletak di badan pasien COVID-19 yang sedang pemulihan. (G) Ruam makulopapular yang muncul di badan bagian posterior pasien COVID-19. (H) Lesi makulopapular digambarkan sebagai plak kecil setelah fusi lesi COVID-19 (Casas *et al.*, 2020; Duramaz *et al.*, 2020; Gianotti *et al.*, 2020; Rubio-Muniz *et al.*, 2020; Sigh *et al.*, 2020).



Gambar 2. Eksantema makulopapular eritematosa, konfluen, tidak gatal pada anak usia 6 tahun yang menderita Covid-19 (Morey-Olive et al., 2020).



Gambar 3. Pasien Covid-19 yang menderita *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) yang bisa disebabkan obat-obatan neuroleptis yang sudah dikonsumsi lama sebelum menderita Covid-19, atau obat-obatan untuk terapi Covid-19 saat menderita Covid-19, tetapi bisa juga disebabkan karena virus. Walaupun penyebab SJS sebagian besar adalah obat-obatan tetapi sebagian kecil dapat disebabkan karena virus terutama virus *Herpes* (Sumber foto: Pasien Covid-19 di RSUD Dr. Soetomo).

Urtikaria

Urtikaria juga ditemukan pada beberapa pasien COVID-19. Lesi ini biasanya muncul sebagai keluhan gatal dan ditandai dengan ruam papul eritematosa yang sedikit meninggi diikuti dengan sensasi pruritik yang intens atau berupa angioedema (Diotallevi et al., 2020). Meskipun dianggap sebagai salah satu manifestasi kulit paling sering COVID-19, urtikaria merupakan kondisi dermatologis yang relatif umum terjadi bahkan sebelum pandemi. Urtikaria akut, yang

didefinisikan sebagai lesi urtika sembuh sendiri yang berlangsung kurang dari 6 minggu, telah dilaporkan mengenai 20% populasi umum (Radonjic-Hoesli et al., 2020). Sementara itu, urtikaria kronis, digambarkan sebagai lesi berulang yang muncul selama lebih dari 6 minggu, tampaknya memengaruhi 5 % dari populasi umum (Radonjic-Hoesli et al., 2020). Pemicu urtika yang sering terjadi adalah infeksi virus/bakteri/parasit, paparan lingkungan, dan reaksi alergi yang dimediasi oleh imunoglobulin E sebagai respons terhadap obat-obatan, makanan, atau serangga yang menggigit/menyengat (Radonjic-Hoesli et al., 2020). Lesi urtikaria biasanya sembuh setelah penghilangan agen penyebab; namun, pada kasus yang parah, penggunaan antihistamin dan steroid sering diperlukan untuk meredakan gejala (Sigh et al., 2020).

Karena banyak kasus urtikaria yang berhubungan dengan terapi, kemungkinan etiologi lesi urtikaria pada pasien COVID-19 berkaitan dengan eksantema yang diinduksi obat (Casas et al., 2020). Urtikaria kemungkinan terjadi sebagai efek samping kulit akibat obat anti-COVID-19 yang potensial menimbulkan urtikaria seperti klorokuin, hidroksikloroquin, lopinavir/ritonavir, nitazoxanide, kortikosteroid, baricitinib, IVIG (Tursen et al., 2020). Selain efek samping obat, mekanisme patofisiologis lain yang mungkin menyebabkan urtikaria dapat diakibatkan aktivitas sistem imunitas yang berlebihan, sehingga berpotensi menimbulkan "badai sitokin (*cytokine storm*)" yang melibatkan kulit (Criado et al., 2020). Menariknya, kasus urtikaria akibat tekanan yang tertunda (*delayed pressure urticaria*) telah dilaporkan, meskipun dianggap sebagai akibat dari tekanan vertikal yang disebabkan oleh alat pelindung diri (APD) (Yan et al., 2020). Efek langsung pada kulit oleh virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan urtikaria selalu memungkinkan, mengingat infeksi virus kadang-kadang terlibat sebagai agen utama dalam kasus urtikaria. Ada yang berpendapat bahwa karena terdapat penyebab urtikaria yang sangat bervariasi, lesi ini dianggap sebagai penanda yang kurang akurat untuk diagnosis atau verifikasi COVID-19 (Casas et al., 2020), walaupun tetap memungkinkan.



Gambar 4. Urtikaria pada pasien selama pandemi COVID-19. (A) Lesi urtika tersebar di sepanjang gluteus dan ekstremitas bawah proksimal. (B) Ruam urtika yang gatal, muncul di leher dan dada pasien. (C, D) Perawat 39 tahun yang datang dengan ruam urtika dan pruritus yang muncul 2 hari sebelum timbulnya demam, menggigil, mialgia, dan sakit kepala. Lesi urtika terletak di paha (C) dan punggung (D). (E) Urtikaria dan pruritus terjadi pada pria lanjut usia dengan infeksi COVID-19. (F) Wanita 32 tahun dengan keluhan ruam urtika tersebar di wajah, batang tubuh, dan tungkai bawah. Onset lesi terjadi 6 hari setelah gejala klinis COVID-19 muncul dan durasi lesi terjadi selama 5 hari. (G) Perawat yang mengalami erupsi urtika luas yang melibatkan wajah, lengan, batang tubuh, kaki, dan pinggang. Onset lesi urtika muncul sebelum gejala klinis COVID-19. (H) Pemeriksaan histopatologis pada pasien urtikaria, tampak edema ringan, inflamasi perivaskular, dan pembuluh melebar di dermis atas. Pembuluh darah terisi neutrofil dan campuran sel radang lain di perivaskular (Casas *et al.*, 2020; Marzano *et al.*,

2020; van Damme *et al.*, 2020; Najafzadeh *et al.*, 2020; Cabrera-Hernández *et al.*, 2020; Hassan, 2020; Sigh *et al.*, 2020).



Gambar 5. Eksantema menyerupai urtikaria pada bayi perempuan umur 2 bulan yang menderita COVID-19 (Morey-Olive *et al.*, 2020).

Chilblain-like lesions (COVID toes)

Lesi *chilblain*, juga disebut sebagai *pernio*, ditandai sebagai gangguan kulit berupa peradangan lokal, yang diduga disebabkan oleh paparan suhu dingin atau lingkungan lembab yang mengakibatkan pembengkakan dan perubahan warna pada ekstremitas (Gambar 6). Meningkatnya insidensi lesi *pernio/chilblain*, didukung dengan hubungan temporal dengan gejala virus, telah menyebabkan istilah baru yang disebut “COVID toes” (“jari kaki COVID”). Istilah ini berasal dari deskripsi lesi kulit yang melibatkan jari-jari kaki muncul sebagai lesi eritematosa atau keunguan. Meskipun beberapa kasus idiopatik, literatur sebelumnya

mendukung hubungan *chilblain* dengan penyakit autoimun seperti lupus (Cappel dan Wetter, 2014). Dalam beberapa kasus, ruam terlihat seperti fenomena *Raynaud* yang dipicu paparan dingin atau stres emosional dan menyebabkan perubahan warna kulit pada ekstremitas melalui vasokonstriksi (Hughes dan Herrick, 2016). Tinjauan retrospektif yang dilakukan oleh Cappel dkk (2014) melaporkan terdapat potensi adanya hubungan dengan penyakit hematologi serta sindrom hiperviskositas. Ruam biasanya terletak di ekstremitas distal seperti jari tangan dan/atau kaki (Cappel dan Wetter, 2014). Ruam biasanya muncul sebagai makula, papula, atau nodul eritematosa-keunguan (Singh et al., 2020). Patogenesis *chilblains* belum sepenuhnya dipahami. Salah satu mekanisme yang diduga berkaitan dengan vasokonstriksi dan vasospasme yang diinduksi dingin yang menyebabkan hipoksemia dan peradangan. Teori lain menunjukkan hiperviskositas atau kerusakan endotel akibat autoantibodi. Modalitas pengobatan termasuk pemanasan, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), steroid topikal, dan vasodilator (Feldman dan Freeman, 2020; Singh et al., 2020).

Mekanisme pasti terjadinya lesi mirip *chilblain* belum sepenuhnya diketahui karena munculnya tidak terkait dengan paparan dingin. Diduga patofisiologi *chilblain* melibatkan disregulasi imun, vaskulitis, trombosis pembuluh darah, atau neoangiogenesis (Bouaziz et al., 2020; Feldman dan Freeman, 2020). Terdapat kasus dengan iskemia akral dan koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated Intravascular Coagulation*) dari laporan awal dari Wuhan, Cina. Terdapat tiga hipotesis utama yang diajukan yaitu adalah faktor perancu, respons imun pascainfeksi virus, atau respons imun antivirus (Bouaziz et al., 2020). Berkaitan dengan keadaan hiperkoagulasi, salah satu penelitian melaporkan adanya mikrotrombus (El Hachem et al., 2020). Penelitian lain belum dapat mengaitkan lesi menyerupai *chilblain* dengan infeksi COVID-19 yang positif; sehingga lesi ini tidak boleh dianggap sebagai indikator yang akurat untuk diagnosis COVID-19 (Caselli et al., 2020; Le Cleach et al., 2020), walaupun tetap memungkinkan.



Gambar 6. Contoh ruam *chilblain* yang terjadi selama pandemi COVID-19. (A) Lesi seperti *chilblain* akral yang terletak di jari kaki pasien. (B) Lesi seperti *chilblain* akral yang terletak di jari tangan pasien. (C) Lesi *pseudo-chilblain* muncul pada jari pasien anak tanpa riwayat *chilblain* sebelumnya. (D) Lesi seperti *chilblain* akral yang terletak di jari kaki pasien. (E) Lesi seperti *chilblain* yang terletak di ujung jari kaki pasien anak. (F, G) Lesi yang secara klinis mirip dengan *chilblains*, terletak di dekat jari kaki anak selama pandemi COVID-19. (H) Lesi seperti *chilblain* yang terletak di tumit seorang remaja. (I) Lesi akral seperti *chilblain* muncul di jari kaki pasien dari Italia. (J) *Acral pseudo-chilblains* terlihat pada jari kaki pasien. (K) Lesi mirip *pernio* akral yang di jari kaki pasien. (L) Lesi mirip *pernio* di ekstremitas distal pasien. (M) Lesi seperti *chilblain* akral yang terletak di jari kaki pasien remaja. (N) Lesi *pseudo-chilblain* yang digambarkan sebagai makula-purpura eritematosa yang muncul di tumit pasien. (O) Pemeriksaan histopatologis: infiltrasi limfositik yang padat, terletak superfisial, angiosentris dan ekrinotropik (pewarnaan H&E, 10 ×). (P) Edema papila dermal, degenerasi vakuola lapisan basal dan eksositosis limfositik. Endotel pada pembuluh kecil tampak bengkak (pewarnaan H&E, 20 ×). (Q) Reaksi vaskular limfositik yang intens di pembuluh dermal

(pewarnaan H&E, 40 ×). (R) Ekstravasasi sel darah merah dan trombosis fokal di kapiler papila dermis (pewarnaan H&E, 100 ×) (Andina et al., 2020; Casas et al., 2020; Garcia-Lara et al., 2020; Marzano et al., 2020; Rubio-Muniz et al., 2020; Sigh et al., 2020; Wollina et al., 2020;)

Lesi Vesikular (Vesikel)

Lesi vesikular (vesikel) adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan lesi yang merupakan kantung berisi cairan bening di bawah lapisan epidermis. Lesi ini biasanya disebut lepuh dan cenderung berdiameter kurang dari 1 cm, sering muncul berkelompok. Penyebab paling umum adalah panas, dermatitis kontak, obat-obatan, autoimun, atau infeksi (bakteri atau virus). Contoh infeksi virus yang memberikan gambaran lesi vesikular termasuk infeksi varicella-zoster, herpes simplex, coxsackievirus, dan echovirus (Drago et al., 2017; Feldman dan Freeman, 2020).

Prevalensi lesi vesikular di antara pasien COVID-19 dengan manifestasi kulit tidak terlalu sering jika dibandingkan dengan lesi yang disebutkan sebelumnya (Gambar 7). Berbagai penelitian telah melaporkan persentase mulai dari 3,77% hingga 15%. Batang tubuh adalah lokasi paling umum untuk jenis ruam ini. Namun, sejumlah lesi ini juga diidentifikasi pada ekstremitas (Singh et al., 2020).

Terdapat beberapa teori tentang mekanisme patofisiologi lesi vesikular. Criado dkk. menyebutkan bahwa erupsi vesikular bisa terjadi akibat aktivitas sistem kekebalan yang berlebihan yang menyebabkan potensi badai sitokin (*cytokine storm*) yang melibatkan kulit (Criado et al., 2020). Penelitian yang sama berpendapat bahwa efek sitopatik langsung SARS-CoV-2 pada endotel pembuluh darah dermal dapat menyebabkan lesi vesikular (Criado et al., 2020). Tidak seperti lesi makulopapular dan urtika, lesi vesikular yang terkait dengan COVID-19 dianggap secara etiologis tidak terkait dengan obat antivirus atau pengobatan COVID-19 lainnya (Fernandez-Nieto, 2020). Akhirnya, lesi vesikular digambarkan sebagai "manifestasi kulit spesifik" dari COVID-19; oleh karena itu, identifikasi lesi vesikular berpotensi bermanfaat untuk diagnosis (Sigh et al., 2020).



4
 Gambar 7. Contoh ruam vesikular yang terlihat selama pandemi COVID-19. (A) Lesi vesikular, monomorfik, tersebar di sepanjang punggung pasien. (B) Lesi vesikular polimorfik difus mengenai seluruh tubuh pasien dan ekstremitas atas/bawah. (C) Lesi vesikular tersebar atau berkelompok di sepanjang batang tubuh pasien. (D) Lesi makulopapular menyebar di sepanjang batang tubuh pasien dengan lesi vesikular tambahan yang terletak di ekstremitas atas distal (tangan). (E) Ruam vesikular monomorfik terlokalisasi di batang anterior pasien. (F) Permukaan palmar pasien menunjukkan lesi vesikular. (G) Ruam vesikular menyebar yang muncul di batang anterior pasien. (H) Pasien datang dengan erupsi papulovesikular atipikal, selain lesi purpura. (I) Ruam vesikular, mirip dengan cacar air, terletak di sepanjang batang anterior pasien. (J) Pemeriksaan histologis menunjukkan vesikel intraepidermal yang mengandung keratinosit multinukleasi dan menggelembung yang tersebar, dengan akantolisis ringan. (K) Bagian vesikel yang lebih dalam menunjukkan kerusakan yang lebih luas, dengan

lepasnya epidermal dan nekrosis keratinositik yang konfluen. Vesikel mengandung bahan fibrinoid dengan peradangan akut (Casa et al., 2020; Fernandez-Nieto et al., 2020; Gianotti et al., 2020; Marzano et al., 2020; Rubio-Muniz et al., 2020; Singh et al., 2020).



Gambar 8. *Herpes zoster* pada pasien Covid-19 dengan gejala ringan (pasien rawat jalan). Herpes zoster muncul setelah 7 hari terdiagnosis Covid-19, kemungkinan herpes zoster yang diderita merupakan koinfeksi Covid-19 dan *Varicella-zoster virus*, karena salah satu pencetus *Herpes zoster* adalah adanya infeksi lain (Sumber foto: Pasien Rumah Sakit Pendidikan Universitas Airlangga).



Gambar 9. Miliaria pustulosa pasien Covid-19 terdiagnosis saat datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) setelah mengalami keluhan batuk panas selama 5 hari. Miliaria muncul sejak 3 hari sebelum pasien ke IGD, awalnya berupa bintil-bintil kemudian isinya berwarna jernih akhirnya berwarna putih keruh. Menurut info pasien kondisi rumah pasien panas dan pasien banyak mengalami keringat (Sumber foto: pasien Covid-19 di Rumah Sakit Universitas Airlangga).

Petekie/Purpura

Petekie digambarkan sebagai bintik kecil *nonblanching* yang berdiameter kurang dari 2 mm (Sigh et al., 2020). Lesi ini disebut *nonblanching* karena tidak menghilang/memucat setelah dilakukan tekanan singkat pada lesi. Jika lesi lebih besar dari 2 mm disebut purpura. Petekie dan purpura yang merupakan perdarahan subdermal ini memiliki banyak penyebab patofisiologis, termasuk trombositopenia, disfungsi trombosit, gangguan koagulasi, dan hilangnya integritas vaskular (McGrath dan Barret, 2020). Ruam petekie berhubungan dengan beberapa infeksi virus, termasuk enterovirus, parvovirus B19, dan virus dengue (McGrath dan Barret, 2020). Petekie/purpura merupakan manifestasi kulit yang jarang terjadi terkait dengan COVID-19 (Sigh et al., 2020).

Patogenesis petekie/purpura melibatkan pausi peradangan vaskulopati trombogenik. Imunohistokimia yang dilakukan oleh Magro dkk. menunjukkan deposisi yang luas dari komplemen C5b-9 dan C4d dalam mikrovaskular kulit dari kulit lesi dan nonlesi (tampak

normal). Komplemen ini kadang-kadang dapat terlihat terkolokalisasi dengan lonjakan glikoprotein COVID-19 (Magro et al., 2020). Karena pada beberapa kasus Covid-19 yang parah menunjukkan gejala petekia/purpura, kemungkinan penyebabnya juga diduga berkaitan dengan obat COVID-19. Didapatkan efek samping kulit dari perawatan IVIG dosis tinggi berupa petekie. Purpura juga didapatkan pada pasien yang menerima anti-COVID-19 berupa *Camostat mesylate* (Tursen et al., 2020). Akhirnya, diduga manifestasi kulit langsung dari SARS-CoV-2 dapat berupa petekie karena petekie dapat merupakan kelainan akibat infeksi virus lainnya (Singh et al., 2020).

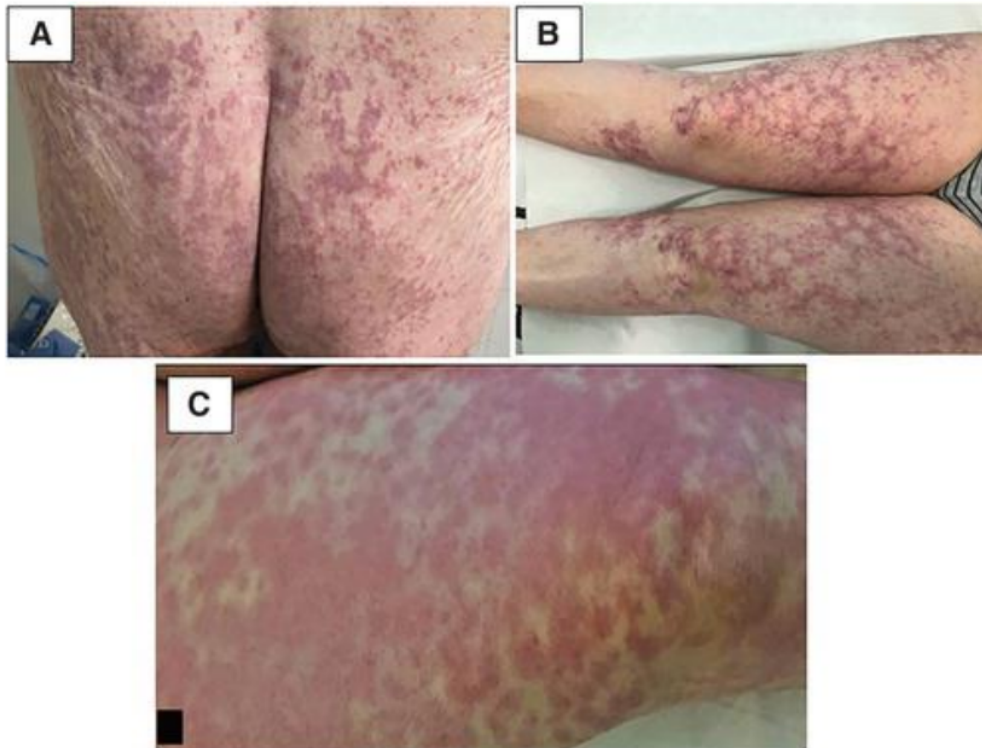


Gambar 10. Contoh ruam petekie/purpura yang terlihat selama pandemi COVID-19. (A) Ruam purpura yang diduga terkait dengan infeksi COVID-19 ringan. (B) Ruam di dada pasien digambarkan sebagai eritematosa. Lesi petekie tambahan terlihat di perut dan lengan pasien. (C) Lesi purpura muncul di lutut pasien. (D) Lesi purpura teraba, akibat perdarahan subdermal, terletak di bagian distal di ekstremitas bawah pasien rawat inap COVID-19. (E) Eksantema purpura makulopapular yang muncul secara simetris di tubuh seorang pria berusia 59 tahun dengan gagal napas parah akibat COVID-19. (F) Erupsi purpura pada ekstremitas atas distal seorang pria berusia 59 tahun dengan infeksi COVID-19 parah. (G, H) Biopsi kulit menunjukkan infiltrat neutrofil perivaskular dermal (H&E, 10x) dengan leukositoklasik yang jarang, ekstrasvasi sel darah merah, dan nekrosis fibrinoid (H&E, 40 x) (Caputo et al., 2020; Marzano et al., 2020; Rubio-Muniz et al., 2020; Singh et al., 2020; Wollina et al., 2020).

Erupsi livedoid

Livedo reticularis (LR) adalah manifestasi kulit yang bersifat sementara atau persisten yang secara klasik muncul dengan pola retikular (seperti jaring atau renda) dari perubahan warna belang-belang biru kemerahan hingga ungu (Gambar 11). Dermatososis ini merupakan akibat dari gangguan pembuluh darah kulit yang menyebabkan aliran darah berkurang dan hemoglobin terdeoksigenasi ke kulit. Manifestasi ringan dari erupsi *livedoid* yang terutama terjadi karena kondisi fisiologis (*cutis marmorata*) atau secara idiopatik disebut sebagai LR. Erupsi *livedoid* yang terjadi akibat kondisi patologis disebut *liveo racemosa* (LRC). LRC muncul sebagai manifestasi permanen yang menunjukkan kelainan yang lebih luas dan lebih berat dibandingkan dengan LR (Sajjan et al., 2015; Singh et al., 2020).

² Erupsi *livedoid* tampaknya menjadi salah satu manifestasi kulit yang jarang dilaporkan selama pandemi COVID-19 (Singh et al., 2020). Meskipun mekanisme molekular dari erupsi *liveoid* belum diketahui, beberapa teori telah dibahas. Salah satu teori adalah hubungan hiperkoagulabilitas dengan infeksi Covid-19. Sebuah studi retrospektif dari 183 pasien dengan Covid-19 menunjukkan bahwa orang yang tidak bertahan terhadap penyakit ini menunjukkan mempunyai degradasi D-dimer dan fibrin yang lebih tinggi, selain waktu protrombin yang lebih lama, menunjukkan bahwa pasien menderita COVID-19 yang parah, mirip dengan pasien yang datang dengan lesi *liveoid*, yang memiliki risiko lebih besar untuk kelainan koagulasi (Tang et al., 2020). Manalo dkk. berhipotesis bahwa *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan makrotrombosis mungkin terkait dengan produksi LR pada kasus infeksi yang lebih parah. Dalam kasus COVID-19 yang tidak terlalu parah, pembentukan mikrotrombi yang diciptakan oleh sitokin inflamasi atau masuknya ACE2 ke dalam sel dapat terlibat dalam produksi LR (Feldman dan Freeman, 2020; Manalo et al., 2020).



Gambar 11. Contoh ruam *livedoid* yang terlihat selama pandemi COVID-19. (A) Lesi *livedoid*, seringkali akibat vaskulopati, muncul di bokong pasien. (B) Lesi yang mengenai ekstremitas bawah pasien (paha) dicirikan sebagai sejenis *hidupo racemose*. (C) Erupsi *livedoid* terjadi pada pasien yang diintubasi dengan gejala sistemik dan paru yang parah yang terkait dengan COVID-19 (Galván Casas et al., 2020; Marzano et al., 2020; Gianotti et al., 2020).

Sindrom inflamasi multisistem pada anak-anak (*Multisystem inflammatory syndrome in children/MIS-C*)

Selama pandemi, anak-anak relatif tidak mengalami cedera akibat komplikasi parah terkait COVID-19. Hal itu terjadi hingga akhir April 2020, namun setelah itu ada beberapa laporan tentang anak-anak yang sakit kritis yang menunjukkan sindrom inflamasi parah dengan gambaran mirip penyakit Kawasaki yang pertama kali dipublikasikan di Inggris Raya (Galeotti dan Bayry, 2020). Verdoni dkk. kemudian melaporkan bahwa dalam rentang waktu singkat, telah terjadi peningkatan 30 kali lipat insiden penyakit mirip Kawasaki terutama pada anak-anak yang dites positif antibodi terhadap SARS-CoV-2 (Verdoni et al., 2020). Sejak itu, kasus dengan kondisi kesehatan baru dan serius tersebut disebut *Multisystem Inflammatory Syndrome*

in Children (MIS-C) dan telah mengalami peningkatan kasus di seluruh dunia (Gambar 12). MIS-C dikatakan menunjukkan gambaran penyakit Kawasaki dan syok toksik pada sejumlah kecil anak yang terpapar COVID-19 (Galeotti et al., 2020). Namun, penting untuk diperhatikan bahwa MIS-C juga memiliki beberapa perbedaan yang mencolok jika dibandingkan dengan penyakit Kawasaki, yaitu onset yang lebih tua (anak-anak dan remaja yang lebih tua), disertai gejala perut, dan lebih banyak kasus dengan kondisi jantung (Ebina-Shibuya et al., 2020).

Kriteria diagnostik untuk penyakit Kawasaki melibatkan ruam polimorfis difus, termasuk makulopapular, lesi menyerupai eritema multiforme, atau eritroderma difus, bisa disertai mukositis dan konjungtivitis (Feldman dan Freeman, 2020; Panupattanopang et al., 2020). Ruam polimorfik eritematosa serupa sebagian besar terlihat pada pasien yang dilaporkan memiliki MIS-C (Verdoni et al., 2020). Etiologi penyakit Kawasaki sebagian besar tidak diketahui, meskipun predisposisi genetik telah terkonfirmasi. Demikian pula, mekanisme molekuler di balik manifestasi kulit MIS-C dan hubungannya dengan COVID-19 juga belum teridentifikasi (McCrindle et al., 2020).



Gambar 12. Contoh ruam makulopapular terlihat pada pasien MIS-C selama pandemi COVID-19. (A, B) Ruam makulopapular/morbilliform, digambarkan sebagai ruam polimorfis, muncul pada batang tubuh dan ekstremitas bawah pada anak usia 3 tahun. (C) Ruam makulopapular muncul pada pasien berusia 12 tahun dengan Kawa-COVID-19. (D – G) Lesi makulopapular muncul pada gadis 12 tahun dengan MIS-C. (H) Ruam kulit muncul pada pasien usia 5 tahun

dengan MIS-C (Yozgat et al., 2020; Pouletty et al., 2020; Belhadjer et. Al., 2020; Bahrami et al., 2020).

PEMBAHASAN

Pandemi COVID-19 sebagai konsekuensi dari kemunculan SARS-CoV-2 pada manusia baru-baru ini terus menyebar dengan cepat sehingga mengakibatkan krisis kesehatan global. Terlepas dari munculnya data baru setiap hari, masih banyak yang relatif tidak diketahui sehubungan dengan karakteristik klinis COVID-19, termasuk manifestasinya di kulit. Sebagai jenis baru dari keluarga *Coronavirus*, yang paling umum dikenal yaitu SARS-CoV-2, telah dikaitkan dengan banyak eksantema akibat virus. Manifestasi kulit COVID-19 dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu (1) eksantema karena inflamasi atau (2) lesi vaskular. Pengetahuan tentang perubahan dalam morfologi kulit yang terkait dengan COVID-19 mungkin berperan dalam membantu dokter mendiagnosis dan merawat pasien COVID-19 (Singh et al., 2020).

Pola eksantema COVID-19 termasuk ruam makulopapular, urtikaria, vesikular, dan MIS-C. Di antara eksantema ini, ruam makulopapular tampaknya paling sering terjadi diikuti oleh ruam urtikaria, vesikular, dan MIS-C. Eksantema makulopapular dan urtikaria lebih sering terlihat pada pasien paruh baya hingga tua dan biasanya dikaitkan dengan infeksi COVID-19 yang parah. Keduanya masih belum dapat dipastikan merupakan diagnosis kelainan kulit akibat COVID-19 karena ruam dapat disebabkan oleh kemungkinan reaksi samping dermatologis yang diinduksi obat (erupsi obat), meskipun bisa disebabkan oleh obat COVID-19 yang diberikan. Onset erupsi vesikular juga bervariasi, sebagian besar terlihat setelah munculnya gejala sistemik, beberapa kasus muncul sebelum gejala sistemik. Ruam sering ditemukan pada pasien paruh baya. Sebagai catatan, jenis eksantema ini biasanya terlihat pada infeksi virus lain, seperti *varicella zoster* dan *herpes simplex*. MIS-C adalah penyakit baru dan parah yang terlihat pada anak-anak; oleh karena itu, tidak banyak yang diketahui tentang karakteristik klinisnya. Meskipun kurangnya informasi, data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa manifestasi kulit muncul pada sebagian besar pasien MIS-C. Ada juga kemungkinan korelasi dengan penyakit Kawasaki bersama dengan hubungan yang melibatkan imunoglobulin sebagai modalitas pengobatan (Singh et al., 2020).

Lesi vaskular yang terkait dengan COVID-19 ditandai dengan *pseudo-chilblain*, petekie/purpura, atau *livingoid/livedoid*. Lesi seperti *chilblain* sangat mirip dengan lesi *pernio* yang terjadi setelah terpapar suhu yang sangat dingin; Namun, tidak seperti *pernio*, lesi ini

muncul di iklim yang lebih hangat. Lesi ini biasanya terletak di jari tangan dan kaki pasien yang lebih muda dan berhubungan dengan infeksi COVID-19 yang tidak terlalu parah. Onset lesi *pseudo-chilblain* biasanya terjadi setelah timbulnya gejala sistemik COVID-19. Lesi petekie/purpura lebih sering terjadi pada pasien paruh baya. Lesi ini dikaitkan dengan keparahan infeksi COVID-19 yang lebih parah. Lokasi lesi biasanya tersebar sebagai difus, di akral, atau di ekstremitas/tungkai distal. Lesi *livedoid* adalah salah satu manifestasi kulit yang jarang terlihat selama pandemi yang terutama terlihat pada pasien lanjut usia dan telah dikaitkan dengan infeksi COVID-19 yang sangat parah (Feldman dan Freeman, 2020; Singh et al., 2020).

Mekanisme patofisiologis manifestasi kulit COVID-19 masih belum banyak diketahui; Namun, banyak teori telah dipertimbangkan. Ruam makulopapular dan urtikaria diyakini disebabkan oleh reaksi samping terhadap obat-obatan COVID-19 atau produksi sitokin yang berlebihan yang dipicu oleh hiperinflamasi (Herrero-Mayona et al., 2020; Tursen et al., 2020). Kemungkinan mekanisme molekular dari lesi seperti *chilblain* sangat banyak, termasuk disregulasi imun, vaskulitis, trombosis pembuluh darah, atau neoangiogenesis (Bouaziz et al., 2020). Patogenesis untuk lesi kulit petekie/purpura melibatkan pausi inflamasi vaskulopati trombogenik dengan deposisi ekstensif dari komplemen C5b-9 dan C4d dalam mikrovaskulatur kutaneus. Kemungkinan etiologi lain dari lesi kulit ini dapat merupakan efek samping dermatologis yang merugikan dari obat (erupsi obat) yang digunakan untuk COVID-19. Mekanisme molekular *livedoid* dihipotesiskan bergantung pada tingkat keparahan infeksi COVID-19. Pada infeksi yang lebih parah, erupsi *livedoid* diperkirakan disebabkan oleh DIC dan makrotrombosis. Pada infeksi COVID-19 yang tidak terlalu parah, lesi vaskular ini diasumsikan sebagai produk dari pembentukan mikrotrombus yang dibuat oleh sitokin inflamasi atau masuknya ACE2 ke dalam sel. Lesi vesikular diperkirakan terjadi akibat "badai sitokin" karena hiperaktifitas sistem kekebalan. Etiologi pasti dari MIS-C masih belum diketahui. Perlu juga dicatat bahwa manifestasi kulit yang terlihat selama pandemi ini mungkin merupakan efek langsung dari virus SARS-CoV-2 (Singh et al., 2020).

Meskipun ruam kulit seperti yang terlihat pada SARS-CoV-2 tidak biasa dibandingkan dengan virus korona lainnya, banyak virus yang menginfeksi pernapasan telah dikaitkan dengan manifestasi kulit. Mirip dengan SARS-CoV-2, serotipe *adenovirus* tertentu dapat muncul dengan eksantema makulopapular, vesikular, atau petekie. Eksantema akibat virus influenza sangat jarang, terlihat hanya pada 2-8% kasus dan lebih sering muncul pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Manifestasi kulit yang terlihat pada influenza A adalah

pola petekie, makula, papular, makulopapular, retikuler, atau purpura, sedangkan eksantema influenza B kurang umum dan termasuk pola morbilliformis lokal atau umum. Ruam *bocavirus* manusia terutama terlihat pada anak-anak dan termasuk eksantema makulopapular eritema, makula, dan petekie. Enterovirus nonpolio, seperti virus *echovirus* dan *coxsackie*, adalah penyebab utama ruam pada anak-anak, terutama selama musim panas dan musim gugur. *Coxsackievirus* menyebabkan penyakit *Hand, Food, and Mouth Disease* (HFMD) dan biasanya muncul dengan eksantema makulopapular atau vesikuler difus bersama dengan demam. Selain HFMD, *echovirus* juga dapat menyebabkan meningitis aseptik dan diketahui menunjukkan ruam makula, makulopapular, petekie, atau vesikular. Ruam tidak gatal, makulopapular, dan sementara terletak di badan dan punggung beberapa anak dengan infeksi *metapneumovirus* manusia. Eksantema digambarkan sebagai eritematosa, makulopapular, dan diskrit yang ditemukan terkait dengan *rhinovirus*, virus pernapasan *syncytial*, dan virus parainfluenza (tipe 1-3) (Singh et al., 2020).

Kelainan Kulit Akibat Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD)

Selain lesi kulit yang disebabkan virus atau akibat obat yang terlihat pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, pandemi COVID-19 juga mengakibatkan komplikasi kulit tambahan, meskipun secara tidak langsung yaitu melalui penggunaan alat pelindung diri (APD) (Gambar 13). Komplikasi ini termasuk cedera akibat tekanan, dermatitis kontak, urtikaria, kulit kering, dan perburukan penyakit kulit yang sudah ada sebelumnya (Yan et al., 2020). Tetapi kelainan kulit akibat pemakaian APD sebagai proteksi terhadap COVID-19 tidak dibahas lebih lanjut dalam Bab ini karena dibahas tersendiri di Bab lain dalam Buku ini.



Gambar 13. Contoh ulkus akibat tekanan alat pelindung diri (APD) yang terlihat selama pandemi COVID-19. (A) Contoh masker respirator N95 yang digunakan oleh tenaga perawatan kesehatan. (B) Nyeri tekan yang disebabkan oleh masker N95 di batang hidung. (C) Metode yang mungkin dapat mencegah kelainan kulit akibat pemakaian APD misalnya pemakaian *benzalkonium chloride* sebelum memakai masker. (D) Cedera akibat tekanan terkait APD di dahi anggota tenaga medis yang memerangi COVID-19 di Tiongkok. (E) Cedera karena tekanan terkait APD di wajah tenaga perawatan kesehatan. (F) Cedera tekanan terkait APD di leher (Jiang et al., 2020; Sing et al., 2020; Yin, 2020).

MANAJEMEN MANIFESTASI KULIT COVID-19

Karena artikel yang ditulis tentang manifestasi kulit COVID-19 meningkat setiap hari, hal yang sama juga terjadi untuk pilihan perawatan yang memungkinkan untuk tatalaksana manifestasi kulit berkaitan COVID-19. Sebagian besar artikel menitikberatkan pada klasifikasi, histologi, dan deskripsi dari manifestasi kulit serta penjelasan tentang kemungkinan etiologi. Banyak laporan tentang penggunaan obat yang diusulkan untuk pengobatan COVID-19 itu sendiri, yaitu hydroxychloroquine, *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID), lopinavir/ritonavir, tocilizumab, azitromisin, dan kortikosteroid sistemik. Pilihan pengobatan tersebut tidak

disarankan digunakan untuk ruam, karena banyak yang mencatat terjadi efek samping terkait kulit dari obat-obat tersebut. Telah dilaporkan terjadi reaksi samping berupa pruritus, urtikaria, dan eritema multiforme dari penggunaan hydroxychloroquine. Namun, sebagian besar manifestasi kulit COVID-19 sembuh sendiri. Telah dilaporkan terjadi resolusi spontan dari lesi kulit inflamasi, termasuk lesi vesikular, petekie, dan makulopapular. Namun, terdapat laporan juga perlu penggunaan kortikosteroid sistemik pada pasien yang muncul ruam makulopapular. Beberapa penelitian juga melaporkan terjadi resolusi spontan untuk lesi *chilblain*. Penggunaan kortikosteroid topikal dan antibiotik untuk *chilblains* dapat digunakan untuk pemulihan yang lebih cepat jika lesi tidak dapat sembuh sendiri. Pengobatan urtikaria lebih menantang karena ada banyak pemicu yang dapat menyebabkan jenis ruam ini dari reaksi alergi sederhana hingga virus hingga pengobatan yang dipakai. Pengobatan urtikaria dapat memakai antihistamin dengan atau tanpa penggunaan steroid. Mayoritas artikel yang mencakup sindrom inflamasi multisistem/MIS-C (ruam mirip Kawasaki) melaporkan penggunaan IVIG. Efek pasti dari pengobatan ini pada COVID terhadap manifestasi kulit -19 belum jelas dan perlu investigasi lebih lanjut (Singh et al., 2020).

SIMPULAN

Karena COVID-19 terus menyebar baik melalui orang dengan gejala atau melalui pembawa tanpa gejala, identifikasi yang akurat dan cepat dari manifestasi kulit dari COVID-19 penting untuk diagnosis dini sehingga diharapkan mengarah ke prognosis yang lebih baik pada pasien COVID-19. Mempelajari manifestasi kulit dan patogenesisnya, serta signifikansinya dalam kesehatan manusia akan membantu menentukan COVID-19 secara keseluruhan, yang merupakan prasyarat untuk manajemen yang efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. 2020. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. **Pediatr Dermatol**;37:406–411.
- Bahrami A, Vafapour M, Moazzami B, Rezaei N. 2020. Hyperinflammatory shock related to COVID-19 in a patient presenting with multisystem inflammatory syndrome in children: first case from Iran. **J Paediatr Child Health** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jpc.15048.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. 2020. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2

- pandemic. **Circulation** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
- Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, et al. 2020. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. **J Eur Acad Dermatol Venereol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16544.
- Cappel JA, Wetter DA. 2014. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. **Mayo Clin Proc**;89:207–215.
- Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. 2020. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. **J Eur Acad Dermatol Venereol**[Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16737.
- [Casas CG](#), [Català A](#), [Hernández GC](#), et al., 2020. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases[†]. [British Journal of Dermatology Volume 183, Issue 1: 71-77.](#)
- Caselli D, Chironna M, Loconsole D, et al. 2020. No evidence of SARS-Cov-2 infection by PCR or serology in children with pseudochilblain. **Br J Dermatol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/bjd.19349.
- Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blaricum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. 2020. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. **Inflamm Res**;69:745–756.
- Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, et al. 2017. Contemporary infectious exanthems: an update. **Future Microbiol**;12:171–193.
- Diotallevi F, Campanati A, Bianchelli T, et al. 2020. Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: case series. **J Med Virol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1002/jmv.26012
- Bursal Duramaz B, Yozgat CY, Yozgat Y, Turel O. 2020. Appearance of skin rash in pediatric patients with COVID-19: three case presentations. **Dermatol Ther**:e13594.
- Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. 2020. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. **Int J Infect Dis**;97:371–373.
- El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. 2020. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16682.

- Feldman SR, Freeman EE. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Cutaneous manifestations and issues related to dermatologic care. UpToDate 28 Oct.
- Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, et al. 2020. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. **Clin Exp Dermatol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/ced.14277.
- Galeotti C, Bayry J. 2020. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. **Nat Rev Rheumatol**;16:413–414.
- Garcia-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. 2020. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak. **Dermatol Ther**:e13516. [Medline](#),
- Gaspari V, Neri I, Misciali C, Patrizi A. 2020. COVID-19: how it can look on the skin. Clinical and pathological features in 20 COVID-19 patients observed in Bologna, north-eastern Italy. **J Eur Acad Dermatol Venereol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16693.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med**;382:1708–1720.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Mil Med Res**;7:11.
- Hassan K. 2020. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. **BMJ Case Rep**;13:e236981.
- Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, et al. 2020. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. **J Eur Acad Dermatol Venereol**[Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16631.
- Hughes M, Herrick AL. 2016. Raynaud's phenomenon. **Best Pract Res Clin Rheumatol**;30:112–132.
- Jiang Q, Song S, Zhou J, et al. 2020. The prevalence, characteristics, and prevention status of skin injury caused by personal protective equipment among medical staff in fighting COVID-19: a multicenter, cross-sectional study. **Adv Wound Care (New Rochelle)**;9:357–364.
- Le Cleach L, Dousset L, Assier H, et al. 2020. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on PCR and serology testing. **Br J Dermatol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/bjd.19377.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS, 2020. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infect Dis Poverty**;9:45.

- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. 2020. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Transl Res**;220:1–13.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. 2020. Reply to: “Reply: a dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis”. **J Am Acad Dermatol**;83:e157.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. 2020. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. **Br J Dermatol**;183:431–442.
- McCrinkle BW, Manlhiot C. 2020. SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome in children: different or shared etiology and pathophysiology as Kawasaki Disease? **JAMA**;324:246–248.
- McGrath A, Barrett MJ. Petechiae. Treasure Island, FL: StatPearls, 2020.
- Mockenhaupt M dan Roujeau JC. 2019. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Fitzpatrick’s dermatology. 9ed. New York: McGrawHill. p.733-743
- Morey-Olive M, Espiau M, Mercadal-Hally M, et. al., 2020. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *Anales de Pediatrica* Vol.92, Issue 6, p. 374-375.
- Panupattanapong S, Brooks EB. 2020. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. **Cleve Clin J Med** [Epub ahead of print]; DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc039
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. 2020. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. **Ann Rheum Dis**;79:999–1006.
- Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. 2018. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. **Clin Rev Allergy Immunol**;54:88–101.
- Rahimi H. 2020. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *BioMed Research International*.
- Recalcati S. 2020. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **J Eur Acad Dermatol Venereol**; 34:e212–e213.
- Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, et al. 2020. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the

- coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol**[Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16707.
- Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, et al. 2020. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. **J Eur Acad Dermatol Venereol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/jdv.16734.
- [Sachdeva M](#), [Gianotti R](#), [Shah M](#), [Bradani L](#) et al., 2020. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* May; 98(2): 75-81.
- Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. 2015. Livedo reticularis: a review of the literature. **Indian Dermatol Online J**;6:315–321.
- [Singh H](#), [Kaur H](#), [Singh K](#), et al., 2020. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Advances in Wound Care*, Ahead of Print.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**;18:844–847.
- Tursen U, Tursen B, Lotti T. 2020. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs. **Dermatol Ther**:e13476.
- van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. 2020. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol**;34:e300–e301.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. 2020. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **Lancet**;395:1771–1778.
- Wollina U, Karadag AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. 2020. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. **Dermatol Ther** :e13549.
- Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F, 2020. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. **J Invest Dermatol** [Epub ahead of print]; DOI: 10.1016/j.jid.2020.05.087.
- Yan Y, Chen H, Chen L, et al. 2020. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. **Dermatol Ther**:e13310.
- Yin ZQ. 2020. Covid-19: countermeasure for N95 mask-induced pressure sore. **J Eur Acad Dermatol Venereol**;34:e294–e295.

Yozgat CY, Uzuner S, Bursal Duramaz B, et al. 2020. Dermatological manifestation of pediatrics multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in a 3-year-old girl. **Dermatol Ther**:e13770.

MANIFESTASI KELAINAN DERMATOLOGI TERKAIT COVID-19

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.idijawatimur.org Internet Source	2%
2	jurnalmedikahutama.com Internet Source	2%
3	scholarworks.iupui.edu Internet Source	1%
4	cdkjournal.com Internet Source	1%
5	mediaindonesia.com Internet Source	1%
6	repository.unair.ac.id Internet Source	1%
7	doku.pub Internet Source	<1%
8	spesialis-paru.id Internet Source	<1%
9	www.mdguidelines.com Internet Source	<1%

10	jk-risk.org Internet Source	<1 %
11	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
12	www.frontiersin.org Internet Source	<1 %
13	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1 %
14	id.drderamus.com Internet Source	<1 %
15	www.coursehero.com Internet Source	<1 %
16	nusaperdana.com Internet Source	<1 %
17	www.jaccn.jp Internet Source	<1 %
18	123dok.com Internet Source	<1 %
19	conferences.unusa.ac.id Internet Source	<1 %
20	repository.lppm.unila.ac.id Internet Source	<1 %
21	repository.poltekkes-denpasar.ac.id Internet Source	<1 %

22

www.scribd.com

Internet Source

<1 %

23

Arianna Dondi, Giacomo Sperti, Davide Gori, Federica Guaraldi et al. "Epidemiology and clinical evolution of non-multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) dermatological lesions in pediatric patients affected by SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature", *European Journal of Pediatrics*, 2022

Publication

<1 %

24

Andre M. Gaghaube, Martha M. Kaseke, Sonny J. R. Kalangi. "Karakteristik Gambaran Histologis Paru-Paru Pasien COVID-19", *Jurnal e-Biomedik*, 2021

Publication

<1 %

25

Dabella Yunia, Nada Shafa Soraya Gandakusumah, Nina Safitri Zahra, Musdalifah et al. "Meningkatkan kewaspadaan masyarakat terhadap Covid-19 pada masa PPKM di Kelurahan Cibodasari", *Panrannuangku Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 2021

Publication

<1 %

26

Fredrik Warwer. "DAMPAK EDUKASI PANDEMI COVID-19 PADA JEMAAT SMIRNA GKII PAPUA", *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat Cendekia Utama*, 2021

<1 %

27

Luluk Windra Yuliana. "Karakteristik gejala klinis kehamilan dengan Coronavirus disease (COVID-19)", Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 2020

Publication

<1 %

28

repository.uin-malang.ac.id

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

MANIFESTASI KELAINAN DERMATOLOGI TERKAIT COVID-19

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30
