

Tinjauan Pustaka

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dari Perspektif Dermatologi **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Dermatology Perspective**

Adya Sitaresmi¹, Lita Setyowatie¹

¹Dept./SMF Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 25 Juli 2021; direvisi 28 Juni 2021; publikasi Oktober 2021

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Adya Sitaresmi, Departemen Dermatologi dan Venerologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Email: sitaresmi@live.com

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit baru yang terjadi akibat infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*.

Manifestasi klinis umumnya berupa gangguan sistem respirasi. Namun, COVID-19 juga dapat bermanifestasi sebagai gejala ekstraparu, salah satunya dermatologi. Mekanisme pasti terjadinya manifestasi kulit pada COVID-19 masih belum dipahami secara penuh, namun diduga disebabkan oleh efek langsung virus terhadap sel keratinosit, respon imun berlebihan, maupun karena obat-obatan yang digunakan untuk tatalaksana COVID-19. Manifestasi kulit dari COVID-19 dapat dibagi menjadi lima kelompok lesi, yaitu lesi *pseudo-chilblains*, vesikuler, urtikaria, makulopapular eritematosa, dan vaskular.

Lesi makulopapular eritematosa (44,18%) dan *chilblains* (19,72%) merupakan lesi yang paling sering ditemukan. Lesi vesikuler dan vaskular lebih jarang ditemukan. Lesi *chilblains* biasa ditemukan sebelum atau bersamaan dengan timbulnya gejala COVID-19 yang lain, dan seringkali muncul pada pasien kontak erat atau asimtomatik sehingga pengenalan lesi secara dini dapat digunakan untuk mendeteksi adanya COVID-19.

Keywords: *coronavirus*; COVID-19; dermatologi; manifestasi kulit

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a new disease caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* infection.

Common clinical manifestations are respiratory system disorders. However, COVID-19 can also manifest as extrapulmonary symptoms, one of which is dermatology. The exact mechanism of COVID-19 cutaneous manifestations is still not fully understood, but is suspected to be caused by the direct effects of the virus on keratinocyte, excessive immune response, or drugs used to treat COVID-19. Cutaneous manifestations of COVID-19 can be divided into five groups, namely *pseudo-chilblains*, vesicular, urticaria, erythematous maculopapular, and vascular lesions. Erythematous maculopapular (44.18%) and *chilblains* (19.72%) are the most common lesions. Vesicular and vascular lesions are less common. *Chilblains* lesions are usually found before or together with the onset of other COVID-19 symptoms, and often appear in close contact or asymptomatic patients, so early recognition of it can be used to detect the presence of COVID-19.

Keywords: *coronavirus*; COVID-19; dermatology; cutaneous manifestation



PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit baru yang terjadi akibat infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Infeksi virus ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada sistem respirasi, seperti pneumonia dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). SARS-CoV-2 pertama kali diidentifikasi di Wuhan, China, bulan Desember 2019, dan kemudian menyebar ke seluruh dunia. COVID-19 kemudian dinyatakan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh *World Health Organization* (WHO).¹

Coronavirus merupakan virus *Ribonucleic Acid* (RNA) rantai positif yang masuk dalam famili *Coronavirinae*. Virus ini terbagi menjadi 4 generae, yaitu α -, β -, γ -, and δ -coronavirus. Coronavirus α - and β - hanya menginfeksi mamalia, termasuk manusia, sehingga disebut *Human CoV* (HCoV). Sampai saat ini terdapat tujuh jenis coronavirus (HCoVs) yang telah diidentifikasi: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (SARS), MERS-CoV (sindrom pernapasan Timur Tengah), dan SARS-CoV-2 (COVID-19).²⁻⁴ COVID-19 telah menginfeksi tidak kurang dari 18 juta orang dan menyebabkan lebih dari 690.000 kematian di dunia. Di Indonesia sendiri, kasus COVID-19 pertama kali didapatkan pada tanggal 2 Maret 2020, dan telah didapatkan lebih dari 5.000 kasus positif per hari pada bulan November 2020 ini.⁵

Gejala COVID-19 dapat bervariasi dari tanpa gejala, gejala ringan, hingga gejala berat yang mengancam nyawa. Gejala COVID-19 pada umumnya adalah gejala sistem respirasi, seperti batuk, sesak, *rhinorrhea*, yang disertai dengan gejala konstitusional seperti demam, malaise, anoreksia. Ageusia dan anosmia juga kerap ditemukan pada pasien dengan COVID-19.⁶ Selain itu, COVID-19 juga dapat bermanifestasi sebagai gejala ekstraparu

yaitu hematologi, kardiovaskular, renal, gastrointestinal, hepatobilier, endokrin, neurologi, oftalmologi, dan dermatologi.⁷

Kasus dermatologi pada COVID-19 belum banyak dilaporkan. Lu, dkk. merupakan peneliti pertama yang melaporkan kasus urtikaria karena COVID-19. Recalcati, dkk., Zhang, dkk., dan Bouaziz, dkk., melaporkan 18, 7, dan 14 kasus dermatologi akibat COVID-19. Fernandez-Nieto, dkk., dan Galvan, dkk. melakukan survei kolektif di dunia dan melaporkan 19 dan 375 kasus COVID-19 dengan manifestasi dermatologis. Pada bulan Mei 2020, terdapat 507 kasus COVID-19 disertai manifestasi dermatologi dilaporkan, dengan 488 (96,25%) kasus berasal dari Eropa.⁸

Meskipun beberapa usulan patofisiologi telah diajukan, mekanisme pasti dari terjadinya lesi dermatologi pada COVID-19 masih belum dipahami secara penuh. Selain itu, diperlukan pengetahuan untuk membedakan apakah lesi dermatologi yang terjadi adalah karena faktor virus itu sendiri atau hal lain. Tinjauan pustaka ini disusun untuk memperdalam pengetahuan mengenai COVID-19 dari sudut pandang dermatologi.

TINJAUAN PUSTAKA

Coronavirus merupakan virus RNA rantai positif yang masuk dalam famili *Coronavirinae*. Coronavirus merupakan virus yang memiliki jarum tajam pada permukaannya, yang bermunculan dari amplopnya, menyerupai mahkota. Amplop coronavirus terdiri dari lapisan lipid bilayer yang dibentuk dari membran sel *host* dan protein struktural: *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), *nucleoprotein* (N), dan protein nonstruktural.² Virus ini terbagi menjadi 4 generae, yaitu α -, β -, γ -, dan δ -coronavirus. Coronavirus α - and β - hanya menginfeksi mamalia, termasuk manusia, sehingga disebut *Human CoV* (HCoV). Sampai saat ini terdapat tujuh jenis HCoV yang telah diidentifikasi yaitu HCoV-229E,

HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (SARS), MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), dan SARS-CoV-2.^{3,4} Tiga jenis coronavirus dengan patogenisitas tinggi yaitu SARS-CoV, sekarang disebut SARS-CoV-1, MERS-CoV, dan SARS CoV-2. Jenis tersebut dapat menyebabkan *outbreak* dan gejala letal.²

Patogenisitas coronavirus ini disebabkan oleh adanya komponen asam amino yang bersifat antagonis interferon pada virus yang melemahkan respon imun bawaan. Komponen antagonis interferon ini antara lain *nonstructural protein 13* (*nsp13; helicase*), *nsp14 (exonuclease)*, *nsp15 (endoribonuclease)*, dan *open reading frame 6 (orf6)*. Komponen ini berfungsi untuk mensupresi produksi interferon primer dan persinyalan dari interferon, yang berefek pada supresi sistem imun bawaan.¹¹

Coronavirus masuk ke dalam sel *host* melalui glikoprotein transmembran *spike* (S). Glikoprotein S ini terdiri dari dua subunit fungsional, yaitu subunit S1 yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor sel *host* dan subunit S2 yang berfungsi untuk membantu fusi antara membran sel dan virus. Di antara subunit S1 dan S2 terdapat belahan yang berfungsi untuk mengaktivasi protein untuk fusi membran dengan mengubah subunit S2 secara konformasional. Penelitian yang dilakukan oleh Walls, dkk. menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara belahan di antara subunit S1 dan S2 pada SARS-CoV-2 dan SARS-CoV. Belahan pada SARS-CoV-2 merupakan belahan furin, di mana belahan ini terdiri dari empat asam amino residu yang terbentuk pada saat biosintesis, berbeda dengan belahan pada SARS-CoV. Perubahan struktur ini mempengaruhi tropisme virus SARS-CoV-2, sehingga dapat meningkatkan kemampuan transmisi dari SARS-CoV-2 dan meningkatkan patogenisitas dari SARS-CoV-2 dibandingkan dengan SARS-CoV.¹²

COVID-19 pada umumnya bermanifestasi sebagai gejala respirasi, namun diketahui gejala COVID-19 juga dapat bermanifestasi sebagai kelainan ekstraparu. Manifestasi ekstraparu COVID-19 dapat berupa kelainan kardiovaskular, gastrointestinal, renal, dan neurologis.⁹ Beberapa laporan terbaru menunjukkan bahwa COVID-19 juga dapat bermanifestasi sebagai gejala kutaneus.¹⁰

Belum banyak didapatkan literatur yang membahas mengenai manifestasi dermatologi pada COVID-19. Penelitian Askin, dkk. menyatakan tidak ada perbedaan frekuensi terjadinya manifestasi dermatologi antara laki-laki dan perempuan, namun sebuah tinjauan menunjukkan sedikit perbedaan, di mana 54% dari pasien berjenis kelamin laki-laki dan 46% berjenis kelamin perempuan.¹⁴ Lesi kulit dari COVID-19 dapat bermanifestasi dalam banyak bentuk dan dapat menyerang segala usia.¹⁵ Studi oleh Daneshgaran, dkk. menyebutkan jika usia rata-rata pasien COVID-19 dengan lesi kulit adalah 37,3 tahun.¹⁰

Membran mukosa merupakan jalur masuk utama virus ke tubuh manusia. Virus dapat memasuki sel *host* melalui ikatan dengan reseptor spesifik untuk melakukan replikasi. SARS-CoV-2 dapat memasuki sel dengan berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Reseptor ini banyak ditemukan pada sel epitel respirasi. Sejumlah 83% sel yang mengekspresikan ACE2 merupakan sel epitel alveolar tipe II. Selain itu, reseptor ACE2 juga ditemukan pada jantung, ginjal, endotelium, intestinal, dan kulit. ACE2 banyak diekspresikan pada permukaan luminal sel epitelial *intestine*.^{2,16}

Proses invasi virus bergantung pada *Transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2) *host*. *Transmembrane protease serine 2* merupakan enzim yang penting untuk masuknya virus ke dalam sel dan penyebaran virus. Enzim TMPRSS2 membagi jarum protein virus pada S1/S2. Subunit S2 membantu fusi antara virus dan

membran seluler. Setelah berikatan dengan reseptor, virus dapat memasuki sitoplasma sel melalui proses endositosis.^{2,16}

SARS-CoV-2 menyerang beberapa sinyal protein untuk respon imun bawaan, seperti jalur interferon (IFN) dan jalur NF- κ B. Jalur IFN ditarget oleh Nsp13, Nsp15, dan Orf 9b. Jalur NF- κ B ditarget oleh Nsp13 dan Orf9c. Orf6 SARS-CoV-2 menghalangi NUP98-RAE1, kompleks eksport inti mRNA yang diinduksi interferon. Orf3b dan Orf9c SARS-CoV-2 merupakan komponen yang penting untuk proses replikasi virus.²

Setelah virus berada dalam sel, peptida virus dipresentasikan melalui protein MHC kelas I ke sel T sitotoksik CD8+. Sel T CD8+ mengalami aktivasi, mengalami ekspansi klonal untuk membentuk efektor spesifik virus dan sel T memori. Sel T sitotoksik CD8+ akan melisis sel dan jaringan yang terinfeksi virus. Selain itu, virus dan partikel virus akan dikenali oleh *antigen presenting cells* (APC) seperti sel dendritik dan makrofag, dan dipresentasikan ke sel T CD4+ melalui molekul MHC kelas II. Sel B akan mengenali virus secara langsung dan mengalami aktivasi untuk berinteraksi dengan sel T CD4+ untuk memproduksi antibodi IgM dan IgG.²

SARS-CoV-2 menginfeksi sel T manusia melalui jarum protein CD147 yang berada pada permukaan limfosit T. CD147 (disebut juga basigin atau EMMPRIN) diekspresikan pada banyak sel dan jaringan. CD147 berperan dalam proliferasi sel, apoptosis, migrasi sel tumor, metastasis, dan diferensiasi, khususnya pada kondisi hipoksik. Disregulasi CD147 seringkali terjadi pada tiap jenis kanker dan terkait dengan regulasi produksi *matrix metalloproteinase* (MMP) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).²

Patogenisitas COVID-19 merupakan proses yang kompleks. Virulensi serta patogenisitas dari penyakit tergantung pada aktivasi dari reseptor *pyrin domain*

containing protein 3 (NLRP3) inflammasome. Aktivasi inflammasome pada makrofag, sel epitelial, dan sel endotelial akan melepaskan sitokin proinflamasi, interleukin (IL)-1 β dan IL-18, yang berperan dalam tingkat keparahan inflamasi, yang mempengaruhi tingkat keparahan gejala COVID-19. Pada pasien COVID-19 dengan ARDS, didapatkan peningkatan IL-6, di mana menunjukkan prognosis yang buruk.⁴ Selain itu, pengenalan RNA virus melalui jalur *toll-like receptor* (TLR)3, TLR7, TLR8, dan TLR9 mengaktifkan jalur NF- κ B, menyebabkan sejumlah besar sitokin proinflamasi dilepaskan, menyebabkan terjadinya inflamasi, peningkatan kadar reaktan fase akut, dan badai sitokin.² Selain itu, ACE2 diduga merupakan salah satu yang menyebabkan mortalitas pada COVID-19. SARS-CoV-2 dapat bersifat sangat letal karena virus ini dapat menderegulasikan jalur protektif paru.¹⁶ Protein SARS juga dapat menghambat respon antiviral dengan memblokir jalur RIG I dan IRF3/7, sehingga menyebabkan produksi interferon tipe 1 yang tidak efisien dan gangguan respon antiviral, diiringi dengan peningkatan aktivasi jalur NF- κ B, produksi sitokin proinflamasi, dan nekroptosis, yang dapat meningkatkan keparahan gejala.²

Transmisi utama COVID-19 melalui droplet yang terdeposit pada mukosa, namun dapat juga melalui droplet yang menempel pada benda-benda. Akan tetapi, virus ini dapat segera dihancurkan apabila terkena disinfektan. Penelitian yang dilakukan oleh Jones menyebutkan bahwa transmisi virus SARS-CoV-2 utamanya melalui droplet (35%), inhalasi (57%), dan kontak langsung (8,2%).¹⁷ Selain itu, telah dilaporkan beberapa bukti mengenai adanya dugaan transmisi aerosol pada Rumah Sakit di Wuhan, China, dan pada ruangan yang mengalami resirkulasi udara dengan tingkat infeksi sebesar 48%.¹⁸ SARS-CoV-2 juga banyak ditemukan pada saliva. Sejumlah

40% pasien dengan COVID-19 memiliki hasil kultur virus yang positif dari sampel saliva. RNA virus masih dapat terdeteksi bahkan setelah hasil *swab* nasofaringeal negatif. COVID-19 dapat menular melalui saliva dalam kondisi tidak adanya gejala respirasi. Air mata hanya mengandung RNA virus, namun bukan virus hidup. Tidak ada studi yang mendokumentasikan bukti terjadinya transmisi vertikal dari ibu ke anak. Sekret vagina dan ASI tidak mengandung virus SARS-CoV-2.¹⁹

Belum ada studi yang mempelajari mengenai mekanisme terjadinya lesi kulit pada pasien COVID-19 secara pasti, namun terdapat beberapa patofisiologi yang diduga menyebabkan terjadinya lesi kulit pada pasien dengan COVID-19. Mekanisme terjadinya infeksi kulit pada COVID-19 diduga terkait dengan (i) masuknya virus melalui luka terbuka pada kulit, (ii) manifestasi kulit disebabkan oleh respon imun yang terjadi, dan (iii) manifestasi kulit disebabkan oleh obat.⁸

Lesi kulit dapat disebabkan oleh efek langsung virus terhadap kulit, baik melalui proses hematogen maupun langsung secara perkutan melalui reseptor ACE2 pada sel keratinosit. Hal ini dapat terlihat pada biopsi, di mana terdapat banyak limfosit tanpa disertai eosinofil, edema papilla dermis, epidermal spongiosis, dan infiltrat limfositik.⁹ Ekspresi reseptor ACE2 pada kulit ditemukan terutama pada sel keratinosit dan basal. Pada pemeriksaan imunohistokimia (IHC), ditemukan imunoreaktivitas ACE2 pada lapisan basal epidermis, meluas hingga lapisan sel basal folikel rambut, kelenjar sebacea, sel otot polos yang mengelilingi kelenjar sebacea, dan sel kelenjar ekrin.⁸ Pada pemeriksaan *flowcytometry* dari sampel darah perifer, didapatkan adanya hiperaktivasi sel T CD4+ dan CD8+. Selain itu, didapatkan peningkatan konsentrasi CCR4- dan CCR6-positif Th17 dalam sel T CD4+. CCR4 terlibat dalam migrasi sel T ke kulit, dan CCL17,

diekspresikan oleh sel endotel kutan, memungkinkan terjadinya migrasi sel T spesifik virus ke kulit. Infiltrasi limfosit juga diamati pada lesi kulit pasien COVID-19, menunjukkan bahwa lesi kulit yang terjadi mungkin disebabkan oleh sel T spesifik virus.

Manifestasi kulit juga dapat disebabkan oleh respon imun yang terjadi. Lesi urtikaria muncul akibat adanya reaksi silang antara IgM dan IgG viral dengan sel mast IgE yang menyebabkan degranulasi sel mast.⁸ Lesi vaskular dapat disebabkan oleh adanya vasculitis mikrovaskular yang difus akibat aktivasi sistem komplemen. Satu studi menemukan adanya deposisi protein komplemen yang signifikan pada kapiler dermis, disertai dengan neutrofilia perivaskular dengan leukositoklasia prominen, menunjukkan adanya vasculitis.⁹ COVID-19 juga dapat menyebabkan kondisi trombofilik yang menyebabkan terjadinya mikrotrombosis ekstensif dan hiperkoagulabilitas. Hal ini tampak pada pasien dengan gejala berat di ICU yang mengalami lesi menyerupai livedo disertai dengan iskemia akral. Meskipun demikian, mekanisme pasti yang menyebabkan trombofilia belum diketahui.²⁰

Pengobatan yang diberikan untuk tatalaksana COVID-19 juga dapat menyebabkan lesi kulit pada pasien COVID-19. Antimalaria, azithromycin, remdesivir, antiretroviral, kortikosteroid, dan agen biologis merupakan obat-obatan yang digunakan untuk tatalaksana COVID-19 yang diketahui dapat memicu terjadinya urtikaria akut, vasculitis, dan lesi pruritik lainnya.¹⁰ Obat-obatan seperti ribavirin, kolkisin, immunoglobulin intravena (IVIg), lopinavir/ritonavir, dan obat-obatan antiretroviral lain dapat menyebabkan efek samping berupa lesi makulopapular dan morbiliform. *Chloroquine*, *hydroxychloroquine*, lopinavir/ritonavir, nitazoxanide, kortikosteroid, baricitinib, IVIG dapat menyebabkan lesi urtika.

Tatalaksana IVIG dosis tinggi dapat menyebabkan efek samping berupa petekie atau purpura. Sedangkan lesi vesikuler secara etiologi tidak terkait dengan obat-obatan COVID-19.²³

Manifestasi dermatologi pada COVID-19 bervariasi pada tiap literatur, dapat berupa erupsi menyerupai eritema multiforme, lesi makulopapular eritematosa, livedo/purpura/nekrosis, erupsi menyerupai pityriasis rosea, lesi akral *pseudo-chilblains*, eksantema flexural dan intertriginosa, urtikaria, lesi vesikuler, dan lainnya.¹⁰ Manifestasi dermatologi dapat dibagi menjadi lima kelompok besar: eritema-edema pada area akral disertai vesikel atau pustul (*pseudo-chilblains*), erupsi vesikuler, lesi urtikaria, lesi makulopapular, dan lesi vaskular (livedo atau nekrosis).²⁴ Zhao, dkk. menyatakan lesi makulopapular eritematosa sebagai lesi yang paling banyak ditemukan (44,18%), dilanjutkan dengan *chilblains* (19,72%), urtika (16,37%), lesi vesikuler (13,02%), livedo-nekrosis (6,11%), dan petekie (1,58%). Lesi kulit dapat disertai dengan gatal atau nyeri, dan dapat tidak disertai gejala respirasi.²¹ Gejala yang paling sering menyertai terjadinya manifestasi dermatologi adalah demam (75,87%). Pada pemeriksaan laboratorium, sering didapatkan limfositopenia (76,92%), diikuti dengan peningkatan CRP (33,33%) dan LDH (46,15%).⁸

Lesi Makulopapular Eritematosa

Lesi makulopapular eritematosa merupakan manifestasi kulit yang paling sering terjadi, dengan prevalensi sekitar 21% hingga 47%. Lesi makulopapular umumnya terjadi selama kurang lebih 9 hari, bersamaan dengan gejala COVID-19 lainnya. Lesi ini umumnya terjadi pada pasien berusia paruh baya.^{10,24} Lesi ini ditandai dengan adanya makula eritematosa dengan papul-papul kecil atau plak yang lebih lebar

di atasnya. Lesi dapat berbentuk perifolikular, yang dapat disalah artikan sebagai pityriasis rosea. Lesi ini umumnya terjadi pada ekstremitas dan badan, namun dapat juga timbul di wajah, atau bilateral pada tumit. Beberapa literatur menyebutkan bahwa lesi ini bersifat sentrifugal, awalnya pada daerah periumbilikal atau daerah badan, kemudian menyebar secara distal.⁹

Chilblains (pernio atau perniosis)

Chilblains (pernio atau perniosis) merupakan respon abnormal terhadap dingin, di mana terjadi konstiksi arteri dan vena, menyebabkan terjadinya pruritus dan nyeri pada ekstremitas. *Chilblains* tampak sebagai papul, makula, bula, atau edema jari yang eritematosa atau violaseus. *Chilblains* umumnya muncul pada akhir penyakit COVID-19 setelah gejala lain muncul. Lesi ini merupakan lesi yang paling sering muncul pada kasus COVID-19, utamanya terjadi pada pasien dewasa muda. Lesi ini terkait dengan gejala yang lebih ringan, gejala yang akan mengalami resolusi, atau gejala dengan hasil laboratorium normal. Lesi ini sering didapatkan pada pasien dengan status kontak erat dengan penderita COVID-19 dan pada pasien asimtomatik.^{9,10}

Urtika

Lesi urtika termasuk salah satu dari lesi yang sering muncul pada pasien COVID-19. Urtikaria tampak sebagai *wheal* atau plak eritematosa yang edema, dan seringkali disertai dengan pruritus. Urtikaria umumnya terjadi pada badan dan ekstremitas, namun jarang terjadi pada telapak tangan dan kaki. Badan merupakan area yang paling sering menjadi predileksi. Pruritus didapatkan pada 92% kasus. Urtikaria umumnya terjadi bersamaan dengan gejala lain pada mayoritas kasus, namun dapat muncul sebelum gejala batuk dan demam muncul.^{9,25}

Lesi Vesikuler

Lesi vesikuler terjadi pada 9%-13% pasien usia paruh baya. Lesi vesikuler tampak sebagai lepuhan yang kecil dan berisi cairan, dengan dasar eritematos. Vesikel ini umumnya tersebar, kecil, dan monomorfik, berbeda dengan varisela. Lesi vesikuler umumnya muncul mendahului gejala COVID-19 yang lain. Lesi vesikuler merupakan lesi yang sering terjadi pada orang dewasa. Lesi vesikuler spesifik untuk lesi eksantema dan dapat digunakan sebagai tanda untuk mendiagnosis COVID-19. Lesi ini umumnya muncul pada daerah ekstremitas, dan dapat berkembang menjadi besar atau difus dan isinya hemoragik.^{9,10}

Lesi Vaskular

Lesi vaskular dapat berupa livedo/purpura/nekrosis. Lesi ini lebih jarang didapatkan dibandingkan lesi lain, dengan prevalensi sekitar 6% kasus. Lesi ini sering terlihat pada pasien lansia, bersamaan dengan terjadinya onset gejala COVID-19 nondermatologi. Lesi vaskular terkait dengan usia tua dan gejala yang lebih berat. Lesi vaskular dapat menunjukkan terjadinya komplikasi COVID-19, di mana virus menginduksi kondisi protrombotik, yang memicu oklusi vaskular dan iskemi.^{10,24}

Pada kasus COVID-19 dengan gejala berat, sering terlihat petekie difus yang dipengaruhi gravitasi, purpura multipel palpabel yang tersebar pada seluruh tubuh, dan akroiskemia. Manifestasi ini terkait dengan adanya gangguan pembekuan, yang tampak pada peningkatan *prothrombin time* dan kadar fibrinogen serta D-dimer pada pasien di ruang perawatan intensif.²⁶ Purpura dan petekie lebih jarang terjadi dibandingkan dengan lesi lainnya. Petekie atau purpura sering disertai dengan terjadinya trombositopenia pada COVID-19. Trombositopenia merupakan komplikasi COVID-19 yang jarang terjadi, oleh karena

itu adanya gejala ini dapat menunjukkan adanya komplikasi yang lebih jarang, dan kemungkinan terkait dengan patofisiologi lain seperti vaskulitis.⁹

Livedo racemosa (LR) merupakan salah satu contoh lain dari lesi vaskular. LR merupakan lesi keunguan dengan pola seperti jaring menyerupai livedo retikularis. Lesi ini lebih difus dibandingkan dengan livedo retikularis, dan terkait dengan angka mortalitas yang tinggi, sekitar 10%. Komplikasi dari lesi ini adalah terjadinya iskemi distal yang dapat menyebabkan nekrosis jaringan.⁹

Acroiskemia tampak sebagai sianosis pada jari kaki dan tangan, disertai bula kutaneus atau gangren. Acroiskemia sering terjadi pada pasien dengan hiperkoagulasi dan *disseminated intravascular coagulation*, yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer serta *prothrombin time* yang memanjang.²⁵

KESIMPULAN

COVID-19 merupakan infeksi virus yang tidak hanya menyerang sistem respirasi, tetapi juga sistem organ lain, termasuk dermatologi. Lesi kulit pada COVID-19 dapat disebabkan oleh efek langsung virus terhadap sel keratinosit kulit yang memiliki reseptor ACE2, respon imun yang berlebihan, atau karena obat-obatan yang digunakan untuk tatalaksana COVID-19. Manifestasi klinis kutaneus dari COVID-19 dapat dibagi menjadi lima kelompok: eritema-edema pada area akral disertai vesikel atau pustul (*pseudo-chilblains*), erupsi vesikuler, lesi urtikaria, lesi makulopapular, dan lesi vaskular. Lesi makulopapular eritematos dan lesi *chilblains* merupakan lesi yang sering ditemukan pada kasus COVID-19, dengan persentase 44,18% dan 19,72%. Lesi vesikuler dan vaskular lebih jarang ditemukan. Lesi *chilblains* biasa ditemukan sebelum atau bersamaan dengan timbulnya gejala COVID-19 yang lain, dan seringkali

muncul pada pasien kontak erat atau asimtomatik sehingga pengenalan lesi secara dini dapat digunakan untuk mendeteksi adanya COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei C, Friedman AJ. COVID-19 Pandemic: Are There Unique Cutaneous Manifestations in Patients Infected With SARS-CoV-2? *J Drugs Dermatol.* 2020;19(5):554–5.
2. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, dkk. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1564–81.
3. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, dkk. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
4. Stojkovic-Filipovic J, Bosic M. Treatment of COVID 19—Repurposing drugs commonly used in dermatology. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):1–9.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. KMK No. HK.01.07-MENKES-413-2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19.2020.p31–4.
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020; 34(5):e212–3.
7. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, dkk. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med [Internet].* 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
8. Zhao Q, Fang X, Pang Z, dkk. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;
9. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med [Internet].* 2020;38(9):1715–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>
10. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol [Internet].* 2020;21(5):627–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00558-4>
11. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, dkk. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020;
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, dkk. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;
13. Zheng KI, Feng G, Liu WY, dkk. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *Journal of Medical Virology.* 2020.
14. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, dkk. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;(June).
15. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int.* 2020;2020(Table 1).
16. Zhang H, Penninger JM, Li Y, dkk. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med [Internet].* 2020;46(4):586–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
17. Jones RM. Relative contributions of transmission routes for COVID-19 among healthcare personnel providing patient care. *J Occup Environ Hyg.* 2020;
18. Kumar P, Morawska L. Could fighting airborne transmission be the next line of defence against COVID-19 spread? *City Environ Interact.* 2019;
19. Kutti-Sridharan G, Vegunta R, Vegunta R, dkk. SARS-CoV2 in Different Body Fluids, Risks of Transmission, and Preventing COVID-19: A Comprehensive Evidence-Based Review. *Int J Prev Med.* 2020;
20. Parodi A, Gasparini G, Cozzani E. Could antiphospholipid antibodies contribute to coagulopathy in COVID-19? *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2020;83(3):e249. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.003>
21. García-Legaz Martínez M, Martínez-Doménech, Magdaleno-Tapial J, dkk. Acute acral cutaneous manifestations during the COVID-19 pandemic: a single-centre experience. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;8:1–3.
22. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, dkk. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2020;83(2):700. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
23. Singh H, Kaur H, Singh K. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care.* 2020;
24. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, dkk. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–7.
25. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, dkk. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5).
26. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, dkk. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2020;83(2):674–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.07>