



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Penyakit Infeksi dan Non Infeksi Bidang Dermatovenereologi: Penguatan Aspek Diagnostik dan Tata Laksana Terkini

Manifestasi Kulit Setelah Vaksin COVID-19: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Metaanalisis

Pioderma Gangrenosum Pasca Infeksi Herpes Zoster Pada Pasien Kanker Payudara

Laporan Kasus: Rosasea Tipe Papulopustular yang Diterapi Doksisisiklin Oral, Asam Azaleat dan Tretinoin Topikal

Gambaran Histopatologis dari Biopsi Kulit Multipel Lesi Kulit Berbeda Pada Pasien Kusta Tipe *Borderline Tuberculoid*

Variasi Hasil Anoskopi dan Perannya untuk Deteksi Kutil Intra-Anus: Serial Kasus

Panektomi Total Pada Pria 66 Tahun Dengan Karsinoma Sel Skuamosa Pada Penis

Perkembangan Terkini Manifestasi Klinis Frambusia

Perkembangan Kejadian Luar Biasa Pada Penyakit *Monkeypox* Tahun 2022: Sebuah Tinjauan Sistematis

Penggunaan *Filler* dan *Skin Booster* Pada Peremajaan Kulit

MDVI	Vol. 51	No. 2	Hal. 40 - 96	Jakarta April 2024	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	--------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: penyakit infeksi dan non infeksi bidang dermatovenereologi: penguatan aspek diagnostik dan tata laksana terkini 40

Sri Linuwih SW Menaldi

ARTIKEL ASLI

Manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19: sebuah tinjauan sistematis dan metaanalisis 41 - 48
Monica Trifitriana, Rido Mulawarman, Hari Darmawan*

LAPORAN KASUS

Pioderma gangrenosum pasca infeksi herpes zoster pada pasien kanker payudara 49 - 53
Adeline Jaclyn, Fadhli A Mughni, Agassi Suseno Sutarjo, Danang T Wahyudi, Aida SD Hoemardani*

Laporan kasus: rosacea tipe papulopustular yang diterapi doksisisiklin oral, asam azaleat dan tretinoin topikal 54 - 60
Aurelia Stephanie, Ketut Kwartantaya Winaya, IGN Darmaputra, Laksmi Hermina, Aurelia Stella*

Gambaran histopatologis dari biopsi kulit multipel lesi kulit berbeda pada pasien kusta tipe *borderline tuberculoid* 61 - 65
Frizam Dwindamuldan Sutisna, Hendra Gunawan*

Variasi hasil anoskopi dan perannya untuk deteksi kutil intra-anus: serial kasus 66 - 70
Melissa Halim, Ayutika Saraswati Adisasmito, Anggita Nur Aziza, Yudo Irawan, Hanny Nilasari, Melani Marissa*

Panektomi total pada pria 66 tahun dengan karsinoma sel skuamosa pada penis 71 - 74
Rezky Darmawan Hatta, Richard Hutapea*

TINJAUAN PUSTAKA

Perkembangan terkini manifestasi klinis frambusia 75 - 81
Joanne Natasha, Sri Linuwih SW Menaldi, Yudo Irawan, Endi Novianto*

Perkembangan kejadian luar biasa pada penyakit *monkeypox* tahun 2022: sebuah tinjauan sistematis 82 - 91
Reiva Farah Dwiyanita, Ravika Khaila Arrum, Monica Trifitriana, Maulidina Agustin, Fatima Aulia Khairani*

Penggunaan *filler* dan *skin booster* pada peremajaan kulit 92 - 96
Sri Karunia Setio Wati, Nelva K. Jusuf*

PENYAKIT INFEKSI DAN NON INFEKSI BIDANG DERMATOVENERELOGI: PENGUATAN ASPEK DIAGNOSTIK DAN TATA LAKSANA TERKINI

Sejawat para pembaca MDVI yang kami hormati,

Pada MDVI Edisi 2 di tahun 2024 ini, di tampilkan sembilan artikel yang terdiri atas empat artikel terkait infeksi dan lima non infeksi, berupa laporan kasus, tinjauan pustaka maupun penelitian berbasis telaah sistematis.

Frambusia sebagai penyakit infeksi terabaikan yang masih banyak ditemukan di Indonesia, perlu diwaspadai bentuk skar sebagai salah satu manifestasi klinis. Pemeriksaan penunjang serologi diperlukan untuk konfirmasi diagnosis dengan manifestasi skar yang seringkali terlewat saat pemeriksaan klinis.

Artikel terkait infeksi yang juga penting diulas adalah penyakit *Monkeypox*, yang memiliki gambaran klinis menyerupai penyakit infeksi virus lainnya. Hasil telaah sistematis menyimpulkan bahwa masih diperlukan penelitian berskala besar untuk mengungkap aspek epidemiologi, patogenesis penularan serta manifestasi klinis yang terjadi.

Penyakit infeksi menular seksual yang sangat banyak dijumpai ialah kutil anogenital, akibat perilaku seksual LSL. Pada artikel ini dilaporkan bahwa pemeriksaan anoskopi sangat penting untuk menilai kelainan intraanus, terutama kasus subklinis. Anoskopi juga digunakan untuk evaluasi hasil pengobatan. Agaknya anoskopi diperlukan sebagai tindakan rutin yang harus dikuasai oleh para dokter spesialis kulit khususnya yang menangani kasus venerologi.

Selain itu, terdapat satu kasus keganasan Karsinoma Sel

Skuamosa pada penis yang termasuk kasus jarang. Ketepatan menentukan diagnosis secara klinis dan histopatologik dapat meningkatkan kecepatan tata laksana, yang sangat penting untuk prognosis kasus tersebut.

Pada edisi ini juga dilaporkan tata laksana kasus rosasea, filler dan skin booster untuk kondisi penuaan kulit, pemberian immunosupresan pada pasien yang mengalami pioderma gangrenosum dengan riwayat herpes zoster dan kanker payudara. Manifestasi kulit pasien yang mendapat vaksin COVID-19 perlu juga diketahui sebagai pengingat, walaupun pandemik COVID-19 telah berlalu.

Semoga artikel yang dimuat dalam edisi ini bermanfaat untuk kita semua.

Salam sehat,

*Sri Linuwih SW Menaldi
Tim Editor MDVI*

MANIFESTASI KULIT SETELAH VAKSIN COVID-19: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN METAANALISIS

Monica Trifitriana*¹, Rido Mulawarman¹, Hari Darmawan²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Departemen Dermatologi dan Venereologi, Universitas Taruma Negara, Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang telah terjadi hingga saat ini mendorong pemerintah dan berbagai negara untuk melakukan vaksinasi sebagai cara untuk melawan virus COVID-19. Hingga akhir Mei 2021, lebih dari 1,5 miliar dosis vaksin telah diberikan di seluruh dunia diikuti dengan bukti nyata adanya efek samping pada kulit terkait dengan penggunaan vaksin COVID-19. **Tujuan:** Mengetahui bukti terbaru dan pengetahuan dari manifestasi kulit yang terkait dengan kejadian setelah vaksinasi COVID-19 selama vaksinasi massal dapat membantu tenaga kesehatan dalam edukasi pasien. **Metode:** Pencarian dilakukan secara komprehensif pada topik yang menilai manifestasi kulit setelah vaksinasi COVID-19 dari awal bulan Desember hingga Mei 2022. **Hasil:** Terdapat 15 penelitian dari total 917 pasien yang menunjukkan reaksi kulit yang paling sering terjadi setelah vaksin COVID-19 adalah COVID-ARM (58,2%), urtikaria (22,3%), morbilliform eruption (10,6%), pityriasis rosea-like (6,1%), dan VZV reactivation (2,6%). Dari hasil tinjauan sistematis dan metaanalisis juga menunjukkan reaksi kulit yang dialami paling banyak terjadi pada wanita perempuan, middle-aged, setelah vaksin pertama (vaccine based mRNA) dengan onset 1-21 hari setelah vaksinasi. **Kesimpulan:** Manifestasi kulit yang didapat setelah vaksin COVID-19 terutama vaksin berbasis mRNA hampir sebagian besar hanya terbatas pada area tempat suntikan COVID-ARM, dapat sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan, dan tidak ada gejala sistemik yang berbahaya.

Kata kunci : COVID-19, manifestasi kulit, metanalisis, tinjauan sistematis, vaksinasi

SKIN MANIFESTATION AFTER COVID-19 VACCINATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS

ABSTRACT

Introduction: The 2019 coronavirus disease (COVID-19) which began to occur at the end of 2019 until now has prompted the government and various countries to find ways to fight the covid-19 virus. By the end of May 2021, more than 1.5 billion doses of the vaccine had been administered worldwide, followed by clear evidence of skin side effects associated with the use of the COVID-19 vaccine. **Objective:** To assess the latest evidence of skin manifestations after covid-19 vaccination and knowledge of these reactions. **Methods:** Performed a comprehensive search on topics that assesses skin manifestation related to covid-19 vaccination from inception up until May 2022. **Results:** There were 15 studies out of a total of 917 patients reported that the most common skin reaction after covid-19 vaccination is COVID-ARM (41,8%), urticaria (22,3%), morbilliform eruption (10,6%), pityriasis rosea-like (6,1%), dan VZV Reactivation (2,6%). From systematic review and metaanalysis, most experienced skin reactions occur in women, middle-aged, after the first dose of vaccine (vaccine based mRNA) with onset about 1-21 days after vaccination. **Conclusion:** It can be concluded that the skin manifestations after the covid-19 vaccination are mostly limited to the injection of site area, self-limiting, and there are no dangerous systemic symptoms.

Korespondensi:

Jl. Jendral Sudirman Km. 3,5, Palembang
Telepon: 0711-314172
E-mail: mtrifitriana18@gmail.com

Keywords: COVID-19, metaanalysis, skin manifestation, systematic review, vaccination

PENDAHULUAN

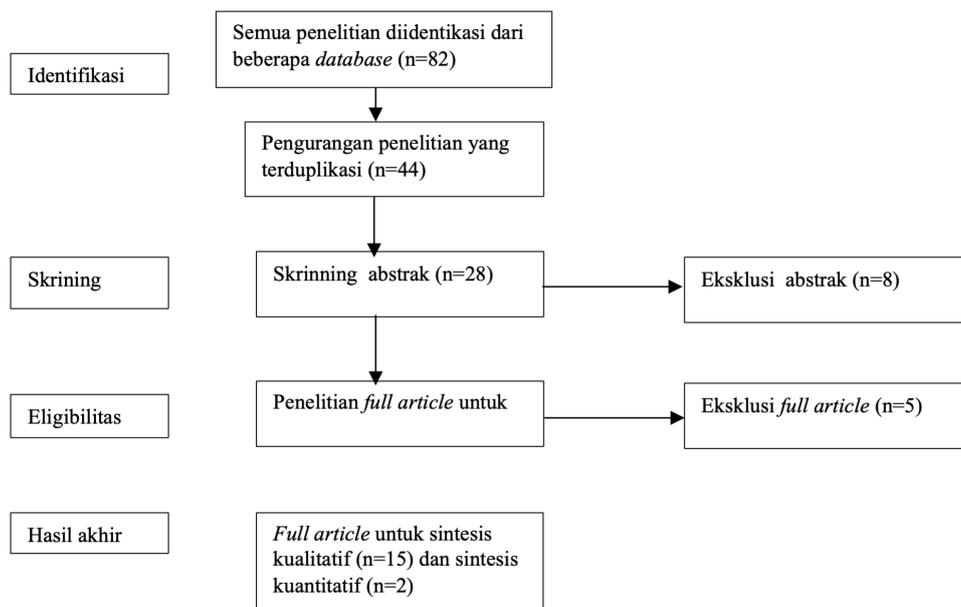
Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang mulai terjadi dari akhir tahun 2019 hingga saat ini telah mendorong pemerintah dan berbagai negara untuk mencari cara melawan virus COVID-19 melalui cara yang diyakini paling memungkinkan untuk terhindar dari bahaya COVID-19, yaitu vaksinasi.¹ Dengan perkembangan yang sangat pesat, vaksinasi dibuat oleh lebih dari 100 pebisnis dan universitas di seluruh dunia melalui berbagai penelitian eksperimental yang sangat relevan.² Sejak Desember 2020, kampanye vaksinasi besar-besaran telah diperkenalkan di Eropa, pertama menggunakan vaksin mRNA (Pfizer/BioNTech; BNT162b2) dan Moderna; mRNA-1273), serta kemudian juga vaksin berbasis vektor virus (AstraZeneca; AZD1222) yang semuanya baru-baru ini disetujui oleh *European Medicines Agency*. Selain itu, vaksin berbasis vektor (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S) kini juga telah disetujui untuk digunakan di Eropa. Namun, ada vaksin COVID-19 lainnya, termasuk CanSino Biologics, Gamaleya Research Institute, Sinovac yang telah disetujui oleh setidaknya satu negara. Platform vaksin dari vaksin yang disebutkan di atas termasuk mRNA, *non-replicating virus vector* atau *inactivated virus material* dan semua vaksin ini harus diberikan dengan injeksi intramuskular. Saat ini, serangkaian vaksinasi COVID-19 yang manjur dan aman telah diberikan di seluruh dunia.³⁻⁵

Imunitas antivirus (vaksinasi) diinduksi secara efektif oleh respons imun humoral dan seluler. Selain menggunakan virus hidup yang dilemahkan, sebagian besar jenis vaksinasi memerlukan banyak dosis dan/atau adjuvan ntuk bekerja secara efektif merangsang sistem

imun bawaan, yang kemudian memunculkan respons imunologis adaptif. *Danger-associated molecular patterns* (DAMPs) mengaktifkan *pattern recognition receptors* (PRR), termasuk *toll-like receptors* (TLR), yang memediasi efek imunogenik.⁶ Asam nukleat (termasuk mRNA) adalah DAMP yang mengaktifkan PRR, termasuk TLR, yang memediasi efek imunogenik.^{5,6} Akibatnya, vaksin mRNA COVID-19 yang sekarang tersedia tidak memerlukan adjuvan.⁶

Akhir Mei 2021, lebih dari 1,5 miliar dosis vaksin telah diberikan di seluruh dunia. Oleh karena itu, semakin banyak bukti nyata tentang efek samping terkait dengan penggunaan vaksin COVID-19.³⁻⁵ Gejala umum yang juga sering diamati setelah penggunaan vaksin termasuk demam, sakit kepala, kelelahan, kedinginan, nyeri otot, diare dan reaksi di tempat suntikan lokal.^{7,8} Walaupun gejala tersebut biasanya bersifat sementara, hal ini juga sangat sering dilaporkan. Mirip dengan infeksi COVID-19 yang berdampak pada kulit (misalnya lesi seperti *chilblain*, ruam morbiliform, dan vaskulitis) vaksin SARS-CoV-2 tampaknya juga berpotensi menginduksi reaksi atau efek samping kulit yang lebih luas. Terlepas dari kenyataan bahwa sebagian besar studi klinis tidak secara akurat mencerminkannya dari sudut pandang dermatologis.⁷

Dalam tinjauan sistematis ini, kami ingin menggali lebih dalam berbagai kemungkinan respons inflamasi kulit yang mungkin terjadi selama pemberian vaksinasi untuk membantu penyedia layanan kesehatan lebih memahami masyarakat yang melakukan vaksinasi. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk merangkum dan mengintegrasikan temuan penelitian mengenai efek samping kulit dari vaksin COVID-19 sehingga bila



Gambar 1. Alur Bagan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Metaanalysis* (PRISMA)

respons kulit (eritema, urtika, gatal) terjadi setelah vaksin COVID-19 para tenaga kesehatan dapat menjelaskan kepada masyarakat yang melakukan vaksinasi dan masyarakat diharapkan juga tetap melakukan vaksinasi COVID-19 mengingat banyaknya info yang tidak benar telah beredar mengenai vaksin COVID-19.

METODE

Penelitian ini melalui beberapa tahapan (Gambar 1):

Strategi pencarian data

Penelitian ini dilakukan secara komprehensif dengan menilai manifestasi kulit setelah vaksin covid-19 dengan kata kunci “COVID-19” or “SARS-CoV-2” or “CORONA VIRUS” and “Vaccine” or “Vaccines” or “Vaccination” and “Skin manifestation” or “Cutaneous manifestations” dan sinonimnya dari Desember 2019 hingga Mei 2022. Pencarian yang dilakukan dari beberapa database elektronik termasuk *Pubmed*, *Europe PMC*, *Cochrane*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Mendeley*. Beberapa penelitian yang telah ditemukan kemudian dievaluasi secara sistematis dengan menilai dari kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dua penulis (MT dan RM) secara independen melakukan pencarian awal (memindai semua abstrak untuk menemukan penelitian yang relevan). Ketika terdapat perbedaan, penulis ketiga (EF) membuat penilaian terakhir. Penulis keempat (HM) menilai kelayakan dari *full article* teks. Pencarian data berdasarkan checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) yang disajikan pada Gambar 1.

Kriteria pemilihan data

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua penelitian yang menilai manifestasi kulit berupa reaksi atau efek samping pada kulit setelah dilakukan vaksin COVID-19 baik dosis pertama, kedua, maupun ketiga/*booster* disertai desain penelitian dari publikasi yang dipilih termasuk *case report*, *case series*, penelitian observatif dan uji klinis. Kriteria eksklusi untuk penelitian ini adalah penelitian yang tidak menilai manifestasi kulit terkait vaksin COVID-19 dan desain penelitian misalnya *review article*, *meta-analysis*, penelitian yang tidak lengkap, dan editorial.

Ekstraksi data

Ekstraksi data dan penilaian kualitas penelitian dilakukan oleh 4 penulis independen (MT, RM, HM, dan EF). Terdapat 2 tabel, tabel pertama melakukan penilaian meliputi penulis, tahun publikasi, jumlah

populasi, usia rata-rata, jenis kelamin, manifestasi kulit setelah COVID-19, durasi manifestasi, pengobatan, dan hasil akhirnya. Tabel kedua untuk menilai persentase manifestasi kulit yang paling sering terjadi pada subjek penelitian yang telah melakukan vaksin COVID-19.

Analisis data

Analisis data menggunakan aplikasi revman 5.4 untuk mengetahui 5 efek samping yang terjadi pada vaksin berbasis mRNA (Moderna dan Pfizer).

HASIL

Karakteristik Penelitian

Tabel 1 menunjukkan terdapat 15 penelitian dengan jumlah populasi 917 yang terdiri atas berbagai negara meliputi 8 *case report* dari Arab Saudi, India, Turki, Jerman, dan Lebanon; 6 *case series* dari Italia, Jerman, Amerika Serikat, Meksiko, dan Swiss; 2 *cross-sectional studies*. Tabel 2 menunjukkan bahwa yang paling umum terjadi setelah vaksin COVID-19 di area sekitar tempat suntikan/ COVID-ARM (58,2%), urtikaria (22,3%), *morbilliform eruption* (10,6%), *pityriasis rosea-like* (6,1%), dan *VZV reactivation* (2,6%).^{9,13,14}

Gambar 2 menunjukkan bahwa vaksin berbasis mRNA yaitu Moderna dan Pfizer memiliki efek samping pada kulit yang lebih sering terjadi dibandingkan vaksin jenis lainnya. Vaksin jenis moderna paling sering menyebabkan COVID-ARM dengan nilai (RR: 4,10) yang cukup tinggi, sedangkan pada vaksin Pfizer paling besar risiko menyebabkan urtikaria dengan nilai (RR: 0,45) tidak terlalu tinggi. Gambar 2 juga menjelaskan dengan nilai rata-rata RR (RR:1,16) secara keseluruhan, menyatakan bahwa vaksin Moderna memiliki risiko yang lebih tinggi 1,16 kali dibandingkan dengan vaksin Pfizer dalam timbulnya manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19

Tabel 1 juga melaporkan sebagian besar pasien menunjukkan manifestasi kulit setelah vaksinasi dosis pertama.^{9,13,14,17-19} Beberapa pasien sangat jarang yang memiliki reaksi kulit yang merugikan setelah vaksin dosis pertama dan kedua.^{9,13,18} Sebagian besar reaksi merugikan dilaporkan setelah vaksin berbasis mRNA.^{10,13-15,17} Onset dan durasi manifestasi pada kulit setelah vaksin COVID-19 berkisar antara 1 hingga 21 hari kecuali tiga subjek penelitian yang reaksinya muncul dalam satu jam pertama setelah vaksinasi.^{11,12,15} Selain itu, reaksi kulit akibat vaksin yang tertunda/*delayed* dapat terjadi setelah beberapa hari, baik sebagai manifestasi primer atau sebagai awal dari inflamasi kulit yang sudah ada sebelumnya.¹⁵

Tabel 1 melaporkan manifestasi kulit dari vaksin

Tabel 1. Hasil karakteristik penelitian

No	Studi	Desain Penelitian	Negara	Rerata usia (tahun)	Populasi N (L/P)	Status HIV	Status Hepatitis	Kadar CD4+ pada pasien HIV (+)	Riwayat IMS	Riwayat vaksinasi smallpox
1	Charniga dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat dan Belanda	37	40 (40/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	Duque dkk, 2022	Serial kasus	Portugal	N/A	27 (27/0)	HIV (14)	N/A	N/A	N/A	Ya (1), N/A (26)
3	Girometti dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	41	54 (54/0)	HIV (13), HIV pre-exposure prophylaxis (39)	N/A	> 500 sel/mm ³	Pharyngeal gonorrhea (6), urethral gonorrhea (2), rectal gonorrhea (1), klamidia rectum (4), klamidia uretra (2)	N/A
4	Hammerschlang dkk, 2022	Laporan kasus	Australia	30	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 700 sel/mm ³	Riwayat sifilis tahun 2021	N/A
5	Irith dkk, 2022	Potong lintang	Belgia	N/A	3 (3/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	Tidak (1)
6	Jang dkk, 2022	Laporan kasus	Korea Selatan	34	1 (1/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7	Martinez dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	35	508 (503/5)	HIV (225), HIV pre-exposure prophylaxis (56)	N/A	N/A	N/A	N/A
8	Mestres dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	38,5	12 (12/0)	HIV (4), HIV pre-exposure prophylaxis (7)	N/A	480–800 sel/uL	Nine out of 12 had previous STI (not specified), 3 patients had a concomitant STI	Ya (3), Tidak (3), N/A (6)
9	Miletto dkk, 2022	Laporan kasus	Italia	33	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 711 sel/uL	N/A	N/A
10	Minhaj dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat	40	17 (17/0)	HIV (3)	N/A	N/A	N/A	N/A
11	Ortiz-martinez dkk, 2022	Laporan kasus	Amerika Serikat	36	1 (1/0)	HIV pre-exposure prophylaxis (1)	N/A	N/A	Chlamydia trachomatis terkonfirmasi dengan pemeriksaan NAAT	N/A
12	Patel dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	38	197 (197/0)	HIV (70)	N/A	522–894 sel/uL	Gonore (34), klamidia (18), herpes simpleks (11), dan sifilis (6)	N/A

Tabel 1 bersambung di halaman berikutnya...

... sambungan dari Tabel 1

13	Thornhill dkk, 2022	Serial kasus	Inggris	38	528 (527/1)	HIV (218), HIV <i>pre-exposure prophylaxis</i> (176)	Hepatitis B (6), Hepatitis C (38)	513–861 sel/mm3	Gonore (32), klamidia (20), sifilis (33), HSV (3), limfogranuloma venerum (2), klamidia dan gonore (5), lain-lain (14)	N/A
14	Vicente dkk, 2022	Studi kohort	Spanyol	37	181 (175/6)	HIV (73)	N/A	8 orang memiliki kadar CD4+ dibawah 500 sel/mm3	Riwayat mendeita IMS dalam 12 bulan terakhir (99). Riwayat IMS saat ini: gonore (6), klamidia (10), herpes simpleks (2), <i>Mycoplasma genitalium</i> (2), sifilis (13)	Ya (32)

Tabel 2. Hasil presentase manifestasi kulit yang paling sering terjadi setelah

Manifestasi Kulit	Jumlah (N=917)	Persentase (%)
COVID-ARM	534	58,20%
Urtikaria	205	22,30%
<i>Morbiliform eruption</i>	98	10,60%
<i>Pityriasis like rosacea</i>	56	6,10%
<i>VZV Reactivation</i>	24	2,60%

COVID-19 tampaknya lebih umum pada perempuan (84%)^{9,13-17,20}, dari berbagai kelompok usia; namun, sebagian besar berusia setengah tua/*middle-aged*.^{9,13-17,20} Tidak ada subjek penelitian yang mengalami reaksi atau efek samping kulit setelah dilakukannya vaksin dosis pertama vaksin dilarang untuk diberikan vaksin dosis kedua, kecuali pada enam subjek penelitian yang disarankan untuk tidak menerapkan dosis kedua.^{19,12} Selain itu, 18 orang tidak berencana untuk menerima dosis kedua.^{9,17,18} Tidak ada gejala sisa jangka panjang dari orang yang mengalami reaksi kulit setelah vaksinasi.¹⁴

Sebagian besar reaksi kulit yang ditemui bersifat *self-limiting*, dan hanya memerlukan sedikit atau tanpa intervensi terapeutik.²⁰ Beberapa pasien yang diobati secara konservatif dengan anti-histamin,^{9,10,14,16-18} glukokortikoid topikal,^{9,14,16-18} prednisolon,^{16,18,20} antibiotik,^{16,18} antivirus sistemik,¹⁶ dan metilprednisolon intravena.¹⁵

Dalam penyelidikan tentang manifestasi kulit yang merugikan, ditemukan indikasi bahwa reaksi alergi tipe I mungkin terjadi sebagai akibat dari dimerisasi reseptor IgE dengan afinitas tinggi pada individu yang peka setelah terpapar alergen. Sebagai contoh polyethylene glycol-2000 (PEG-2000), yang merupakan salah satu

bahan tambahan dalam vaksin, telah diidentifikasi sebagai potensi pemicu reaksi alergi setelah vaksinasi.^{9,13,18} Reaktivasi *varicella-zoster virus* (VZV) dan infeksi herpes zoster telah dilaporkan terjadi pada beberapa pasien,^{9,13} penjelasan yang masuk akal untuk reaktivasi VZV pada pasien tersebut adalah kombinasi dari faktor usia dan vaksinasi.¹¹

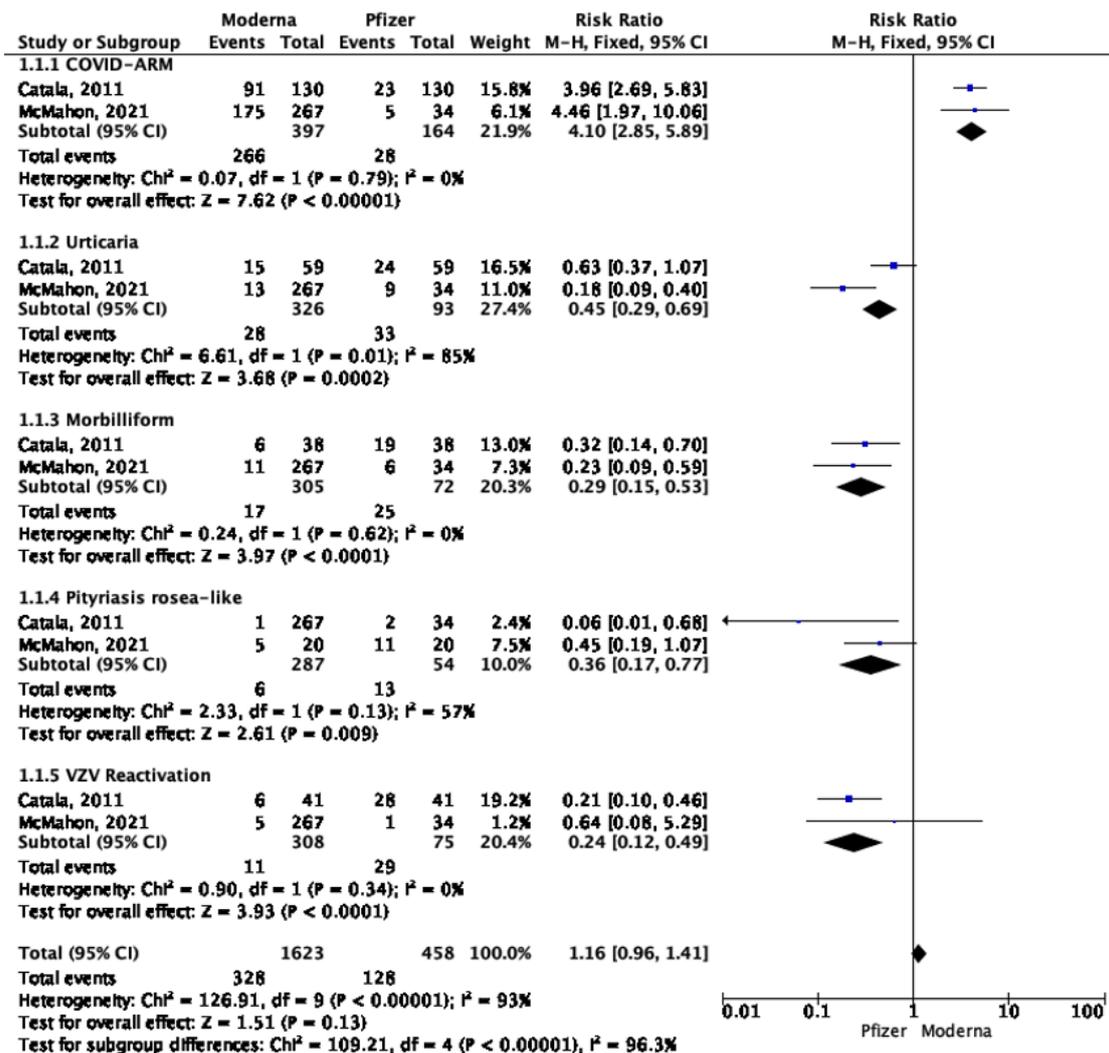
DISKUSI

Pandemi COVID-19 berlangsung hingga akhir 2022 membuat pemerintah semakin menghimbau para masyarakat di negaranya untuk melakukan vaksinasi, yang diharapkan dapat menurunkan angka kejadian COVID-19. Pemberian vaksin secara besar-besaran sedang terjadi di seluruh dunia mulai dari vaksin dosis pertama hingga ketiga/*booster*. Banyak sekali masyarakat yang mengeluhkan efek samping setelah vaksinasi COVID-19 termasuk reaksi kulit yang dialaminya sehingga membuat beberapa masyarakat takut/tidak ingin melakukan vaksin dosis selanjutnya. Oleh karena itu, pentingnya memahami manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19 yang merupakan faktor kunci untuk memberikan panduan yang tepat untuk vaksin. Tinjauan

sistematis ini merangkum dan mengintegrasikan temuan studi mengenai efek samping kulit akibat vaksin COVID-19.

Pertama, berdasarkan temuan yang didapat, perlu diketahui bahwa efek samping kulit yang parah sangat jarang terjadi dan vaksin yang disetujui memiliki keamanan yang baik. Temuan kami sesuai dengan studi prospektif observasional dari Italia dengan sampel 2.740 subjek penelitian, yang menunjukkan bahwa reaksi kulit setelah vaksinasi COVID-19 jarang terjadi.¹⁸ Temuan yang didapatkan juga membagi reaksi kulit menjadi onset cepat yaitu mencakup efek samping pada kulit yang muncul dalam beberapa jam atau hari setelah vaksinasi dan onset lambat yaitu merujuk kepada reaksi kulit yang muncul beberapa hari atau bahkan beberapa minggu setelah vaksinasi. Penting untuk dicatat bahwa sebagian besar efek samping setelah vaksinasi COVID-19 bersifat ringan hingga sedang. Sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa sebagian besar reaksi kulit dapat sembuh sendiri dan memerlukan sedikit atau tanpa

pengobatan. Selain itu, temuan tinjauan ini menunjukkan reaksi di area tempat suntikan adalah efek samping kulit yang lazim akibat vaksin COVID-19.²⁴ Sesuai juga dengan temuan kami, penelitian Sprute dkk. (2021), onset reaksi injeksi lokal/ditempat suntikan termasuk eritema, pruritus, pembengkakan, dan indurasi adalah efek samping kulit yang paling sering dengan vaksin COVID-19.¹⁹ Studi lain melaporkan bahwa rasa sakit dan eritema adalah efek samping kulit yang paling sering dari semua vaksin COVID-19.¹⁷⁻¹⁹ Lebih lanjut, reaksi lokal besar yang tertunda yang juga disebut sebagai “COVID-ARM”, yang ditandai dengan karakteristik *patch* eritematosa dan edema di area lokasi penyutikan dengan onset 4 hari atau lebih setelah vaksinasi, dilaporkan terutama pada vaksin berbasis mRNA.⁹ Meskipun reaksi ini bersifat *self-limiting*, steroid topikal atau obat oral dapat diterapkan untuk meringankan reaksi ini.^{15,19} Klasifikasi klinikopatologi dapat membantu dalam diagnosis dini dan pengelolaan reaksi kulit terhadap vaksin mRNA COVID-19.²⁰



Gambar 1. Forest plots menunjukkan manifestasi pada kulit setelah vaksinasi COVID-19

Pada hasil temuan kami mengungkapkan efek samping kulit dari vaksin COVID-19 sebagian besar pada populasi usia paruh baya. Demikian pula, bukti saat ini menunjukkan bahwa reaksi di tempat suntikan lebih terlihat pada populasi yang lebih muda dibandingkan orang yang lebih tua.^{17,19} Selain itu, menurut temuan kami, onset manifestasi kulit yang paling banyak adalah 1-21 hari setelah vaksinasi, sampai saat ini masih tidak diketahui secara pasti apakah itu harus dianggap sebagai faktor risiko anafilaksis, meskipun waktu onset setelah paparan tidak konsisten dengan reaksi yang dimediasi oleh reaksi tipe 1 (Ig-E). Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa reaksi kulit yang merugikan paling sering terjadi dalam 7 hari setelah injeksi, hal ini sering terjadi setelah menerima vaksin ditandai dengan sistem kekebalan tubuh yang mulai merespons dengan cara memproduksi antibodi untuk melawan penyakit yang ditargetkan oleh vaksin. Ini adalah bagian dari proses alami yang disebut "reaksi imun". Pada beberapa individu, reaksi ini dapat mencakup perubahan pada kulit, seperti kemerahan atau pembengkakan. Reaksi kekebalan awal ini sering terjadi dalam beberapa hari hingga hari ke-7 setelah vaksinasi.²⁰

Penelitian saat ini menunjukkan bahwa efek samping kulit dari vaksin COVID-19 tampaknya lebih umum pada perempuan. Perempuan menunjukkan respons imun yang lebih kuat terhadap antigen eksternal daripada laki-laki. Oleh karena itu, banyak penelitian menunjukkan bahwa perempuan memiliki lebih banyak respons imun terhadap vaksin dan juga mengalami lebih banyak efek samping.^{13,15} Namun, tingginya prevalensi efek samping vaksin COVID-19 di kalangan wanita dapat juga menyebabkan bias pelaporan, karena sebagian besar perempuan merupakan tenaga kesehatan yang juga merupakan kelompok pertama yang divaksinasi COVID-19.²⁰ Selain itu, tenaga kesehatan lebih mungkin untuk dikunjungi oleh dokter.⁹ Alasan lain adalah bahwa perempuan sensitif terhadap situasi kesehatan dan masalah kulit.¹⁸ Namun, tidak ada alasan pasti yang teridentifikasi untuk masalah ini dan perlu ditangani dalam penelitian lebih lanjut.

Reaksi kulit dari vaksin COVID-19 paling sering terjadi setelah dosis pertama^{13,14,17,18,20} yang konsisten dengan Peigottu dkk. (2021),¹⁸ Menurut temuan kami, reaksi efek samping pada kulit jarang berulang setelah pemberian dosis kedua vaksin COVID-19 dan hanya enam orang yang diberi saran untuk tidak menerapkan dosis kedua karena urtikaria difus dan ruam makulopapular. Hal tersebut diakibatkan oleh adanya pertemuan pertama dengan antigen yaitu ketika seseorang menerima dosis pertama vaksin COVID-19, itu adalah pertemuan pertama tubuh dengan antigen virus yang terkandung dalam vaksin. Tubuh merespons dengan memproduksi antibodi

dan mengaktifkan sistem kekebalan. Respons pertama ini mungkin lebih kuat dan merasakan gejala lebih berat dibandingkan dengan respon vaksin setelahnya.¹⁷

Reaksi alergi kulit terhadap COVID-19 dapat berupa reaksi tipe langsung (*immediate-type reactions*) dan reaksi tertunda (*delayed-type reactions*). Reaksi tipe langsung misalnya gatal dan urtikaria terjadi karena pelepasan mediator dari granula sel mast dan sebagian besar reaksi ini diperantarai oleh Ig E dan dimulai dalam beberapa menit hingga satu jam setelah vaksinasi. Reaksi kulit yang tertunda biasanya terlihat beberapa hari setelah vaksinasi.¹⁴ Reaksi lokal besar yang tertunda juga disebut sebagai "lengan COVID" atau "COVID-ARM", yang ditandai dengan *patch* eritematosa dan edema pada area injeksi dengan onset 4 hari atau lebih setelah vaksinasi, dilaporkan terutama terjadi pada vaksin berbasis mRNA.^{8,14} Penelitian menunjukkan bahwa reaksi hipersensitivitas yang dimediasi sel-T memiliki peran utama dalam timbulnya lesi kulit ini.^{12,15} Namun, mekanisme kemungkinan reaksi kulit terkait dengan vaksin COVID -19 belum dijelaskan, dan kemungkinan alergen belum dikenali. Namun, penelitian kami menunjukkan bahwa sebagian besar reaksi merugikan kulit terkait dengan vaksin berbasis mRNA, yang sesuai dengan penelitian sebelumnya.²⁰ Di antara berbagai eksipien dalam vaksin COVID-19, tampaknya PEG dalam vaksin mRNA adalah salah satu dugaan penyebab reaksi alergi.^{18,19} Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali fenomena lebih dalam dan mengungkapkan mekanisme imunologis yang mendasari dan menentukan jenis vaksin yang paling sesuai untuk kelompok tertentu agak terhindari dari efek samping vaksin COVID-19. Infeksi herpes zoster (reaktivasi VZV) telah dialami oleh beberapa pasien.^{11,13} Vaksinasi COVID-19 pada pasien tua juga dapat menyebabkan reaktivasi VZV.¹¹

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa manifestasi kulit yang didapat setelah vaksin COVID-19 hampir sebagian besar hanya terbatas pada area tempat suntikan, dapat sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan, dan tidak ada gejala sistemik yang berbahaya. Penting bagi individu untuk memahami bahwa reaksi ini adalah bagian dari respons tubuh terhadap vaksin dan cenderung sembuh dengan sendirinya. Selain itu, konseling sebelum vaksinasi dapat membantu individu yang rentan terhadap alergi untuk lebih memahami dan merasa nyaman dengan proses vaksinasi. Penelitian lebih lanjut dengan populasi yang lebih banyak dibutuhkan untuk dapat menilai lebih sah mengenai efek yang terjadi pada kulit setelah vaksin COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114
2. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
3. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *NatRev Immunol.* 2020;20(10):615-32.
4. Vasireddy D, Atluri P, Malayala SV, Vanaparthi R, Mohan G. Review of COVID-19 Vaccines Approved in the United States of America for Emergency Use. *J Clin Med Res.* 2021; 13: 204–13.
5. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. *ACS Central Sci.* 2021; 7: 512–33.
6. Blumental S, Debre P. Challenges and issues of anti-SARS-CoV-2 vaccines. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 664179.
7. Mazzatenta C, Piccolo V, Pace G, Romano I, Argenziano G, Bassi A. Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35: e543–e54.
8. Preissner KT, Fischer S, Deindl E. Extracellular RNA as a versatile DAMP and alarm signal that influences leukocyte recruitment in inflammation and infection. *Front Cell Develop Biol.* 2020;8:1618.
9. Pascolo S. Synthetic messenger RNA-based vaccines: from scorn to hype. *Viruses.* 2021;13(2):270.
10. Al-Ansari RY, Al-Sharari M, Al-Saadi T. Palms and soles itchiness as a side effect of COVID-19 vaccination. *J Infect Public Health.* 2021;14(10):1389-91.
11. Arora P, Sardana K, Mathachan SR, Malhotra P. Herpes zoster after inactivated COVID-19 vaccine: a cutaneous adverse effect of the vaccine. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3389-90.
12. Cebeci F, Kartal I. Petechial skin rash associated with CoronaVac vaccination: first cutaneous side effect report before phase 3 results. *Eur J Hosp Pharm: Sci Pract.* 2023;30(1);e1.
13. Farinazzo E, Ponis G, Zelin E. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: early reports from Northeast Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):e548-e51.
14. Hoff NP, Freise NF, Schmidt AG. Delayed skin reaction after mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: a rare clinical reaction. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):98.
15. Hussain K, Kawsar A, Weir J. Severe cutaneous adverse reaction following COVID-19 vaccination and immunotherapy: a second hit? *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(1):e149-51.
16. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C. Cutaneous reaction after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol.* 2021;186:142-52.
17. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol.* 2021;49: 34-41.
18. Lopatynsky-Reyes EZ, Acosta-Lazo H, Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML, Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers. *Cureus.* 2021;13(4):1–6.
19. Peigottu MF, Ferreli C, Atzori MG, Atzori L. Skin adverse reactions to novel messenger RNA coronavirus vaccination: A Case Series Diseases. 2021;9(3):58–64.
20. Sprute R, Schumacher S, Pauls M, Pauls W, Cornely OA. Delayed cutaneous hypersensitivity reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs in R&D.* 2021;21:371-74.
21. Tihy M, Menzinger S, André R, Laffitte E, Toutous-Trellu L, Kaya G. Clinicopathological features of cutaneous reactions after mRNA-based COVID-19 vaccines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2456-61.