

## TINJAUAN TERKINI COVID-19 PADA MATA DAN KULIT

Bella Patricia Simanjorang<sup>1</sup>, Margaretha Nathania<sup>2</sup>

<sup>s1</sup>Rumah Sakit Daerah Idaman Kota Banjarbaru

<sup>2</sup>Rumah Sakit Bantuan 05.08.05 Surabaya

### ABSTRAK

Pandemi COVID-19 telah mengakibatkan banyak morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Virus SARS-CoV2 terutama menular lewat droplet pernapasan, dan masuk ke tubuh manusia berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme II* (ACE2) melalui protein spike. Beberapa studi menemukan bahwa COVID-19 mungkin juga dapat menular melalui organ mata dan kulit, karena reseptor ACE2 yang juga terdapat di dalamnya. COVID-19 memiliki manifestasi yang bervariasi pada mata dan kulit, baik sebagai gejala awal penyakit atau gejala yang muncul selama rawat inap. Alat pelindung diri (APD) dan vaksinasi telah banyak digunakan dengan tujuan menghentikan penyebaran infeksi virus, dan sejumlah efek samping pada mata dan kulit telah dilaporkan dalam literatur. Tinjauan pustaka ini bertujuan memberikan telaah terkini dari manifestasi klinis serta komplikasi pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit.

Kata kunci: COVID-19, manifestasi mata, manifestasi kulit, komplikasi, pencegahan, vaksinasi

### ABSTRACT

*The COVID-19 pandemic has resulted in significant morbidity and mortality worldwide. SARS-CoV2 virus is primarily transmitted by respiratory droplets and enters the human body by binding to the angiotensin-converting enzyme II (ACE2) receptor via the spike protein. Several studies have found that COVID-19 may also be transmitted through the eyes and skin, because of the presentation of ACE2 receptors in them. COVID-19 has various manifestations on the eyes and skin, either as early symptoms of the disease or symptoms that appear during hospitalization. Personal protective equipment (PPE) and vaccinations have been widely used with the aim of halting the spread of viral infections, and a number of adverse eye and skin effects have been reported in the literature. This literature review aims to provide an up-to-date review of clinical manifestations and complications of COVID-19 prevention and vaccination in the eye and skin.*

*Keywords: COVID-19, eye manifestation, skin manifestation, complication, prevention, vaccination*

---

Korespondensi: bellpatrc@gmail.com

## Pendahuluan

COVID-19 di Indonesia bermula sejak Maret 2022. Tercatat sebanyak 10.807 kasus baru dan 174 kematian akibat COVID-19 di Indonesia pada 12 - 18 Desember 2022; jumlah ini merupakan terbanyak di Asia Tenggara<sup>1</sup>. Bentuk utama penularan terjadi melalui droplet pernapasan. Cara lain penularan melalui fomit atau kontak dengan objek yang terkontaminasi<sup>2</sup>. *Angiotensin-converting enzyme II* (ACE2) dikenal sebagai reseptor sel untuk SARS-CoV-2<sup>3</sup>. Ketika virus memasuki tubuh, ia berikatan dengan ACE2 dan menggunakannya sebagai pintu masuk untuk menyerang epitel pernapasan dan paru melalui protein spike<sup>2</sup>. Setelah masa inkubasi selama 2-14 hari<sup>4</sup>, gejala yang muncul antara lain demam, batuk, pilek, nyeri tengorok, ageusia, agnosia, nyeri kepala, dan gangguan traktus gastrointestinal seperti diare, mual dan muntah<sup>5</sup>. Akibat dari infeksi COVID-19 bervariasi, mulai dari asimtomatik, hipoksia ringan, ARDS dan kematian<sup>5</sup>.

Namun, SARS-CoV-2 tidak hanya menyebar melalui droplet dan fomit; beberapa studi menunjukkan bahwa mata adalah sumber penularan yang mungkin. Spekulasi jalur transmisi mata melibatkan droplet yang terdapat pada mata sebagai

pendukung untuk masuk ke saluran pernafasan<sup>2</sup>. Sistem nasolakrimal dapat bertindak sebagai saluran untuk migrasi virus, sehingga memungkinkan transmisi air mata ke saluran pernapasan melalui saluran nasolakrimal atau sebaliknya, migrasi infeksi saluran pernapasan atas melalui saluran nasolakrimal ke mata<sup>3</sup>. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ACE2 terletak di jaringan posterior mata, seperti retina dan epitel pigmen retina<sup>2</sup>.

Terdapat hipotesis bahwa jalur transmisi SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kulit. Tingginya ekspresi ACE2 pada keratinosit menunjukkan bahwa penularan perkutaneus mungkin menjadi rute risiko potensial untuk infeksi, terutama dalam kondisi terganggunya barier kulit<sup>6,7</sup>. Namun, sejauh ini tidak diketahui apakah manifestasi kulit pada pasien COVID-19 merupakan tempat replikasi virus atau hanya bersifat reaksi lokal terhadap infeksi sistemik<sup>8</sup>. Dalam upaya pencegahan COVID-19, vaksin dan beberapa alat kesehatan juga menimbulkan lesi pada kulit<sup>9</sup>. Pada tinjauan pustaka ini akan dipaparkan mengenai manifestasi klinis beserta komplikasi dari pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit.

## Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata dan Kulit

**Tabel 1.** Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata dan Kulit

Author	Tipe Penelitian	Tempat	Jumlah Subjek	Manifestasi	Klinis
Guemes et al. <sup>10</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	Madrid, Spanyol	35	Konjungtivitis	Konjungtiva hiperemis, epifora, peningkatan sekresi konjungtiva, sensasi benda asing
Bayram et al. <sup>11</sup>	<i>Prospective study</i>	Kayseri, Turki	11	<i>Rhino-orbital mucormycosis</i>	Selulitis orbita: Mata merah, nyeri, proptosis, penurunan visus Sindrom apeks orbita: Mata merah, kemosis, edema kornea, nyeri, proptosis, ptosis, oftalmoplegia, kehilangan penglihatan
Invernizzi et al. <sup>12</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	Milan, Italia	37	Retinopati	Funduskopi: perdarahan retina, <i>cotton wool spots</i> , drusen, pelebaran vena, <i>tortuous vessels</i>

Romero et al. <sup>13</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	Meksiko	16	Inflamasi saraf optik	Funduskopi: papillitis, papilophlebitis
Fonollosa et al. <sup>14</sup>	<i>Case series</i>	Spanyol	15	Oklusi vaskular retina	Funduskopi: CRVO ( <i>central retinal vein occlusion</i> ), BRVO ( <i>branch retinal vein occlusion</i> ), CRAO ( <i>central retinal artery occlusion</i> )
Marzano et al <sup>15</sup>	<i>Case series</i>	Italy	22	Lesi <i>scattered</i> papulovesicular, Lesi <i>diffuse</i> papulovesikular	Gatal ringan, nyeri, rasa terbakar
Freeman et al <sup>16</sup>	<i>Case series</i>	Multinasi onal	171	Morbilliformis, Pernio, Urtikaria, Makula eritema, <i>Papulosquamous</i> , Purpura retiformis	Nyeri, rasa terbakar, gatal
Dalal et al <sup>17</sup>	<i>Observational study</i>	India Utara	13	Ruam makulopapular, Urtikaria	Gatal
Giorgi et al <sup>18</sup>	<i>Cross-sectional</i>	China dan Italia	53	Ruam eritematus, <i>Diffuse</i> urtikaria, <i>Scattered</i> vesikular, erupsi variseliformis	Gambaran pada ruam eritematus berupa makula, papula, makulopapula, erupsi eritema multiformis. Sebagian besar gatal ringan.
Askin et al <sup>19</sup>	<i>Prospective study</i>	Turki	52	Ruam eritematus bersisik, Ruam makulopapular, Urtika, Ptekieae purpura, Nekrosis, Enanthema and stomatitis aftosa, Ruam vesikular, Pernio	Ruam eritematus sebagian besar pada tangan, mungkin akibat mencuci tangan dan penggunaan desinfektan.

**Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata**

*American Academy of Ophthalmology* menyebutkan SARS-CoV-2 dapat menyebabkan konjungtivitis, baik sebagai tanda awal penyakit atau gejala yang muncul selama rawat inap<sup>20</sup>. Sebuah meta-analisis melaporkan prevalensi keseluruhan konjungtivitis pada pasien COVID-19 sebesar 1,1%. Prevalensi pada kasus yang parah sebesar 3% dan 0,7% pada kasus yang tidak parah. Insidensi konjungtivitis juga meningkat pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah saat dirawat di rumah sakit<sup>21</sup>. Guemes et al. melaporkan konjungtivitis COVID lebih banyak bersifat unilateral dibandingkan konjungtivitis adenoviral yang cenderung bilateral, dengan tingkat hiperemia konjungtiva yang ringan. Munculnya gejala konjungtivitis sehubungan dengan munculnya gejala pernapasan rata-rata 3 hari<sup>10</sup>. Konjungtivitis COVID bersifat *self-*

*limited*. Pengobatan dengan air mata buatan bebas pengawet, kompres dingin, dan lubrikan dapat digunakan untuk mengatasi konjungtivitis COVID tanpa keterlibatan kornea<sup>20,22</sup>. Gejala yang dilaporkan tidak termasuk pandangan kabur atau gejala lain yang menunjukkan adanya keterlibatan kornea<sup>10,23</sup>. Manifestasi konjungtiva juga dapat ditemukan pada neonatus dan anak, Ma et al. melaporkan 49 anak dengan gejala konjungtivitis dari total 216 anak dengan COVID-19 terkonfirmasi<sup>24</sup>. Konjungtivitis yang terjadi pada anak lebih mungkin disebabkan oleh reaksi inflamasi sistemik, khususnya pada fase penyembuhan infeksi daripada infeksi virus langsung dibandingkan dengan pasien dewasa<sup>25</sup>.

Pada pasien yang mengalami konjungtivitis, swab konjungtiva dapat diambil dan dianalisis melalui RT-PCR, tetapi tingkat deteksi rendah. Wu et al. melaporkan bahwa tingkat deteksi SARS-

CoV-2 dari swab konjungtiva hanya 16,7%, dibandingkan dengan 91,7% dari swab nasofaring pada pasien COVID-19 dengan manifestasi pada mata. Kemungkinannya dalam kasus yang negatif ini, viral load lebih rendah dari ambang deteksi<sup>23,26</sup>. Sebagai perbandingannya, studi oleh Wan et al. yang hanya menyertakan pasien COVID-19 sedang hingga berat tanpa keterlibatan okular, melaporkan tingkat deteksi hingga 24%. Hal tersebut dapat mengimplikasikan bahwa deteksi virus pada permukaan mata terkait dengan tingkat keparahan penyakit, dan tidak adanya manifestasi pada mata tidak berarti mengecualikan kemungkinan transmisi virus dari air mata<sup>27</sup>.

Manifestasi orbita yang parah dapat terjadi pada pasien COVID-19 akibat koinfeksi. Risiko koinfeksi lebih tinggi pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut, menerima antibiotik spektrum luas, kortikosteroid, atau menggunakan ventilasi invasif atau non-invasif<sup>28</sup>. Bayram et al. melaporkan 11 pasien COVID-19 berat dengan komplikasi *rhino-orbital mucormycosis*; semuanya memiliki komorbiditas sistemik dan penggunaan terapi immunosupresif. Semua pasien diobati dengan amfoterisin B sistemik dan menjalani debridemen sinus<sup>11</sup>. Keterlibatan orbita dalam infeksi COVID-19 juga telah dilaporkan terjadi pada anak. Remppis et al. dalam sebuah *case series* melaporkan bayi dengan COVID-19 yang mengalami pembengkakan orbita<sup>29</sup>.

Temuan retina dalam infeksi COVID-19 dapat berkisar dari tanda ringan hingga berat. Temuan ringan pada funduskopi di antaranya perdarahan retina dan *cotton wool spots*, yang merupakan tanda dari mikroangiopati retina; ada kemungkinan bahwa virus atau respons inflamasi dari COVID-19 memiliki efek yang lebih kuat pada mikrovaskulatur yang sudah rapuh karena kondisi yang mendasarinya<sup>12</sup>. *Cotton wool spots* juga dapat menjadi penanda untuk komplikasi

pembuluh darah lanjut pada pasien COVID-19, yang dapat membantu mengidentifikasi di mana terapi antiplatelet dapat dimulai sebagai tambahan terapi antikoagulasi<sup>30</sup>. CRVO adalah oklusi vaskular retina yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19, sebagian besar terjadi pada pasien yang berusia <40 tahun dan tanpa faktor risiko penyakit kardiovaskular. Temuan tersebut berbanding terbalik dengan CRVO pada pasien tanpa COVID-19 yang biasanya terjadi lebih sering pada usia tua dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Terapi tidak diperlukan pada sebagian besar pasien, sedangkan yang lain diberikan agen anti-VEGF dan steroid (sistemik atau intravitreal). Kedua pendekatan terapeutik tersebut mencapai hasil yang baik, sehingga dapat dijadikan pilihan untuk mengelola CRVO terkait COVID-19. CRAO merupakan kondisi vaskular retina terkait COVID-19 yang paling parah dan hasil visus pasien sama buruknya dengan CRAO pada individu tanpa COVID-19<sup>14</sup>. Badan siliar, koroid, retina, dan epitel pigmen retina mengekspresikan tingkat reseptor ACE2 yang signifikan. Karena COVID-19 mampu menargetkan perisit vaskular yang mengekspresikan ACE2, infeksi virus dapat menyebabkan disfungsi sel endotel yang dimediasi komplemen, kerusakan mikrovaskular, dan keterlibatan sirkulasi okular<sup>31</sup>.

#### Manifestasi Klinis COVID-19 pada Kulit

Hipotesis mekanisme patofisiologi COVID-19 pada kulit dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu: 1) Manifestasi terkait dengan efek sitopatogenik langsung pada sel seperti keratinosit, yang terlibat dalam banyak infeksi virus yang telah diketahui (ruam morbilliform atau urtikaria, reaksi mirip dengan erupsi obat, lesi seperti varicella), dan 2) Manifestasi terkait dengan pelepasan sitokin yang tidak terkontrol karena perubahan dalam sel darah putih tertentu, seperti T sel dan

makrofag. Kelompok kedua ini dapat dibagi menjadi 2 kelompok lagi: 1) Manifestasi yang ditandai dengan gambaran serupa dengan yang terlihat pada sindrom aktivasi makrofag (iskemia akral, gangren, ungu retiform, livedo racemosa), dan 2) Manifestasi kulit dengan perjalanan penyakit yang ringan dan sembuh sendiri, terkait dengan aktivasi respon awal IFN tipe I (lesi seperti chilblain)<sup>32</sup>. Secara singkat lesi kulit pada COVID dapat dibagi menjadi lesi inflamasi dan vaskular<sup>33</sup>.

#### 1. Lesi Inflamasi

Di dalamnya termasuk ruam urtikaria, eritematosa, makulopapular, morbiliformis dan papulovesikular. Lesi makulopapular adalah manifestasi kulit terbanyak pada saat pandemi COVID-19<sup>34</sup>. Gambaran klinis yang termasuk dalam kelompok ini berkisar dari ruam eritematosa konfluen hingga lesi makulopapular dan eksantema morbilliformis. Pada studi yang dilakukan oleh Freeman et al, ruam makulopapular dibagi lagi menjadi makula eritema (13%) ruam morbiliformis (22%) vesikular (11%) dan lesi papulosquamous (9,9%)<sup>16</sup>. Pada studi oleh Askin et al, ruam eritematosa terdapat sebanyak 32,7%, ruam makulopapular sebanyak 23%, ruam urtikaria sebanyak 13,5%, dan ruam vesikular sebanyak 5,8%<sup>19</sup>. Lesi ini seringkali merupakan akibat dari reaksi obat yang merugikan atau infeksi virus<sup>34</sup>.

Ruam morbiliformis/ruam makulopapular adalah manifestasi kulit terbanyak terkait COVID-19<sup>16,34,35</sup>. Ruam tersering muncul setelah gejala COVID-19 tetapi bisa terjadi bersamaan atau sebelum gejala COVID-19 lainnya. Lesi morbiliformis sering gatal dan berlokasi di batang tubuh. Durasi rata – rata pada ruam eksantema adalah 8,6-11,6 hari<sup>34</sup>. Urtikaria dan angioedema dapat muncul akibat beberapa infeksi virus dan bakteri. Pada *case series* yang dilakukan Freeman et al, urtikaria terdapat sebanyak 16% dari seluruh gejala kulit pada COVID-19,

mayoritas mengenai tubuh dan tungkai<sup>16</sup>. Urtikaria banyak terdapat pada badan dan sebagian kecil pada ekstremitas. Gejala umum pada urtikaria adalah gatal. Urtikaria pada COVID-19 dapat disertai dengan angioedema. Urtikaria dapat muncul sebelum, saat, atau setelah gejala COVID-19. Lesi kulit sembuh dari kurang dari 24 jam hingga 2 minggu setelah pengobatan dengan antihistamin dan steroid<sup>36</sup>.

Pada eksantema papulovesikular, lesi mirip dengan varicella<sup>1</sup>. Gambaran klinis pada eksantema papulovesikular terkait COVID-19, yaitu lesi terbanyak pada batang tubuh, distribusi tersebar dan gejala ringan (tidak gatal atau gatal ringan, sebagian kecil rasa terbakar atau nyeri)<sup>15,37,38</sup>. Lesi umumnya muncul 3 hari setelah gejala sistemik dan menghilang dalam 8 hari, tanpa meninggalkan jaringan parut<sup>37</sup>. Tidak ada perawatan standar untuk eksantema papulovesikular terkait COVID-19, karena lesi bersifat *self-healing* dalam jangka waktu yang singkat. Pada sebuah studi yang dilakukan Fernandez et al, ruam makulopapular, urtikaria, dan vesikular dikaitkan dengan gejala COVID-19 yang ringan atau sedang<sup>38</sup>. Penatalaksanaan bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan gambaran klinis. Kortikosteroid topikal dan antihistamin dapat cukup dalam banyak kasus,<sup>39</sup> kortikosteroid sistemik yang layak untuk diberikan hanya dalam presentasi yang lebih parah dan tersebar luas<sup>37</sup>.

#### 2. Lesi Vaskular

Di dalamnya termasuk chilblain, *livedo reticularis-livedo racemosa* dan purpura nekrosis dan non-nekrosis. Chilblain disebut juga perniosis, merupakan kondisi kulit yang meradang terkait dengan respons pembuluh darah abnormal terhadap dingin. Lesi dermatologi seperti perniosis dilaporkan lebih tinggi dari manifestasi dermatologi lainnya tanpa konfirmasi laboratorium COVID-19. Pada analisis kelompok yang dikonfirmasi laboratorium, presentasi morbilliform

dan/atau ruam eritematus lebih sering<sup>16</sup>. Lesi akral mirip chilblain yang terkait dengan COVID-19 digambarkan sebagai lesi makula, papula atau nodul yang bisa disertai edema dan lepuh yang berwarna eritematosa-violaceous pada jari- jari kaki atau tangan yang terasa nyeri, terbakar, atau gatal<sup>16,34,38</sup>. Lesi ini lebih sering terjadi pada remaja dan dewasa muda, berlangsung lebih lama dengan rata-rata 14 hari<sup>34,38</sup>. Lesi ini dikaitkan dengan gejala COVID-19 yang lebih ringan atau asimtomatik, dan dapat menjadi gejala COVID-19 satu-satunya<sup>16,40</sup>. Patogenesis pada chilblain belum jelas, mungkin disebabkan vasokonstriksi dan vasospasme yang diinduksi dingin menyebabkan hipoksemia dan peradangan. Teori lain menyarankan hiperviskositas atau kerusakan endotel yang diinduksi

autoantibodi<sup>34</sup>. Lesi ini cenderung sembuh secara spontan dalam 1 sampai 4 minggu, pengobatan termasuk kortikosteroid topikal atau dalam kombinasi dengan antibiotik topikal<sup>38</sup>. Lesi kulit vaskular seperti *livedo reticularis*, *livedo racemosa*, purpura, dan nekrosis ekstremitas lebih jarang dan muncul pada manifestasi yang terkait dengan kondisi sistemik yang parah, yang terjadi pada pasien lanjut usia, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan perawatan intensif, disertai beberapa komorbiditas dan kelainan laboratorium<sup>38,40</sup>.

Manifestasi kulit lainnya meliputi erupsi seperti eritema multiforme, ruam seperti pityriasis rosea, sindrom inflamasi multisistem pada anak-anak, anagen effluvium dan varian *pseudoherpetic* dari penyakit Grover<sup>37</sup>.

### Komplikasi Pencegahan dan Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

**Tabel 2.** Komplikasi Pencegahan dan Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

Intervensi	Author	Tipe Penelitian	Tempat	Jumlah Subjek	Komplikasi
Masker	Azzam et al. <sup>41</sup>	<i>Cross-sectional study</i>	Israel	30	Penyakit mata kering
	Abiakam et al. <sup>42</sup>	<i>Prospective study</i>	Britania Raya	307	Cedera kulit mekanis, gatal, ruam, kulit kering, nyeri
Alat pelindung diri lengkap	Yuan X et al. <sup>43</sup>	<i>Cross-sectional multicenter study</i>	China	275	Dermatitis iritan, cedera kulit mekanis, kulit kering, lepuh
Hand sanitizer (HS)	Wasser et al. <sup>44</sup>	<i>Retrospective case series</i>	Israel	9	Trauma kimia mata
Pfizer	Rabinovitch et al. <sup>45</sup>	<i>Retrospective study</i>	Israel	19	Uveitis anterior
	Testi et al. <sup>46</sup>	<i>Case series</i>	Multinasional	5	Skleritis
	Cohen et al. <sup>47</sup>	<i>Retrospective case series</i>	Israel	5	Penyakit herpes mata
AstraZeneca	Netravathi et al. <sup>48</sup>	<i>Prospective study</i>	India	6	Neuritis optik
CoronaVac	Wan et al. <sup>49</sup>	<i>Case series and nested case-control study</i>	Hong Kong	28	<i>Bell's palsy</i>
Moderna	Higashino et al. <sup>50</sup>	<i>Retrospective cross-sectional study</i>	Jepang	747	DDLRL
Moderna, Pfizer	McMahon et al. <sup>51</sup>	<i>Registry-based study</i>	Internasional	414	DDLRL, reaksi lokal tempat injeksi, urtikaria,

Moderna, Pfizer, AstraZeneca	Catala A, et al. <sup>52</sup>	Cross-sectional study	Spainol	405	morbilliformis, erythromelalgia, chilblain, varicella zoster, herpes simplex DLLR, urtikaria, angioedema, morbilliformis, papulovesikular, lesi mirip pityriasis rosea, purpura, varicella zoster, herpes simplex
------------------------------	--------------------------------	-----------------------	---------	-----	---

### Komplikasi Pencegahan COVID-19 pada Mata dan Kulit

Salah satu rekomendasi *World Health Organization* untuk pencegahan penularan COVID-19 adalah penggunaan masker dan alat pelindung diri (APD)<sup>53</sup>. Efek masker pada permukaan mata merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena iritasi dan ketidaknyamanan pada mata akibat penggunaan masker dalam waktu lama, bersamaan dengan pengabutan kacamata, dapat menyebabkan seringnya melepas masker dan menggosok mata<sup>54</sup>. Telah terjadi peningkatan prevalensi keluhan mata, seperti mata merah, iritasi, epifora dan ketidaknyamanan mata, yang terkait dengan masker. Beberapa peneliti menyarankan bahwa peningkatan gejala okular sebagian besar disebabkan oleh penyakit mata kering, berkorelasi dengan pemakaian masker dalam waktu lama<sup>55</sup>. Penggunaan masker N95 berkaitan dengan lebih banyak tanda mata kering dibandingkan dengan penggunaan masker bedah, meskipun digunakan untuk waktu yang lebih singkat<sup>41</sup>. Hipotesis menyatakan memakai masker menciptakan aliran udara menuju permukaan okular yang dapat mempengaruhi kondisi fisiologis normal dengan berbagai mekanisme. Pertama, udara yang dihembuskan dapat merangsang penguapan lapisan air mata<sup>55</sup>. Kedua, peningkatan konsentrasi karbon dioksida yang bisa mencapai 10 kali di dalam masker, dapat mengakibatkan perubahan sensasi saraf kornea, dan perubahan molekuler lapisan air mata<sup>56</sup>.

Komplikasi kulit lebih sering terjadi pada tenaga kesehatan akibat APD dalam jangka waktu yang panjang dan meningkatnya frekuensi mencuci tangan<sup>57</sup>. Cedera kulit mekanis diakibatkan oleh trauma langsung oleh APD pada epidermis dan dermis<sup>58</sup>. Penggunaan masker dapat mengakibatkan skar pada jempatan hidung, gatal pada wajah, kerusakan kulit, kulit kering, ruam, *wheals*, lekukan dan nyeri telinga, deskuamasi kulit, dan akne<sup>59</sup>. Manifestasi kulit yang muncul adalah eritema, papul, maserasi, dan skuama. 2 Gejala yang muncul antara lain rasa terbakar, gatal, dan rasa tensengat<sup>58</sup>.

Penggunaan APD level 2 dan 3 dalam jangka waktu yang lama membuat kulit berkeringat dan menimbulkan maserasi pada kulit.2 Kelembapan saat menggunakan APD ini menyebabkan perubahan iklim mikro yang dapat menimbulkan reaksi pada kulit. Maserasi dan oklusi pori-pori kulit menyebabkan kerusakan barrier epidermis dan hiperhidrasi pada stratum korneum. Berbagai penyakit yang kulit yang dapat timbul antara lain tinea, immersion foot, dishidrosis, intertrigo, dan miliaria.<sup>58</sup>

Reaksi kontak seperti dermatitis iritan, alergi dan urtikaria kontak dapat terjadi sebagai komplikasi penggunaan APD<sup>58</sup>. Penggunaan sarung tangan latex dapat mengakibatkan kulit kering, gatal, ruam, kulit pecah-pecah, *wheals*, tangan berkeringat, dan edema<sup>59</sup>. Reaksi kontak dapat diakibatkan karena hipersensitif atau alergi lateks dan akibat meningkatnya frekuensi cuci tangan dan penggunaan desinfektan<sup>43,57,59</sup>. Dermatitis kontak alergi

dari bahan atau tali masker juga dapat terjadi<sup>58</sup>. Selain itu, penggunaan APD juga dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit kulit kronis seperti jerawat, rosacea, dermatitis perioral, dermatitis seboroik, dan dermatitis atopik<sup>57</sup>.

Prevensi dari reaksi kulit akibat penggunaan APD bervariasi, antara lain menghentikan atau mengurangi kontak dengan APD penyebab, menggunakan lapisan busa sebelum menggunakan APD, memastikan ukuran APD cocok, mengganti bahan yang menimbulkan reaksi alergi atau iritasi, mengaplikasikan bedak atau krim barrier sebelum menggunakan APD dan emolien setelah APD dilepas, dan beristirahat teratur dari masker, goggle, helm<sup>58</sup>.

Sedangkan terapi untuk kelainan kulit yang telah terjadi akibat penggunaan APD tergantung manifestasi, antara lain penggunaan steroid topikal atau kalsineurin inhibitor topikal, antihistamin, dan penggunaan emolien. Untuk kerusakan barrier kulit karena kelembapan dapat digunakan astringen, zinc topikal, agen antimikotik, steroid topikal, dan asam fusidat topikal sesuai indikasi. Untuk dermatitis akibat cedera atau gesekan mekanis, dapat digunakan dressing hidrokolid pada titik-titik yang terkena tekanan, krimsalep emolien, krim asam fusidat topikal jika terjadi infeksi bakteri<sup>58</sup>.

Kebersihan tangan juga sangat penting untuk pencegahan penularan COVID-19. Peningkatan sanitasi tangan selama pandemi, menyebabkan peningkatan kejadian komplikasi yang berkaitan dengan kontak tidak disengaja antara *hand sanitizer* (HS) dan mata<sup>60</sup>. Alkohol yang terkandung pada HS memiliki potensi untuk menyebabkan toksisitas kornea, mengurangi proliferasi, dan merangsang apoptosis sel epitel kornea<sup>61</sup>. Terapi pada trauma kimia mata akibat HS dilakukan dengan irigasi mata yang langsung diikuti dengan rujukan oftalmologis. Kelanjutan pengobatan dengan antibiotik topikal, air mata buatan

bebas pengawet, dan tetes mata steroid topikal beberapa kali per hari. Perawatan dari trauma kimia ini dapat memerlukan rawat inap dan sedasi berganda untuk menilai proses penyembuhan<sup>44</sup>. Data epidemiologi di Perancis mencatat peningkatan sebesar 7 kali lipat dari kasus trauma kimia mata akibat HS pada tahun 2020 dibandingkan tahun sebelumnya. Spesifisitas pediatrik dari peningkatan kasus ini kemungkinan besar disebabkan oleh penempatan dispenser gel dengan tinggi biasanya sekitar 1 m, merupakan jarak yang dekat dengan mata anak<sup>62</sup>.

#### Komplikasi Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

Secara global, ada empat jenis vaksin COVID-19 yang tersedia, yaitu vaksin mRNA (Pfizer/BioNTech BNT162b2 dan Moderna mRNA1273); vaksin subunit protein (Novavax); vaksin berbasis vektor adenovirus (Oxford–AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 dan Janssen Johnson & Johnson Ad26.COV2.S); dan vaksin virus yang tidak aktif (Sinovac, Sinopharm, dan Covaxin). Sejumlah efek samping setelah vaksinasi COVID-19 telah dilaporkan dalam literatur.

Uveitis anterior merupakan salah satu inflamasi okular terkait vaksin. Rata-rata waktu dari vaksinasi hingga timbulnya uveitis sekitar 7-8 hari. Terapi dilakukan dengan kortikosteroid topikal dan tetes mata sikloplegik, dan resolusi lengkap didapatkan pada semua pasien. Terapi dilanjutkan selama dosis kedua dan berhasil mencegah kambuhnya uveitis pada sebagian besar pasien setelah dosis kedua diberikan<sup>45</sup>. Patofisiologi yang mendasari penyakit inflamasi okular terkait vaksin masih belum pasti. Beberapa hipotesis termasuk mimikri molekuler antara fragmen peptida vaksin dan antigen inang, hipersensitivitas tipe lambat dan deposisi kompleks imun, dan reaksi imun terhadap adjuvan vaksin<sup>63</sup>. Penyakit inflamasi okular lain yang telah dilaporkan yaitu skleritis. Testi et al. melaporkan 7



pasien skleritis terkait vaksin, dengan 5 pasien memiliki riwayat skleritis idiopatik sebelumnya. Rata-rata waktu dari vaksinasi dan onset skleritis selama 4 hari. Sebagian besar terapi dilakukan dengan kortikosteroid topikal, dan semua pasien tidak memiliki gangguan visual pada akhir pengobatan<sup>46</sup>. Belum ada bukti yang cukup untuk mendukung pengobatan profilaksis pada pasien dengan riwayat inflamasi okular sebelum dilakukan vaksinasi. Namun, pasien dapat diedukasi mengenai gejala yang berhubungan dengan inflamasi okular terkait vaksin, karena pengenalan dan pengobatan dini dapat memberikan hasil yang baik.

Komplikasi okular terkait vaksin COVID-19 juga telah dilaporkan menimbulkan penyakit herpes mata. Manifestasi bervariasi dari uveitis, keratouveitis dan blefarokonjungtivitis. Semua pasien diterapi dengan asiklovir dan valasiklovir sistemik, dengan resolusi lengkap setelah pengobatan<sup>47</sup>. Tercatat 1180 kasus penyakit herpes mata terkait vaksin pada 11 Desember 2020 – 1 Juli 2022. Sekitar 60% kasus didiagnosis dalam 2 minggu pertama vaksinasi, termasuk 10% kasus pada hari vaksinasi<sup>64</sup>. Meskipun mekanisme yang dapat menyebabkan reaktivasi HSV (*herpes simplex virus*) dan VZV (*varicella zoster virus*) setelah vaksinasi belum jelas, ada spekulasi bahwa mRNA virus yang diberikan melalui vaksin dapat memicu respons imunomodulator, yang mengarah pada reaktivasi virus. Protein spike yang ditranskripsi oleh mRNA virus menghasilkan respons imun yang dimediasi sel T, menghasilkan peningkatan sel T CD8+ spesifik protein spike dan sel T-helper tipe 1 CD4+ selama dosis vaksin berikutnya<sup>65</sup>. Hipotesis lain menunjukkan penurunan sel T CD8+ spesifik VZV karena pergeseran besar-besaran sel T CD8+ naif setelah vaksinasi, menghasilkan respons kekebalan yang lemah terhadap virus laten yang mengarah ke reaktivasi virus tersebut<sup>52</sup>.

Netravathi et al. melaporkan 6 kasus neuritis optik dalam waktu 6 minggu setelah pemberian vaksin AstraZeneca. Empat dari 6 kasus tersebut ditemukan memiliki antibodi MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Terapi dilakukan dengan pemberian steroid dan terapi tambahan dalam bentuk plasmaferesis<sup>48</sup>. Neuritis optik terkait vaksin COVID-19 dapat dikaitkan dengan kerusakan selubung mielin dan degenerasi aksonal, yang disebabkan oleh mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel darah tepi yang telah bermigrasi melalui sawar darah otak yang mengalami gangguan hipertermia<sup>66</sup>. Patogenesis untuk demielinasi pasca-vaksin terkait MOG dipostulasikan sebagai mekanisme mimikri molekuler, stimulasi klon sel T autoreaktif, peningkatan ekspresi antigen, dan kemungkinan penyebaran epitop<sup>67</sup>.

Sebuah studi berbasis populasi di Hong Kong melaporkan insiden *Bell's palsy* sebesar 66,9 kasus per 100.000 orang/tahun dalam waktu 42 hari setelah vaksinasi CoronaVac. Tidak ada peningkatan risiko *Bell's palsy* pada orang yang menerima kedua dosis dibandingkan dengan orang yang menerima hanya satu dosis CoronaVac<sup>49</sup>. Sebuah hipotesis mengenai mekanisme *Bell's palsy* terkait vaksin diperkirakan terjadi melalui mimikri molekul inang oleh antigen vaksin atau aktivasi sel T autoreaktif yang dorman<sup>68</sup>. Mekanisme lain yang mungkin yaitu melalui reaktivasi infeksi herpes simpleks tipe 1 laten pada ganglia genikulatum nervus fasialis<sup>69</sup>. Selain itu, virus yang tidak aktif diketahui terdiri dari berbagai antigen virus yang dapat mengaktifasi respon imun bawaan<sup>70</sup>. Mekanisme-mekanisme tersebut mungkin multikausal dan tidak mungkin berlaku untuk semua kasus. Namun demikian, *Bell's palsy* adalah komplikasi vaksinasi yang jarang terjadi dan bersifat sementara. Secara umum, lebih dari 90% kasus *Bell's palsy* dapat sembuh dalam 6-9 bulan setelah pengobatan kortikosteroid segera<sup>49</sup>.

Sebagian besar komplikasi kulit akibat vaksinasi COVID-19 bersifat ringan dan sementara. Beberapa komplikasi tersebut memiliki kemiripan dengan manifestasi kulit pada pasien yang menderita COVID-19<sup>71</sup>. Reaksi lokal pada tempat penyuntikan merupakan komplikasi kulit yang paling sering terjadi akibat vaksinasi COVID-19. Reaksi ini menimbulkan gejala eritema, edema, indurasi, pruritus, dan nyeri<sup>72,73</sup>. Reaksi lokal ini dapat terjadi segera atau tertunda, dibedakan berdasarkan onset terjadinya. Pada reaksi lokal yang tertunda biasanya terjadi 7 hari setelah vaksinasi dan berlangsung selama sekitar 4 hari<sup>50</sup>. Reaksi lokal besar yang tertunda disebut juga DDLR (*Delayed Large Local Reaction*) juga dikenal sebagai "lengan COVID/COVID arm atau Moderna arm"<sup>72</sup>. DDLR paling sering diakibatkan oleh vaksin Moderna, dan insidensinya lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria<sup>9</sup>. Reaksi yang muncul diperantarai hipersensitifitas tipe IV antara lain DDLR, reaksi inflamasi pada dermal filler, inflamasi kulit pada skar bekas vaksin BCG, eritema multiforme, ruam makulopapular, morbiliformis, dermatitis kontak alergi sistemik, dan lain – lain<sup>73</sup>.

Urtikaria adalah reaksi kulit kedua tersering akibat vaksinasi COVID-19<sup>51</sup>. Urtikaria, angioedema, dan reaksi anafilaksis diperantarai oleh reaksi hipersensitifitas tipe I, biasanya muncul bukan akibat antigen virus, tetapi oleh bahan vaksin, seperti polietilen glikol (PEGs). Lesi urtikaria dapat terbatas pada situs injeksi, diseminata, maupun generalisata<sup>73</sup>. Reaksi anafilaksis dapat terjadi namun langka dengan frekuensi antara 2,5 (Moderna) sampai 11,1 (Pfizer) kasus per juta penduduk yang divaksinasi<sup>74</sup>.

Vaksinasi dapat menyebabkan munculnya serangan baru atau kembuhnya penyakit autoimun. Sindrom autoimun atau inflamasi yang diinduksi oleh adjuvan (sindrom ASIA) merupakan fenomena

pascavaksinasi yang dapat terjadi setelah terpapar adjuvan vaksin. Telah dilaporkan adanya kasus tiroiditis subakut atau penyakit Graves setelah vaksinasi dengan CoronaVac dan Pfizer. Telah dilaporkan pula onset baru atau aktivasi vaskulitis leukositoklastik, dan penyakit autoimun lain<sup>73</sup>.

Lesi vaskular dapat juga timbul setelah vaksinasi, misalnya pernio/chilblain, erythromelalgia vaskulitis, livedo retikularis, petekie. Vaksin COVID-19 juga dilaporkan dapat menimbulkan reaktivasi virus pityriasis rosea, herpes virus dan herpes zoster<sup>51,52,73</sup>. Manifestasi dermatologis lain yang dapat ditimbulkan oleh vaksinasi COVID-19 adalah alopecia, ruam pada bayi akibat ibu menyusui yang divaksinasi, dan aktifnya penyakit dermatologis yang telah ada sebelumnya<sup>51,52,73,75</sup>.

### Kesimpulan

Tinjauan pustaka ini merangkum manifestasi dan komplikasi akibat tindakan pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit, yang dapat memandu dokter dalam praktik klinis. Manifestasi SARS-CoV-2 pada kulit dan mata mungkin bervariasi dan lebih jarang ditemukan dibandingkan manifestasi organ respirasi, namun, kemungkinan bahwa virus memiliki tropisme pada kedua organ tersebut tidak dapat disingkirkan.

Berbagai jenis vaksin telah didistribusikan secara global, dan berbagai komplikasi pasca vaksinasi pada mata dan kulit telah dilaporkan. Komplikasi pada mata dan kulit jarang terjadi dan sebagian besar pasien mengalami resolusi lengkap dengan dilakukannya pengobatan segera. Individu baik tanpa atau dengan kondisi mata dan kulit yang sudah ada sebelumnya tetap dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi, karena manfaatnya lebih besar daripada risikonya. Namun, diperlukan edukasi bagi pasien untuk mencari tinjauan medis segera jika terjadi gejala atau kekambuhan penyakit pasca vaksinasi.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 123, 21 December 2022. (Online) 21 Desember 2022 di <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365535>. [diakses tanggal 15 Februari 2023].
2. Eissa M, Abdelrazek NA, Saady M. Covid-19 and its relation to the human eye: transmission, infection, and ocular manifestations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;00:1–10.
3. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):726-34.
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):577–82.
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
6. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):206-9.e1.
7. Xu Q, Zhang L, Chen L, Zhao X, Wang X, Hu M, et al. SARS-CoV-2 might transmit through the skin while the skin barrier function could be the mediator. *Med Hypotheses*. 2022;159:110752.
8. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:594495.
9. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin*. 2021;39(4):653-73.
10. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijóo J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(11):2501-7.
11. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(4):515-25.
12. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100550.
13. Romero-Castro RM, Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, González-Cannata MG, Luna-Villalobos YA, García-Morales AK, et al. Posterior Segment Ocular Findings In Critically Ill Patients With COVID-19. *Retina*. 2022;42(4):628-33.
14. Fonollosa A, Hernández-Rodríguez J, Cuadros C, Giralt L, Sacristán C, Artaraz J, et al. CHARACTERIZING COVID-19-RELATED RETINAL VASCULAR OCCLUSIONS: A Case Series and Review of the Literature. *Retina*. 2022;42(3):465-475
15. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):280-5.
16. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai

- SR, et al. The spectrum of COVID-19–associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118-29.
17. Dalal A, Jakhar D, Agarwal V, Beniwal R. Dermatological findings in SARS-CoV-2 positive patients: An observational study from North India. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13849.
  18. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):674-5.
  19. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):1-6.
  20. Karakus S. COVID Conjunctivitis. (Online) 30 Juni 2022 di [https://eyewiki.aao.org/COVID\\_Conjunctivitis](https://eyewiki.aao.org/COVID_Conjunctivitis). [diakses tanggal 21 Februari 2023].
  21. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1413-4.
  22. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC. 2022. *Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
  23. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-8.
  24. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(10):1079-86.
  25. Fernández Alcalde C, Granados Fernández M, Nieves Moreno M, Calvo Rey C, Falces Romero I, Noval Martín S. COVID-19 ocular findings in children: a case series. *World J Pediatr.* 2021;17(3):329-34.
  26. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):977-9.
  27. Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology.* 2021;128(4):494-503.
  28. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):195-9.
  29. Remppis J, Ganzenmueller T, Kohns Vasconcelos M, Heinzl O, Handgretinger R, Renk H. A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):133.
  30. Mahdjoubi A, Bousnina Y, Barrande G, Bensmaine F, Chahed S, Ghezzaz A. Features of cotton wool spots in diabetic retinopathy: a spectral-domain optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol.* 2020;40:1625-40.
  31. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020;189(6):e227-30.
  32. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS & Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic

- review. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14328.
33. Ghimire K & Adhikari N. Morbilliform rashes in a patient with covid-19 infection: A case report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(236):399-401.
  34. Genovese G, Moltrasio C, Berti E & Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatol.* 2021;237(1):1–12.
  35. Klejtman T. Skin and COVID-19. *J Med Vasc.* 2020;45(4):175-6.
  36. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario ARV, et al. 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.
  37. Shanshal M. Low- dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2020;33(2):1140-1.
  38. Seque CA, Enokihara MMSES, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol.* 2022;97(1):75-88.
  39. Fernández-Lázaro D, Garrosa M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review. *Viruses.* 2021;13(10):1916.
  40. Naderi-Azad S, Vender R. Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 Can Be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(2):169-76.
  41. Azzam SH, Nama A, Badarni H, Asael H, Dahoud WA, Mimouni M, Zayyad H. Assessment of dry eye disease in N95 versus surgical face mask wearers during COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(3):995-9.
  42. Abiakam N, Worsley P, Jayabal H, Mitchell K, Jones M, Fletcher J, et al. Personal protective equipment related skin reactions in healthcare professionals during COVID-19. *Int Wound J.* 2021;18(3):312-22.
  43. Yuan X, Xi H, Le Y, Xu H, Wang J, Meng X, et al. Online survey on healthcare skin reactions for wearing medical-grade protective equipment against COVID-19 in Hubei Province, China. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250869.
  44. Wasser LM, Koppel JH, Zadok D, Berkowitz L, Abulafia A, Heiman E, et al. Pediatric Ocular Injury Due to Hand Sanitizer Exposure: An Emerging Hazard. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(9):462-5.
  45. Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, Shaer B, Vishnevskia-Dai V, Shulman S, et al. Uveitis After The BNT162b2 mRNA Vaccination Against SARS-CoV-2 Infection: A Possible Association. *Retina.* 2021;41(12):2462-71.
  46. Testi I, Brandão-de-Resende C, Agrawal R, Pavesio C; COVID-19 Vaccination Ocular Inflammatory Events Study Group. Ocular inflammatory events following COVID-19 vaccination: a multinational case series. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022;12(1):4.
  47. Cohen S, Olshaker H, Fischer N, Vishnevskia-Dai V, Hagin D, Rosenblatt A, et al. Herpetic Eye Disease Following the SARS-CoV-2 Vaccinations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;00:1-12.
  48. Netravathi M, Dhamija K, Gupta M, Tamborska A, Nalini A, Holla VV, et al. COVID-19 vaccine associated demyelination & its association with MOG antibody. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;60:103739.
  49. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's

- palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: case series and nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):64-72.
50. Higashino T, Yamazaki Y, Senda S, Satou Y, Yonekura Y, Imai K, et al. Assessment of Delayed Large Local Reactions After the First Dose of the SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Japan. *JAMA Dermatol.* 2022;158(8):923-7.
  51. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):46-55.
  52. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero Riesco M, Revilla Nebreda D, Solá-Truyols A, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):142-52.
  53. World Health Organization. 2020. *Technical specifications of personal protective equipment for COVID-19.* Geneva: World Health Organization.
  54. Pandey SK, Sharma V. Mask-associated dry eye disease and dry eye due to prolonged screen time: are we heading towards a new dry eye epidemic during the COVID-19 era? *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(2):448-9.
  55. Moshirfar M, West WB, Marx DP. Face mask-associated ocular irritation and dryness. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(3):397-400.
  56. Rhee MSM, Lindquist CD, Silvestrini MT, Chan AC, Ong JJY, Sharma VK. Carbon dioxide increases with face masks but remains below short-term NIOSH limits. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):354.
  57. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Sayad B, Janbakhsh A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J Med Virol.* 2021;93(10):5756-67.
  58. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Prevention and occupational hazards for the skin during COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol.* 2021;39(1):92-7.
  59. Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20603.
  60. Yangzes S, Grewal S, Gailson T, Grewal SPS. Hand Sanitizer-Induced Ocular Injury: A COVID-19 Hazard in Children. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):362-4.
  61. Liu HY, Yeh PT, Kuo KT, et al. Toxic keratopathy following the use of alcohol-containing antiseptics in nonocular surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:449-52.
  62. Martin GC, Le Roux G, Guindolet D, Boulanger E, Hasle D, Morin E, et al. Pediatric Eye Injuries by Hydroalcoholic Gel in the Context of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):348-51.
  63. Benage M, Fraunfelder FW. Vaccine-Associated Uveitis. *Mo Med.* 2016;113(1):48-52.
  64. Singh RB, Parmar UPS, Ichhpujani P, Jeng BH, Jhanji V. Herpetic Eye Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A CDC-VAERS Database Analysis. *Cornea.* 2023.
  65. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature.* 2021;595:572-7.
  66. Assiri SA, Althaqafi RMM, Alswat K, Alghamdi AA, Alomairi NE,

- Nemenqani DM, et al. Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:137-54.
67. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019;266(5):1280-6.
68. Principi N, Esposito S. Do vaccines have a role as a cause of autoimmune neurological syndromes? *Front Public Health* 2020;8:361.
69. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):109-13.
70. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237.
71. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(1):4-12.
72. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, Mallah MA, Moradi B, Kavoussi H, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15391.
73. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):172-80.
74. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(4):125-9.
75. Freeman EE, Sun Q, McMahan DE, Singh R, Fathy R, Tyagi A, et al. Skin reactions to COVID-19 vaccines: An American Academy of Dermatology/International League of Dermatological Societies registry update on reaction location and COVID vaccine type. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(4):e165-7.