



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Perkembangan penyakit infeksi dan non infeksi kulit

Rasio neutrofil limfosit dan rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan psoriasis tipe plak

Hubungan kadar ureum dan kreatinin terhadap tingkat keparahan psoriasis vulgaris

Herpes zoster pada pasien artritis reumatoid yang mendapat terapi metotreksat: sebuah laporan kasus

Manifestasi kulit akibat penggunaan rokok elektrik

Manifestasi kulit pada infeksi virus *new emerging* dan *re-emerging* di Indonesia

Diagnosis dan tatalaksana *ochronosis* eksogen

MDVI	Vol. 50	No. 3	Hal. 69 - 107	Jakarta Juli 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Perkembangan Penyakit Infeksi dan Non Infeksi Kulit	69
<i>Sri Linuwih SW Menaldi</i>	

ARTIKEL ASLI

Rasio Neutrofil Limfosit dan Rasio Trombosit Limfosit dengan Derajat Keparahan Psoriasis Tipe Plak	70 - 75
<i>Yefta*, Agnes Sri Siswati, Niken Trisnowati, Fajar Waskito, Niken Indrastuti, Sunardi Radiono, Dwi Retno Adi Winarni</i>	
Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin Terhadap Tingkat Keparahan Psoriasis Vulgaris	76 - 82
<i>Zilpa Widyastuti*, Arie Kusumawardani, Nurrachmat Mulianto, Muhammad Eko Irawanto</i>	

LAPORAN KASUS

Herpes Zoster pada Pasien Arthritis Reumatoid yang Mendapat Terapi Metotreksat: Sebuah Laporan Kasus	83 - 87
<i>Nanda Earlia*, Vella, Arie Hidayati, Aqil Yuniawan Tasrif, Mikyal Bulqiah, Aldilla Pradistha, Karamina Maghfirah</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Manifestasi Kulit Akibat Penggunaan Rokok Elektrik	88 - 94
<i>Fatimah Fitriani*, Putri Oktriana, Nathania Amelinda, Budi Eko Prasetyorini, Achmad Satya Negara, M. Eko Irawanto</i>	
Manifestasi Kulit pada Infeksi Virus <i>New Emerging</i> dan <i>Re-Emerging</i> di Indonesia	95 - 100
<i>Mufqi H. Priyanto*, Triana Agustin, Eliza Miranda, Sandra Widaty, Sri Linuwih Menaldi</i>	
Diagnosis dan Tatalaksana <i>Ochronosis</i> Eksogen	101 - 107
<i>Stella Sunur*, Yuli Kurniawati</i>	

PERKEMBANGAN PENYAKIT INFEKSI DAN NON INFEKSI KULIT

Artikel MDVI Edisi 3 yang terbit pada Oktober 2023 akan memuat 6 artikel yang terdiri atas 2 Artikel Asli, 1 Laporan Kasus dan 3 Tinjauan Pustaka yang dipilih oleh dewan redaksi untuk ditampilkan dalam edisi ini.

Psoriasis merupakan salah satu penyakit inflamasi kronik residif yang cukup sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Penyakit ini berhubungan dengan komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal, sindrom metabolik dan diabetes mellitus. Hal ini sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita, dan keparahan penyakit ini dapat dengan mudah diukur dengan *Psoriasis Area Severity Index* (PASI). Patogenesis inflamasi kronik ini juga melibatkan netrofil, limfosit, trombosit, sitokin dan kemokin. Pada artikel yang diunggah, didapatkan hasil adanya hubungan antara rasio N/L dan rasio T/L dengan derajat keparahan psoriasis. Sementara itu, penelitian terkait gangguan fungsi ginjal ternyata memberikan hasil bermakna terhadap tingkat keparahan psoriasis yang diukur berdasarkan skor PASI dan DLQI.

Sebuah laporan kasus infeksi Herpes zoster yang diunggah kali ini terkait dengan penggunaan obat metotreksat (MTX) yang digunakan sebagai pengobatan artritis rheumatoid. Laporan kasus ini dapat memperkuat pemahaman kita, bahwa kondisi imunokompromi berperan besar terhadap berbagai kejadian infeksi.

Artikel terkait infeksi lain yaitu virus *new emerging* dan *re-emerging*, di sampaikan bahwa virus ini memiliki kemampuan berevolusi, sehingga dapat menyebabkan kejadian luar biasa (KLB), epidemi, dan pandemi. Perlu pengetahuan dan pengalaman terhadap manifestasi kelainan

kulit sebagai penanda khas infeksi virus. Dengan demikian kemampuan diagnosis dini dan penentuan tata laksana menjadi semakin baik. Okronosis eksogen juga merupakan salah satu kelainan kulit yang memerlukan ketepatan diagnosis dengan baku emasnya adalah pemeriksaan histopatologik.

Salah satu artikel menarik yang dipilih untuk diunggah pada edisi ini ialah manifestasi klinis pada kulit akibat penggunaan rokok elektrik. Suatu hal yang terlewat untuk diperhatikan, mungkin karena dianggap kurang penting. Manifestasi klinis yang didapat antara lain dermatitis kontak, luka bakar, akne, pioderma dan gangguan mukosa mulut.

Semoga artikel yang diunggah pada edisi ini bermanfaat untuk para pembaca.

Sri Linuwih SW Menaldi
Tim Editor MDVI

HERPES ZOSTER PADA PASIEN ARTRITIS REUMATOID YANG MENDAPAT TERAPI METOTREKSAT: SEBUAH LAPORAN KASUS

Nanda Earlia^{1*}, Vella¹, Arie Hidayati¹, Aqil Yuniawan Tasrif²,
Mikyal Bulqiah², Aldilla Pradistha², Karamina Maghfirah³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin,
Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia
²Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia
³Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Herpes zoster (HZ) merupakan infeksi akut yang berkaitan dengan reaktivasi dari varisela zoster (VZV) dengan tampilan klinis berupa erupsi dan vesikel berkelompok dengan dasar kulit kemerahan, disertai nyeri radikular unilateral yang umumnya terbatas pada satu dermatom. Wanita, 50 tahun, datang dengan keluhan muncul bintil-bintil berair yang nyeri di punggung kiri. Pasien sebelumnya memiliki riwayat penyakit artritis reumatoid dan berobat rutin ke Poliklinik Penyakit Dalam sejak 7 tahun yang lalu. Status dermatologis dijumpai pada regio toraks segmen posterior sinistra, tampak vesikel berkelompok berisi cairan jernih dengan dasar kulit eritematous, zoosteriform, plak, berdistribusi unilateral sesuai dermatom. Pasien didiagnosa dengan herpes zoster. Terapi oral yang diberikan berupa asiklovir, dan parasetamol. Terapi topikal diberikan krim mupirosin 2% dan kompres basah dengan larutan NaCl. Selama terapi HZ, terapi artritis reumatoid (metotreksat dan sulfasalazin) dihentikan. Setelah 2 minggu pengobatan, lesi kulit mengalami perbaikan. Herpes zoster merupakan reaktivasi virus endogen varisela zoster (VZV) laten di neuron ganglionik setelah adanya serangan varicella sebelumnya. Keadaan immunocompromised akan meningkatkan risiko terjadinya herpes zoster.

Kata kunci : herpes zoster, artritis reumatoid, metotreksat

HERPES ZOSTER IN A RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT RECEIVING METHOTREXATE THERAPY: CASE REPORT

ABSTRACT

Herpes zoster (HZ) is an acute infection caused by varicella zoster (VZV) reactivation that manifests clinically as groupings of vesicles and eruptions on a reddish skin base, along with unilateral radicular pain that is often localized to one dermatome. A 50-year-old woman arrived complaining of uncomfortable wet bumps on her left back. The patient has received consistent care at the Internal Medicine Polyclinic for the past 7 years despite having a prior history of rheumatoid arthritis. In the left posterior segmen thorax area, there was evidence of a dermatological condition. Groups of vesicles filled with clear fluid were observed there, along with skin that was unilaterally distributed and erythematous, zoosteriform, and plaque-based. Diagnosed with herpes zoster in the patient. Acyclovir, and paracetamol were administered orally. Mupirocin 2% cream and a wet compress with NaCl solution were used as topical treatments. Rheumatoid arthritis (methotrexate and sulfasalazine) treatment was stopped during HZ treatment. Skin blemishes had improved after receiving treatment for two weeks. After a prior varicella assault, the latent endogenous varicella zoster virus (VZV) in ganglionic neurons reactivates to cause herpes zoster. Herpes zoster risk will grow in immune-compromised states.

Korespondensi:

Jl. Teuku Moh. Daud Beureueh No. 108,
Bandar Baru, Kuta Alam, Banda Aceh
24415, Aceh, Indonesia
Telp: +628126900979
Email: nanda.earlia@unsyiah.ac.id

Keywords: herpes zoster, rheumatoid arthritis, methotrexate

PENDAHULUAN

Herpes zoster (HZ) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh reaktivasi virus varisela zoster (VZV) yang laten berdiam terutama di dalam sel neuron dan terkadang di dalam sel satelit ganglion radiks dorsalis & ganglia sensorik saraf kranial, menyebar ke dermatom dari jaringan saraf yang sesuai dengan bagian tubuh yang dipersarafinya.¹ HZ memiliki tampilan klinis berupa erupsi dan vesikel berkelompok dengan dasar kulit kemerahan, disertai nyeri radikular unilateral yang umumnya terbatas pada satu dermatom.^{1,2}

HZ sangat umum ditemukan di kawasan Asia - Pasifik. Kejadian HZ pada populasi berkisar antara 2 hingga 5 per 1000 orang/tahun.³ Faktor risiko utama untuk HZ adalah usia, dengan jumlah kasus per tahun semakin meningkat dengan bertambahnya usia, yaitu berkisar antara 8 hingga 12 per 1.000 orang/tahun.^{3,4} Insidensi penyakit ini meningkat di atas usia 40 tahun dan puncak insidensi ditemukan pada usia 70–80 tahun.⁵ Pasien dengan *immunocompromised* memiliki risiko HZ yang jauh lebih besar (tergantung pada kondisi yang mendasarinya) daripada individu imunokompeten pada usia yang sama. Sekuel dari HZ terdiri dari berbagai komplikasi seperti komplikasi pada kulit, okular, neurologis, dan viseral.³

Komplikasi yang paling umum adalah nyeri neuropatik kronis yang bertahan lama setelah ruam sembuh, yang dikenal sebagai *post-herpetic neuralgia* (PHN).³ PHN didefinisikan sebagai rasa sakit yang dirasakan ≥ 3 bulan setelah penyembuhan ruam atau rasa sakit yang timbul dalam kurun waktu 1 bulan, 3 bulan, 4 bulan, atau 6 bulan setelah munculnya ruam.^{3,6} Durasi terjadinya PHN meningkat 5%-30% seiring dengan pertambahan usia dan dipengaruhi oleh jenis kelamin wanita serta keadaan *immunocompromised* (kondisi immunosupresif dan penyakit autoimun) atau kondisi medis kronis lainnya.^{3,7,8} Nyeri disertai rasa panas dan dapat berkaitan dengan alodinia atau hiperalgesia.⁵

ILUSTRASI KASUS

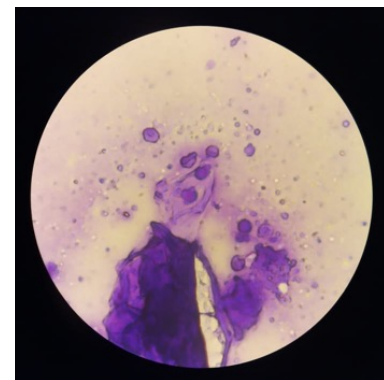
Pasien wanita, 50 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dengan keluhan muncul bintil-bintil berair yang nyeri di punggung kiri. Awalnya sebelum muncul bintil-bintil sejak 2 hari yang lalu disertai area kulit dirasakan panas seperti terbakar dan nyeri sehingga sulit untuk tidur di malam harinya. Nyeri terkadang menjalar sampai kearah bahu pasien, semakin memberat apabila bersentuhan dengan kain baju dan saat mandi, berkurang apabila tertidur dalam posisi tengkurap dan suhu ruangan sejuk. Selain itu, pasien mengeluhkan kulit punggung belakangnya seperti tertarik sehingga



Gambar 1. Foto klinis pasien. Keterangan: Lesi pada regio toraks segmen posterior (tanggal 7-12-2021); Status dermatologis: pada regio thorakalis posterior sinistra, tampak vesikel berkelompok berisi cairan jernih dengan dasar kulit eritematous, zoosteriform, plak, berdistribusi unilateral sesuai dermatom



Gambar 2. Foto klinis pasien. Keterangan: Lesi pada regio toraks segmen posterior sinistra (tanggal 22-12-2021); Status dermatologis: regio thorakalis segmen posterior sinistra tampak patch eritema batas tegas, tepi ireguler dengan krusta kehitaman, erosi di beberapa tempat, susunan berkelompok konfluens, multipel, distribusi unilateral sesuai dermatom.



Gambar 3. Pemeriksaan giemsa menunjukkan sel datia berinti banyak

pasien terbatas dalam melakukan aktivitas.

Keluhan lainnya yang dirasakan pasien adalah rasa gelisah tidak menentu akibat rasa nyeri dan terbakar di punggung belakangnya. Satu minggu kemudian, pasien berobat ke Puskesmas setempat dan didiagnosa dengan herpes zoster. Kemudian, pasien dirujuk ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh untuk tatalaksana lebih lanjut. Pasien pernah mengalami cacar air ketika anak-anak. Pasien merupakan penderita artritis reumatoid sejak 7 tahun yang lalu dan rutin berobat dengan penggunaan metilprednisolon (kortikosteroid), metotreksat (MTX), dan sulfasalazin dari Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Zainoel Abidin. Riwayat penyakit sistemik lainnya seperti alergi, asma, diabetes melitus dan hipertensi disangkal.

Pemeriksaan tanda-tanda vital dijumpai dalam batas normal. Dari pemeriksaan status dermatologis dijumpai pada regio toraks segmen posterior sinistra, tampak vesikel berkelompok berisi cairan jernih dengan dasar kulit eritematous, zoosteriform, plak, berdistribusi unilateral sesuai dermatom. Pemeriksaan giemsa didapatkan sel datia berinti banyak.

Keterangan: Lesi pada regio toraks segmen posterior (tanggal 7-12-2021); Status dermatologis: pada regio thorakalis posterior sinistra, tampak vesikel berkelompok berisi cairan jernih dengan dasar kulit eritematous, zoosteriform, plak, berdistribusi unilateral sesuai dermatom

Pasien didiagnosa dengan herpes zoster. Terapi yang diberikan kepada pasien ini berupa terapi oral asiklovir 5x800 mg selama 7 hari, dan parasetamol 3x500 mg. Terapi topikal dilakukan kompres basah dengan larutan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali sehari selama 10 menit dan krim mupirosin 2% dioleskan pada lesi setiap 3 waktu (pagi, sore, malam). Terapi untuk artritis reumatoid berupa MTX dan sulfasalazin dihentikan. Saat pasien kontrol pengobatan (setelah 2 minggu), lesi pada kulit semakin membaik dan nyeri sudah berkurang di punggung belakang.

Keterangan: Lesi pada regio toraks segmen posterior sinistra (tanggal 22-12-2021); Status dermatologis: regio thorakalis segmen posterior sinistra tampak patch eritem batas tegas, tepi ireguler dengan krusta kehitaman, erosi di beberapa tempat, susunan berkelompok konfluens, multipel, distribusi unilateral sesuai dermatom.

DISKUSI

Herpes zoster merupakan reaktivasi virus endogen varicella zoster (VZV) laten di neuron ganglionik setelah adanya serangan varicella sebelumnya.^{3,7} Pada pemeriksaan status dermatologis pasien di regio toraks segmen posterior sinistra, tampak vesikel bergerombol

berisi cairan jernih dengan dasar eritematous, tersusun berkelompok zosteriform, ukuran plak, dan distribusi unilateral sesuai dermatom. Gambaran status dermatologis pasien sesuai dengan manifestasi klinis kulit yang ditemukan pada herpes zoster yaitu munculnya ruam setelah nyeri prodromal berupa lesi makulopapular dan vesikel bergerombol dengan susunan zosteriformis yang berdistribusi unilateral sesuai dermatom diikuti dengan adanya nyeri dermatomal.

Hal ini dapat terjadi karena penurunan sistem imun yang diperantarai sel T spesifik VZV, virus yang direaktivasi kembali tidak dapat dibendung, sehingga virus berkembang biak dan menyebar di dalam ganglion. VZV mencapai kulit melalui saraf sensorik dari ganglion tunggal yang menjadi tempat infeksi laten VZV selama terinfeksi dengan varisela dan bukan melalui aliran darah (viremia). Jumlah VZV laten paling banyak dapat ditemui pada daerah yang mempersarafi ganglia kulit lesi varisela. Akibatnya, herpes zoster paling sering terjadi pada dermatom dengan densitas ruam varisela terbesar seperti ganglion trigeminal satu (optalmikus) dan ganglia sensorik tulang belakang dari T1 hingga L2.³

Faktor risiko utama herpes zoster adalah usia dan penurunan sistem imun adaptif seluler spesifik VZV. Pasien *immunocompromised* memiliki risiko HZ yang jauh lebih besar (tergantung pada kondisi yang mendasarinya) daripada individu imunokompeten pada usia yang sama.^{3,7} Kondisi *immunocompromised* yang terkait dengan peningkatan risiko HZ termasuk gangguan pada sumsum tulang, transplantasi organ, keganasan hematologi, dan penyakit autoimun misalnya, lupus eritematous sistemik, dan artritis reumatoid (AR).^{3,7,9} Varicella and Faktor risiko lain yang dapat meningkatkan terjadinya HZ yaitu jenis kelamin wanita, trauma fisik pada dermatom yang terkena dampak, polimorfisme gen IL-10, riwayat keluarga mengalami HZ, dan ras kulit putih.^{3,7}

Pasien memiliki riwayat penyakit autoimun yaitu AR yang mengkonsumsi obat metilprednisolon (kortikosteroid), metotreksat, dan sulfasalazine sehingga pasien memiliki keadaan *immunocompromised* dan lebih berisiko mengalami HZ. AR adalah penyakit autoimun bersifat kronis sistemik yang ditandai dengan peradangan artikular persisten dan kerusakan sendi sinovial, baik sendi kecil maupun besar dalam pola simetris.^{10,11} *Disease-modifying antirheumatic drug* (DMARDs) merupakan lini pertama pengobatan untuk AR. DMARDs berfungsi untuk memodulasi berbagai aspek respon imun dan inflamasi atau bersifat imunosupresif yang menyebabkan manifestasi klinis AR. DMARDs yang paling umum digunakan adalah metotreksat (MTX), hidroksikloroquin, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine dan siklosporin.¹⁰ Terapi *biologic*

DMARD (bDMARD) atau *targeted synthetic* DMARD (tsDMARD) akan meningkatkan risiko terjadinya HZ rekuren.¹² Selain DMARDs terdapat beberapa obat immunosupresif lainnya yang juga digunakan pada pasien AR yaitu obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, *anti-tumor necrosis factor* (TNF) biologis, dan non anti-TNF biologis.^{13,14} Penggunaan terapi biologis berkaitan dengan kekambuhan HZ berat. Pemantauan ketat dan pencegahan komplikasi HZ berat dibutuhkan selama terapi immunosupresif.¹³

Penggunaan obat immunosupresif pada pasien AR dapat meningkatkan risiko infeksi yang terkait dengan pengobatan seperti infeksi bakteri pada saluran pernapasan dan saluran urogenital, infeksi oportunistik, termasuk tuberkulosis, pneumonia, pneumokistik, dan HZ.¹⁵ Penggunaan kortikosteroid, MTX, dan sulfasalazin telah diketahui berkontribusi dengan reaktivasi VZV pada pasien AR, sebagai akibat efek immunosupresif obat tersebut.^{9,16,17} Kortikosteroid sistemik memberikan efek negatif pada sistem imun yaitu penghambatan sitokin pro-inflamasi, pengurangan *antigen-presenting cells* (APC), dan penurunan sel T (sistem imun seluler), sedangkan MTX dan sulfasalazine telah terbukti menekan interferon (IFN)-C yang berperan penting dalam respon imun host terhadap infeksi virus.^{9,13,16} Keadaan-keadaan tersebut dapat menyebabkan reaktivasi VZV pada pasien.¹³

Jenis kelamin wanita pada pasien juga berpengaruh terhadap reaktivasi VZV. Wanita memiliki respon imun

yang lebih kuat terhadap infeksi dan vaksinasi, namun juga memiliki insidensi penyakit autoimun yang lebih tinggi dibandingkan pria. Hal ini diduga berkaitan dengan hormon reproduksi wanita yaitu hormon estrogen dan progesteron. Hormon reproduksi bukan hanya mengontrol fungsi reproduksi, tetapi juga mengatur perkembangan dan peranan sistem imun. Sistem imun bawaan dan adaptif (humoral dan seluler) dipengaruhi oleh hormon reproduksi tersebut, sehingga gangguan regulasi yang terjadi pada cara kerja hormon tersebut dapat berkontribusi terhadap penyakit yang dimediasi oleh sistem imun, seperti penyakit autoimun.¹⁷

KESIMPULAN

Herpes zoster merupakan reaktivasi virus endogen varisela zoster (VZV) laten di neuron ganglionik setelah adanya serangan varicella sebelumnya. Keadaan *immunocompromised* akan meningkatkan risiko terjadinya herpes zoster.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin berterima kasih kepada Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD Dr. Zainoel Abidin yang telah membantu dan bekerjasama dalam melaporkan laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paudel V, Pandey BR, Tripathi R, Tripathi RD, Sitaula S, Dhakal P, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Herpes Zoster; A Cross-Sectional Study from Tertiary Hospital. *Med Phoenix*. 2018;3(1):60–5.
2. Puspongoro E, Menaldi SL, Bramono K. Herpes Zoster. In: *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015. p. 121–4.
3. Straus SE, Oxman MN, Schmader KE. Varicella and Herpes Zoster. In: *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mc Graw Hill Education Medical; 2017. p. 1885.
4. Forbes HJ, Bhaskaran K, Grint D, Hu VH, Langan SM, McDonald HI, et al. Incidence of acute complications of herpes zoster among immunocompetent adults in England: a matched cohort study using routine health data*. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1077–84.
5. Chen LK, Arai H, Chen LY, Chou MY, Djauzi S, Dong B, et al. Looking back to move forward: A twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–39.
6. Dworkin RH, Schmader KE. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. Fourth Edi. *SPEC - Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia (Reprint)*. Elsevier; 2005. 386–393 p.
7. Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jégou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *J Dermatol*. 2020;47(3):236–44.
8. Li T, Wang J, Xie H, Hao P, Qing C, Zhang Y, et al. Study on the related factors of post-herpetic neuralgia in hospitalized patients with herpes zoster in Sichuan Hospital of Traditional Chinese Medicine based on big data analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
9. Batram M, Witte J, Schwarz M, Hain J, Ultsch B, Steinmann M, et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–

2018. *Dermatol Ther.* 2021;11(3):1009–26.
10. Yap HY, Tee SZY, Wong MMT, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells.* 2018;7(10):1–19.
 11. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed J.* 2021;44(2):172–82.
 12. Jeong S, Choi S, Park SM, Kim J, Ghang B, Lee EY. Incident and recurrent herpes zoster for first - line bDMARD and tsDMARD users in seropositive rheumatoid arthritis patients : a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;1–10.
 13. Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: A case-control study in Asia. *BMJ Open.* 2017;1–9.
 14. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: Data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):41–7.
 15. Yamaguchi R, Tanaka E, Nakajima A, Inoue E, Abe M, Sugano E, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologics era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids. *Mod Rheumatol.* 2022;32(3):522–7.
 16. 16. Veetil BMA, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of Herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(6):854–61.
 17. 17. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Frontiers in Immunology.* 2018;9(OCT):1–21.