

TERAPI KOMBINASI POLI PEPTIDA TOPIKAL DAN GEL ASTAXANTIN PADA ULKUS FENOMENA LUCIO

*Putri Oktriana Rachman¹, Indah Julianto Kampono¹, Nurrachmat Muliato¹

¹ *Departement of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University/Dr. Moewardi Hospital Surakarta*

*) Correspondence Author

Putri Oktriana Rachman

Departemen of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine

Sebelas Maret University/Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, 57126, Indonesia

Email: putrioktriana.dr@gmail.com

Phone: +628128086144

Abstract

Lucio's leprosy, also known as diffuse lepromatous leprosy, is a non-nodular and diffuse form of LL type leprosy caused by chronic infection with *Mycobacterium lepromatous*. Lucio's phenomenon (LP) or type III leprosy reaction is a vasculitis-like leprosy reaction that can occur in untreated leprosy (Lucio's leprosy). Multidrug therapy (MDT) for multibacillary leprosy (MB) was used in conjunction with corticosteroids to treat LP. Antibiotics and wound care are critical in preventing sepsis complications. Topical polypeptide and astaxanthin gel are both effective in the treatment of ulcers. We report the case of a 53-year-old man who presented to the Emergency Department of Dr. Moewardi Hospital Surakarta with red spots on his fingers and toes that developed into blisters and sores. Histopathological examination revealed a picture consistent with LP. *Aeromonas hydrophyla* bacteria were identified in pus cultures that are susceptible to gentamycin antibiotics. As recommended, the patient received systemic corticosteroids, specifically methylprednisolone IV 62.5 mg/24 hours as LP therapy and MDT treatment for MB leprosy. Additionally, the patient received systemic antibiotic gentamycin 80 mg/24 hours intravenously, and ulcer treatment with a topical polypeptide and astaxanthin gel applied to the skin. After three months of MDT therapy and treatment, patients' ulcers improved. LP management and wound care help to reduce LP patients' mortality and morbidity. Adjuvant therapy with topical polypeptide and astaxanthin may be used to repair ulcers in LP.

Keywords: astaxanthin, diffuse lepromatous, leprosy, Lucio's phenomenon, polypeptide

Abstrak

Kusta Lucio atau kusta lepromatosa difus, merupakan variasi kusta tipe LL yang bersifat non nodular dan difus yang dihubungkan dengan infeksi kronis bakteri *M.Lepromatosa*. Fenomena Lucio (FL) atau reaksi kusta tipe III adalah suatu reaksi kusta dengan gambaran vasculitis dapat terjadi pada (kusta Lucio) tidak diobati. Terapi *multi drug therapy* (MDT) kusta tipe multibasiler (MB) dan kortikosteroid diberikan untuk mengatasi FL. Perawatan luka dan antibiotik penting diberikan untuk mencegah komplikasi sepsis. Polipeptida dan astaxantin gel topikal memiliki efektivitas yang baik dalam penyembuhan ulkus. Kami melaporkan kasus seorang laki-laki berusia 53 tahun yang datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Dr.Moewardi Surakarta dengan keluhan muncul bercak kemerahan yang kemudian menjadi lepuh dan luka pada jari-jari tangan dan kedua kaki. Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran yang sesuai dengan FL. Pada pemeriksaan kultur pus didapatkan bakteri *Aeromonas hydrophyla* yang sensitif terhadap antibiotik gentamisin. Pasien diberikan kortikosteroid sistemik yaitu metilprednisolon IV 62.5mg/24 jam sebagai terapi FL dan pengobatan MDT kusta tipe MB sesuai yang direkomendasikan, pasien diberi antibiotik sistemik gentamisin 80 mg/24 jam intravena serta perawatan ulkus dengan polipeptida topikal dan astaxantin gel yang diaplikasikan pada ulkus pasien. Ulkus pada pasien mengalami perbaikan setelah 3 bulan menjalani terapi dan pengobatan MDT. Penatalaksanaan FL dan perawatan luka akan mengurangi mortalitas dan morbiditas pasien FL. Polipeptida topikal dan astaxantin dapat dijadikan terapi ajuvan untuk perbaikan ulkus pada FL.

Kata Kunci : astaxantin, fenomena Lucio, kusta, lepromatosa difus, polipeptida

PENDAHULUAN

Kusta adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, deformitas dan disabilitas.¹

Fenomena Lucio (FL) didefinisikan sebagai suatu reaksi kusta yang jarang dengan infiltrasi kutaneus non nodular serta difus pada pasien dengan kusta tipe lepromatosa dan *borderline* lepromatosa (BL).^{2,3} Beberapa literatur menyebutkan bahwa fenomena Lucio merupakan varian reaksi kusta tipe II atau tipe III.^{4,5}

Manifestasi klinis dari fenomena Lucio berupa ulkus yang disertai dengan jaringan nekrotik dan infiltrat yang difus.⁶ Ulkus yang luas dapat menimbulkan komplikasi berupa sepsis. Perawatan luka ulkus yang baik dan pemberian antibiotik sistemik jika didapatkan infeksi sekunder dilakukan untuk mencegah komplikasi sepsis.⁷ Laporan kasus ini akan membahas fenomena Lucio pada kusta lepromatosa difus dengan ulkus yang diberikan terapi polipeptida topical dan gel astaxantin.

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki usia 53 tahun, dari Jawa Tengah, Indonesia, dengan keluhan bercak kemerahan yang mati rasa pada kedua kaki yang semakin meluas selama lima tahun terakhir dan menjadi luka ulkus yang semakin meluas sejak satu tahun terakhir. Luka ulkus meluas hingga ke jari-jari tangan. Dua hari sebelum

masuk rumah sakit, pasien mengalami demam dan luka yang semakin berbau tidak sedap.

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan madarosis bilateral pada alis mata, edema dan erosi dengan krusta hemoragik pada labialis superior dan inferior (**Gambar. 1**).



Gambar 1. Regio Fasialis dan Oris. A. Regio fasialis tampak madarosis pada kedua alis mata. B. Regio oris tampak erosi dengan dasar eritem dan krusta hemoragik pada labialis superior.

Terdapat ulkus multipel yang luas dengan tepi ireguler, dasar eritem, jaringan nekrotik berwarna hitam disertai *slough*, krusta hemoragik, pus dan darah di ekstremitas atas dan bawah dengan ukuran yang bervariasi (**Gambar. 2–4**). Pada pemeriksaan saraf didapatkan *gloves and stocking anesthesia* namun tidak didapatkan pembesaran nervus.



Gambar 2. Regio ekstremitas superior. Regio ekstremitas superior bilateral pada jari-jari

tampak *patch* eritem dengan bula eritem multipel dan erosi dengan dasar eritem jaringan nekrotik dan edema.

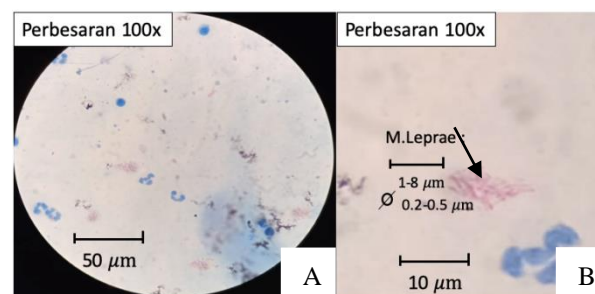


Gambar 3. Regio ekstermitas inferior anterior et posterior bilateral. A-B.Regio ekstermitas inferior anterior bilateral tampak ulkus multipel dengan tepi ireguler dan dasar eritem, ditemukan onikolisis pada regio digiti pedis bilateral dengan jaringan nekrotik berwarna hitam di seluruh bagian ekstremitas inferior bilateral, terdapat *slough*, krusta, pus, darah dan edema positif di kedua tungkai. **C.** Regio ekstermitas inferior posterior bilateral tampak *patch* eritem disertai dengan jaringan nekrotik berwarna hitam dengan tepi ireguler dan dasar eritem, terdapat *slough*, darah dan edema di kedua tungkai.



Gambar 4 . Plantar pedis bilateral. Regio Plantar pedis bilateral tampak ulkus multipel dengan tepi ireguler, dasar eritem disertai dengan jaringan nekrotik berwarna hitam dengan tepi ireguler dan dasar eritem, terdapat *slough*, darah dan edema di kedua tungkai.

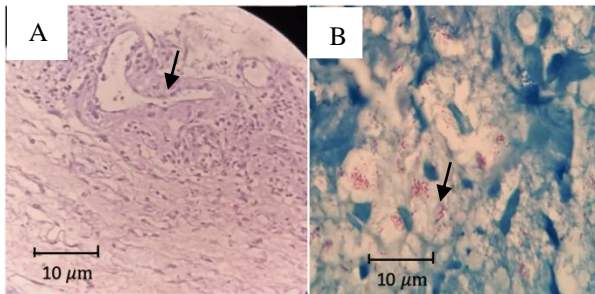
Pemeriksaan laboratorium darah didapatkan anemia (Hb 10.3 gd/dl), trombositosis (549x103/uL), peningkatan neutrofil (87.10%), penurunan limfosit (7.7%), penurunan albumin (2.5g/dL), peningkatan enzim fungsi hati dengan *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) 126 mg/dL dan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) 53 mg/dL. Pada pemeriksaan *skin slit smear* didapatkan hasil indeks bakteri (IB) +5/LPB dan indeks morfologi (IM) 50% (**Gambar. 5**).



Gambar 5. Pemeriksaan BTA dari kedua cuping telinga (skin slit smears). **A.** Pemeriksaan *skin slit smear* (SSS) didapatkan hasil indeks bakteri (IB) +5 /LPB dan indeks morfologi (IM) 50%. **B.** Basil tahan asam utuh tercatat merah pada sediaan SSS (panah hitam). Keterangan: LPB: lapangan pandang besar.

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan biopsi yang diambil dari regio ekstremitas inferior sinistra dan dilakukan pewarnaan dengan *hematoxylin-eosin* (HE) and *fite faraco* (FF) (**Gambar. 6**). Pada pewarnaan HE didapatkan hasil gambaran histopatologi tampak lapisan epidermis tidak utuh, tampak *foamy* makrofag, tampak gambaran vaskulitis dengan infiltrasi limfosit pada pembuluh darah. Pada pewarnaan FF tampak banyak basil tahan asam utuh dan sebagian berbentuk granular dan fragmental tercatat merah (IB +5) di dalam

globi dan sebagian menginvasi pembuluh darah. Gambaran histopatologi pada kedua sediaan (HE dan FF) sesuai dengan gambaran fenomena Lucio pada kusta tipe lepromatosa.



Gambar 6. Pewarnaan histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* (HE) dan *fitefaraco* (FF) dari regio ekstremitas inferior sinistra. A. Perbesaran kuat (100x) pada pewarnaan HE tampak gambaran infiltrasi sel-sel peradangan pada pembuluh darah (panah hitam). **B.** Pada pewarnaan FF tampak banyak basil tahan asam utuh yang tercatat merah, sebagian berbentuk granular dan fragmental (IB +5) (panah hitam) di dalam globi sebagian menginvasi pembuluh darah

Pada pasien ini diberikan pengobatan untuk reaksi fenomena Lucio berupa metilprednisolon 62.5 mg/24 jam dan dilakukan *tapering off* seiring perbaikan lesi. Pengobatan *multi drug therapy* (MDT) diberikan untuk kusta multibasiler (MB) dengan rejimen rifampisin kaplet 600 mg/bulan, klofazimin tablet 300 mg/bulan dan dapson 100 mg/24 jam dan pada hari selanjutnya diberikan klofazimin 50 mg/24 jam, dapson tablet 100 mg/24jam selama 12 bulan. Pasien diberikan antibiotik sistemik sesuai dengan hasil kultur pus yaitu dengan gentamisin intravena 80 mg/24 jam selama 7 hari. Perawatan ulkus terutama pada regio ekstremitas inferior bilateral diberikan kompres NaCl 0.9% pada area jaringan nekrotik kemudian diberikan polipeptida

topikal yang berasal dari ekstrak kedelai dalam sediaan farmasi siap pakai terstandar berupa cairan yang disemprotkan dan dilakukan oklusi sampai terjadi perlunakan jaringan nekrotik. Nekrotomi dilakukan secara bertahap yang dibantu autolitik debridemen dengan cara melembapkan dan menutup luka yang telah dibersihkan. Persiapan perawatan luka dilakukan dengan menyemprotkan polipeptida topikal pada ulkus kemudian memberikan olesan gel astaxantin berupa sediaan gel siap pakai kemasan 30 gr (sediaan farmasi) diratakan pada permukaan ulkus serta ditutup kassa steril sebagai penutup luka oklusif.



Gambar 7. Follow up bulan ke-3 regio ekstremitas inferior anterior bilateral dan regio plantaris bilateral. A. Regio ekstremitas inferior anterior bilateral tampak ulkus multipel dengan tepi ireguler dan dasar eritem, jaringan granulasi (+), tampak re-epitelisasi pada tepi luka, *slough*(+), krusta (+), pus(-), darah (-). **B.** Regio Plantaris bilateral tampak *patch* depigmentasi, ulkus mengalami perbaikan dan re-epitelisasi.



Gambar 8. Follow up bulan ke-3 regio ekstremitas inferior posterior bilateral dan regio cruris et pedis medial. A. Regio ekstremitas inferior posterior bilateral tampak ulkus dengan dasar eritem. **B.** Regio cruris sinistra medial tampak ulkus multipel dengan re-epitelisasi pada tepi luka, jaringan granulasi (+), jaringan nekrotik (-), *slough* (+), krusta (+), skuama (+).

Pasien dapat dipulangkan setelah 14 hari perawatan di rumah sakit dan keluarga diberi edukasi perawatan ulkus di rumah. Pasien dijadwalkan kontrol setiap bulan dan tampak ulkus mengalami perbaikan, tampak jaringan granulasi dan re-epitelisasi pada tepi luka (**Gambar. 7-8**).

DISKUSI

Kusta Lucio memiliki gambaran klinis yang tidak khas dan tidak memberikan keluhan pada pasien. Kusta Lucio dinamakan dengan “*Pretty Leprosy*” atau disebut juga sebagai lepra bonita karena manifestasinya yang difus dengan gambaran wajah yang tampak sehat dan mulus biasanya disertai dengan madarosis.⁸ Gambaran yang tidak khas membuat kusta Lucio seringkali tidak terdiagnosis dan berkembang menjadi fenomena Lucio. Fenomena Lucio adalah reaksi kusta lepromatosa difus

dengan manifestasi berupa infiltrasi kutaneus difus tanpa disertai nodul pada fase awal dan selanjutnya berkembang menjadi bercak kemerahan sebagai tanda adanya infark hemoragik.^{9,10} Jika tidak ditangani, selanjutnya akan terbentuk plak dan lepuhan yang kemudian berkembang menjadi ulkus luas dengan jaringan nekrotik.¹¹ Gejala dan tanda yang ada pada pasien, hasil pemeriksaan *skin slit* smear dan hasil pemeriksaan histopatologi menegakkan diagnosis dari fenomena Lucio.

Terapi pada fenomena Lucio adalah pemberian MDT untuk kusta tipe multibasiler untuk eradikasi *Mycobacterium leprae*, kortikosteroid sistemik untuk reaksi kusta yang timbul dan *wound bed preparation* pada ulkus yang luas dengan jaringan nekrotik.¹²⁻¹⁴ Pada pasien ini diberikan polipeptida topikal untuk membantu perlunakan jaringan nekrotik sehingga dapat dilakukan nekrotomi bertahap untuk menyiapkan dasar luka.¹⁵ Pemberian gel astaxantin pada kasus ini sebagai penutup luka karena memiliki efek melembabkan.¹⁴

Polipeptida yang di ekstraksi dari tumbuhan kedelai merupakan sediaan farmasi siap pakai yang telah terstandarisasi berasal dari bahan alami (herbal) sehingga aman digunakan dan dapat diaplikasikan secara topikal, sediaan polipeptida ini terdiri atas kandungan beberapa asam amino seperti arginin, ornithin, glutamin, dan lisin. Kandungan arginin dapat menstimulasi produksi dan sekresi dari hormon pertumbuhan dan juga mengaktivasi sel.^{16,17} Glutamin

memiliki peranan penting dalam regulasi antara lain pada metabolisme, enzimatik, antioksidan dan sel-sel imunitas. Pada luka peranan glutamin adalah sebagai pelindung dalam perlawanan terhadap resiko infeksi dan komplikasi inflamasi dengan meningkatkan regulasi ekspresi *heat shock protein*.¹⁸ Glutamin juga berperan dalam regulasi apoptosis leukosit, produksi superoksida, membantu fagositosis antigen dan proses debridemen autolitik untuk perlunakan jaringan nekrotik dan mencapai penyembuhan luka yang optimal.^{18,19}

Astaxantin yang merupakan suatu kelompok *xanthophyll*, antioksidan kuat yang menyeimbangkan proses oksidatif dan antioksidatif akibat keterlibatan *reactive oxygen species* (ROS) pada setiap fase penyembuhan luka. Saat ini sediaan astaxantin dalam bentuk sediaan gel telah banyak tersedia di farmasi dan banyak digunakan sebagai bahan pelembap yang dapat diaplikasikan secara topikal sebagai *wound dressing* atau bahan penutup luka pada kondisi luka kronis dan memberikan perbaikan yang signifikan.²⁰ Saat ini astaxantin sudah banyak digunakan sebagai terapi ajuvan dan tersedia dalam bentuk gel, sediaan gel dapat digunakan sebagai penutup luka karena dapat memberikan keuntungan lain yaitu melembabkan luka.¹⁴

Pada pasien kasus ini diberikan kombinasi polipeptida semprot dengan gel astaxanti secara topikal pada 2 bulan pertama perawatan luka. Polipeptida dan

astaxantin diaplikasikan langsung pada ulkus dan jaringan nekrotik dua kali dalam sehari pada saat mengganti perban kemudian diberikan tutup luka yang oklusif. Beberapa hari setelah proses tersebut jaringan nekrotik bertambah lunak dan dapat dilakukan nekrotomi dengan mudah. Nekrotomi dilakukan secara bertahap kemudian dasar ulkus yang penuh dengan *slough* dibersihkan dengan kompres NaCl 0.9% lalu disemprotkan kembali polipeptida topikal dan diberikan olesan gel astaxantin. Medikasi dilakukan dua kali dalam sehari ketika seluruh jaringan nekrotik berhasil diangkat.

Pada bulan ketiga perawatan, tampak ulkus mengalami perbaikan dengan jaringan granulasi dan re-epitelisasi pada tepi luka. Pasien diedukasi untuk melanjutkan pengobatan MDT, perawatan luka secara rutin, selalu menjaga kebersihan dan konsumsi makanan tinggi protein untuk membantu penyembuhan luka.

KESIMPULAN

Pada fenomena lucio, pemberian polipeptida topikal dan gel astaxantin sebagai terapi tambahan dapat membantu penyembuhan ulkus. Polipeptida membantu proses debridemen dengan perlunakan jaringan nekrotik. Gel astaxantin yang merupakan antioksidan kuat, dapat mempercepat proses penyembuhan. Perawatan luka dan terapi antibiotik untuk mengatasi infeksi sekunder memberikan hasil yang baik untuk

mengurangi mortalitas dan morbiditas pada kasus fenomena Lucio.

DECLARATION OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FUNDING: This case report did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONSENT: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

REFERENCES

- Salgado C, de Brito A, Salgado U, JS S. Leprosy. In: Kang S, Amaragai M, Brucjner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th Editio. McGraw Hill; 2019. p. 2892–924.
- Rodriguez O, de Lucio L. Historia y concepto. *Dermatol Rev Mex.* 1978;22:117–40.
- Jurado F, Rodriguez O, Novales J, Navarrete G, Rodriguez M. Lucio's leprosy: A clinical and therapeutic challenge. *Clin Dermatol [Internet]*. 2015;33(1):66–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.04>
- Rocha RH, Emerich PS, Diniz LM, De Oliveira MBB, Cabral ANF, Do Amaral ACV. Lucio's phenomenon: Exuberant case report and review of Brazilian cases. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):60–3.
- Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(6):856–64.
- Choon SE, Tey KE. Lucio's phenomenon: A report of three cases seen in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2009;48(9):984–8.
- Che Ya SN, Muhamad R, Zakaria R, Ishak A, Abdullah WNH. Lucio Phenomenon: Sequelae of Neglected Leprosy. *Korean J Fam Med.* 2021;42(3):245–9.
- Latapi F, Chevez Z. The“ Spotted” Leprosy of Lucio (La lepra“ Manchada” de Lucio). *Int J Lepr.* 1948;16(4):421–30.
- Kavya M, Sacchidanand S. Lucio's Phenomenon: A Rare Case Report. *Int J Basic Appl Med Sci.* 2013;3(2):325–30.
- Ang P, Tay YK, Ng SK, Seow CS. Fatal Lucio's phenomenon in 2 patients with previously undiagnosed leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):958–61.
- Rea T, Jerskey R. Clinical and Histologic Variations Among Thirty Patients with Lucio's Phenomenon and Pure and Primitive Diffuse Lepromatosis (Latapi's Lepromatosis). *Int J Lepr.*

- 2005;73(3):169–88.
12. Sehgal VN. Lucio's phenomenon/erythema necroticans. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):602–5.
 13. Herath S, Navinan MR, Liyanage I, Rathnayaka N, Yudhishdran J, Fernando J, et al. Lucio's phenomenon, an uncommon occurrence among leprosy patients in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):4–9.
 14. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair Regen Off Publ Wound Heal Soc [and] Eur Tissue Repair Soc*. 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
 15. Cassino R, Ricci E. Effectiveness of topical application of amino acids to chronic wounds: A prospective observational study. *J Wound Care*. 2010;19(1):29–34.
 16. Debats IBJG, Wolfs TGAM, Gotoh T, Cleutjens JPM, Peutz-Kootstra CJ, van der Hulst RRWJ. Role of arginine in superficial wound healing in man. *Nitric Oxide - Biol Chem [Internet]*. 2009;21(3–4):175–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2009.07.006>
 17. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):153–68.
 18. Ellinger S. Micronutrients, Arginine, and Glutamine: Does Supplementation Provide an Efficient Tool for Prevention and Treatment of Different Kinds of Wounds? *Adv Wound Care*. 2014;3(11):691–707.
 19. Newsholme P. Glutamine Metabolism: Nutritional and Clinical Significance Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection? *J Nutr*. 2001;131(January):2515–22.
 20. Meephanan J, Rungjang A, Yingmema W, Deenonpoe R, Ponnikorn S. Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:259–65.