

ORIGINAL ARTICLE

Intralesional Oxytetracycline Injection for Treatment of Lower Eyelid Festoons

Intan Ramli, Elza Iskandar, Theodorus

Department of Ophthalmology, Sriwijaya University

Mohammad Hoesin Hospital, Palembang

E-mail: intanramlidr@gmail.com

ABSTRACT

Introduction : Festoons of the lower eyelids are excess of loose skin and lower orbicular muscles that hang from the cantal to the cantal. Some treatment options may improve the appearance of the festoons. Oxytetracycline has a function to block metalloproteinase matrix so that serve to form structural proteins and building tissues and improving collagen conditions for skin elasticity. Objective to determine the efficacy of oxytetracycline intralesional injection for treatment of lower eyelid festoons on patients in Palembang, South Sumatra.

Method : Clinical Trial without comparison of patients undergoing oxytetracycline 2% injection of lower eyelid festoons was conducted at RSMH Eye Clinic Palembang from November 2016 until March 2017. There were 32 samples of lower eyelid festoons on patients aged over 35 years old who met inclusion and exclusion criteria. Frequency and data sharing. Data is calculated with AutoCAD program and analyzed using the Paired T Test and the Wilcoxon Test

Results : Thirty two samples of lower eyelid festoons on patients aged ranges 41 to 69 years. Follow up was 4 weeks. Patients received 0,3cc of oxytetracycline 2% intralesion. There were a high differences of festoons at preinjection and 2 weeks after injections of 0.074cm ($p=0,000$) and preinjection at 4 weeks after injection of 0.142cm ($p=0,000$) There were a differences of festoons in length at preinjection and 2 weeks after injection of 0.053cm ($p=0,000$) and preinjection at 4 weeks after injection of 0.172cm ($p=0,000$).

Conclusion : Intralesional oxytetracycline 2% injection was effective for treatment of lower eyelid festoons on patients in Palembang, South Sumatra.

Keywords : Festoons, Lower Eyelids, Oxytetracycline, Clinical Trial without comparison

Festoons kelopak mata atau kantung malar menunjukkan adanya akumulasi cairan pada daerah antara kelopak mata bawah dan pipi, hal ini berhubungan dengan pengurangan otot orbikularis okuli yang disebabkan oleh kelemahan perlekatan otot orbikularis okuli dengan kulit.¹ *Festoons* sering dikaitkan dengan genetik, akan tetapi paparan sinar matahari, merokok dan proses penuaan akan lebih memperburuk kondisi *festoons*.^{1,4} *Festoons* pertama kali dideskripsikan dan diklasifikasikan tipenya pertama kali oleh Castanares pada tahun 1978.^{4,5}

Seiring dengan waktu, proses penuaan dari daerah periorbita ditandai dengan pelemahan atau atrofi struktur jaringan ikat, otot dan kulit sehingga terjadi perubahan. Beberapa perubahan ini menyebabkan masalah fungsional, beberapa menyebabkan masalah estetika, dan beberapa menyebabkan kombinasi keduanya.^{6,7} Posisi *festoons* berdasarkan dari divisi otot orbikularis yang terkena, yaitu kelopak mata atas, kelopak mata bawah pretarsal, preseptal orbita dan malar. Meskipun demikian *festoons* lebih sering terjadi akibat kekenduran orbikularis orbita dan malar pada kelopak mata bawah^{1-3,6,9}

Beberapa pilihan terapi mungkin dapat memperbaiki penampilan dari *festoons*, baik dengan tindakan operasi dan tindakan tanpa operasi. Pilihan terapi bedah dapat meliputi blefaroplasti, mengangkat daerah tengah wajah (Midface Lift) atau eksisi. Meskipun secara teori blefaroplasti dapat mengurangi beberapa penumpukkan cairan, namun tidak dipercaya memperbaiki *festoons*. Mengangkat daerah tengah wajah sering tidak mengangkat *festoons* keseluruhan, sedangkan dengan eksisi memberikan hasil dengan bekas luka yang nyata. Tindakan dengan sedikit invasif dapat meliputi injeksi toksin botulinum, penggunaan krim dan aplikasi laser atau kauter pada subkutan. Akan tetapi penggunaan dan topikal agen lainnya tidak bermanfaat dalam memperbaiki *festoons*.^{1,4,6-9}

Golongan tetrasiklin merupakan susunan komponen yang terkenal baik sebagai antimikroba. Golongan tetrasiklin, dibagi menjadi tiga berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu golongan pertama (tetrasiklin, oksitetrasiklin dan klortetrasiklin), golongan kedua (demetilklortetrasiklin) serta golongan ketiga (doksisisiklin dan minosiklin). Manfaat tetrasiklin selain antimikroba adalah menghambat proses inflamasi, imunomodulasi, proliferasi sel dan angiogenesis. Tetrasiklin dapat menghasilkan aktivitas seperti hormon pertumbuhan yang merangsang proliferasi fibroblas. Tetrasiklin dan turunan derivatnya juga menunjukkan kemampuan untuk menghambat matriks metalloproteinase dari beberapa jaringan seluler untuk meningkatkan kolagen dan deposit fibrin.¹⁰⁻¹⁴

Terapi *festoons* dengan injeksi intralesi tetrasiklin pada kelopak mata bawah telah dilakukan pada penelitian pertama kali pada institusi Cole Eye di New York dan memberikan efek yang efektif pada pasien.² Berdasarkan latar belakang tersebut dan belum adanya data tentang efektivitas injeksi oksitetrasiklin intralesi *festoons* pada penderita *festoons* di Palembang maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas injeksi intralesi oksitetrasiklin dalam memperbaiki kondisi *festoons* kelopak mata bawah pada pasien di Palembang, Sumatera Selatan. Diharapkan dapat menjadi terapi yang tidak terlalu invasif dalam terapi memperbaiki kondisi *festoons*.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian uji klinik obat tanpa pembandingan untuk mengetahui efektivitas injeksi intralesi oksitetrasiklin untuk pengobatan *festoons* kelopak mata bawah pada penderita *festoons* di Palembang, Sumatera Selatan. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Mata dan Poliklinik Penyakit Dalam RSMHP Palembang. Keseluruhan waktu pelaksanaan dimulai bulan November 2016 sampai dengan Maret 2017.

Populasi target penelitian adalah semua penderita dengan keluhan *festoons* kelopak mata bawah dengan usia > 35 tahun di Palembang, serta, serta bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini. Sampel penelitian adalah semua subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, sampel diambil secara purposif yaitu 30 sampel *festoons* (untuk memenuhi uji T).¹⁵ Kriteria inklusi penelitian ini adalah Memiliki *festoons* pada kelopak mata bawah, baik pretarsal, preseptal orbital maupun malar, usia > 35 tahun dan bersedia mengikuti penelitian setelah mendapatkan penjelasan dan menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah mengalami infeksi atau inflamasi pada daerah kelopak mata bawah dan riwayat alergi dengan obat-obatan golongan tetrasiklin. Kriteria *drop out* adalah terjadi luka atau infeksi pada daerah penyuntikkan dan penderita tidak kontrol ulang.

Pengumpulan data pasien meliputi nama, usia, jenis kelamin, pekerjaan dalam atau luar ruangan, foto pasien sebelum dilakukan injeksi, foto pasien saat kontrol 2 minggu, foto pasien saat kontrol 4 minggu, jumlah oksitetrasiklin yang diinjeksikan dan komplikasi. Pemeriksaan *festoons* kelopak mata bawah pasien diperiksa dan dievaluasi dengan tes *pinch* dan tes *squinch*,¹⁻⁴ untuk menilai konsistensi dan perlekatan *festoons* untuk membedakan dengan kantung mata. Masing-masing foto pasien diambil dengan menggunakan canon 16 MP yang mencakup kedua mata, dilakukan pada pasien sebelum dilakukan penyuntikkan intralesi, kontrol 2 minggu dan kontrol 4 minggu. Foto tersebut dianalisis dengan menggunakan program AutoCad.

Masing-masing pasien dilakukan penyuntikkan intralesi *festoons* oksitetrasiklin 2 % sebanyak 0,3 cc. Obat yang digunakan pada penelitian ini oksitetrasiklin 50 mg/ml 5% yang diencerkan menjadi oksitetrasiklin 2% dan diinjeksikan intralesi 0,3 cc dengan sudut 45 derajat. Sediaan oksitetrasiklin 50 mg/ml 5% 1 vial, diencerkan dengan aquabides Diambil 4cc sediaan oksitetrasiklin + 6cc aquabides, didapatkan dalam 10cc mengandung 2% oksitetrasiklin. Diambil 0,3 cc dengan spuit 1 cc tuberkulin untuk diinjeksikan intralesi pada *festoons*. Tindakan pengenceran dilakukan di ruangan substeril. Panjang dan tinggi *festoons* yang mengalami perbaikan yang diukur dengan metode AutoCAD, dimana ukuran *festoons* berkurang baik panjang ataupun tinggi *festoons* lebih sama dengan 1 mm.¹⁰

HASIL

Sampel penelitian ini adalah penderita dengan keluhan *festoons* pada kelopak mata bawah dengan usia > 35 tahun, terdapat 34 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah di follow up, terdapat 2 sampel yang memenuhi kriteria drop out.

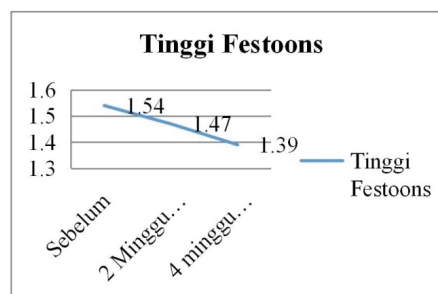
Karakteristik subjek penelitian diperlihatkan pada tabel 1. Berdasarkan umur, rerata umur penderita dengan keluhan *festoons* kelopak mata bawah adalah $58,38 \pm 8,58$ tahun dengan rentang umur 41 sampai 69 tahun. Jumlah subyek berdasarkan jenis kelamin hampir sama banyak dimana subyek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 18 orang (56,2%) dan perempuan sebanyak 14 orang (43,8%).

Mayoritas penderita dengan keluhan *festoons* pada kelopak mata bawah bekerja di luar gedung (56,2%), hanya 6 orang (18,8%) yang bekerja dalam gedung dan 8 orang (25%) adalah ibu rumah tangga. Sebanyak 18 orang (56,2%) subyek merokok dan 14 orang (43,8%) tidak merokok.

Tinggi *festoons* diperiksa sebelum, 2 minggu dan 4 minggu sesudah pemberian oksitetrasiklin 2%. Dengan uji normalitas *Saphiro wilk* didapatkan probabilitas masing-masing variabel > 0,05 yang berarti data terdistribusi normal ($p > 0,05$), karena distribusi data normal sehingga untuk melihat perbedaan tinggi *festoons* sebelum dan sesudah injeksi intralesi digunakan *Paired T Test* (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	N=32
Umur, tahun, rerata \pm simpangan baku (Min-Max)	58,38 \pm 8,58 (41-69)
Umur	n (%)
35-45 Tahun	2 (6,2%)
45-60 Tahun	12 (37,5%)
>60 Tahun	18 (56,2%)
Jenis Kelamin	n (%)
Laki-laki	18 (56,2%)
Perempuan	14 (43,8%)



Gambar 1. Grafik Tinggi *Festoons* Sebelum dan Sesudah Pemberian Oksitetrasiklin 2 %.

Dari tabel 2 didapatkan perbedaan tinggi *festoons* sebelum dan 2 minggu sesudah injeksi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan tinggi *festoons* sebesar 0,074 cm dan didapatkan 29 sampel mengalami penurunan tinggi *festoons*. Selain itu didapatkan hasil terdapat perbedaan tinggi *festoons* 2 minggu dan 4 minggu sesudah injeksi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan tinggi *festoons* sebesar 0,068 cm dan dari 32 sampel sebanyak 28 sampel mengalami penurunan tinggi *festoons*. Kemudian dari analisis statistik didapatkan perbedaan tinggi *festoons* sebelum dan 4 minggu sesudah injeksi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan tinggi *festoons* sebesar 0,142 cm.

Tabel 2. Efektivitas Pemberian Oksitetrasiklin 2% terhadap Tinggi *Festoons*

Variabel	Tinggi <i>Festoons</i> (cm)	Perubahan (cm)	P value *	
Sebelum - 2 Minggu Sesudah	1,54 \pm 0,45	1,47 \pm 0,47	0,074 \pm 0,05	0,000
2 Minggu - 4 Minggu Sesudah	1,47 \pm 0,47	1,39 \pm 0,45	0,068 \pm 0,05	0,000
Sebelum - 4 Minggu Sesudah	1,54 \pm 0,45	1,39 \pm 0,45	0,142 \pm 0,04	0,000

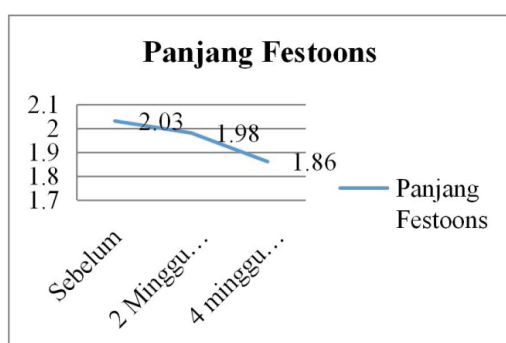
Dari grafik 1 dapat disimpulkan penurunan tinggi festoons semakin meningkat seiring dengan lamanya waktu follow up setelah injeksi intralesi.

Selain tinggi festoons, panjang festoons juga diperiksa sebelum, 2 minggu dan 4 minggu sesudah injeksi intralesi oksitetrasiklin 2%, untuk melihat perbedaan panjang festoons sebelum dan sesudah perlakuan digunakan uji Wilcoxon (Tabel 3).

Dari uji tabel didapatkan perbedaan panjang festoons sebelum dan 2 minggu sesudah injeksi intralesi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan panjang festoons sebesar 0,053 cm dan 15 sampel mengalami penurunan panjang festoons. Didapatkan perbedaan panjang festoons 2 minggu dan 4 minggu sesudah injeksi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan panjang festoons sebesar 0,119 cm dan dari 32 sampel sebanyak 31 sampel mengalami penurunan panjang *festoons*. Kemudian dari analisis statistik didapatkan perbedaan panjang festoons sebelum dan 4 minggu sesudah injeksi ($p = 0,000$) dimana terdapat penurunan panjang festoons sebesar 0,172 cm. Dari grafik di atas dapat disimpulkan penurunan panjang *festoons* semakin meningkat seiring lamanya waktu *follow up*.

Tabel 3. Efektivitas Pemberian Oksitetrasiklin 2% terhadap Panjang Festoons

Variabel	Panjang Festoons (cm)		Perubahan (cm)	P value *
Sebelum - 2 Minggu Sesudah	2,03±	1,98±	0,053±	0,000
	0,31	0,32	0,06	
2 Minggu - 4 Minggu Sesudah	1,98±	1,86±	1,119±	0,000
	0,32	0,32	0,05	
Sebelum - 4 Minggu Sesudah	2,03±	1,86±	0,172±	0,000
	0,31	0,32	0,06	



Gambar 2. Panjang *Festoons* Sebelum dan Sesudah Pemberian Oksitetrasiklin 2%

DISKUSI

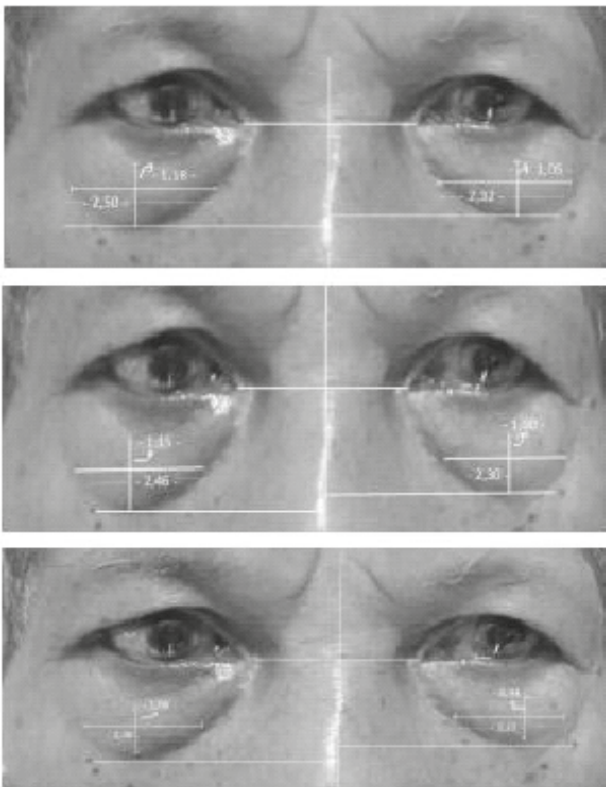
Pada penelitian ini rerata umur penderita dengan keluhan festoons pada kelopak mata bawah adalah $58,38 \pm 8,58$ tahun dengan rentang umur 41 sampai 69 tahun dimana kelompok umur terbanyak adalah > 60 tahun. *Festoons* kelopak mata dapat muncul sedikit pada usia muda, tapi akan meningkat keparahannya dengan berjalannya waktu dan umumnya terkait dengan penuaan. Seiring dengan waktu, proses penuaan dari daerah periorbita ditandai dengan pelemahan atau atrofi sruktur jaringan ikat, otot dan kulit sehingga terjadi perubahan.¹⁻⁵

Proporsi jenis kelamin pada penelitian ini hampir sama banyak dimana perbandingan laki-laki dan wanita sebesar 5 : 4, hal ini berbeda dengan penelitian oleh Jullian dkk, dimana perbandingan laki-laki dan wanita 1 : 10. Sedangkan pada porposisi usia lebih banyak pada usia > 60 tahun.² Pada penelitian ini dimana mayoritas penderita festoons pada kelopak mata bawah bekerja di lapangan dan memiliki kebiasaan merokok. Adanya paparan sinar matahari yang lebih sering dan zat kimia dari asap rokok membuat elastisitas otot dan kulit berkurang.^{1,4,7}

Secara umum, hasil penelitian ini menunjukkan penurunan tinggi festoons dan panjang festoons sebelum injeksi dan 2 minggu serta 4 minggu setelah injeksi intralesi oksitetrasiklin 2%. Dari analisis statistik didapatkan hasil terdapat perbedaan tinggi dan panjang festoons sebelum dan 2 minggu sesudah injeksi dengan penurunan tinggi festoons sebesar 0,074 cm dan penurunan panjang festoons sebesar 0,053 selain itu terdapat perbedaan tinggi dan panjang festoons sebelum dan 4 minggu sesudah injeksi dengan penurunan tinggi festoons sebesar 0,142 cm dan penurunan panjang festoons sebesar 0,172. Dapat dilihat semakin bertambah waktu terapi dengan injeksi intralesi oksitetrasiklin 2% maka semakin besar penurunan tinggi dan panjang festoons (Gambar 1).

Berdasarkan umur tidak didapatkan perbedaan tinggi dan panjang festoons antara kelompok usia ≤ 60 tahun dan > 60 tahun. Hal ini disebabkan persentasi responden dengan usia ≤ 60 tahun dan > 60 tahun hampir sama banyak (7:9).

Berdasarkan riwayat merokok, perubahan tinggi festoons sebelum dan 4 minggu sesudah terapi pada kelompok merokok lebih kecil dibandingkan kelompok tidak merokok namun tidak terdapat perbedaan panjang festoons yang merokok dan tidak merokok setelah 4 minggu injeksi oksitetrasiklin 2%. Berdasarkan data di atas usia, pekerjaan luar gedung maupun riwayat merokok tidak mempengaruhi penurunan panjang festoons setelah 4 minggu injeksi oksitetrasiklin 2% namun pekerjaan luar gedung dan riwayat merokok menunjukkan persentase penurunan tinggi festoons yang lebih kecil dibandingkan yang pekerjaan dalam gedung dan tidak merokok.



Gambar 3. Foto pasien perbandingan tinggi dan panjang festoons : A. sebelum injeksi, B. Kontrol 2 minggu dan C. Kontrol 4 minggu

Pada penelitian ini setelah dilakukan injeksi oksitetrasiklin intralesi 2% tidak terdapat efek samping obat, seperti eritema, infeksi ataupun granuloma selama evaluasi 4 minggu, dimana pada penelitian ini setelah dilakukan injeksi diberikan salep mata kloramfenikol pada darah injeksi. Responden hanya merasakan nyeri

saat dilakukan skin test dan saat injeksi intralesi festoons. Hal ini sama dengan penelitian Julian dkk, dimana tidak didapatkan efek samping obat setelah dilakukan injeksi intralesi.²

KESIMPULAN

Pada penelitian ini pada tinggi festoons sebelum dan 2 minggu sesudah injeksi terjadi penurunan sebesar 0,074 cm, serta panjang festoons sebelum dan 2 minggu sesudah injeksi dengan penurunan sebesar 0,053 cm. Terdapat juga pada tinggi festoons sebelum dan 4 minggu sesudah injeksi terjadi penurunan sebesar 0,142 cm, serta panjang festoons sebelum dan 4 minggu sesudah injeksi dengan penurunan sebesar 0,172 cm.

Injeksi intralesi oksitetrasiklin 2% efektif untuk pengobatan festoons pada kelopak mata bawah penderita festoons di Palembang, Sumatera Selatan. Penelitian ini cukup aman dan murah biaya untuk terapi festoons kelopak mata bawah.

REFERENSI

1. Andrew Jacono, MD Chief, Section of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, The North Shore University Hospital at Manhasset; Updated: Aug 13, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1282338-overview#showall>
2. Julian D. Perry, M.D.*, Viraj J. Mehta, M.D., M.B.A.†, and Bryan R. Costin, M.D. Intralesional Tetracycline Injection for Treatment of Lower Eyelid Festoons: A Preliminary Report. *New York. Ophthal Plast Reconstr Surg*, Vol. 31, No. 1, 2015.
3. Pessa JE, Garza JR. The malar septum: the anatomic basis of malar mounds and malar edema. *Aesthet Surg J* 1997;17:11–7.
4. Furnas DW. Festoons, mounds, and bags of the eyelids and cheek. *Clin Plast Surg* 1993;20:367–85.
5. Brett S. Kotlus, MD, and Robert Schwarcz, MD. Malar Festoons: Anatomy and Treatment Strategies. *The American Journal of Cosmetic Surgery* Vol. 27, No. 1, 2010
6. Hoening JF, Knutti D, de la Fuente A. Vertical subperiosteal midface lift for treatment of malar festoons. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:522–9.
7. Goldberg RA, McCann JD, Fiaschetti D, et al. What causes eyelid bags? Analysis of 114 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1395–402; discussion 1403–4.
8. Weber, P. J., Wulc, A. E., Moody, B. R., Dryden, R. M., and Foster, J. A. Electrosurgical modification of orbicularis oculi hypertrophy. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 16: 407, 2000.
9. Stephen W. Perkins and Paul K. Holden. *Transcutaneous Lower Eyelid Blepharoplasty*. In *Master Techniques in Blepharoplasty and Periorbital Rejuvenation*. Springer New York. 2006.
10. Anonim, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Gayabaru, Jakarta

11. Griffin MO, Ceballos G, Villarreal FJ. Tetracycline compounds with non-antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2011;63:102–7.
12. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998;12:12–26.
13. Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW, et al. Mechanism of tetracycline-hydrochloride-induced pleurodesis. tetracyclinehydrochloride-stimulated mesothelial cells produce a growth-factorlike activity for fibroblasts. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1009–13.
14. Allen N and Raul F. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *American Academy of Dermatology*.2006.
15. George C, Brian H, Benneth L and David W. *Clinical pharmacology basic principles in Therapeutics* 4ed. 2004.
16. AutoCAD. Wikipedia. Mei 2016. Available from : <http://id.wikipedia.org/wiki/AutoCAD>