



RSUP Dr. KARIADI
❤️ Sababat Menuju Sehat

BUKU REFERENSI

PERANAN PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT) DI BIDANG DERMATOLOGI

Editor :

Dr. Holy Ametati, Sp. KK, FINSDV, FAADV
Dr. Diah Adriani Malik, Sp. KK (K), FINSDV, FAADV
Dr. Buwono Puruhito, Sp. KK, FINSDV
DR. dr. H Puguh Riyanto, Sp. KK (K), FINSDV, FAADV
Dr. Theresia Indri Indrawati Setiadi

Penerbit :

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

BUKU REFERENSI

PERANAN *PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)* DI BIDANG DERMATOLOGI

Editor:

DR.dr.H Puguh Riyanto, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK(K), FINSVD, FAADV

Dr.Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

Dr. Buwono Puruhito, Sp.KK, FINSDV

Dr. Theresia Indri Indrawati Setiadi

Penerbit :

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

BUKU REFERENSI

PERANAN *PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)*

DI BIDANG DERMATOLOGI

Editor :

DR.dr.H Puguh Riyanto, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

Dr.Holy Ametati, Sp.KK, FINSDV, FAADV

Dr. Buwono Puruhito, Sp.KK, FINSDV

Dr. Theresia Indri Indrawati Setiadi

Uk. ...

ISBN: ...

Cetakan pertama: ...

Diterbitkan oleh:

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Peranan *Photodynamic Therapy* (PDT) di Bidang Dermatologi.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai penggunaan modalitas PDT di bidang dermatologi. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku referensi ini.

Besar harapan kami bahwa buku referensi ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku referensi ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

Halaman Judul	ii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	v
Daftar Singkatan	vii
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	ix
Pendahuluan	
Latar Belakang	1
Tinjauan Pustaka	
<i>Photodynamic Therapy (PDT)</i>	
Definisi PDT.....	2
Elemen-elemen PDT	2
Oksigen	3
Fotosensitizer	3
Sumber Cahaya dan Dosimetri	7
Mekanisme kerja PDT	17
Klasifikasi PDT	20
Prosedur Pelaksanaan PDT di Bidang Dermatologi	22
Kontraindikasi PDT	27
Efek Samping PDT	27
Penggunaan PDT di Bidang Dermatologi	27
Penggunaan PDT untuk Indikasi Onkologi	28
Penggunaan PDT pada Keratosis Aktinik	29
Penggunaan PDT pada Penyakit Bowen	31
Penggunaan PDT pada KSB	34
Penggunaan PDT pada Keilitis Aktinik	38
Penggunaan PDT pada Sindroma KSB Nevoid	39
Penggunaan PDT pada Keratoakantoma	45
Penggunaan PDT pada Sarkoma Kaposi	47

Penggunaan PDT pada CTCL	48
Penggunaan PDT untuk Indikasi Non-onkologi (<i>Off-label</i>)	
Penggunaan PDT pada Penyakit Inflamasi	49
Skleroderma Lokal	49
Psoriasis	50
Penggunaan PDT pada Penyakit Infeksi	50
Human Papilloma Virus (HPV)	50
Infeksi Bakteri	53
Onikomikosis	54
Penggunaan PDT pada Akne Vulgaris	55
Penggunaan PDT pada Rosacea	57
Penggunaan PDT sebagai Fotorejuvenasi	58
Daftar Pustaka	66

DAFTAR SINGKATAN

5-FU	: <i>5-fluorouracil</i>
AHA	: Asam hidroksi- α
ALA	: <i>Aminolevulinic acid</i>
CR	: <i>Complete response</i>
CSCR	: <i>Central serous chorioretinopathy</i>
CTCL	: <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>
CW	: <i>Continue wave</i>
DL-PDT	: <i>Daylight-PDT</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
FDA	: <i>US Food and Drug Administration</i>
FEP	: <i>Fibroepithelioma of Pinkus</i>
He-ALA	: <i>Hexil ether- ALA</i>
HHV	: Human herpes virus
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
Hp	: Hematoporfirin
HpD	: <i>Hematoporphyrin derivate</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
ICG	: <i>Indocyanine green</i>
IL	: Interleukin
I-PDT	: <i>Interstitial-PDT</i>
IPL	: <i>Intense pulsed light</i>
KA	: Kondiloma akuminata
KSB	: Karsinoma Sel Basal
KSS	: Karsinoma Sel Skuamosa
LD50	: <i>Lethal dose 50</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LED	: <i>Light emitting diode</i>
LSO	: <i>Laser safety officer</i>
MAL	: <i>Methyl aminolevulinic</i>

MF	: <i>Mycosis fungoides</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>Messenger-RNA</i>
m-THPC	: <i>Meta-tetrahydroxy-phenylchlorin</i>
PDL	: <i>Pulse dye lasers</i>
PDT	: <i>Photodynamic therapy</i>
PPIX	: <i>Protoporphyrin IX</i>
PUVA	: Psoralen UVA
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SLE	: <i>Systemic lupus erythematosus</i>
SS	: <i>Sindroma Sezary</i>
TCA	: <i>Trichloroacetic acid</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
UV	: Ultraviolet

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Jenis-jenis Fotosensitizer dan Penggunaannya	7
Tabel 2.	Kelebihan dan Kekurangan Macam-macam Sumber Cahaya pada PDT	16
Tabel 3.	Indikasi Terkini dari PDT	28
Tabel 4.	Penatalaksanaan Penyakit Bowen	33
Tabel 5.	Hasil akhir terapi PDTtopikal pada KSB pada suatu penelitian acak terkontrol	37
Tabel 6.	Hasil Penelitian Terkontrol menggunakan PDT sebagai Terapi <i>Photoaging</i>	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kurva Absorpsi Protoporphyrin (Pp) IX dengan Maksima Absorpsi Cahaya Tampak pada Panjang Gelombang 410, 504, 538, 576, dan 635 nm. Dalam gambar diilustrasikan Panjang Gelombang yang bertumpangtindih dari PDL Tipikal, IPL, dan perangkat sinar biru	8
Gambar 2.	Contoh IPL: Lumenis One (Lumeni, Amerika Serikat)	9
Gambar 3.	Contoh IPL: Sciton BBL (Sciton, Amerika Serikat)	10
Gambar 4.	Sumber Sinar Biru ClearLight (CureLight, Israel)	11
Gambar 5.	Sumber Sinar Biru Blu-U (Dusa Pharmaceutical, Amerika Serikat)	11
Gambar 6.	Sumber Sinar Biru ICure (CureLight, Israel)	11
Gambar 7.	Skema Mekanisme Kerja <i>Photodynamic therapy</i> (PDT) ...	18
Gambar 8.	A. Plak besar pada penyakit Bowen di tungkai, B. Penyakit Bowen pada kuku mengakibatkan onikolisis, C. Gambaran khas histopatologis berupa epidermis atipik seluruh lapisan dengan kehilangan arsitektur bertingkat-tingkat disertai keterlibatan struktur adneksa.....	32
Gambar 9.	KSB noduler berupa papul atau nodul translusen disertai telangiaktasis, mungkin ulserasi	34
Gambar 10.	KSB berpigmen menunjukkan papul hiperpigmentasi translusen	35
Gambar 11.	KSB superfisial berupa bercak eritema dengan batas tegas	35
Gambar 12.	KSB morpheiform berupa gambar seperti skar berwarna putih keabuan	36
Gambar 13.	Efek PDT topikal pada KSB superfisial	37
Gambar 14.	Pasien dengan plak putih berskuama pada keilitis aktinik di bibir bawah, A. sebelum terapi, B. 3 bulan setelah ALA PDT – sinar merah	38
Gambar 15.	A. Papul dan plak hitam multipel pada kepala, B. Gambaran histopatologidengan pewarnaan HE di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x, menunjukkan sejumlah pulau sel basaloid berbatas tegas di antara epithelial normal dan berdekatan tanpa ada tanda invasi, serta papilla dermis. Sarang sel tumor dikelilingi stroma fibrosa tipis dengan infiltrate limfosit dan pembuluh darah berdinding tipis, C. Lesi di kepala menunjukkan perbaikan	41
Gambar 16.	A. Lesi KSB nevoid pada badan, B. Perbaikan lesi setelah terapi dengan bedah eksisi	42

Gambar 17. KSB pada wanita 47 tahun, A-D. Sebelum terapi, E-H. Setelah terapi dengan ALA-PDT sinar biru 2x sesi ganda	44
Gambar 18. Manifestasi klinis tipikal pada keratoakantoma di dahi berupa nodul simetris berbatas tegas dengan bagian tengah terdapat cekungan berisi tumpukan keratin (horn)	45
Gambar 19. Gambaran histopatologis dengan pewarnaan HE, perbesaran 25x, keratoakantoma berupa lesi yang berkembang penuh dengan inti keratin dikelilingi proliferasi epitel skuamosa yang berdiferensiasi baik. Gambar kanan atas pada perbesaran 400x menunjukkan infiltrate inflamasi yang terdiri dari limfosit, eosinofil, dan neutrophil	46
Gambar 20. a-b. Gambaran mikroskopik sebelum terapi, a. Susunan sel klasik berbentuk kumparan dengan celah berisi sel darah merah, c-d. Keseluruhan tumor rekuren, e-f. Gambaran mikroskopis setelah terapi: tumor derajat 5 berdasarkan system klasifikasi Miller-Payne, g-h. Tungkai setelah terapi: penurunan edema di area tumor, penurunan ukuran tumor dan perbaikan permukaan menjadi lebih halus	48
Gambar 21. Kondiloma akuminata (KA) sebelum dan 1 bulan sesudah terapi, A. Kondiloma akuminata (KA) pada vulva dan perivulva, B. Resolusi lengkap, C. KA pada permukaan dalam labius minor kiri, D. Resolusi lengkap, E. KA tunggal di batang penis, F. Resolusi lengkap, G. KA pada meatus uretra eksterna, H. Resolusi lengkap	52
Gambar 22. Kutil virus rekalsitran pada bibir bawah, a. Sebelum terapi, b. 3 bulan setelah 2 sesi ALA-PDT	53
Gambar 23. Pasien onikomikosis a. sebelum terapi, b. 18 bulan paska terapi	54
Gambar 24. Onikomikosis di kaki kanan, A. Sebelum terapi, bercak putih pada permukaan kuku 1-3 tanpa perubahan lain, B. Setelah 5-ALA-PDT, lesi pada kuku pertama membaik, tidak ada dermatofita yang ditemukan pada kerokan kuku dengan KOH ataupun kultur. Kuku ke-2 dan 3 yang diperlakukan sebagai control (kuku ke-2 hanya dioles ALA, kuku ke-3 hanya diiradiasi), tidak menunjukkan perbaikan klinis	55
Gambar 25. Perbaikan akne inflamatoris dengan PDT tunggal, a. Kondisi awal, b. 10 minggu paska PDT, c. Akne Kembali muncul di minggu ke-20, tetapi kemudian mencapai remisi jangka panjang setelah PDT multiple, d. Kondisi awal, e. 2 minggu paska PDT (reaksi iritasi terhadap Sebutape pada lengan kanan), f. 20 minggu paska PDT	56

Gambar 26.	Ekskresi sebum ditekan dengan PDT tunggal, kemudian berangsur membaik, A. Kondisi awal, B. 2 minggu paska PDT, C. 10 minggu paska PDT, D. 20 minggu paska PDT.	56
Gambar 27.	Ekskresi sebum tetap berkurang setelah 20 minggu paska PDT multiple	57
Gambar 28.	Kekambuhan rosasea papulopustular pada kulit kepala, 2 minggu setelah ALA-PDT pada pasien dengan keratosis aktinik	58
Gambar 29.	Gambaran klinis hasil PDT pada rejuvenasi kulit. a. Pasien Wanita 59 tahun sebelum PDT, b. 1 hari setelah PDT, setelah 150 menit inkubasi ALA (Levulan) dan iradiasi IPL seluruh wajah (30 J/cm ² , 2 fase) dan iluminasi dengan sinar biru, c. Hasil akhir yang dipantau pada bulan ke-3 setelah PDT, permukaan kulit jelas lebih lembut dan kerutan berkurang signifikan	59
Gambar 30.	Foto klinis pasien a. sebelum terapi, b. setelah terapi dengan DL-PDT	60
Gambar 31.	a dan c. Sebelum terapi, b dan d. 1 minggu setelah sesi tunggal 5-ALA-IPL-PDT	61

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Penemuan ilmiah dan kemajuan teknologi di lapangan terkait terapi dengan sinar telah menarik minat banyak pihak, salah satunya kemunculan terapi fotodinamik, yang merupakan metode yang modern, noninvasif, dan berkembang pesat untuk mendiagnosis dan mengobati berbagai penyakit.¹⁻⁴ *Photodynamic therapy* (PDT) merupakan jenis terapi cahaya khusus berdasarkan aksi gabungan dari tiga elemen utama yaitu fotosensitizer, sumber sinar, dan molekul oksigen, yang bertujuan untuk menghancurkan target yang diinginkan secara selektif, sehingga meminimalkan kerusakan jaringan normal.⁵⁻⁸

Secara umum, reaksi fotodinamik meliputi eksitasi fotosensitizer (biasanya porfirin) oleh cahaya tampak dengan adanya oksigen, menghasilkan generasi *reactive oxygen species* (ROS), terutama oksigen singlet. Spesies oksigen reaktif ini memediasi efek seluler dan vaskular, tergantung pada lokasi fotosensitizer di jaringan, serta menghasilkan efek sitotoksik baik secara langsung maupun tidak langsung pada sel target.⁹

Oleh karena selektivitasnya, PDT merupakan pendekatan terapeutik yang menjanjikan untuk berbagai jenis kanker dan penyakit non-onkologis, berperan dalam penyembuhan luka dan juga inaktivasi patogen.^{3,4,10} Masing-masing metode PDT memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing tergantung pada setiap penyakit yang ditangani. Pendekatan yang relatif baru adalah perawatan untuk penuaan kulit yang dikenal dengan *photochemorejuvenation*.¹¹ Berdasarkan interaksi yang menguntungkan antara cahaya, fotosensitizer, dan oksigen, PDT telah mendapatkan popularitas di antara berbagai jenis terapi. Hasil kosmetik yang lebih baik, gangguan fungsional minimal, toleransi pasien yang baik, tanpa gangguan kesuburan, dan minimalisasi toksisitas sistemik adalah keuntungan PDT utama yang membuat metode ini lebih menjanjikan daripada strategi pengobatan klasik seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan.^{2,5,11}

TINJAUAN PUSTAKA

Photodynamic Therapy (PDT)

Sejarah dan Definisi PDT

Terapi PDT ditemukan pada awal abad ke-20 oleh Oscar Raab, seorang mahasiswa kedokteran yang bekerja dengan Prof. Hermann von Tappeiner. Raab mengamati bahwa *Paramecium caudatum* (suatu alga) tidak terpengaruh oleh paparan akridin jingga atau sumber cahaya, akan tetapi mati 2 jam setelah terpapar akridin jingga dan sumber cahaya secara bersamaan. Akridin jingga merupakan fotosensitizer sehingga menghasilkan reaksi fotosensitasi pada alga saat terpapar sumber cahaya.^{12,13} Von Tappeiner dan Jodblauer adalah orang pertama yang menciptakan istilah “reaksi fotodinamik” pada tahun 1904, setelah melaporkan hasil penelitiannya dimana terjadi reaksi konsumsi oksigen pada protozoa setelah diberikan pewarna aniline yang diaplikasikan dengan fluoresensi. Tahun 1905, Von Tappeiner dan Jesionek melaporkan penelitiannya dengan eosin 5% topikal yang digunakan sebagai fotosensitizer dengan lampu artifisial berhasil mengatasi kanker kulit nonmelanoma, lupus vulgaris, dan kondiloma akuminata pada manusia, dan hasil penelitian tersebut menjadi dasar penelitian selanjutnya terkait penggunaan PDT pada bidang dermatologi.¹² Meskipun dikenal sejak awal 1900, aplikasi klinis PDT relatif baru, karena mulai digunakan secara luas hanya setelah tahun 1970-an.¹² *Photodynamic therapy (PDT)* adalah jenis terapi cahaya khusus berdasarkan aksi gabungan dari tiga elemen utama yaitu fotosensitizer, sumber cahaya, dan molekul oksigen, yang bertujuan untuk menghancurkan target yang diinginkan secara selektif, sehingga meminimalkan kerusakan jaringan normal.^{5–8}. Oleh karena itu, PDT merupakan metode yang modern, noninvasif, dan berkembang pesat untuk mendiagnosis dan mengobati berbagai penyakit.

Elemen-elemen PDT

Secara umum, reaksi fotodinamik meliputi eksitasi fotosensitizer (biasanya porfirin) oleh cahaya tampak dengan adanya oksigen, menghasilkan generasi ROS, terutama oksigen singlet.⁹

Oksigen

Efek terapi dari PDT bergantung pada konsentrasi molekul oksigen dalam jaringan target. Ketika oksigen tidak terdapat pada sistem atau kurang dari 2%, sel akan resisten terhadap PDT. Reaksi sitotoksik pada PDT terjadi melalui reaksi fotooksidatif yang terdiri dari 2 jalur reaksi mayor yang terbuka pada sensitizer tereksitasi. Fotooksidasi tipe I melibatkan reaksi langsung sensitizer tereksitasi dengan substrat melalui mekanisme yang melibatkan transfer hidrogen atau elektron untuk menghasilkan radikal transien yang selanjutnya bereaksi dengan oksigen. Dalam reaksi fotooksidatif tipe II, transfer energi terjadi dari keadaan triplet tereksitasi dari sensitizer ke molekul oksigen untuk menghasilkan oksigen singlet, yang selanjutnya dapat bereaksi dengan substrat yang rentan terhadap oksidasi. Meski jarang terjadi, transfer elektron dari sensitizer menghasilkan radikal superokida melalui aktivasi sistem *hipoxanthin/xanthin oksidase* melalui katabolisme kerusakan fosfat energi tinggi mitokondria dan konversi protease yang bergantung pada kalsium dari xantin dehidrogenase menjadi *xantin oxidase*.⁹

Fotosensitizer

Salah satu komponen penting dari PDT, selain cahaya dan oksigen, adalah adanya fotosensitizer,³ seperti *hematoporphyrin derivate* (HpD), *photofrin*, *indocyanine green* (ICG), metilen biru, Rose Bengal, curcumin, thiopenes, *5-aminolevulinic acid* (ALA), *methyl aminolevulinate* (MAL), hexvix, *meta-tetrahydroxy-phenylchlorin* (m-THPC), *lutetium texaphyrin*, verteporfin, dan talaporfin sodium. Sifat intrinsik zat ini menentukan efisiensi terapeutiknya karena dapat menyerap cahaya.^{13,14}

Fotosensitizer yang ideal untuk PDT dalam dermatologi harus memenuhi kriteria berikut ini:^{3,11}

1. Kemurnian kimia tingkat tinggi
2. Stabil di suhu ruangan
3. Hasil kuantum singlet-oksigen yang tinggi
4. Penyerapan cahaya yang signifikan pada panjang gelombang yang menembus kulit cukup dalam (absorpsi maksimal cahaya harus pada panjang gelombang

600-800 nm, di atas 800 nm tidak menghasilkan cukup energi untuk menstimulasi oksigen menghasilkan ROS)

5. Absorpsi minimum pada panjang gelombang 400-600 nm, mencegah fotosensitivitas berlebihan yang mungkin dihasilkan sinar matahari
6. Selektivitas jaringan yang tinggi (efek fotosensitif hanya terjadi pada panjang gelombang spesifik)
7. Kemanjuran setelah aplikasi topikal
8. Sitotoksitas minimal dalam gelap
9. Mudah larut dalam jaringan tubuh
10. Tidak mahal, disintesis dengan mudah, dan memiliki availabilitas yang mudah

Fotosensitizer generasi pertama diperkenalkan pada tahun 1970 sebagai terapi berskala komersil oleh dr. Thomas Dougherty dkk., yang menguji campuran porfirin larut air, yaitu HpD, yang telah dimurnikan dengan modifikasi kimiawi dari porfirin pertama yaitu hematoporfirin (Hp). Dibandingkan dengan Hp, HpD menunjukkan selektivitas jaringan yang lebih baik dan memiliki potensi fotosensitivitas lebih rendah pada kulit. Natrium porfimer (Photofrin), campuran beberapa eter dan ester HpD yang diberikan secara sistemik, memiliki selektivitas yang rendah untuk tumor kulit dan menyebabkan fotosensitifitas yang tahan lama, akibatnya, senyawa ini tidak ideal untuk penggunaan dermatologis. Kerugian dari fotosensitizer generasi pertama menginisiasi penelitian untuk menemukan generasi ke-2.^{15,16}

Pada tahun 1980, munculah berbagai penelitian mengenai fotosensitizer generasi selanjutnya, dimana yang termasuk generasi kedua adalah HpD dan fotosensitizer sintetik seperti asam 5-ALA, derivat benzoporfirin, teksafirin, derivat tiopurin, klorin, begitu pula dengan analog bakteriolorin dan ptalosianin.^{15,16} Kegunaan 5-ALA, zat antara dalam biosintesis heme atau metil esternya (MAL), mengarah pada sintesis fotosensitisasi protoporfirin IX di jaringan target. Aminolevulinic acid (ALA) merupakan bakal obat yang akan menjadi fotosensitizer aktif hanya jika mengalami transformasi menjadi protoporfirin, sehingga dapat digunakan baik secara topikal maupun oral.¹⁷ Dalam hal ini, konsentrasi fotosensitizer tergantung pada status metabolisme jaringan yang sakit

dengan fotosensitisasi terbesar pada jaringan prakanker atau ganas. *US Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui ALA dalam kombinasi dengan cahaya biru, ALA dalam kombinasi dengan cahaya merah, dan MAL dalam kombinasi dengan cahaya merah sebagai pengobatan keratosis aktinik. Di Eropa, Selandia Baru, Australia, dan Amerika Selatan, ALA dan MAL juga telah didaftarkan untuk KSB superfisial dan nodular, dan MAL juga untuk penyakit Bowen.¹¹ Kerugian dari fotosensitizer generasi kedua adalah sifat tidak larut dalam airnya yang membatasi penggunaan secara intravena sehingga dilakukan penelitian lanjutan untuk mencari generasi berikutnya.³

Keberadaan fotosensitizer generasi ke-3 didasari oleh sintesis substansi dengan afinitas tinggi terhadap jaringan tumor, yang mengurangi risiko kerusakan jaringan di sekitarnya yang sehat. Oleh karena itu, dibuatlah berbagai modifikasi yaitu:¹⁸

1. Kombinasi fotosensitizer generasi ke-2 dengan molekul yang berfokus pada reseptor target
2. Kombinasi fotosensitizer dengan *low density lipoprotein* (LDL), dengan dasar bahwa sel tumor yang berproliferasi memerlukan lebih banyak kolesterol untuk pembentukan dinding sel
3. Konjugasi fotosensitizer dengan antibodi monoklonal spesifik terhadap antigen sel kanker
4. Penggunaan marker permukaan tumor seperti reseptor faktor pertumbuhan, reseptor transferrin atau hormon (misalnya, insulin)

Metode modifikasi tersebut memungkinkan fotosensitizer bekerja dengan lebih selektif dan juga mengurangi dosis yang diperlukan untuk mencapai efek terapi yang diharapkan.¹⁹

Kebanyakan fotosensitizer menghasilkan oksigen singlet dengan hasil kuantum antara 5% dan 20%. Hasil kuantum yang tinggi berarti lebih sedikit sensitizer yang diperlukan dalam jaringan target untuk menginduksi efek PDT yang cukup. Penyerapan cahaya dari sensitizer maksimal saat ini berada dalam kisaran yang terlihat (400-700 nm). Dalam kisaran ini, penetrasi cahaya dalam jaringan hanya sampai 3 mm, membatasi PDT pada tumor superfisial kecuali jika

menggunakan perambatan cahaya interstisial. Selektivitas tinggi untuk akumulasi sensitizer dalam jaringan target diperlukan untuk menghindari kerusakan jaringan normal di sekitarnya, dan hal ini sangat penting ketika digunakan untuk area yang lebih luas misalnya keratosis aktinik. Fotosensitizer ALA dan MAL menunjukkan selektivitas yang cukup tinggi setelah aplikasi topikal, dengan rasio induksi porfirin pada tumor kulit terhadap jaringan sekitarnya lebih tinggi dari 10:1 yang mungkin disebabkan oleh kombinasi peningkatan penetrasi ALA MAL melalui stratum korneum abnormal dan metabolisme yang berubah dan akumulasi dalam sel prekanker atau ganas.²⁰ Tabel 1 berikut ini menjabarkan berbagai contoh fotosensitizer yang digunakan dalam PDT.

Tabel 1. Jenis-jenis Fotosensitizer dan Penggunaannya¹

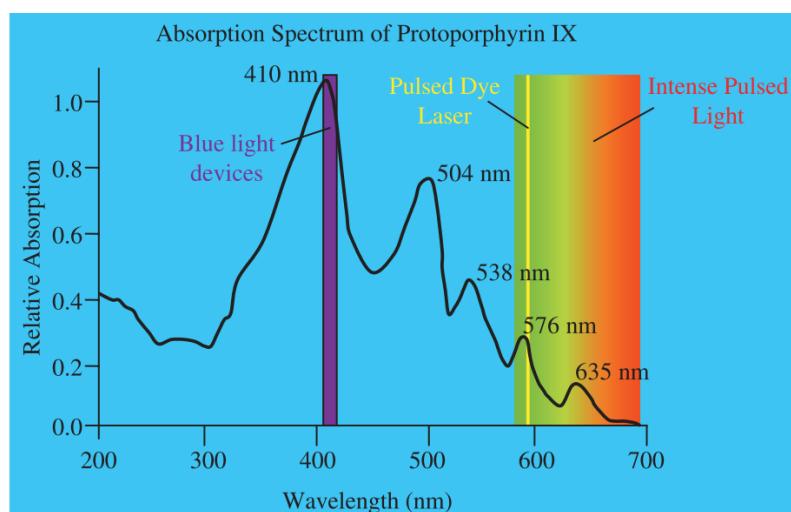
Fotosensitizer	Spektrum Absorpsi	Status Perijinan	Potensi Aplikasi
Potofrin (sodium porfimer)	-630 nm	Disetujui FDA (untuk terapi keganasan)	Terapi radiasi sebagai terapi paliatif KSS di sistem pernafasan, perncernaan, kepala dan leher, serta metastasis kulit dari kanker payudara
<i>Indocyanine green</i> (ICG)	Mendekati <i>infrared</i> (> 800 nm)	Disetujui FDA untuk alat diagnostic di bidang kardiologi, hepatologi, oftalmologi, pembedahan kanker yang dipandu fluoresen	PDT topikal melanoma, periodontitis kronis
<i>Methylene blue</i>	600-665 nm	Disetujui di Kanada (untuk penyakit periodontal dan dekolonisasi <i>S. aureus</i> di hidung)	Aktivitas fotoantimikroba terhadap jamur berfilamen dan ragi, untuk karies gigi dan KSB
Rose bengal	500-550 nm		Karies gigi
Kurkumin	300-500 nm	Belum disetujui	Infeksi lokal superfisial, kanker
<i>Thiophenes</i> 5- <i>Aminolevulinic acid</i> (ALA)	225-400 nm 410-630 nm	Disetujui FDA untuk indikasi dermatologi	Kanker kulit dan serviks Keratosis aktinik hipertrofik pada wajah dan kulit kepala, liken sklerosus vulva, glioblastoma
<i>Methyl aminolevulinate</i> (MAL)	-630 nm	Disetujui FDA untuk indikasi dermatologi	Keratosis aktinik, KSB, penyakit Bowen, dan kutil akibat virus
Hexvix/cysview	380-450 nm	Disetujui EU dan FDA untuk penggunaan intravesikal dan diagnosis kanker kandung kemih	Kanker kandung kemih, prostat dan kolon
<i>Meta-tetrahydroxyphenylchlorin</i> (m-THPC)	-652 nm	Disetujui EU untuk terapi paliatif pasien dengan kanker kepala dan leher tahap lanjut	Kanker pankreas, bilier, metastasis kanker payudara
<i>Lutetium texaphyrin</i>	-732 nm	Percobaan fase 1 untuk kanker prostat rekuren lokal	Metastasis kulit dan kanker payudara
Verteporfin	-689 nm	Disetujui di Jepang untuk neovaskularisasi subfoveal-koroidal pada degenerasi macula yang berhubungan dengan usia	<i>Central serous chorioretinopathy</i> (CSCR), hemangioma koroidal, kanker lambung
Talaporfin sodium	-664 nm	Disetujui di Jepang untuk kanker endobronkial fase dini	Kanker esophagus, kanker lambung, karsinoma duktus biliaris

Sumber Cahaya, Perangkat Penyinaran, dan Dosimetri

Jenis utama sumber cahaya yang digunakan dalam PDT adalah dioda pemancar cahaya atau *light emitting diode* (LED), laser, dan lampu, pilihannya

tergantung pada lokasi target, spektrum penyerapan fotosensitizer yang digunakan, dan dosis cahaya yang dibutuhkan.²¹

Penetrasi cahaya ke dalam kulit meningkat seiring dengan panjang gelombang yang lebih panjang hingga 1100 nm. Meskipun porfirin menyerap secara maksimal di pita Soret (400-410 nm, sinar biru), beberapa puncak absorpsi kecil lainnya, seperti Q-band, dapat dimanipulasi melalui penggunaan berbagai macam laser dan sumber cahaya, seperti *pulse dye lasers* (PDL), *intense pulsed light* (IPL), dan sinar merah. Semakin dalam penetrasi dari suatu panjang gelombang yang digunakan pada PDL dan IPL memiliki efek fotothermal yang lebih besar dalam mencapai target kromofor seperti pembuluh darah, pigmen, dan kolagen untuk memperkuat hasil kosmetik.²² Spektrum *protoporphyrin IX* (PpIX) dapat dilihat pada gambar 1 berikut ini.²²



Gambar 1. Kurva Absorpsi Protoporphyrin (Pp) IX dengan Maksima Absorpsi Cahaya Tampak pada Panjang Gelombang 410, 504, 538, 576, dan 635 nm. Dalam gambar diilustrasikan Panjang Gelombang yang bertumpangtindih dari PDL Tipikal, IPL, dan perangkat sinar biru. (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²²)

Lampu neon atau LED merupakan perangkat semikonduktor yang sinarnya dibangkitkan dari hasil rekombinasi lubang elektron. Produksi sinar pada LED memiliki dasar yang sama dengan prinsip kerja laser diode, tetapi LED tidak memiliki ruang resonansi untuk emisi stimulasi sehingga sinarnya diemisikan secara spontan. Sinar hasil dari LED bersifat inkoheren dengan spektrum luas dan divergensi besar. Cahaya dengan warna apa pun dapat dihasilkan oleh LED tetapi dengan lebar spektrum yang lebih lebar (sekitar 5% dari panjang gelombang pusat)

dibandingkan dengan laser dioda. LED menghasilkan efisiensi penyerapan yang lebih rendah oleh fotosensitizer. LED umumnya memiliki daya output yang lebih rendah dibandingkan dengan laser dioda. Sumber cahaya PDT berbasis LED telah dibuat dalam berbagai ukuran dan pengaturan. LED memiliki keuntungan karena cukup murah dan portabel dan dapat digunakan untuk PDT di daerah dengan sedikit atau tanpa akses ke listrik atau perawatan medis lanjutan lainnya.³⁴ LED dengan emisi cahaya merah atau biru yang sesuai tersedia secara komersial dan dirancang untuk perawatan area permukaan yang luas, seperti aplikasi klinis pada tumor superfisial. *Array LED* dapat digunakan untuk aplikasi endoskopi atau interstisial. Salah satu kekhawatiran penggunaan LED, terutama untuk PDT interstisial, adalah efek termal yang dihasilkan dari efisiensi konversi listrik ke optik yang rendah.³ Selain itu, sumber IPL digunakan untuk PDT dermatologis. Beberapa contoh IPL yang beredar di pasaran dapat terlihat pada gambar 2 sampai dengan 3 berikut ini.²⁴



Gambar 2. Contoh IPL: Lumenis One (Lumenis, Amerika Serikat)
(Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²⁴)



Gambar 3. Contoh IPL: Sciton BBL (Sciton, Amerika Serikat)
(Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²⁴)

Sinar biru sudah biasa digunakan dalam bidang medis untuk tujuan pengobatan, baik sebagai terapi yang berdiri sendiri, maupun sebagai bagian dari PDT. Sinar biru merupakan panjang gelombang paling berpotensi dalam mengaktifkan efek PDT.²² Sinar biru merupakan sinar tampak yang diemisikan dengan panjang gelombang 400-500 nm. Sumber utama sinar biru adalah sinar matahari. Sumber lainnya yaitu layer digital, seperti telepon genggam, komputer, laptop, dan televisi, serta LED.²⁴ Sebagian besar penelitian tersebut menggunakan perangkat LED untuk menghasilkan sinar biru yang diaplikasikan dengan durasi singkat (15-25 menit) di setiap sesinya dan dalam jangka pendek (beberapa minggu), sehingga apabila terjadi efek samping juga minimal dan segera membaik dalam beberapa minggu atau bulan.²⁵ Berbagai contoh sumber sinar biru sudah beredar di pasaran, seperti Blu-U (Dusa Pharmaceuticals, Amerika Serikat), ClearLight (CureLight, Israel), dan IClear (Israel), seperti terlihat pada gambar 4 sampai dengan 6.²⁴



Gambar 4. Sumber Sinar Biru ClearLight (CureLight, Israel)
(Dikutip sesuai aslinya dari kepubstakaan no.²⁴)



Gambar 5. Sumber Sinar Biru Blu-U (Dusa Pharmaceutical, Amerika Serikat)
(Dikutip sesuai aslinya dari kepubstakaan no.²⁴)



Gambar 6. Sumber Sinar Biru ICure (CureLight, Israel)
(Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²⁴)

Beberapa perangkat sinar biru seperti Blu-U (Dusa Pharmaceuticals, Amerika Serikat) dan ClearLight (CureLight, Israel) menghantarkan puncak sinar non-koheren melalui lampu fluoresen pada panjang gelombang 412-422 nm atau lampu logam halida pada panjang gelombang 407-420 nm. Keduanya dapat digunakan untuk terapi wajah selama kurang dari 20 menit dengan ketergantungan pada kemampuan teknisi yang minimal. Untuk penggunaan kosmetik dan kondisi kulit non-superfisial, ALA-PDT dengan sinar biru memiliki kekurangan pada penetrasi kulit, absorpsi dan pemecahan melanin superfisial, serta efek nyeri saat terapi.^{26,27} Spektrum absorpsi porfirin menentukan jumlah tenaga yang dibutuhkan untuk memancarkan panjang gelombang sehingga menimbulkan efek, oleh karena itu, absorpsi maksimum PpIX pada panjang gelombang 410 nm menjadikan sinar biru 40x lebih potensial daripada sinar merah, yang menggunakan puncak absorpsi lebih kecil pada panjang gelombang 630 nm.²⁸ Bagaimanapun juga pada panjang gelombang yang lebih pendek, penetrasi sinar lebih sedikit, sehingga kedalaman penetrasi pada sinar biru hanya 1-2 mm, sedangkan pada sinar merah mencapai lebih dari 4 mm.²⁹

Pada PDT, sinar biru biasa dikombinasikan dengan ALA untuk kelainan kulit inflamasi dan proliferatif. Selain itu, PDT menggunakan sinar biru juga efektif dan aman untuk fotorejuvenasi.²⁵

Bukti efektivitas sinar biru dengan dosis kecil telah banyak ditunjukkan pada berbagai kelainan kulit, seperti keratosis aktinik, psoriasis vulgaris, dermatitis, akne vulgaris, dan fotorejuvenasi.³⁰

Untuk meningkatkan kedalaman penetrasi dan memaksimalkan penyerapan fotosensitizer porfirin, panjang gelombang sekitar 630 nm sering digunakan.²¹ Berbagai penelitian mengenai efek fotorejuvenasi dari kombinasi MAL dan PDT sinar merah telah banyak dilakukan, salah satunya penelitian histopatologi yang menunjukkan adanya hasil statistik signifikan dari peningkatan serat kolagen dalam 6 bulan paska terapi dengan MAL-PDT sinar merah.³¹ Uji klinis lainnya menggunakan ekografi beresolusi tinggi menunjukkan peningkatan ketebalan kulit dan penurunan ketebalan pita berekogenitas rendah pada subepidermal, yang menandakan bahwa MAL-PDT sinar merah membentuk ulang dan kemungkinan menyimpan serat kolagen baru setelah 2 kali terapi.³²

Pada umumnya, ALA-PDT dikombinasikan dengan sinar biru, sedangkan untuk sinar merah digunakan untuk MAL-PDT. Sinar merah dan PDL menggunakan puncak porfirin pada panjang gelombang 630 dan 690 nm. Palm MD dkk. berspekulasi bahwa aktivasi reaksi fotokimia melalui beberapa puncak kurva porfirin akan meningkatkan efektivitas MAL-PDT dan memberikan hasil yang lebih baik, seperti pada IPL yang berspektrum luas dapat mentargetkan beberapa puncak di sepanjang spectrum PpIX. Melalui fotermalisis selektif, target IPL dapat berupa melanin ataupun pembuluh darah yang menghasilkan perbaikan pigmentasi, eritema, dan telangiaktasis, sedangkan PDL memiliki target kromofor berupa hemoglobin pada pembuluh darah, sehingga mengurangi eritema. Dengan demikian, kombinasi IPL dan PDL akan menghasilkan perubahan kulit sinergistik karena stimulasi fibroblast dan kolagen.³³

Laser digunakan secara luas untuk PDT superfisial dan interstisial. Sifat unik dari laser adalah adanya sinar monokromatik dengan lebar pita sangat sempit, yang koheren. Laser menyediakan kekuatan optik tinggi dan panjang gelombang yang

dapat dikontrol untuk agar sesuai dengan fotosensitizer tertentu, memiliki efektivitas tinggi tetapi harganya cukup mahal, memerlukan perawatan rutin, dan memiliki cakupan perawatan yang kecil. Oleh karena itu, sumber cahaya inkoheren yang lebih sederhana merupakan alternatif yang berharga. Laser yang paling sering digunakan adalah laser diode, meskipun ada jenis laser lain yang juga digunakan seperti *dye laser*. Laser diode merupakan perangkat semikonduktor yang memiliki rekombinasi lubang elektron yang mengarah ke generasi cahaya. Sumber energinya berasal dari arus listrik. Ada banyak kegunaan umum dari laser semikonduktor berdaya rendah, termasuk laser pointer dan pembaca cakram optik. Sebagian besar aplikasi klinis PDT menggunakan laser dioda daya tinggi. Laser dioda lebih ringan, lebih kompak, lebih portabel, lebih stabil, dan memiliki biaya lebih rendah dibandingkan dengan laser pewarna. Pasokan listrik standar dan pendingin udara dapat digunakan untuk laser dioda yang dapat menghasilkan daya hingga 8 watt. Daya tinggi dapat dicapai dengan menggabungkan atau 'menumpuk' dioda laser. Namun, sinar yang dihasilkan memiliki ukuran dan penyebaran sudut yang lebih besar dibandingkan dengan *dye laser*. Meskipun demikian, keluaran laser dapat digabungkan ke serat optik, tetapi inti serat mungkin perlu lebih besar dalam beberapa kasus. Laser dioda ditetapkan dalam panjang gelombang dan oleh karena itu unit laser terpisah diperlukan untuk setiap fotosensitizer yang menyerap pada panjang gelombang eksitasi yang unik. Laser dioda klinis dapat memberikan radiasi hingga 1W cm^{-2} . Laser dioda dengan panjang gelombang keluaran dalam kisaran 415-690 nm biasanya digunakan dalam PDT.³

Protokol *DL-PDT* untuk aktinik keratosis juga telah dibandingkan efektivitasnya dengan PDT sinar merah pada pemaparan 2 jam. Penelitian Zhu L, dkk. menunjukkan efektivitas kombinasi ALA-*daylight* PDT sama dengan ALA-PDT sinar merah, tetapi ALA-*daylight* PDT lebih direkomendasikan karena efek samping nyerinya yang lebih ringan.³⁴

Sumber cahaya buatan manusia pertama yang digunakan untuk penelitian PDT adalah lampu. Sumber lampu yang digunakan untuk PDT meliputi lampu fluoresen, pijar, halida logam, busur xenon, dan lampu busur natrium. Pada dasarnya, lampu dapat digabungkan secara optik ke pemandu cahaya untuk

memfokuskan cahaya ke lokasi perawatan tertentu, tetapi kerugian kopling terkait tinggi. Oleh karena itu, lampu lebih cocok untuk tumor superfisial, misalnya kulit atau rongga mulut. Karena cahaya yang dihasilkan dari lampu memiliki spektrum pita lebar (panjang gelombang 300-1200 nm), penyaringan optik yang tepat diperlukan untuk mencocokkan panjang gelombang sinar dengan pita serapan fotosensitizer. Penyaringan optik juga diperlukan untuk memastikan panjang gelombang ultraviolet dan inframerah tidak perlu dihilangkan dari keluaran cahaya. Keuntungan menggunakan lampu selain desainnya yang sederhana, biaya yang lebih rendah, juga bidang iluminasi yang luas. Filter bandpass tipikal memberikan cahaya dengan pita spektral ~10–100 nm. Dosimetri lebih rumit dengan menggunakan spektrum *broadband* akan mengalami spektrum cahaya yang berbeda di kedalaman dibandingkan dengan di permukaan. Hal ini dapat meningkatkan aktivasi fotosensitizer pada kedalaman dangkal dengan panjang gelombang yang lebih pendek dari cahaya datang dengan penetrasi optik pendek, yang secara efektif akan mengurangi kedalaman perawatan secara keseluruhan. Ini mungkin keuntungan untuk target pengobatan yang dangkal. Lampu juga dapat menyebabkan efek fotodinamik yang tidak diinginkan pada penggunaan sebagai pencahayaan *overhead* bedah selama PDT intraoperatif. Perawatan harus diambil untuk meminimalkan intensitas dan waktu iluminasi oleh lampu tersebut. Lampu bedah biasanya memiliki intensitas tinggi dan spektrumnya mengandung komponen signifikan pita Soret fotosensitizer dan oleh karena itu harus disaring jika memungkinkan.³ Kelebihan dan kekurangan masing-masing sumber cahaya yang digunakan dalam PDT dirangkum pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Kelebihan dan Kekurangan Macam-macam Sumber Cahaya pada PDT

Sumber Cahaya	Kelebihan	Kekurangan
Laser	<ul style="list-style-type: none"> • Mampu untuk kekuatan tiggi • Sangat monokromatik • Mampu beradaptasi pada berbagai jenis sumber serat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mahal • Dapat besar • Membutuhkan perawatan tinggi
LED	<ul style="list-style-type: none"> • Kecil, mudah beradaptasi • Murah • Dapat digunakan secara langsung, baik untuk endoskopi maupun interstisial 	<ul style="list-style-type: none"> • Ada efek termal • Kekuatan rendah • Spectrum rendah • Divergensi lebar
Lampu	<ul style="list-style-type: none"> • Desain sederhana • Murah • Irradiasi lapang luas 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat terjadi kerugian kopling dari cahaya • Spectrum sangat luas • Divergensi lebar • Memerlukan filter optik

(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²¹)

Pendekatan relatif baru yang sudah terdaftar di Eropa, Amerika Selatan, Kanada, dan Australia adalah kombinasi aplikasi MAL untuk lesi keratosis aktinik pada kulit (wajah, kulit kepala), diikuti dengan paparan siang hari selama 120 menit. Prosedur ini disebut terapi fotodinamik yang dimediasi sinar matahari atau *daylight-PDT* (DL-PDT).³⁵ Kelebihan *DL-PDT* adalah tidak begitu menyakitkan (karena tingkat pengaruhnya yang rendah) dan memiliki pendekatan yang sama efektifnya dengan PDT yang menggunakan sumber cahaya konvensional. Namun, penggunaan sinar matahari sebagai sumber cahaya membutuhkan lebih banyak kehati-hatian dalam hal pelaporan dan perbandingan dosis cahaya, yang dapat bervariasi dalam spektrum atau tingkat pengaruh, terutama mempertimbangkan faktor-faktor yang tidak terkendali seperti kondisi cuaca sementara. Berbagai penelitian menunjukkan dosis sinar yang dibutuhkan bervariasi pada berbagai waktu pemaparan, tergantung pada kondisi geografis, cuaca, waktu tahunan, dan durasi penyinaran. Seperti pada penelitian Wiegell dkk., 1 pasien diberikan dosis 13 J/cm² selama 6 jam pemaparan pada saat cuaca berawan, dibandingkan dengan pasien lain yang diberi 46 J/cm² dalam waktu 3,5 jam pada saat cuaca cerah. Namun, dibutuhkan penelitian lanjutan untuk menentukan secara pasti dosis dan durasi penyinaran spesifik pada berbagai kondisi yang dibutuhkan untuk mencapai efikasi klinis.³⁶ Rekomendasi dosimetri umum diberikan oleh *European Society for*

Photodynamic Therapy in Dermatology dengan mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk waktu pelaksanaan (bulan) dan lokasi geografis.³⁵

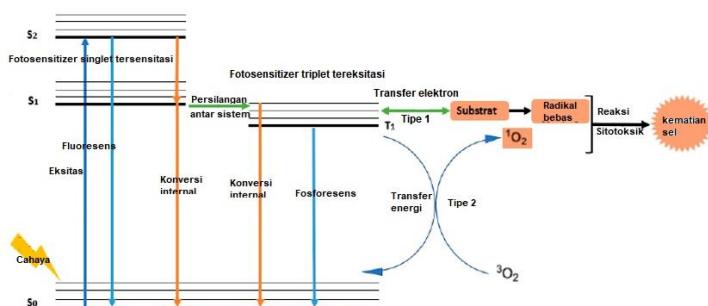
Dosimetri tergantung pada fotosensitizer dan sumber cahaya yang digunakan, serta pada kondisi yang akan dirawat. Untuk PDT kanker epitelial, fotosensitisasi harus cukup untuk menginduksi nekrosis atau apoptosis. Dengan sumber cahaya yang tidak koheren (lampu, LED), durasi perawatan, selain waktu inkubasi ALA-MAL, adalah sekitar 10 hingga 15 menit. Untuk mengobati penyakit kulit inflamasi, dosis yang lebih rendah secara signifikan sudah cukup karena tujuannya tampaknya bukan kematian sel melainkan kerusakan subletal atau modulasi fungsi seluler.¹¹ Dengan adanya pertimbangan bahwa daya listrik seringkali tidak tersedia atau stabil untuk prosedur kliniks, pengembangan LED dengan keluaran tinggi terus dilakukan. Perangkat tersebut mampu menghasilkan pencahayaan yang dibutuhkan dengan tepat dalam format genggam (portabel) dan hanya ditenagai oleh sumber baterai standar berisi beberapa volt, juga menunjukkan potensi PDT dengan biaya rendah. Namun, belum ada rekomendasi pasti sumber yang sepenuhnya menggunakan daya baterai dengan kombinasi optimal dari sifat spektral, penyinaran, dan opsi pengiriman cahaya untuk ALA-PDT.²³

Dosimetri PDT kompleks karena sifat interaksi dinamis antara cahaya, fotosensitizer, dan oksigen. Efektivitas klinis PDT tergantung pada jenis dosimetri kompleks yang dilakukan serta dosis total, waktu paparan cahaya, metode pengiriman, dan skema fraksinasi. Sistem terintegrasi untuk mengukur tingkat *fluence* dan distribusi cahaya pada permukaan target atau interstisial hanya digunakan dalam penelitian eksperimental.³⁷ Pengukuran dosis yang dikirim ke target sangat penting saat melakukan terapi fotodinamik. Empat metodologi dosimetri yang berbeda dapat digunakan untuk dosimetri PDT antara lain dosimetri implisit, pemantauan respons jaringan biofisik/biologis, dosimetri eksplisit, dan dosimetri langsung.³⁸

Mekanisme Kerja PDT

Efek yang diinduksi PDT dimediasi oleh reaksi foto-oksidatif. Selama penyinaran, fotosensitizer menyerap cahaya (energi) dan diubah menjadi keadaan tereksitasi (triplet). Energi kemudian dapat ditransfer ke molekul oksigen (reaksi

foto-oksidatif Tipe II), menghasilkan ROS. Ada dua jenis utama ROS, masing-masing sesuai dengan mekanisme PDT yang khas. Melalui transfer elektron dihasilkan radikal oksigen (misalnya superokida anion O_2^- , radikal hidroksil HO, radikal hidroperoksil HOO^-), sedangkan dengan transfer energi diperoleh oksigen singlet (1O_2).³⁹ Efek biologis dapat dibagi menjadi kerusakan seluler primer dan vaskular sekunder. Dengan HpD, kerusakan awal yang terlihat terdiri dari defek membran sel sebagai akibat dari peroksidasi lipid dengan lisis sel konsekuensi. *Deoxyribonucleic acid* (DNA) bukan target utama PDT, melainkan kerusakan struktur subseluler, seperti mitokondria, lisosom, atau retikulum endoplasma, tergantung pada lokalisasi intraseluler dari fotosensitizer. Efek langsung ini mungkin memainkan peran kunci dalam PDT topikal, sedangkan efek vaskular setelah pemberian fotosensitizer sistemik tampaknya menjadi peristiwa yang menentukan. Efek ini terdiri dari vasokonstriksi, stasis darah, dan trombosis pembuluh darah tumor yang menyebabkan iskemia tumor dan kemudian nekrosis.⁴⁰



Gambar 7. Skema Mekanisme Kerja *Photodynamic therapy* (PDT)
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹)

Mekanisme kerja PDT terdiri dari 2 tipe, yaitu :

1. Mekanisme tipe 1 mengandaikan transisi molekul PS dari keadaan dasar ke keadaan tereksitasi singlet dan ke keadaan tereksitasi triplet [8]. Dalam keadaan triplet tereksitasi T_1 , fotosensitizer dapat mentransfer energi ke biomolekul dari sekitarnya. Antara fotosensitizer di tahap T_1 dan jaringan kanker (substrat), hidrogen atau elektron ditransfer, yang mengarah pada pembentukan radikal bebas dan radikal anion dari fotosensitizer dan substrat. Elektron berinteraksi dengan molekul oksigen, yang tetap dalam keadaan energik dasar mereka. Proses ini mengarah pada produksi ROS, yang pada awalnya dalam bentuk

- radikal anion superoksida ($O_2\cdot^-$), menciptakan generasi ROS lebih lanjut di dalam sel. Kaskade reaksi yang dimulai menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan penghancuran sel kanker.^{3,41-43}
2. Molekul fotosensitizer yang tereksitasi mentransfer energi ke molekul oksigen untuk menghasilkan oksigen singlet yang sangat aktif yang selanjutnya menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan asam nukleat,¹⁵ menyebabkan kematian sel melalui nekrosis (destruksi kehilangan intergritas membran sel) atau apoptosis (kematian mitokondria).^{3,4,16,41}

Reaksi fotositotoksik hanya terjadi di area distribusi fotosensitizer di dalam jaringan patologis, sehingga terjadi penghancuran selektif. Fotosensitizer terakumulasi dalam konsentrasi yang jauh lebih tinggi di sel kanker daripada di sel biasa. Alasan biodistribusi tersebut mungkin kecenderungan fotosensitizer untuk menggabungkan preferensial dengan lipoprotein densitas rendah atau LDL, yang memasok kolesterol ke jaringan untuk membuat membran selama pembelahan sel. Pembelahan sel kanker yang hebat menunjukkan peningkatan ambilan LDL, yang bertindak sebagai pengangkut fotosensitizer ke jaringan kanker.³ Selain itu, jaringan dengan aktivitas mitosis yang meningkat menunjukkan ekspresi reseptor lipoprotein LDL yang berlebihan pada permukaan sel. Afinitas fotosensitizer terhadap lipoprotein serum, khususnya LDL, memainkan peranan penting dalam pengiriman fotosensitizer ke jaringan tumor.³

Saat ini PDT diakui memiliki respons anti-kanker sistemik, dengan mempengaruhi sistem vaskular tumor dan merangsang sistem kekebalan tubuh. Proses penghancuran jaringan yang tidak sesuai dilengkapi dengan aktivasi proses koagulasi (oklusi pembuluh tumor) dan akumulasi lokal sel inflamasi.⁴⁴ Dengan demikian, sel kanker yang masih lolos dari efek fotositotoksik langsung dari PDT masih dapat dihancurkan melalui pengaruh tidak langsung PDT pada pembuluh darah tumor. Kerusakan sel endotel vaskular oleh ROS mengaktifkan proses pembekuan, agregat trombosit dan memblokir pembuluh darah dengan pembentukan trombus. Sebagai akibat dari oklusi vaskular, terjadi hipoksia jaringan tumor persisten yang menyebabkan kematian sel.⁴⁵

Selain itu, efisiensi metode PDT dikaitkan dengan respons imun anti-kanker sistemik tubuh. PDT menghancurkan struktur tumor dan dengan demikian merangsang interaksi langsung antara sel imun dan sel kanker. Penghancuran langsung pada jaringan tumor menyebabkan perkembangan reaksi inflamasi yang kuat dan infiltrasi neoplasma oleh leukosit. Kerusakan foto membran menyebabkan aktivasi fosfolipase, dan kemudian sikloksigenase, menyebabkan pelepasan besar-besaran mediator inflamasi - produk hidrolisis lipid dan metabolit asam arakidonat. Cedera dinding pembuluh darah menarik neutrofil dan makrofag. Degranulasi neutrofil serta pelepasan enzim lisosom dan faktor kemotaktik juga berkontribusi pada penghancuran jaringan tumor, memperburuk proses penghancuran yang diprakarsai oleh iradiasi sebelumnya.^{45,46}

Beberapa penelitian memeriksa perubahan seluler dan molekuler yang terjadi pada epidermis dan dermis setelah PDT pada kulit yang mengalami kerusakan karena sinar. Pada penelitian Orringer dkk. dibuktikan bahwa aplikasi ALA pada lengan bawah selama 3 jam sebelum dipaparkan dengan PDL menghasilkan remodeling dermis yang meningkat meski hanya dengan 1 kali siklus terapi. Analisis imunohistokimia dari spesimen biopsi serial yang diambil sebelum dan beberapa waktu setelah terapi menunjukkan proliferasi epidermis yang distimulasi, peningkatan ketebalan epidermis, dan peningkatan regulasi kolagen.⁴⁷ Penemuan terkait peningkatan kolagen ini diperkuat dengan penelitian dari Marmur dkk. yang menggunakan mikroskop elektron untuk melihat perubahan ultrastruktural kulit yang diberi ALA diikuti dengan penyinaran dengan IPL, yang menunjukkan hasil berupa peningkatan ketebalan epidermis dan regulasi kolagen setara dengan hasil terapi dengan tretinoïn topikal.⁴⁸

Klasifikasi PDT

Secara umum, PDT dikategorikan menjadi tiga berdasarkan sumber cahaya dan perangkat penyinarannya, yaitu:⁴⁹

1. PDT superfisial: meliputi terapi pada kulit dengan kedalaman penetrasi cahaya rendah (biasanya < 2mm). Kategori ini sering disebut juga PDT eksternal.
2. PDT interstisial (I-PDT): dapat mengatasi tumor berukuran 1 cm dengan dibantu penggunaan jarum, kateter, dan serat optik, tetapi menggunakan sumber

cahaya konvensional seperti pada PDT superfisial, dengan keterbatasan penetrasi cahaya.

3. PDT internal atau deep PDT: berbagai macam teknologi yang menyajikan penetrasi lebih dalam melebihi yang dapat dicapai dengan sumber cahaya konvensional.

Sedangkan di bidang dermatologi, berdasarkan rute pemberian sensitizernya, PDT dibagi menjadi dua, yaitu PDT sistemik dan topikal.

1. PDT Sistemik

PDT dengan prosedur sistemik HpD dan natrium porfimer telah banyak digunakan untuk kanker kulit dan dermatosis inflamasi, akan tetapi standar prosedur terapeutiknya belum ada.

a. PDT sistemik untuk indikasi onkologi

PDT sistemik dengan natrium porfimer untuk penyakit Bowen sangat efektif,⁵⁰ tetapi Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) invasif merespons kurang baik, dengan tingkat kekambuhan hingga 50% dalam waktu 6 bulan. PDT sistemik untuk Karsinoma Sel Basal (KSB), pertama kali digunakan pada tahun 1981.⁵¹ telah dilaporkan oleh Oseroff dan rekan kerja untuk memberikan respon awal yang lengkap pada 92,2% dari 77 pasien dengan KSB sporadis atau sindrom KSB nevoid.⁵¹ Pada pasien ini, tingkat kekambuhan 5 tahun adalah 15 %.

b. PDT sistemik untuk indikasi non-onkologi

Penggunaan PDT dengan HpD dilaporkan untuk pengobatan psoriasis pada awal tahun 1937. Hasil yang lebih baik dilaporkan menggunakan lampu merah daripada Ultraviolet (UV)A,⁵² dan PDT sistemik dengan verteporfin juga diselidiki dalam studi fase I dari 15 pasien dengan skor keparahan klinis untuk plak psoriasis meningkat setelah 5 kali perawatan per minggu.¹¹

2. PDT Topikal

Molekul hidrofilik kecil seperti ALA atau MAL menembus dengan baik ke dalam kulit, terutama jika stratum korneum abnormal, seperti yang terjadi pada beberapa tumor epidermal.¹⁷ Selain itu, sel-sel epidermis dan unit pilosebasea mensintesis porfirin lebih banyak daripada fibroblas, miosit, atau sel endotel.²⁰ Tumor epitel umumnya mensintesis jumlah protoporfirin IX yang jauh lebih tinggi

daripada jaringan di sekitarnya dan maka dari itu dapat dihancurkan tanpa kerusakan kulit yang sehat.^{17,53} Fotosensititas yang diinduksi ALA-MAL topikal dengan demikian secara istimewa mempengaruhi area target, tanpa ditemukannya induksi porfirin sistemik setelah aplikasi topikal.⁵⁴

Prosedur Pelaksanaan PDT di Bidang Dermatologi

Untuk mencapai terapi efektif dengan PDT, sumber sinar harus disesuaikan dengan jaringan target, alat penghantaran sinar, serta fotosensitizer. Prosedur PDT dapat melalui iluminasi permukaan seperti pada kulit, PDT intra-operasi menggunakan iluminasi sinar luas,<24> atau PDT interstisial yang digunakan untuk tumor lokal yang sesuai (> 1 cm),<43> dimana probe pengiriman cahaya langsung dimasukkan ke dalam target lalu sinar dihantarkan dari dalam tumor.

Aplikasi fotosensitizer pada PDT pertama kali digunakan untuk keratosis aktinik dengan metode oklusi menggunakan ALA dengan konsentrasi 0%, 10%, 20%, dan 30%, dengan waktu inkubasi 3 jam sebelum akhirnya dilakukan proses penyinaran dengan *argon pumped dye laser* (630 nm) pada *fluence* 10 J/cm² sampai dengan 150 J/cm². Seiring perkembangannya, aplikasi fotosensitizer (ALA 20%) dilakukan 14-18 jam sebelum proses penyinaran, tanpa oklusi. Berdasarkan model kemoterapeutik, hal tersebut menghasilkan penetrasi fotosensitizer dan produksi PpIX yang maksimal, dengan puncak fluoresensi dicapai setelah 12 jam. Namun, uji klinis untuk waktu inkubasi yang lebih singkat telah menunjukkan efikasi yang sama dengan waktu inkubasi panjang tersebut pada beberapa kondisi yang disebabkan paparan sinar. Pada masa inkubasi yang lebih singkat, pengaplikasian ALA dan penyinaran dapat dilakukan dalam satu waktu kunjungan. Spectrum absorpsi PpIX dapat digunakan untuk radiasi elektromagnetik berspectrum lebar dalam spectrum cahaya tampak. Maka dari itu, telah banyak jenis sumber cahaya yang juga efektif, termasuk KTP- dan *argon-pumped continuous wave (CW) dye lasers*, sinar biru, dan proyektor modifikasi filter. Baru-baru ini, penggunaan sumber sinar berdenyut milisekon seperti IPL (400-1200 nm) dan PDL (585-595 nm) juga digunakan untuk meningkatkan efek kosmetik PDT.²²

Karrer dkk. melakukan suatu penelitian in vitro dan in vivo mengenai efek fotodinamik yang dihasilkan ketika ALA dipaparkan dosis purpurik PDL pada

panjang gelombang 585, 595, dan 600 nm. Berdasarkan puncak absorpsi PpIX sekitar 576 nm, dan peningkatan efek sitotoksik in vitro pada panjang gelombang 585 nm, mereka mengobati 24 pasien dengan keratosis aktinik menggunakan PDL (Sclerolaser, Candela corp., Wayland, MA), dengan pengaturan fluens 18 J/cm², 1.5 ms, dan titik 5 mm. Fotosensitizer yang digunakan adalah ALA yang diaplikasikan dengan metode oklusi selama 6 jam sebelum pemaparan sinar. Dalam 1 bulan setelah terapi tunggal, 79% pasien mengalami kesembuhan sempurna, dan semua pasien menunjukkan hasil kosmetik yang sangat baik. Rasa nyeri selama terapi terbatas pada skala 3/10, tetapi eritema, pembentukan krusta, dan purpura bertahan sampai 14 hari.⁵⁵

Penelitian Key juga menggunakan PDL 585 nm dan aplikasi 5 ALA pada wajah dengan waktu inkubasi 1 jam, untuk mengobati 12 pasien. Key melaporkan perbaikan signifikan dari tekstur, telangiectasis, dan diskromia, begitu juga toleransi pasien serta pengurangan rasa tidak nyaman karena terapi.⁵⁶

Alexiades-Armenakas dan Geronemus melakukan penelitian terkait efektivitas *nonpurpuric pulsed yellow-light PDT* terhadap 36 pasien dengan keratosis aktinik multipel pada wajah, dan menemukan bahwa efikasi terapi menunjukkan hasil yang sama pada berbagai waktu inkubasi, baik 14-18 jam maupun hanya 3 jam. Selain itu, penyembuhan sempurna keratosis aktinik (90% dalam 8 bulan) setelah terapi tunggal dapat sebanding dengan terapi tradisional lainnya dan lebih besar dari penelitian lain yang menggunakan PDT sinar biru. Setiap lesi diberikan sinar denyut 1-4 kali dengan titik 10 mm pada fluens 4,0-7,5 J/cm² dan pulse 10 ms.⁵⁷

Demi keamanan penggunaan PDT, dibutuhkan suatu daftar persyaratan dan ketentuan untuk memastikan keselamatan pasien, dokter, dan tenaga medis selama prosedur PDT, terutama untuk penggunaan di bidang dermatologi. Agar PDT untuk lesi kulit dapat dilakukan, fasilitas medis harus memiliki perangkat kertas dan peralatan yang memadai serta diperbekali kemampuan terlatih dalam mengoperasikan perangkat tersebut serta pengetahuan yang cukup mengenai penyakit yang ditangani dan juga fotosensitizer yang digunakan untuk prosedur PDT. Dokter harus mengetahui riwayat dan latar belakang medis pasien dan

memeriksa semua aspek pasien yang mungkin mempengaruhi atau dipengaruhi oleh prosedur PDT. Jika lesi terletak di batang tubuh atau tungkai pasien harus dilindungi dengan memakai kacamata pelindung, dan jika lesi terletak di daerah leher atau kepala, pasien harus ditutup matanya dengan kain tahan cahaya dan tidak mudah terbakar. Jika lesi terletak di dekat mata, pasien harus dilindungi dengan pelindung kontak okular yang steril menggunakan analgesia oftalmik. Sesuai dengan keterkaitannya dengan rentang waktu prosedur, beberapa perhatian khusus harus diberikan untuk prosedur PDT, terutama ALA-PDT yang aman seperti berikut ini:⁵⁸

1. Pemeriksaan pra-terapi

Konfirmasikan bahwa lesi diindikasikan untuk prosedur PDT dengan evaluasi yang cermat dan menyeluruh terhadap spesimen biopsi kulit.

2. Manajemen ruang perawatan sebelum PDT

Selama prosedur PDT, perhatian terhadap cahaya termasuk cahaya yang dipantulkan dan dihamburkan harus diperhatikan. Lingkungan harus sedemikian rupa sehingga tidak ada cahaya yang dapat lolos dan ruangan tersebut memiliki jumlah kacamata pelindung yang cukup untuk semua orang yang diharuskan memasuki ruangan. Jika ada beberapa sumber cahaya di dalam ruangan, kacamata pelindung untuk semua panjang gelombang masing-masing diperlukan.

3. Inspeksi peralatan sebelum prosedur PDT

Perangkat keras laser atau sumber cahaya lain untuk aktivasi sensitizer harus diperiksa secara visual dan fungsional sebelum aplikasi fotosensitizer. Daya keluaran sumber cahaya harus diperiksa dengan meteran daya untuk memastikan bahwa radiasi yang benar dikirimkan.

4. Persiapan lesi sebelum prosedur PDT

Hiperkeratosis lesi dapat mengurangi permeabilitas kulit terhadap fotosensitizer, dan kandungan melanin yang tinggi pada stratum granulosum dan stratum spinosum akan menawarkan kromofor yang bersaing dengan energi cahaya yang datang, terutama pada panjang gelombang cahaya tampak yang lebih pendek, dan menurunkan kedalaman penetrasi cahaya, sehingga menghalangi efek dari prosedur PDT. Oleh karena itu pengelupasan stratum korneum harus dilakukan

dengan aplikasi salep seperti seng oksida atau urea. Jika stratum korneum tidak dapat diangkat atau obat saja tidak mencukupi, pertimbangkan untuk melepaskan plester atau penggunaan perekat instan.

5. Persiapan dan administrasi fotosensitizer

Larutkan ALA dalam salep hidrofilik untuk membuat sediaan ALA 20% (b/b) yang kemudian harus dioleskan ke lesi ($50 \sim 200 \text{ mg/cm}^2$). Area di mana ALA telah diterapkan harus ditutup dengan pembalut oklusif untuk meningkatkan penetrasi ALA, dan dibungkus dengan aluminium foil untuk menghindari cahaya. Laser atau iradiasi cahaya harus dimulai 4 hingga 6 jam setelah aplikasi salep ALA. Dalam kasus ALA-PDT untuk akne vulgaris atau fotorejuvenasi wajah, konsentrasi ALA harus dikurangi untuk menghindari iritasi kulit yang tidak semestinya. Konsumsi ALA dapat menyebabkan disfungsi hati yang parah dan hiperfotosensitivitas, dan aplikasi topikal ALA perioral harus dilakukan dengan sangat hati-hati dan observasi.

6. Tindakan pencegahan selama prosedur PDT

Pertimbangan selama penyinaran target dengan energi cahaya selama prosedur PDT, pasien, dokter dan tenaga medis diharuskan memakai kacamata pelindung, dan laser atau sumber cahaya harus digunakan sesuai dengan instruksi pabrik dan instruksi lainnya dari *Laser safety officer* (LSO). Karena hampir tidak ada kerusakan pada jaringan normal, pastikan bahwa cahaya menyinari seluruh lesi dengan menyesuaikan area yang disinari untuk memasukkan beberapa mm jaringan di luar batas tepi lesi yang diobati dengan PDT. Parameter PDT yang paling sering ditunjukkan dan diamati pada setiap iradiasi tunggal (kecuali akne vulgaris dan fotorejuvenasi) adalah sebagai berikut:^{58,59}

- a. Densitas energi : $50\text{-}100 \text{ J/cm}^2$
- b. *Irradiance* : $50\text{-}100 \text{ mW/cm}^2$
- c. Jumlah iradiasi : 3-6 sesi
- d. Interval antar sesi : 1 minggu

Jika pasien tidak dapat menahan rasa sakit selama tahap fotoaktivasi PDT, sesi dapat dibatalkan atau pasien dapat diberi cairan pendingin (air es) untuk mengurangi rasa sakit kemudian sesi dilanjutkan. Anestesi lokal dapat digunakan

(hati-hati terhadap alergi atau syok yang disebabkan oleh anestesi lokal). Selain itu, alternatif sistem pendingin udara paksa juga dapat digunakan.

Jika terjadi malfungsi perangkat keras dan peralatan selama prosedur PDT, seperti keluaran laser yang tidak normal, hentikan sementara sesi dan periksa mesin. Jika masalah tidak dapat diselesaikan, batalkan sesi dan jadwalkan ulang ke tanggal lain.

7. Setelah prosedur PDT

Setelah prosedur PDT, area di mana fotosensitizer diterapkan harus terlindung dari cahaya selama 2 hari setelah perawatan, tetapi jika tidak, pasien dapat melanjutkan aktivitas normalnya sehari-hari. Eritema dan edema pada area yang dirawat dapat terlihat pada kasus tertentu tetapi akan mereda seiring dengan rasa sakit dalam beberapa hari dan pengerasan kulit akan menjadi jelas. Periode rata-rata untuk penyembuhan adalah 1 minggu, dalam kasus lesi wajah. Area yang dirawat harus dicuci dengan air hangat untuk membersihkan sisa fotosensitizer jika rasa sakitnya tidak terlalu kuat. *Petrolatum jelly* atau salep yang mengandung antibiotik harus dioleskan setiap hari untuk melindungi area yang dirawat. Hiperpigmentasi paska inflamasi akan sembuh dalam beberapa bulan dalam banyak kasus tetapi tetap dalam beberapa. Setelah konfirmasi epitelisasi lengkap daerah tersebut, resep salep hidrokuinon topikal, asam traneksamat oral, atau asam askorbat harus dipertimbangkan. Setelah perawatan selesai, konfirmasikan bahwa perawatan tersebut efektif. Selain itu, diperlukan juga pemeriksaan berkala dan tindak lanjut setelah terapi.

8. Penjelasan dan persetujuan

Pasien harus diberi informasi lengkap tentang efek yang dapat diantisipasi dengan pengobatan, jumlah, periode dan interval pengobatan, komplikasi dan pilihan pengobatan lainnya. Setelah pasien menerima landasan seperti itu mengenai prosedur perawatan, mereka harus menandatangani formulir persetujuan tertulis untuk menjalani prosedur tersebut.

Kontraindikasi PDT

Kontraindikasi pemberian PDT dengan sinar biru meliputi tumor nonresposif, riwayat porfiria, *systemic lupus erythematosus* (SLE), dermatosis fotosensitif, dan alergi terhadap bahan aktif fotosensitizer, tetapi jarang terjadi.^{60,61}

Efek Samping PDT

Efek samping yang biasa didapatkan pada penggunaan sinar biru antara lain kemerahan, edema, gatal, pustul, pengelupasan epitel, hiperpigmentasi terutama pada kulit dengan fototipe Fitzpatrick IV-V, dan nyeri.²⁵ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nyeri lebih sering ditimbulkan pada penggunaan ALA daripada MAL. Efek samping yang signifikan dari ALA dan MAL-PDT topikal adalah rasa sakit yang menyengat selama dan segera setelah iradiasi, sebanding dengan intensitas reaksi fototoksitas. Sedangkan DL-PDT tidak menyakitkan³⁵ karena mode aksinya yang berbeda. Dengan PDT konvensional, pembentukan PPIX terus menerus diinduksi selama masa inkubasi (antara 3 dan 18 jam). Oleh karena itu PPIX meninggalkan kompartemen subseluler sel dan diekskresikan secara ekstraseluler untuk mempertahankan homeostasis seluler. Konsekuensinya adalah fotosensitasi ujung saraf bebas di epidermis. Setelah iluminasi dalam prosedur PDT, pembentukan RO langsung di dalam dan di dekat serabut saraf tersebut bertanggung jawab atas persepsi nyeri.^{62,63} Dengan DL-PDT, iluminasi terus menerus selama 2 jam dimulai dalam 3 menit setelah aplikasi fotosensitizer. PPIX yang baru terbentuk kemudian masih berada di dalam mitokondria intraseluler dari keratinosit yang sakit (dalam kasus pengobatan keratosis aktinik) sehingga tidak ada PPIX atau ROS yang mencapai serabut saraf.⁶³

Penggunaan PDT di Bidang Dermatologi

Indikasi PDT terkini di bidang dermatologi dari berbagai literatur dapat disimak pada tabel 3 di bawah ini. Tidak seperti pada organ lainnya, sensitasi fotosensitizer PDT untuk masalah kulit dapat dilakukan melalui intravena, topikal, ataupun intralesi.

Tabel 3. Indikasi Terkini dari PDT (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹¹

Onkologi	Non-onkologi (semua Off label)
Keratosis aktinik ^a	Skleroderma local
Penyakit Bowen ^b	<i>Human papillomavirus-associated dermatosis</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Epidermodisplasia veruciformis</i> • <i>Veruka vulgaris</i> • <i>Kondiloma akuminata</i>
Keilitis aktinik ^c	Leishmaniasis
KSB superfisial ^b	Akne vulgaris
Sindroma KSB nevoid (<i>off label</i>)	Rosasea
Keratoakantoma (<i>off label</i>)	Fotorejuvenasi untuk kerusakan kulit karena sinar matahari
KSS superfisial (<i>off label</i>)	
Sarcoma Kaposi (<i>off label</i>)	
Metastasis kutan (<i>off label</i>)	
<i>Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) (<i>off label</i>)</i>	

Keterangan:

^a: disetujui di Amerika, Uni Eropa, Australia-New Zealand

^b: disetujui di Uni Eropa, Australia-New Zealand, dan Brazil

^c: disetujui untuk PDT klasik dengan sinar biru atau merah (ALA, MAL) dan DL-PDT

Penggunaan PDT untuk Indikasi Onkologi

Berbagai penyakit keganasan dan lesi prekanker di bidang dermatologi yang telah diteliti dan cocok diberikan topikal ALA/MAL-PDT antara lain keratosis aktinik,³⁵ penyakit Bowen, KSB superfisial dan nodular, (ketebalan tumor kurang dari 2 mm). Untuk tujuan ini, kedua fotosensitizer diterapkan secara topikal untuk periode inkubasi variabel, dengan atau tanpa oklusi, diikuti dengan paparan cahaya tampak. Aplikasi topikal larutan 2 ALA selama 14 hingga 18 jam diikuti dengan penyinaran dengan cahaya biru (417 nm) selama 1000 detik (10 J/cm²) membersihkan lebih dari 80% keratosis aktinik setelah 1 hingga 6 bulan, dan 90% selesai pembersihan pada 1 dan 5 bulan diamati setelah satu perawatan wajah penuh menggunakan masa inkubasi 1 hingga 3 jam. DL-PDT dengan MAL untuk AK ringan hingga sedang sama-sama berkhasiat untuk PDT konvensional dengan lampu LED merah.³⁵ Namun, kulit metastasis KSB berpigmen melanoma maligna, dan varian sclerodermiform KSB merespons buruk terhadap ALA-PDT, mungkin karena sintesis porfirin yang tidak mencukupi dan/atau penetrasi cahaya di dalam lesi.⁵³ Kemanjuran pengobatan ditingkatkan dengan sesi pengobatan berulang atau dengan pra-perawatan lesi dengan salah satu perangkat laser ablatif terfraksinasi (Er:YAG, CO₂) atau *microneedling*.

Penggunaan PDT pada Keratosis Aktinik

Keratosis aktinik (dikenal juga dengan keratosis solaris atau keratosis senilis) adalah lesi kulit yang terdiri dari keratinosit epidermal atipik yang dapat berkembang menjadi suatu KSS invasif. Faktor risiko keratosis aktinik telah banyak diketahui, terutama fenotipe kulit, akumulasi sinar ultraviolet (UV), usia, dan jenis kelamin. Keratosis aktinik paling sering terjadi pada orang kulit putih, berambut merah atau pirang, dan bermata biru (Fitzpatrick 1). Risiko terjadinya keratosis aktinik berkaitan erat dengan akumulasi pajanan UV, antara lain pada pekerja dengan riwayat pekerjaan di luar ruangan dalam jangka waktu lama, seperti petani, pekerja konstruksi, nelayan, memiliki risiko yang lebih tinggi 2,5 kali lipat. Sehingga lokasi lesi yang lebih sering di area yang terpajan matahari, seperti kulit kepala yang tak berambut, kepala, leher, lengan bawah, punggung tangan, dan pada wanita, biasanya di punggung tungkai.⁶⁴

Pilihan terapi yang tersedia untuk aktinik keratosis meliputi terapi topikal maupun modalitas fisik.⁶⁵ Modalitas terapi tersebut dibagi menjadi terapi target lesi dan target lapangan (*field-targeted*). Terapi target lesi kebanyakan merusak secara mekanik, seperti bedah beku, pendekatan pembedahan, atau laser ablatif. Pendekatan target lesi lainnya adalah terapi dengan kombinasi 5-fluorouracil (5-FU) - asam salisilat, serta *lesion-directed* PDT. Sedangkan untuk *field-centered* bukan mentarget lesi tunggal, melainkan area kerusakan aktinik. Strategi ini dapat digunakan bila terdapat banyak lesi di 1 area atau terdapat kecurigaan lesi subklinis serta area kanserisasi. Terapi *field-targeted* ini dapat berupa topikal dan prosedural, seperti *cryopeeling*, peeling kimiawi, dermabrasi, dan *field-targeted* PDT. Prinsip pemilihan terapi didasarkan pada bentuk aktinik keratosis dan juga lokasi, faktor terkait terapi, misalnya efikasi, tolerabilitas dan batasan, serta karakteristik dan keinginan pasien. Fokus penanganan yang dituju dari pasien sendiri biasanya karena adanya gejala penyerta, risiko perkembangan kearah keganasan keratinosit, tolerabilitas, batasan terapi, dan kepentingan kosmetik sebelum, selama, dan setelah terapi.⁶⁶

Pada beberapa penelitian, penggunaan kombinasi 5-ALA dan PDT sinar merah memiliki efektivitas lebih tinggi daripada placebo dan PDT sinar merah dalam mereduksi lesi, dalam 12 minggu mencapai resolusi sempurna dari aktinik keratosis dan mencegah pembentukan keganasan.^{67,68}

Penggunaan PDT dalam penanganan aktinik keratosis semakin meningkat, baik untuk lesi tunggal maupun untuk field-targeted, dengan hasil akhir kosmetik yang lebih baik. Hal tersebut didasarkan pada aplikasi topikal agen fotosensitizer diikuti pemaparan sinar dengan panjang gelombang tertentu. *5-aminolevulinic acid* (ALA) dan MAL merupakan 2 substansi yang sering digunakan pada PDT untuk aktinik keratosis. Keduanya diabsorpsi melalui epidermis dan diakumulasi pada sel-sel atipikal yang selanjutnya akan diproses menjadi protoporfirin IX. Selanjutnya, paparan sinar dengan panjang gelombang spesifik mengaktifkan protoporfirin IX menyebabkan reaksi fototoksik dengan melepaskan ROS, kemudian merusak sel target dengan nekrosis dan apoptosis. Meskipun PDT lebih banyak diminati untuk *field-therapy*, 5-ALA dapat diaplikasikan dengan sebuah *patch* yang dilekatkan pada lesi untuk melindungi kulit normal di sekitarnya. Aplikasi PDT pada lesi target dapat meminimalkan efek samping lokal, seperti eritema, krusta, serta lepuh, dan biasanya ditoleransi lebih baik oleh pasien. Efikasi *patch* PDT tinggi dan menghasilkan hasil akhir kosmetik yang sangat baik. Selain itu, tidak ditemukan hipopigmentasi yang biasanya ditemukan pada pendekatan target lesi destruktif. Field-targeted PDT biasanya menggunakan krim 5-ALA atau MAL nanoemulsi sebagai fotosensitzernya yang dikombinasikan dengan sinar tampak, seperti sinar biru, hijau, atau merah. Pada berbagai penelitian dengan control placebo, ditunjukkan bahwa keduanya memiliki efektivitas yang sama dalam tingkat resolusi lesi yang bervariasi dari 70 hingga 90%. Efek samping yang biasanya terjadi adalah rasa tidak nyaman yang bervariasi dari rasa terbakar sampai nyeri yang tidak dapat ditoleransi selama paparan sinar. Reaksi alergi terhadap ALA dan MAL jarang dilaporkan. Satu sampai dua hari setelah terapi, eritema lokal, edema, pembentukan bula, pustul steril serta krusta biasa terjadi karena adanya reaksi fototoksik. Hasil akhir kosmetik dari PDT sangat baik dan juga ditemukan adanya efek fotorejuvenasi, yang ditandai dengan remodeling kolagen, pengurangan kerut

halus, telangiektais, dan lesi lentiginosa. Sebuah alternatif dari PDT konvensional adalah DL-PDT yang menggunakan waktu inkubasi sensitizer lebih pendek. Dalam 30 menit setelah aplikasi ALA atau Mal, pasien diminta untuk berjemur di luar ruangan selama 2 jam. Cara ini lebih tidak nyeri secara signifikan, dan untuk efek samping lokaal lainnya sebanding dengan PDT konvensional. Dalam penanganan keratosis aktinik ringan sampai sedang, efektivitas *daylight* PDT tidak lebih inferior dari PDT konvensional.⁶⁴

Dari penelitian Holzer G dkk. juga didapatkan bahwa efektivitas ALA-PDT sinar merah pada terapi aktinik keratosis di kepala lebih superior daripada peeling kimiawi menggunakan *trichloroacetic acid* (TCA) 35%, dan memiliki angka resolusi sempurna yang lebih tinggi dalam 12 bulan terapi. Selain itu, efek samping skar yang ditimbulkan pada terapi dengan ALA-PDT sinar merah juga lebih rendah dibandingkan dengan TCA 35%.⁶⁹ ALA-PDT sinar biru menunjukkan hasil superior dibandingkan placebo-PDT sinar biru dengan mencapai resolusi lesi sempurna, sebagian, reduksi lesi yang dicapai dalam 8 minggu terapi, dan mencegah terbentuknya keganasan dalam 24 bulan setelah terapi.⁷⁰ Pada suatu penelitian tunggal, *field-targeted* dengan asam hidroksi- α (AHA) 10% dan ALA-PDT sinar biru berhasil menurunkan kejadian kanker kulit invasif pada wajah individu dengan keganasan kulit sebelumnya. Pemberian AHA 10% dilakukan selama 2 minggu sebelum dilakukan 2 kali PDT dengan jeda 14 hari.⁷¹ Penggunaan PDT sinar merah dengan *patch* ALA juga pernah dibandingkan dengan bedah beku dengan nitrogen cair dalam penanganan keratosis aktinik ringan-sedang, hasilnya terdapat penurunan jumlah lesi dan resolusi sempurna lebih baik pada ALA-*patch* PDT.⁷²

Penggunaan PDT pada Penyakit Bowen

Penyakit Bowen adalah KSS *in situ* yang dapat berprogresivitas menjadi keganasan Bowen (KSS invasif) sebanyak lebih dari 5% kasus. Faktor penyebabnya meliputi paparan sinar UV, arsenic, riwayat terapi dengan psoralen dan UVA,⁷³ imunosupresi, paparan radiasi ion, dan infeksi oleh *human papilloma virus* (HPV), terutama tipe 16, 18, 31, 34, 35, 54, 58, 61, 62, dan 73.⁷⁴ Lesi Bowen tumbuh lambat dan dapat disertai gatal, tetapi biasanya asimptomatik. Lesi biasanya berupa plak

eritem dengan tepi irregular berbatas tegas, dapat disertai skuama, krusta atau hiperkeratotik, seperti terlihat pada gambar 8 di bawah ini.⁶⁴



Gambar 8A. Plak besar pada penyakit Bowen di tungkai, **B.** Penyakit Bowen pada kuku mengakibatkan onikolisis, **C.** Gambaran khas histopatologis berupa epidermis atipik seluruh lapisan dengan kehilangan arsitektur bertingkat-tingkat disertai keterlibatan struktur adneksa (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. ⁶⁴)

Pendekatan terapi pada penyakit Bowen meliputi 3 kategori, yaitu pembedahan atau terapi destruktif, terapi topikal, dan terapi radiasi, seperti yang tertera pada tabel 4.

Tabel 4. Penatalaksanaan Penyakit Bowen

	Keuntungan	Kerugian
Pembedahan dan Terapi Destruktif		
Eksisi	Pemeriksaan histopatologi	Komplikasi berkaitan prosedur
Bedah mikrografi Mohs	(tidak untuk bedah beku)	Jaringan parut
Kuretase dengan/atau tanpa bedah elektrik	Durasi terapi singkat	Bedah beku – hipopigmentasi, pembentukan bula
Bedah beku		
Terapi Topikal		
5-Fluorouracil (5-FU)	Dapat diaplikasikan oleh pasien sendiri Hasil kosmetik Tidak perlu anestesi lokal	Durasi terapi lama Efek samping lokal (eritema, edema, erosi) Toksis pada mata
Terapi Ablatif Non-Bedah		
PDT	Hasil kosmetik (PDT)	Efek samping lokal
Laser ablatif		Dispigmentasi
Kemoablatif trikloroasetat	(asam	Radiodermatitis kronis
Radioterapi		

(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁶⁴)

Adapun bukti dari berbagai penelitian mengenai efikasi dan keamanan yang terbatas terhadap PDT. Bukti baik juga didapatkan pada penggunaan PDT dengan fotosensitizer MAL dan ALA, dengan hasil akhir kosmetik yang memuaskan. Berdasarkan European guidelines, PDT direkomendasikan kuat dengan tingkat rekomendasi A dan tingkat bukti 1, yaitu pilihan baik atau sangat baik untuk menangani lesi besar, lesi multipel (yang mungkin perlu ditangani serentak), lesi di area yang sulit dilakukan bedah rekonstruksi, lesi pada lanjut usia dengan risiko tinggi pembedahan, dan lesi pada pasien imunosupresi dengan penyembuhan luka yang kurang baik.⁷⁵ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PDT lebih efektif dan sedikit efek samping dibandingkan dengan alternatif non-bedah.²⁹ Penyembuhan sempurna mencapai 86% - 93% dalam pengamatan 3 bulan dengan 1-2 siklus terapi (dengan jarak 1 minggu) menggunakan MAL-PDT, penyembuhan yang memanjang dalam jangka waktu 24 bulan pada 68-71%.⁷⁶ Penggunaan berurutan PDT dengan imikuimod juga memberikan hasil klinis dan histologis yang baik, keduanya ditoleransi baik dengan efek samping minimal dan memberikan hasil akhir kosmetik yang memuaskan. Pada penelitian Zhong S, dkk. didapatkan hasil bahwa PDT lebih efektif daripada 5-FU dan bedah beku dalam penanganan penyakit Bowen, dengan angka reduksi lesi tertinggi dicapai setelah sesi terapi

pertama ALA-PDT, meskipun angka kekambuhan pada ketiganya tidak berbeda secara signifikan.⁷⁷

Penggunaan PDT pada KSB

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan kulit paling banyak terjadi pada manusia, yang disebabkan oleh paparan sinar UV, terutama spektrum UVB (290-320 nm) yang banyak mencetuskan mutasi pada gen supresi tumor, disertai dengan mutasi gen PTCH1 pada sebagian besar kasus. Semua KSB memiliki mutasi yang mengaktifkan jalur pensinyalan Hedgehog. KSB bersifat destruktif lokal tetapi jarang bermetastasis, terjadi pada dewasa di area kulit yang sering terpapar sinar matahari, seperti kepala dan leher. Keberadaan suatu lesi yang tidak menyembuh perlu dicurigai ke arah keganasan kulit. Gambaran klinis KSB dapat berupa lesi translusens, ulkus, telangiectasis, dengan sifat bervariasi mulai dari noduler, superfisial, morpheiform, dan KSB berpigmen serta fibroepitelioma Pinkus (FEP). Beberapa manifestasi klinis KSB dapat dilihat pada gambar 9-12.⁷⁸



Gambar 9. KSB noduler berupa papul atau nodul translusen disertai telangiectasis, mungkin ulserasi
(dikutip sesuai aslinya dari kepubstakaan no.⁷⁸)



Gambar 10. KSB berpigmen menunjukkan papul hiperpigmentasi translusen
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁷⁸)



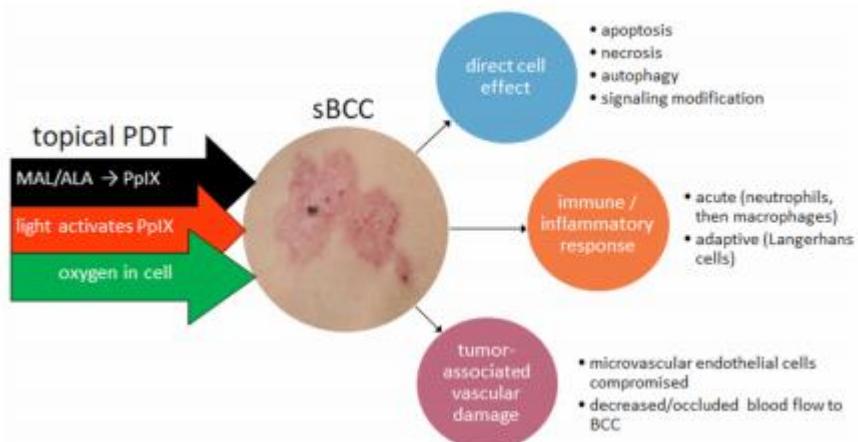
Gambar 11. KSB superfisial berupa bercak eritema dengan batas tegas
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁷⁸)



Gambar 12. KSB morpheaform berupa gambar seperti skar berwarna putih keabuan (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁷⁸)

Secara histopatologis, gambaran KSB bervariasi, akan tetapi pada umumnya menunjukkan sel basal malignan berupa sel berinti besar dan sedikit sitoplasma, tanpa gambaran mitotic. Kadang terdapat retraksi stroma dari kumpulan tumor membentuk lakuna peritumor. Gambaran paling umum dari KSB adalah KSB noduler, diikuti dengan tipe superfisial dan morpheaform, yang biasa terdapat di kepala dan leher, sedangkan tipe superfisial terdapat di badan.⁷⁸

Penanganan KSB secara primer berupa bedah eksisi, elektrodesikasi dan kuretase, bedah mikrografi Mohs serta agen-agen topikal seperti imikuimod dan 5-FU. Oleh karena hasil akhir kosmetik yang baik, PDT menjadi salah satu pilihan terapi, meski memerlukan pengawasan jangka panjang. Pada KSB, PDT bekerja dengan cara aktivasi fotosensitizer karena adanya sinar tampak sehingga menghasilkan oksigen reaktif yang merusak sel kanker. Basset-Seguin, dkk. melaporkan respon lengkap KSB superfisial terhadap ALA-PDT sebesar 85-93% dalam 3 bulan. Hasil penelitian Marmur dkk. menunjukkan angka kekambuhan KSB dengan PDT mencapai 0-31%. Penyembuhan jangka panjang KSB superfisial dengan PDT hanya mencapai 75%, sehingga memerlukan pengawasan pada 2-3 tahun pertama paska terapi, dimana kekambuhan sering terjadi pada waktu tersebut.⁷⁸ Adapun efek PDT topikal pada KSB digambarkan pada skema yang dapat dilihat pada gambar 13.⁷⁹



Gambar 13. Efek PDT topikal pada KSB superfisial (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. ⁷⁹)

Suatu tinjauan sistematik mengenai penggunaan PDT topikal pada KSB risiko rendah telah dirangkum dalam tabel 5 berikut ini.⁷⁹

Tabel 5. Hasil akhir terapi PDTtopikal pada KSB pada suatu penelitian acak terkontrol

Fotosensitizer	Subtype KSB	Penyembuhan dalam 3 bulan	Hasil kosmetik
MAL	KSB noduler	73%	56% baik-sangat baik
MAL	KSB superfisial	90%	27% sangat baik
ALA	KSB noduler	93%	(tidak ditinjau)
MAL	KSB noduler	91%	72% baik-sangat baik
MAL	KSB superfisial	87%	77% baik-sangat baik
MAL	KSB superfisial	82%	57% baik-sangat baik
MAL	KSB noduler	88%	56% sangat baik

(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁷⁹)

Terapi PDT topikal dengan ALA atau MAL merupakan salah satu terapi non-bedah yang direkomendasikan pada KSB noduler risiko rendah dan KSB superfisial. Protokol konvensional terapi KSB dengan MAL-PDT meliputi prosedur terapi dobel dengan interval 1 minggu dan pengamatan 3 bulan, apabila hanya menunjukkan respon parsial maka akan dilakukan penanganan ulang. Prosedur ini memberikan hasil kosmetik yang sangat baik dengan penyembuhan dicapai lebih tinggi pada KSB superfisial daripada KSB noduler. Meskipun hasilnya sudah cukup baik, improvisasi dalam penggunaan PDT masih banyak diteliti, seperti perbaikan fotosensitizer, formulasi pemberian obat, serta pemberian sinar. Berbagai kendala yang ditemui pada terapi KSB dengan PDT antara lain :⁷⁹

1. Penyembuhan tidak sempurna atau rekurensi yang sama dengan terapi topikal lain, kemungkinan karena resistensi seluler (tidak adanya ekspresi p53, aktivasi

- jalur Wnt/β-catenin), respon imun/inflamasi tidak adekuat, akumulasi PpIX tidak adekuat
2. Nyeri atau rasa tidak nyaman selama proses PDT
 3. Alergi kontak terhadap MAL/ALA, terutama pada terapi berulang atau area luas

Penggunaan PDT pada Keilitis Aktinik

Keilitis aktinik merupakan perubahan dini neoplastik keratinosit epidermal pada bibir, yang sering berkembang menjadi KSS. Keilitis aktinik memiliki angka progresifitas lebih tinggi daripada keratosis aktinik (pada kulit) dengan risiko relatif 2,5m 16,9% kasus keilitis aktinik berkembang menjadi KSS. Berdasarkan jenis kelamin, keilitis aktinik terjadi tiga kali lipat lebih sering pada laki-laki dan biasanya muncul di usia lebih dari 50 tahun dengan keterlibatan bibir bawah lebih dari 90% kasus. Manifestasi klinis yang sering terjadi adalah plak kering putih berskuama dengan tekstur seperti kertas pasir, seperti pada gambar 14 di bawah ini.⁸⁰



Gambar 14. Pasien dengan plak putih berskuama pada keilitis aktinik di bibir bawah, A. sebelum terapi, B. 3 bulan setelah ALA PDT – sinar merah. (dikutip dari Sotiriou and colleagues)⁸¹

Sotiriou dkk., melakukan penelitian penggunaan ALA PDT dengan sinar merah dengan panjang gelombang 570-670 nm, pada 10 pasien keilitis aktinik, yang dilakukan 2x dengan interval 1 minggu, kemudian dilanjutkan dengan topikal

imikuimod 5% selama 4 minggu. Masa inkubasi yang digunakan pada PDT adalah 3 jam, dengan dosis 40 J/cm² dan irradiasi 80 mW/cm². Follow up dilakukan selama 3 bulan dan didapatkan hasil perbaikan *complete response* (CR) sebesar 90%, sedangkan non-CR sebesar 10%, dengan nilai kosmetik yang baik(20-40%) sampai sangat baik (60-80%). Subyek penelitian yang mencapai CR 90% dilakukan biopsi untuk dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Dari hasil pemeriksaan histopatologi, CR berkurang menjadi 80%.⁸¹

Penggunaan PDT pada Sindroma KSB Nevoid

Sindroma KSB nevoid adalah suatu kelainan dominan autosomal multisistem dengan penetrasi lengkap dan ekspresi yang bervariasi. Insidensi sindroma KSB nevoid diperkirakan 1 dari 50.000-256.000, dengan manifestasi tersering berupa KSB multipel, keratokista maksila, palmoplantar pits, dan kalsifikasi falx cerebri. Sekitar 60% pasien memiliki fenotip tipikal dengan makrosefali, dahi prominent, fitur wajah kasar, dan hipertelorisme. Selain pada kulit, manifestasi nya dapat berupa fibroma ovarium dan jantung, abnormalitas iga, malformasi skeletal, dan keterlambatan perkembangan. Kriteria diagnosis untuk sindroma KSB nevoid meliputi kriteria mayor dan kriteria minor, dimana diagnosis ditegakkan bila terdapat 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, atau 1 kriteria mayor dan konfirmasi genetik.⁷⁸

Kriteria mayor sindroma KSB nevoid:

1. KSB multipel (> 5 lesi seumur hidup)
2. KSB sebelum usia 30 tahun
3. Keratokista odontogenik yang dibuktikan secara histologis
4. Palmar/plantar pits (2 atau lebih)
5. Kalsifikasi lamellar pada falx cerebri
6. Keluarga derajat 1 dengan sindroma KSB nevoid

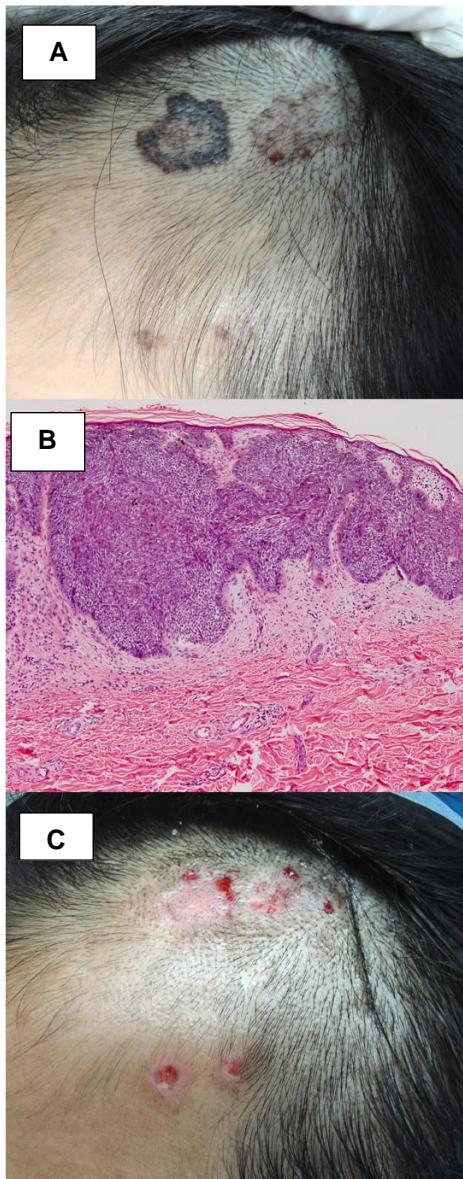
Kriteria minor sindroma KSB nevoid:

1. Makrosefalus (OFC > 97th centile)
2. Anomaly tulang belakang atau iga yang diobservasi melalui rontgen dada dan/atau spinal
3. Palatoskisis/labioskisis

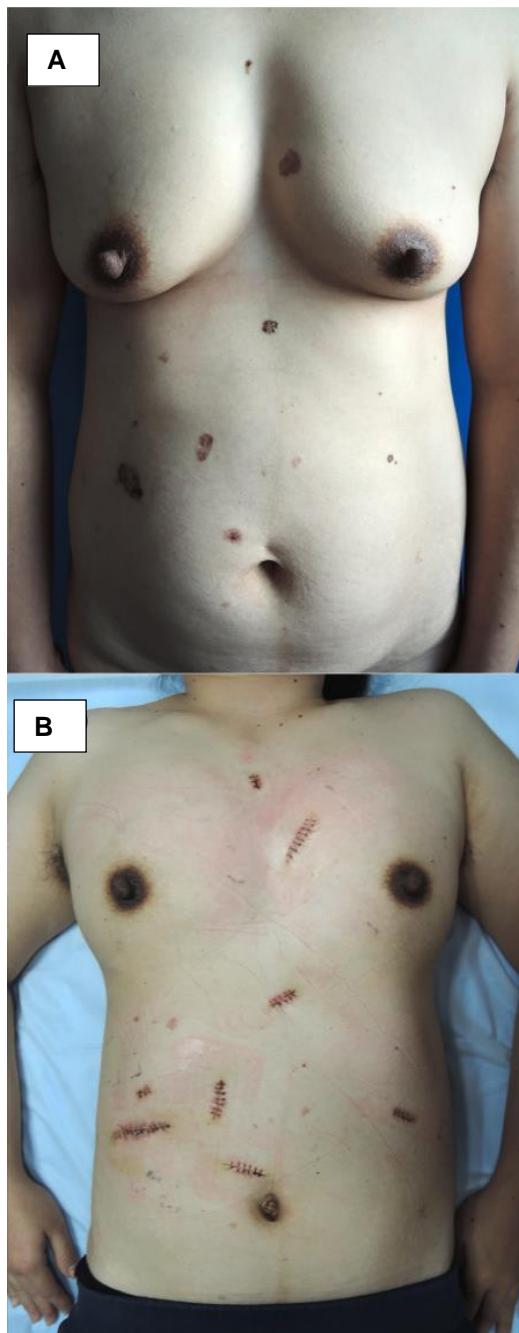
4. Fibroma ovarium atau jantung
5. Medulablastoma pada anak-anak
6. Polidaktili postaxial
7. Anomaly okuler (katarak, defek perkembangan, koloboma)
8. Kista limfomesenterik atau pleura

Penanganan pada sindroma KSB nevoid sudah banyak dilaporkan, mulai dari elektrodesikasi dan kuretase, bedah beku, bedah eksisi, ablasi gelombang mikro, beda mikrogarfi Mohs, dan kombinasi dengan laser CO₂. Selain itu, ada juga terapi topikal seperti 5-FU, imikuimod 5%, dan terapi PDT. Ada pula vismodegib, suatu antagonis smoothened receptor dan inhibitor jalur hedgehog, yang juga digunakan meskipun terdapat efek samping yang terbatas dan kekambuhan setelah penghentian obat.⁷⁸

Pada suatu penelitian terhadap seorang perempuan berusia 33 tahun dengan KSB multipel di kepala dan badan, serta memiliki mutasi gen PTCH1, memberikan respon baik terhadap berbagai modalitas antara lain ablasi gelombang mikro, PDT dan bedah eksisi. Tatalaksana yang dilakukan meliputi ablasi dengan power 20 W menggunakan instrument gelombang mikro yang dikombinasikan dengan ALA-PDT pada lesi di kepala. Ablasi bertujuan untuk mengangkat lesi di kepala, seperti tampak pada gambar 15, hingga tidak ada lesi yang tampak.⁸²



Gambar 15A. Papul dan plak hitam multipel pada kepala, **B.**Gambaran histopatologidengan pewarnaan HE di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x, menunjukkan sejumlah pulau sel basaloid berbatas tegas di antara epithelial normal dan berdekatan tanpa ada tanda invasi, serta papilla dermis. Sarang sel tumor dikelilingi stroma fibrosa tipis dengan infiltrate limfosit dan pembuluh darah berdinding tipis, **C.** Lesi di kepala menunjukkan perbaikan.
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁸²)



Gambar 16A. Lesi KSB nevoid pada badan, **B.** Perbaikan lesi setelah terapi dengan bedah eksisi (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁸²)

Setelah itu, diberikan solusio 5-ALA 20% pada lesi, lalu ditutup dengan *lightproof film* selama 4 jam, yang kemudian diiradiasi dengan sinar dengan panjang gelombang 633 nm dengan kekuatan 40-60 mW/cm dengan laser semikonduktor LE-IB, dengan jarak 6 cm dari lesi selama 30 menit. Sedangkan

bedah eksisi ditujukan untuk lesi di badan dan vulva, seperti tampak pada gambar 15.⁸²

Pasien pada kasus hanya memenuhi 1 kriteria mayor, yaitu lesi KSB multipel di kepala dan badan, akan tetapi pada pasien dilakukan pemeriksaan genetic molekuler, yaitu sekuensing eksom dan Sanger. Hasilnya menunjukkan adanya mutase heterozigot pada ekson 13 gen PTCH1 c.1804C > T (p.Arg602*). Oleh karena itu, diagnosis pasien ini ditegakkan berdasarkan adanya 1 kriteria mayor dan konfirmasi genetik.⁸²

Penelitian lain dilakukan oleh Itkin A, dkk. terhadap 2 pasien wanita dengan sindroma KSB nevoid berusia 21 dan 47 tahun, yang diterapi dengan 20% γ -ALA dan iradiasi sinar biru 417 nm (*irradiance* 10 mW/cm²). Fotosensitizer diaplikasikan secara topikal pada lesi 1-5 jam sebelum penyinaran, dimana penyinaran dilakukan selama 1000 detik (10 J/cm²). Dua terapi dilakukan berturut-turut dengan interval 1 minggu. Kemudian terapi dilanjutkan 2-4 bulan terpisah. Penilaian dilakukan 8 bulan setelah terapi pertama, dapat dilihat pada gambar 17 berikut ini.⁸³



Gambar 17. KSB pada wanita 47 tahun, **A-D.** Sebelum terapi, **E-H.** Setelah terapi dengan ALA-PDT sinar biru 2x sesi ganda.

(dikutip sesuai aslinya dari kepublikan no.⁸³)

Hasil penelitian menunjukkan respon klinis lengkap yang didapatnya pada 8 dari 9 (89%) KSB superfisial dan 5 dari 16 (31%) KSB noduler pada wajah, serta 18 dari 27 (67%) KSB superfisial pada tungkai bawah. Sisanya, sebanyak 21 lesi mengalami resolusi sebagian, dalam 8 bulan waktu pemantauan tidak terbentuk lesi baru di area yang diterapi. Resolusi lesi juga diikuti dengan hasil akhir kosmetik yang memuaskan. Terapi ditoleransi baik, hanya saja didapatkan adanya rasa tersengat yang berat selama penyinaran.⁸³

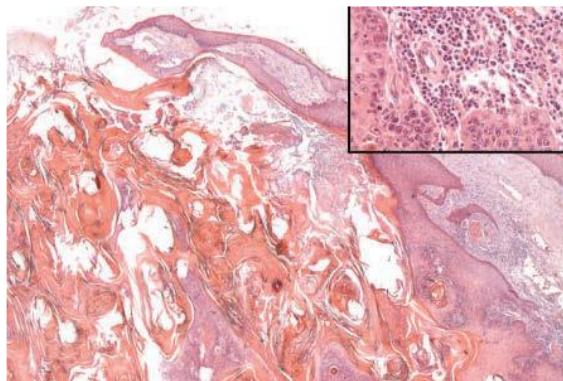
Penggunaan PDT pada Keratoakantoma

Keratoakantoma merupakan suatu varian KSS dengan diferensiasi sangat baik dengan karakteristik klinis dan histomorfologi yang berbeda. Keratoakantoma secara klinis ditandai dengan erupsi cepat dalam beberapa minggu dan dapat regresi spontan, berupa nodul keras berbatas tegas dengan kawah di bagian tengah terisi tumpukan keratin (horn) yang biasanya tumbuh pada kepala dan area ekstremitas yang sering terpapar sinar matahari.⁸⁴



Gambar 18. Manifestasi klinis tipikal pada keratoakantoma di dahi berupa nodul simetris berbatas tegas dengan bagian tengah terdapat cekungan berisi tumpukan keratin (horn).
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁸⁴)

Terdapat beberapa varian klinis dari keratoakantoma, yaitu keratoakantoma berkelompok, subungual, intraoral, giant keratoakantoma, keratoakantoma sentrifugum marginatum, *multipel keratoachantoma of the Ferguson-Smith type, eruptive keratoachantoma of Grzybowski*, and keratoakantoma yang disertai sindroma Muir-Torre. Keratoakantoma memiliki aspek keseluruhan simetris pada pemeriksaan histopatologis, seperti pada gambar 19.⁸⁴



Gambar 19. Gambaran histopatologis dengan pewarnaan HE, perbesaran 25x, keratoakantoma berupa lesi yang berkembang penuh dengan inti keratin dikelilingi proliferasi epitel skuamosa yang berdiferensiasi baik. Gambar kanan atas pada perbesaran 400x menunjukkan infiltrate inflamasi yang terdiri dari limfosit, eosinofil, dan neutrofil. (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁸⁴)

Secara sitomorfologi, keratoakantoma terbentuk dari rantai luas keratinosit monomorfik dengan sitoplasma eosinophil dan nucleus kecil, dikelilingi infiltrate inflamasi yang terdiri dari limfosit, eosinofil, dan neutrofil.⁸⁴

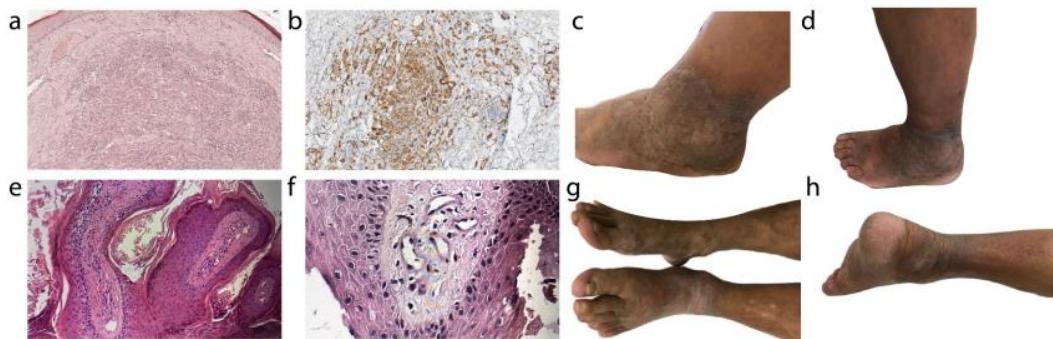
Pilihan terapi pada keratoakantoma meliputi bedah reseksi, kemoterapi intralesi, bedah beku, bedah listrik elektrodesikasi dan kuretase, retinoid sistemik (asitretin). Selain itu, penggunaan PDT juga sudah banyak dilakukan penelitian pada keratoakantoma.⁸⁴

Suatu penelitian oleh Liang X dkk. terhadap seorang Pria Asia berusia 61 tahun dengan keratoakantoma pada bibir atas. Oleh karena lokasi lesi berisiko muncul skar, serta mungkin membutuhkan bedah rekonstruksi, pasien menolak tatalaksana dengan bedah eksisi, maka dipilih penanganan dengan PDT topikal. Sebelum diiradiasi dengan PDT, bagian hiperkeratotik pada lesi diterapi terlebih dahulu dengan laser CO₂ pada sesi 1 dan 3, agar mempermudah penetrasi ALA pada lesi. PDT dilakukan sebanyak 4 sesi dengan interval 1 minggu, dengan masa inkubasi 3 jam kemudian disinari dengan sinar merah dengan panjang gelombang 630 nm, 100 J/cm². Pada pemantauan 1 minggu setelah sesi terakhir PDT, didapatkan tumor yang sudah resolusi tanpa skar. Pemantauan selama 3 tahun tidak dapatkan adanya rekurensi tumor.⁸⁵

Penggunaan PDT pada Sarkoma Kaposi

Sarkoma Kaposi merupakan keganasan angioproliferatif yang berasal dari endotel menyertai infeksi human herpes virus 8 (HHV8) dan *human immunodeficiency virus* (HIV). Insidensi bentuk klasik sarcoma Kaposi bervariasi berdasarkan area geografiknya mulai dari 0,14/1 juta orang sampai 10,5/1 juta pria dan 2,7/1 juta wanita. Berdasarkan onset usia, sarcoma Kaposi sering terjadi pada pria berusia 35-39 tahun dan wanita berusia 25-39 tahun.⁸⁶

Pada suatu penelitian oleh Shiryaev AA, dkk. dilakukan penanganan terhadap sarcoma Kaposi non-HIV dan non-HHV dengan PDT. Fotosensitizer diberikan secara intravena dengan dosis 0,4 mg/kg 24 jam sebelum iradiasi tumor dengan laser semikonduktor 1,5 W dengan panjang gelombang 675 nm dan LED pada spektrum sinar merah (670 +/- 5 nm), selama 13 menit per sesi. Terapi dilakukan sebanyak 7 kali selama 6 bulan dengan jeda waktu di antara sesi 21 hari. Untuk mencegah efek samping, setelah terapi pasien diisolasi dari paparan sinar matahari juga menggunakan tabir surya dengan SPF tinggi. Selama tindakan, pasien tidak diberikan anestesi karena tidak ada nyeri, hanya sedikit rasa terbakar. Setelah 7 sesi lengkap, sampel jaringan menunjukkan respon patologis lengkap. Setelah sesi pertama, lesi di sepertiga bawah tungkai tidak mengalami penurunan tetapi ketebalannya berkurang sehingga tidak menonjol keluar kulit. Namun, setelah 3 sesi terapi, nampak pengurangan area lesi yang tampak sebesar 20% dan pada akhir sesi didapatkan 90%. Pasien diperiksa ulang 4 bulan setelah terapi dan tidak menunjukkan sindroma nyeri maupun pembengkakan tungkai. Selain itu, kualitas hidup pasien membaik, tidak terjadi kekambuhan, serta dari pemeriksaan histopatologis terdapat respon jaringan yang signifikan, seperti tampak pada gambar 20 berikut ini.⁸⁷



Gambar 20. a-b. Gambaran mikroskopik sebelum terapi, a. Susunan sel klasik berbentuk kumparan dengan celah berisi sel darah merah, c-d. Keseluruhan tumor rekuren, e-f. Gambaran mikroskopis setelah terapi: tumor derajat 5 berdasarkan system klasifikasi Miller-Payne, g-h. Tungkai setelah terapi: penurunan edema di area tumor, penurunan ukuran tumor dan perbaikan permukaan menjadi lebih halus.
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁸⁷)

Penggunaan PDT pada CTL

Penggunaan ALA-PDT sudah banyak dikonfirmasi efektivitasnya pada penanganan penyakit onkologi di dunia dermatologi, akan tetapi dari penelitian terdahulu ditemukan tidak terlalu efektif pada keganasan yang berkaitan dengan sel T, yaitu *cutaneous T-cells lymphoma* (CTCL) yang meliputi mikosis fungoides (MF) dan sindroma Sezary (SS). Oleh karena itu, pada penelitian Vallecorsa P, dkk. digunakan ester ALA terbaru yang disintesis dari 3 komponen reaksi Passerini dan menunjukkan kemampuan yang lebih tinggi daripada ALA. Pada penelitian tersebut digunakan pro-fotosensitizer dari kelima ester ALA 2-hydroxy-N-arylacetamides (1f, 1g, 1h, 1i, 1k) yang lebih lipofilik terhadap sel Myla pada MF dan sel HuT-78 pada SS. Selain itu, dibandingkan juga efektivitas heksil ester ALA (He-ALA) dan ester metil ALA (MAL). Dari penelitian tersebut didapatkan dosis konsentrasi ester ALA yang dibutuhkan untuk mencapai separuh konsentrasi porfirin yang dihasilkan, jauh lebih kecil daripada ALA, yaitu 4-12 kali sedikit, dan He-ALA 24-25 kali lebih sedikit. Dosis sinar yang dibutuhkan untuk mencapai 50% kematian sel (LD₅₀) dengan He-ALA, 1f, 1g, 1h, dan 1i adalah 18-25 J/cm², serta 40 dan 57 J/cm² untuk 1k, setelah pemaparan masing-masing bahan sebanyak 0,05 mM. Pada dosis sinar yang sama, MAL tidak memberikan efek karena konsentrasi porfirin yang dihasilkan terlalu rendah.⁸⁸

Penggunaan untuk Indikasi Non-onkologi

Beberapa data tersedia mengenai pengobatan kondisi kulit inflamasi dan proliferatif. Ini termasuk psoriasis, skleroderma lokal, kelainan kulit terkait *Human Papillomavirus* (HPV), leishmaniasis, jerawat, dan rosacea. ALA/MAL-PDT juga efektif untuk jerawat dan rosacea, meskipun protokol yang optimal belum dikembangkan.¹¹

Penggunaan PDT pada Penyakit Inflamasi

Skleroderma Lokal

Pada suatu penelitian oleh Karrer S, dkk., dilakukan PDT terhadap 5 pasien berusia 21-63 tahun dengan skleroderma local (morfea) yang telah terkonfirmasi biopsi. Semua pasien memiliki kecenderungan penyakit progresif, lesi menunjukkan reaksi inflamasi dan ukuran semakin bertambah. Setiap pasien pernah mengalami kegagalan terapi dengan kortikosteroid poten topikal, terapi sistemik dengan penisilin dan/atau Psoralen UVA (PUVA). Sebelum dilakukan PDT, pasien menghentikan semua terapi yang digunakan paling tidak selama 4 minggu. Beberapa plak pada pasien diterapi dengan PDT lalu lokasi paling menonjol dipilih untuk evaluasi efek terapi (dengan durometer dan skor klinis). Masing-masing lesi dioles dengan gel ALA 3% kemudian dioklusi selama 6 jam sebelum diiradiasi dengan sumber sinar inkoheren (PDT 1200, Waldmann, Germany, dosis sinar 40 mW/cm², densitas power 10 J/cm²). Terapi dilakukan 1-2 kali per minggu hingga 3-6 bulan, sedangkan durasi disesuaikan dengan respon klinis. Pada penelitian, ALA-PDT ditoleransi baik, hanya ada sedikit rasa menyengat pada akhir iradiasi, akan tetapi semua pasien menunjukkan regresi besar dari lesinya dengan penurunan skor klinis nyata dan pengukuran durometer yang objektif menunjukkan penurunan kekerasan kulit. Selain itu, didapatkan perbaikan mobilitas sendi pada 2 pasien dengan plak skeloris di tungkai bawah dan pertumbuhan kembali rambut pada 1 pasien dengan plak pada tungkai bawah. Efek samping yang ditemukan hanya hiperpigmentasi sementara yang membaik dalam beberapa minggu setelah penghentian terapi. Kekambuhan ataupun perburukan tidak ditemukan hingga 2 tahun setelah terapi.⁸⁹

Psoriasis

Baru-baru ini, PDT diteliti untuk penanganan beberapa dermatosis inflamasi seperti akne berat, rosacea, dan juga psoriasis. Terapi ini menstimulasi sel-sel imunitas untuk memproduksi berbagai sitokin, seperti interleukin (IL)-1b, IL-2, dan *tumor necrosis factor* (TNF)-a, serta *matrix metalloproteinase* (MMP)-1 dan 3 yang diproduksi fibroblast sebagai respon PDT. Keuntungan PDT pada dermatosis inflamatorik adalah supresinya terhadap *transforming growth factor* (TGF)-b1 sedangkan produksi IL-10 meningkat. Akan tetapi, penelitian dengan memberikan MAL-PDT pada pasien psoriasis menunjukkan hanya sedikit remisi komplit yang dicapai, yaitu 6 dari 17 pasien. Terapi dengan ALA-PDT pada psoriasis plak kronis kurang inadekuat karena respon klinis bervariasi dan nyeri yang berat. Namun, penelitian klinis terkini telah menemukan modalitas lain seperti hypericin dan metilen biru, serta fotosensitizer yaitu ALA dan verteporfin sistemik, menunjukkan efektivitasnya serta ditoleransi lebih baik daripada ALA topikal.⁹⁰ Penggunaan ALA-PDT sistemik pada psoriasis telah ditunjukkan pada penelitian Bissonnette dkk. (2000), dimana terdapat 12 pasien yang dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing menerima ALA oral dosis tunggal 5, 10, dan 15 mg/kg. Kemudian dilanjutkan dengan iradiasi sinar biru dengan densitas kekuatan 9-11 mW/cm². Pada kelompok penerima ALA dengan dosis 5 dan 10 mg/kg tidak didapatkan perubahan signifikan, sedangkan pada kelompok terakhir, didapatkan perbaikan derajat berat plak, dengan 1 pasien dari kelompok tersebut menunjukkan perbaikan 42% dari kondisi semula.⁹¹

Pada sebuah penelitian klinis tentang penanganan psoriasis vulgaris dibuktikan bahwa iradiasi dengan sinar biru pada panjang gelombang 420 nm dan 453 nm menunjukkan efektivitas dengan efek samping minimal dan jarang.⁹²⁻⁹⁴

Penggunaan PDT pada Penyakit Infeksi

Human Papillomavirus (HPV)

Infeksi HPV dapat bermanifestasi dalam berbagai macam, seperti kutil, karsinoma serviks, KSS anogenital, dan papilomatosis. Kutil merupakan manifestasi tersering dari infeksi HPV, yang biasanya diterapi dengan bedah eksisi, bedah beku, bedah elektrik kuretase, sitotoksik topikal (5-fluorourasil,

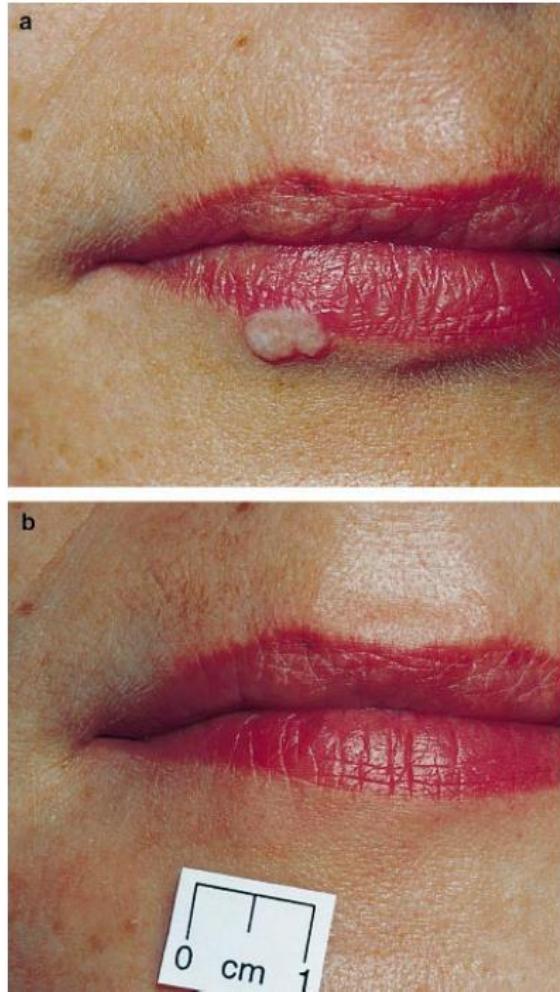
dinitroklorobenzen), bleomisin intralesi, koagulasi infrared, laser CO₂, PDL, dan PDT. Akan tetapi, beberapa kasus rekalsitran terhadap terapi standar dan sering kambuh setelah diterapi. Terapi ALA-PDT telah terbukti efektif mengatasi kutil kulit tanpa efek samping bermakna tetapi memberikan hasil akhir kosmetik yang sangat baik, dengan tingkat keberhasilan 88%. Prosedur ALA-PDT dengan sinar putih (halogen, 250 W Osram dengan proyektor) terbukti lebih efektif daripada sinar merah atau biru dan juga bedah beku standar. Salah satu penelitian pernah menggunakan laser fraksional untuk menyokong PDL-PDT dalam terapi kutil plantar.^{95,96} Lesi lain yang dimediasi virus juga dilaporkan berhasil ditangani dengan ALA-PDT, antara lain epidermodysplasia veruciformis. Dalam 3 minggu terapi, lesi mengalami kesembuhan sempurna tanpa terbentuk jaringan parut.⁹⁷ Eradikasi HPV pada kutil kelamin (kondiloma akuminata) telah ditunjukkan pada sebuah penelitian yang menggunakan ALA-PDT, Photolon™ (Belmedpreparaty, Minsk, Republic of Belarus), polihematoporfirin, and laser YAG-OPO atau laser CO₂. Remisi lengkap dicapai pada 9 pasien setelah 1 kali sesi terapi, 4 pasien dengan 2 sesi terapi. Ketigabelas pasien tersebut dipantau selama 12 bulan paska terapi dan tidak ditemukan kekambuhan, serta tidak ditemukan efek samping bermakna, hanya sensasi terbakar selama pemaparan sinar. Beberapa hasil penelitian tersebut tampak pada gambar 21 berikut ini.⁹⁸



Gambar 21. Kondiloma akuminata (KA) sebelum dan 1 bulan sesudah terapi, **A.** Kondiloma akuminata (KA) pada vulva dan perivulva, **B.** Resolusi lengkap, **C.** KA pada permukaan dalam labius minor kiri, **D.** Resolusi lengkap, **E.** KA tunggal di batang penis, **F.** Resolusi lengkap, **G.** KA pada meatus uretra eksterna, **H.** Resolusi lengkap

(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁹⁸)

Beberapa penelitian dengan ukuran dan rancangan yang adekuat menunjukkan bahwa efektivitas ALA-PDT lebih superior daripada bedah beku atau PDT-plasebo pada penanganan kutil rekalsitran, meskipun belum ada penelitian spesifik yang menilai efek ALA-PDT pada pasien imunosupresi dengan kutil.⁹⁹



Gambar 22. Kutil virus rekalsitran pada bibir bawah,
a. Sebelum terapi, b. 3 bulan setelah 2 sesi ALA-PDT
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.⁹⁹)

Infeksi Bakteri

Suatu penelitian melaporkan penanganan infeksi bakteri lokalisata berupa ulkus pedis kronis yang dimediasi infeksi bakteri, dengan PDT menggunakan fotosensitizer derivatefenotiazinium (PP904), dan menunjukkan hasil perbaikan penyembuhan luka dan pengurangan mikroba.¹⁰⁰ Clayton dan Harrison melaporkan perkembangan signifikan pada ulkus pedis terinfeksi dari seorang wanita berusia 72 tahun yang mendapatkan ALA-PDT topikal dua kali seminggu selama 4 minggu.¹⁰¹

Leishmaniasis kutan merupakan bentuk leishmaniasis yang biasa terjadi, yang biasa ditularkan melalui lalat pasir. Beberapa penelitian menunjukkan

keberhasilan penanganan leishmaniasis dan leishmaniasis kutan yang resisten antibiotik menggunakan PDT.¹⁰²

Eritrasma merupakan manifestasi kulit dari infeksi oleh *Corynebacterium minutissimum*, yang ditandai dengan fluoresensi merah bata heterogenik karena adanya porfirin endogen dari bakteri. Iradiasi dengan PDT sinar merah tanpa fotosensitizer eksogen menunjukkan penyembuhan sempurna pada 13% lesi dan penyembuhan sebagian pada 82% lesi.¹⁰³

Onikomikosis

Suatu uji klinis menggunakan avulsi kimia, yaitu oklusi urea, 10 hari berturut-turut sebelum 20% ALA-PDT (inkubasi 3 jam) dengan sinar merah menunjukkan hasil angka penyembuhan 43% dalam pengamatan 12 bulan, yang kemudian menurun menjadi 38% pada pengamatan 18 bulan.¹⁰⁴



Gambar 23. Pasien onikomikosis a. sebelum terapi, b. 18 bulan paska terapi
(dikutip sesuai aslinya dari kepublikan no.¹⁰⁴)

Penelitian lain menunjukkan keberhasilan terapi onikomikosis menggunakan 5-ALA-PDT, yang diberikan sebanyak 7 sesi dengan interval 1 minggu. Fotosensitizer yang digunakan adalah 5-ALA 20%, kemudian dilanjutkan dengan MAL. Sedangkan sumber sinar yang digunakan adalah *excimer-dye laser* (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan) dengan panjang gelombang 630 nm dengan kekuatan 100 J/cm².¹⁰⁵



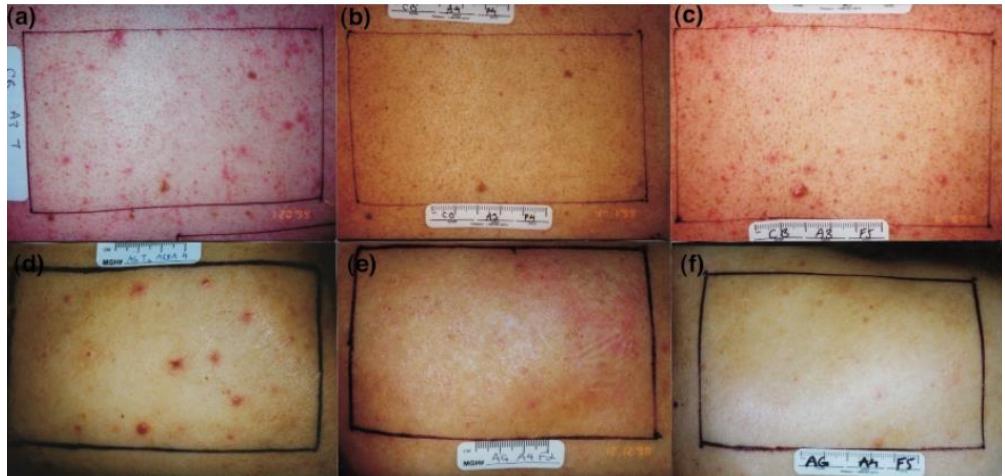
Gambar 24. Onikomikosis di kaki kanan, **A.** Sebelum terapi, bercak putih pada permukaan kuku 1-3 tanpa perubahan lain, **B.** Setelah 5-ALA-PDT, lesi pada kuku pertama membaik, tidak ada dermatofita yang ditemukan pada kerokan kuku dengan KOH ataupun kultur. Kuku ke-2 dan 3 yang diperlakukan sebagai control (kuku ke-2 hanya dioles ALA, kuku ke-3 hanya diiradiasi), tidak menunjukkan perbaikan klinis.

(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹⁰⁵)

Penggunaan PDT pada Akne Vulgaris

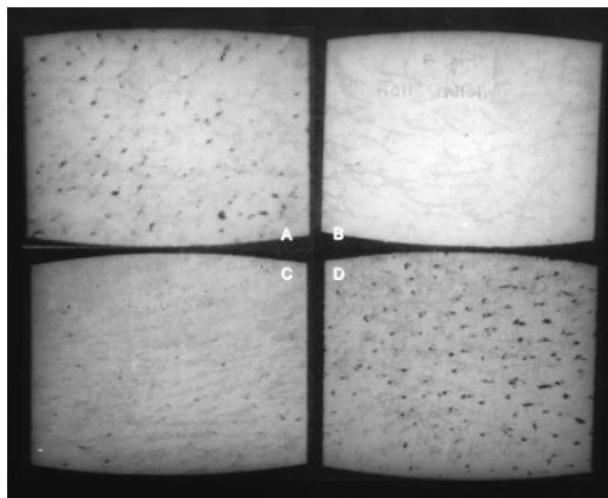
Perbaikan paling konsisten pada akne setelah terapi sinar sudah ditunjukkan pada beberapa penelitian menggunakan PDT dengan ALA topikal 1 jam sebelum iradiasi dengan sumber sinar bertenaga rendah, termasuk PDL, IPL, atau sinar merah spektrum luas. Fotosensitizer diserap oleh unit pilosebaseus dan dimetabolisme menjadi protoporfirin.¹⁰⁶

Dalam suatu penelitian, 22 pasien dengan jerawat ringan sampai sedang di punggung menerima krim ALA 20% di bawah oklusi selama 3 jam. Area tersebut kemudian dipaparkan dengan sinar spektrum luas (550-700 nm) atau sinar laser (635 nm) menggunakan berbagai protokol. Para penulis mengamati penurunan yang signifikan dalam jumlah lesi inflamasi jerawat dibandingkan dengan baseline yang bertahan setidaknya 20 minggu pada beberapa pasien.¹⁰⁷

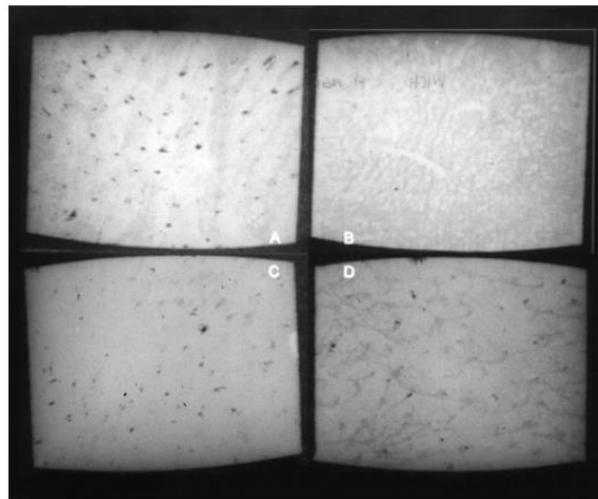


Gambar 25. Perbaikan akne inflamatoris dengan PDT tunggal, **a.** Kondisi awal, **b.** 10 minggu paska PDT, **c.** Akne kembali muncul di minggu ke-20, tetapi kemudian mencapai remisi jangka panjang setelah PDT multiple, **d.** Kondisi awal, **e.** 2 minggu paska PDT (reaksi iritasi terhadap Sebutape pada lengan kanan), **f.** 20 minggu paska PDT (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹⁰⁷)

Satu penelitian menemukan pengurangan ukuran kelenjar sebaceous dan sekresi sebum, serta pengurangan fluoresensi yang disebabkan oleh *Propionibacterium acnes*,¹⁰⁸ meskipun yang lainnya tidak.¹⁰⁷



Gambar 26. Ekskresi sebum ditekan dengan PDT tunggal, kemudian berangsurnya membaik, **A.** Kondisi awal, **B.** 2 minggu paska PDT, **C.** 10 minggu paska PDT, **D.** 20 minggu paska PDT.
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹⁰⁸)



Gambar 27. Ekskresi sebum tetap berkurang setelah 20 minggu paska PDT multipel
(dikutip sesuai aslinya dari kepubstakaan no.¹⁰⁸)

Penggunaan PDT pada Rosasea

Pada beberapa laporan kasus, pasien dengan rosasea granulomatosa rekalsitran ditangani dengan ALA-PDT yang membutuhkan 6 kali sesi. Dua penelitian menunjukkan ALA-PDT efektif dan aman pada rosasea eritematotalangiektais dan rosasea papulopustular. Namun, ukuran sampel pada penelitian tersebut dianggap masih terlalu sedikit, selain itu, penentuan parameter sangat penting untuk mencegah tercetuskannya kekambuhan rosasea karena PDT.¹⁰⁹ Adapun kejadian kekambuhan rosasea papulopustular yang sudah ada sebelumnya terjadi setelah terapi ALA-PDT atas indikasi keratosis aktinik, seperti tampak pada gambar 27.¹¹⁰



Gambar 28. Kekambuhan rosasea papulopustular pada kulit kepala, 2 minggu setelah ALA-PDT pada pasien dengan keratosis aktinik
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.¹¹⁰)

Penggunaan PDT sebagai Fotorejuvenasi

Fotorejuvenasi, seperti namanya merupakan prosedur untuk kepentingan estetik dan bedah laser kosmetik, pertama kali dipublikasikan oleh Bitter dalam manuskrip klinis pertama tahun 2000. Pada penelitian tersebut, lebih dari 90% pasien penelitian mengalami perbaikan gejala rosacea (eritema dan flushing di wajah) lebih dari 75%, 84% pengurangan kerut wajah, 78% mengalami perubahan signifikan pada kelainan pigmen di wajah, serta 49% mengalami perubahan ukuran pori-pori. Fotorejuvenasi pada penelitian tersebut menggunakan terapi *intense pulsed light* (IPL) di seluruh wajah selama 1 bulan. Fotorejuvenasi dengan IPL telah menjadi suatu standar di bidang estetik, selain memperbaiki kondisi vaskular dan pigmentasi, juga memperbaiki kolagen dan jaringan elastis yang terlibat dalam kerusakan kulit karena sinar (*photodamaged skin*).¹¹¹ Prosedur IPL lebih mudah diprediksi, dengan kemampuan yang teruji mudah untuk digunakan, sangat aman dan efektif dengan hasil konsisten dan *downtime* yang singkat. Akan tetapi, penelitian terus berlanjut untuk meningkatkan efikasi prosedur tersebut, salah satunya mengenai penggunaan prinsip PDT untuk memperkuat proses fotorejuvenasi dengan IPL. Sesuai dengan prinsip PDT, adanya reaksi antara fotosensitizer (biasanya 5-ALA) dengan cahaya dengan panjang gelombang yang sesuai, membentuk oksigen singlet dan terjadi reaksi fotodinamik yang

menyebabkan kerusakan sel yang mengandung akumulasi dari PpIX, seperti pada kasus aktinik keratosis dengan sinar biru. Sinar biru dipilih dalam berbagai penelitian karena memiliki panjang gelombang dengan absorpsi PpIX terbesar, dikenal dengan pita Soret (410-420 nm).^{24,112} Akan tetapi, tidak hanya panjang gelombang ini yang dapat mengaktifasi ALA, laser dan sumber cahaya lain juga memiliki peran dalam konsep PDT fotorejuvenasi. Fotosensitizer yang sudah beredar di pasaran terutama di Amerika Serikat yaitu solusio ALA 20% (Levulan Kerastick) yang diproduksi oleh Dusa Pharmaceuticals, serta krim MAL yaitu Metvix (Eropa dan Australia) dan Metvixia (Amerika Serikat) yang diproduksi oleh PhotoCure ASA di Norwegia dan dipasarkan oleh Galderma.²⁴

Peningkatan penampilan global, garis-garis halus, kekasaran kulit taktil, bercak-bercak hiperpigmentasi dan telangiectasis telah dijelaskan. Cara kerja didasarkan pada degradasi kolagen yang berubah dan bahan elastotik dan pembentukan kolagen yang baru disintesis langsung di bawah epidermis.^{28,47}



Gambar 29. Gambaran klinis hasil PDT pada rejuvenasi kulit. **a.** Pasien Wanita 59 tahun sebelum PDT, **b.** 1 hari setelah PDT, setelah 150 menit inkubasi ALA (Levulan) dan iradiasi IPL seluruh wajah (30 J/cm^2 , 2 fase) dan iluminasi dengan sinar biru, **c.** Hasil akhir yang dipantau pada bulan ke-3 setelah PDT, permukaan kulit jelas lebih lembut dan kerutan berkurang signifikan. (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²⁸)

Kombinasi dengan pencahayaan siang hari juga mungkin berefek pada rejuvenasi. DL-PDT dapat dijadikan terapi tambahan yang baik untuk terapi rejuvenasi pada pasien dengan kerusakan aktinik.¹¹³



Gambar 30. Foto klinis pasien **a.** sebelum terapi, **b.** setelah terapi dengan DL-PDT (dikutip sesuai aslinya dari kepubstakaan no.¹¹³)

Pada fotorejuvenasi, fotosensitizer PDT diaplikasikan secara topikal kemudian dimetabolisme menjadi PpIX, menghasilkan radikal bebas saat bereaksi dengan cahaya tampak, mengakibatkan jejas terhadap komponen target pada kulit, misalnya unit pilosebasea atau keratinosit yang hiperproliferatif.¹¹² Beberapa puncak absorpsi kecil, seperti Q-band, dapat dimanipulasi melalui penggunaan berbagai macam laser dan sumber cahaya, seperti *pulse dye lasers* (PDL), IPL, dan sinar merah. Semakin dalam penetrasi dari suatu panjang gelombang yang digunakan pada PDL dan IPL memiliki efek fototermal yang lebih besar dalam mencapai target kromofor seperti pembuluh darah, pigmen, dan kolagen untuk memperkuat hasil kosmetik.²²



Gambar 31. a dan c. Sebelum terapi, b dan d. 1 minggu setelah sesi tunggal 5-ALA-IPL-PDT
(dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.²²)

Berbagai penelitian telah menilai secara kuantitatif perubahan seluler dan biomolekuler yang terjadi di epidermis dan dermis setelah terapi dengan PDT pada kulit yang mengalami *photodamage*. Penggunaan ALA yang diaplikasikan secara topikal selama 3 jam lalu disinari dengan PDL pada area fokal photodamage di lengan pada penelitian Orringer dkk. menunjukkan bahwa ALA-PDT memperkuat remodeling dermis meski hanya dalam 1 siklus terapi. Analisis serial imunohistokimia dari spesimen biopsi memperlihatkan adanya stimulasi proliferasi epidermis (lebih dari 5x lipat), ketebalan epidermis bertambah (lebih dari 1,4x lipat), dan adanya peningkatan regulasi kolagen (lebih dari 2,65x lipat, yaitu peningkatan prokolagen I messenger (mRNA) dan prokolagen III mRNA).⁴⁷ Begitu juga dengan penelitian Marmur dkk., menemukan perubahan ultrastruktur pada

mikroskop elektron setelah terapi dengan aplikasi ALA yang diikuti penyinaran dengan IPL non-koheren, yaitu berupa penebalan epidermis dan peningkatan regulasi kolagen yang setara dengan hasil terapi tretinoïn topikal. Dari penelitian-penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penggunaan PDT memberikan efek yang sama dengan retinoid, tetapi dicapai dengan lebih singkat.⁴⁸

Berbagai hasil penelitian PDT sebagai terapi *photoaging* telah dirangkum dalam tabel 6 di bawah ini.

Tabel 6. Hasil Penelitian Terkontrol menggunakan PDT sebagai Terapi Photoaging¹¹²

Penelitian (tahun n)	Sumber Cahaya (waktu inkuba si)	Fotose nsitzer (waktu terpi sa) nkuba si)	Waja h Terpi sa)	Jumlah partisipa n/Jumlah sesi	Area Terap i (Tipe kulir Fitzpa trick)	Period e peman tauhan	Hasil	Efek Sampin g
Xi dkk. (2010)	IPL (520nm, 7-20 J/cm ²)	ALA (1 jam) ALA-IPL, separuh IPL tunggal)	Ya (separuh ALA-IPL, separuh IPL tunggal)	24/3	Wajah (tipe III-IV)	1 bulan	Terapi kombinasi menunjukkan perbaikan signifikan dari skor photodamage, garis halus, dan kerut kasar	Eritema sedang, eritema lama, edema dan hiperpigmentasi paska inflamasione (HPI) → lebih tampak pada sisi yang diterapi kombinasi
Kosak a dkk (2010)	IPL (400-670 nm dan 870-1400 nm, 23-30 J/cm ²)	ALA (2 jam) ALA-IPL, separuh IPL tunggal)	Ya (separuh ALA-IPL, separuh IPL tunggal)	16/3	Wajah (tipe III dan IV)	3 bulan	Tampak perbaikan pada kedua sisi wajah, tetapi penurunan skor photoaging tidak signifikan	Nyeri ringan-sedang, sensasi terbakar, eritema di semua partisipan ALA-IPL
Gold dkk. (2006)	IPL (550 nm, 34 J/cm ²)	ALA (1 jam) ALA-IPL,	Ya (separuh ALA-IPL,	13/3	Wajah (tipe I-IV)	3 bulan	Terapi kombinasi menunjukkan	Eritema dan edema di kedua

		(630 nm, 75 J/cm2)						
Issa dkk. (2010) ³¹	Sinar merah (635 nm, 37 J/cm2)	MAL (2 jam)	Tidak	14/2	Wajah (tipe III)	6 bulan	Perbaikan pada tekstur, kekenangan, kedalam an kerut, dan warna kulit, peningkatan kolagen signifikan secara statistik	Sebagian besar efek samping ringan
Ruiz-Rodriguez dkk. (2008)	Sinar merah (635 nm, 37 J/cm2)	MAL (1 dan 3 jam)	Ya (1 dan 3 jam)	10/3	Wajah (tipe III)	2 bulan	3 jam: perbaikan sedang dari kekenangan kulit, kerut halus, dan kekasaran taktil	3 jam: eritema dan edema, pengelupasan
Zane dkk. (2007) ³²	Sinar merah (635 nm, 37 J/cm2)	MAL (3 jam)	Tidak	20/2	Wajah (tipe II dan III)	4 bulan	Perbaikan signifikansi hiperpigmentasi, kerut halus, kekasaran dan warna pudar	Eritema, edema, krusta dan erosi
Ruiz-Rodriguez dkk. (2007)	Sinar merah (635 nm, 37 J/cm2) + fractional resurfacing	ALA (3 jam)	Ya (separuh ALA-sinar merah + fractio	4/2	Perioral (tipe II dan III)	4 bulan	Terapi kombinasi menunjukkan peningkatan perbaikan	Terapi kombinasi menunjukkan peningkatan perbaikan eritema,

			nal resurf acing, separu h fractio nal resurf acing tungg al)		n pada kerutan	edema, dan pengelu pasan	
Palm dkk. (2011) ³³	Mikroder mabiasi + PDL (690 nm, 10-12 J/cm ²) +/- IPL (520 nm, 17-20 J/cm ²) + sinar merah (630 nm, 37 J/cm ²) atau biru (417 nm, 10 J/cm ²)	MAL (1 jam)	Ya (paruh MAL- sinar biru, separu h MAL- sinar merah)	18/1	Kepal a dan leher (tipe I- III)	1 bulan Tidak ada perbedaa n signifika n secara statistic pada tanda photoda mage baik dengan sinar biru maupun merah	
Orring er dkk. (2008) ⁴⁷	PDL (595 nm, 7,5 J/cm ²)	ALA (3 jam)	Tidak	25/1	Lenga n bawah	Stimulas i prolifera si epidermi s, jejas epidermi s, dan peningka tan regulasi kolagen	Tidak dilapork an

DAFTAR PUSTAKA

1. Niculescu AG, Grumezescu AM. Photodynamic therapy-an up-to-date review. *Appl. Sci.* 2021;11(3626):1-18.
2. Li X, Lee S, Yoon J. Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy. *Chem Soc Rev.* 2018;47(4):1174–88.
3. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018;106(June):1098–107.
4. Sun J, Kormakov S, Liu Y, Huang Y, Wu D, Yang Z. Recent progress in metal-based nanoparticles mediated photodynamic therapy. *Molecules.* 2018;23(7).
5. Turksoy A, Yildiz D, Akkaya EU. Photosensitization and controlled photosensitization with BODIPY dyes. *Coord Chem Rev [Internet].* 2019;379:47–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.09.029>
6. Ghate VS, Zhou W, Yuk HG. Perspectives and Trends in the Application of Photodynamic Inactivation for Microbiological Food Safety. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019;18(2):402–24.
7. Bapat P, Singh G, Nobile CJ. Visible lights combined with photosensitizing compounds are effective against candida albicans biofilms. *Microorganisms.* 2021;9(3):1–20.
8. Valkov A, Zinigrad M, Nisnevitch M. Photodynamic eradication of trichophyton rubrum and candida albicans. *Pathogens.* 2021;10(3):1–13.
9. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(6):443–56.
10. Li XY, Tan LC, Dong LW, Zhang WQ, Shen XX, Lu X, et al. Susceptibility and Resistance Mechanisms During Photodynamic Therapy of Melanoma. *Front Oncol.* 2020;10(May):1–17.
11. Honigsmann H, Szeimies Ro-M, Knobler R. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Erik A, Margolis D, McMichael A, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology.* 9th ed. Mc Graw Hill Edu; 2019. p. 3678–86.
12. Gold MH. History of photodynamic therapy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1–4 (2011) doi:10.1097/00004397-199903940-00011.
13. Songca SP, Oluwafemi OS, Bamidele AT. Application of Porphyrins in Antibacterial Photodynamic Therapy. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:S194.
14. Lan M, Zhao S, Liu W, Lee CS, Zhang W, Wang P. Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(13):1–37.
15. Kessel D, Oleinick NL. Photodynamic therapy and cell death pathways. *Methods Mol. Biol.* **635**, 35–46 (2010).
16. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem. J.* **473**, 347–364 (2016).
17. Kennedy JC, Pottier RH. New trends in photobiology. Endogenous protoporphyrin

- IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **14**, 275–292 (1992).
- 18. Josefson LB, Boyle RW. Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer. *Br. J. Pharmacol.* **154**, 1–3 (2008).
 - 19. Kataoka H, Nishie H, Hayashi N, Tanaka M, Nomoto A, Yano S, et al. New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers. *Ann Transl Med.* 2017;5(8):1–7.
 - 20. Fritsch C, Batz J, Bölsen K, et al. Ex vivo application of α-aminolevulinic acid induces high and specific porphyrin levels in human skin tumors: possible basis for selective photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 1997;66(1):114–118.
 - 21. Kim MM, Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.* 2020; 96:280–94.
 - 22. Uebelhoer NS, Dover JS. Photodynamic therapy for cosmetic application. *Dermatol. Ther.* **18**, 242–252 (2005).
 - 23. Hempstead J, Zioche A, Cramer GM, Rizvi I, Arnason S, Hasan T, Celli JP. Low-cost photodynamic therapy devices for global health settings: Characterization of battery-powered LED performance and smartphone imaging in 3D tumor models. *Sci. Rep.* **5**, 1–13 (2015).
 - 24. Gold M. Photodynamic photorejuvenation. *Facial Rejuvenation A Total Approach* 49–70 (2007) doi:10.1007/978-3-540-69518-9_2.
 - 25. Hong JS, Jung JY, Yoon JY, Suh DH. Acne treatment by methyl aminolevulinate photodynamic therapy with red light vs. intense pulsed light. *Int. J. Dermatol.* **52**, 614–619 (2013).
 - 26. Gold MH, Goldman MP. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: Where we have been and where we are going. *Dermatologic Surg.* **30**, 1077–1084 (2004).
 - 27. Munavalli GS, Clementoni MT, Roscher MB. Photodynamic Therapy—Novel Cosmetic Approaches. *3*, 64–84 (2016).
 - 28. Kohl E, Torezan L, Landthaler M, Szeimies RM. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **24**, 1261–1269 (2010).
 - 29. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: Update. *Br. J. Dermatol.* **159**, 1245–1266 (2008).
 - 30. Coats JG, Maktabi B, Abou-Dahech MS, Baki G. Blue Light Protection, Part I—Effects of blue light on the skin. *J. Cosmet. Dermatol.* **20**, 714–717 (2021).
 - 31. Issa MCA, Pineiro-Maceira JP, Vieira MTC, Olej B, Mandarim-De-Lacerda CA, Luiz RR, Manela-Azulay M. Photorejuvenation with topical methyl aminolevulinate and red light: A randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. *Dermatologic Surg.* **36**, 39–48 (2010).
 - 32. Zane C, Capezzera R, SalaR, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg. Med.* **39**, 203–209 (2007).
 - 33. Palm M, Goldman M. Safety and efficacy comparison of blue versus red light

- sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinate in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol* **10**, 53–60 (2011).
- 34. Zhu L, Wang P, Zhang G, Zhang L, Liu X, Hu C, dkk. Conventional versus daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: A randomized and prospective study in China. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **24**, 366–371 (2018).
 - 35. Fitzmaurice S, Eisen DB. Daylight photodynamic therapy: What is known and what is yet to be determined. *Dermatologic Surg.* **42**, 286–295 (2016).
 - 36. Wiegell SR, Hædersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br. J. Dermatol.* **160**, 1308–1314 (2009).
 - 37. Pogue BW, Elliot JT, Kanick SC, Davis SC, Samkoe KS, Maytin EV, dkk. Revisiting photodynamic therapy dosimetry: Reductionist & surrogate approaches to facilitate clinical success. *Phys. Med. Biol.* **61**, R57–R89 (2016).
 - 38. Jarvi MT, Niedre MJ, Patterson MS, Wilson BC. Singlet Oxygen Luminescence Dosimetry (SOLD) for Photodynamic Therapy: Current Status, Challenges and Future Prospects. *Photochem. Photobiol.* **82**, 1198 (2006).
 - 39. Guern Fl, Ouk TS, Yerzhan I, Nurlykyz Y, Arnoux P, Frochot C, dkk. Photophysical and bactericidal properties of pyridinium and imidazolium porphyrins for photodynamic antimicrobial chemotherapy. *Molecules* **26**, (2021).
 - 40. Nagaraju U, Sundar P, Agarwal P, Raju B, Kumar M. Autologous Plateletrich Fibrin Matrix in Non-healing Trophic Ulcers in Patients with Hansen's Disease. *J CutanAesthet Surg* **10**, 3–7 (2017).
 - 41. Montaseri H, Kruger CA, Abrahamse H. Inorganic nanoparticles applied for active targeted photodynamic therapy of breast cancer. *Pharmaceutics* **13**, 1–33 (2021).
 - 42. Cárdenas G, Nogueira JJ. Stacking Effects on Anthraquinone/DNA Charge-Transfer Electronically Excited States. *Molecules* **25**, 1–15 (2020).
 - 43. Karges J, Tharaud M, Gasser G. Polymeric Encapsulation of a Ru(II)-Based Photosensitizer for Folate-Targeted Photodynamic Therapy of Drug Resistant Cancers. *J. Med. Chem.* **64**, 4612–4622 (2021).
 - 44. Huang Z, Xu H, Meyers AD, Musani AI, Wang L, Tagg R, dkk. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors - Potential and technical challenges. *Technol. Cancer Res. Treat.* **7**, 309–320 (2008).
 - 45. Reginato, E. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial effects. *World J. Immunol.* **4**, 1 (2014).
 - 46. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 535–545 (2006).
 - 47. Orringer JS, Hammerberg C, Hamilton T, Johnson TM, Kang S, Sachs DL, dkk. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. *Arch. Dermatol.* **144**, 1296–1302 (2008).
 - 48. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: A pilot study. *J. Cosmet. Laser Ther.* **7**, 21–24 (2005).
 - 49. Algorri JF, Ochoa M, Roldán-Varona P, Rodríguez-Cobo L, López-Higuera JM.

- Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: A critical review. *Cancers (Basel)*. **13**, (2021).
50. Jones CM, Mang T, Cooper M, Dale Wilson B, Stoil HL. Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* **27**, 979–982 (1992).
 51. Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson D, Mang TS, Bellnier DA, Parsons JC, dkk. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin®) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg. Med.* **38**, 417–426 (2006).
 52. Kunzi-Rapp K. Photodynamic therapy in dermatology. *Photonics Lasers Med.* **4**, 378–379 (2015).
 53. Szeimies R, Sassy T, Landthaler M. Penetration potency of topical applied 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* **59**, 73–76 (1994).
 54. Fritsch C, Verwohl B, Bölsen K, Ruzicka T, Goerz G. Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. *Arch. Dermatol. Res.* **288**, 517–521 (1996).
 55. Karrer S, Baumler W, Abels C, Hohenleutner U, Landthaler M, Szeimies RM, dkk. Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: Investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg. Med.* **25**, 51–59 (1999).
 56. Chang CJ, Kelly KM, Van Gemert MJC, Nelson JS. Comparing the effectiveness of 585-nm vs. 595-nm wavelength pulsed dye laser treatment of port wine stains in conjunction with cryogen spray cooling. *Lasers Surg. Med.* **31**, 352–358 (2002).
 57. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch. Dermatol.* **139**, 1313–1320 (2003).
 58. Matsumoto Y, Akita Y. Safety guidelines for PDT of cutaneous lesions. *Laser Ther.* **21**, 124–128 (2012).
 59. Nakano A, Tamada Y, Watanabe D, Ishida N, Yamashita N, Kuhara T, dkk. A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. *37–40* (2009).
 60. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH, dkk. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: Outcome and comparison of light sources. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **19**, 134–141 (2003).
 61. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology: Part 1: Cutaneous neoplasms. *J. Dermatol. Nurses. Assoc.* **7**, 145–151 (2015).
 62. Warren CB, Karai LJ, Vidimos A, Maytin EV. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* **61**, 1033–1043 (2009).
 63. Wang B, Shi L, Zhang YF, Zhou Q, Zheng J, Szeimies RM, dkk. Gain with no pain? Pain management in dermatological photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.* **177**, 656–665 (2017).
 64. Hepp MV, Schlager G, Berking C. *Epithelial Precancerous Lesions*. (Mc Graw Hill Edu, 2019).

65. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, dkk. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **85**, e209–e233 (2021).
66. Esmann S. Patients' perspectives on actinic keratosis. *Curr. Probl. Dermatology* **46**, 8–13 (2015).
67. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Bruning H, Jenne L, dkk. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: Results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br. J. Dermatol.* **166**, 137–146 (2012).
68. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Bruning H, Jenne L, dkk. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br. J. Dermatol.* **168**, 825–836 (2013).
69. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int. J. Lab. Hematol.* **38**, 42–49 (2016).
70. Jeffes EWB. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J. Am. Acad. Dermatol.* **45**, 96–104 (2001).
71. Dixon A, Anderson SJ, Mazzurco JD, Steinman HK. Novel photodynamic therapy does not prevent new skin cancers - Randomized controlled trial. *Dermatologic Surg.* **40**, 412–419 (2014).
72. Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Bruning H, Dominicus R, Mensing H, dkk. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: Results of two randomized controlled phase III studies. *Br. J. Dermatol.* **160**, 1066–1074 (2009).
73. Murao K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: Negative p53 expression, not p16INK4a overexpression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease. *J. Dermatol.* **41**, 878–884 (2014).
74. Svajdler M, Mezencev R, Kaspirkova J, Kacerovska D, Kazakov DV, Ondic O, dkk. Human papillomavirus infection and p16 expression in the immunocompetent patients with extragenital/extracutaneous Bowen's disease. *Diagn. Pathol.* **11**, 1–11 (2016).
75. Morton CA, Szeimies RM, Braathen LR. Review of the European Society for Photodynamic Therapy (Euro-PDT) Annual Congress 2020. *Eur. J. Dermatology* **31**, 17–21 (2021).
76. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaén P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: An observational and descriptive study in 51 lesions. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **26**, 868–874 (2012).
77. Zhong S, Zhang R, Mei X, Wang, L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **32**, 102037 (2020).

78. Tang JY, Epstein EH, Oro AE. Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. (Mc Graw Hill Edu, 2019).
79. Collier NJ, Rhodes LE. Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: The Clinical Context for Future Research Priorities. *Molecules* **25**, 1–27 (2020).
80. Yazdani Abyaneh MA, Falto-Aizpurua L, Griffith RD, Nouri K. Photodynamic therapy for actinic cheilitis: A systematic review. *Dermatologic Surg.* **41**, 189–198 (2015).
81. Sotiriou E, Apalla Z, Koussidou-Erremonti T, Ioannides D. Actinic cheilitis treated with one cycle of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Report of 10 cases. *Br. J. Dermatol.* **159**, 261–262 (2008).
82. Li C. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and excision surgery for nevoid basal cell carcinoma syndrome with multiple basal cell carcinomas and PTCH1 mutation. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **32**, 101968 (2020).
83. Itkin AM, Gilchrest BA. Δ-Aminolevulinic Acid and Blue Light Photodynamic Therapy for Treatment of Multiple Basal Cell Carcinomas in Two Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Dermatologic Surg.* **30**, 1054–1061 (2004).
84. Lonsdorf AS, Hadaschik EN. Squamous Cell Carcinoma anda Keratoachantoma. (Mc Graw Hill Edu, 2019).
85. Liang X, Lin S, Yan J. Photodynamic therapy for keratoacanthoma on the upper lip. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **30**, 101798 (2020).
86. Lipworth A, Freeman E, Saavedra A. Cutaneus malignancy in HIV. (Mc Graw Hill Edu, 2019).
87. Shiryaev AA, Efendiev KT, Kornev DO, Samoylova SI, Fatyanova AS, Karpova RV, dkk. Photodynamic therapy of classic Kaposi's sarcoma with video-fluorescence control. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **35**, 102378 (2021).
88. Mamone L. Journal of Photochemistry & Photobiology , B : Biology Photodynamic therapy of cutaneous T-cell lymphoma cell lines mediated by 5-aminolevulinic acid and derivatives. **221**, (2021).
89. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized skleroderma. *Acta Derm. Venereol.* **80**, 26–27 (2000).
90. Choi YM, Adelzadeh L, Wu JJ. Photodynamic therapy for psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.* **26**, 202–207 (2015).
91. Bissonnette R, Tremblay JF, Juzenas P, Boushira M, Lui H. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J. Invest. Dermatol.* **119**, 77–83 (2002).
92. Weinstabl A, Hoff-Lesch S, Merk HF, von Felbert V. Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* **223**, 251–259 (2011).
93. Keemss K, Pfaff SC, Matthias B, Liebmann J, Merk HF, von Felbert V. Prospective, Randomized Study on the Efficacy and Safety of Local UV-Free Blue Light Treatment of Eczema. *Dermatology* **232**, 496–502 (2016).
94. Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, Sangen Y. An open study and in vitro

- investigation of acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrowband, blue light source. *J. Am. Acad. Dermatol.* **52**, P14 (2005).
95. Schroeter CA, Pleunis J, Van Nispen Tot Pannerden C, Reineke T, Neumann HAM. Photodynamic therapy: New treatment for therapy-resistant plantar warts. *Dermatologic Surg.* **31**, 71–75 (2005).
 96. Gold MH, Pope A. Fractional resurfacing aiding photodynamic therapy of a recalcitrant plantar verruca: a case report and review of the literature. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **1**, 30–33 (2008).
 97. Karrer S, Szimies RM, Abels C, Wlotzke U, Stolz W, Landthaler M. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.* **140**, 935–938 (1999).
 98. Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: Report of 14 cases and review. *Int. J. Infect. Dis.* **14**, e280–e282 (2010).
 99. Ibbotson, S. H. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* **146**, 178–188 (2002).
 100. Kharkwal GB, Sharma SK, Huang YY, Dai T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for infections: Clinical applications. *Lasers Surg. Med.* **43**, 755–767 (2011).
 101. Clayton TH, Harrison PV. Photodynamic therapy for infected leg ulcers. *Br. J. Dermatol.* **156**, 384–385 (2007).
 102. Sohl S, Kauer F, Paasch U, Simon JC, Wetzig T. Photodynamische therapie von kutaner leishmaniasis. *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology* **5**, 128–130 (2007).
 103. Darras-Vercambre S, Carpentier O, Vincent P, Bonnevalle A, Thomas PP. Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: Preliminary results. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **22**, 153–156 (2006).
 104. Sotiriou E, Koussidou-Ermonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm. Venereol.* **90**, 216–217 (2010).
 105. Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto. Successful Treatment of Toenail Onychomycosis With Photodynamic Therapy. *144*, 19–21 (2015).
 106. Haedersdal M, Togsverdbo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **22**, 267–278 (2008).
 107. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* **115**, 183–192 (2000).
 108. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, dkk. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: A study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br. J. Dermatol.* **151**, 616–622 (2004).

109. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. **11**, 13–24 (2021).
110. Wollina U, Bitel A, Vojvodic A, Lotti T. Rosacea flare-up after photodynamic therapy (PDT) for field cancerization and a review on adverse events with pdt in general. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **7**, 2998–3001 (2019).
111. Bitter PH. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatologic Surg.* **26**, 835–843 (2000).
112. Patel RV, Goldenberg G. What's New in Photodynamic Therapy for Photorejuvenation? *Cosmet. Dermatology* **24**, 372–378 (2011).
113. Philipp-Dormston, W. G. et al. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of ‘actinic field damage’: Recommendations of an international expert group. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **30**, 8–15 (2016).