

SKRIPSI

**HUBUNGAN *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMs)
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN
MELANOMA MALIGNA TAHUN 2016-2020**



ADELIA SASCITA

04011281823145

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

SKRIPSI

**HUBUNGAN *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMs)
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN
MELANOMA MALIGNA TAHUN 2016-2020**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran**



ADELIA SASCITA

04011281823145

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan
Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna
Tahun 2016-2020

Oleh:

Adelia Sascita
04011281823145

SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar sarjana
kedokteran

Palembang, 11 Januari 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Ika Kartika Edi P., Sp. PA (K)

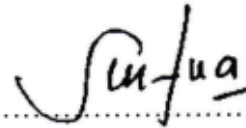
NIP. 196303101990022002



Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M. Imun

NIP. 198310082015042002



Penguji I

Dr. dr. Krisna Murti, SpPA (K), M.Biotech, Ph.D

NIP. 196312101991032002



Penguji II

dr. Veny Larasati, M. Biomed

NIP. 198510272009122006



Mengetahui,

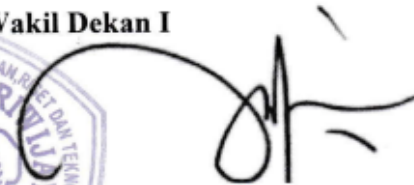
**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes

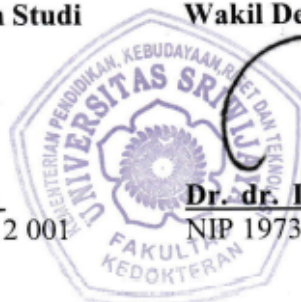
NIP 19780227 201012 2 001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP 19730613 199903 1 001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna Tahun 2016-2020” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Januari 2022.

Palembang, 11 Januari 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Ika Kartika Edi P., Sp. PA (K)

NIP. 196303101990022002

Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M. Imun

NIP. 198310082015042002

Penguji I

Dr. dr. Krisna Murti, SpPA (K), M.Biotech, Ph.D

NIP. 196312101991032002

Penguji II

dr. Veny Larasati, M. Biomed

NIP. 198510272009122006

Mengetahui,

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**

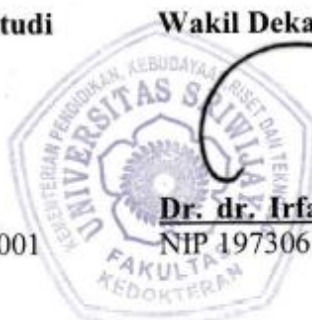
dr. Susilawati, M.Kes

NIP 19780227 201012 2 001

Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP 19730613 199903 1 001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Adelia Sascita

NIM : 04011281823145

Judul : Hubungan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna Tahun 2016-2020

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 11 Januari 2022

[Adelia Sascita]

ABSTRAK

Hubungan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna Tahun 2016-2020

Latar belakang: Melanoma maligna (MM) adalah keganasan pada tumor kulit yang berasal dari sel melanosit. Perkembangan melanoma sangat bergantung pada interaksi antara sel kanker melanoma dengan *tumor microenvironment* (TME). *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) merupakan makrofag yang ditarik ke tempat sel tumor akibat pelepasan kemokin oleh sel tumor. Pada lesi melanoma, kepadatan TAMs yang tinggi terhadap tumor berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kepadatan TAMs dengan karakteristik pasien melanoma maligna di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016 - 31 Desember 2020.

Metode: Penelitian ini adalah analitik observasional menggunakan data primer dan sekunder dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah semua kasus yang didiagnosis melanoma maligna secara histopatologis dan data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pengamatan dan penghitungan makrofag dilakukan dengan mengamati preparat jaringan melanoma maligna yang telah terpulask HE di bawah mikroskop cahaya trinokuler BX51. Teknik pengambilan sampel secara *total sampling* dengan analisa data univariat dan bivariat serta pengolahan data dilakukan dengan uji *chi-square*.

Hasil: Pada penelitian ini, didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p\text{-value} > 0.05$) antara hubungan usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi dengan kepadatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Kesimpulan: Analisis univariat dan bivariat menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara hubungan usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi dengan kepadatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Kata kunci: Melanoma maligna (MM), *Tumor microenvironment* (TME) dan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

ABSTRACT

The Relationship between *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) and Clinical Pathological Characteristics of Malignant Melanoma Patients from 2016 – 2020.

Background: Malignant melanoma in skin tumors originate from melanocyte cells. The development of melanoma depends greatly on the interaction of melanoma cancer cells with *microenvironment tumor* (TME). *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) are drawn to tumor cells due to the release of chemokine by tumor cells. A high density of TAMs towards tumors corelate with poor prognosis. The purpose of this study was to investigate the relationship between the density of TAMs with the characteristics of malignant melanoma patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from 2016 – 2020.

Method: This study uses a cross-sectional observational analytic study using primary and secondary data. The sample used was all the histopathological malignant melanoma cases and the medical records which fit the inclusion criteria at the Anatomical Pathology Department, RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The observation and the counting of the macrophages was done using the malignant melanoma sample. A hematoxylin eosin stain was applied and observed using a trinocular BX51 microscope. The sampling technique was total sampling with univariate and bivariate data analysis and computerized data processing with the chi-square test.

Results: In this study, there was no significant relationship (p-value >0.05) between age, gender, occupation, tumor location and histopathological type with the density of *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Conclusion: Univariate and bivariate analysis state that there is no significant relationship between age, gender, occupation, tumor location and histopathological type with the density of *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Keywords: Malignant melanoma (MM), *Microenvironment tumor* (TME) and *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

RINGKASAN

HUBUNGAN TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES (TAMS) DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN MELANOMA MALIGNA TAHUN 2016-2020

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 11 Januari 2022

Adelia Sascita, dibimbing oleh dr. Ika Kartika Edi P., Sp. PA (K) dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxi + 72 halaman, 9 tabel, 19 gambar, 8 lampiran

Melanoma maligna (MM) adalah keganasan pada tumor kulit yang berasal dari sel melanosit. Perkembangan melanoma sangat bergantung pada interaksi antara sel kanker melanoma dengan *tumor microenvironment* (TME). *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) merupakan makrofag yang ditarik ke tempat sel tumor akibat pelepasan kemokin oleh sel tumor. Pada lesi melanoma, kepadatan TAMs yang tinggi terhadap tumor berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien. Secara umum, TAMs terdiri dari 2 tipe: M1 dan M2. Tipe M1 memberikan respon antitumor dengan memproduksi sitokin pro-inflamasi dan berperan aktif dalam merusak sel sedangkan M2 memberikan respon protumor dengan cara memakan debris, mendukung angiogenesis, dan perbaikan luka.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kepadatan TAMs dengan karakteristik pasien melanoma maligna di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016 - 31 Desember 2020. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional *cross-sectional* dengan menggunakan data primer dan sekunder. Sampel yang digunakan adalah semua kasus yang didiagnosis melanoma maligna secara histopatologis dan data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Teknik pengambilan sampel secara *total sampling* dengan analisis data univariat dan bivariat untuk mengetahui hubungan antara usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi dengan kepadatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs). Data dilakukan analisis dengan menggunakan uji *chi-square*. Data kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan narasi untuk menginterpretasikan data tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan distribusi karakteristik klinikopatologi didapatkan sebanyak 25 orang (62.5%) dengan usia <57 tahun dan 15 orang (37.5%) berusia >57 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan 15 orang (37.5%) laki – laki dan 25 orang (62.5%) perempuan. Berdasarkan pekerjaan didapatkan sebanyak 26 orang (65.0%) bekerja *indoor* dan 14 orang (35.0%) bekerja *outdoor*. Berdasarkan lokasi tumor didapatkan 24 orang (60.0%) *with sun exposure* dan 16 orang (40.0%) *without sun exposure*. Akhirnya, pada tipe histopatologi terdapat 10 orang (25.0%)

mempunyai *type of melanoma with sun exposure* diikuti *type of melanoma without sun exposure* sebanyak 13 orang (32.5%) dan *type of melanoma unrelated with sun exposure* sebanyak 19 orang (42.5%).

Berdasarkan hasil analisis hubungan antara karakteristik klinikopatologi dengan kepadatan TAMs, dapat membuat kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p\text{-value} > 0.05$) antara usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi dengan kepadatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Kata kunci: Melanoma maligna (MM), *Tumor microenvironment* (TME) dan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs)

Sosial Kepustakaan: 54 (2007-2021)

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMS) AND CLINICAL PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT MELANOMA PATIENTS FROM 2016 – 2020.

Adelia Sascita; supervised by dr. Ika Kartika Edi P., Sp. PA (K) dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun.

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 72 pages, 9 tables, 19 pictures, 8 attachments

Malignant melanoma in skin tumors originate from melanocyte cells. The development of melanoma depends greatly on the interaction of melanoma cancer cells with *microenvironment tumor* (TME). *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) are drawn to tumor cells due to the release of chemokine by tumor cells. A high density of TAMs towards tumors correlate with poor prognosis. In general, TAMs can be divided into 2, M1 and M2. M1 provides antitumor response by produces pro-inflammatory cytokines and plays an active role in cell damage. On the other hand, M2 provides protumor response by phagocyte debris, promote angiogenesis and treat wounds.

The purpose of this study was to investigate the relationship between the density of TAMs with the characteristics of malignant melanoma patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from 2016 – 2020. This study uses a cross-sectional observational analytic study using primary and secondary data. The sample used was all the histopathological malignant melanoma cases and the medical records which fit the inclusion criteria at the Anatomical Pathology Department, RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The sampling technique was total sampling with univariate and bivariate data analysis and computerized data processing with the chi-square test. The data is then presented in the form of tables and narratives to interpret the data.

The results show that the distribution of clinical pathological characteristics obtained as many as 25 people (62.5%) with age <57 years and 15 people (37.5%) with age >57 years. Based on gender, as many as 15 people (37.5%) were male and 25 people (62.5%) were female. Based on occupation, as many as 26 people (65,0%) work indoor and 14 people (35.0%) work outdoor. Based on tumor location, as many as 24 people (60.0%) with sun exposure and 16 people (40.0%) without sun exposure. Finally, histopathological type shows that 10 people (25.0%) have *type of melanoma with sun exposure* followed by 13 people (32.5%) with *type of melanoma without sun exposure* and 19 people (42.5%) with *type of melanoma unrelated with sun exposure*.

Based on the univariate and bivariate analysis, it can be concluded that there is no significant relationship between age, gender, occupation, tumor location and histopathological type with the density of *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).

Keywords: Malignant melanoma (MM), *Microenvironment tumor* (TME) and *Tumor Associated Macrophages* (TAMs).
Social Literature: 54 (2007-2021)

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-NYA sehingga proposal penelitian yang berjudul “Hubungan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna Tahun 2016-2020” dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis proposal ini saya lakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

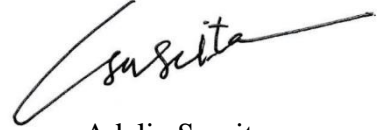
Penulisan skripsi ini tidak terlepas bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung dan tidak langsung. Oleh karena itu saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kepada pembimbing saya, dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. PA (K) dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, memberikan saran, serta pengajaran kepada saya dalam penyusunan skripsi ini
2. Dosen penguji saya, dr. Krisna Murti, Sp. PA(K), M. Biotech, Ph. D dan dr. Veny Larasati, M. Biomed atas masukan, kritik, dan saran yang membangun.
3. Kedua orang tua saya, Try Utami dan Jhon Fery, dan adik saya yang memberikan kasih sayang, doa, nasehat, serta dukungan di setiap langkah saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Teman-teman “Bismillah hemat” telah memberikan dukungan, pikiran, waktu, tenaga dalam penyelesaian skripsi ini.

Saya menyadari bahwa karya tulis proposal ini masih banyak kekurangan dan kesalahan, oleh sebab itu kritik dan saran yang membangun dapat menyempurnakan penulisan karya tulis proposal ini. Akhir kata, besar harapan saya karya tulis ini dapat bermanfaat bagi orang lain.

Palembang, 11 Januari 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'sascita', written in a cursive style with a long horizontal stroke extending to the right.

Adelia Sascita

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Klinis.....	5

1.5.3 Manfaat Masyarakat	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Anatomi dan Histologi Kulit	6
2.2 Melanoma maligna	10
2.2.1 Definisi.....	10
2.2.2 Epidemiologi.....	10
2.2.3 Faktor risiko	12
2.2.4 Etiologi.....	13
2.2.5 Klasifikasi	18
2.2.6 Patogenesis.....	25
2.2.7 Diagnosis.....	27
2.2.8 Tatalaksana.....	33
2.3 Respon Imun terhadap Melanoma Maligna	34
2.4 <i>Tumor microenvironment</i>	35
2.5 <i>Tumor associated macrophages</i>	37
2.5.1 Makrofag.....	37
2.5.2 Polarisasi Makrofag	38
2.5.3 Hubungan <i>Tumor Associated Macrophages</i> (TAMs) dengan Melanoma Maligna.....	40
2.5.4 Hubungan <i>Tumor Associated Macrophages</i> (TAMs) dengan Faktor Prognosis dan Targeting therapy	41
2.6 Kerangka Teori.....	43
2.7 Kerangka Konsep	44
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	45
3.1 Jenis Penelitian	45

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	45
3.3 Populasi dan Sampel	45
3.3.1 Populasi.....	45
3.3.2 Sampel.....	46
3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	46
3.3.4 Kriteria Inklusi	46
3.3.5 Kriteria Eksklusi	47
3.4 Variabel Penelitian	47
3.4.1 Variabel bebas.....	47
3.4.2 Variabel terikat.....	47
3.5 Definisi Operasional.....	48
3.6 Cara Pengumpulan Data	51
3.6.1 Data Primer	51
3.6.2 Data Sekunder	51
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	52
3.7.1 Cara Pengolahan Data.....	52
3.7.2 Analisis Data	52
3.8 Kerangka Operasional	53
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	54
4.1 Hasil Penelitian.....	54
4.1.1 Analisis Univariat	54
4.1.2 Analisis Bivariat.....	58
4.2 Pembahasan	61
4.2.1 Hubungan Kepadatan TAMs dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna	61

4.3 Keterbatasan Penelitian	67
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	68
5.1 Kesimpulan.....	68
5.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	73
BIODATA	85

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	48
Tabel 4.1 Tabel Statistik Rata-Rata dan Median Rerata Kepadatan TAMs.....	54
Tabel 4.2 Distribusi Kepadatan TAMs pada pasien Melanoma Maligna	55
Tabel 4.3 Distribusi Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna di RSMH	57
Tabel 4.4 Hubungan TAMs dan Usia Pasien Melanoma Maligna.....	58
Tabel 4.5 Hubungan Kepadatan TAMs dengan Jenis Kelamin Pasien Melanoma	59
Tabel 4.6 Hubungan Kepadatan TAMs dengan Pekerjaan Pasien Melanoma.....	59
Tabel 4.7 Hubungan Kepadatan TAMs dengan Lokasi Tumor Pasien Melanoma Maligna.....	60
Tabel 4.8 Kepadatan TAMs dengan Tipe Histopatologi Pasien Melanoma Maligna.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan dan appendiks kulit	6
Gambar 2.2 Penampang Kulit Tipis dan Kulit Tebal	9
Gambar 2.3 Superficial spreading melanoma	18
Gambar 2.4 Lentigo malignant melanoma.	19
Gambar 2.5. Desmoplastik melanoma.....	20
Gambar 2.6 Acral melanoma.....	21
Gambar 2.7 Mucosal melanoma	22
Gambar 2.8 Uveal melanoma	23
Gambar 2.9 Conjunctival melanoma	23
Gambar 2.10 Melanoma nodular	24
Gambar 2.11 Papillomatous naevoid melanoma	25
Gambar 2.12 Transformasi melanosit menjadi malignan	27
Gambar 2.13 Stadium TNM berdasarkan pedoman AJCC edisi ke-8.....	33
Gambar 2.14 Makrofag pada jaringan.....	38
Gambar 2.15 Subtipe makrofag dan TAMs	39
Gambar 2.16. Fungsi Tumor Associated Macrophages (TAMs)	41
Gambar 2.17. Ringkasan strategi targeting therapy pada TAMs	43
Gambar 4.1 Gambaran makrofag kepadatan tinggi.....	55
Gambar 4.2 Gambaran makrofag kepadatan rendah	56

DAFTAR SINGKATAN

ALM	<i>Acral Lentiginous Melanoma</i>
BCC	<i>Basal Cell Carcinoma</i>
BRAF	<i>B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
CDKN2A	<i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
DC	<i>Dendritic cell</i>
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
HE	<i>Hematoksin dan Eosin</i>
IFN γ	<i>Interferon γ</i>
IHC	<i>Imunohistokimia</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LDH	<i>Laktat dehidrogenase</i>
LMM	<i>Lentigo malignant melanoma</i>
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
MC1R	<i>Melanocortin 1 receptor</i>
MCP	<i>Monocyte chemotactic protein</i>
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>
MSC	<i>Melanoma skin cancer</i>
MSH	<i>Melanocyte stimulating hormone</i>
NF-1	<i>Neurofibromin-1</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NMSC	<i>Non-melanoma skin cancer</i>
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homologues</i>
RGP	<i>Radial growth phase</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>

SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i>
SSM	<i>Superficial spreading melanoma</i>
TAMs	<i>Tumor associated macrophages</i>
TANs	<i>Tumor associated neutrophils</i>
TERT	<i>Telomerase reverse transcriptase</i>
TILs	<i>Tumor associated lymphocytes</i>
TME	<i>Tumor microenvironment</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VGP	<i>Vertical growth phase</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel data kepadatan makrofag	73
Lampiran 3. Hasil Analisis SPSS	75
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian	80
Lampiran 5. Sertifikat Etik Penelitian	81
Lampiran 6. Lembar Konsultasi Skripsi	82
Lampiran 7. Surat Selesai Penelitian	83
Lampiran 8. Biodata	85

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit adalah organ yang memisahkan tubuh manusia dengan lingkungan luar. Kulit berfungsi untuk melindungi tubuh terhadap paparan sinar ultraviolet (UV), bahan-bahan beracun, dan infeksi. Lapisan terluar kulit adalah epidermis yang berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yaitu keratinosit, melanosit, dendritik, merkel, dan sel langerhans. Lapisan dermis terletak di bawah lapisan epidermis dan terdiri atas jaringan ikat dengan *antigen presenting cell* (APC), sel dendritik, sel mast, dan sel T memori.¹ Insiden kanker kulit telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir karena sebagian besar kanker kulit disebabkan oleh paparan sinar matahari berulang, perubahan iklim berupa perubahan ketebalan lapisan ozon diikuti dengan kebiasaan individu dan sosial. Secara umum, kanker kulit diklasifikasikan menjadi dua subtype: kanker kulit non-melanoma (NMSC) dan kanker kulit melanoma (MSC).²

Melanoma maligna (MM) adalah keganasan pada tumor kulit yang berasal dari sel melanosit.³ Melanosit merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk mensintesis melanin dalam melanosom. Pada manusia, melanosit tidak hanya terdapat pada epidermis kulit dan folikel rambut tetapi juga didapatkan pada mukosa, koklea telinga, iris mata, mesensefalon otak, serta jaringan lainnya.⁴ Oleh sebab itu, melanoma dapat terjadi di bagian kulit dan juga organ lain. Meskipun kejadian melanoma kurang dari 5% dari semua keganasan kulit, melanoma menyumbang sebagian besar kematian akibat kanker kulit. Jika melanoma dapat diskriminasi dan didiagnosis lebih awal, maka dapat meningkatkan kelangsungan hidup para penderita. Oleh sebab itu, apabila terjadi melanoma fase lanjut, operasi tidak lagi cukup dan penyakit ini lebih sulit untuk diobati.⁵

Kejadian melanoma maligna menyumbang sebanyak 1% kanker kulit dari jenis kanker kulit lainnya dan menjadi penyebab 60% kematian akibat kanker kulit. Selama empat dekade terakhir, insiden melanoma telah meningkat di seluruh dunia

dan saat ini telah menjadi insiden tertinggi di Australia dengan 40 kasus baru per 100.000 populasi per tahun. Di Amerika Serikat, melanoma merupakan kanker paling umum kelima pada pria dan kanker umum ketujuh tertinggi di kalangan wanita pada tahun 2015. Akademi Dermatologi Amerika Serikat juga melaporkan bahwa melanoma merupakan kanker lazim di Australia dan Selandia Baru, tetapi juga umum di Asia, Afrika dan Amerika Latin.² Angka kejadian terendah di kalangan Asia yaitu 0,2 – 0,5 kasus per 100.000 pasien per tahun.⁶

World Health Organization (WHO) telah mendata kasus baru melanoma maligna di Indonesia pada tahun 2020 yaitu sebanyak 1.609 kasus baru dengan jumlah kematian 699 kasus. *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) pada tahun 2018 memprediksi NMSC di Indonesia lebih tinggi (1,99 %) dibandingkan dengan MSC (0,75 %). Melanoma maligna jarang mempengaruhi non-kaukasia (Asia, India, Hispanik, atau Afrika). Hal ini disebabkan oleh tingginya konsentrasi melanin pada populasi kulit yang lebih gelap sehingga memberikan perlindungan terhadap sinar UV. Walaupun kasus melanoma jarang pada kelompok asia terutama Indonesia, akan tetapi beberapa tahun terakhir mengalami kenaikan yang signifikan akibat mobilitas tinggi dan riwayat terpapar sinar matahari dengan durasi yang lama. Data pada RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 1996-1998 ditemukan 91 (65,5%) kasus karsinoma sel basal (BCC), 32 (23%) kasus karsinoma sel skuamosa (SCC), dan 11 (7,9%) kasus melanoma maligna (MM). Pada tahun 2005-2009, ditemukan 171 (40,4 %) kasus BCC, 196 (53,2 %) kasus SCC, dan 28 (6,4 %) kasus MM. Data kasus terbaru pada tahun 2014-2017 ditemukan dari 263 kasus kanker kulit, 176 (66,9 %) kasus BCC, diikuti 72 (27,4 %) kasus SCC, dan 15 (5,7 %) kasus MM.⁷ Sedangkan, insidensi kasus melanoma di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang pada tahun 2009-2013 adalah 30 kasus dengan rentang usia 43-53 tahun dan sering ditemukan pada perempuan daripada laki-laki.⁸

Perkembangan dan patogenesis melanoma sangat bergantung pada interaksi antara sel kanker melanoma dengan *tumor microenvironment* (TME). TME atau lingkungan mikro tumor adalah kompleks sistem yang terdiri dari sel dan molekul yang memberikan lingkungan serta kondisi yang diperlukan untuk perkembangan

tumor. Pada perkembangan kanker kulit, terdapat beberapa karakteristik umum mikro tumor yaitu adanya *Tumor Associated Macrophages* (TAMs), *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs), dan sel-sel di sekitar tumor yang mendukung perkembangan tumor.⁹ Secara umum, TAMs terdiri dari 2 tipe: M1 dan M2. Tipe M1 memproduksi sitokin pro-inflamasi dan berperan aktif dalam kerusakan sel sedangkan M2 berfungsi memakan debris, mendukung angiogenesis, dan perbaikan luka.¹⁰ Oleh sebab itu, beberapa fungsi TAMs yang ditemukan memiliki efek dalam meningkatkan angiogenesis, invasi tumor, dan menekan imunitas sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam imunoterapi tumor.¹¹

Infiltrasi TAMs berkaitan dengan prognosis dan karakteristik patologi yang buruk pada beberapa kanker antara lain kanker kolon, kanker payudara, kanker kandung kemih.¹² Selain itu, infiltrasi TAMs menunjukkan beberapa efek dalam meningkatkan angiogenesis, invasi tumor, dan menekan sistem imun sehingga dapat dipertimbangkan untuk strategi terapi target. *Targeting therapy* atau terapi target pada makrofag merupakan pengobatan yang dirancang untuk menghambat maupun memprogram ulang polarisasi makrofag dengan harapan dapat menghambat dan membunuh sel kanker melanoma.¹³ Penelitian yang menggambarkan hubungan kepadatan TAMs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna meliputi usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor, dan tipe histopatologi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang belum pernah dilakukan hingga saat ini. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kepadatan makrofag serta hubungannya dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna yang kemungkinan dapat menjadi penanda prognosis dan membantu para klinisi dalam menentukan terapi yang tepat untuk pasien melanoma maligna khususnya di RSUP Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Melanoma maligna merupakan kanker kulit penyebab kematian terbanyak diantara kanker kulit lainnya. Walaupun kasus melanoma tidak umum pada ras Asia khususnya Indonesia, beberapa tahun terakhir ini terjadi kenaikan angka kasus

melanoma diakibatkan riwayat paparan sinar matahari. Infiltrasi TAMs dapat sebagai indikator prognosis pada beberapa kanker. Hingga saat ini belum ada data yang menunjukkan hubungan TAMs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma di Palembang. Oleh sebab itu, rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut: “apakah terdapat hubungan TAMs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kepadatan TAMs dengan karakteristik pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi kepadatan TAMs pada pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020.
2. Mengidentifikasi kepadatan TAMs dengan klinikopatologi (usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor, dan tipe histopatologi) pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020.
3. Menganalisis hubungan kepadatan TAMs dengan usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor, tipe histopatologi pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020.

1.4 Hipotesis

1. H₀ : Tidak terdapat hubungan antara *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan karakteristik histopatologi pasien melanoma maligna

2. H1 : Terdapat hubungan antara *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) dengan karakteristik histopatologi pasien melanoma maligna.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan referensi dan data tambahan untuk peneliti-peneliti selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini dapat digunakan untuk menambah informasi dalam memprediksi prognosis dan pengembangan *targetting therapy* pasien melanoma maligna.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Penelitian diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan tentang hubungan TAMs dengan karakteristik klinikopatologi pada pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2020.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silpa SR, V C. A review on skin cancer. *Int Res J Pharm.* 2013;4(8):83–8.
2. Khazaei Z, Ghorat F, Jarrahi A., Adineh HA, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018. *World Cancer Res J.* 2019;9(3):222.
3. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther [Internet].* 2019;20(11):1366–79. Available from: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>
4. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):1–18.
5. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Cutaneous melanoma: etiology and therapy. Ward WH, Farma JM, editors. Vol. 6. Codon Publications Brisbane, QLD 4122, Australia; 2017. 676–688 p.
6. Wardhana M, Darmaputra IGN, Adhilaksman IGN, Pramita NYM, Maharis RF, Puspawati MD, et al. Karakteristik kanker kulit di rumah sakit umum pusat sanglah Denpasar tahun 2015-2018. *Intisari Sains Medis.* 2019;10(1):260–3.
7. Wibawa LP, Andardewi MF, Ade Krisanti I, Arisanty R. The epidemiology of skin cancer at dr. cipto mangunkusumo national central general hospital from 2014 to 2017. *J Gen Dermatology Venereol Indones.* 2019;4(1):11–6.
8. Ariesta N, Musa Z, Septadina IS. Karakteristik histopatologi melanoma maligna di bagian patologi anatomi rsup dr. mohammad hoesin Palembang tahun 2009-2013. *Biomed J Indones J Biomedik Fak Kedokt Univ Sriwij.* 2018;4(1):26–31.
9. Georgescu SR, Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Caruntu A, et al. Tumour microenvironment in skin carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1226:123–42.
10. Botti G, Cerrone M, Scognamiglio G, Anniciello A, Ascierio PA, Cantile M. Microenvironment and tumor progression of melanoma: new therapeutic perspectives. *J Immunotoxicol.* 2013;10(3):235–52.
11. Zhou J, Tang Z, Gao S, Li C, Feng Y, Zhou X. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol.* 2020;10(February):1–13.
12. Liu H, Yang L, Qi M, Zhang J. NFAT1 enhances the effects of tumor-associated macrophages on promoting malignant melanoma growth and metastasis. *Biosci Rep.* 2018;38(6):1–10.
13. Clément Anfray, Also Ummarino, Fernando Torres Andón, Paola Allavena. Current strategies to target tumor-associated-macrophages to improve anti-tumor immune responses. *Cells.* 2019;9(46):1–24.
14. Rihatmaja rahadi. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 9th ed. Jakarta: Badan Penebit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2019. 3–7 p.
15. Mescher AL. Junqueira's basic histology. United States: Mc Graw Hill; 2013. 364–384 p.

16. Sadler T. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
17. Eroschenko VP. Difiore's atlas of histology with functional correlation. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 213–231 p.
18. Youself H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, skin (integument), epidermis [Internet]. StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
19. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 327–344 p.
20. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: molecular pathogenesis and therapeutic management. *Mol Cell Pharmacol*. 2014;6(3):31–44.
21. Danshina SD, Markov A, Huldani, Achmad H. Causes, symptoms, diagnosis and treatment of melanoma. *Int J Pharm Res*. 2020;12(3):903–9.
22. Memon A, Bannister P, Rogers I, Sundin J, Al-Ayadhy B, James PW, et al. Changing epidemiology and age-specific incidence of cutaneous malignant melanoma in England: an analysis of the national cancer registration data by age, gender and anatomical site, 1981–2018. *Lancet Reg Heal - Eur*. 2021;2:100024.
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
24. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *Eur J Cancer, Suppl* [Internet]. 2013;11(2):81–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.012>
25. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020;100(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
26. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, McCubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071–80.
27. Angeline R, Kodariah R. Peran dan mekanisme BRAF pada keganasan. 2016;5(2):37–43.
28. Wangari-Talbot J, Chen S. Genetics of melanoma. *Front Genet*. 2013;3(JAN).
29. Elder D., Barnhill R., Cook M. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, editors. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Switzerland: The International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018. p. 65–150.
30. Tan ST, Dewi IP. Melanoma maligna. *Contin Med Educ*. 2015;42(12):908–12.
31. Perera E, Gnaneswaran N, Jennes R. Malignant melanoma. *Healthcare*. 2013;2:1–15.
32. American Cancer Society. What is melanoma skin cancer? *Am Cancer Soc* [Internet]. 2019;1–5. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is->

- melanoma.html
33. AJCC. AJCC melanoma of the skin staging. 2017;2017.
 34. Karachaliou N, Pilotto S, Teixidó C, Viteri S, González-Cao M, Riso A, et al. Melanoma: Oncogenic Drivers and The Immune System. *Ann Transl Med.* 2015;3(18):1–22.
 35. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F. Immune system and melanoma biology: A balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget.* 2017;8(62):106132–42.
 36. Tucci M, Passarelli A, Mannavola F, Felici C, Stucci LS, Cives M, et al. Immune system evasion as hallmark of melanoma progression: the role of dendritic cells. *Front Oncol.* 2019;9(November):1–14.
 37. Ahmed F, Haass NK. Microenvironment-driven dynamic heterogeneity and phenotypic plasticity as a mechanism of melanoma therapy resistance. *Front Oncol.* 2018;8(MAY):1–7.
 38. Kuehnel W. Color atlas of cytology, histology, and microscopic anatomy. 4th editio. Luebeck: Thieme; 2003. 104–105 p.
 39. Young B, Woodford P, O’Dowd G. Wheater’s functional histology a text and colour atlas. 5th Editio. Elsevier Ltd; 2006. 81–90 p.
 40. Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Metastasis: Biological Roles and Clinical Therapeutic Applications. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):1–16.
 41. Hao NB, Lü MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012.
 42. Takeya M, Komohara Y. Role of tumor associated macrophages in human malignancies: friend or foe? *Pathol Int.* 2016;66(9):491–505.
 43. Eddy K, Chen S. Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):1–48.
 44. Tas F, Erturk K. Patient age and cutaneous malignant melanoma: elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Mol Clin Oncol.* 2017;2010:1083–8.
 45. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer.* 2011;2(1):538–43.
 46. Kim YJ, Won CH, Lee MW, Choi JH, Chang SE, Lee WJ. Correlation between tumor-associated macrophage and immune checkpoint molecule expression and its prognostic significance in cutaneous melanoma. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–13.
 47. Lashway SG, Harris RB, Farland L V, O’rourke MK, Dennis LK. Age and cohort trends of malignant melanoma in the united states. *Cancers (Basel).* 2021;13(1):3–9.
 48. Falleni M, Savi F, Tosi D, Agape E, Cerri A, Moneghini L, et al. M1 and M2 macrophages’ clinicopathological significance in cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(3):200–10.
 49. Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G, De Feo A, Carè A, Mattia G. Sex and gender disparities in melanoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1–23.

50. Linos E, Li WQ, Han J, Li T, Cho E, Qureshi AA. Lifetime ultraviolet radiation exposure and lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1666–8.
51. Zhuang Y, Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2014;13(3):153–61.
52. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(1):50–7.
53. Velden der velden HMJ, Van Rossum MM, Blokk WAM, Boezeman JBM, Gerritsen MJP. Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a Dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract*. 2009;2009(1).
54. Singh SRK, Malapati SJ, Kumar R, Willner C, Wang D. NCDB analysis of melanoma 2004–2015: epidemiology and outcomes by subtype, sociodemographic factors impacting clinical presentation, and real-world survival benefit of immunotherapy approval. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1–16.
55. American Cancer Society. How do i protect myself from ultraviolet (UV) rays [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 12]. p. 1. Available from: <https://www.cancer.org/healthy/be-safe-in-sun/uv-protection.html>
56. Yoshida MM, Esposito ACC, Miot HA. UVB, UVA, and visible light (blue-violet range) transmittance of clothing used in Brazil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020;95(6):768–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.03.017>
57. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the united states. *J Skin Cancer*. 2012;2012:1–6.
58. Chang JWC. Acral melanoma: A unique disease in Asia. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1272–3.
59. Chang JWC, Guo J, Hung CY, Lu S, Shin SJ, Quek R, et al. Sunrise in melanoma management: Time to focus on melanoma burden in Asia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(6):423–7.
60. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1281–8.