

**HUBUNGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs)
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN
MELANOMA MALIGNA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2016-31
DESEMBER 2019**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Nurul Hidayati
04011181722018

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs) DENGAN
KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN MELANOMA MALIGNA
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI
2016-31 DESEMBER 2019**

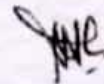
Oleh:
Nurul Hidayati
04011181722018

SKRIPSI

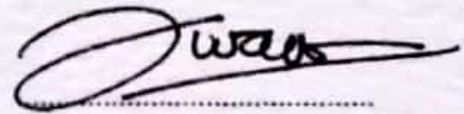
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 15 Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

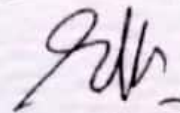
Pembimbing I
dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. PA (K)
NIP. 196303101990022002



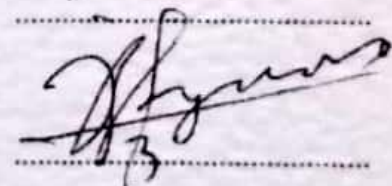
Pembimbing II
dr. Awan Nurtjahyo, Sp. OG (K)
NIP. 19750331200801100



Penguji I
dr. Citra Dewi, Sp. PA (K)
NIP. 198012052010122001



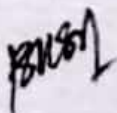
Penguji II
dr. Safyudin, M.Biomed
NIP. 196709031997021001



Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Dr.dr.Radivati Umi Partan,Sp.PD-KR,M.Kes
NIP. 197207172008012007



PERSETUJUAN REVISI SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini, dewan penguji skripsi dari mahasiswa:

Nama : Nurul Hidayati
NIM : 04011181722018
Judul Skripsi : HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs) DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN MELANOMA MALIGNA DI RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2016-31 DESEMBER 2019

dengan ini menyatakan bahwa *draft* skripsi ini sudah dipertahankan di hadapan dewan penguji dan kemudian direvisi sesuai dengan masukan dari para penguji dan oleh karena itu penjilidan skripsi sudah dapat dilakukan sejak tanggal persetujuan ini diberikan.

Palembang, 15 Januari 2021

Pembimbing I

dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. PA (K)
NIP. 196303101990022002

Pembimbing II

dr. Awan Nurtjahyo, Sp. OG (K)
NIP. 19750331200801100

Penguji I

dr. Citra Dewi, Sp. PA (K)
NIP. 198012052010122001

Penguji II

dr. Safyudin, M.Biomed
NIP. 196709031997021001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 15 Januari 2021

Yang membuat pernyataan



(Nurul Hidayati)

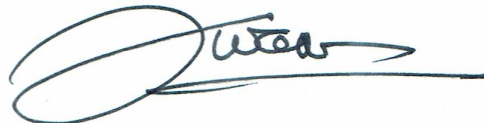
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. PA (K)
NIP. 196303101990022002

Pembimbing II



dr. Awan Nurtjahyo, Sp. OG (K)
NIP. 19750331200801100

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya hanturkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas izin, rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan Karakteristik Klinikopatologi Pasien Melanoma Maligna di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019" dengan baik dan tepat waktu. Penelitian ini saya lakukan guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S, Ked) Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

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

1. Allah SWT yang dengan izin, kesehatan dan kemudahan-Nya serta Rahmat-Nya yang luas sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Keluarga saya, orang tua saya, kedua kakak saya, dan kedua adik yang selalu memberikan dukungan, mengirimkan doa kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Ika Kartika Edi P, Sp PA (K) dan dr. Awan Nurtjahyo, Sp.OG (K) yang telah membimbing saya, memberikan saya ilmu yang bermanfaat guna menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Citra Dewi, Sp. PA (K) dan dr. Safyudin, M. Biomed yang telah bersedia memberikan masukan dan saran dari awal penelitian sampai skripsi ini dapat saya selesaikan.
5. Sahabat-sahabat saya, guru-guru saya, saudara-saudara seiman yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan dukungan dan doa untuk saya.

Saya menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, saran, kritik yang membangun saya harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ini. Saya berharap karya tulis ini bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, 10 Januari 2021



Nurul Hidayati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Hipotesis penelitian	3
1.5. Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi kulit	5
2.1.1 Definisi	5
2.2. Histologi kulit	7
2.3. Melanoma maligna	9
2.3.1 Definisi	9
2.3.2 Epidemiologi	9
2.3.3 Faktor risiko.....	10
2.3.4 Etiologi.....	11
2.3.5 Klasifikasi.....	12
2.3.6 Patogenesis.....	22
2.3.7 Diagnosis.....	27
2.3.8 Tatalaksana.....	31
2.3.9 Prognosis.....	32
2.4. Respons imun terhadap melanoma maligna	32
2.5. <i>Tumor infiltrating lymphocytes</i> (TILs)	34
2.5.1 Morfologi limfosit	36
2.5.2 Hubungan TILs dengan faktor prognostik.....	36
2.5.3 Hubungan TILs dengan karakteristik melanoma maligna.....	37
2.6 Kerangka teori.....	39
2.7 Kerangka konsep.....	40
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Jenis penelitian	41
3.2. Waktu dan tempat penelitian	41
3.3. Populasi dan sampel	41
3.3.1 Populasi penelitian.....	41

3.3.2 Sampel	42
3.3.3 Cara pengambilan sampel	42
3.3.3.Kriteria inklusi	42
3.4. Variabel penelitian.....	42
3.4.1 Variabel bebas	42
3.5.2 Variabel terikat	42
3.5. Definisi operasional	43
3.6. Cara pengumpulan data	45
3.7. Cara pengolahan dan analisis data.....	45
3.8. Kerangka operasional	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil penelitian	48
4.1.1 Analisis univariat.....	48
4.1.2 Analisis bivariat.....	50
4.2. Pembahasan	54
4.3. Keterbatasan penelitian.....	63
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan.....	64
5.2. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	70
BIODATA	88

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium melanoma maligna berdasarkan stadium TNM	31
Tabel 2. Definisi operasional penelitian	43
Tabel 3. Distribusi kepadatan TILs pasien melanoma maligna.....	48
Tabel 4. Karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna	49
Tabel 5. Hubungan kepadatan TILs dengan umur.....	50
Tabel 6. Hubungan kepadatan TILs dengan jenis kelamin.....	51
Tabel 7. Hubungan kepadatan TILs dengan pekerjaan.....	52
Tabel 8. Hubungan kepadatan TILs dengan lokasi tumor	53
Tabel 9. Hubungan kepadatan TILs dengan tipe histopatologi	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi pada kulit	5
Gambar 2. Histologi kulit tebal	8
Gambar 3. Histologi pada kulit kepala	8
Gambar 4. Melanoma penyebaran superfisial	13
Gambar 5. Gambaran histopatologi melanoma penyebaran superfisial	13
Gambar 6. Melanoma maligna lentigo	14
Gambar 7. Gambaran histopatologi melanoma maligna lentigo.....	15
Gambar 8. Melanoma desmoplastik	16
Gambar 9. Melanoma lentigo akral	16
Gambar 10. Gambaran histopatologi melanoma lentigo akral	17
Gambar 11. Gambaran histopatologi melanoma pada mukosa.....	18
Gambar 12. Melanoma pada uvea	19
Gambar 13. Gambaran histopatologi melanoma pada koroid.....	19
Gambar 14. Gambaran histopatologi melanoma pada konjungtiva	20
Gambar 15. Melanoma nodular	21
Gambar 16. Gambaran histopatologi melanoma nodular.....	21
Gambar 17. Morfologi limfosit.....	36
Gambar 18. Melanoma maligna kulit dengan TILs yang rendah.....	73
Gambar 19. Melanoma maligna kulit dengan TILs yang tinggi.....	73
Gambar 19. Melanoma maligna mukosa dengan TILs yang rendah.....	74
Gambar 20. Melanoma maligna mukosa dengan TILs yang tinggi.....	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jumlah TILs dan Karakteristik Klinikopatologi Melanoma	70
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian.....	73
Lampiran 3. Pengolahan data dengan IBM <i>Statistics 24</i>	75
Lampiran 4. Sertifikat Etik	79
Lampiran 5. Surat Izin Pengumpulan Data Skripsi	80
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian	81
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian	82
Lampiran 8. Lembar Konsultasi Skripsi	83
Lampiran 9. Surat Pernyataan Sidang Skripsi	84
Lampiran 10. Persetujuan Revisi Skripsi.....	85
Lampiran 11. Hasil Pengecekan Similarity	86
Lampiran 12. Ucapan Terima Kasih.....	87

ABSTRAK
**HUBUNGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs)
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI PASIEN
MELANOMA MALIGNA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2016-31
DESEMBER 2019**

(Nurul Hidayati, Januari 2021)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Melanoma maligna merupakan tumor ganas dari melanosit. Kejadian melanoma maligna mengalami peningkatan setiap tahun. Di Indonesia, melanoma menyumbang 7,9% kasus dari semua jenis keganasan pada kulit. *Tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) merupakan gambaran respons imunitas yang baik terhadap sel-sel melanoma. Diketahui bahwa infiltrasi TILs memberikan prognosis yang baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan TILs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan preparat HE melanoma maligna yang ada di Departemen Patologi Anatomi RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang.

Hasil: Dari 34 sampel didapatkan bahwa melanoma maligna banyak dijumpai pada umur 40-64 tahun (70,6%), didominasi oleh perempuan (58,8%), banyak terdapat pada sampel yang mempunyai riwayat pekerjaan di dalam ruangan (64,7%), banyak terjadi di ekstremitas bawah (47,1%) dan tipe yang paling banyak adalah melanoma nodular (41,2%). Jumlah sampel dengan TILs yang tinggi dan rendah sama. Tidak terdapat hubungan TILs dengan umur ($p=1,000$), tidak terdapat hubungan TILs dengan jenis kelamin ($p=1,000$), tidak terdapat hubungan TILs dengan pekerjaan ($p=0,473$), tidak terdapat hubungan TILs dengan lokasi tumor ($p=0,247$) dan tidak terdapat hubungan TILs dengan tipe histopatologi ($p=0,502$) melanoma maligna.

Kesimpulan: TILs tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan umur, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi melanoma maligna.

Kata Kunci: Melanoma maligna, TILs, karakteristik klinikopatologi, faktor prognostik

Pembimbing



dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. Pa (K)
NIP. 196303101990022002

Pembimbing II



dr. Awan Nurtjahyo, Sp. OG (K)
NIP. 19750331200801100

ABSTRACT
RELATIONSHIP OF TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES
(TILs) WITH CLINICOPATOLOGY CHARACTERISTICS OF
MELANOMA MALIGNA PATIENTS AT DR. MOHAMMAD
HOESIN HOSPITAL, PALEMBANG PERIOD
1 JANUARY 2016-31 DECEMBER 2019

(Nurul Hidayati, January 2021)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background: Malignant melanoma is a malignant tumor of melanocytes. The incidence of malignant melanoma has increased every year. In Indonesia, melanoma accounts for 7.9% of all skin malignancies. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) is a reflection of a good immune response against melanoma cells. It is known that TIL infiltrating provides a good prognosis. This study aims to determine the relationship between TIL and the clinicopathology of malignant melanoma patients at RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This type of research was an observational analytic study with a cross sectional design using HE preparations for malignant melanoma in the Department of Pathology Anatomy, RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang.

Results: From 34 samples, it was found that malignant melanoma was found mostly at the age of 40-64 years (70,6%), dominated by women (58,8%), many of the samples had a history of work in the room (64,7%), is common in the lower extremities (47,1%) and the most common type is nodular melanoma (41,2%). The number of samples with high and low TILs is the same. There was no relationship between TIL and age ($p = 1,000$), there was no relationship between TIL and gender ($p = 1,000$), there was no relationship between TIL and work ($p = 0,473$), there was no relationship between TIL and tumor location ($p = 0,247$) and there was no relationship between TIL and histopathological type ($p = 0,502$) of malignant melanoma.

Conclusion: TIL has no significant relationship with age, sex, occupation, tumor location and histopathological type of malignant melanoma.

Key words: Malignant melanoma, TILs, clinicopathological characteristics, prognostic factors

Pembimbing



dr. Ika Kartika Edi Pi, Sp. Pa (K)
NIP. 196303101990022002

Pembimbing II



dr. Awan Nurtjahyo, Sp. OG (K)
NIP. 19750331200801100

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Melanoma adalah jenis tumor ganas yang berasal dari melanosit. Kasus melanoma dapat terjadi di kulit dan dapat menyerang organ-organ lain seperti mata, mukosa mulut, hidung, vulva, anorektal gastrointestinal dan sistem saraf pusat (Perera *et al.*, 2014). Tumor ini berkontribusi kurang dari 1% dari kasus kanker kulit lainnya. Meskipun demikian, kanker ini diperkirakan menyumbang 10.130 kematian di dunia (Gupta *et al.*, 2016). *World Health Association* (WHO) telah mencatat sekitar 48.000 kematian telah terjadi setiap tahunnya di dunia (Das *et al.*, 2016). Sedangkan kasus melanoma maligna di Indonesia telah menyumbang sebanyak 2% kematian dari semua kejadian kanker.

Melanoma maligna jarang ditemukan di negara Afrika dan Asia. Di Asia kasus melanoma maligna masih tergolong rendah, yaitu hanya 0,2 - 0,5 kasus per 100.000 penduduk setiap tahun (Wardhana *et al.*, 2019). Di negara Eropa, setiap tahun mencatat 15 per 100.000 penduduk terdiagnosis kasus melanoma maligna. Hal ini menunjukkan kasus melanoma maligna masih terus meningkat setiap tahun di negara Eropa yang insidensinya banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita (Patient *et al.*, 2013). Insidensi melanoma maligna masih tinggi di negara-negara maju seperti Australia dan Selandia Baru. Hal itu terlihat dengan peningkatan kejadian melanoma maligna 3 kali lipat dibandingkan dengan negara-negara Eropa (Patient *et al.*, 2013). Australia dan Selandia Baru menjadi negara dengan kasus melanoma tertinggi di dunia dengan lebih dari 12.500 kasus setiap tahun (Cancer Council Australia., 2015).

Di Indonesia, kanker kulit tercatat sebanyak 1.429 kasus pada tahun 2010 dengan 52,62% terjadi pada wanita dan 47,38% terjadi pada laki-laki (Anda., 2019). Kanker kulit berada di urutan ketiga dengan kasus melanoma maligna sebanyak 7,9% (Wardhana *et al.*, 2019). Sedangkan di Palembang sebanyak 9,1% kasus melanoma maligna dilaporkan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2013 (Syaputri *et al.*, 2013).

Melanoma maligna secara histopatologi terdiri dari 4 tipe, melanoma penyebaran superfisial masih menjadi tipe melanoma yang paling sering. Tipe ini telah menyumbang sebanyak 70% kasus melanoma maligna. Melanoma nodular menjadi urutan kedua dengan kasus sebanyak 15-20%. Sedangkan tipe melanoma lentigo akral banyak terjadi pada pasien berkulit gelap, metastasisnya yang cepat dan agresif, membuat tipe ini paling berbahaya dibandingkan dengan tipe yang lain (Das *et al.*, 2016).

Salah satu respons imun yang memegang peranan penting dalam menentukan prognosis kasus melanoma maligna adalah *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILS). Dari beberapa penelitian menyebutkan bahwa adanya TILS memberikan bukti prognostik yang baik (Fu *et al.*, 2019). *Tumor infiltrating lymphocytes* (TILS) merupakan kelompok sel polimorfik yang terdiri dari limfosit T efektor, limfosit T regulator, *natural killer cell* (NK), sel dendritik dan makrofag (Antohe *et al.*, 2019). Adanya infiltrasi limfosit pada pasien melanoma maligna menunjukkan prognosis 3 kali lebih baik dalam *survival rate* selama 5 tahun jika dibandingkan dengan pasien yang menunjukkan tingkat infiltrasi limfosit yang sedikit atau bahkan tidak ada (Oble *et al.*, 2009). Selain itu, menurut mereka jumlah TILS pada pasien melanoma maligna menunjukkan adanya korelasi terbalik dengan kemampuan bermetastasis ke kelenjar getah bening.

Menurut Zidlik *et al* (2020), TILs mempunyai hubungan dengan klinikopatologi melanoma maligna yang meliputi umur, jenis kelamin, stadium tumor, tipe melanoma, prognosis pasien dan karakteristik patologi melanoma maligna. Adanya TILs sebagai penanda prognosis yang baik bagi pasien melanoma maligna. Penelitian ini dirancang untuk mengetahui hubungan TILS dengan karakteristik klinikopatologi melanoma maligna. Diharapkan dengan adanya penelitian ini menjadi bahan pertimbangan dalam menentukan prognosis pasien melanoma maligna khususnya di RSUP Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan TILs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna yang meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi tumor di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketahui hubungan TILs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna yang meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi tumor di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Diidentifikasi karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna yang meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.
- b. Diidentifikasi TILs pada pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.
- c. Diidentifikasi hubungan TILs terhadap karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna yang meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor dan tipe histopatologi di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.

1.4 Hipotesis

Dari latar belakang di atas maka hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan TILs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Secara teoritis/ akademis

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang hubungan TILs dengan karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna di RSMH periode 1 Januari 2016-31 Desember 2019.

1.5.2 Secara praktis

1. Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut, termasuk dalam pengembangan terapi untuk kasus melanoma maligna.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi mengenai karakteristik klinikopatologi pasien melanoma maligna di RSMH.

DAFTAR PUSTAKA

- Acs, B., Ahmed, F.S., Gupta, S. *et al.* 2019. An Open Source Automated Tumor Infiltrating Lymphocyte Algorithm For Prognosis in Melanoma. *Nat Commun.* 10. 5440, (<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13043-2> diakses pada tanggal 6 Januari 2020).
- Akiyama, M. dkk. 2020. PD-L1. Expression in Malignant Melanomas of the Skin and Gastrointestinal Tract. *Oncology Letters* 19: 2481-2488.
- American Cancer Society. 2015. Melanoma Skin Cancer Overview: What is Melanoma Skin Cancer?. American Cancer Society, 5 Januari 2015.
- Anda, P., & Adiputra, T. 2019. Karakteristik Pasien Melanoma Maligna di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Tahun 2015-2016. 10 (2): 197–200.
- Antohe, M. dkk. 2019. Tumor Infiltrating Lymphocytes: The Regulator of Melanoma Evolution (Review), hal. 4155–4161, (<https://doi.org/10.3892/ol.2019.9940> diakses pada tanggal 11 Juli 2020).
- Arisi, Mariachiara et al. 2018. Sun Exposure and Melanoma, Certainties and Weaknesses of the Present Knowledge.” *Frontiers in medicine.* 5:235.
- Batus, Marta, dkk. 2013. Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*, Juni 2013. 14(3): 179–194.
- Cihan, Yasemin Benderli. 2020. Role of Tumor-infiltrating Lymphocytes in Melanoma. *Turk J Plast Surg.* 2019; 27: 39-40.
- Das, P. dkk. 2016. A Review Article on Melanoma. 8 (2): 112–117. (www.jpsr.pharmainfo.in diakses pada tanggal 17 Juli 2020).
- Davis, Lauren E dkk. 2019. Current State of Melanoma Diagnosis and Treatment. 20 (11): 1366–1379, (<https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032> diakses pada tanggal 20 Juli 2020).
- Elder, David D dkk. 2020. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma. 144; 500-522.
- Elder, David E, dkk. 2017. WHO Classification of Skin Tumours. International Agency for Research on Cancer. Perancis, hal. 65-150.
- Eroschenko, Victor P. 2008. Difiore’s Atlas of Histology (Edisi ke-8). Wolters Kluwer. United States of America, hal. 225.

- Erturk K, Tas F. 2017. Effect of Biology on the Outcome of Female Melanoma Patients. *Mol Clin Oncol*. 7(6):1093-1100.
- Fechete, Oana dkk. 2019. Risk Factors For Melanoma and Skin Health Behaviour: An Analysis on Romanian Melanoma Patients. *Spandidos Publications*. 17 (5): 4139–4144.
- Filosa, A., Filosa, G. 2018. Melanoma Diagnosis: The importance of histopathological report. 41–43, (<https://doi.org/10.1159/000486670> diakses pada 11 Desember 2019).
- Fu, Q. dkk. 2019. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma: A systematic review and meta-analysis. *OncoImmunology*, 8 (7): 1–14.
- Gandini, S. dkk. 2016. Sun Exposure and Melanoma Prognostic Factors. *Oncology letters* 11(4), 2706–2714.
- Garbe, Claus dkk. 2016. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline Update 2016. *European Journal of Cancer*. 63: 201–217.
- Gata, Vlad A dkk. 2017. Tumor Infiltrating Lymphocytes as a Prognostic Factor in Malignant Melanoma (Review of the Literature). *JBUON* 2017; 22(3): 592-598
- Gavioli, Sharon., dan Bell, Joanne. 2015. *Understanding Melanoma: A Guide for People with Cancer, Their Families and Friends*. Sydney. Cancer Council Australia, halm. 19.
- Ghanadan Alireza et al. 2017. Tumor Infiltrating Lymphocytes in Different Stages of Malignant Melanoma and Correlation with Tumor Stage and Other Prognostic Factors: A Retrospective Multicenter Study. *Middle East Journal of Cancer*. 8 (4): 207-212.
- Goodson AG, Grossman D. 2009. Strategies For Early Melanoma Detection: Approaches to the Patient With Nevi. *J Am Acad Dermatol*. 60(5):719-738.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. 2011. Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up. *J Clin Oncol*. 29 (3): 257-263.
- Gupta, A. K., Bharadwaj, M., and Mehrotra, R. 2016. Skin Cancer Concerns in People of Color: Risk factors and prevention. 17 (12): 5257–5264.

- Hirokawa, K., Utsuyama, M., Hayashi, Y. *et al.* 2013. Slower Immune System Aging in Women Versus Men in the Japanese Population. *Immun Ageing*. (<https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-19> diakses pada tanggal 29 Desember 2020).
- James, William D dkk. 2011. *Andrew's Diseases of The Skin* (Edisi ke-11). Elseviers. New York, hal. 694-699.
- Joosee et al. 2011. Gender Differences in Melanoma Survival: Female Patients Have a Decreased Risk of Metastasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 131 (3): 719-726.
- Joshi et al. 2020. Immunotherapy Outcomes in Advanced Melanoma in Relation to Age. *The Permanente Journal*. 24. 19.093. (<https://doi.org/10.7812/TPP/19.093> diakses pada tanggal 4 Januari 2021).
- Kim SY, Yun SJ. 2016. Cutaneous Melanoma in Asians. *Chonnam. Med J*. 52(3):185-193.
- Kumar V.inay, Abbas Abul K., dan Aster Jon C. 2013. *Robbins Basic Pathology* (9th edition) Elsevier. Phiadelphia, hal. 865-869.
- Lideikaite, A., Mozuraitiene, J., & Letautienė, S. 2017. Analysis of Prognostic Factors for Melanoma Patients. *Acta medica Lituanica*. 24 (1): 25–34. (<https://doi.org/10.6001/actamedica.v24i1.3460> diakses pada tanggal 29 Desember 2020).
- Lin, Y., Kim, J., Metter, E.J. *et al.* 2016. Changes in Blood Lymphocyte Numbers With Age in Vivo and Their Association With the Levels Of Cytokines/Cytokine Receptors. *Immun Ageing*. 13 (24) (<https://doi.org/10.1186/s12979-016-0079-7> diakses pada tanggal 3 Januari 2021).
- Liu, Y., and Sheikh, M. S. 2015. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *HHS Public Access*. 6(3): 228.
- Lugovic-mihic, L dkk. 2019. Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 27(3): 163-168.
- Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, Pockaj BA. 2011. fMalignant Melanoma in the Elderly: Different Regional Disease and Poorer Prognosis. *J Cancer* 2011; 2:538-543.
- Mescher, Anthony L. 2013. *Junqueira's Basic Hystology*, 13th ed. Mc Graw Hill Medical, halm 365-368.
- Nurdjaja, V., Yozu, M., and Mathy, J. A. 2018. *Essential Components of*

- Melanoma Histopathological Reporting: The surgical oncologist's perspective. Hindawi. 2018, (<https://doi.org/10.1155/2018/9838410>, diakses pada tanggal 11 Juli 2020).
- Oble, D. A., Loewe, R., Yu, P., & Jr, M. C. M. 2009. Focus on TILs: Prognostic Significance of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Human Melanoma. *Cancer Immunity*. 9 (3): 1–20.
- Oliveria, S A. 2005. Sun Exposure and Risk of Melanoma. *Archives of Disease in Childhood*. 91(2): 131–138.
- Orakpoghenor, Ochuko, dkk. 2019. Lymphocytes: A Brief Review. *Sci J Immunol Immunother*. 3(1): 004-008.
- Patient, A. C. F., & Series, G. 2013. Skin cancer - melanoma: A guide for patient. European Society for Medical Oncology.hal. 3.
- Perera, E., Gnaneswaran, N., Jennens, R., & Sinclair, R. 2014. Malignant Melanoma. 2(1): 1–19.
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R., dan Alaibac, M. 2014. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. 28 (6): 1005–1011.
- Sinnamon AJ. dkk. 2018. The Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Primary Melanoma Varies by Sex. *J Am Acad Dermatol*. 79 (2): 245-251.
- Stanienda-Sokół, K. dkk. 2017. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 18 (11): 3081–3086.
- Syaputri NA. 2013. Karakteristik Histopatologi Melanoma Maligna di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Muhammad Hoesin Palembang tahun 2009-2013. 4 (1): 26–32.
- Thomas, N. E. dkk. 2013. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade in Primary Melanomas Is Independently Associated With Melanoma-Specific Survival in the Population-Based Genes, Environment and Melanoma Study. *Journal of Clinical Oncology*. 31 (33): 4252–4259.
- Tucci, Marco dkk. 2019. Immune System Evasion as Hallmark of Melanoma Progression: The Role of Dendritic Cells. *Front Oncol*. 9: 1148, (<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01148> diakses pada tanggal 16 Juli 2020).

- Wardhana, M. dkk. 2019. Karakteristik kanker kulit di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tahun 2015-2018, 10 (1): 260–263.
- Weiss, SA, Han, J., Darvishian, F. dkk. 2016. Dampak Penuaan Pada Respons Imun Host dan Kelangsungan Hidup di Melanoma: Analisis 3 Kohort Pasien. *J Transl Med.* 14: 299 (2016).
- Yousef, H., Alhadj M., dan Sharma S. 2020. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.* StatPearls Publishing, (<https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK470464> pada tanggal 17 Juli 2020).
- Yousef, Hani., Sharma, Sandeep. 2017. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.* StatPearls Publishing, (<https://researchgate.net/publication/322063118> diakses pada tanggal 10 Agustus 2020).
- Zidlik, V., Bezdekova, M., & Brychtova, S. 2020. Tumor Infiltrating Lymphocytes in Malignant Melanoma – allies or foes ?. *Biomedical Papers*, 164 (1), 43–48. <https://doi.org/10.5507/bp.2019.048>.