

## **EFEKTIFITAS ALOE VERA (*ALOE BARBADENSIS MILLEER*) DALAM PENANGANAN HAND FOOT SYNDROME PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENDAPAT KEMOTERAPI CAPECITABINE PER ORAL**

Paramita Nindya Hapsari<sup>1</sup>, Yan Wisnu Prajoko<sup>2</sup>, Selamat Budijitno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kemoterapi merupakan salah satu terapi yang sudah banyak dipakai untuk pengobatan kanker yang terbukti dapat meningkatkan *survival rate* pasien. Namun, kemoterapi dapat memberikan efek negatif bagi penggunaannya. Salah satunya ialah *Hand foot syndrome*. *Hand foot syndrome* adalah efek samping kemoterapi yang sering ditemukan dan perlu penanganan yang tepat. Selain *urea cream*, aloe vera juga dapat melindungi kulit karena bekerja sebagai pelembab dan anti inflamasi.

**Tujuan:** Membuktikan pengaruh aloe vera dalam penanganan *hand foot syndrome* pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi capecitabine per oral.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *two groups pretest-posttest design*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Sampel penelitiandibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (n=33) yang diberikan *pretest*, lalu pemberian gel aloe vera, kemudiandiberikan *posttest*. Skor hand foot syndrome setelah diberikan gel aloe vera dianalisis dengan uji Kendall's tau b dan Mann Whitney, skor kualitas hidup di analisis dengan *Paired T test*, dan uji korelasi antara grade *hand foot syndrome* dengan kualitas hidup pasien kanker payudara menggunakan uji *Spearman*.

**Hasil:** Baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan, masing-masing mengalami perbaikan skor *hand foot syndrome* dengan hasil pada kelompok kontrol (p=0,025) dan kelompok perlakuan (p=0,008)

**Kesimpulan:** Terdapat perbaikan skor *hand foot syndrome* pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi capecitabine per oral yang diberikan gel aloe vera

**Kata Kunci:** kanker payudara, kemoterapi, kualitas hidup, *hand foot syndrome*, aloe vera, *urea cream*

### **ABSTRACT**

#### **THE EFFECTIVITY OF ALOE VERA (*ALOE BARBADENSIS MILLEER*) IN HAND FOOT SYNDROME HANDLING ON BREAST CANCER PATIENTS WHO RECIEVED THERAPY CAPECITABINE PER ORAL**

**Background:** Chemotherapy has become one of promising therapy for cancer that has been proven to increases the survival rate of the patients. However, chemotherapy have a side effect for the user, one of them is Hand foot syndrome. Hand foot syndrome is quite serious adverse effect of chemotherapy that is frequently found. Apart from urea cream, Aloe vera is also can protect the skin because of its moisturizer and anti inflammatory function effect.

**Aim:** To proven the effect of Aloe vera in hand foot syndrome treatment breast cancer patients who received oral capecitabine chemotherapy.

**Methods:** This study was an experimental study with two groups pretest-posttest design. This study was conducted in Dr. Kariadi General Medial Center, Semarang. Samples were divided into two groups which were therapy group and control group (n=33). Hand foot syndrome score after given by aloe vera among two groups were to be analyzed using the Kendall's tau-b test and Mann Whitney test, the quality of life score using the Paired T-test, and for the correlation test between hand foot syndrome score and the quality of life for breast cancer using the Spreaman test.

**Results:**Both in the control group and the treatment group,each group improved hand foot syndrome score with the results in the control group (p = 0.025) and the treatment group (p = 0.008)

**Conclusions:** There is a better score of hand foot syndrome on pastiens with breast cancer that were given Aloe vera who received oral capecitabine chemotherapy.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, quality of life, hand foot syndrome, aloe vera, urea cream

## PENDAHULUAN

Kanker atau yang sering disebut sebagai neoplasma atau tumor ganas merupakan pertumbuhan abnormal dari sel-sel yang tidak terkontrol. Penatalaksanaan kanker payudara dapat menggunakan berbagai modalitas. Tiga modalitas utama yang dapat dipakai yaitu pembedahan, radiasi, kemoterapi.

Dalam pelaksanaannya, kemoterapi menggunakan obat-obat anti kanker bersifat sitotoksik yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker.<sup>1</sup> Obat-obat kemoterapi terutama bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen dalam mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel dimana cara kerja obat ini membunuh melalui berbagai fase siklus sel.

Namun kemoterapi juga memberikan beberapa efek samping ke berbagai organ salah satunya pada kulit. Kulit akan tampak seperti kemerahan, pembengkakan dan nyeri pada kulit kaki dan tangan. *Hand and foot syndrome* (HFS) atau yang dikenal dengan *palmoplantar erythrodysesthesia* merupakan efek samping akibat kemoterapi.<sup>2</sup> HFS terjadi pada kurang lebih 50% pasien pengguna capecitabine obat kemoterapi golongan xeloda.<sup>3</sup>

Penggunaan obat kemoterapi yang terus menerus ini menimbulkan akumulasi ditubuh yang mempengaruhi kelenjar keringat dan mengakibatkan kulit mengalami degenerasi dan melepuh.<sup>4</sup> Pasien HFS sebagian besar akan merasa dysesthesia atau perasaan sakit ketika disentuh, dalam 3-

4 hari kemudian akan merasa panas seperti terbakar, membengkak serta kemerahan pada kaki dan tangan.<sup>5</sup> Dan pada perubahan kulit yang parah dapat mengakibatkan melepuh, deskuamasi, edema dan hiperkeratosis yang mengganggu aktifitas sehari-hari.

Meskipun bukan suatu keadaan *life-threatening*, ini tentu akan mengganggu kualitas hidup pasien terutama bagi kesehatan fisik dan mental yang dapat mempengaruhi aktifitas sehari-hari.

Menurunkan atau menghentikan pemakaian obat kemoterapi seringkali menyebabkan perbaikan cepat dari gejala HFS. Berbagai pendekatan secara krim topikal sudah banyak digunakan untuk membantu meringankan gejala, salah satunya ialah dengan obat yang mengandung *urea cream* 10-20%.<sup>6</sup> *Urea cream* bersifat keratolitik dan higroskopis yang dipercaya meningkatkan kelarutan dan memberikan efek pelembab pada stratum korneum kulit.<sup>7</sup>

Selain *urea cream*, bahan alamiah yang dipercaya untuk meringankan luka dan kemerahan akibat inflamasi pada kulit adalah aloe vera. Gangguan pada stratum korneum akibat kemoterapi menyebabkan penurunan kandungan air pada kulit sehingga kulit mudah kering, mengelupas dan terjadi gangguan deskuamasi abnormal

korneosit, Aloe vera mengandung air mencapai 99,5%. Kandungan air yang cukup besar dan polisakarida dalam Aloe vera sangat baik dalam menjaga kelembapan kulit hidrasi. Hal ini karena, komponen polisakarida aloe vera bersifat higroskopis yang dapat mengikat dan menarik air sehingga dapat mempertahankan atau meningkatkan kadar air dalam jumlah yang cukup.<sup>8</sup> Selain itu, *mannose-6-phosphate* komponen polisakarida utama aloe vera yang bertanggung jawab pada proses penyembuhan yang berhubungan dengan sintesis kolagen sehingga meningkatkan perbaikan jaringan.<sup>8</sup>

Menurut Junior WB et al. menyebutkan melalui penelitian bahwa terdapat perbaikan kualitas hidup pasien kanker payudara yang menggunakan aloe vera sebagai pengobatan *hand foot syndrome*.<sup>9</sup>

## METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *two groups pre and post test design*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr, Kariadi Semarang. Kriteria inklusi penelitian ini wanita pasien kanker payudara dengan keluhan *hand foot syndrome*, sedang menjalani kemoterapi dengan *capecitabine*

per oral, sudah mendapat *urea cream* sebagai pengobatan *hand foot syndrome* selama minimal 3 minggu sebelumnya, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah memiliki alergi terhadap aloe vera, terpapar trauma atau gesekan parah pada telapak tangan dan telapak kaki.

Sampel diambil dengan cara *simple random sampling* dan dibagi menjadi kelompok perlakuan dengan aloe vera dan kelompok kontrol dengan *urea cream*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 31 subjek tiap kelompok. Pengambilan data dilakukan melalui rekam medik dan wawancara langsung subjek. Saat wawancara akan dinilai tingkat kualitas hidup menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-BR23, dan derajat *hand foot syndrome* skoring menurut WHO. Subjek diwawancara awal (*pretest*) dan dinilai derajat *hand foot syndrome*, kemudian subjek diberikan gel aloe vera yang dipakai selama 21 hari. Setelah rentang waktu tersebut, subjek akan wawancara kembali (*posttest*) dan dinilai derajat *hand foot syndrome*.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian gel aloe vera sedangkan variabel

terikat penelitian ini adalah derajat *hand foot syndrome* dan tingkat kualitas hidup.

Pada kedua kelompok dilakukan uji normalitas dengan uji Saphiro-Wilk. Perbedaan skor kuesioner tingkat kualitas hidup sebelum dan sesudah pemberian aloe vera dan *urea cream* menunjukkan distribusi normal dengan uji Saphiro-Wilk, sehingga selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan uji *Paired T-test*. Perbedaan skor derajat *hand foot syndrome* antara kelompok yang mendapat aloe vera dengan yang mendapat *urea cream* menunjukkan distribusi tidak normal dengan uji Saphiro-Wilk, sehingga selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan uji Kendall's tau-b dan uji *Mann Whitney*. Kemudian untuk menilai hubungan antara tingkat kualitas hidup melalui kuesioner EORTC terhadap derajat *hand foot syndrome* menurut WHO dilakukan uji hubungan menggunakan uji *Spearman*.

## HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan bulan Agustus-Oktober 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 33 subjek.

**Tabel 1.**Karakteristik Usia dan Berat Badan

Variabel	Rerata Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
Usia	45,40 ± 8,02	47,54 ± 8,15	0,463 <sup>§</sup>
BB	60,30 ± 12,86	61,31 ± 11,38	0,820 <sup>§</sup>

Pada table 1 didapatkan rerata usia seluruh sampel pada penelitian ini 46,24 ± 8,01 dengan rentang umur termuda adalah 32 tahun dan tertua 60 tahun. Umur rata-rata pada kelompok perlakuan adalah 45,40 ± 8,02 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol 47,54 ± 8,15 tahun.

Berat badan rata-rata seluruh sampel pada penelitian ini adalah 60,70 ± 12,12 kg. Rata-rata pada kelompok perlakuan 60,30 ± 12,86 kg, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 61,31 ± 11,38 kg.

**Tabel 2.**Karakteristik Data EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-BR23

Kuesioner	Karakteristik	Rerata ± SD
<b>EORTC QLQ C-30</b>		
Kehidupan global	Status kesehatan global	80.18 ± 7.60
<b>Skor kehidupan global</b>		<b>80.18 ± 7.60</b>
Skala fungsional	Fungsi fisik	82.45 ± 10.79
	Fungsi peran	78.36 ± 13.31
	Fungsi emosional	85.15 ± 13.99
	Fungsi kognitif	87.85 ± 13.28

Fungsi sosial		90.36 ± 12.48
<b>Skor skala fungsional</b>		<b>424.18 ± 63.84</b>
Skala gejala	Kelelahan	28.76 ± 14.53
	Mual dan muntah	13.12 ± 14.18
	Nyeri	22.12 ± 14.67
	Sesak nafas	14.52 ± 16.38
	Insomnia	18.03 ± 18.7
	Hilang nafsu makan	16.55 ± 18.53
	Konstipasi	4 ± 10.94
	Diare	7.03 ± 16.11
	Kesulitan finansial	15 ± 16.69
	<b>Skor skala gejala</b>	
<b>Skor Kualitas Hidup</b>		<b>643.49 ± 212.17</b>
<b>Interpretasi</b>		<b>Sedang</b>
<b>EORTC QLQ BR-23</b>		
Skala gejala	Gejala kanker payudara	<b>143.68 ± 136.78</b>

Hasil analisis deskriptif dari kuesioner EORTC QLQ-C30 menunjukkan bahwa fungsi sosial memiliki nilai rata-rata tertinggi (90.36%) pada kelompok kehidupan global dan skala fungsional, Dan rata-rata terendah (78.36%) terdapat pada fungsi peran Pada kelompok skala gejala, rata-rata tertinggi ditempati oleh gejala kelelahan (28.76%), sedangkan konstipasi menempati rata-rata paling rendah (4%).

Rerata total kualitas hidup kuesioner EORTC QLQ-C30 adalah 643.49 jika disesuaikan dengan ketentuan kategori yang ada, kualitas hidup sampel penelitian ini termasuk kategori Sedang. Analisis deskriptif pada kuesioner EORTC QLQ-BR23 menunjukkan rata-rata 143.67

**Hasil Pengukuran Skor Tingkat Kualitas Hidup**

**Tabel 3.** Hasil pengukuran skor EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-BR23 pre dan post

		EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-BR23
<b>Kontrol-Pretest</b>		p=0,567*	p=0,925*
<b>Perlakuan-Posttest</b>		p=0,344*	p=0,880*

\*Uji Paired T-test

Pada table 3 didapatkan perbaikan tingkat kualitas hidup pada kedua kelompok berdasarkan uji statistic didapatkan perbedaan skor kualitas hidup antara kedua kelompok subjek tidak bermakna, yaitu  $p > 0,005$ .

**Hasil Pengukuran Derajat Hand Foot Syndrome**

**Tabel 4.** Hasil pengukuan derajat hand foot syndrome pre dan post

Grade HFS	Rerata Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
Awal	1,80 ± 0,62	1,69 ± 0,48	0,663 <sup>‡</sup>
Akhir	1,45 ± 0,69	1,31 ± 0,48	0,672 <sup>‡</sup>
p	0,008 <sup>*</sup>	0,025 <sup>†*</sup>	
Selisih	-0,35 ± 0,49	-0,38 ± 0,51	0,842 <sup>‡</sup>

\* Signifikan; ‡ Mann Whitney; † Wilcoxon

Pada tabel 4 pengukuran derajat *hand foot syndrome* menunjukkan perbaikan rerata skor *pretest* dan *posttest* pada kelompok perlakuan 1,80 menjadi 1,45 dan kelompok kontrol 1,69 menjadi 1,31. Perbedaan kedua kelompok tidak berbeda jauh dimana skor derajat *hand foot syndrome* menunjukkan lebih banyak perbaikan pada kelompok kontrol dengan *urea cream* yaitu sebesar -0,38 sedangkan pada kelompok perlakuan dengan aloe vera sebesar -0,35. Berdasarkan uji statistic didapatkan perbedaan skor tingkat kualitas hidup antara kedua kelompok subjek tidak bermakna, yaitu  $p > 0,005$ .

**Hasil Pengukuran Uji Korelasi antara Tingkat Kualitas Hidup dengan Derajat Hand Foot Syndrome**

**Tabel 5.** Hasil pengukuran Uji Korelasi

	Grade HFS	
	r	p
<b>EORTC QLQ</b>	0,096	0.595*

\*Uji Spearman

Pada tabel 5 hasil pengukuran analisis statistik uji korelasi antara tingkat kualitas hidup yang dinilai dengan kuesioner EORTC QLQ dengan derajat *hand foot syndrome*, didapatkan tidak terdapat pengaruh atau hubungan antara keadaan *hand foot syndrome* terhadap kualitas hidup seorang pasien kanker payudara karena  $p > 0,005$ .

**Hasil Pengukuran Pemberian Gel Aloe Vera dan Urea Cream pada Kedua Kelompok Terhadap Derajat Hand Foot Syndrome**

**Tabel 6.** Hasil pengukuran Uji Komparatif

	Pemberian Gel Aloe Vera terhadap Skor Hand Foot Syndrome	Pemberian Urea Cream terhadap Skor Hand Foot Syndrome
Pengujian data dengan Mann Whitney	$p = 0,008$	$p = 0,025$

\*Uji Mann Whitney

Pada tabel 6 didapatkan perbaikan derajat *hand foot syndrome* pada kedua kelompok ( $p < 0,005$ ) terutama pada kelompok perlakuan dengan aloe vera sebesar  $p = 0,008$ .

**PEMBAHASAN**

Dengan penggunaan obat kemoterapi secara berkelanjutan, menyebabkan penumpukan agen kemoterapi didalam tubuh yang akan berdampak pada kerusakan sel normal selain membunuh sel kanker. Pada penelitian ini menggunakan obat kemoterapi capecitabine golongan xeloda yang dalam mekanisme kerjanya agen kemoterapi ini banyak di ekskresikan melalui sistem ekrin kelenjar keringat, dimana ekrin kelenjar keringat banyak terdapat pada telapak tangan dan telapak kaki.<sup>10</sup> Selain itu, pada telapak tangan dan

telapak kaki banyak tersusun dari sel keratinosit yang cepat berproliferasi sehingga menyebabkan hiperkeratinosit. Keadaan hiperkeratinosis berpengaruh meningkatkan kerja enzim agen kemoterapi capecitabine yang menyebabkan disfungsi mitokondria jaringan termasuk jaringan sel normal sehingga terjadi proses apoptosis jaringan dan menyebabkan nekrosis keratinosit hingga terjadi reduksi pada stratum korneum kulit.<sup>11</sup> Hal ini sesuai dengan dengan data dari hasil penelitian ini, hampir semua subjek pengguna kemoterapi capecitabine per oral akan mengalami gejala *hand foot syndrome* minimal derajat 1 yang dinilai dengan skor menurut WHO.

Efek pelembab yang terkandung dalam aloe vera berhasil menjaga kelembapan kulit akibat kerja dari air (99,5%) dan polisakarida aloe vera yang akan mengikat dan menarik air sehingga akan mempertahankan atau meningkatkan kadar air dalam jumlah yang cukup.<sup>8</sup>

Kemampuan aloe vera dalam proses penyembuhan dan regenerasi diperankan oleh mannose-6-phosphate yang akan menstimulasi fibroblast untuk meningkatkan sintesis kolagen dan proteoglikan sehingga terjadi perbaikan jaringan cepat pada stratum korneum kulit.<sup>14</sup> Asam salisilat dalam lidah buaya

mencegah biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat yang dapat mengurangi vasodilatasi dan mengurangi efek vaskular dari histamin, serotonin dan mediator inflamasi lainnya.<sup>15</sup> Oleh karena itu, aloe vera dapat menghambat proses inflamasi yang akan mengurangi gejala *hand foot syndrome* seperti kemerahan, nyeri dan pembengkakan.<sup>7,12</sup>

Hasil uji hipotesis didapatkan adanya perbaikan skor *hand foot syndrome* pada kelompok perlakuan yang diberikan gel aloe vera ( $p=0,008$ ). Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Junior WB *et al.* pada tahun 2012 bahwa terdapat perbaikan gejala *hand foot syndrome* pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi capecitabine. Namun gambaran yang tidak jauh berbeda juga terjadi pada skor *hand foot syndrome* kelompok kontrol yang menggunakan bahan *urea cream* sebagai pembanding ( $p=0,025$ ). Kedua kelompok tersebut mengalami penurunan skor *hand foot syndrome* yang bermakna. Sesuai dengan penelitian oleh Hofheinz RD *et al* tahun 2015, bahwa *urea cream* 10% terbukti dapat mencegah *hand foot syndrome* yang dipakai selama 6 minggu. Hal ini dikarenakan kedua bahan tersebut sama-sama bersifat higroskopis baik dalam menjaga keutuhan stratum korneum kulit.<sup>13</sup>

Penilaian kualitas hidup pada penelitian ini menggunakan instrument kuesioner EORTC QLQ-C30 dan BR23 yang telah digunakan secara luas pada uji klinik penyakit kanker oleh sejumlah besar kelompok-kelompok penelitian serta telah digunakan pada studi-studi non uji klinik. Kuesioner inti dari sistem QLQ-C30 digunakan untuk mengukur kualitas hidup untuk seluruh pasien kanker dengan menambahkan modul spesifik dengan QLQ-BR23 untuk kanker payudara.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini, dilakukan uji korelasi menggunakan uji non parametrik yaitu uji Spearman, menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna ( $p > 0,005$ ) antara grade hand foot syndrome dengan tingkat kualitas hidup pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi. Hal ini dikarenakan banyak faktor yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien kanker payudara yang sedang menjalani kemoterapi seperti kepatuhan pengobatan, pola makan, pekerjaan, aktivitas fisik, status ekonomi dan lain sebagainya. Dari hasil analisis statistik, menunjukkan adanya perbaikan kualitas hidup yang dihitung dengan kuesioner EORTC QLQ C30 dan EORTC QLQ BR23 pada kelompok perlakuan meskipun hasil tersebut tidak berbeda jauh jika dibandingkan dengan kelompok kontrol

yang dilihat dari pretest-posttest masing-masing instrumen. Bahkan pada kelompok kontrol mengalami perbaikan kualitas hidup yang lebih baik.

Keterbatasan penelitian ini yaitu belum dapat mengontrol jika dinilai sesuai usia, berat badan, jenis pekerjaan dengan derajat hand foot syndrome. Selain itu, jumlah subjek penelitian minimal yang tidak terpenuhi sehingga belum dapat menggambarkan secara luas efektifitas gel aloe vera terhadap hand foot syndrome. Penelitian ini juga belum bisa mengontrol tingkat kepatuhan pasien dalam pemakaian gel aloe vera yang juga dapat mempengaruhi kualitas dari data yang didapat.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Terdapat perbaikan derajat *hand foot syndrome* pada kedua kelompok baik pada kelompok perlakuan dengan gel aloe vera dan kelompok kontrol dengan *urea cream* yang diberikan selama 21 hari. Hal ini dikarenakan kedua bahan memiliki kandungan manfaat yang kurang lebih sama yaitu sebagai pelembab, perbaikan derajat *hand foot syndrome* lebih terlihat pada kelompok perlakuan yang menggunakan gel aloe vera. Namun kualitas hidup pasien kanker payudara

yang sedang mendapat kemoterapi tidak dipengaruhi oleh derajat *hand foot syndrome*.

### Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan meneliti perbedaan antar derajat *hand foot syndrome* menurut skoring WHO, meneliti perbedaan sesuai usia, berat badan, dan jenis pekerjaan dengan derajat *hand foot syndrome*, serta perlu diadakan penelitian selanjutnya yang lebih memperhatikan kedisiplinan subjek penelitian dalam pemakaian gel aloe vera yang dapat meningkatkan keakuratan data penelitian

### DAFTAR PUSTAKA

1. Donadear A, Prawesti A, Anna A. Gambaran Pelaksanaan Kemoterapi. Gambaran Pelaks Kemoterapi. 2012;(81349295151):1-13
2. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):787-794
3. Sukowati EG. Pengaruh Pemberian Eicosapentaenoic Acid (EPA) Terhadap Jumlah Sel T CD 4 Pada Pasien Karsinoma Mammae Stadium III Yang Mendapat Kemoterapi. Semarang:Universitas Diponegoro. 2011
4. Clark AS, Vahdat LT. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Ther*. 2004;1(4):213-218.
5. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8
6. Degen A, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - Classification and management. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2010;8(9):652-662
7. Simão DA da S, Lima EDR de P, Souza RS de, Faria TV, Azevedo GF. Hand-foot syndrome induced by chemotherapy: report of a case. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(2):374-378
8. Aprilia DA. Pengaruh Kadar Gliserin Terhadap Stabilisasi, Efektifitas, dan Aseptabilitas Aloe vera Dalam Sediaan Berbasis Cold Cream. 2006
9. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days. Population Assessment of Health-Related Quality of Life.; 2000.
10. Cidón EU. Clinical Medicine Reviews in Oncology Capecitabine Associated Hand-Foot Syndrome: A Review. *Clin Med Rev*. 2010;2:133-141.
11. Chen M, Chen J, Peng X, et al. The contribution of keratinocytes in capecitabine-stimulated hand-foot-syndrome. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;49:81-88.
12. Sjahmuhidajat R dan DJW. Buku Ajar Ilmu Bedah. 3rd ed. Jakarta: EGC; 2005.
13. Gel AV. Aloe Vera Gel Aloe Vera Gel. *Search*. 2010;(L):1-11.
14. Saif MW, Elfiky A, Diasio R. Hand-Foot Syndrome Variant in a Dihydropyrimidine Dehydrogenase-

Deficient Patient Treated with  
Capecitabine. Clin Colorectal Cancer.  
2006;6(3):219-223

- 15.Koukourakis G V., Kouloulis V,  
Koukourakis MJ, Zacharias GA, Zabatis  
H, Kouvaris J. Efficacy of the oral  
fluorouracil pro-drug capecitabine in  
cancer treatment: A review. Molecules.  
2008;13(8):1897-1922