



**LITERATUR REVIEW ANALISIS MENDALAM TENTANG FLUOROURACIL SEBAGAI
OBAT SITOSTATIKA YANG MEMENGARUHI SISTEM PENCERNAAN**

*Literatur Review: In-Depth Aanalysis of Fluorouracil as a Cytostatic Drug Affecting The
Digestive System*

**Siti Zulfah, Alfinny Boanerges, Aulia Putri Syah Vadysna, Nabila Nur Ramadhan, Zahwa
Almauli Fatimah, Nursabillah Fitrah, Heri Ridwan**

Prodi S1 Keperawatan, Universitas Pendidikan Indonesia, Kampus Sumedang

Riwayat artikel

Diajukan: 08 Desember 2025
Diterima: 03 Juni 2026

Penulis Korespondensi:

- Heri Ridwan
- Program S1 Keperawatan
Universitas Pendidikan
Indonesia, Kampus
Sumedang

email:

heriridwan@upi.edu

Kata Kunci:

Fluorouracil; Sitostatika;
Sistem Perencanaan

ABSTRAK

Fluorourasil (5-FU) merupakan antimetabolit yang bekerja dengan menghambat sintesis DNA melalui inhibisi thymidylate synthase dan berintegrasi ke dalam RNA, sehingga merusak fungsi translasi dan memicu sitotoksitas pada jaringan dengan proliferasi cepat, termasuk saluran cerna. Artikel ini bertujuan menjelaskan mekanisme toksisitas gastrointestinal 5-FU serta strategi mitigasi yang dapat diterapkan untuk mengurangi efek samping. Metode penelitian yang digunakan adalah literature review dari database Open Alex, Google Scholar, PubMed, dan Science Direct pada tahun 2015–2025. Dari 790 artikel yang ditemukan, terpilih 7 jurnal yang relevan untuk dianalisis. Hasil menunjukkan bahwa toksisitas 5-FU dipengaruhi oleh gangguan sintesis DNA/RNA, kerusakan epitel usus, disbiosis mikrobiota, dan variasi genetik DPYD menimbulkan efek samping yang dominan meliputi mukositis, diare, mual muntah, dan gangguan motilitas. Strategi mitigasi seperti edukasi self-care, dukungan nutrisi, probiotik, penyesuaian dosis, skrining DPYD, dan therapeutic drug monitoring terbukti menurunkan keparahan toksisitas. Kesimpulannya, 5-FU tetap penting dalam terapi kanker, namun memerlukan pemantauan ketat dan pendekatan multidisipliner untuk menjaga keamanan serta efektivitas terapi

ABSTRACT

Fluorouracil (5-FU) is an antimetabolite that works by inhibiting DNA synthesis through thymidylate synthase inhibition and integrating into RNA, thereby damaging translation function and triggering cytotoxicity in rapidly proliferating tissues, including the gastrointestinal tract. This article aims to explain the mechanism of 5-FU gastrointestinal toxicity and mitigation strategies that can be applied to reduce side effects. The research method used was a literature review from the Open Alex, Google Scholar, PubMed, and Science Direct databases from 2015 to 2025. Of the 790 articles found, 7 relevant journals were selected for analysis. The results showed that 5-FU toxicity is influenced by DNA/RNA synthesis disorders, intestinal epithelial damage, microbiota dysbiosis, and DPYD genetic variations, causing dominant side effects including mucositis, diarrhea, nausea and vomiting, and motility disorders. Mitigation strategies such as self-care education, nutritional support, probiotics, dose adjustment, DPYD screening, and therapeutic drug monitoring have been shown to reduce the severity of toxicity. In conclusion, 5-FU remains important in cancer therapy, but requires close monitoring and a multidisciplinary approach to maintain the safety and effectiveness of therapy.

PENDAHULUAN

Pengobatan kanker telah menjadi salah satu bidang medis yang paling berkembang dalam beberapa dekade terakhir, dengan berbagai pendekatan. Kemoterapi masih menjadi pendekatan sentral dalam pengobatan kanker, namun efektivitasnya sering terkendala oleh efek samping yang signifikan. Salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dan sekaligus paling banyak dikaji mekanisme toksisitasnya adalah 5-Fluorourasil (5-FU), suatu analog fluoropirimidin yang bekerja dengan menghambat sintesis DNA dan RNA sel kanker melalui inhibisi enzim timidilat sintase. Obat ini telah menjadi tulang punggung terapi berbagai kanker gastrointestinal, khususnya kanker kolorektal, selama beberapa dekade. Namun demikian, profil toksisitasnya tetap menjadi tantangan klinis serius. (Akbarali et al., 2022; Prince et al., 2018).

Toksitas hanya disebabkan oleh sifat sitotoksiknya terhadap sel yang memiliki tingkat pembelahan tinggi, tetapi juga dipengaruhi oleh variabilitas metabolisme individu. Enzim dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) merupakan komponen utama dalam proses detoksifikasi 5-FU. Variasi genetik atau defisiensi enzim ini dapat menyebabkan akumulasi obat dalam tubuh, sehingga meningkatkan risiko efek samping berat. Efek samping tersebut dapat muncul dengan tingkat keparahan yang bervariasi dan dapat memengaruhi kenyamanan pasien selama menjalani pengobatan. Variasi respons antarindividu menunjukkan bahwa tidak semua pasien mengalami efek yang sama, menandakan adanya faktor biologis yang berperan dalam menentukan tingkat toleransi terhadap obat ini. (de Moraes et al., 2024).

Secara klinis, toksitas gastrointestinal akibat 5-FU menjadi salah satu penyebab utama terganggunya kelanjutan terapi kanker. Gejala yang sering muncul mencakup nyeri abdomen, kolitis, malabsorpsi nutrisi, diare berat, hingga mucositis. Di Indonesia, beberapa penelitian retrospektif menunjukkan bahwa pasien yang menerima regimen berbasis 5-FU mengalami diare (sekitar 10–13%) dan mucositis/stomatitis (25–60%), yang berdampak pada kelanjutan terapi (RSUD Temanggung, 2023; RS Swasta Yogyakarta, 2018–2019; Hasan Sadikin Bandung, 2019).

Kondisi-kondisi tersebut tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien, tetapi juga sering mengharuskan penyesuaian dosis, penundaan, bahkan penghentian pengobatan, yang pada akhirnya dapat menurunkan efektivitas terapi onkologis (de Baco et al., 2024). Fakta ini menegaskan pentingnya pendekatan personalisasi dosis dan skrining farmakogenetik sebelum pemberian terapi fluoropirimidin (de Moraes et al., 2024). Selain faktor genetik, penelitian mutakhir menunjukkan bahwa mikrobiota usus turut berperan signifikan dalam memodulasi toksitas 5-FU. Perubahan komposisi bakteri usus selama kemoterapi dapat memicu inflamasi, meningkatkan permeabilitas mukosa, dan memperberat kerusakan epitel gastrointestinal. Interaksi ini menempatkan mikrobiota sebagai salah satu determinan penting dalam respons pasien terhadap fluoropirimidin (Hou et al., 2022; Chrysostomou et al., 2023).

Pemahaman yang semakin berkembang mengenai mekanisme toksitas 5-FU telah mendorong munculnya berbagai strategi mitigasi. Berbagai intervensi suportif kini menunjukkan hasil yang menjanjikan. Misalnya, probiotik terbukti menurunkan kejadian diare terkait 5-FU pada pasien kanker gastrointestinal, menunjukkan peran potensial dalam menjaga homeostasis usus selama terapi (Yang et al., 2025). Selain itu, oral cryotherapy terbukti efektif mencegah mucositis oral yang sering terjadi selama terapi berbasis fluoropirimidin, termasuk 5-FU, dengan mekanisme menurunkan perfusi mukosa dan paparan obat pada jaringan oral (Al-Rudayni et al., 2021).

Dengan demikian, 5-FU berada pada posisi yang unik sebagai obat yang sangat efektif sekaligus memiliki risiko toksitas yang tinggi. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme aksi, variabilitas genetik, dan peran mikrobiota usus menjadi kunci dalam mengembangkan pendekatan terapi yang lebih personal dan presisi. Integrasi strategi mitigasi toksitas seperti probiotik, cryotherapy, serta pemantauan farmakokinetik tidak hanya berpotensi menurunkan kejadian efek samping, tetapi juga dapat meningkatkan outcome terapeutik dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi mekanisme toksitas

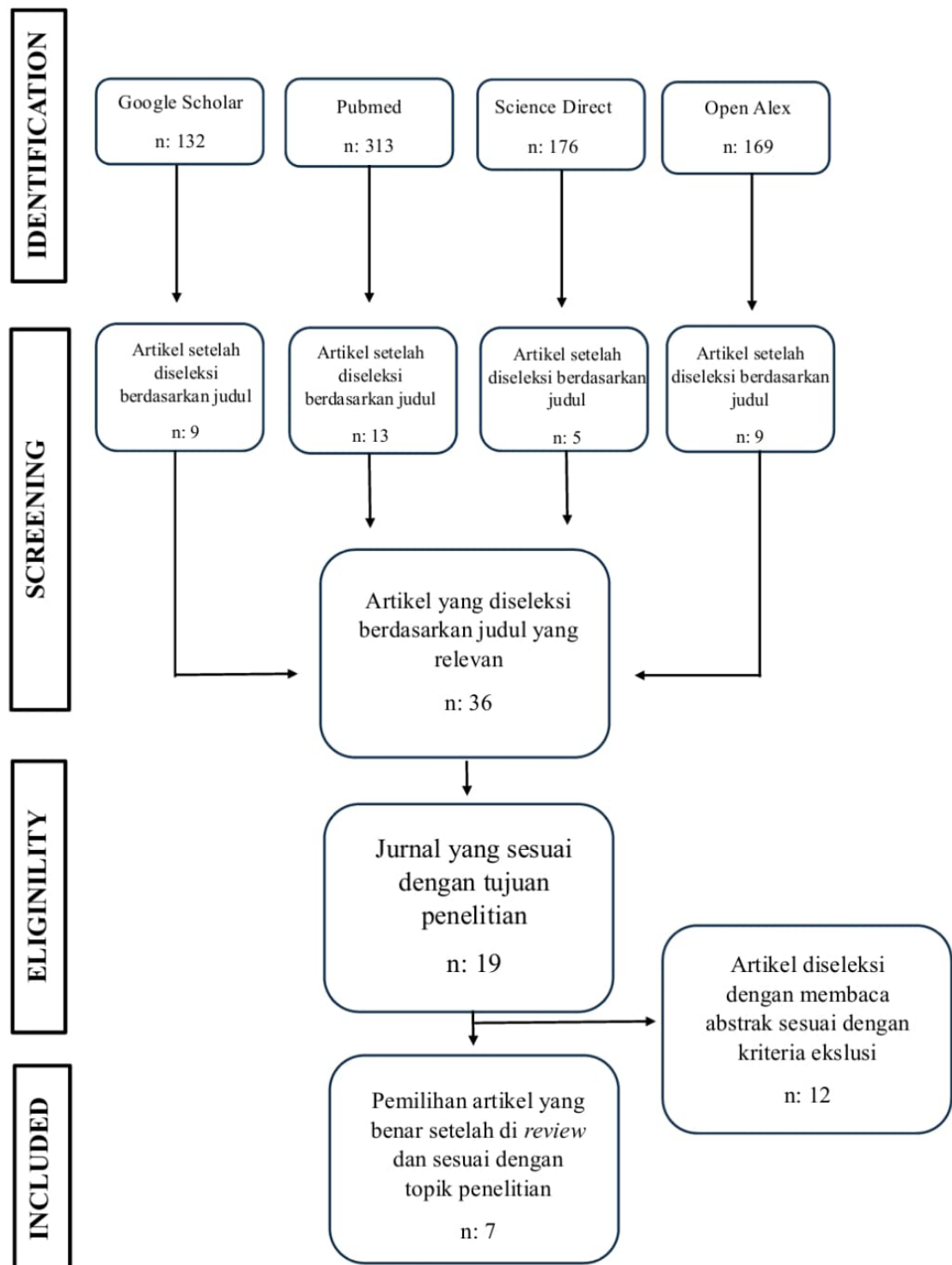
5-Fluorourasil (5-FU) secara komprehensif, mulai dari faktor variabilitas genetik hingga peran mikrobiota usus. Selain itu, penelitian ini dimaksudkan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi efektivitas berbagai strategi mitigasi, seperti penggunaan probiotik dan oral cryotherapy, guna meminimalkan efek samping gastrointestinal serta meningkatkan kualitas hidup dan keberhasilan terapi pada pasien kanker.

METODE

Pada penelitian ini digunakan metode yaitu Studi *Literatur Review*. *Literature Review* merupakan istilah yang digunakan untuk merujuk pada metodologi penelitian dan pengembangan yang dilakukan untuk mengumpulkan serta mengevaluasi penelitian yang terkait pada fokus topik tertentu. *Literature Review* adalah cara yang dilakukan oleh peneliti untuk memperoleh informasi dan mengumpulkan data yang relevan terhadap topik yang sedang dibahas. Penelitian ini akan menganalisis hasil penelitian yang sudah dilakukan dan diterbitkan dalam jurnal-jurnal terdahulu baik nasional maupun internasional yang kemudian akan dianalisis dan dilakukan evaluasi sehingga dapat merumuskan kerangka teori secara komprehensif. Dengan memperhatikan kriteria khusus, yaitu (1) Jurnal/Artikel bukanlah berbentuk *literature review* (2) tahun terbit antara 2015-2025 (3) Jurnal/Artikel sesuai dengan kata kunci yang digunakan. Kata kunci yang digunakan pada proses pencarian jurnal yang relevan yaitu Fluorouracil, Sitostatika, Sistem Pencernaan.

Sumber data diperoleh dari database ilmiah terpercaya yang berasal dari Google Scholar, Open Alex, PubMed, dan Science Direct untuk memastikan relevansi dan validitas informasi pengumpulan data dilakukan dengan kata kunci yang relevan dengan penelitian ini yaitu Fluorouracil, Sitostatika, Sistem Pencernaan. Studi yang tidak relevan dapat berupa opini dan editorial akan dikecualikan dalam artikel ini. Analisis yang dilakukan yaitu dengan cara kualitatif dengan mengelompokkan beberapa jurnal yang relevan dengan penelitian ini.

Tahap awal pencarian jurnal, peneliti menemukan 790 jurnal dengan rincian jurnal pada database Science Direct sebanyak 176 jurnal, Google Scholar 132 jurnal, PubMed 313 jurnal, dan OpenAlex sebanyak 153 jurnal yang kemudian jurnal tersebut dikaji. Dari berbagai jurnal, peneliti mendapatkan 36 jurnal yang diseleksi berdasarkan judul yang relevan dengan rincian jurnal Science Direct sebanyak 5 jurnal, Google Scholar 9 jurnal, PubMed 13 jurnal, dan OpenAlex 9 jurnal. Tahap selanjutnya, peneliti menemukan 19 jurnal yang relevan dengan tujuan penelitian. Pada tahap akhir seleksi jurnal peneliti mendapatkan 12 jurnal yang telah diseleksi dengan membaca abstrak sesuai dengan kriteria eksklusi dan 7 jurnal yang sesuai dengan kata kunci penelitian ini. Jurnal dilakukan analisis kembali.



HASIL

Dari hasil penelusuran dengan studi literatur review didapatkan 36 jurnal dengan menggunakan kata kunci Fluorouracil, Sitostatika, Sistem Pencernaan. Tahap selanjutnya peneliti mendapatkan 36 artikel yang sesuai dengan judul yang relevan. Setelah diidentifikasi kembali didapatkan 19 jurnal yang sesuai dengan tujuan penelitian. Kemudian diidentifikasi dari abstrak dan didapatkan 12 artikel yang sesuai. Setelah itu, artikel tersebut ditinjau dan dibaca kembali, terdapat 7 artikel yang digunakan dalam *literatur review* ini. Dari ketujuh jurnal tersebut kami melakukan sintesis data dengan hasil sintesis yang kami buat dalam bentuk tabel.

Tabel 1 Literatur Review

No	Judul	Author & Tahun	Hasil Penelitian
1.	Melatonin and 5-fluorouracil combination chemotherapy: opportunities and efficacy in cancer therapy	Mafi et al., (2023)	Melatonin meningkatkan efektivitas 5-FU dengan menambah apoptosis, menurunkan resistensi obat, menekan PI3K/Akt & NF-κB, serta meningkatkan sensitifitas sel kanker terhadap 5-FU.
2.	Possible Cytoprotective Mechanisms of Oxytocin Against 5-Fluorouracil-Induced Gastrointestinal Mucositis	Ugochukwu Chukwunyerere, Merve Mercan, Ahmet Ozer Sehirli, Nurettin Abacioglu (2022)	Oxytocin mampu menurunkan inflamasi mukosa yang disebabkan 5-FU melalui penekanan IL-6 & TNF-α, menghambat ROS, menjaga kadar GSH, menurunkan aktivasi NF-κB, serta meningkatkan PGE2 yang membantu perbaikan epitel. Secara keseluruhan oxytocin mengurangi kerusakan mukosa, menghambat apoptosis sel usus, dan mendukung penyembuhan jaringan.
3.	Therapeutic Drug Monitoring of 5-Fluorouracil	James J. Lee, Jan H. Beumer, Edward Chu (2016)	Penelitian ini menegaskan bahwa dosis 5-FU sebaiknya tidak hanya mengandalkan Body Surface Area (BSA) karena menghasilkan variasi paparan obat yang sangat tinggi antar pasien. Pemantauan kadar plasma (TDM) terbukti meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan toksisitas seperti neutropenia dan mukositis. TDM juga membantu menurunkan risiko efek samping berat terutama pada pasien dengan defisiensi DPD.
4.	Literature Review Analisa Efek Samping Kemoterapi Pada Pasien Kanker Serviks di Asia Tenggara	Stephen Yustianto Pribadi (2020)	Efek samping kemoterapi yang paling sering pada kanker serviks adalah mual-muntah, alopesia, neuropati, stomatitis, penurunan nafsu makan dan toksisitas hematologi. Dampaknya dapat mengganggu kualitas hidup pasien dan tak jarang memicu pasien menghentikan terapi. Penelitian ini menegaskan pentingnya pengelolaan efek samping dan edukasi pasien.
5.	Study Literature Review: Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Pengetahuan Perawat Tentang Efek Sitotoksik Kemoterapi Terhadap Lingkungan Tahun 2020	Adi Besran Manalu (2021)	Hasil <i>review</i> menunjukkan bahwa tingkat pendidikan, pengalaman kerja, dan pelatihan merupakan faktor utama yang berpengaruh pada pengetahuan perawat mengenai keamanan penggunaan obat sitotoksik. Kurangnya pengetahuan meningkatkan risiko paparan obat kemoterapi pada tenaga kesehatan.
6.	Cytotoxic Agents for Electrochemotherapy: Efficacy, Mechanisms of Action, Potential Candidates	Morozas et al. (2025)	Penelitian ini menemukan bahwa ECT secara signifikan meningkatkan efektivitas obat antikanker, terutama bleomycin dan cisplatin. Calcium electroporation juga terbukti efektif sebagai alternatif. Selain itu, beberapa obat baru seperti sotorasib, belzutifan, curcumin,

7. Potential of Epigallocatechin-3-Gallate and 5-Fluorouracil Combination in Colorectal Cancer Therapy: Literature Review	Dara Pitra Syalsabila, Carolina Janicca Winda Manafe (2024)	dan Zn(II) complexes berpotensi menjadi kandidat terapi ECT di masa depan. Pemberian ekstrak daun pepaya terbukti menurunkan tingkat nyeri haid primer secara signifikan pada mahasiswi. Efek ini terjadi karena senyawa aktif dalam daun pepaya seperti flavonoid, alkaloid, dan papain memiliki sifat antiinflamasi dan antispasmodik yang mampu mengurangi kontraksi otot rahim serta menekan pelepasan prostaglandin, sehingga intensitas nyeri berkurang dan respon tubuh terhadap nyeri menjadi lebih ringan.
--	--	--

Sumber: *Journal*

PEMBAHASAN

1.1. Mekanisme Kerja 5-FU

a. Penghambat Sintesis DNA

Fluorouracil (5-FU) bekerja sebagai antimetabolit yang mengganggu sintesis DNA, yang sangat penting untuk proliferasi sel kanker (Ghafouri-Fard et al., 2021).

Setelah masuk ke dalam sel, 5-FU dikonversi menjadi metabolit aktif seperti fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP), yang kemudian menghambat enzim thymidylate synthase (TS) yang diperlukan untuk sintesis deoksitimidin monofosfat (dTMP) (Casale, 2024).

Penghambatan thymidylate synthase (TS) menyebabkan penurunan produksi dTMP dan ketidakseimbangan nukleotida, sehingga mengganggu proses replikasi DNA, khususnya pada sel-sel yang membelah dengan cepat seperti sel kanker dan epitel usus (Alzahrani, 2023).

Akibatnya, sel-sel tersebut mengalami kerusakan DNA, gangguan siklus sel, dan kematian sel melalui mekanisme seperti apoptosis dan autophagy (Ghafouri-Fard et al., 2021).

Pemahaman mendalam tentang jalur metabolik ini sangat penting untuk mengoptimalkan penggunaan 5-FU serta meminimalkan toksisitas pada pasien (Alzahrani, 2023).

b. Integrasi ke dalam RNA

Fluorouracil (5-FU) dapat terintegrasi ke dalam RNA dan mengganggu fungsi sel serta berkontribusi pada efek sitotoksiknya (Chalabi-Dchar et al., 2021; Mafi et al., 2023).

Fluorouracil (5-FU) dimetabolisme menjadi fluorouridine triphosphate (FUTP) yang dimasukkan ke dalam molekul RNA menggantikan uridin selama transkripsi (Chen et al., 2024).

Integrasi FUTP ke dalam RNA menyebabkan misfolding dan disfungsi molekul RNA, mengganggu proses translasi protein, splicing RNA, transportasi mRNA, dan stabilitas RNA, yang pada akhirnya menghambat sintesis protein, menimbulkan disfungsi ribosom, dan memicu kematian sel (Therizols et al., 2022; Chalabi-Dchar et al., 2021).

Mekanisme ini memperkuat efek sitotoksik Fluorouracil (5-FU) terhadap sel kanker (Chalabi-Dchar et al., 2021; Mafi et al., 2023).

c. Efek Toksik pada Jaringan dengan Siklus Sel Cepat

Efek toksik Fluorouracil (5-FU) terlihat pada jaringan dengan siklus sel lebih cepat seperti sumsum tulang dan epitel gastrointestinal karena sel-sel ini sangat bergantung pada sintesis DNA dan RNA (Ramirez-Malule, 2018).

Akibatnya, Fluorouracil (5-FU) secara selektif menargetkan dan menghancurkan sel-sel tersebut serta menyebabkan efek samping terkait kemoterapi, seperti supresi sumsum tulang dan toksisitas gastrointestinal (Ramirez-Malule, 2018).

Toksisitas pada saluran gastrointestinal dapat menyebabkan mual, muntah, diare, dan mukositis (Susilo et al., 2022). Efek toksik Fluorouracil (5-FU) pada sumsum tulang dapat menyebabkan supresi sumsum tulang yang berujung pada anemia, neutropenia, dan trombositopenia (Ramirez-Malule, 2018). Manajemen efek samping ini penting untuk memastikan pasien dapat menyelesaikan pengobatan dan mencapai hasil yang optimal (Susilo et al., 2022).

1.2. Efek Samping 5-FU pada Sistem Pencernaan

Fluorouracil (5-FU) adalah obat kemoterapi yang termasuk golongan antimetabolit dan dapat menyebabkan efek samping signifikan terutama pada sistem pencernaan. Efek ini terjadi karena toksisitas obat terhadap sel epitel usus yang aktif membelah, menghambat sintesis DNA dan RNA sehingga mengganggu proliferasi sel epitel usus yang cepat beregenerasi (Chen et al., 2021). Pasien dengan pengobatan 5-FU biasanya mengalami mual, muntah, diare, nyeri abdomen, dan konstipasi akibat komplikasi tersebut (Zhang et al., 2021).

Selain itu, 5-FU dapat mengurangi produksi mukus di saluran cerna, meningkatkan risiko iritasi dan kerusakan jaringan gastrointestinal (Chen & Wang, 2020). Diare umumnya muncul pada beberapa hari pertama pengobatan dan kadang disertai perdarahan rektal atau lendir (Kumar et al., 2018). Mual dan muntah sering kali dipicu oleh stimulasi pusat muntah di otak dari kadar 5-FU dalam darah (Liu et al., 2022). Efek samping lain yang terjadi adalah stomatitis (radang mulut) dan glossitis (radang lidah), yang disebabkan oleh kerusakan sel epitel oral dan faring akibat toksisitas obat (Khan et al., 2020).

Kerusakan mukosa usus akibat 5-FU menyebabkan gangguan absorpsi nutrisi yang signifikan, terutama vitamin B12, asam folat, dan elektrolit seperti kalium dan magnesium (Richardson & Dobish, 2019). Atrofi vili usus yang terjadi mengurangi luas permukaan absorpsi hingga 40-50%, menyebabkan malabsorpsi dan penurunan berat badan progresif pada pasien (Sonis et al., 2018). Kondisi ini diperparah oleh diare persisten yang mempercepat transit intestinal, sehingga waktu kontak nutrisi dengan mukosa usus semakin berkurang. Pasien sering mengalami defisiensi nutrisi yang dapat memperburuk kondisi umum dan menunda siklus kemoterapi berikutnya (Andreyev et al., 2020).

Kerusakan pada *tight junction* antar sel epitel usus juga meningkatkan permeabilitas intestinal, memungkinkan translokasi bakteri dari lumen usus ke sirkulasi sistemik (Gibson et al., 2019). Hal ini meningkatkan risiko bakteremia dan sepsis, terutama pada pasien dengan neutropenia akibat kemoterapi. Gangguan barrier mukosa ini juga memicu respons inflamasi lokal yang memperburuk gejala gastrointestinal seperti kram perut, kembung, dan nyeri abdomen difus (Toucheffeu et al., 2021).

Efek samping 5-FU pada sistem pencernaan terbagi menjadi dua jenis, yaitu efek samping sekunder (anoreksia dan perubahan pengecap) serta efek samping pada motilitas gastrointestinal.

- Efek Samping Sekunder (Anoreksia dan Perubahan Pengecap)

Pasien yang menjalani terapi 5-FU sering mengalami anoreksia (kehilangan nafsu makan) yang dapat bertahan selama beberapa minggu hingga bulan setelah pengobatan (Molassiotis et al., 2020). Kondisi ini dipicu oleh kombinasi faktor, termasuk mual persisten, perubahan pengecap (*dysgeusia*), dan efek langsung 5-FU pada pusat regulasi nafsu makan di hipotalamus (Boltong et al., 2018). *Dysgeusia* menyebabkan makanan terasa metalik, pahit, atau hambar, sehingga asupan oral menurun drastis dan memperburuk status nutrisi pasien (Gamper et al., 2019).

Perubahan pengecap ini terjadi karena kerusakan sel-sel taste buds pada papila lidah dan gangguan produksi saliva yang mengandung enzim pencernaan awal (Zayed et al., 2021). Mulut kering (*xerostomia*) akibat penurunan produksi saliva juga mempersulit proses menelan dan meningkatkan risiko infeksi jamur oral seperti kandidiasis (Jensen et al., 2019). Kombinasi efek samping ini menciptakan siklus yang

memperburuk kondisi nutrisi dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan (Hovan et al., 2018).

- Efek Samping pada Motilitas Gastrointestinal

5-FU juga mempengaruhi motilitas *gastrointestinal* melalui gangguan pada sistem saraf enterik dan otot polos saluran cerna (Bossi et al., 2020). Beberapa pasien mengalami delayed gastric emptying (pengosongan lambung yang lambat), menyebabkan sensasi penuh berkepanjangan, refluks asam, dan mual postprandial (Stein et al., 2019). Sebaliknya, pasien lain mengalami peningkatan motilitas usus yang menyebabkan diare osmotik dan sekretori dengan frekuensi buang air besar hingga 10-15 kali per hari (Benson et al., 2021). Konstipasi paradoksial juga dapat terjadi pada sebagian pasien, terutama yang menerima 5-FU kombinasi dengan obat antiemetik seperti ondansetron yang memiliki efek konstipasi (Larkin et al., 2018). Gangguan motilitas ini dapat menyebabkan impaksi fekal, distensi abdomen, dan dalam kasus berat, ileus paralitik yang memerlukan intervensi medis segera (Argiles et al., 2020). Fluktuasi pola defekasi ini sangat mengganggu aktivitas sehari-hari dan memerlukan monitoring ketat serta penyesuaian terapi suportif (Kuchinski et al., 2019).

1.3. Tantangan dalam Mengelola Efek Samping

Pengelolaan efek samping 5-FU pada sistem pencernaan menghadapi tantangan besar karena kompleksitas dan beratnya reaksi yang bisa terjadi. Tantangan utama meliputi kebutuhan pemantauan gejala yang dinamis dan variatif, serta penyesuaian dosis yang optimal agar tetap efektif tanpa menimbulkan toksisitas berat (Chen et al., 2021). Selanjutnya, pengelolaan juga harus mempertimbangkan kondisi individual pasien, termasuk toleransi terhadap obat dan adanya komorbiditas lain. Penanganan gejala seperti mual, muntah, dan diare harus dilakukan dengan tepat untuk mencegah penurunan status nutrisi dan komplikasi lebih jauh (Zhang et al., 2021).

Tantangan ini semakin kompleks karena efek samping gastrointestinal tidak hanya berdampak pada pasien, tetapi juga menambah beban *caregiver* yang merawat pasien kanker di rumah. Berdasarkan kajian literatur, *caregiver* sering menghadapi kesulitan akibat kurangnya informasi mengenai perawatan, perubahan kondisi pasien, serta tuntutan fisik dan emosional dalam memantau gejala setiap hari (Kristanti et al., 2019; Solberg et al., 2022).

Kurangnya edukasi medis yang memadai dari tenaga kesehatan membuat *caregiver* merasa tidak siap dan bingung dalam melakukan tindakan seperti pemberian obat, pemantauan gejala diare berat, atau perubahan pola makan pasien (Owoo et al., 2022). Selain itu, *caregiver* juga mengalami tekanan psikologis akibat ketidakpastian penyakit dan tuntutan merawat pasien selama kemoterapi, khususnya saat pasien mengalami toksisitas saluran cerna yang berat. Beban ini dapat menurunkan kualitas hidup *caregiver* serta berdampak pada efektivitas perawatan pasien secara keseluruhan (Anu et al., 2022; Najjuka et al., 2023).

Oleh karena itu, pemantauan ketat, pemberian obat tambahan, dukungan *caregiver*, serta pendekatan multidisipliner sangat penting untuk memastikan keberhasilan terapi sekaligus menjaga kualitas hidup pasien maupun *caregiver* (Chen et al., 2021; Zhang et al., 2021).

1.4. Strategi Mitigasi Efek Samping

Kemoterapi merupakan salah satu pendekatan utama dalam terapi berbagai jenis kanker, dan hingga kini tetap menjadi bagian integral dari penatalaksanaan onkologi modern. Salah satu obat yang banyak digunakan adalah Fluorouracil (5-FU), suatu antimetabolit yang bekerja dengan menghambat proses sintesis DNA pada sel-sel yang sedang aktif membelah. Mekanisme ini membuat 5-FU efektif dalam menghambat proliferasi sel kanker, namun pada saat yang sama juga dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan normal yang memiliki laju regenerasi tinggi, terutama mukosa gastrointestinal dan sumsum tulang. Akibatnya, pasien kerap mengalami berbagai efek toksik seperti *mucositis*, mual muntah, diare, kelelahan, maupun supresi sumsum tulang. Gangguan-gangguan ini tidak hanya memengaruhi kondisi fisik pasien, tetapi juga berdampak besar pada aspek psikologis dan kualitas hidup mereka

selama menjalani terapi. Karena itu, strategi mitigasi yang komprehensif menjadi sangat penting dan harus mencakup edukasi, intervensi nutrisi, pemanfaatan teknologi digital, serta pendekatan farmakologis dan farmakogenetik yang lebih presisi.

Edukasi terkait perawatan diri (*self-care education*) merupakan langkah fundamental dalam membantu pasien mengantisipasi dan menanggulangi gejala yang muncul selama menjalani kemoterapi. Penelitian dalam Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes menunjukkan bahwa pemberian edukasi sebelum terapi mampu meningkatkan pemahaman pasien terhadap potensi efek samping, mengurangi kecemasan, serta meningkatkan kesiapan menghadapi kondisi di rumah (Forikes, 2025). Materi edukasi yang disampaikan melalui berbagai media seperti booklet, poster, video edukasi, hingga aplikasi digital terbukti dapat memperkuat kemampuan adaptasi pasien dan meningkatkan kemandirian dalam mengelola gejala yang muncul. Pendekatan ini sangat relevan mengingat sebagian besar efek toksik terjadi di luar fasilitas kesehatan sehingga pasien harus mampu mengenali gejala secara dini dan mengetahui langkah yang tepat untuk menanganinya. Salah satu efek samping yang paling sering dijumpai pada penggunaan 5-FU adalah mukositis. Intervensi berbasis teknologi bergerak (mHealth) terbukti memberikan manfaat signifikan dalam memantau perkembangan gejala secara real-time dan memberikan panduan perawatan diri secara segera (JOTING, 2023). Strategi yang direkomendasikan meliputi menjaga kebersihan mulut secara konsisten, berkumur menggunakan larutan saline, menghindari makanan yang bersifat iritatif, serta menjaga kelembaban bibir menggunakan pelindung khusus untuk mengurangi risiko perih dan pecah-pecah. Untuk regimen 5-FU bolus, penggunaan *oral cryotherapy* juga terbukti efektif karena menurunkan aliran darah ke mukosa selama pemberian obat sehingga paparan jaringan terhadap 5-FU dapat dikurangi secara signifikan (Al-Rudayni et al., 2021).

Gejala mual dan muntah merupakan keluhan lain yang banyak dilaporkan oleh pasien yang menjalani kemoterapi. Teknologi mHealth membantu pasien mendokumentasikan gejala dengan lebih cepat dan akurat sehingga tenaga kesehatan dapat memberikan evaluasi serta intervensi lebih dini (JOTING, 2023). Bahkan, intervensi berbasis permainan digital (mobile game) telah terbukti mampu menurunkan derajat mual, rasa lelah, hingga neuropati sensorik secara lebih efektif dibanding edukasi standar (Kim et al., 2018 dalam JOTING, 2023). Kelelahan sendiri merupakan gejala yang dialami oleh lebih dari 70% pasien kemoterapi, dan berbagai aplikasi kesehatan digital kini menyediakan panduan untuk manajemen energi, pengaturan aktivitas fisik, dan pengingat hidrasi yang berkontribusi pada peningkatan kesejahteraan pasien selama pengobatan.

Efek samping yang juga sangat penting diantisipasi adalah supresi sumsum tulang, misalnya neutropenia, trombositopenia, dan anemia. Menurut pedoman hematologi, penanganan supresi sumsum tulang mencakup pemberian *Myeloid Growth Factors* (MGF), transfusi bila diperlukan, pemantauan status nutrisi, edukasi mengenai tanda-tanda infeksi seperti demam neutropenik, serta pengawasan ketat pada fase nadir sel darah (Admin, 2019). Intervensi ini memiliki peran krusial dalam mencegah infeksi serius dan komplikasi lain yang dapat mengancam keselamatan pasien.

Pada sistem *gastrointestinal*, diare merupakan salah satu efek toksik yang paling sulit ditangani. Manajemen diare akibat 5-FU dapat dilakukan dengan menyesuaikan dosis dan metode pemberian obat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian 5-FU melalui infus kontinu menghasilkan risiko toksisitas *gastrointestinal* yang lebih rendah dibanding metode bolus (Peters et al., 2019). Pada kasus diare berat (grade ≥ 3), loperamide dosis tinggi menjadi terapi lini pertama, sementara *octreotide* diberikan sebagai terapi lini kedua bila gejala tidak merespons terapi awal (Akbarali et al., 2022; NHS, 2018). Selain itu, pasien memerlukan rehidrasi yang cukup, koreksi elektrolit, dukungan nutrisi rendah serat dalam jangka pendek, serta kemungkinan penghentian sementara 5-FU hingga gejala membaik.

Intervensi nutrisi memberikan kontribusi besar terhadap pemulihan mukosa dan pencegahan diare. Dukungan nutrisi dini, termasuk modifikasi diet, peningkatan asupan protein, dan pemantauan kecukupan energi, berperan dalam mempercepat proses

penyembuhan serta menurunkan risiko interupsi terapi (Zheng et al., 2021; ESPEN, 2021). Beberapa penelitian seperti Artale et al. (2022) mengungkapkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya diare selama kemoterapi. Suplementasi probiotik juga menunjukkan potensi dalam menurunkan insiden mukositis dan diare melalui mekanisme peningkatan integritas sawar usus dan pengurangan peradangan lokal (Feng et al., 2022). Namun demikian, pemberian probiotik perlu diatur secara hati-hati pada pasien dengan imunitas yang sangat rendah. Sementara itu, strategi mitigasi yang lebih presisi mencakup skrining farmakogenetik sebelum memulai terapi. Gen DPYD adalah faktor utama yang menentukan kemampuan tubuh memetabolisme 5-FU. Mutasi atau variasi pada gen ini dapat menyebabkan defisiensi enzim DPD sehingga metabolisme obat terganggu dan risiko toksisitas meningkat drastis. Melalui skrining genetik pra-terapi, tenaga kesehatan dapat mengidentifikasi pasien yang memerlukan penyesuaian dosis signifikan sehingga mengurangi risiko kejadian toksisitas berat (Rajendran et al., 2019). Studi internasional secara konsisten melaporkan bahwa skrining DPYD mampu menurunkan angka rawat inap, kejadian toksisitas grade tinggi, hingga interupsi terapi (Paulsen et al., 2022; Roncato et al., 2024; Bègré et al., 2022). Beberapa pedoman bahkan merekomendasikan mengombinasikan genotyping dengan phenotyping untuk meningkatkan keakuratan prediksi risiko. Selain skrining genetik, *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)* merupakan pendekatan lain dalam dosis individualisasi.

TDM membantu menyesuaikan dosis berdasarkan *area under curve (AUC)* atau kadar steady-state 5-FU dalam darah, terutama untuk regimen infus kontinu. Bukti klinis menunjukkan bahwa penyesuaian dosis berbasis TDM dapat menurunkan toksisitas tanpa mengurangi efektivitas terapeutik obat (Zhou et al., 2021; Lee, 2016). Integrasi DPYD genotyping dan TDM memberikan manfaat ganda dan meningkatkan keselamatan terapi, meskipun implementasinya memerlukan fasilitas laboratorium yang memadai.

Implementasi jalur klinis (*clinical pathway*) juga sangat penting untuk memastikan kualitas perawatan yang konsisten. Jalur ini dapat mencakup pemeriksaan pra-terapi (skrining nutrisi dan genetik), pemantauan awal siklus terapi, protokol manajemen diare dan mukositis, serta panduan edukasi yang mudah diikuti oleh pasien dan keluarga. Studi menunjukkan bahwa fasilitas yang menerapkan *pathway* terstandar mengalami penurunan angka toksisitas berat, pengurangan biaya perawatan, serta peningkatan kualitas layanan secara keseluruhan (Bègré et al., 2022; Tentoni et al., 2024). Edukasi berkelanjutan bagi pasien dan keluarga tetap menjadi komponen penting karena deteksi dini gejala serta tindakan cepat di rumah dapat mencegah komplikasi serius. Secara keseluruhan, mitigasi terhadap toksisitas 5-FU memerlukan pendekatan multimodal yang saling melengkapi, mulai dari edukasi perawatan diri, teknologi *mHealth*, dukungan nutrisi, intervensi farmakologis, modifikasi regimen dosis, skrining genetik, TDM, hingga penggunaan jalur klinis yang terstandar. Implementasi strategi berlapis ini telah terbukti meningkatkan kemandirian pasien, menurunkan kejadian efek samping berat, serta memperbaiki kualitas hidup selama menjalani terapi dengan 5-FU.

1.5. Studi Kasus dan Data Klinis Terkini

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian tersering di dunia dan menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia. Pertumbuhan sel yang tidak terkendali menandai perkembangan kanker dan dapat menyebabkan penyebaran ke berbagai organ tubuh (Haryani, 2022). Di Indonesia, kanker payudara tercatat sebagai kanker dengan insiden tertinggi, dengan 68.858 kasus baru pada tahun 2020, mencapai 16,6% dari seluruh kasus kanker (Haryani, 2022). Tingginya prevalensi ini menegaskan perlunya terapi yang efektif dan berkelanjutan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat kanker.

Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi sistemik utama dalam penanganan kanker, terutama untuk kanker stadium lanjut, lokal invasif, maupun metastasis (Oktovina, 2022). Penggunaan sitostatika di RSUP Fatmawati periode Januari–Juni 2020 menunjukkan adanya 1.272 pasien dewasa yang menjalani kemoterapi, dengan mayoritas pasien merupakan perempuan (78,22%) dan kelompok usia terbanyak 40–60 tahun (60,14%) (Oktovina, 2022).

Jenis kanker terbanyak adalah kanker payudara, mencapai 50,63%, selaras dengan tingginya insiden kanker payudara secara nasional (Oktovina, 2022).

Penggunaan sitostatika pada populasi ini didominasi oleh golongan antimetabolit, terutama 5-Fluorourasil (5-FU), gemcitabine, dan methotrexate, dengan 5-FU menjadi obat yang paling sering digunakan, yaitu 19,47% dari seluruh regimen kemoterapi (Oktovina, 2022). Hal ini sejalan dengan pedoman terapi kanker payudara, di mana regimen kombinasi antrasiklin–taksan dan antimetabolit menjadi lini utama pada stadium lanjut. Kombinasi regimen memiliki efektivitas lebih tinggi namun juga meningkatkan risiko efek samping hematologis maupun non-hematologis.

Studi terbaru di RSUD Kabupaten Temanggung yang melibatkan 47 pasien kanker payudara dengan regimen paclitaxel–epirubicin–5FU menunjukkan tingginya angka efek samping selama enam siklus kemoterapi. Efek samping hematologis yang paling sering terjadi adalah anemia (70,2%), leukopenia (55,3%), dan neutropenia (27,7%) (Kustanto, 2023). Selain itu, efek samping non-hematologis yang dominan meliputi rambut rontok (91,5%), mual (82,9%), stomatitis (61,7%), kuku menghitam (48,9%), serta reaksi hipersensitivitas (46,8%) (Kustanto, 2023). Temuan ini mengindikasikan bahwa regimen kombinasi antrasiklin–taksan memiliki profil toksisitas yang signifikan dan membutuhkan pemantauan ketat.

Kemoterapi juga digunakan pada penyakit kanker lain seperti karsinoma nasofaring (KNF). Penelitian di RSUP Dr. Kariadi menunjukkan bahwa regimen paclitaxel–cisplatin memberikan efek hematopoietik yang lebih besar dibandingkan cisplatin–5FU. Pada pasien KNF, leukopenia ditemukan pada 80,4% pasien yang menerima paclitaxel–cisplatin, sedangkan pada regimen cisplatin–5FU hanya 19,6% (Audina, 2019). Trombositopenia juga lebih banyak ditemukan pada regimen paclitaxel–cisplatin, yaitu 69,2% dibandingkan 30,8% pada regimen cisplatin–5FU (Audina, 2019). Data ini menunjukkan bahwa variasi regimen sangat menentukan tingkat toksisitas, sehingga pemilihan regimen harus mempertimbangkan efektivitas sekaligus keamanan untuk pasien.

Selain efek sistemik, kemoterapi juga dapat menyebabkan efek lokal, salah satunya ekstrasvasasi. Laporan kasus dari Rumah Sakit Zainoel Abidin menunjukkan seorang pasien mengalami ekstrasvasasi akibat obat cisplatin dan 5-FU, memicu munculnya papul eritema nyeri dan plak eritema linier yang menyebar pada beberapa lokasi tubuh (Lestari, 2024). Meskipun ditangani dengan kortikosteroid potensi sedang, laporan ini menyoroti bahwa ekstrasvasasi tetap menjadi komplikasi serius tanpa terapi spesifik dan memerlukan keterampilan teknis perawat dalam pemasangan kanula serta observasi berkelanjutan untuk mencegah morbiditas lanjut (Lestari, 2024).

Secara keseluruhan, bukti dari berbagai laporan dan penelitian menunjukkan bahwa kemoterapi tetap menjadi modalitas penting dalam pengobatan kanker, namun risiko toksisitas baik sistemik maupun lokal perlu dipertimbangkan secara cermat. Tingginya angka efek samping hematologis pada regimen kombinasi, serta komplikasi seperti ekstrasvasasi, menekankan kebutuhan akan pemantauan laboratorium rutin, edukasi pasien, dan peningkatan standar keselamatan dalam pemberian sitostatika untuk meminimalkan risiko dan meningkatkan kualitas hidup pasien selama terapi.

1.6. Rekomendasi untuk Penggunaan dan Pengembangan Lebih Lanjut

A. Inovasi Terapi: Kombinasi Agen Alam (EGCG) dan Kemoterapi Konvensional

Pengobatan standar untuk banyak jenis kanker, termasuk Kanker Kolorektal (KKR), masih bergantung pada agen sitostatika seperti 5-Fluorouracil (5-Fu) (Alamsyah Amrilulloh, 2021). Namun, tantangan utama dalam kemoterapi konvensional adalah resistensi sel kanker terhadap obat dan efek samping toksik yang signifikan.

- Rasionalisasi Kombinasi EGCG dan 5-Fu

Kajian literatur menunjukkan bahwa kombinasi *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG), senyawa aktif dari teh hijau, dengan 5-Fu memiliki potensi sinergistik yang tinggi (Syalsabila & Manafe, 2024).

1. Mengatasi Resistensi dan Meningkatkan Efikas

Sel kanker seringkali mengembangkan mekanisme pertahanan untuk menghindari apoptosis (kematian sel terprogram). EGCG bekerja dengan memodulasi jalur sinyal seluler yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker. Ketika dikombinasikan dengan 5-Fu, EGCG mampu meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap efek sitotoksik 5-Fu. Secara spesifik, EGCG dapat menginduksi apoptosis secara lebih efektif dan menghambat pertumbuhan sel kanker (Syalsabila & Manafe, 2024).

2. Mengurangi Toksisitas

Agen kemoterapi seringkali menyerang sel sehat. Pemanfaatan EGCG, yang antioksidan dan pro-apoptosis selektif pada sel kanker, berpotensi memungkinkan pengurangan dosis 5-Fu tanpa mengorbankan efikasi, sehingga mengurangi efek samping pada pasien (Syalsabila & Manafe, 2024).

- Pengembangan Klinis di Masa Depan

Rekomendasi ini mendorong penelitian lebih lanjut untuk memindahkan temuan ini dari laboratorium ke uji klinis. Perlu dilakukan uji pra-klinis dan klinis lanjutan untuk menentukan dosis, formulasi, dan rute pemberian kombinasi EGCG dan 5-Fu yang optimal untuk mencapai manfaat terapeutik maksimal di lingkungan klinis (Syalsabila & Manafe, 2024).

B. Optimalisasi Praktik Klinis dan Penggunaan Sitostatika

Meskipun inovasi terapi penting, optimalisasi penggunaan obat sitostatika yang sudah ada juga krusial untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan efisiensi layanan rumah sakit.

- Dokumentasi dan Evaluasi Efek Samping

Dokumen mengenai penggunaan sitostatika di RSUP Fatmawati menyoroti pentingnya data yang lebih mendalam. Pemberian sitostatika berisiko menimbulkan efek samping yang beragam dan serius.

1. Pentingnya Wawancara Terdokumentasi

Rekomendasi ini menekankan bahwa evaluasi efek samping tidak boleh hanya didasarkan pada catatan medis rutin, tetapi harus melibatkan

2. Wawancara yang terstruktur dan terdokumentasi kepada pasien (Oktovina, 2022).

Pendekatan ini memastikan pengumpulan data yang lebih akurat mengenai pengalaman pasien, memungkinkan tim klinis (dokter, apoteker, perawat) untuk mengidentifikasi, mengelola, dan mencegah efek samping yang mungkin terlewatkan dalam pengawasan standar

3.Keamanan Pasien (Farmakovigilans)

Data efek samping yang komprehensif menjadi dasar bagi sistem farmakovigilans rumah sakit untuk memantau keamanan obat sitostatika secara berkelanjutan dan menyesuaikan protokol penanganan.

- Penelitian Korelasi Diagnosis-Penggunaan Obat

Rekomendasi untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai hubungan penggunaan sitostatika dengan diagnosa kanker terbanyak adalah langkah strategis dalam manajemen obat. Data ini berfungsi ganda

1.Perencanaan Obat Berbasis Bukti

Dengan mengetahui secara pasti pola hubungan antara obat (misalnya Oxaliplatin, 5-Fu) dengan diagnosis yang dominan (misalnya Kanker Kolorektal), rumah sakit dapat melakukan analisis biaya (farmakoekonomi) yang lebih akurat dan tepat sasaran (Oktovina, 2022; Alamsyah Amrilulloh, 2021).

2.Analisis Biaya (Farmakoekonomi)

Data ini sangat krusial bagi rumah sakit yang bekerja dengan sistem pembiayaan terstruktur seperti BPJS, untuk memastikan ketersediaan dana dan efisiensi anggaran pengadaan obat.

C. Penguatan Manajemen Logistik Farmasi (Manajemen Sediaan)

Hasil dari penelitian penggunaan sitostatika harus diintegrasikan langsung ke dalam manajemen logistik Instalasi Farmasi.

- Basis Data untuk Pengadaan

Penelitian mengenai sitostatika di ruang kemoterapi (misalnya RSUP Fatmawati) harus menjadi gambaran nyata mengenai jenis dan jumlah obat yang paling sering digunakan (Oktovina, 2022). Data ini harus berfungsi sebagai dasar utama bagi Instalasi Farmasi untuk:

1. Pemilihan Jenis Sitostatika

Memastikan bahwa jenis sitostatika yang paling dibutuhkan selalu tersedia.

2. Penetapan Jumlah (*Forecasting*)

Memastikan stok obat mencukupi untuk menghindari kekurangan, mengingat sitostatika seringkali merupakan obat yang mahal dan sensitif.

SIMPULAN

Fluorouracil (5-FU) adalah antimetabolit yang bekerja terutama dengan menghambat sintesis DNA melalui *inhibisi thymidylate synthase* dan mengganggu keseimbangan nukleotida, serta dengan berintegrasi ke dalam RNA sehingga merusak struktur dan fungsi RNA, termasuk ribosom. Mekanisme ganda ini menjelaskan efek sitotoksik selektif pada sel yang berproliferasi cepat seperti sel kanker, epitel gastrointestinal, dan sel sumsum tulang, yang memunculkan toksisitas klinis berupa mukositis, diare, mual-muntah, gangguan motilitas, dan supresi sumsum tulang. Dampak toksik ini tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien, tetapi juga sering memaksa penurunan dosis atau penundaan siklus kemoterapi, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas terapi. Di sisi lain, bukti klinis terkini menegaskan bahwa berbagai strategi mitigasi mulai dari edukasi *self-care*, pemanfaatan mHealth, dukungan nutrisi, probiotik, pengaturan regimen dosis, hingga pendekatan presisi seperti skrining DPYD dan *therapeutic drug monitoring* dapat menurunkan kejadian toksisitas berat dan membantu mempertahankan kelangsungan terapi. Data kasus dan studi klinis di rumah sakit di Indonesia memperlihatkan bahwa 5-FU masih menjadi komponen penting dalam berbagai regimen, dengan profil toksisitas yang tinggi sehingga membutuhkan pemantauan, dokumentasi, dan koordinasi multidisipliner yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarali, H. I., Dewey, W. L., & Murthy, K. S. (2022). Mechanism of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 16, 36-41.
- Al-Rudayni, A. H., Khalid, A. L., Al-Maweri, S. A., Gomaa, E., Tarakji, B., & Al-Soneidar, A. A. (2021). Effectiveness of oral cryotherapy in preventing oral mucositis in cancer patients undergoing fluorouracil-based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50, 452-463.
- Chrysostomou, S., Paisi, M., & Kousios, A. (2023). Gut microbiota and chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity: A review of the literature. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 57, 123-134.
- De Baco, M., et al. (2024). Clinical impact of 5-Fluorouracil toxicity on oncology treatment outcomes. *Medical Oncology Journal*, 41, 88-95.
- De Moraes, R., et al. (2024). Genetic variability in DPYD and the risk of severe 5-Fluorouracil toxicity: A pharmacogenetic approach. *Pharmacogenomics Journal*, 24, 12-20.
- Hou, Q., et al. (2022). The role of gut microbiota in modulating 5-fluorouracil induced toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 856721.

- Prince, H. M., et al. (2018). Mechanisms of toxicity of 5-Fluorouracil and its derivatives in cancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 82, 191-203.
- Yang, L., et al. (2025). Probiotics for the prevention of 5-Fluorouracil-induced diarrhea in gastrointestinal cancer patients: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 43, 456-465.