Abant Tıp Dergisi

Abant Medical Journal

Abant Med J 2023;12(3):xx-xx, doi:10.47493/abantmedj.1283992

Melphalan Tedavisi Alan Otolog Kök Hücre Transplantasyonu Olan Hastalarda Mukozitten Korunmada Oral Buz Uygulamasının Etkisi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma

The Effect Of Oral Ice Applıcatıon On Protectıon From Mucosıtıs In Patıents Wıth Autologıc Stem Cell Transplantatıon Requestıng Melphelan Treatment: A Randomızed Controlled Study

Solmaz ZEYBEKÇİ [1], Özlem UĞUR [2*], Gülay ŞAHİN [1]

Gülşah BEDEZ [1], Derya ÜNSEL [1], Tuba ÜLGEN [1], Boran YAVUZ [3]

Ahmet ŞEYHANLI [3], İnci ALACACIOĞLU [3], Hayri ÖZSAN [3]

[1] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlhan Onat Hastanesi, İzmir, Türkiye

[2] Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Onkoloji Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi (*Received*): 15.04.2023 **Kabul Tarihi (*Accepted*):** 29.11.2023 **Yayın Tarihi (*Published*):** 29.12.2023

Öz

Amaç: Melfalan tedavisi alan otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda mukozitten korunmada oral kriyoterapinin etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya seçilme kriterlerine uyan 50 hasta alınmıştır. Girişim grubundaki hastalara buz uygulaması kemoterapi tedavisine başlamadan 5 dakika önce başlanmış, tedavi süresince ve ilaç bittikten sonraki 15 dk. boyunca devam etmiştir. Kontrol grubundaki hastalar standart bakım almışlardır.

Bulgular: Kriyoterapi uygulanan kolda oral mukozit sıklığı tüm zaman dilimlerinde daha düşük bulunmuştur. Her iki grupta Evre 2'deki mukozit varlığının bütün zaman dilimlerinde benzer olduğu, 7. günden itibaren de Evre 3 mukozit sıklığının kontrol grubunda göreceli olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Girişim grubunda şiddetli ağrı varlığı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. "Kötü" veya "Hiç tad almama" durumunun kontrol grubunda yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma ile melfalan tedavisi alan ve otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda, kriyoterapi uygulamasının, oral mukozit derecesini ve ağızda ağrı oluşumunu azalttığı, tat alma durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre transplantasyonu, Oral Mukozit, Buz Uygulaması, Hemşirelik Bakımı.

&

Abstract

Objective: To examine the effect of oral cryotherapy in the prevention of mucositis in patients with autologous stem cell transplantation receiving Melphelan therapy.

Materials and Methods: Ice application to patients in the intervention group started 5 minutes before the chemotherapy treatment and continued throughout the treatment and 15 minutes after it ended. Patients in the control group received standard care.

Results: The frequency of oral mucositis was found to be lower in the cryotherapy arm in all time periods. It was determined that the presence of Stage 2 mucositis was similar in all time periods in both groups, and the frequency of Stage 3 mucositis was relatively higher in the control group starting from the 7th day ($p<0.001$). The presence of severe pain was found to be lower in the intervention group than in the control group. It was determined that the "bad" or "no taste" status was higher in the control group.

Conclusion: This study showed that cryotherapy reduces the degree of oral mucositis and pain in the mouth and improves taste in patients receiving melphalan treatment and autologous stem cell transplantation.

Keywords: Stem cell transplantation, Oral Mucositis, Ice Application, Nursing Care.

Atıf/Cite as: Xxxx

Copyright © Published by Bolu Abant Izzet Baysal University, Since 2023 – Bolu

[*] **Sorumlu Yazar (Corresponding Author):** Özlem Uğur e-mail: ozlem.ugur@deu.edu.tr

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

Oral mukozit hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) olan bir hastada önemli bir sağlık ve hemşirelik sorunudur. Mukozit ağrı vericidir, konuşmayı güçleştirir, çiğneme, yutma ve ilaçların ağızdan alımını etkiler. Bunlarla birlikte hastanede kalış süresini, tedavi maliyetlerini, ağrıyı kontrol etmek için narkotik kullanımını ve parenteral beslenmeyi arttırırken, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Malign hastalıklarda uygulanan kemoterapi ve radyoterapi tedavisi oral mukozit ve kandida gelişimi riskini artırmaktadır. Özellikle oral mukozitler kök hücre nakli olan veya yüksek doz kemo/radyoterapi alan hastalarda majör morbidite nedenidir. Yüksek doz Melfalan uygulaması sıklıkla otolog veya allojenik kök hücre transplantasyonunda, tek veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombine bir şekilde kullanılır. BEAM (Karmustin, Etoposid, ARA-C, Melfalan) veya HD Melfalan 200 mg/m^2 (Yüksek doz Melfalan) kemoterapi tedavisi alan hastalarda otolog HSCT takiben oral mukozit insidansı %44-87 arasında değişim göstermektedir (1). Oral mukozit standart doz kemoterapiden 4-5 gün, yüksek doz kemoterapiden 3-5 gün sonra görülmeye başlar. Oral mukozitin doğru yönetiminde oral ağrı değerlendirilmesi ve yönetilmesi, önleme yaklaşımlarını zamanında yapmak önemlidir. Günümüzde oral mukozit tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı bulunamamıştır. Bununla birlikte, semptomların hafifletilmesi bakımından kullanılan ağız bakım ajanları (Sukralfat, prostoglandinler, non- steroid ajanlar, kortikosteroidler, vitamin ve antioksidanlar, gümüş nitrat, kriyoterapi, laser ve hematopoetik büyüme faktörleri) hastalarda yararlı etkilere sahip olabilmekte, komplikasyon gelişimini önlemektedir. 2,3 Bu bağlamda kriyoterapi (oral soğutma) kemoterapi tedavisinin hızlı infüzyonundan dolayı gelişen oral mukozit şiddetinin önlenmesinde veya azaltılmasında kullanılan etkili bir yöntemdir.4 Literatürde oral kaviteye soğuk uygulamanın lokal vazokonstrüksiyon etkisi nedeniyle mukozadaki kan akımını azaltarak mukozit insidansını azalttığı belirtilmektedir. Ayrıca mukozitin evrelendirilmesi üzerinde de olumlu etkisinin olduğu belirtilmektedir. Lilleby ve ark. (2006)'nın yaptığı bir çalışmada yüksek doz melphelelan alan hastalarda ağza buz uygulamasının Grad 3- 4 mukozit gelişme insidansını ve şiddetini azalttığı bulunmuştur. Kriyoterapi uygulamasını hastaların genelde iyi tolere ettiği, sadece bazı hastaların buzun ağızda oluşturduğu soğukluk hissi nedeniyle titreme yaşadıkları vurgulanmaktadır.4,5 MASCC - ISOO'nun (2014) rehberinde bolus 5- FU tedavisi alan hastalarda, HSCT öncesinde yüksek doz Melfalan tedavisi alan hastalarda oral mukozit oluşumunu önlemek için 30 dakika oral kriyoterapi uygulanması önerilmektedir.6 Bu nedenle çalışmada amaç Melfalan tedavisi alan otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda mukozitten korunmada oral buz uygulamasının etkisini incelemektir.

Araştırma soruları:

- Melfalan tedavisi alan otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda mukozitten korunmada oral kriyoterapinin etkisi var mıdır?

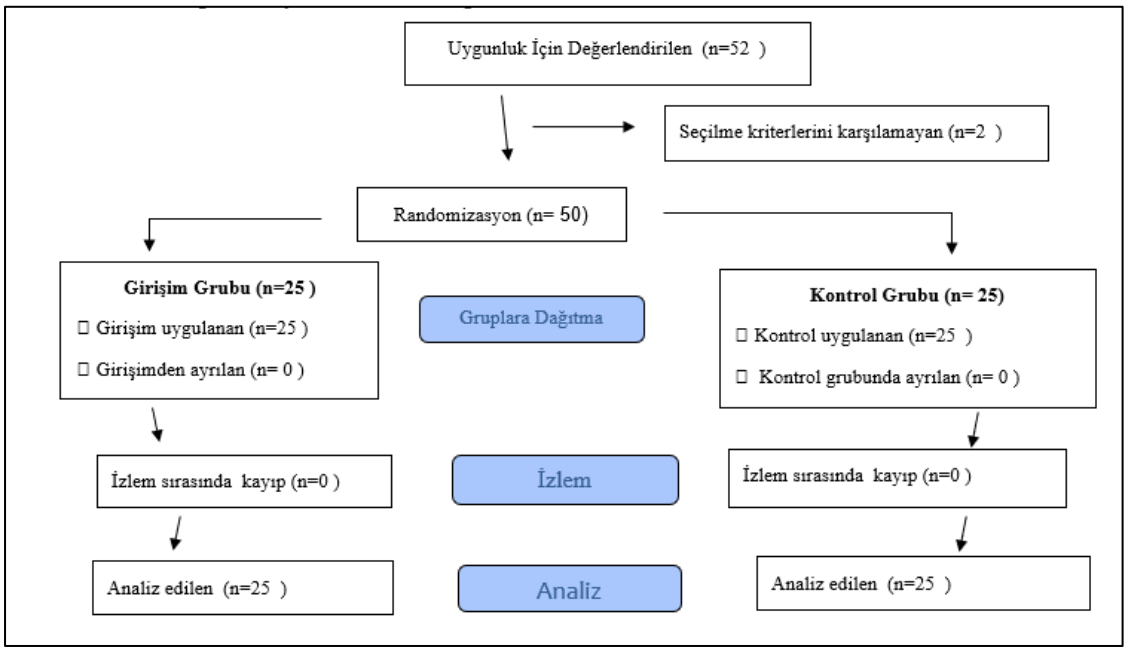
- Melfalan tedavisi alan otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda oral kriyoterapinin mukozit derecesinde etkisi var mıdır?

Gereç ve Yöntemler

Araştırmanın tipi: Çalışma kesitsel prospektif, randomize kontrollü olarak ön test son test kontrol gruplu yarı deneysel bir çalışma olarak yürütülmüştür.

Araştırmanın evreni ve örneklemi: Araştırma evrenini Şubat 2018 – Ağustos 2019 tarihleri arasında tedavi alan hastalar oluşturmuştur. Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi İlhan Onat Hastanesinde Kök Hücre Nakil Servisinde yatan ve seçilme kriterlerine uyan hastalar dahil edilmiştir. Serviste yıllık yatışı yapılan hasta sayısı bilinemediğinden örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında evreni bilinmeyen örneklem yöntemi kullanılmıştır. Bu nedenle G-Power programında örneklem büyüklüğü, regresyon analizi ile %80 anlamlılık düzeyinde 50 hasta olarak belirlenmiştir. Random kontrollü bir çalışma olması nedeniyle tedavi alan ve seçilme kriterlerine uyan 25 hasta çalışma grubuna, 25 hasta kontrol grubuna olmak üzere 50 hasta

çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 1). Çalışmada randomizasyon cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, Beden Kitle İndeksi (BKI), tedavi protokolü değişkenleri göz önüne alınarak yapılandırılmıştır (2).



Şekil 1. Araştırmanın Consort Diagramı

Seçilme kriterleri: 18 yaşın üzerinde olan, otolog kök hücre transplantasyonu öncesi BEAM veya HD Melfalan 200 mg/m² kemoterapi protokolü alan, Karnofsky performans puanı 60 ve üzeri olan, oral mukozada inflamasyon veya lokal infeksiyon belirtisi bulunmayan ve çalışmaya katılmaya istekli olan kişiler araştırma kapsamına alınmıştır (1,2,4).

Dışlanma kriterleri: Baş boyun kanseri bulunan, total beden ışınlaması alan, periodontal lezyon, periapikal hastalık, diş problemleri, protez uymaması, ağız boşluğunda makroskobik olarak oral enfeksiyon bulguları olan, keratinosit büyüme faktörü tedavisi veya mukozit için yeni bir ilaç tedavisi kullanan, durumu nedeniyle ağız bakım şeması değişen hastalar araştırma dışında bırakılmıştır. (1,2,4)

Araştırmayı sonlandırma kriterleri: Ağızdaki soğukluk hissine bağlı üşüme, titreme belirtileri yaşaması nedeniyle çalışmadan çıkmak isteyen hastalarda buz uygulamasının bitirilmesine karar verilmiş fakat çalışma sürecinde böyle istemde bulunan bir hasta olmamıştır.

Veri toplama araçları: Araştırma verilerinin toplanmasında "Hasta Tanılama Formu", "Karnofsky Performans Skalası" ve "Hastanın Mukozit, Ağrı ve Beslenme Durumu Değerlendirme Anket Formu" kullanılmıştır.

Hasta Tanılama Formu; literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır. Bu formda hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, tanısı, sistemik hastalıkları, ağız içi protez, çürük diş, periodontal hastalıkların olup olmaması, düzenli diş fırçalama alışkanlığı, düzenli oral muayene alışkanlığı, ağız kuruluğu ve tat alma durumu, oral hijyen durumu, günlük sıvı tüketim miktarı gibi tanımlayıcı bilgileri bulunmaktadır (1,2,4).

Karnofsky Performans Skalası; hastaların genel iyilik halini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bireyin durumu 0-100 puan arasında değerlendirilir. 70 puan ve üstü alan kişilerin fonksiyonel kapasiteleri yeterli olarak belirlenir (7). Çalışmamızda Karnofsky performans puanı 60 ve üzeri olan hastalar alınmıştır (1,4).

Hastanın Mukozit, Ağrı ve Beslenme Durumunu Değerlendirme Anket Formu; ile hastaların mukozit, ağız içi ağrı ve beslenme durumu değerlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Mukozit Derecelendirme Sistemi ile hastaların ağız içi mukozit varlığı değerlendirilmektedir.8 Dünya Sağlık Örgütünün Mukozit

Derecelendirme Sisteminde "0" puan oral mukozit olmamasını; "1" puan ağızda ağrısız, minimal eritem veya ülserlerin olmasını; "2" puan ağızda ağrılı eritem, ödem veya ülserlerin olması ve hastanın katı besinleri yiyebiliyor olmasını, "3" puan ağrılı eritem, ödem veya ülserlerin olması, katı besinleri yiyemiyor olmasını ve "4" puan ise parenteral veya enteral (nazogastrik tup yoluyla) desteğin gerekiyor olması seklinde değerlendirilmiştir.

Verilerin Toplanması: Hastaların verilerinin toplanmasına myeloablatif tedaviyi almaya başladığından itibaren 0. gün başlanmış ve 21. güne kadar devam etmiştir. Çalışma verileri Kök Hücre Nakil Merkezinde hemşire olarak çalışan beş hemşire tarafından toplanmıştır.

Araştırmacılara çalışmaya başlamadan önce mukozit oluşumu, nedenleri, tedavisi ve tanılanmasını içeren oral mukozanın değerlendirilmesine yönelik bir saat süren eğitim verilmiştir. Hastalara ağız bakımıyla ilgili eğitim ise nakilden iki gün önce çalışmaya dahil olan hemşireler tarafından yapılmıştır. Araştırma verileri toplanmaya her random grup için istenen örneklem sayısına ulaşılıncaya kadar devam edilmiştir. Randomizasyon yapılan kontrol grubundaki hastalara standart olarak klorheksidin glukonat (%0.24), benzydamine hyrochloride (%0.30) etken maddesi içeren oroheks gargara ile her yemek öncesinde olmak üzere (15 ml/çalkalama) günde 4 kez, 6 saatte bir (4x1) 1 dakika süre ile çalkalama, salin solüsyonu (%0.9'luk, 15 ml/ çalkalama) ile her yemek sonrasında olmak üzere günde 4 kez 6 saatte bir (4x1) 2 dakika süre ile çalkalama ve diğer ağız bakımı için önerilen bakım şemaları uygulanmıştır. Girişim grubundaki hastalara ise melphalan tedavisinden 5 dk. önce, tedavi sırasında (40dk) ve tedavi bitiminden 15 dk. sonra olmak üzere ağıza buz uygulaması yapılmış ve klinikteki standart ağız bakım protolü uygulanmıştır.3 Toplam olarak bir hastaya ortalama 60 dk. süren buz tedavisi uygulanmıştır. Bu süre daha önce yapılan araştırmalar ve ilacın yarılanma ömrü baz alınarak planlanmıştır.1,9 Hastaya rahatsız oluyorsa, ağızdaki soğukluk hissine bağlı üşüme, titreme gelişmişse 30- 60 sn. lik kısa aralar verebileceği ama bu süreyi uzatmaması gerektiği açıklanmıştır.

Araştırmacılar tarafından hastanın oral mukoza dokusu renk, tad, nemlilik, oral mukoza da ağrı, mukozit sinyalleri oluşumu yönünden sabah ve akşam şiftinde olmak üzere günde iki kez sorgulanmıştır.

Verilerin analizi

Verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package fort the Social Science (SPSS) 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin sayı yüzde dağılımları sunulmuştur. Girişim ve kontrol grubu hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin verilerde homojenlik testi için Pearson Ki- kare Testi, Fisher Ki- kare testi ve sonuçların karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,001$ düzeyi olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmanın etik boyutu

Araştırmanın uygulanabilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Etik Kurul Başkanlığı'ndan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Başhekimliğinden ve uygulamanın yapılacağı Hematoloji Bilim Dalı'ndan gerekli izinler alınmıştır (Prokol no:427-SBKAEK, 15.03.2018- 2018/06-32). Ayrıca Helsinki Deklerasyon Prensiplerine göre araştırmaya alınacak bireylerin yazılı ve sözlü onamları da alınmıştır.

Bulgular

Çalışmada tanı, myeloblatif tedavi tipi, beslenme desteği ve ağızdan gıda alma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yaş sınıfı, cinsiyet, eğitim, kronik hastalık ve ağız içi protez varlığı, sigara geçmişteki oral mukozit öyküsü, nakil tipi, bitiş BKI değeri, performans puanları, antibiyotik, antipiretik, kan kültür sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Girişim grubunda oral mukozit yokluğunun her zaman diliminde yüksek olduğu, evre 2'deki mukozit varlığının bütün zaman dilimlerinde her iki grupta benzer olduğu, 7. günden itibaren de evre 3 mukozit

sıklığının kontrol grubunda göreceli olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Evre 4 mukozit sıklığına ise hem girişim hem de kontrol grubunda rastlanmamıştır (Tablo 2).

Girişim ve kontrol grubunda oral mukozit oluşumuna bağlı ağız ağrısının benzer olduğu, şiddetli ağrı varlığının ise girişim grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Orta derecede ağrı varlığının hastalarda kontrol grubunda 6., girişim grubunda 9. gün, şiddetli ağrı varlığının ise kontrol grubunda 5., girişim grubunda ise 6. günden itibaren başladığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Girişim ve kontrol grubu hastalarının normal ve iyi tad alma durumlarının zaman dilimleri arasında benzer dağılım gösterdiği, "orta düzeyde" tad alma durumunun hastaların çoğunda girişim grubunda 5., kontrol grubunda ise 7. günde yoğunlaştığı, "az düzeyde tad alma" durumunun ise hastaların çoğunda girişim grubunda 11., kontrol grubunda ise 13. günde yoğunlaştığı saptanmıştır. "Kötü" veya "hiç tad almama" durumunun kontrol grubunun bütün zaman dilimlerinde, uygulama grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

Girişim ve kontrol grubu hastalarının oral mukozit, ağız içi ağrı, tad alma, sabah ve akşam ateş değerler ölçümleri arasında İstatistiksel olarak, girişim grubu yönünde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 5). OM değerlendirmesi mukozanın görsel muayenesini, ağrı değerlendirmesini ve fonksiyonel durumun besin alımıyla değerlendirmesini içeren kapsamlı bir süreçtir.12 OM gelişen hastalar konuşma ve yutma güçlüğü gibi çeşitli derecelerde ağrı görülmektedir (10,12).

Tablo 1.
Uygulama ve Kontrol Grubu Hastalarının Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı

		Girişim Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Yaş sınıf	39- 48	2	8,0	5	20,0	0,483
	49-59	11	44,0	9	36,0	
	60-70	9	36,0	10	40,0	
	71-80	3	12,0	1	4,0	
Cinsiyet	Kadın	8	32,0	13	52,0	0,152
	Erkek	17	68,0	12	48,0	
Eğitim	Okur yazar değil	5	20,0	6	24,0	0,957
	İlköğretim	10	40,0	8	32,0	
	Lise	7	28,0	7	28,0	
	Yüksekokul/Üniversite	3	12,0	4	16,0	
Tanı	Myelom	23	92,0	17	68,0	0,048
	Non Hodgkin Lenfoma	1	4,0	7	28,0	
	Hodgkin Lenfoma	1	4,0	1	4,0	
Kronik hastalık	Var	9	36,0	6	24,0	0,355
	Yok	16	64,0	19	76,0	
Ağız içi protez	Var	9	36,0	8	32,0	0,765
	Yok	16	64,0	17	68,0	
Sigara	Kullanıyor	1	4,0	5	20,0	0,189
	Kullanmıyor	24	96,0	20	80,0	
Myeloablatif tedavi tipi	Yüksek doz melphalan	25	100,0	19	76,0	0,022
	BEAM*	-	-	6	24,0	
OMÖyküsü*	Var	2	8,0	3	12,0	1,000
	Yok	23	92,0	22	88,0	
Nakil tipi	OKİT*	25	100,0	22	88,0	0,235
	AKİT*	-	-	3	12,0	
Performans puanı	Asemptomatik	12	48,0	14	56,0	0,667
	Semptomatik ama ayakta	12	48,0	10	40,0	
	Semptomatik, %50'den az gün içinde yatakta	-	-	1	4,0	
	Yatağa bağımlı	1	4,0	-	-	
Başlangıç BKİ*	Normal	8	32,0	8	32,0	1,000
	Şişman	10	40,0	10	40,0	
	Obez	7	28,0	7	28,0	
Bitiş BKİ*	Zayıf	1	4,0	-	-	0,702
	Normal	13	52,0	12	48,0	
	Şişman	4	16,0	7	28,0	
	Obez	7	28,0	6	24,0	
Oral ağrı	Var	2	8,3	2	8,0	1,000
	Yok	22	91,7	23	92,0	
Beslenme desteği	Var	4	16,7	14	56,0	0,004
	Yok	20	83,3	11	44,0	
Antipiretik kullanımı	Var	17	68,0	16	64,0	0,765
	Yok	8	32,0	9	36,0	
Antiyotik kullanımı	Var	21	84,0	20	80,0	1,000
	Yok	4	16,0	5	20,0	
Kankültür sonucu	Üreme yok	19	76,0	16	64,0	0,129
	Klebsiella pnömoni	6	24,0	4	16,0	
	E.Coli	-	-	4	16,0	
	Gram +	-	-	1	4,0	
Ağızdan gıda alma	Katı gıda	22	87,5	10	40,0	0,001
	Sadece sıvı gıda	3	12,5	10	40,0	
	Ağızdan alım yok	-	-	5	20,0	

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test
* BEAM Protokolü: Karmustin, Etoposid, ARA-C, Melfalan *AKİT: Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu
*OKIT: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu, * BKI: Beden Kitle İndeksi * OM Öyküsü: Oral Mukozit Öyküsü

Tablo 2.
Ölçüm Zamanlarına ve Gruplara Göre Oral Mukozit Oranları ve Puan Ortalama Dağılımları

Oral Mukozit (OM) İçin İzlenenGün Sayısı		Mukozit yok	Ağız ağrısı, eritem (Evre 1)	Ağızda eritem, ülserler, katı gıdaları yiyebilir (Evre 2)	Oral ülserler, sıvı gıdaları yiyebilir (Evre 3)	Ağızdan beslenmesi mümkün değildir (Evre 4)	Ort±SS
		n %	n %	n %	n %		
OM 1	Girişim	24 (96)	1 (4)				0,04±0,2
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	-	0±0
OM 2	Girişim	24 (96)	1 (4)				0,04.±0,2
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	-	0±0
OM 3	Girişim	25 (100)	-				0±0
	Kontrol	24 (96)	1 (4)	-	-	-	0,04±0,2
OM 4	Girişim	24 (96)	1 (4)				0,04±0,2
	Kontrol	23 (92)	2 (8)	-	-	-	0,08±0,28
OM 5	Girişim	24 (96)	1 (4)				0,04±0,2
	Kontrol	23 (92)	2 (8)	-	-	-	0,08±0,28
OM 6	Girişim	24 (96)	1 (4)	-			0,04.±0,2
	Kontrol	21 (84)	3 (12)	1 (4)	-	-	0,2±0,5
OM 7	Girişim	23 (92)	1 (4)	-	1 (4)		0,16±0,62
	Kontrol	19 (76)	3 (12)	2 (8)	1 (4)	-	0,4±0,82
OM 8	Girişim	21 (84)	3 (12)	1 (4)	-		0,2±0,5
	Kontrol	17 (68)	5 (20)	1 (4)	2 (8)	-	0,52±0,92
OM 9	Girişim	21 (84)	2 (8)	1 (4)	1 (4)		0,28±0,74
	Kontrol	17 (68)	4 (16)	1 (4)	3 (12)	-	0,6±1,04
OM 10	Girişim	18 (72)	5 (20)	1 (4)	1 (4)		0,4±0,76
	Kontrol	16 (64)	4 (16)	2 (8)	3 (12)	-	0,68±1,07
OM 11	Girişim	17 (68)	6 (24)	2 (8)	-		0,4±0,65
	Kontrol	13 (52)	5 (20)	4 (16)	3 (12)	-	0,88±1,09
OM 12	Girişim	17 (68)	4 (16)	4 (16)	-		0,48±0,77
	Kontrol	11 (44)	7 (28)	5 (20)	2 (8)	-	0,92±1
OM 13	Girişim	18 (72)	3 (12)	4 (16)	-		0,44±0,77
	Kontrol	12 (48)	6 (24)	5 (20)	2 (8)	-	0,88±1,01
OM 14	Girişim	17 (68)	4 (16)	3 (12)	1 (4)		0,52±0,87
	Kontrol	14 (56)	4 (16)	4 (16)	3 (12)	-	0,84±1,11
OM 15	Girişim	18 (72)	5 (20)	2 (8)	-		0,36±0,64
	Kontrol	15 (62,5)	4 (16,7)	4 (16,7)	1 (4,2)	-	0,63±0,92
OM 16	Girişim	19 (76)	4 (16)	2 (8)			0,32±0,63
	Kontrol	17 (70,8)	4 (16,7)	3 (12,5)	-	-	0,42±0,72
OM 17	Girişim	21 (84)	3 (12)	1 (4)			0,2±0,5
	Kontrol	18 (75)	3 (12,5)	3 (12,5)	-	-	0,38±0,71
OM 18	Girişim	21 (84)	3 (12)	1 (4)			0,2±0,5
	Kontrol	19 (79,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	-	-	0,29±0,62
OM 19	Girişim	20 (87)	2 (8,7)	1 (4,3)			0,17±0,49
	Kontrol	18 (78,3)	3 (13)	2 (8,7)	-	-	0,3±0,63
OM 20	Girişim	18 (90)	1 (5)	1 (5)			0,15±0,49
	Kontrol	17 (81)	2 (9,5)	2 (9,5)	-	-	0,29±0,64
OM 21	Girişim	18 (90)	1 (5)	1 (5)			0,15±0,49
	Kontrol	14 (70)	4 (20)	2 (10)	-	-	0,4±0,68

Tablo 3.
Ölçüm Zamanlarına ve Gruplara Göre Ağız İçi Ağrı Puan Ortalama Dağılımları

Ağrı İçin İzlenen Gün Sayısı		Ağrı yok	Hafif ağrı (1- 3 pn)	Orta ağrı (4- 6 pn)	Şiddetli (7- 10 pn)	Ort..±SS
		n %	n %	n %	n %	
Ağrı 1	Girişim	24 (96)	1 (4)			1,04±0,2
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	1±0
Ağrı 2	Girişim	25 (100)				1±0
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	1±0
Ağrı 3	Girişim	25 (100)				1±0
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	1±0
Ağrı 4	Girişim	25 (100)				1±0
	Kontrol	25 (100)	-	-	-	1±0
Ağrı 5	Girişim	24 (96)	1 (4)		-	1,04±0,2
	Kontrol	24 (96)	-	-	1 (4)	1,12±0,6
Ağrı 6	Girişim	25 (100)		-	-	1±0
	Kontrol	23 (92)	-	1 (4)	1 (4)	1,2±0,71
Ağrı 7	Girişim	24 (96)		-	1 (4)	1,12±0,6
	Kontrol	22 (88)	-	1 (4)	2 (8)	1,32±0,9
Ağrı 8	Girişim	23 (92)	1 (4)	1 (4)	-	1,12±0,44
	Kontrol	21 (84)	1 (4)	-	3 (12)	1,4±1
Ağrı 9	Girişim	21 (84)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	1,36±0,91
	Kontrol	20 (80)	1 (4)	1 (4)	3 (12)	1,48±1,05
Ağrı 10	Girişim	20 (80)	-	3 (12)	2 (8)	1,48±1
	Kontrol	19 (76)	1 (4)	2 (8)	3 (12)	1,56±1,08
Ağrı 11	Girişim	20 (80)	1 (4)	1 (4)	3 (12)	1,48±1,05
	Kontrol	17 (68)	1 (4)	1 (4)	6 (24)	1,84±1,31
Ağrı 12	Girişim	19 (76)	-	3 (12)	3 (12)	1,6±1,12
	Kontrol	15 (60)	2 (8)	4 (16)	4 (16)	1,88±1,2
Ağrı 13	Girişim	18 (72)	2 (8)	1 (4)	4 (16)	1,64±1,15
	Kontrol	16 (64)	2 (8)	2 (8)	5 (20)	1,84±1,25
Ağrı 14	Girişim	21 (84)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	1,36±0,91
	Kontrol	16 (64)	2 (8)	2 (8)	5 (20)	1,84±1,25
Ağrı 15	Girişim	20 (80)	-	2 (8)	3 (12)	1,52±1,08
	Kontrol	17 (68)	2 (8)	2 (8)	4 (16)	1,72±1,17
Ağrı 16	Girişim	21 (84)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	1,32±0,8
	Kontrol	17 (70,8)	4 (16,7)	-	3 (12,5)	1,54±1,02
Ağrı 17	Girişim	22 (88)	-	3 (12)	-	1,24±0,66
	Kontrol	18 (75)	3 (12,5)	1 (4,2)	2 (8,3)	1,46±0,93
Ağrı 18	Girişim	22 (88)	1 (4)	2 (8)	-	1,2±0,58
	Kontrol	19 (79,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	1,42±0,93
Ağrı 19	Girişim	21 (91,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-	1,13±0,46
	Kontrol	19 (82,6)	2 (8,7)	-	2 (8,7)	1,35±0,88
Ağrı 20	Girişim	18 (90)	1 (5)	1 (5)	-	1,15±0,49
	Kontrol	18 (85,7)	1 (4,8)	-	2 (9,5)	1,33±0,91
Ağrı 21	Girişim	19 (95)	1 (5)	-	-	1,05±0,22
	Kontrol	16 (76,2)	3 (14,3)	1 (4,8)	1 (4,8)	1,38±0,8

Tablo 4.
Ölçüm Zamanlarına ve Gruplara Göre Tad Alma Oranları ve Puan Ortalama Dağılımları

Tad Alma İçin İzlenen Gün Sayısı		Normal	İyi	Orta	Az	Kötü	Hiç tad almıyor	Ort..±SS
		n %	n %	n %	n %	n %	n %	
Tad Alma 1	Girişim	21 (84)	1 (4)	-	1 (4)	2 (8)		0,48±1,23
	Kontrol	20 (80)	2 (8)	2 (8)	-	1 (4)	-	0,4±0,96
Tad Alma 2	Girişim	19 (76)	3 (12)	1 (4)	1 (4)	1 (4)		0,46±0,99
	Kontrol	19 (76)	3 (12)	-	3 (12)	-	-	0,48±1
Tad Alma 3	Girişim	12 (48)	7 (28)	2 (8)	1 (4)	3 (12)	-	1,04±1,37
	Kontrol	12 (48)	2 (8)	4 (16)	4 (16)	2 (8)	1 (4)	1,4±1,61
Tad Alma 4	Girişim	9 (36)	7 (28)	4 (16)	2 (8)	3 (12)	-	1,32±1,38
	Kontrol	9 (36)	6 (24)	3 (12)	3 (12)	3 (12)	1 (4)	1,52±1,58
Tad Alma 5	Girişim	8 (32)	4 (16)	9 (36)	-	4 (16)	-	1,52±1,39
	Kontrol	7 (28)	6 (24)	4 (16)	2 (8)	4 (16)	2 (8)	1,84±1,7
Tad Alma 6	Girişim	8 (32)	6 (24)	7 (28)	3 (12)	-	1 (4)	1,36±1,29
	Kontrol	5 (20)	6 (24)	6 (24)	5 (20)	1 (4)	2 (8)	1,88±1,48
Tad Alma 7	Girişim	7 (28)	3 (12)	8 (32)	2 (8)	4 (16)	1 (4)	1,84±1,55
	Kontrol	2 (8)	6 (24)	8 (32)	5 (20)	2 (8)	2 (8)	2,2±1,35
Tad Alma 8	Girişim	3 (12)	4 (16)	8 (32)	5 (20)	4 (16)	1 (4)	2,24±1,36
	Kontrol	2 (8)	8 (32)	4 (16)	3 (12)	6 (24)	2 (8)	2,36±1,55
Tad Alma 9	Girişim	2 (8)	5 (20)	5 (20)	6 (24)	5 (20)	2 (8)	2,52±1,45
	Kontrol	2 (8)	7 (28)	3 (12)	4 (16)	8 (32)	1 (4)	2,48±1,5
Tad Alma 10	Girişim	3 (12)	4 (16)	6 (24)	6 (24)	4 (16)	2 (8)	2,4±1,47
	Kontrol	3 (12)	5 (20)	3 (12)	4 (16)	10 (40)	-	2,52±1,5
Tad Alma 11	Girişim	3 (12)	3 (12)	5 (20)	8 (32)	4 (16)	2 (8)	2,52±1,45
	Kontrol	2 (8)	3 (12)	3 (12)	5 (20)	10 (40)	2 (8)	2,96±1,46
Tad Alma 12	Girişim	2 (8)	5 (20)	5 (20)	6 (24)	5 (20)	2 (8)	2,52±1,45
	Kontrol	2 (8)	4 (16)	2 (8)	6 (24)	11 (44)	-	2,8±1,38
Tad Alma 13	Girişim	3 (12)	5 (20)	5 (20)	7 (28)	2 (8)	3 (12)	2,36±1,52
	Kontrol	2 (8)	4 (16)	3 (12)	8 (32)	8 (32)	-	2,64±1,32
Tad Alma 14	Girişim	5 (20)	3 (12)	7 (28)	6 (24)	1 (4)	3 (12)	2,16±1,57
	Kontrol	2 (8)	4 (16)	4 (16)	6 (24)	9 (36)	-	2,64±1,35
Tad Alma 15	Girişim	4 (16)	6 (24)	6 (24)	7 (28)	-	2 (8)	1,96±1,4
	Kontrol	4 (16)	5 (20)	4 (16)	7 (28)	5 (20)	-	2,16±1,4
Tad Alma 16	Girişim	4 (16)	5 (20)	10 (40)	5 (20)	1 (4)		1,76±1,09
	Kontrol	4 (16,7)	7 (29,2)	5 (20,8)	4 (16,7)	4 (16,7)		1,88±1,36
Tad Alma 17	Girişim	4 (16)	7 (28)	7 (28)	6 (24)	1 (4)		1,72±1,14
	Kontrol	7 (29,2)	6 (25)	2 (8,3)	6 (25)	3 (12,5)	-	1,67±1,46
Tad Alma 18	Girişim	5 (20)	7 (28)	11 (44)	2 (8)	-		1,4±0,91
	Kontrol	9 (37,5)	4 (16,7)	4 (16,7)	5 (20,8)	2 (8,3)	-	1,46±1,41
Tad Alma 19	Girişim	4 (18,2)	8 (36,4)	7 (31,8)	2 (9,1)	1 (4,5)		1,45±1,06
	Kontrol	9 (37,5)	4 (16,7)	5 (20,8)	4 (16,7)	2 (8,3)	-	1,42±1,38
Tad Alma 20	Girişim	2 (11,1)	7 (38,9)	6 (33,3)	3 (16,7)	-		1,56±0,92
	Kontrol	7 (31,8)	6 (27,3)	2 (9,1)	6 (27,3)	1 (4,5)	-	1,45±1,34
Tad Alma 21	Girişim	4 (22,2)	9 (50)	3 (16,7)	2 (11,1)	-		1,17±0,92
	Kontrol	8 (36,4)	4 (18,2)	4 (18,2)	5 (22,7)	1 (4,5)	-	1,41±1,33

Tablo 5.
Girişim ve Kontrol Grubu Hastalarının Oral Mukozit, Ağız İçi Ağrı, Tad Alma, Sabah ve Akşam Ateş Ölçüm Değerleri Değişimleri

	Total		Girişim		Kontrol	
	X^2	p	X^2	p	X^2	p
OM	165,016	<0,001	82,037	<0,001	89,551	<0,001
Ağrı	133,649	<0,001	59,111	<0,001	81,743	<0,001
Tad alma	226,589	<0,001	108,825	<0,001	125,254	<0,001
Ateş (sabah)	74,776	<0,001	31,561	0,048	56,966	<0,001
Ateş (akşam)	135,799	<0,001	56,433	<0,001	93,702	<0,001

Friedman's varyans analizi

Tartışma

Malign hastalıklarda uygulanan kemoterapi ve radyoterapi tedavisi, oral mukozit ve kandida gelişimi riskini arttırmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda ise bu oran %80'e varmaktadır. Melfalan tedavisi alan nakil hastalarında kriyoterapi uygulamasının mukozit gelişimi üzerine olan etkisini incelediğimiz çalışmamızda Evre 2'deki mukozit varlığının bütün zaman dilimlerinde her iki grup içinde dengeli gittiği, 7. zaman diliminden itibaren de Evre 2 ve Evre 3 mukozit oluşumu sıklığının kontrol grubunda göreceli olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Otolog kök hücre nakli öncesinde Melfalan ile hazırlık rejimi alan hastalarda kriyoterapi uygulamasının OM sıklığı, şiddeti ve süresine etkisini inceleyen çalışmalarda genellikle kriyoterapinin olumlu sonuçlarının olduğu; çiğneme, yutma ve ilaçların ağızdan alımını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir.

Bu boyutta çalışma sonuçlarımız literatürle benzerdir. Mukozit ağrı vericidir, konuşmayı güçleştirir ve işlev kaybı yaşamaktadır.14 Hastaların oral mukozada ağrı görülme durumu incelendiğinde; her iki hasta grubunda ağrı yakınması olan hasta sayısının az olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki oral mukozadaki ağrı yakınması, girişim grubuna göre anlamlı derecede olmasa bile göreceli olarak daha fazladır. Özellikle de 11.- 15. zaman dilimleri arasında, kontrol grubunda şiddetli ağrı varlığına bağlı olarak ağrı ortalaması diğer zaman dilimlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastaların ağrı skalası ortanca değerleri incelendiğinde uygulama grubundaki hastaların maksimum 4, kontrol grubundaki hastaların ise maksimum 6 düzeyinde ağrı yaşadıkları saptanmıştır (Tablo 3). Dünya Sağlık Örgütü, Oral Toksisite Skalasına göre oral mukozadaki ağrı hissinin 2. derece OM'den itibaren görülmeye başlandığını belirtmektedir (WHO, 1979). Çalışmamızda 2. ve 3. derecedeki OM sıklığının kontrol grubunda sayısal olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca evre 3 mukozit sıklığının kontrol grubunda göreceli olarak daha yüksek olduğu, uygulama grubunda ise oral ağrı varlığının kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu, "Kötü" veya "Hiç tad almama" durumunun kontrol grubunda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda kriyoterapi uygulamasının mukozit derecesi üzerinde etkili olduğu, tad alma durumunu ve dolayısıyla da iştahsızlık durumunu da olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Bu durum kriyoterapi uygulamasının mukozit oluşumuna bağlı hastalarda oral ağrı gelişimini azalttığını göstermektedir. Bulgu literatürle uyumludur (14,15,16,17).

Hastalar tedavi sürecinde kemoterapinin neden olduğu bulantı kusma, iştahsızlık, ağız kuruluğu, tad değişiklikleri, yeme problemleri gibi sağlık sorunları yaşarlar.18 "Kötü" veya "Hiç tad almama" durumunun bütün zaman dilimlerinde kontrol grubunda, girişim grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4). Aynı zamanda bu bulgu çalışmamızda Evre 2 ve 3 mukozit oranlarının kontrol

grubunda, girişim grubuna göre daha yüksek olduğu sonucu ile ilişkilidir. Bu durumun, kriyoterapinin oral mukozayı kemoterapi hasarına daha az duyarlı hale getirdiğinden kaynaklanmaktadır. Literatürde de tad değişiklikleri, iştahsızlık ve OM'nin oluşturduğu kilo kayıpları nedeniyle bireylerin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği belirtilmektedir (19). Çalışma sonucumuz literatür ile uyumludur (20,21).

Çalışmada girişim ve kontrol grubu hastalarının oral mukozit, ağrı, tad alma, sabah ve akşam ateş ölçüm değerleri değişimleri arasında istatistiksel olarak girişim grubu yönünde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 5). Bu durumun kriyoterapi uygulamasının oral mukozit evrelendirilmesini etkilediği, oral ağrı oluşumunu azalttığı, tad alma değişimini özellikle hiç veya kötü tad alma yönünde indirgediği ve vücut sıcaklığı yönünden de ateş oluşumunu azalttığı söylenebilir. Araştırma sonucu literatürle uyumludur.1,11,16 Çalışmada tanı, myeloblatif tedavi tipi, beslenme desteği ve ağızdan gıda alma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1). Diğer değişkenler açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki hastaların girişim grubuna göre daha çok beslenme desteği aldıkları, girişim grubunda bulunan 22 hastanın katı gıda alımına devam ettikleri, kontrol grubundaki 5 hastanın ise bu süreçte ağızdan alımının olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda kriyoterapi uygulamasının, gastrointestinal sistem mukozasını kemoterapi toksisitesine bağlı hasarlardan koruması adına TPN desteğini azalttığı, oral mukozayı koruduğu için ağızdan alımı olumlu yönde desteklediği şeklinde yorumlanabilir. Sonucumuz literatürle uyumludur (9,19).

Sonuçlar

Bu çalışma ile melfalan tedavisi alan ve otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda, kriyoterapi uygulamasının, oral mukozit derecesini ve ağızda ağrı oluşumunu azalttığı, tat alma durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Teşekkürler

Araştırmaya katılan tüm hastalara teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Etik Kurul Başkanlığı tarafından 15.03.2018 tarih ve 2018/ 06-32 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynakça

1. Vokurka S, Chvojkova I, Svoboda T, Brandejsova R, Jungova A., Bystricka E., et al.. The impact of oral cryotherapy and oral and gastrointestinal mucositis after autologous stem cell transplantation. Eur J Cancer Care. 2014; 18(2): 228- 229. doi: 10.1016/j.ejon.2013.11.001
2. Karagözoğlu S, Filiz Ulusoy M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. J Clin Nurs. 2005; 14(6):754-65. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01128.x
3. Kazemıan A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Eur J Cancer Care. 2009;18: 174–178. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x.
4. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological- therapy related oral mucositis as an ınterdisciplinary problem- liture review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7):2464. doi: 10.3390/ijerph17072464..

5. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receving treatment:oral cryotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD011552. doi: 10.1002/14651858.CD011552.
6. Lalla RV, Bowen J, Barasch, A, Elting L, Epstein J, Keefe DM. et al. MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondery to cancer therapy. Cancer. 2014; 120(10):1453-1461. doi: 10.1002/cncr.28592
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982; 5 (6): 649-55.
8. Palmer MK. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Br J Cancer.1982; 45(3):484-485.
9. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy:Systematic review with meta- analysis and trial sequential analysis. Curr Oncol. 2021;28(4):2852-2867. doi: 10.3390/curroncol28040250.
10. Marchesi F , Tendas A , Giannarelli D , Viggiani C , Gumenyuk S , Renzi D, et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. Bone Marrow Transplant.. 2017; 52(1):154-156. doi: 10.1038/bmt.2016.207
11. Askarifar M., Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The effect of oral cryotherapy on chemotherapyy- induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cells: a clinical trial. Iran Red Crescent Med.. 2016; 18(4):247-275. doi: 10.5812/ircmj.24775
12. Wang L, Gu Z, Zhai R, Zhao S, Luo L, Li D. et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta analysis of randomized controlled trials. Plos One. 2015; 10(5): 1- 12. doi: 10.1371/journal.pone.0128763
13. Wodzinsk A. Potential benefits of oral cryotherapy for chemotherapy-ınduced mucositis. Clin J Oncology Nurs. 2016; 20(5): 462- 465.
14. Eilers J, Harris D, Henry K., Johnson L. Evidence- based interventions for cancer treatment related mucositis: putting evidence into practice. Clin J Oncology Nurs. 2014; 18, 80- 96. doi: 10.1188/14.CJON.S3.80-96
15. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. J Oncol Pharm Practice. 2017; 23(2): 116–120. doi: 10.1177/1078155215620920
16. Idayu RMN, Lei PC, Wan WL, Hsien CC. Oral cryotherapy: Prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. Clin J Nurs. 2018; 22(5):555-560. doi: 10.1188/18.CJON.555-560. doi: 10.1188/18.CJON.555-560
17. Marchesi F, Tendas A , Giannarelli D , Viggiani C , Gumenyuk S , Renzi D. et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. Bone Marrow Transplant. 2017; 52(1):154-156. doi: 10.1038/bmt.2016.207
18. Erdem Ö, Güngörmüş Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. Holist Nurs Pract. 2014; 28(4): 242- 246. doi: 10.1097/HNP.0000000000000033
19. Arslan M., Özdemir L. Kemoterapiye bağlı gelişen bulantı- kusmanın yönetiminde kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemleri. Türk Onkoloji Dergisi. 2015; 30(2): 82- 80.
20. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hasseus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Bone Marrow Transplant. 2019; 54:1482–1488. doi: 10.1038/s41409-019-0468-6
21. Okamoto K., Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J. Takamura H. Oral criyotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin and flouroucil chemotherapy for esophageal cancer. Esophagus. 2019; 16(2): 207- 213. doi: 10.1007/s10388-018-00655-8