

REVIEW ARTICLE

Open Access

조혈모세포이식에서 구강 점막염 감소를 위한 구강 얼음요법의 효과: 체계적 문헌고찰과 메타분석



박성희^{ID} · 한수하^{ID}

순천향대학교 간호학과 조교수

Effect of Oral Cryotherapy for Reducing Oral Mucositis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis

Park, Seong-Hi · Han, Su Ha

Assistant Professor, School of Nursing, Soonchunhyang University, Asan, Korea

Purpose: This systematic review and meta-analysis provided scientific evidence for oral cryotherapy as a nursing intervention for the prevention of Oral Mucositis (OM) associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). **Methods:** The literature search was carried out in July and October 2017. The MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, and KoreaMed electronic databases were searched using the MeSH keywords “mucositis” and “cryotherapy.” The Cochrane’s Risk of Bias tool was used to assess the internal validity of the Randomized Controlled Trials (RCTs). The selected studies were included in the meta-analysis using Review Manager 5.3. **Results:** Among seven RCTs with 264 patients, oral cryotherapy significantly decreased the incidence of OM (Relative Risk [RR]=0.46, 95% Confidence Interval [CI]=0.31~0.66), including severe OM (grade 2~4: RR=0.33, 95% CI=0.21~0.52; grade 3~4: RR=0.34, 95% CI, 0.22~0.53), and also reduced the OM severity score (Standardized Mean Difference [SMD]=-0.92, 95% CI=-1.25~-0.58). In addition, the need of intravenous narcotics therapy (RR=0.19, 95% CI=0.07~0.51) and the total parenteral nutrition (RR=0.54, 95% CI=0.35~0.84) were reduced. These results were associated with a significantly reduced length of hospitalization (Weighted Mean Difference [WMD]=-1.22, 95% CI=-2.37~-0.07). **Conclusion:** Oral cryotherapy is effective and well-tolerated nursing intervention to alleviate OM among patients receiving myeloablative therapy before HSCT. Nurses caring for patients treated with myeloablative therapy should place high priority to prevent OM based on this evidence.

Key Words: Mucositis, Cryotherapy, Stem cell transplantation, Meta-analysis

서론

1. 연구의 필요성

조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation,

HSCT)은 고용량의 골수 억제 치료(전치치)를 시행한 후 조혈 모세포를 주입하여 골수기능을 회복시키는 치료방법으로[1], 백혈병이나 악성림프종과 같은 난치성 혈액암 등에 주로 이용되었으나 최근에는 다른 악성종양이나 자가면역질환과 선천성 대사 이상증까지 그 적응증이 확대되었다[2]. HSCT는

주요어: 점막염, 얼음요법, 조혈모세포이식, 메타분석

Corresponding author: Park, Seong-Hi <https://orcid.org/0000-0002-5495-3291>

Department of Nursing, Soonchunhyang University, 22 Soonchunhyang-ro, Sinchang-myeon, Asan 31538, Korea.

Tel: +82-41-530-4854, Fax: +82-41-570-2498, E-mail: shpark2015@sch.ac.kr

Received: May 17, 2018 / Revised: Jul 18, 2018 / Accepted: Aug 4, 2018

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

공여자와 수혜자의 관계에 따라 자가와 동종, 혈연과 비혈연으로 나뉘며 이식원에 따라 골수, 말초혈, 제대혈로 구분된다[2,3]. 전처치(conditioning)는 주로 전신방사선조사와 cyclophosphamide나 busulfan과 같은 알킬화제(alkylating agents)를 사용한다[1].

치료 기술의 발전에도 불구하고 HSCT의 가장 큰 문제점은 이식과 관련된 합병증과 이로 인한 비용의 증가이다. Jones 등[4]은 병원 내 사망률은 5% 이내로 드물지만 8,891명의 동종 HSCT 후 약 50%의 환자가 합병증으로 입원했고, 이는 주로 감염성 합병증(60%)과 전처치로 인한 구강 점막염(40%) 때문이라고 보고하였다. 구강 점막은 항암치료 중 항암제 독성에 가장 영향을 받는 곳이며[5], 구강은 쉽게 육안으로도 그 상태를 파악할 수 있어 항암제의 소화기계 점막에 대한 독성을 평가하는데 주로 사용된다[6]. HSCT에서 구강 점막염은 환자의 영양섭취 장애를 야기하며, 이차적인 전신감염의 위험 증가 및 사망 등 환자의 예후와 직결되는 문제를 초래한다[4,7]. 또한, 홍반과 궤양, 통증 등의 증상은 환자의 기능적 상태를 저하시키고 우울이나 불안을 가중시켜 치료의 지연이나 변경, 재원기간이 늘어나게 되어 이식 환자의 삶의 질을 저하시킨다[8]. 구강 점막염이 발생하면 효과적인 방법이 없어 부드러운 칫솔질이나 구강 함수, 의치 관리 등의 지지 간호와 증상 완화에 의존한다[9].

구강 얼음요법은 항암제 주입 시 구강 점막 내의 혈관수축을 유발하여 점막에 도달하는 혈액을 감소시켜 조직에 전달되는 항암제의 양을 최소화하는 예방법이다[10]. 이는 매우 안전하며 비용도 거의 들지 않아 활용하기 쉬운 간호중재이다. 국내에서도 구강 얼음요법이 1997년 비교적 일찍 소개된 바 있으나[11] 이보다는 구강 점막염이 발생된 후 함수제의 효과 및 프로토콜 적용 등의 증상완화요법에 대한 활용과 연구가 더 활발히 진행되어 왔다[12,13].

사실 국제적인 NCCN 진료지침(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines®) [14]과 MASCC/ ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) Clinical Practice Guidelines for Oral and Gastrointestinal Mucositis [9]에서 22개의 문헌들을 통해 구강 얼음요법을 구강 점막염 예방을 위한 중재법으로 사용토록 권고하고 있다. MASCC/ISOO 진료지침에 기본 틀을 제공한 체계적 문헌고찰 연구는 2013년 Peterson 등의 연구[15]부터 연속적으로 발표된 2015년 코크란 연합의 Riley 등의 연구[16]와 Wang 등의 연구[17] 등이다. 그러나 동 지침은 5-fluorourasil 투여 시의 구강 얼음요법 적용은 level II의 근거수준으로 다소 강하게 권고하고 있으나

HSCT의 전처치로서 멜파란(melphalan) 등의 고용량 항암제 투여에 대해서는 level III의 근거수준(level of evidence)으로 그 사용을 제안하고 있다. 참고로 진료지침의 권고안에 대한 근거수준은 총 5단계로 구분된다. Level I은 메타분석이나 잘 설계된 무작위 대조군 실험연구(Randomized Controlled Trials, RCTs)로부터 얻어진 근거로 임상실무에서 그 사용을 강력히 권고한다. Level II는 잘 설계된 한 개 이상의 RCTs로 얻은 높은 근거이며, level III의 근거수준은 non-RCTs나 코호트 연구 및 환자-대조군 연구에서 얻어진 결과이다. Level IV와 V는 비실험설계 연구나 사례보고에서 얻은 낮은 근거이다. 따라서 level III의 권고안은 편익(benefit)은 명백하지 않지만 간호실무에서 그 활용을 고려할 수 있는 정도이다.

HSCT의 전처치에서 구강 얼음요법의 근거수준이 낮은 이유는 non-RCTs와 사례연구들이 포함되어 있고, 근거수준이 높은 RCTs에서의 결과보다 근거수준이 낮은 non-RCTs에서 구강 점막염 개선을 더 크게 보고하는 등 문헌들간 이질성이 있었기 때문이다. 1983년 국내에서 최초 동종 HSCT가 성공된 이후 40여개의 HSCT 센터에서 매년 2천 건 이상의 HSCT가 시행되고[18,19], 점점 적용 범위가 확대되고 있다. 전통적으로 HSCT 전처치로 항암제 주입과정과 이후 합병증 관리는 적극적인 간호중재가 이루어지는 영역이다. 그러나 HSCT 간호중재에 연구[20]에서 간호사들이 수행하는 구강관리는 경험에 기반한다는 응답이 37%로 가장 높고, 공인된 간호지침을 적용하는 경우는 25%에 불과하다. 따라서 증대되는 HSCT 현황을 고려할 때 구강 점막염 예방을 위한 진료지침의 과학적 근거를 보완할 필요성이 있다고 판단된다. 2013년 이후 구강 얼음요법에 대한 RCTs 문헌들이 발표되었다.

이에 본 연구는 발표된 문헌들을 추가하고, 권고 도출의 근거가 명백한 RCTs만을 포함하여 HSCT 전처치 환자의 구강 점막염 예방을 위해 실시한 구강 얼음요법의 효과를 평가함으로써 그 근거수준을 올리고자 하였으며, 이를 토대로 효율적 간호중재방안으로 구강얼음요법의 명확한 근거를 제시하고자 시도되었다.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 HSCT 전처치 과정에서 시행한 구강 얼음요법이 구강 점막염 예방에 미치는 효과와 재원일수, 진통제 및 정맥영양요법(Total Parenteral Nutrition, TPN) 요구와 같은 임상적 효과를 분석하기 위함이다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 HSCT 전처치 과정에서 시행한 구강 얼음요법이 구강 점막염 발생에 미치는 효과를 검증한 RCTs에 대한 체계적 고찰 및 메타분석 연구이다.

2. 문헌 검색 전략

본 연구는 코크란 연합(Cochrane Collaboration)의 중재법에 대한 체계적 문헌고찰 핸드북[21]과 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 그룹의 체계적 문헌고찰 보고지침에 따라 수행되었다[22].

1) 문헌 검색원

문헌검색을 위한 검색원은 한국보건의료연구원에서 제시한 CORE검색 데이터베이스(Data Base, DB)에 따라 시행되었다[22]. 따라서 Core 검색원은 국외 DB는 Ovid MEDLINE®, Embase®, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)를, 국내 DB는 KoreaMed, Kmbase, KISS, NDSL 및 KiSTi를 이용하였다. 이외에도 관련분야의 학술지가 포함될 수 있도록 Standard 검색원으로 국외 DB는 CINAHL Complete를 추가하고, 국내 DB는 한국간호과학회 및 8개 회원학회와 대한중양간호학회의 학술지를 모두 포함하였다. 또한 선택된 연구들의 참고문헌 목록을 모두 수동으로 검색하여 관련 연구를 확인하였다. 전자 DB를 이용한 문헌검색은 예비검색을 통해 검색전략을 수립한 후 국외 DB는 2017년 7월 29일, 국내 DB는 10월 2일에 수행되었다.

2) 핵심질문

(1) 연구대상

본 연구에서는 HSCT를 위해 통상적으로 인정되는 알킬화제 항암제로 단독 또는 병용 항암화학요법 및 전신방사선요법(Total Body Irradiation, TBI)으로 전처치를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 통상적으로 인정되는 항암제 범주는 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙(건강보험심사평가원 공고 제2007-6호, 2007.8.30)에 의해 보험급여가 인정되는 약제로 하였다.

(2) 중재

본 연구에서는 HSCT 전처치(항암제 주입 또는 TBI) 과정에서 구강 점막염 예방을 위해 지속적으로 구강 내 얼음조각(ice cubes)이나 얼음 칩(ice chips)을 단독으로 제공한 구강 얼음요법의 경우를 포함하였다. 레이저 치료와 같은 다른 구강 점막염 예방법과 함께 구강 얼음요법을 제공한 경우는 제외하였다.

(3) 비교중재

본 연구에서는 특별한 구강관리가 시행되지 않거나(no treatment) 일상적인 구강관리(usual or standards oral care)를 수행한 경우만을 선정하여 비교하였다. 얼음 적용시간을 달리하거나 향이 가미된 얼음을 적용하는 것과 같이 구강얼음요법의 다른 적용방법을 비교한 경우는 제외하였다.

(4) 중재결과

본 연구에서는 구강 점막염 발생과 이로 인한 재원일수, 마약성 진통제 주사 및 TPN 요구를 포함하였다. 이 중 구강 점막염 발생은 구강 점막염 발생빈도와 2등급 이상의 중증 구강 점막염 발생 및 평균 구강 점막염 점수로, 진통제 주사 요구는 투여 환자수, 평균 투여일수 및 평균 투여량으로 측정하였다.

(5) 연구유형

본 연구에서는 RCTs만을 포함하였다. RCTs는 병행설계(parallel group design)나 교차설계(crossover design) 등과 같은 특정 유형을 제한하지는 않았다.

3) 검색어

핵심질문의 구성요소로부터 주요 개념어를 도출하여 검색 전략을 구성하였다. 검색전략은 저자들이 시범 검색을 통해 구강 점막염과 구강 얼음요법이 문헌에서 어떻게 표현되는지 사전에 검토하고 연구자 회의를 거쳐 확정하였다. 국외 DB는 검색 효율을 높이기 위해 의학주제표목(Medical Subject Heading, MeSH)과 생명과학분야 용어색인자료(EMTREE)인 'stomatitis', 'cryotherapy'를 이용하여 하위 주제어들이 모두 포함될 수 있도록 확장(explode) 검색하였다. 또한, 문헌들에서 구강 점막염과 구강 얼음요법이 'mucositis', 'oral cooling', 'ice or cold water'와 같이 다양하게 표현됨에 따라 해당되는 text word를 각각 입력하는 검색방법을 추가하였다. RCTs 문헌을 위한 검색은 Ovid MEDLINE®에서는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network의 search filter를 이용하였으며, 또한 각 검색엔진에서 제공하는 publication types

를 활용하였다. 국내 DB는 'stomatitis'와 'oral mucositis'나 '구내염'과 '(구강) 점막염'을 'cryotherapy', '구강 얼음요법'과 '얼음요법'과 병합하여 검색하였다.

3. 문헌선택과 자료추출

1) 문헌선택 및 배제 기준

검색된 문헌들은 핵심질문에 따라 RCT이면서 HSCT 전처치에서 구강 점막염 예방을 목적으로 구강 얼음요법이 단독 간호중재로 시행된 연구로, 선정된 1차 및 2차 중재결과가 1개 이상 보고된 문헌을 선택하였다. 문헌들의 배제기준은 원저자가 아닌 연구나 구강 점막염 환자가 아니거나 대상이 혼합된 경우, 얼음을 이용한 중재가 아닌 연구, 다른 중재법과 혼합된 경우, 구강 얼음요법이지만 다른 처방방법을 비교한 경우, 인간 대상이 아닌 연구 및 평균값만 보고되고 표준편차를 알 수 없는 경우는 배제되었다. 언어는 제한하지 않았다.

2) 자료 추출 과정

우선 각 DB별 중복된 문헌을 선별하였다. 이후 선택 및 배제 기준을 적용하여 검색된 문헌의 제목 및 초록을 검토하였고, 정확한 판단이 어려운 경우는 원문을 찾아 문헌의 선택여부를 판단하였다. 자료추출은 근거표(evidence table) 서식을 작성하여 적절성을 검토한 후 사용되었다. 선택된 문헌으로부터 RCT의 방법, 연구국가, 무작위 할당방법과 은폐 및 맹검(blinding) 시행여부, 연구대상, 연령, 성비, 흡연여부, 점막염 측정 척도, oral cryotherapy의 중재방법과 1,2차 연구결과에 대한 자료를 추출하였다. 모든 과정은 2명의 저자가 각각 독립적으로 작성한 후 추출된 자료의 내용을 검토하였고, 이 과정에서 결과기술이 다른 경우 저자들이 원문을 함께 읽으며 논의를 통해 합의하였다.

3) 문헌의 질 평가 방법

문헌의 질 평가는 Cochrane's Risk of Bias (RoB) 도구를 활용하였다. 코크란 연합이 제시한 RoB 도구의 가이드라인을 저자들이 함께 검토하고, 일부 RCTs 문헌을 토대로 pilot test를 실시하여 평가영역에 대한 해석의 일치성을 확인한 후 2명의 저자가 각각 독립적으로 평가하였고, 일치되지 않는 평가 결과는 해당 연구를 함께 검토하여 논의를 통해 결론을 도출하였다. 이는 RCT에 대한 질 평가 방법으로 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자 눈가림(blinding), 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 타당도를

위협하는 다른 잠재적 편중 위험의 7가지 영역을 평가하는 항목으로 구성되어 있다. 또한 각 항목은 편중의 위험이 높음(high), 낮음(low), 불명확(unclear)으로 판정된다.

4. 자료분석

통계분석은 코크란의 Review Manager (RevMan) 5.3 프로그램(Copenhagen, Denmark, 2014)을 이용하였다. 효과 추정치는 이분형 변수는 상대위험비(Relative Risk, RR)로, 연속형 변수는 Weighted Mean Difference (WMD)와 Standardized Mean Difference (SMD) 및 95% 신뢰구간으로 기술하였다. 통계적 모델에 대한 일반적인 원칙은 문헌수가 적고 고정효과 모형을 기본으로 하였다. 이분형 자료는 Mantel-Haenszel 방법을, 연속형 변수는 역분산(general inverse variance estimation method) 방법을 이용하였다. 평균과 표준오차만 보고된 문헌은 RevMan 5.3 프로그램에 내장된 계산기를 활용하여 표준편차를 변환하였다. 또한, 중위값과 범위만 보고된 경우는 Hozo 등(2005) [23]이 제시한 공식에 따라 평균과 표준편차를 재계산하였다. 각 군간 효과 차이는 유의수준 5%에서 분석하였다. 문헌들간 이질성(heterogeneity)은 우선 숲그림(forest plot)을 통해 효과크기의 방향과 신뢰구간이 서로 겹치는지 확인하였다. 또한, Cochran의 Q-검정(Q statistics)과 Higgins의 I^2 동질성 검사(Higgins's I^2 statistics)로 평가하였다. I^2 의 판단기준은 $I^2 \leq 25\%$ 이면 낮은 이질성, $25\% < I^2 \leq 75\%$ 는 중간 수준의 이질성, $I^2 > 75\%$ 이상은 높은 이질성으로 해석하였다[24]. 연구결과 및 세부분석의 효과크기는 문헌의 수가 2개 이상인 경우만 산출하였다. 출판편향(publication bias)은 funnel plot을 통해 확인하였다.

연구 결과

1. 문헌 선택 결과

문헌검색원을 통해 총 465개 문헌이 검색되었다. 국외 DB에서 Ovid MEDLINE® 116개, Embase® 218개, Cochrane CENTRAL 55개, CINAHL Complete에서 70개 문헌이 검색되었다. 국내 DB에서는 KoreaMed와 기본간호학회지가 각각 2개, NDSL과 대한중양간호학회지에서 1개 문헌이 검색되었고 이외의 DB나 간호학회의 학술지에서는 문헌이 검색되지 않았다. 중복 검색된 문헌은 107개였다. 따라서 이를 제외한 358개 문헌을 토대로 선택 및 배제기준에 따라 우선 제목 및 초

록을 검토하였고, 28개 문헌은 원문을 찾아 선별하였다. 최종적으로 7개 문헌이 선택되고, 351개(98.0%) 문헌이 배제되었다. 문헌 선택 과정은 흐름도로 제시하였다(Figure 1).

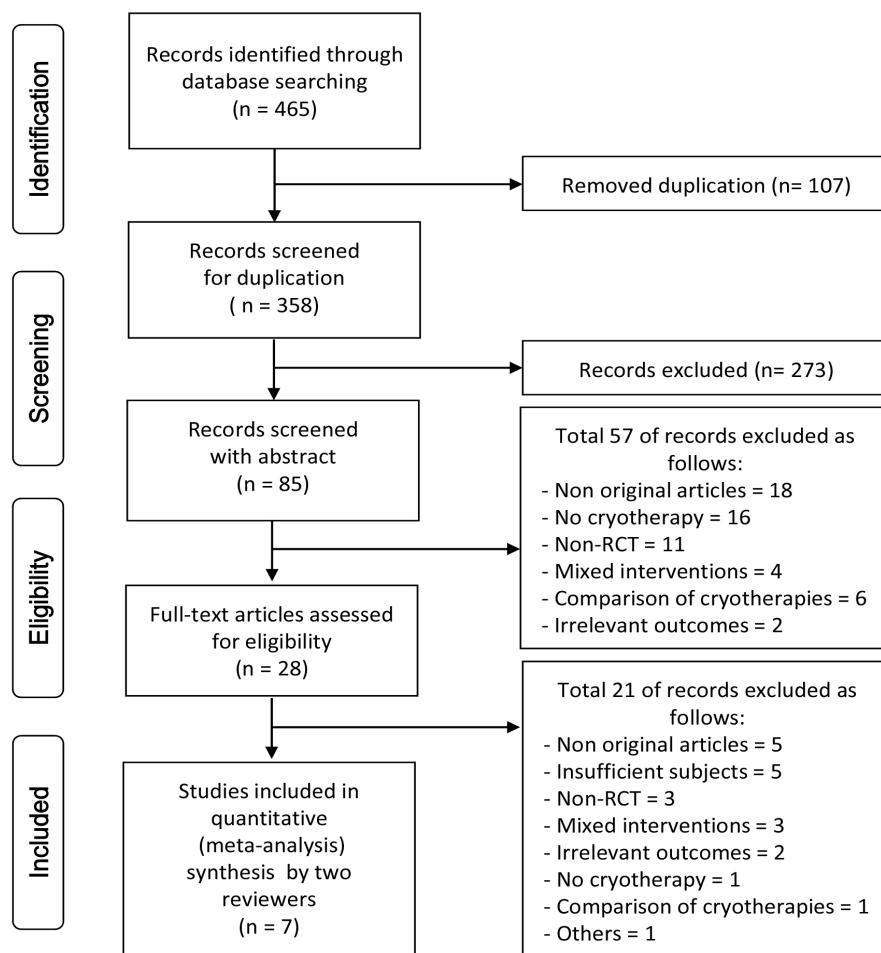
2. 문헌의 질 평가 결과

최종 선택된 7편의 문헌의 질을 평가한 결과, 7개 영역을 모두 충족하는 문헌은 없었으나 편중의 위험이 높다고 평가된 문헌도 없었다. 이 과정은 저자들이 평가영역별 해석방법에 대한 사전 검토를 먼저 실시하고 평가하였기 때문에 그 결과는 모두 100% 일치하였다. 무작위 할당과정에서 1편[a7]을 제외한 모든 문헌에서 컴퓨터를 이용한 난수 생성방법과 밀봉된 봉투 등으로 무작위화와 배정순서 은폐가 시행되었다. 맹검은 2편[a2,a3]의 연구에서만 시행되었다. Askarifar 등[a2]의 연구에서는 참여자 눈가림이, Salvador 등[a3]의 연구에서는 연구자

눈가림이 시행되었고, 결과 평가자의 눈가림은 모든 연구에서 시행되지 않았다. 그러나 이는 연구수행과정의 특성상 고용량 항암제를 투여받을 때 환자들은 격리되며 구강 점막염은 구강 얼음요법 시행 이후에 나타나고, 구강 점막염을 평가할 때 객관적으로 정의된 구강 점막염 사정도구를 이용하므로 참여자와 연구자 및 결과평가자에 대한 눈가림이 시행되지 않았더라도 연구결과에 영향을 미칠 것으로 해석하지 않았다. 또한, 중재 후 추적관찰 기간에서 20% 이상의 탈락률을 보인 경우는 없어 불완전한 결과자료로 인한 편중은 없다고 보았다(Figure 2).

3. 선택된 문헌의 일반적 특성

선택된 7편 문헌의 총 대상자는 264명이었다. 선택된 문헌들은 스웨덴 3편, 미국, 이란, 이탈리아 및 캐나다가 각각 1편이었다. 스웨덴의 3편 문헌[a4-a6]은 Svanberg 등이 동일 환자군



Non-RCT=non-randomized controlled trial

Figure 1. Flow diagram of study selection.

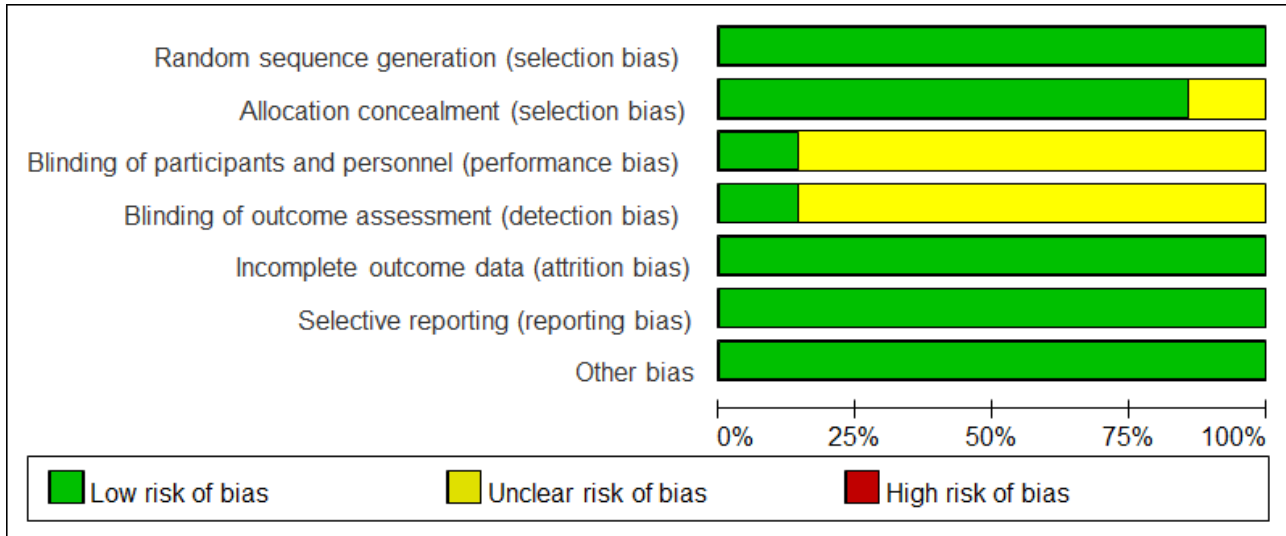


Figure 2-A. Risk of bias graph.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Askarifar 2016	+	+	+		+	+	+
Lilleby 2006	+				+	+	+
Marchesi 2017	+	+			+	+	+
Salvador 2012	+	+		+	+	+	+
Svanberg 2007	+	+			+	+	+
Svanberg 2010	+	+			+	+	+
Svanberg 2012	+	+			+	+	+

Figure 2-B. Risk of bias summary.

Figure 2. The results of risk of bias.

을 대상으로 발표하였으나 각 문헌에서 제시한 중재결과가 달라 모두 포함하였고, 다만 총 대상자 수는 중복 계산하지 않았

다. 연구대상자들의 평균 연령은 모두 40~50대 범주였다.

이식 유형은 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)이 3편[a1-a3], 말초혈액(peripheral blood) 조혈모세포이식이 1편[a7]이었고, Svanberg 등[a4-a6]의 연구에서는 자가와 동종 및 비혈연 골수이식이었다. 전처치에 사용된 항암요법은 멜파란 단독요법이 4편[a1-a3,a7]으로 가장 많았고, Svanberg등의 연구에서는 멜파란이나 BEAC (carmustine, etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide), fludarabin과 busulfan 병용요법 외에도 일부 환자에서는 TBI도 함께 시행되었다.

구강 점막염 정도(severity)의 측정은 모든 문헌에서 객관적인 사정도구로 측정되었다. World Health Organization scale for oral mucositis (WHO scale)이 3편[a2-a4]으로 가장 많았고, NCI scale (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events)이 2편[a1,a7], Oral Mucositis Assessment Score (OMAS)가 2편에서 사용되었다. 구강 얼음요법은 대부분 연구에서 항암제 투여 5분 전부터 시작되었고, 항암제 투여 방법과 투여 시간에 따라 약간씩 상이하지만 대부분 항암제가 투여되는 30~40분 동안 입 안에서 얼음이 녹기 전 지속적으로 제공되었다. 얼음은 환자의 입안에 상처를 주지 않도록 가장자리가 둥글게(rounded corners) 처리되거나 잘게 쪼갠 상태(crushed)로 제공되었다. 또한, 일부 연구[a2,a3]에서 일수에 따라 구강 점막염을 측정하였으나 해당 연구에서 가장 중증(maximum)으로 보고한 경우로 분석하였다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of Selected Studies

First author (year)	Country	Method		Participants				Criteria for OM	Interventions	Outcomes			
		Randomization	Blinding	Type of cancer	Type of HSCT	Regimens	Groups				Total (n)	M:F (n)	Age (M±SD)
Marchesi et al. (2017) [a1]	Italy	Computer generated		Multiple myeloma	ASCT	High-dose melphalan	Con.	36	20:16	55.50±8.50	NCI scale	No cryotherapy	- OM incidence - Grade 3~4 OM
							Exp.	36	26:10	56.75±6.75	Oral cryotherapy; received ice chips with rounded corners; during chemotherapy infusion, ice melted, it was immediately replaced	- Hospitalization - Need of opioid - Need of TPN	
Askarifar et al. (2016) [a2]	Iran	Computer generated	Participants	Hodgkin's or non- Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma	ASCT	High-dose melphalan	Con.	13	8:5	39.80±10.25	WHO scale	Normal saline wash	- Mean OM score
							Exp.	16	9:7	43.00±11.75	Oral cryotherapy; five min before, during, and after each dose of chemotherapy, ice cubes were placed in the patient's mouth to cool the oral cavity		
Salvador et al. (2012) [a3]	Canada	Sealed envelopes	Research assistant	Multiple myeloma	ASCT	High-dose melphalan	Con.	22	12:10	62.00±7.70	WHO scale	Usual care	- Mean OM score
							Exp.	23	14:9	56.00±8.90	Oral cryotherapy; sucked on ice chips 5 min before, during, and after the administration, for total 60 min; take two teaspoons of ice chips initially, and keep on taking the ice chips before melting	- Hospitalization - Need of opioid	
Svanberg et al. (2012) [a4]	Sweden	Stratified randomization		Mostly hematological malignancies	BMT	High-dose melp halan, & BEAC (including TBI) etc.	Con.	39	19:20	54.30±11.00	WHO scale	Standard oral care	- Grade 2~4 OM
							Exp.	39	26:13	49.80±14.40	Oral cryotherapy; started oral cryotherapy less than 5 min before administering chemotherapy		
Svanberg et al. (2010) [a4]	Sweden	Stratified randomization		Mostly hematological malignancies	BMT	High-dose melp halan, & BEAC (including TBI) etc.	Con.	39	19:20	54.30±11.00	OMAS	Standard oral care	- Grade 3~4 OM
							Exp.	39	26:13	49.80±14.40	Oral cryotherapy; started oral cryotherapy less than 5 min before administering chemotherapy	- Hospitalization - Need of TPN	
Svanberg et al. (2007) [a6]	Sweden	Stratified randomization		Mostly hematological malignancies	BMT	High-dose melp halan, & BEAC (including TBI) etc.	Con.	39	19:20	54.30±11.00	OMAS	Routine oral care	- Mean OM score
							Exp.	39	26:13	49.80±14.40	Oral cryotherapy; started oral cryotherapy less than 5 min before administering chemotherapy	- Need of opioid	
Lilleby et al. (2006) [a7]	USA			Multiple myeloma	PBSCT	High-dose melphalan	Con.	19	12:7	54.75±9.75	NCI scale	Normal saline rinses	- OM incidence
							Exp.	21	16:5	60.00±5.00	Oral cryotherapy; instructed to place approximately 1 ounce of crushed ice in the mouth and replenished before melting, and to continue this procedure for 6hrs after the end of the 30~min melphalan infusion	- Grade 3~4 OM - Hospitalization - Need of opioid - Need of TPN	

HSCt=hematopoietic stem cell transplantation; M:F=male:female; OM=oral mucositis; ASCT=autologous stem cell transplantation; Con=control group; Exp=experimental group; NCI scale=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events; TPN=total parenteral nutrition; WHO scale=World Health Organization scale for oral mucositis; BMT=bone marrow transplantation; BEAC=carmustine, etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide; TBI=total body irradiation; OMAS=Oral Mucositis Assessment score; AHST=allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; USA=United States of America; PBSCT=peripheral blood stem cell transplantation.

4. 구강 얼음요법의 효과크기

1) 구강 점막염 발생

구강 점막염 발생은 전체 구강 점막염 발생과 중증 구강 점막염(2등급 이상) 발생 및 평균 구강 점막염 점수로 측정되었다. 전체 구강 점막염 발생은 총 2편[a1,a7]의 문헌에서 보고되었다. 메타분석 결과, RR 0.46 (95% CI=0.31~0.66)으로 통계적인 유의성은 있었으나($Z=4.17, p<.001$), 문헌들간 이질성은 높았다($I^2=79.0\%, x^2=4.88, p=.030$). 2~4등급 구강 점막염 발생을 보고한 2편[a4,a7] 문헌의 메타분석 결과, RR 0.33 (95% CI=0.21~0.52)로 구강 얼음요법에서 통계적으로 유의하게 낮은 구강 점막염 발생을 보였고($Z=4.71, p<.001$), 문헌들간 이질성은 없었다($I^2=0.0\%, x^2=0.07, p=.790$). 3~4등급 구강 점막염 발생을 보고한 3편[a1,a5,a7] 문헌의 메타분석 결과, RR 0.34 (95% CI=0.22~0.53)로 구강 얼음요법에서 통계적으로 유의하게 낮았으나($Z=4.85, p<.001$), 문헌들간 이질성은 있었다($I^2=74.0\%, x^2=7.60, p=.020$). 총 3편[a2,a3,a6]의 문헌에서 평균 구강 점막염 점수가 측정되었다. 메타분석 결과, 구강 얼음요법은 SMD -0.92 (95% CI=-1.25~-0.58)의 감소 효과가 있었고($Z=5.30, p<.001$) 문헌들 간 이질성은 매우 낮았다($I^2=8.0\%, x^2=3.27, p=.350$).

2) 재원일수

총 4편[a1,a3,a5,a7]의 문헌에서 재원일수가 측정되었다. 메타분석 결과, 구강 얼음요법은 WMD -1.22 (95% CI= -2.37~-0.07)일의 재원일수 감소 효과가 있었으며($Z=2.07, p=.040$) 문헌들 간 이질성은 중간 수준이었다($I^2=62.0\%, x^2=10.66, p=.030$).

3) 진통제 주사 요구

진통제 주사 요구는 진통제 투여 환자수와 평균 투여일수 및 투여량으로 측정되었다. 진통제 투여여부를 측정한 2편[a1,a3]의 메타분석 결과, RR 0.19 (95% CI=0.07~0.51)로 구강 얼음요법에서 진통제 주사 투여 환자가 유의하게 적었고($Z=3.28, p=.001$), 문헌들간 이질성도 낮았다($I^2=31.0\%, x^2=1.45, p=.230$). 진통제 투여일수를 보고한 2편[a6,a7]에 대한 메타분석 결과, WMD -2.16 (95% CI=-3.11~-1.21)일 더 적어 통계적으로 유의하였고($Z=4.46, p<.001$), 문헌들 간 이질성은 낮은 편이었다($I^2=31.0\%, x^2=2.90, p=.240$). 진통제 주사량도 2편[a3,a6]의 문헌에서 측정되었다. 메타분석 결과, 구강 얼음요법에서 SMD -0.51 (95% CI=-0.87~-0.15) mg 더 적게

투여되었고($Z=2.79, p=.005$) 문헌들 간 이질성도 없었다($I^2=0.0\%, x^2=0.29, p=.870$).

4) TPN 투여

TPN이 투여를 측정한 문헌은 2편[a1,a5]이었다. 메타분석 결과, RR 0.54 (95% CI=0.35~0.84)로 통계적으로 유의한 차이를 보였고($Z=2.78, p=.005$), 문헌들 간 이질성은 중간 수준이었다($I^2=70.0\%, x^2=6.68, p=.040$).

5) 출판 편중

각 연구결과에 대한 Funnel plot 분석결과, 뚜렷한 비대칭을 보이는 출판 편중은 없었다(Figure 3).

논 의

과거 구강위생을 강조하며 환자의 자가 관리에 치중해 왔던 점막염은 최근 HSCT 치료에서 가장 심각한 부작용으로 대두되고 있다[7]. 특히, 고용량의 항암치료를 동반한 HSCT 환자는 다른 항암치료에 비해 그 증상이 더욱 심하다고 알려져 있다[25]. 이에 NCCN 진료지침[10]과 MASCC/ISOO 진료지침[9]에서는 Peterson 등의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 문헌[15-17]을 통해 HSCT 전처치로서 고용량 멜파란을 투여할 때 구강 점막염 예방 중재로 구강 얼음요법을 level III의 다소 낮은 근거수준으로 권고하였다.

이에 본 연구는 HSCT 전처치로 고용량 항암제 투여 후 다빈도 부작용으로 발생하는 구강 점막염 예방에 대한 구강 얼음요법의 효과를 평가함으로써 그 근거수준을 올리고자 하였으며, HSCT 간호중재에서 경험보다는 근거에 기반한 적극적 간호 활동을 촉진하는데 그 초점을 맞추었다. 264명의 환자를 대상으로 한 7편의 RCTs만을 대상으로 한 메타분석 결과를 통해 구강 얼음요법이 구강 점막염 발생을 감소시키고, 이로 인한 이차적인 치료 부담도 줄이는 효율적인 간호중재임을 증명하는 과학적 근거를 제공하고자 하였다.

본 연구에 포함된 7편의 RCTs 문헌들은 RoB의 7개 평가 영역 중 편중의 위험이 높다고 평가된 경우는 없었지만, 연구 과정에서 맹검 적용에는 한계가 있었다. 다만, 2개 문헌에서 연구대상자와 결과평가자에 대한 단일 맹검(single-blind) 적용은 있었다. 이는 구강 얼음요법의 특성상 연구참여자나 연구자 모두에게 이중 맹검(double-blind)을 적용하거나 플라시보(placebo) 구현이 어렵기 때문으로 보인다. 이에 대해 Peterson 등[15]도 30분의 구강 얼음요법을 시행하는 과정에서 이중 맹검

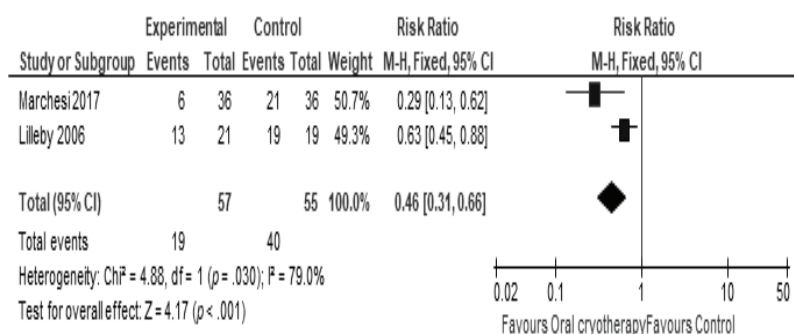


Figure 3-A. Occurrence of any grade oral mucositis.

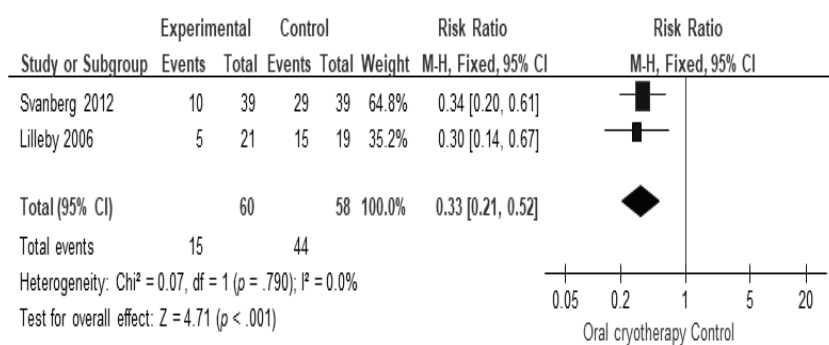


Figure 3-B. Occurrence of grade 2~4 oral mucositis.

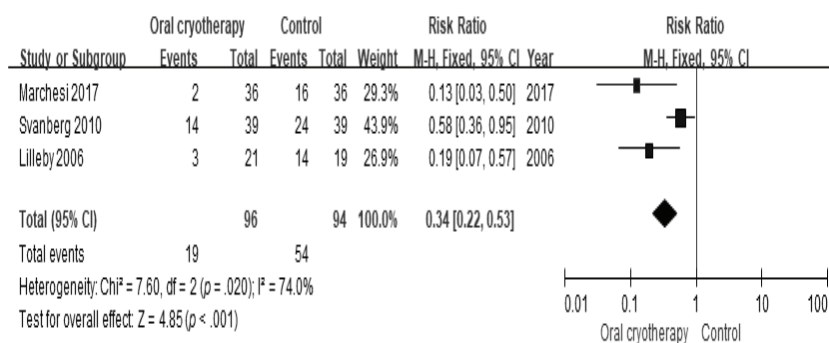


Figure 3-C. Occurrence of grade 3~4 oral mucositis.

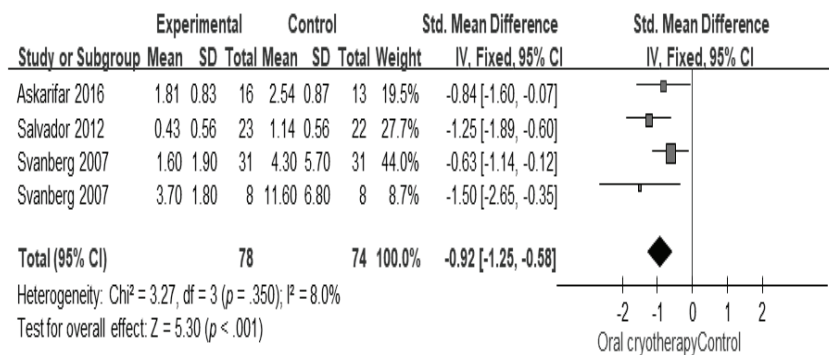
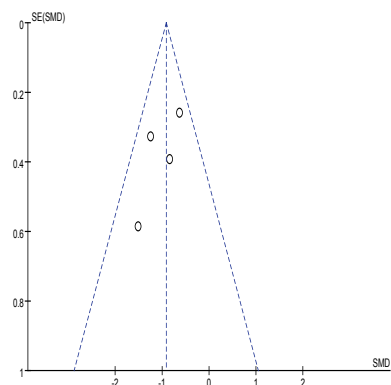
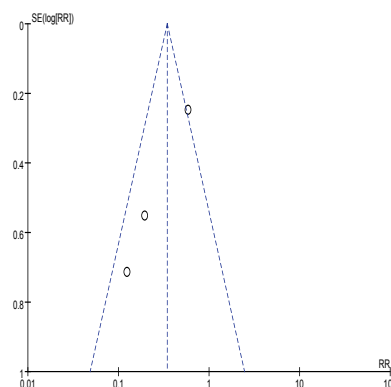
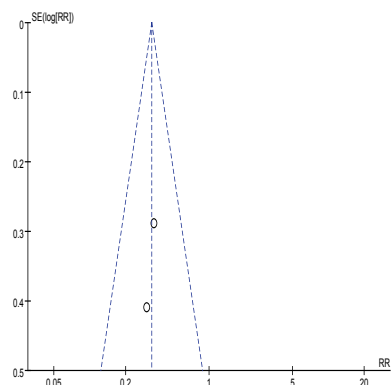
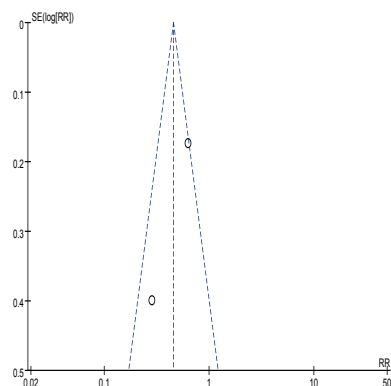


Figure 3-D. Mean oral mucositis scores.



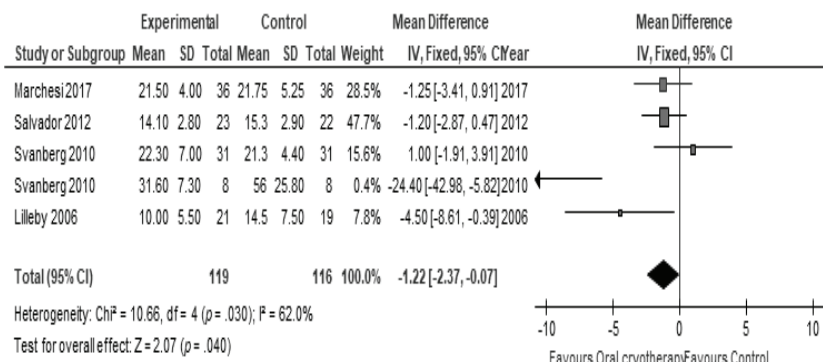


Figure 3-E. Days of hospitalization.

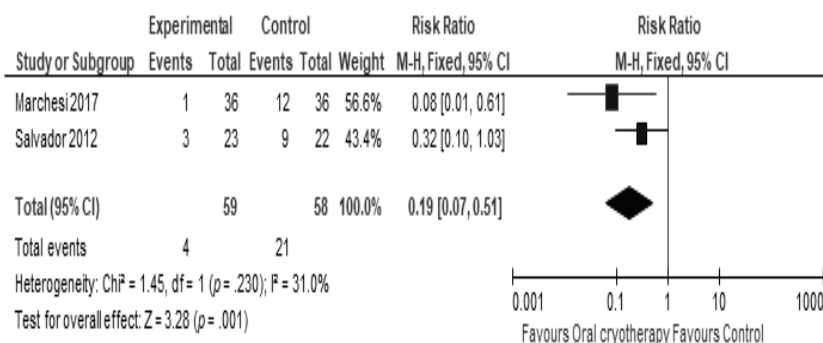


Figure 3-F. Need of intravenous narcotics therapy.

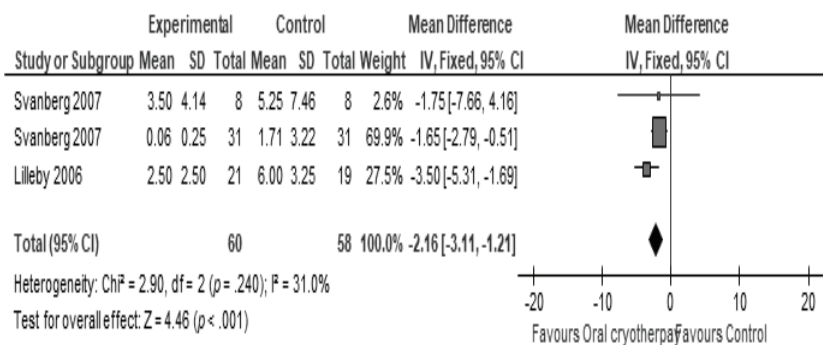


Figure 3-G. Days of intravenous narcotics therapy.

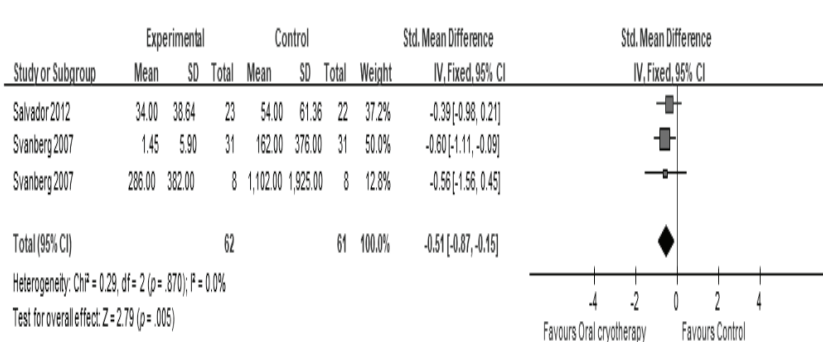
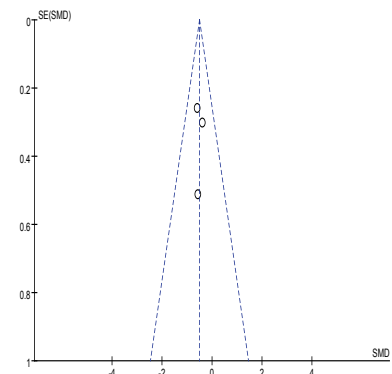
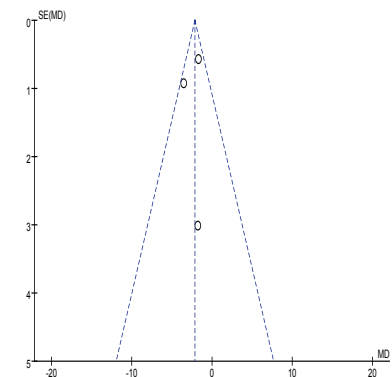
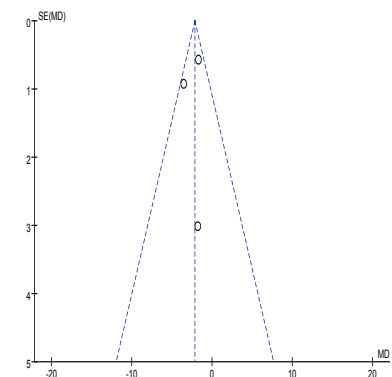
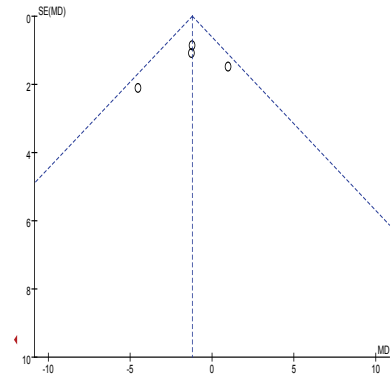


Figure 3-H. Dose of intravenous narcotics therapy.



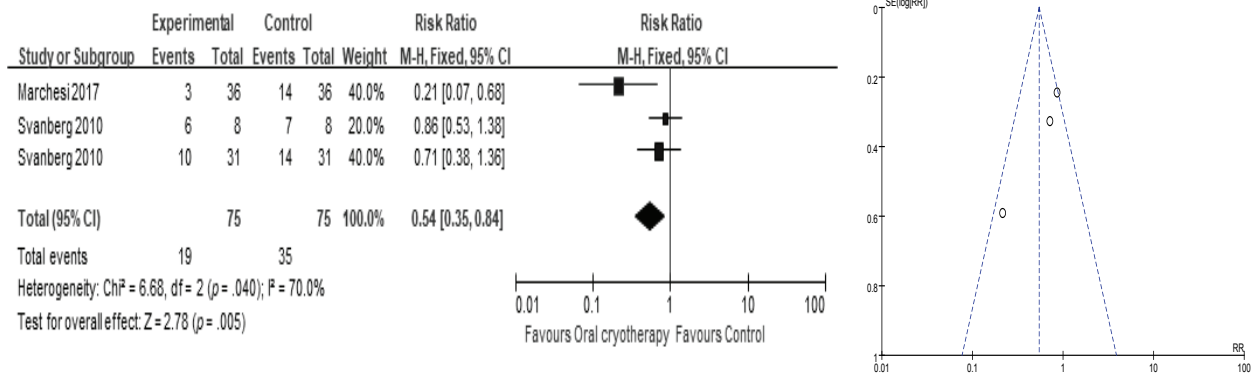


Figure 3-I. Need of total parenteral nutrition.

Figure 3. The effect of oral cryotherapy and funnel plot.

적용은 실행가능하지 않으며, 이러한 제한에도 불구하고 여러 연구에서 일관적 결과를 제시하므로 그 정당성이 인정된다고 하였다. 이에 본 연구에서는 맹점 적용의 부재가 연구결과에 편향을 주는 요인으로 해석하지 않았다.

사실 구강 얼음요법에 대한 국제적인 관심은 암 발생률이나 항암치료법의 개발에 비해 상대적으로 낮은 편으로 보인다[7]. 본 연구에서도 특정 국가에 쏠려있거나 총 대상자 수가 모두 100명 이내의 비교적 소규모 연구에 불과하였다. 구강 얼음요법은 1990년대 초반[9]부터 언급되기 시작하였으나 이후 2000년대 중반에서야 다소 연구가 활발해졌다. 국내에서도 1990년대 중후반에 구강 얼음요법에 대한 연구[11]가 발표되었지만 이후 큰 진전은 없었다.

본 메타분석에 선택된 7편의 RCTs 문헌들을 살펴볼 때, 모두 고용량의 멜파란을 투여하였고 일부 연구에서 다른 알킬화제나 TBI가 병용된 regimen이었다. 구강 얼음요법은 구강 점막염 발생을 측정한 4가지 결과에서 모두 통계적으로 유의한 효과를 보여주었다.

범주형 자료로 분석된 전체 구강 점막염 발생(RR 0.46)과 2~4등급(RR 0.33) 및 3~4등급(RR 0.34)의 구강 점막염 발생 결과에서 모두 일관되게 RR 0.5 미만의 결과를 보여주었다. 또한, 평균 구강 점막염 점수를 SMD -0.92 감소시킬 수 있어 구강 얼음요법의 경우 기존의 지지적인 구강 간호보다 대상자에게 실제적 도움을 줄 수 있는 간호중재임을 보여주었다. 구강 점막염은 사정도구마다 평가 방법과 정의가 다소 차이가 있지만 [26], 3등급 이상에서는 유동식만 먹거나 87%에서 다른 경로로의식이요법이 요구된다[27]. 따라서 SMD 0.92의 감소는 임상적으로 해석할 때, 입으로 전혀 음식을 섭취할 수 없다가 먹을 수 있게 되고, 유동식에서 고형식으로의 식사가 가능한 상

태가 되므로 환자의 삶의 질을 직접적으로 개선시키는 결과가 된다. 또한, 3~4등급의 중증 구강 점막염 발생을 보고한 3편의 연구[a1,a5,a7]에서 동시에 재원일수도 보고하여 -1.22일 입원 기간을 단축시키는 것으로 분석되었다. 뿐만 아니라 마약성 진통제 주사 요구에 대해서도 일관되게 투여 환자(RR 0.19)나 투여일수(WMD -2.16일), 총 주사량(SMD -0.51)의 결과가 통계적으로 유의하게 감소하였고, 문헌들간 이질성이 없거나 30%의 수준을 보였다. 일반적으로 3~4등급의 구강 점막염 환자의 80%에서 마약성 진통제 투여가 요구된다고 알려져 있다[27]. 이는 구강 얼음요법이 2등급 이상의 중증 구강 점막염 발생을 직접적으로 낮춰주는 결과로 이해될 수 있다. 또한, TPN 투여 요구도 RR 0.54로 줄었다.

Wang 등의 연구[17]와 비교해 보면, 본 연구에서 3~4등급의 구강 점막염 발생과 구강 점막염 점수는 각각 RR 0.25와 SMD -2.07 (95% CI=-3.90~-0.25)을 보고한 Wang 등의 연구에서보다 다소 높거나 덜 감소되었지만 숲그림에서 문헌들간 일관성을 보였다. 또한, 재원일수는 Wang 등의 연구(SMD -0.44일, 95% CI=-0.76~-0.13)에서 보다 -1.22일로 그 감소 폭이 컸다. 진통제나 TPN 투여에 대한 결과는 분석방법이 달라 직접 비교하기 어렵지만 본 연구에서는 진통제 투여에 대해 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 Wang 등의 연구에서는 통계적 유의성은 없었고, TPN 투여에서는 두 연구 모두에서 유의한 일관된 결과를 보였다. 두 연구결과의 차이는 분석에 포함된 문헌의 질과 수의 차이인 것으로 생각된다. 그러나 두 개의 체계적 문헌고찰 연구에서 모두 일관된 결과를 나타내므로 HSCT 전처치에서 사용된 구강 얼음요법은 구강 점막염 발생을 낮추고, 이로 인해 야기되는 부가적인 치료도 줄이는 효과적인 중재로 해석할 수 있다. 또한, 이는 RCTs 문헌만을 대

상으로 얻은 결론이므로 활용되는 진료지침에서 근거의 수준을 높일 수 있는 근거가 된다.

구강 얼음요법은 항암제 투여 시 국소적인 혈관수축을 일으켜 혈액 흐름을 감소시키므로 구강 점막에 세포독성 약물의 노출을 줄여[10,28] 점막염 발생을 예방한다. 본 연구에 포함된 7편의 문헌에서 구강 얼음요법은 이러한 기전이 적용되도록 항암제 투여 5분 전부터 지속적으로 얼음이 투여되었고, 사용된 얼음은 입 안에 상처를 주지 않도록 모서리를 둥글게 한 큐브나 칩의 형태로 티스푼을 이용하여 적정량 제공되었다. 대상자의 평균연령은 대부분 40~50대로 60세를 넘지 않았다. 이는 HSCT가 대개 65세 미만에서 시행되는 것이 일반적인 경향이기 때문인 것으로 보인다[29]. 일부 연구[30]에서 얼음요법이 미각 장애나 치아통증을 유발하였다고 보고하였지만, 이 연령대의 환자라면 항암제가 투여되는 동안 지속적으로 얼음을 투여하는데 거부감이나 치아 통증 등의 부가적 문제는 없을 것으로 생각되었다. 선택된 문헌들이나 기존의 체계적 문헌고찰에서도 얼음의 지속적 투여에 대한 환자들의 반응은 언급되지 않았다. 따라서 구강 얼음요법의 적용과정에서 발생할 수 있는 두통이나 오한, 미각 장애 등의 부작용에 대해서는 더 연구될 필요가 있다고 본다. 또한, 구강 얼음요법이 현실적으로 보다 활발히 적용되기 위해서는 연령을 고려한 대상자의 범위가 구체화되어야 한다고 생각된다.

본 연구는 현재 점점 적용범위가 확대되고 있는 HSCT의 현황을 고려할 때 구강 점막염을 예방하기 위한 간호중재인 구강 얼음요법에 대한 과학적 근거를 확인한 연구로서, 구강 얼음요법에 대한 근거수준을 높이기 위한 기초자료를 제공했다는 점에서 의의가 있다. 다만, 본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째 메타분석에 포함된 7개의 RCTs 문헌은 모두 대상자가 100명 이하로 소규모 표본이었다. 둘째, 모든 연구가 RCTs였지만 이중 맹검이 적용된 연구는 없었고, 2편에서만 대상자나 평가자에게 단일 맹검이 시행되었다. 셋째, 일부 결과에서 문헌들 간 이질성이 있었다는 점을 유의해야 한다.

결론 및 제언

전 세계적으로 암 치료와 관련된 합병증 예방을 위한 관심은 높지만 고용량의 항암제 투여 후 중증의 구강 점막염 발생은 여전히 임상 실무에 남아있는 매우 중요한 문제이다. 암 치료에서 구강 점막염은 환자의 영양섭취 장애와 연계되어 환자의 예후를 악화시키는 문제를 초래하며, 흔히 불편을 호소하고 가장 쉽게 문제를 발견할 수 있는 부위이다. 구강 점막염은 일단 발생하

면 치료가 어려우므로 예방이 가장 중요하다. 따라서 HSCT 전 처치와 관련된 구강 점막염 예방 관리는 우리에게 꼭 필요한 간호중재이다. 본 연구는 7편의 잘 설계된 RCTs를 토대로 한 메타분석을 통해 구강 얼음요법이 구강 점막염 합병증 예방에 효과적임을 입증해 주었다. 비록 일부 제한점은 있지만 구강 얼음요법은 안전하고 매우 쉽고 값싸게 적용할 수 있는 간호중재이다. 따라서 동 결과를 토대로 국제적인 진료지침에서도 HSCT 전 처치에 구강 점막염 예방을 위해 적용된 구강 얼음요법의 권고 수준을 올리는 근거로 활용되며, 국내 간호 현장에서 보다 활발히 구강 얼음요법을 적용하는 시도가 있기를 기대한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

REFERENCES

- Kim JA. New therapeutic modalities on hematopoietic stem cell transplantation. *Korean Journal of Medicine*. 2010;78(5):552-6.
- Hwang TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: overview for general pediatrician. *Korean Journal of Pediatrics*. 2007;50(7):613-21.
- Lee DG. Common infectious diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Korean Journal of Medicine*. 2013;84(2):158-67. <https://doi.org/10.3904/kjm.2013.84.2.158>
- Jones JA, Qazilbash MH, Shih YCT, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 2008;112(5):1096-105. <https://doi.org/10.1002/cncr.23281>
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2000;8(1):33-9.
- Eilers J, Million R. Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing*. 2011;27(4):e1-16. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.08.001>
- Jo KS, Kim NC. Incidence and factors influencing oral mucositis in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2014;44(5):542-51. <https://doi.org/10.4040/jkan.2014.44.5.542>

8. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2008;87(10):837-45. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0508-6>
9. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl 5):v139-51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
10. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1991; 9(3):449-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.3.449>
11. Uhm DC. The effect of oral cryotherapy in prevention of oral mucositis for anti-cancer chemotherapy patients. *Journal of Korean Academic Society of Adult Nursing*. 1997;(2):313-23.
12. Park MH, Park JS. Difference of oral mucositis in hospitalized cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Oncology Nursing*. 2013;13(2):76-84. <https://doi.org/10.5388/aon.2013.13.2.76>
13. Song CE, So HS, Ju D, Kim EJ. Randomized controlled trial for preventing stomatitis and discomfort among acute leukemic patients. *Journal of Korean Oncology Nursing*. 2011;11(1):33-40. <https://doi.org/10.5388/jkon.2011.11.1.33>
14. NCCN. About the NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2017 [cited 2018 Feb 22]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals>
15. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Flidner M, Lees J, Loprinzi C, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(1):327-32. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1562-0>
16. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(12):CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>
17. 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):e0128763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128763>
18. Lee JW, Kim CC. The activity of hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42 (Suppl1):S92-5. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.127>
19. Kang MJ. Comparing outcome of unrelated allogeneic transplantation according to donor's nationality. Gong Gam NECA. 2016 July; Sect. 02.
20. Bevans M, Tierney DK, Bruch C, Burgunder M, Castro K, Ford R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nursing: A Practice Variation Study. *Oncology Nursing Forum*. 2009;36 (6):E317-25. <https://doi.org/10.1188/09.ONF.E317-E325>
21. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2017 December 15]. Available from: <http://handbook.cochrane.org>
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
23. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Medical Research Methodology*. 2005;5(1):13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
24. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Seo HS, Son HJ, Shin CM, et al. NECA's guideline for undertaking systematic reviews and meta-analysis for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011.
25. Park Y, Kim YH. Chemotherapy related oral and gastrointestinal mucositis. *Journal of the Korean Medical Association*. 2009;52(9):897-906. <https://doi.org/10.5124/jkma.2009.52.9.897>
26. Choi SE, Kim HS. Reliability and validity of patient self-reported daily questionnaire on oral mucositis in acute leukemic patients under chemotherapy. *Journal of Korean Biological Nursing Science*. 2010;12(3):148-56.
27. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2201-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2201>
28. Karagozoglu S, Filiz Ulusoy M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Journal of Clinical Nursing*. 2005;14(16):754-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01128.x>
29. Brunner AM, Kim HT, Coughlin E, Alyea III EP, Armand P, Ballen KK, et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(9):1374-80. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.06.008>
30. Chapman S. Oral cryotherapy: preventing mouth soreness and ulcers in people having cancer treatment [Internet]. Oxford: Cochrane UK; 2018 [cited 2018 June 14]. Available from: <http://www.evidentlycochrane.net/4999-2/>

Appendix 1. Studies Included in Systematic Review

1. 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):154-6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.207>
2. Askarifard M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The effects of oral cryotherapy on chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cells: a clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(4):e24775.
3. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012;44(1):64-73. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.012>
4. Svanberg A, Ohn K, Birgegard G. Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation shows no safety concerns. *European Journal of Cancer Care*. 2012;21(6):822-8. <https://doi.org/10.1111/ecc.12009>
5. Svanberg A, Ohn K, Birgegard G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition-a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing*. 2010;19(15-16):2146-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03255.x>
6. Svanberg A, Birgegard G, Ohn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy-a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 2007;15(10):1155-61. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0245-8>
7. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(11):1031-5. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705384>