

Hubungan *Cryotherapy* terhadap Mukositis Oral pada Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi di Ruang Kemoterapi Rumah Sakit M. Djamil Padang

Anggra Trisna Ajani¹, Hema Malini², Rika Fatmadona²

Abstrak

Mukositis oral merupakan salah satu efek samping yang paling sering muncul pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Mukositis oral dapat mengakibatkan terjadi gangguan fungsi integritas rongga mulut sehingga menimbulkan rasa nyeri hebat yang dapat mengakibatkan penundaan pengobatan kemoterapi untuk siklus berikutnya. Mukositis oral juga dapat mengurangi dosis pada kemoterapi yang akan dijalani oleh pasien sehingga pengobatan kanker tidak bisa optimal dilakukan. **Tujuan:** Menentukan hubungan *cryotherapy* terhadap mukositis oral pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi. **Metode:** Penelitian ini merupakan survei analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*. Ada 32 orang responden yang menjadi sampel, terdiri dari dua kelompok. Intervensi pada penelitian ini yaitu *cryotherapy*. *Cryotherapy* diberikan sewaktu kemoterapi dilaksanakan sampai dengan 14 hari setelah kemoterapi dengan durasi 20 menit sekali sehari. Penilaian mukositis oral dengan menggunakan lembar observasi OAG (*Oral Assesment Guide*). Penilaian OAG dilakukan sebelum *cryotherapy* dan hari ke-14 setelah kemoterapi. **Hasil:** Ada hubungan *cryotherapy* dengan penurunan skala mukositis oral pada pasien kanker payudara (*p value* 0,013). *Cryotherapy* dapat menyebabkan terjadinya *vasokonstriksi* pada daerah rongga mulut, mengurangi aliran darah yang membawa obat kemoterapi mencapai area mukosa mulut lebih sedikit. **Simpulan:** *Cryotherapy* mampu menurunkan skala mukositis oral pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi kombinasi *5-fluorouracil*.

Kata kunci: kemoterapi, mukositis oral, *cryotherapy*

Abstract

Oral mucositis is one of the most frequent side effects that arise in cancer patients undergoing chemotherapy. Oral mucositis can lead to malfunction integrity of the oral cavity, causing severe pain, which can result in delays for the next cycle of chemotherapy treatment. Oral mucositis can also reduce the dose of chemotherapy to be live by the patient so that optimal cancer treatment can not be done. Objectives: To determined the relationship between cryotherapy and oral mucositis in breast cancer patients with chemotherapy. Methods: This research was an analytic survey with a cross-sectional approach. The sampling technique in this research was consecutive sampling. 32 respondents consisted of two groups. Intervention is cryotherapy. Cryotherapy was given during chemotherapy carried out until 14 days after the chemotherapy with a duration of 20 minutes once a day. Oral mucositis assessment used observation sheet OAG (Oral Assessment Guide). OAG assessment was done before cryotherapy and the 14th day after chemotherapy. Results: The relationship between cryotherapy and a reduction scale of oral mucositis in patients with breast cancer (p-value 0.013). Cryotherapy can cause vasoconstriction in the area of the oral cavity, reducing blood flow that carries the chemotherapy drugs reach the area of the oral mucosa less. Conclusion: Cryotherapy can reduce the scale of oral mucositis in breast cancer patients with a combination of 5-fluorouracil chemotherapy.

Keywords: chemotherapy, oral mucositis, *cryotherapy*

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah tumor ganas pada payudara yang berasal dari kelenjar disekitar area payudara.¹ Kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua setelah kanker servik pada wanita.² Angka kejadian kanker payudara di Indonesia setiap tahunnya mengalami peningkatan sebanyak 1,4 per 1000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 1,7 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Sumatera Barat merupakan provinsi ke-2 terbanyak kasus kanker payudara setelah Yogyakarta dengan jumlah 2,477 per 1000 penduduk.² Indonesia di ramalkan pada tahun 2030 akan mengalami peningkatan jumlah pasien kanker sampai 7 kali lipat.³

Penatalaksanaan kanker payudara salah satunya adalah kemoterapi.⁴ Kemoterapi pada kanker payudara Kemoterapi *5-fluorouracil* biasanya diberikan melalui intravena baik tunggal atau kombinasi.⁵ Agen kemoterapi *5-fluorouracil* untuk kanker payudara diberikan kombinasi bersama dengan obat lain yaitu *cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil* (CMF), *cyclophosphamide/doxorubicin/andriamicin/5fluorouracil* (CAF), *cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil* (CEF). Agen kombinasi ini mempunyai interval 3-4 minggu/21 hari selama 6 siklus.³ *5-fluorouracil* pada pasien yang menjalani kemoterapi memiliki waktu paruh 5-20 menit.⁶ *5-fluorouracil* secara tidak langsung dapat merusak lapisan sel epitel basal sehingga mengakibatkan terjadinya kematian pada sel klonogenik dan atrofi pada mukosa serta ulserasi yang disebut dengan mukositis oral.⁷ Prevalensi terjadinya mukositis oral dengan menggunakan terapi *5-fluorouracil* sebanyak 80% pada pasien kanker darah.⁸

Mekanisme terjadinya mukositis oral dibagi atas 5 fase yaitu fase peradangan, fase transkrip, fase amplifikasi, fase ulserasi dan fase penyembuhan.⁹ Fase peradangan sampai ke fase ulserasi biasanya berlangsung selama 2 minggu pertama setelah kemoterapi dilaksanakan atau 7-14 hari setelah kemoterapi. Fase penyembuhan di mulai pada minggu ke-3.⁷ Mukositis oral dapat mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi integritas rongga mulut, menimbulkan rasa nyeri hebat yang menyebabkan penundaan pengobatan kemoterapi siklus berikutnya.¹⁰ Mukositis oral juga dapat mengurangi dosis pada kemoterapi yang

akan di jalani oleh pasien pada siklus berikutnya sehingga pengobatan kanker tidak bisa optimal di laksanakan.¹¹

Berbagai macam penatalaksanaan terapi modalitas keperawatan untuk mengatasi mukositis oral salah satunya yaitu *cryotherapy*.¹² *Cryotherapy* adalah terapi dingin dengan menggunakan es batu (*chip*) untuk mencegah atau menurunkan mukositis oral pada pasien kanker khususnya kanker payudara yang menjalani kemoterapi.¹³ *Cryotherapy* direkomendasikan dilaksanakan selama 30 menit, berguna untuk mencegah terjadinya mukositis oral akibat kemoterapi *5-fluorouracil* melalui bolus.¹⁴ *Cryotherapy* berfungsi sebagai *vasokonstriksi* pada daerah sekitar rongga mulut, menyebabkan aliran darah berkurang dan lambat sehingga efek samping sitotoksik kemoterapi yang muncul lebih kecil.¹⁵ *Cryotherapy* merupakan terapi modalitas keperawatan yang paling mudah diakses, lebih murah, praktis, efisien, hemat biaya, serta dapat mencegah dan menurunkan skala mukositis oral.¹¹

Peneliti melakukan studi pendahuluan di RSUP Dr M Djamil Padang dengan melakukan wawancara pada perawat ruangan. Hasil yang didapat bahwa perawat menganjurkan kepada pasien yang menjalani kemoterapi untuk banyak mengkonsumsi buah, sayur dan minum air hangat. Perawat juga menganjurkan agar pasien dapat menggosok gigi dengan menggunakan sikat gigi yang lembut. Perawat ruangan mengatakan tidak ada SOP khusus untuk perawatan oral hygiene pada pasien yang menjalani kemoterapi.

Merujuk pada penelitian sebelumnya dan fenomena di lapangan, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan *cryotherapy* terhadap penurunan skala mukositis oral pasien kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang tahun 2019.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain survey analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel secara *consecutive sampling*. *Consecutive sampling* adalah pemilihan sampel dengan memilih semua individu yang ditemui di ruangan kemoterapi sesuai dengan kriteria *inklusi* dan *eksklusi* sampai dengan jumlah responden terpenuhi. Kriteria

inklusi pada penelitian ini adalah berusia ≥ 17 tahun, pasien bersedia menjadi responden, pasien kanker payudara dengan kemoterapi kombinasi *5-fluorouracil* yang mengikuti lebih dari 1 siklus kemoterapi. Kriteria *eksklusi* yaitu pasien yang sensitif terhadap es, obat kemoterapi kombinasi dengan *Oxiplatin*, pasien yang mempunyai penyakit komplikasi (DM, *immunosupresi*, dan *vasculer*).

Cryotherapy dilakukan pada saat kemoterapi dimulai sampai 14 hari setelah kemoterapi. *Cryotherapy* dilaksanakan sekali setiap hari dengan waktu durasi kurang lebih 20 menit. *Cryotherapy* diberikan setelah responden gosok gigi. Menggosok gigi dilakukan dengan menggunakan sikat gigi yang lembut dan odol sensitif yang telah disediakan oleh peneliti.

Alat ukur yang digunakan pada penelitian ini adalah lembaran observasi OAG (*Oral Assessment Guide*). Penilaian OAG dievaluasi setelah dilakukan perlakuan pada hari ke-14 setelah kemoterapi (post test). Tujuan lembaran observasi OAG adalah untuk memperoleh informasi mengenai responden tentang data demografi seperti nama, umur, pekerjaan, jenis kelamin, lama kemoterapi, BB/TB, jenis kanker, stadium dan siklus kemoterapi. Peneliti menggunakan uji validitas instrumen mukositis oral dengan menggunakan uji korelasi *pearson product moment* dengan r hasil 0,647- 0,759. valid (r hasil $>$ t tabel ; r tabel $<$ 0,647). Uji *reliabilitas* dengan *cronbach coefficient alpha* di peroleh hasil sebesar 0,959 yang artinya bahwa secara statistik alat ukur pada stadium mukositis oral dianggap reliabel. Analisa data menggunakan analisa univariat yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan analisa bivariat dengan menggunakan uji *chi squar*, dimana $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini terdiri dari dua kelompok perlakuan. Kelompok intervensi (*cryotherapy*) berjumlah 16 orang responden. Penelitian dilakukan selama 14 hari, *cryotherapy* diberikan sekali sehari selama 20 menit. Karakteristik dari 32 sampel dapat dilihat pada Tabel 1. Tidak ada perbedaan karakteristik yang ditemukan pada kedua kelompok. Hal ini dapat di lihat sebagai berikut:

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik responden umur, pendidikan dan pekerjaan pasien kanker payudara tahun 2019

Variabel	Intervensi		Kontrol	
	n	%	n	%
Umur				
Dewasa awal	1	6,25	2	12,5
Dewasa akhir	6	37,5	5	31,25
Lansia awal	8	50,0	7	43,75
Lansia akhir	1	6,25	2	12,5
Pendidikan				
Rendah	8	50,0	6	37,5
Tinggi	8	50,0	10	62,5
Pekerjaan				
Tidak bekerja	10	62,5	11	68,75
Bekerja	6	37,5	5	31,25

Tabel 1 menunjukkan bahwa usia responden pada kelompok intervensi lebih banyak pada usia lansia awal (46-55 tahun) yang berjumlah 8 orang (50%), pada responden yang mempunyai pendidikan tinggi (SMA-PT) berjumlah 8 orang (50%). Responden yang tidak bekerja yaitu sebanyak 10 orang (62,5%). Pada kelompok kontrol paling banyak pada usia lansia awal (46-55 tahun) sebanyak 6 orang (37,5%). Responden yang berpendidikan tinggi berjumlah 10 orang (62,5%). Pekerjaan responden yang terbanyak tidak bekerja berjumlah 11 orang (68,75%).

Tabel 2. Hubungan mukositis oral pre-test mukositis oral post test pasien kanker payudara dengan kemoterapi pada kelompok kontrol tahun 2019

Pre test	Post test		Total
	Ringan	Normal	
Sedang	5 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
Ringan	3 (27,3%)	8 (72,7%)	10 (100%)
Total	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)

Tabel 2. menunjukkan bahwa setelah dilakukan *cryotherapy* dari 16 responden, kategori mukositis skala sedang pada mukositis oral post test setelah diberikan *cryotherapy* menjadi mukositis oral skala ringan sebanyak 5 orang (100%), mukositis oral dengan skala

menetap yaitu ringan berjumlah 3 orang (27,3%) dan mukositis oral yang mengalami penyembuhan (normal) berjumlah 8 orang (72,7%) dengan $p < 0,05$. Jadi dapat disimpulkan *cryotherapy* mempunyai hubungan dengan penurunan skala mukositis oral pada pasien kanker payudara.

Hubungan *cryotherapy* terhadap mukositis oral pada pasien kanker payudara dengan obat kemoterapi kombinasi *5-fluorouracil* pada kelompok kontrol, tanpa diberikan perlakuan dengan jumlah responden sebanyak 16 orang dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 3. Hubungan mukositis oral pre-test mukositis oral post test pasien kanker payudara dengan kemoterapi pada kelompok kontrol tahun 2019

Pre test	Post test			p
	Sedang	Ringan	Normal	
Sedang	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	0,032
Ringan	0 (0%)	9 (90%)	1 (10%)	
Total	3 (18,75%)	11 (68,75)	2 (12,5%)	

Hasil Tabel 3 menunjukkan pada kelompok kontrol didapat bahwa mukositis oral pre test skala sedang setelah kemoterapi pada hari ke-14 memperoleh hasil yaitu mengalami mukositis oral skala sedang berjumlah 3 orang (50%), mukositis oral skala ringan berjumlah 2 orang (33,3%), tidak mengalami mukositis oral atau sembuh berjumlah 1 orang (16,7%). Sedangkan pada pre test dapat $p=0,032$, artinya terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan penurunan skala mukositis oral. Mukositis oral ringan setelah 14 setelah kemoterapi mengalami perubahan mukositis menjadi mukositis oral skala sedang tidak ada, mukositis skala ringan berjumlah 9 orang (90%), tidak mengalami mukositis oral atau sembuh berjumlah 2 orang (12,5%) dengan p value 0,032, artinya adanya hubungan kelompok kontrol terhadap penurunan mukositis oral.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *cryotherapy* dapat menurunkan skala mukositis oral setelah dilakukan intervensi selama 14 hari setiap hari selama 20 menit. *5-fluorouracil* mempunyai waktu paruh

yang sangat pendek yaitu 5- 20 menit.¹⁶ *Cryotherapy* dapat bekerja pada daerah sekitar rongga mulut dimana rongga mulut mengalami *vasokonstriksi* akibat mengulum es batu (*chip*), hal ini menyebabkan obat kemoterapi khususnya 5-fluorouracil kombinasi dengan obat yang lain dapat mengurangi atau memperlambat aliran darah sehingga efek sitotoksik pada daerah rongga mulut dapat diminimalisir.⁷

Kemoterapi *5-fluorouracil* dapat merusak lapisan pada sel epitel basal secara langsung, menyebabkan aktifnya *Reaktif Oksigen Spesies (ROS)*. Kerusakan sel menyebabkan timbulnya peningkatan reaksi radang.¹⁶ hal ini dapat mengaktifkan *Nuclear Faktor Kappa B (NFkB)*. *TNF- λ* yang aktif secara langsung akan mengaktifkan *NFkB*, *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)* dan *sphingomyelinase pathways*.¹⁷ Hal ini dapat memperluas kerusakan sel basal epitel dan jaringan sehingga menimbulkan eritema dan pengecilan epitel. Proses ini biasanya terjadi pada hari ke 4-5 setelah kemoterapi dilakukan.¹⁵ Eritema akan menjadi ulserasi pada rongga mulut pada saat menelan dan mengunyah yang menimbulkan trauma. Fase ulserasi pada tahap terbentuknya mukositis oral akan berlangsung selama minggu ke-2 atau 7-14 hari setelah kemoterapi.⁴

Mukositis oral akan bertambah berat dan parah sewaktu agen obat kemoterapi yang diberikan dalam dosis yang tinggi, usia yang semakin lanjut, jenis kelamin perempuan, jenis obat kemoterapi, jadwal kemoterapi yang berulang (siklus kemoterapi), status nutrisi yang buruk, di tambah lagi dengan kondisi kebersihan mulut yang buruk.¹¹ Menurut penelitian Hasibuan di Texas pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan tumor padat (tumor usus, tumor recti, tumor paru dan lainnya) didapatkan bahwa mukositis oral dapat menyebabkan berkurangnya 2 kali dosis pengobatan kemoterapi. Mukositis oral dapat meningkatkan terjadinya resiko infeksi yang lebih tinggi. Selama pasien menjalani siklus kemoterapi sebanyak (73%).¹⁸

Pada penelitian ini dapat dilihat kelompok intervensi setelah dilakukan *ryotherapy* berjumlah 8 orang (50%) dengan mukositis oral skala ringan. Pada kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan apapun terhadap mukositis oral didapat 3 orang (18,75%) yang mengalami mukositis oral skala sedang, 11 orang (68,75%) dengan mukositis oral skala ringan, dan 2

orang (12,5%) dengan skala normal atau sembuh. Dapat disimpulkan dari dua kelompok penelitian ini, *cryotherapy* lebih banyak yang mengalami penurunan skala mukositis oral (sembuh). Dua kelompok penelitian ini lebih dominan berada pada usia lansia awal (46-55 tahun). Hal ini dapat mempengaruhi proses penurunan skala mukositis oral.

Cryotherapy selain menimbulkan *vasokonstriksi* pada rongga mulut, sensasi dingin dari es *chip* juga dapat menurunkan eksitabilitas akhira saraf bebas sehingga menurunkan kepekaan terhadap rangsang nyeri.^{19,20} Hasil studi Hasibuan didapat bahwa adanya hubungan secara signifikan dengan berkurangnya derajat nyeri terhadap keparahan mukositis oral.¹⁸ Durasi pemberian *cryotherapy* dilakukan 5 menit sebelum kemoterapi, selama kemoterapi dan 5 menit sesudah kemoterapi dengan total waktu 30 menit pemberian sekali sehari. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa, kelompok *Cryotherapy* lebih rendah angka kejadian mukositis oral (45%) dari pada kelompok kontrol.²¹ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Heydari *et al*, didapat bahwa untuk insiden mukositis oral dalam kelompok *cryotherapy* dengan menggunakan skala *patient-judge* oral mukositis lebih rendah dari pada kelompok kontrol dengan nilai $p < 0,05$, artinya adanya hubungan *cryotherapy* dengan mukositis oral pada pasien kanker.¹¹

Cryotherapy merupakan terapi modalitas keperawatan berupa intervensi yang paling mudah diakses, lebih murah, praktis, efisien, hemat biaya, dan dapat mencegah atau menurunkan skala mukositis oral. *Cryotherapy* akan lebih efektif lagi hasilnya jika dilakukan perawatan mulut seperti menggosok gigi. Pada penelitian ini, *oral hygiene* (sikat gigi) terlebih dahulu dilakukan sebelum *cryotherapy* dilaksanakan pada kelompok *cryotherapy*. Menggosok gigi dapat membantu mengurangi pembentukan plak atau karang gigi. Hal ini sesuai dengan hasil studi Hasibuan yang melaporkan bahwa insiden mukositis oral berkurang sebesar 38% terhadap perawatan mulut menggosok gigi).¹⁸ *Cryotherapy* juga dapat menjaga kelembapan mulut dengan meningkatkan asupan cairan peroral dan meningkatkan produksi saliva.⁶

SIMPULAN

Cryotherapy mampu menurunkan skala mukositis oral pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi kombinasi *5-fluorouracil*.

SARAN

Penelitian selanjutnya dapat meneliti *cryotherapy* pada regimen kemoterapi yang lain dengan kanker yang berbeda seperti kanker usus atau kanker serviks.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada responden, Pimpinan dan Staff RSUP Dr.M.Djamil, khususnya ruang kemoterapi dan seluruh pihak yang terlibat dalam memberikan motivasi, bimbingan dan kerjasama dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andinata B. Deteksi dini kanker payudara. Indonesia; 2017 April (diunduh 2 September 2019). Tersedia dari: <http://p2tm.kemkes.go.id>
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes). Hasil utama Riskesdas 2018. Indonesia; 2018 November (diunduh 2 September 2019). Tersedia dari: <http://www.depkes.co.id>
3. Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN). Panduan penatalaksanaan kanker payudara. Jakarta: KPKN; 2017.
4. Sonis ST. Oral mucositis. Edisi ke-1. Tamsin Curtis, editor. UK: Springer Healthcare; 2015. hlm. 39-46.
5. Portas J, Correa D, Queija D, Arantes LMRB, Viana L de S, Carvalho A. Effect of induction chemotherapy on swallowing in head and neck cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(1):91-6.
6. Chang CZ, Hsiang CY, Ho TY, Wu CZ, Hong H, *et al*. Comprehensive assessment of host responses to 5-fluorouracil-induced oral mucositis through transcriptomic analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):1-14.
7. Kadakia KC, Rozell SA, Butala AA, Loprinzi C. Supportive cryotherapy: a review from head to toe. *Bone*. 2014;23(1):1-7.

8. Martin CA, Perez MGS. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):74-80.
9. Hashemil A, Bahrololoumi Z, Khaksar Y, Saffarzadeh N, Neamatzade H, Foroughi E. Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;5(2):106-12.
10. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1015-20.
11. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of Oral Cryotherapy on combination chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *Middle East J Cancer*. 2012;3(2 dan 3):55-64.
12. Eghbali A, Taherkhanchi B, Bagheri B, Sadeghi Sedeh B. Effect of chewing gum on oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a randomized controlled study. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;6(1):9-14.
13. Nawi RIM, Chui PL, Ishak WZ, Chan CMH. Oral cryotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2018;22(5):555-9.
14. Svanberg A, Ohrn K, Birgegård 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. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(6):822-8.
15. Rashad HM, Darwish MM, Khaled WZ. Effect of cryotherapy on the occurrence of stomatitis induced by chemotherapy among children with bone tumors in Egypt. *J Biol Agriculture Healthc*. 2014;4(18):49-58.
16. Wodzinski A. Potential benefits of oral cryotherapy for chemotherapy-induced mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5):462-5.
17. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article. *Iran J Cancer Prev*. 2012;5(4):216-20.
18. Hasibuan C, Lubis B, Rosdiana N, Nafianti S, Siregar OR. Perawatan mulut untuk pencegahan mukositis oral pada penderita kanker anak yang mendapat kemoterapi. *Jurnal Cerminan Dunia Kedokteran*. 2019; 46(6):432-5.
19. Peake JM, Roberts L, Figueiredo V, Egner I, Krog S, Aas S, *et al*. Cryotherapy: are we freezing the benefits of exercise? *Temperature*. 2017; 4 (3): 211-3.
20. Abdo J, Cornell DL, Mittal SK, Agrawal DK. Immunotherapy plus cryotherapy: potential augmented abscopal effect for advanced cancers. *Front Oncol*. 2018;8(MAR):1-16.
21. Katranci N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy a randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2012;16:339-44.