

Böbrek nakli yapılan hastaların immunsupresif ilaç uyumunu arttırmaya yönelik yapılan uygulamaların etkinliği: Sistematik derleme

The effectiveness of interventions to improve immunosuppressive adherence of renal transplantation patients: Systematic review

Naile Akıncı¹, Ayfer Özbaş²

¹Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, naileaksit@gmail.com, 0000-0002-7328-8610

²İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, ayfer@istanbul.edu.tr, 0000-0001-9178-1778

ÖZ

Amaç: Böbrek nakli yapılan hastalarda ilaç uyumunu arttırmaya yönelik uygulamaların etkinliği hakkındaki sistematik literatür incelemesi ile çalışmaların metodolojik kalitesini değerlendirerek ve uygulamaların içeriğini açıklayarak literatürün eleştirel bir değerlendirmesini sağlamaktır. **Gereç ve Yöntem:** Konuyla ilgili olarak 2007-2019 tarihleri arasında dergilerde yayınlanmış 5632 çalışma incelenmiştir. 10 çalışma araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun olduğu için çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm yayınlar çalışma yöntemleri, bulguları açısından sistematize edilerek derlenmiştir. **Bulgular:** 10 çalışma incelenmek üzere araştırma kapsamına alınmıştır. Bu çalışmalardan 6'sı Randomize Kontrollü Çalışma (RKÇ), 2 tanesi Retrospektif, 2'si ise Sistematik İnceleme kapsamındadır. Çalışmalar incelendiğinde deney gruplarına genel olarak bilişsel/egitsel, danışmanlık/davranışsal, psikolojik/duygusal, sosyal ve finansal yaklaşımların kombinasyonları kullanılırken, kontrol grupları standart bakım almıştır. İlaç uyumunu arttırmak için kullanılan yöntemlerin uygulama yollarından, yüz yüze eğitim, telefonla görüşme, ev ziyareti, elektronik hatırlatma, akıllı ilaç şişeleri kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. **Sonuç:** Bu derlemenin bulguları, davranışsal risk faktörlerini hedef alan veya davranışsal, eğitsel ve duygusal uygulamaların kombinasyonunun ilaca uyumun artırılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Hastaların gelişim sürecine katılmaları teşvik edilirse, uygulamanın etkinliği daha da artırılabilir. Ayrıca çoğu çalışmada hasta demografisinin, sağlık bakım ortamlarının, sağlanan genel bakımın ve en önemlisi gerçekleştirilen müdahalelerin içeriği açık bir şekilde tanımlanmadığı ve metodolojik eksiklikler mevcut olduğu belirlenmiştir.

ABSTRACT

Aim: The aim of this systematic literature review on the effectiveness of interventions to increase drug compliance on patients with renal transplantation is to evaluate the methodological quality of studies and to provide a critical evaluation of the literature by explaining the content of the interventions. **Instrument Tools and Method:** In this study, 5632 studies published between 2007-2019 were examined. 10 of these studies were included in the study as they were in compliance with the research inclusion criteria. All publications were collected by being systematized regarding their study methods and findings. **Findings:** 10 studies were included in the study. Six of these studies were included in the Randomized Controlled Study, 2 in the Retrospective and 2 in the Systematic Review. When the studies were examined, combination of cognitive / educational, counseling / behavioral, psychological / emotional, social and financial approaches were used for the experimental groups, while the control groups received standardized care. Some of the methods used to improve drug adherence are such as face to face training, telephone interview, home visit, electronic reminder, smart medicine bottles. **Result:** The findings of this review show that the combination of behavioral, educational and emotional interventions targeting behavioral risk factors is effective in increasing compliance with the drug. If patients are encouraged to participate in the development process, the effectiveness of the intervention can be further increased. It was also determined that patient demography, health care environment, provided common care and most importantly the content of medical intervention was not clearly defined as well as including methodological missing in most of the studies

Anahtar Kelimeler:
İmmunsupresif İlaçlar, İlaç Uyumu, Hemşirelik, Böbrek Nakli.

Key Words:
Immunosuppressive Agents, Medicine Compliance, Nursing, Kidney Transplantation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, naileaksit@gmail.com, 0000-0002-7328-8610.

Gönderme Tarihi/Received Date:
06.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted Date:
29.03.2021

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
01.09.2021

GİRİŞ

Böbrek yetmezliği olan hastaların son döneminde uygulanan tedavi seçeneklerinden biri böbrek naklidir. Son yıllarda immunsupresif tedavi, infeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler ile böbrek nakli, en fazla tercih edilen ve en başarılı tedavi yöntemi haline gelmiştir. Böbrek nakli yapılan hastalarda

yaşanılan en önemli sorunlardan biri, nakil edilen organın (greftin) alıcı tarafından reddidir. Greft kaybının en önemli nedeni ise immunsupresif ilaçlara uyumsuzluk olarak belirlenmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, ilaç uyumu 'bir kişinin davranışının bir sağlık kuruluşunun kabul edilen önerileri ile ne derece örtüştüğü' olarak tanımlanmaktadır (2). Önerilen

dozdan ve ilaç uygulamasının zamanlamasından kaynaklanan küçük sapmalar, kötü sonuç riskini arttırmak için yeterlidir. Zhu ve ark.'nın yaptığı çalışmada gecikmiş akut rejeksiyonların %60'ı ve greft kaybının %30-35'inin immünespresif ilaçlara uyumsuzlukla ilişkili olduğu saptanmıştır (3). Ayrıca ilaç uyumsuzlukları nedeniyle tekrar hastaneye yatma ve rejeksiyonu önlemek için kullanılan pahalı ilaçlar hastanın tedavi maliyetini arttırmaktadır (4). Tüm nakil tipleri arasında böbrek nakli alıcıları, her yıl %35,6 oranla en yüksek uyumsuzluğu gösteren gruptur. Bu sonuçlar böbrek naklinin klinik sonuçlarını iyileştirmek için olası bir yol olarak ilaç uyumunu artırıcı uygulamaların önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte böbrek nakli yapılan hastalarda ilaç uyumunu artırmak için yapılan uygulamaların etkinliğini değerlendirecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. İlaç uyumsuzluğu ilaç bağımlılığı, maliyet, doz karmaşıklığı, tedavi süresi, unutkanlık, diğer öncelikler ve bir dozun atlanması gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (5). En etkili yaklaşımların, kalıcı bir süre boyunca birden fazla risk faktörünü hedef alan çok düzeyli yaklaşımlar olduğu düşünülmektedir. Eğitsel/bilişsel yaklaşımlar, danışmanlık/davranışsal yaklaşımlar, psikolojik/duyuşsal yaklaşımlar, finansal destek, elektronik izleme yoluyla ilaç alımına ilişkin geri bildirim ve taburculuk planının bir parçası olarak kendi kendine ilaç uygulama programı uygulanan yaklaşımlardan bazılarıdır. Bu yaklaşım kombinasyonları hasta, tedavi, sağlık durumu ve sağlık ekibi ile ilişkili uyumsuzluğun risk faktörlerini hedefleyerek, genellikle birlikte uygulanır (6,7). Örneğin, herhangi bir konuda bilgi eksikliği verilen eğitim ile giderilebilir bununla birlikte tek başına, hasta eğitimi, etkili bir uyum artırıcı strateji değildir. Bu konuda literatürde çalışmalar olmasına rağmen, araştırmaların sonuçlarının incelenerek benzerlik ve farklılıkların gösterildiği sistematik inceleme çalışmaları yeterli değildir. Bu bağlamda bu çalışma, çalışmaların metodolojik kalitesini değerlendirerek ve uygulamaların içeriğini açıklayarak literatürün eleştirel bir değerlendirmesini sağlamak ve araştırmacılara somut veri sunmak amacıyla planlanmıştır.

ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ

Bu sistematik derleme, böbrek naklinde ilaç uyumunu iyileştirmek için yapılan uygulamaları kapsayan, 2007-2019 yıllarında dergilerde yayınlanmış ve tam metnine ulaşılan araştırmaları içermektedir. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), kontrollü deneysel çalışmalar, metaanalizler ve sistematik derlemeler araştırma kapsamına alınmıştır. Mektuplar, yorumlar, başyazılar, vaka raporları, yargılamalar ve kişisel iletişim hariç tutulmuştur.

YÖNTEM

Medline, Cochrane Library, Pub Med, CINAHL, Science Direct, ULAKBİM elektronik veri tabanlarında "kidney transplantation", "compliance," "intervention", "nonadherence", "adherence", "noncompliance" sözcüklerinin kombinasyonları kullanılarak yapılan aramada toplam 2377 makaleye ulaşılmıştır. Olası çalışmaların listesi iki bağımsız yorumcu tarafından gözden geçirilmiştir. Sistematik gözden geçirmenin netliğini sağlamak için PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) kontrol listesi rehber olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Değerlendirmeler sonunda araştırma kapsamına alınan 10 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalardan 6 tanesi RKÇ, 2 tanesi retrospektif, 2'si ise sistematik inceleme kapsamındadır. Çalışmalar incelendiğinde deney gruplarına genel olarak bilişsel/eğitsel, danışmanlık/davranışsal, psikolojik/duyuşsal, sosyal ve finansal yaklaşımların kombinasyonları kullanılırken, kontrol grupları standart bakım almıştır. İlaç uyumunu arttırmak için kullanılan yöntemlerin uygulama yollarından, yüz yüze eğitim, telefonla görüşme, ev ziyareti, elektronik hatırlatma, akıllı ilaç şişeleri kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

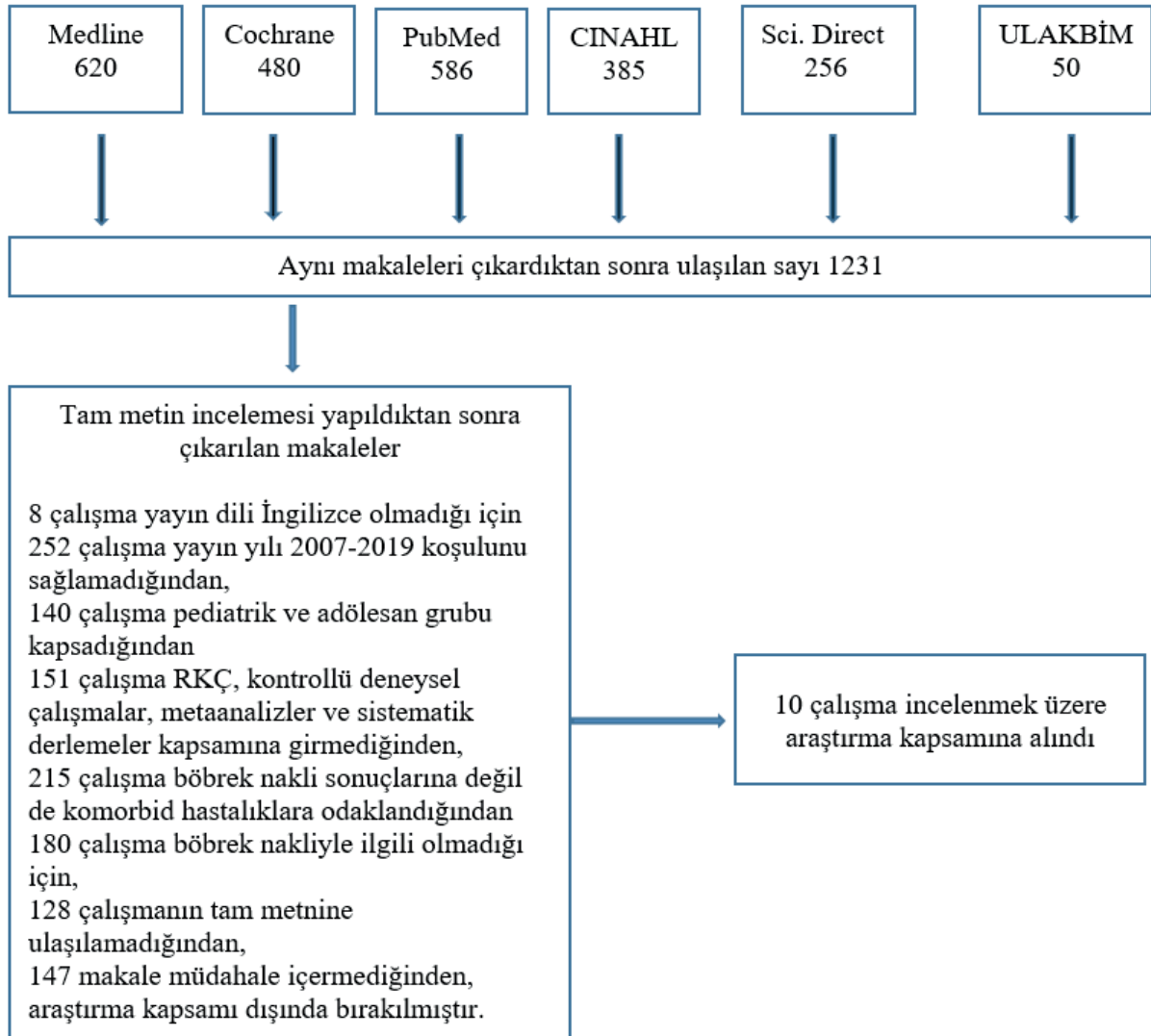
Bu inceleme kapsamına alınan 10 çalışmadan (Tablo 1) elde edilen bulgulara genel olarak bakıldığında;

-Davranışsal risk faktörlerini hedef alan uygulamaların ve davranışsal, eğitsel ve duyuşsal yaklaşımların kombinasyonlarının birlikte uygulanmasının immünespresif ilaçlara uyumun artırılmasında etkili olduğu belirlenmiştir.

-Elektronik izleme geribildirim ve bilişsel eğitim gibi yaklaşımlar, uyumu geliştirmede yarar sağlamıştır. Diğer yaklaşımlar, çok bileşenli olup kişiselleştirilmiş bakım planlaması, eğitim, psikososyal destek, karar yardımcıları ve kendi kendini izleme araçlarını dahil etmeyi içerebilir.

-Çok boyutlu uyum girişimleri uygulandığında immünespresif ilaçlara uyum oranları büyük ölçüde artarken, hemşire ve finansal yardım programlarından bir defaya mahsus geri bildirimler çok az gelişme göstermiştir. Hastaların gelişim sürecine katılmaları teşvik edilirse, yaklaşımların etkinliği daha da artırılabilir.

- Hastaya özel yaklaşımların çoğunun en önemli dezavantajı, bir eczacının veya hemşirenin katılımıdır ki bu da zaman alıcı ve maliyetlidir. Bununla birlikte, bu işgücü maliyeti, ilaçlara uyulmaması sonucu ortaya çıkan sağlık giderlerinin azaltılmasıyla dengelenebilir. Buna ek



Şekil 1. İşlem basamakları

olarak, gelecekteki uyumu artırıcı müdahaleler, hastanın günlük bakımından sorumlu olmayan hemşirelik dışı bir profesyonel tarafından sağlanan destekleyici, maliyet etkin ve çok boyutlu müdahaleye odaklanabilir. Böbrek alıcılarının da immunsupresif ilaçlara uyumu arttırmak için bir yaklaşımın tasarımında aktif olarak yer almaları teşvik edilmelidir.

-Elektronik monitörizasyon, yüksek uyumluluk ile ilişkilidir ve ayrıca daha düşük bir red oranına işaret etmektedir. Sağlayıcı bildiri ve kişiye özel hatırlatmalar, hastaların daha iyi ilaç uyumu sağlamasına yardımcı olma konusunda umut verici görünmektedir, ancak bu stratejiler klinik sonuçlardaki farklılıkları saptamak için yapılan çalışmalarda değerlendirmeyi gerektirir.

TARTIŞMA

Son yıllarda immunsupresif ilaçlar ve geliştirilmiş cerrahi teknikler, böbrek naklinde greft sağkalımını arttırmıştır (9,16). Uzun dönem sonuçlarda iyileşme olmamasının en önemli nedeni, immunsupresif tedaviye uyumsuzluktur. İmmunsupresif ilaç uyumsuzluğu erişkin böbrek nakillerinde en yaygın fakat önlenbilir nedenlerin başında gelmektedir (3,17,18). Bu nedenle uyum artırıcı uygulamalar ile greft kaybına neden olabilen ilaç uyumsuzluğu en aza indirgenmeye çalışılmaktadır (18 ,19,20).

Araştırmaya dahil edilen çalışmalar incelendiğinde immunsupresif ilaç uyumunu arttırmak amaçlı hastalara 6 araştırmada eğitim ve danışmanlık verilmiştir (Tablo 1) (2,8,10,11,12,15,21). Eğitim ve danışmanlık

Tablo 1. İncelemeye dahil edilen araştırmaların özellikleri

İlk Yazar Yılı	Araştırma Tipi	Örneklem	Uygulama Çeşidi	Ölçüm ve Zamanlama	Uyumu Tanımlama
De Geest 2006 (8)	RKÇ	D: 6 K: 12	D: Bir ev ziyareti (Eğitimsel, davranışsal ve sosyal destek) üç telefon görüşmesi dokuz aylık bir süre boyunca (üç aylık müdahale, altı aylık takip süresi)	Elektronik monitörizasyon	İlk üç ayda uyumsuzlukta belirgin bir düşüşe neden olmuştur (p < 0.06). 3 ay sonra ise uyumsuzlukta en büyük düşüşü göstermiştir ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdır (p = 0.31). Daha sonra uyumsuzluk her iki grupta da kademele olarak artmış, altı aylık takip sonunda (yani dokuz ayda) karşılaştırılabilir seviyelere ulaşmıştır.
De Bleser 2009 (2)	Sistematik İnceleme	12 araştırma (5 RKÇ, 3 Yarı Deney, 4 Kontrolsüz)	K: Standart eğitim Uygulamalar, eğitimsel / bilişsel bir boyuta, danışmanlık / davranışsal boyuta veya psikolojik / davranışsal boyuta sahip olarak kategorize edilmiştir; Çoğu çalışmada kombine bir yaklaşım kullanılmıştır ve boyutların en az ikisine odaklanmıştır.		12 çalışmanın beşi, uygulama ile en az bir ilaç uyum sağlamıştır bu da istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olarak bildirilmiştir. Sağlık hizmet sağlayıcısına, ortamına ya da sisteme düzeyine müdahale eden sekiz çalışma, uyumluluğun sınırlı olduğunu gösteren bazı çalışmaları tutarsız sonuçlara sahiptir. Tek bir uygulamanın ilaç uyumu arttırmada etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.
Russel 2011 (9)	RKÇ	D:8 K:7	D: Sürekli kendini geliştirme uygulaması (kişinin yaşam rutinlerini, önemli insanları ve ilacı almak için olası çözümleri belirleyen katılımcı ve klinik hemşire uzmanını içeren yaklaşım) K: Dikkat kontrol yöntemi	Elektronik monitörizasyon (6 ay boyunca her ay)	Sürekli kendini geliştirme uygulama grubu (n = 8) için ortalama ilaç uyum skoru, dikkat kontrol grubunun (n = 5) ortalama ilaç uyum skorumdan (p = 0.03) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sürekli kendini geliştirme müdahalesi etki büyüklüğü (Cohen'in d) 1.4'ten büyük bulunmuştur. Katılımcının müdahaleye yönelik algıları son derece elverişli olarak saptanmıştır.
Hlubocky 2012 (10)	Retrospektif Gözlemsel Çalışma	D: 188 K: 217	Davranışsal, duygusal ve finansal yönden destek sağlanmıştır.	Nakilden sonraki 90 gün içinde hastaneye yatış oranları, nakilden sonra hastanede kalış süresi, hasta ifadeleri	Hastaların geri kabul oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur K: 85 (217 hastanın) D: 78 (188 hastanın) Hastane yatış süresinde olduğu gibi: C: 4.5 ± 1.9 gün
Chisholm 2013 (11)	RKÇ	D: 76 K: 74	D: Eczacı ve deney grubu arasında kontrat imzalanmıştır. Deney grubu standart eczane bakımı (aylık ilaçların doldurulmasına yönelik posta, telefon hatırlatıcıları, uyum odaklı eğitim broşüründen oluşan bir paket ve bir ilaç kutusu) almıştır. Bunu Haber ve Rhodes tarafından formatı belirlenen (hedef belirleme, motivasyon, sosyal destek, bellek teknikleri ve problem çözüme ve araştırmacı tarafından eklenen uyumsuzluğun sonuçları) uyum kontratı takip etmiştir. 3 ayda bir hasta ile müzakere yapılmış ve 1 yıl sonunda kontrat feshedilmiştir.	Elektronik monitörizasyon ve ilaç kayıtları 3.,6.,9.,12. aylarda.	İ: 4.6 ± 4.6 gün Deney grubunun (n = 76), çalışma dönemi boyunca kontrol grubundan (n = 74) daha yüksek bir uyuma sahip olduğu bulunmuştur (p < 0.01). Deney grubunun % 76.1'i kontrol grubunun % 42.7'si ile karşılaştırıldığında, 1 yıllık çalışma döneminde (RR = 1.785; % 95 CI: 1.314, 2.425) hastaneye yatırılmamış ve bu da maliyet tasarrufu sağlamıştır.

K: Standart eczane eğitimi

Tablo 1. İncelemeye dahil edilen araştırmaların özellikleri (Devamı)

İlk Yazar Yılı	Araştırma Tipi	Örneklem	Uygulama Çeşidi	Ölçüm ve Zamanlama	Uyumu Tanımlama
Tschida 2013(12)	Retrospektif	D: 519 K: 519	D: Eğitim (nakil ve komorbid hastalık durumları, yan etki durumları, nakil ilaçları ve ilaca uyumun önemi), kapsamlı eğitim materyalleri ve klinik tedavi konsültasyonu (nakil farmakolojisi bakımı konusunda eğitilmiş uzman klinisyenle görüşme) İlk 3 ay boyunca aylık olarak daha sonra 3 ayda bir. K: Standart eğitim	İlaç bulundurma oranı	İlaç uyum oranı uygulama grubunda (0.87'ye karşılık 0.83; P<0.0001'den düşük) daha yüksek bulunmuştur.
Jack Lee Low 2015 (13)	Sistemantik İnceleme	12 çalışma	Uygulamaların hedeflediği alanları ortaya çıkarmak için bir sentez yapılmıştır: (i) eğitimsel / bilişsel, (ii) danışmanlık / davranışsal, (iii) psikolojik / duyuşsal ve (iv) maddi destek.		Çok boyutlu uyum girişimleri uygulandığında ilaca bağlılık oranları büyük ölçüde artmışken, hemşire ve finansal yardım programlarından bir defaya mahsus geri bildirimler çok az gelişme göstermiştir. Davranışsal risk faktörlerini hedef alan bir uygulama veya davranışsal, eğitsel ve duyuşsal değişimlerin bir kombinasyonunun ilaca uyumlu kalmanın artırılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Hastalar gelişim sürecine katılmaları teşvik edilirse, bir müdahalenin etkinliği daha da artırılabilir.
Garcia 2015 (21)	RKÇ	Deney (D):55 Kontrol (K):56	D: Eğitim/Danışmanlık Ameliyat sonrası ek 10 seans / 30 dak. K: Standart Eğitim	3.ay ITAS ilaç uyum ölçüğü 3.,6.,12. aylarda renal fonksiyon ve grefti değerlendirme	Uyumsuzluk oranları kontrol ve tedavi gruplarında sırasıyla % 46.4 ve % 14.5 (p = 0.001)'dir. Çok değişkenli analiz, kontrol grubunda, 5.84 kat (CI 1.8-18.8, p = 0.003) daha yüksek uyumsuzluk riski olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında böbrek fonksiyonu ve rejeksiyon oranları arasında fark bulunmamıştır.
Henriksson 2016 (14)	RKÇ	D:40 K:40	D: Elektronik hatırlatma	Elektronik monitörizasyon, kreatinin değeri (Hastanın aldığı ilaçlar saati ve tarihiyle web tabanlı bir uygulama ile izlendi). Hastalar 1 yıl boyunca ayakta muayeneleri, acil yatışlar, böbrek biyopsileri, rejeksiyon epizodları, böbrek fonksiyonları ve ilaçların kan konsantrasyonları açısından izlenmiştir.	Müdahale grubundaki uyum % 97,8 bulunmuştur (Kontrol grubu değerlendirilmemiştir). Biyopsi ile doğrulanmış rejeksiyon kontroller arasında üç kat daha yaygın (13 hastaya karşı 4; P = 0.054, anlamlı değil) olduğu tespit edilmiştir. Müdahale grubunda ortalama P-kreatinin düzeyi kontrol grubundan biraz daha düşük (131'e karşı 150 mol / L, anlamlı değil), oysa ortalama takrolimus benzer (7,32'ye karşılık 7.22 ng / mL, anlamlı değil) bulunmuştur.

hizmetleri nakil farmakolojisi bakımı konusunda eğitilmiş uzman klinisyenler, eczacılar ya da hemşireler tarafından telefon, yüz yüze görüşme, ev ziyaretleri, eğitim broşürleri ve kitapçıkları yoluyla verilmiştir. Genel olarak eğitim, nakil ve komorbid hastalık durumları, nakil ilaçları, dikkat edilecek hususlar, yan etkiler ve ilaca uyumun önemi gibi konuları içerecek türde oluşturulmuştur. Eğitim ve danışmanlık sonrası uyumsuzluk oranının azaldığı bunun yanında böbrek fonksiyonu ve rejeksiyon oranları arasında fark görülmediği belirlenmiştir. Araştırmaya dahil edilen 4 çalışmada eğitim ve danışmanlık hizmetiyle birlikte, risk faktörlerine yönelik müdahale oluşturma, telefon ve mail ile hatırlatma, bilişsel yöntemler (bellek teknikleri, problem çözme v.b), sosyal destek ve motivasyon tekniklerinin kullanılmasının hastalardaki ilaç uyumundaki oranı arttırdığı belirlenmiştir (Tablo 1) (8,9,11,14). Çok boyutlu uyum müdahalelerinin her ne kadar finansal yükü arttırdığı düşünülse de ilaç uyumsuzluğuna bağlı sorunlar nedeniyle ortaya çıkacak sağlık giderlerinin azalmasıyla denge sağlanmaktadır. Gokoel ve ark.'nın yaptığı çalışmada da uyum müdahalelerinin kombinasyonunun ilaç uyumunun arttırılmasında daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (22). Böbrek alıcılarının da ilaca uyumu arttırmak için bir uygulamanın tasarımında aktif olarak yer almaları teşvik edilmelidir.

Araştırmadaki 1 çalışmada immunsupresif ilaç uyumunu arttırmaya yönelik hastalara sürekli kendini geliştirme programı uygulanmıştır. Bu programın içeriğini (katılımcı ve klinik hemşireyi kapsayan) kişinin yaşam rutinleri, alışkanlıkları, bağımlılık durumu, sosyal destek faktörleri, ilaç almaya engel durumları, nedenleri ve olası çözümleri oluşturmaktadır. 6 ay boyunca her ay elektronik monitörizasyonla takip edilen hastaların uyumu kontrol grubuna göre

anlamli derecede fazla bulunmuştur (Tablo 1) (9). Burdan yola çıkarak böbrek nakillerinin sonuçlarının, böbrek alıcısının karmaşık ve devam eden bir öz-yönetim rejimine uyma yeteneğinden önemli ölçüde etkilendiğini söyleyebiliriz. Ayrıca kendi kendine gelişim programı, hastaların ilaç uyumuna uygun olmayan davranışları hakkındaki farkındalıklarını arttırmakla birlikte sağlık uzmanlarının hastaların performansını izlemelerini de sağlar. Bu sayede bir hastanın ilaç rejimini takip etmede zorluk yaşadığı tespit edilirse, ilaç alımını iyileştirmek için erken müdahaleler uygulanabilir.

İlaç uyumunu arttırma yöntemlerinden biri olan elektronik hatırlatma araştırma kapsamında 1 çalışmada kullanılmıştır. İlaç almak için öngörülen zamanda, elektronik ilaç hatırlatıcısı görsel ve sesli sinyaller verecek şekilde ayarlanmıştır. Hasta ilaçlarını almadıysa, sesli sinyal 120 dakika boyunca artan sıklıkta tekrarlanmıştır.

Bundan sonra (ya da ilaç alındıktan sonra), EMD web tabanlı yazılıma bir SMS göndererek hasta uyumu hakkında bilgi vermiştir. Müdahale grubundaki uyum % 97,8 bulunmuştur (Tablo 1) (14). Araştırma kapsamına alınan diğer bir çalışmada ise kablosuz internetli akıllı ilaç kutuları kullanılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılarak bir gruba kablosuz akıllı ilaç kutuları (çıkarıldığında bir zaman damgası gönderen, kapaklı bir kit olarak sunulan, standart hap kutularıdır. Bu bilgiyi hücresel ağ yoluyla şişenin üreticisine ve sağlık platformuna iletir) ve hatırlatıcılar uygulanmıştır. 2. gruba hatırlatıcılara ek haftada bir uyum özeti ile kaydedilmiş mesajlara veya e-postalara sahip metinler veya telefon görüşmeleri de dahil olmak üzere uyarıcılar verilmiştir. İlaç kutusunun ölçülen uyum yüzdesi her 2 haftada bir hesaplanmıştır. Eğer uyum < % 90'a düşüyse, çalışma koordinatörü, katılımcıya ilaç şişesi arızası olduğuna dair kanıt olup olmadığını araştırmak için telefon etmiştir. Çalışma koordinatörü, katılımcının nakil nefrologuna ve koordinatörüne, uygun olmayan uyum, aramanın özeti ve endişeleri ile ilgili elektronik tıbbi kayıt bir not girmiştir. Kontrol grubunda ise sadece kablosuz ilaç şişesi kullanılmıştır. Ortalama uyum gruplarda % 78, % 88 ve % 55, (her bir uygulamanın karşılaştırılması için P < 0.001) bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama Takrolimus düzeyleri açısından anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo 1) (15). Ahram ve ark.'nın (2019) yaptığı benzer bir çalışmada da ilaç uyumunu mobil ilaç yönetim sistemi olarak adlandırılan bir aplikasyonla arttırmaya çalışmışlar fakat deney ve kontrol grubu arasında ilaç uyumu açısından anlamlı bir fark görmemişlerdir (23). Kapsamlı elektronik ilaç hatırlatıcıların maliyetinin yüksek olması, takibi için çalışacak eleman sayısı, hizmetiçi eğitim ve sarf malzemesi ihtiyacının ortaya çıkması finansal artışa neden olmakta bu da geniş çaplı uygulama için engelleyici olmaktadır (24).

SONUÇ

Yapılan çalışmaları genel olarak değerlendirdiğimizde böbrek nakli olan hastalarda immünoşupresif tedaviye uyum için yapılan çok boyutlu uygulamaların, tedaviye uyumu önemli ölçüde arttırdığını söyleyebiliriz. İlaç rejimlerine uyumsuzluk iyi bilinen ancak yetersiz yönetilen bir problemdir. Hangi tür müdahalelerin daha etkili olduğu ve bu müdahalelerin klinik sonuçlara etkisini daha iyi anlamak için var olan çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle ilave çalışmalar gereklidir. Çoğu çalışmada hasta demografisinin, sağlık bakım ortamlarının, sağlanan genel bakımın ve en önemlisi gerçekleştirilen müdahalelerin içeriği açık bir şekilde tanımlanmadığı ve metodolojik eksiklikler olduğu belirlenmiştir. Bu durum, gelecekteki araştırmacıların geçmiş araştırmalarda incelenen stratejileri benimsemelerini, yeniden

üretmelerini ve iyileştirmelerini zorlaştırmaktadır. Uyumu güçlendirici uygulamalarla ilgili gelecekteki araştırmalar, uyumsuzluğun çok yönlü yapısını ele almalı ve daha iyi çalışma yöntemleri kullanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Taber, J.D., Fleming, N.J, Fominaya, E.C, Gebregziabher, M., Hunt, J.K, Srivinas, R.T., Egede, L.H (2017). The impact of health care appointment nonadherence on graft outcomes in kidney transplantation. *American Journal of Nephrology*, 45, 91-98.
2. Blaseer, D.L., Matteson, M., Dobbels, F., Russel, C., Geest, D.S. (2009). Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transplant International*, 22(8), 780-797.
3. Zhu, Y., Zhou, Y., Zhang, L., Zhang, J., Lin, J. (2017). Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Investigative Medicine*, 65(7), 1049-1056.
4. Demonceau, J., Ruppert, T., Kristanto, P., Hughes, D.A., Fargher, E., Kardas, P.K. (2013). Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Drugs*, 73(6), 545-562.
5. Gorevski, E., Succop, P., Sachdeva, J., Cavanaugh, T.M., Volek, P., Heaton, P., Boone J.E.M. (2013). Is there an association between immunosuppressant therapy medication adherence and depression, quality of life and personality traits in the kidney and liver transplant population. *Patient Preference and Adherence*, 7, 301-307.
6. Mathes, T., Edmund, G., Neugebauer, A.M., ve Pieper, D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. (2017), *Systematic Reviews*, 6(1), 236.
7. Dobbels, F., Ruppert, T., De Geest, S., Decorte A., Fine, R.N. (2010). Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplantation*, 4, 603-613.
8. De Geest, S., Schafer-Keller, P.M., Denhaerynck, K., Thannberger, N., Köfer, S., Bock, A., Steiger J. (2006). Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): A pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimen. *Clinical Transplant*, 20(3), 359-368.
9. Russell, C., Conn, V., Ashbaugh, C., Madsen, R., Wakefield, M., Webb, A., Peace L. (2011). Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clinical Transplant*, 25(6), 864-87.
10. Hlubocky, J.M., Stuckey, L.J., Schuman, A., Stevens, J.G. (2012). Evaluation of a transplantation specialty pharmacy program. *American Journal of Health System Pharmacy*, 69(4), 340-347.
11. Chisholm-Burns, M.A., Spivey, C.A., Zivin, G.J., Lee, J.K., Sredzinski, E., Tolley EA. (2013). Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplant*, 2364-2373.
12. Tschida, S., Aslam, S., Khan, T.T., Khan, T.T., Sahl, B., Shrank, W.H., Lal, L.S. (2013). Managing specialty medication services through a specialty pharmacy program: the case of oral renal transplant immunosuppressant medications. *The Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 19(1):26-41.
13. Low, J.L., Williams, A., Manias, E., Crawford, K. (2015). Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(5), 752-761.
14. Henriksson, J., Tyden, G., Höjder, J., Wadström, J. (2016). Prospective randomized trial on the effect of using an electronic monitoring drug dispensing device to improve adherence and compliance. *Transplantation*, 100(1), 203-9.
15. Reese, P.P., Bloom, R.D., Trofe-Clark, J., Mussel, A., Leidy, D., Levsky, S., Volpp K. (2017). Automated reminders and physician notification to promote immunosuppression adherence among kidney transplant recipients: randomized trial, 69(3), 400-409.
16. Dew, M.A., Dimartini, A.F., De Vito Dabbs, A., Myaskovsky, L., Steel, J., Unruh, M., Greenhouse J.B. (2007). Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*, 83(7), 858.
17. Checchi, K.D., Huybrechts, K.F., Avorn, J., Kesselheim, A.S. (2014). Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*, 312(12), 1237-1247.
18. Hlubocky, J. M., Stuckey, L.J., Schuman, A., Stevens, JGen. (2012). Evaluation of a transplantation specialty pharmacy program. *American Journal of Health System Pharmacy*, 69(4), 340-347. 2012, 69(4), 340-347.
19. Williams, A.F., Manias, E., Gaskin, C.J., Crawford, K. (2014). Medicine non-adherence in kidney transplantation. *Journal of Renal Care*, 40(2), 107-116.
20. Tokalak, I. (2004). Transplantasyon koordinatörünün görev tanımı: Organ bagisi ve transplantasyondaki yeri. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanik*, 15(1), 1-6.
21. Garcia, M. F., Bravin, A. M., Garcia, P. D., Contti, M. M., Nga, H. S., Takase, H. M., et.al. (2015). Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *International Urology and Nephrology*. 47(11), 1899-905.
22. Gokoel, S.R.M., Handoko, K.B.G., Zwart, T.C., Paul, J.M., Moes, D.J.A.R., Fijter, J.W. (2020). Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplant Review*, 34(1): <https://doi.org/10.1016/j.trre.2019.100511>.
23. Ahram Han, A., Min, S.I., Ahn, S., Min, S.Y., Hong, H., Nayoung, Han., et.al. (2019). Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 14(11): e0224595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224595>.
24. Gustavsen, M.T., Midtvedt, K., Lonning, K., Jacobsen, T., DeGeest S., Andersen, M.H. (2019). Evaluation of tools for annual capture of adherence to immunosuppressive medications after renal transplantation – a single centre open prospective trial *Transplant International*, 32: 614-625. <https://doi.org/10.1111/tri.13412>