

간이식 환자의 면역억제제 복용이행 관련 중재에 관한 체계적 문헌고찰

김소희¹ · 이영주¹ · 이선영² · 추상희³

¹연세대학교 대학원, ²세브란스병원, ³연세대학교 간호대학·김모임간호학연구소

Current Interventions to Improve Adherence to Immunosuppressants in Liver Transplant Recipients: a Systematic Review

So Hee Kim¹, Young Joo Lee¹, Sun Young Lee², Sang Hui Chu³

¹The Graduate School of Yonsei University, Seoul; ²Severance Hospital, Seoul; ³College of Nursing · Mo-Im Kim Nursing Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: Adherence to immunosuppressants is the key to prevent organ rejection in organ transplant recipients. The purpose of this study was to investigate current interventions to improve adherence to immunosuppressants in liver transplant recipients. **Methods:** A systemic literature search was done using PubMed, Embase, Cochrane Library, CINAHL and four Korean databases to identify experimental studies reported in English or Korean up to and including 2015. We identified eight intervention studies on the adherence to immunosuppressants in liver transplant recipients independently reviewed by two reviewers. The quality and risk of bias of the selected studies were assessed. **Results:** Education, conversion of regimen, and text messaging were identified as intervention techniques to improve adherence. We found positive results in three out of four studies implementing educational strategies, but the results were not sufficient to draw a definite conclusion. Conversion from a twice-daily tacrolimus-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formula was used in three adult-only studies and its effectiveness was confirmed. One study showed that improved adherence and outcomes were effected by using text messaging with pediatric patients. **Conclusion:** Future research is needed to facilitate interventions to improve adherence to immunosuppressants in various ages of patients including pediatric/adolescent liver transplant recipients.

Key Words: Liver transplant recipients; Immunosuppressant; Adherence; Systematic review

국문주요어: 간이식 환자, 면역억제제, 복용이행, 체계적 문헌고찰

서 론

1. 연구의 필요성

장기 이식 후 발생하는 거부반응은 조직변화 기전에 따라 초급성, 급성, 만성 거부반응으로 분류한다. 이식 후 3-6개월 안에 발생

하는 급성 거부반응은 이식 장기의 항원을 수혜자의 면역세포가 인지하고 공격함으로써 발생하는 거부반응으로 면역억제제를 사용하여 예방하거나 치료한다. Calcineurin 억제제인 Tacrolimus를 기반한 면역억제요법이 도입되면서, 급성 거부반응은 유의하게 감소하여, 이식 환자와 이식편의 1년 이내 단기 생존률은 95-100%로 향

Corresponding author: Sang Hui Chu

College of Nursing, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-3257 Fax: +82-2-393-5440 E-mail: shchu@yuhs.ac

* 본 연구는 2011년도 연세대학교 간호대학으로부터 연구비 지원을 받아 시행하였음 (과제번호 6-2011-0136).

* This study was supported by the research fund of Yonsei University College of Nursing (6-2011-0136).

Received: January 28, 2016 Revised: February 14, 2016 Accepted: February 15, 2016

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.

상되었다. 그러나 사망, 장기 재이식의 주요 요인인 후기 급성 또는 만성 거부반응으로 인한 이식편의 소실은 여전히 해결해야 할 문제로, 후기 급성 거부반응의 약 50%, 이식편 소실의 약 15%의 원인은 면역억제제 복용 불이행으로 알려져 있다[1-3]. 거부반응 시, 신장이식의 경우 혈중 크레아티닌 수치가 상승, 소변량 감소, 부종이나 혈압 조절이상과 같은 증상을 보이며, 간이식의 경우 혈중 간기능 수치 상승, 발열, 피로, 식욕부진, 복통뿐 아니라 복수와 같은 심각한 증상으로 나타날 수 있다[4]. 그러나 간이식이 실패한 경우 혈액이나 복막투석이 가능한 신장이식과 달리 재이식만이 유일한 치료 방법이다.

간이식은 지난 5년간(2010-2014년) 우리나라에서 6,014건이 이루어져 신장이식 다음으로 높은 빈도를 차지하고 있다. 19세 이하 장기이식 환자의 43%가 간이식 환자로 신장이식을 포함한 타장기 이식과 비교해 소아/청소년 이식 환자 수가 가장 많다[5]. 면역억제제 복용이행이 중요함에도 불구하고, 면역억제제 복용 불이행 환자는 20-50%까지 보고되고 있다. 특히, 12-21세의 청소년기 간이식 환자를 대상으로 한 연구에서는 약물복용 불이행률이 38.1%로 청소년기 이식환자에서 약물복용 불이행률이 높은 것으로 알려져 있다 [6,7]. 청소년기 면역억제제 복용이행 정도는 성인이 된 이후 면역억제제 복용이행 행동 및 그 결과에도 계속해서 영향을 미치므로, 최근 소아/청소년 간이식 환자를 효과적으로 성인 중심의 돌봄으로 전환하는 데에 대한 관심이 증가하고 있다[8].

장기이식 환자를 대상으로 면역억제제 복용이행 향상을 위한 중재에 대해 체계적 문헌고찰을 수행한 문헌을 살펴보면, Low 등[9]의 연구는 성인 신장이식 환자를 대상으로 2013년 11월까지 발표된 문헌을 검색해 12편의 문헌을 분석하였다. 반면, De Bleser 등[10]의 연구는 전체 장기이식 환자를 대상으로 2008년 8월까지 문헌을 검색해 신장이식 환자 대상 7편, 간이식 환자 대상 3편, 심장이식 환자 대상 1편, 심장 또는 폐이식 환자 대상 1편을 포함한 총 12편의 문헌을 분석하였다. 두 연구 모두 선택 문헌의 분석을 McLeroy 등[11]의 생태학적 모델(Ecologic model)에 따라 중재방법을 1) 메일, 전화 등을 이용한 교육/인지적 중재, 2) 적절한 약물복용 행동을 강화하기 위한 상담/행동학적 중재, 3) 환자를 위한 사회적 또는 연구팀의 반복적 지지, 4) 개인 또는 조직적 단위의 재정적 지지의 네 영역으로 나누어 분석하였는데, 연구 결과 모두 1회성 피드백이나 재정적 지원 프로그램과 같은 단독 중재는 약물복용이행 향상에 좋은 결과를 보이지 않았으나, 팀 접근으로 행동학적, 교육적, 정신적인 지지를 조합한 다차원적인 중재는 복용이행을 향상시키거나, 장기적 관점에서 효과가 있을 수 있다는 결론이었다. 그러나 두 편의 연구 모두 성인 신장이식 환자를 주 대상으로 한 중재 연구를 분석하거나

[9,10], 소아 환자를 일부 포함하나, 약물복용 행동을 향상시킬 수 있는 발달단계에 따른 차별화된 중재전략을 제시하지 못한 한계점을 가지고 있다[10].

따라서, 본 연구에서는 성인뿐 아니라 소아 또는 청소년 간이식 환자를 대상으로 면역억제제 복용이행 증진을 위한 중재를 시행한 문헌을 체계적 문헌고찰 방법을 이용해 분석하여, 간이식 환자를 대상으로 간호중재 시 소아부터 성인까지 발달단계에 따라 차별화하여 활용할 수 있는 약물복용이행 전략의 자료를 제시하고자 하였다.

2. 연구 목적

본 연구는 간이식 환자를 대상으로 면역억제제 복용이행 증진을 위해 시행된 중재방법의 효과를 연구한 문헌을 체계적인 방법으로 검색하고 분석해 향후 간이식 환자를 위한 간호중재 계획수립 시 참고자료를 제시하기 위해 수행되었다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 간이식 환자를 대상으로 면역억제제 복용이행 증진 연구의 현황 및 실시된 중재방법과 그 효과를 분석하기 위한 체계적 문헌고찰 연구이다.

2. 연구 대상

본 연구는 간이식 환자를 대상으로 면역억제제 복용이행을 촉진하기 위한 중재를 적용하고, 그 효과를 분석한 국내외 연구논문 가운데 연구자의 선정 기준에 의해 최종 확정된 총 8편의 연구논문을 대상으로 하였다.

3. 자료 수집

1) 문헌 검색

본 연구의 검색대상 데이터베이스는 국외는 Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library), CINAHL이며, 국내는 대한의학학술지편집인협회(KoreaMed), 한국교육학술정보원(Riss4u), 의학논문데이터베이스(KMbase), 학술데이터베이스(KISS)이다. 문헌 검색 시 검색기간이나 연구유형에 제한을 두지 않았으며, 국외문헌은 2015년 2월, 국내문헌은 2015년 5월에 검색을 실시하였다.

검색어는 국내문헌은 '간이식' 또는 'liver transplantation'으로 검색하였고, 국외문헌은 1차 간략 검색을 통해 검색어를 조사하고, 이

검색어와 함께 검색대상 데이터베이스의 관련 주제어(Medical Subject Heading, MeSH) 및 유사어를 찾아 데이터베이스별 특성에 맞게 조합해 관련 문헌이 검색에서 빠지지 않도록 하였다.

검색형태는 주요 검색어인 'liver transplantation', 'immunosuppression', 'adherence', 'compliance'로 'AND'나 'OR' 연산자와 절단연산자(truncation operator)를 이용해 '{(liver transplant*) OR (liver graft)} AND (immunosuppress*) AND {(adherence or compliance)}'와 같이 검색하였다.

2) 자료 수집과 선별

검색된 국외문헌의 발표년도는 데이터베이스별로 차이가 있으나 1969-2015년이었으며 문헌 수는 PubMed가 1,069편, Embase가 1,179편, Cochrane Library가 274편, CINAHL이 64편으로 전체 문헌 수는 2,857편이었다. 중복문헌을 배제한 문헌 수는 2,153편으로 연구계획에서 정한 문헌 선택 및 배제 기준에 따라 최종 선택문헌을 정하였다. 중복문헌을 제거한 후 두 사람의 연구자가 독립적으로 문헌선택 기준에 따라 각각 검색된 문헌의 제목을 읽고 문헌을 선택해 비교 후 1차 선택문헌을 정했다. 1차 선택된 문헌은 222편이었고, 이후 초록과 전문을 읽고 최종 선택된 문헌은 8편이었다(Figure 1).

국내문헌은 KoreaMed에서 검색된 문헌이 785편, Riss4u가 969편, KMbase가 517편, KISS가 689편이었으나, 제목과 초록 수준에서 먼

역억제제 복용이행 증진을 위한 중재 시행 후 효과를 측정한 연구는 한 편도 검색되지 않았다.

(1) 선정기준

본 체계적 문헌고찰의 선정기준은 간이식 환자를 대상으로 약물복용이행 증진을 위해 중재를 시행한 유사실험연구 및 무작위임상시험연구로서 한국어나 영어로 출판된 연구이며, 소아나 청소년 또는 성인 간이식 환자를 포함한 연구이다.

(2) 제외기준

본 체계적 문헌고찰에서 원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 연구, 학술지에 공식적으로 게재되지 않은 연구, 사례분석연구, 종설연구, 질적연구는 배제하였다.

4. 자료 분석

본 연구의 자료 분석은 최종 고찰에 포함된 총 8편의 논문의 특성을 분석하였는데, 연구대상을 소아/청소년과 성인 간이식 환자로 구분한 후 각각의 문헌에 대해 연구설계, 연구대상, 중재를 추출하였다. 연구설계는 연구유형, 연구국가, 연구기간, 연구 기관수를 포함하며, 중재 효과평가를 위해 선정된 결과변수와 그 결과 및 측정 도구를 추출하여 분석하였다.

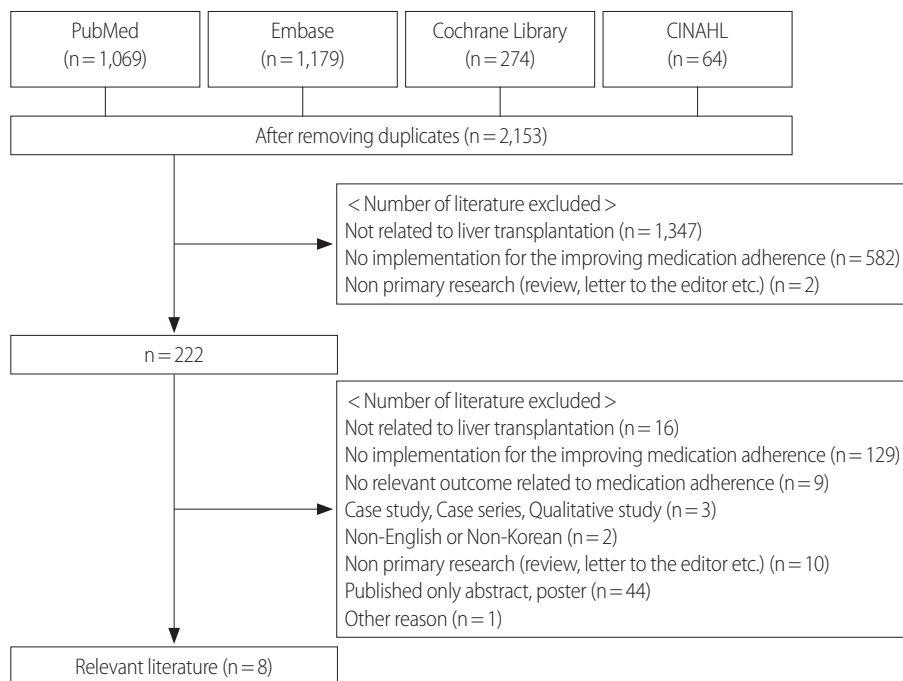


Figure 1. Flow chart providing an overview of the study selection process (oversea database).

5. 문헌의 질 평가

선택문헌에 대한 질 평가는 무작위 배정 연구의 경우는 코크란의 Risk of Bias (RoB), 비무작위 연구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS) [12]를 이용하였다. 두 명의 연구자가 각각 선택문헌의 질 평가를 시행한 후 비교하였고, 다르게 평가된 문항은 두 사람이 함께 문헌을 보고 충분한 토의를 통한 합의를 통해 최종 결정하였다.

코크란의 RoB는 무작위 배정 연구를 위한 질 평가 도구로 1) 무작위 배정 순서 생성의 적절성, 2) 무작위 배정 순서 은폐의 적절성, 3) 눈가림의 적정성, 4) 자료의 완결성, 5) 선택적 보고의 위험, 6) 기타 비뚤임 유입의 가능성의 6개 영역으로 나누어 평가한다.

한편 비무작위 연구를 위한 RoBANS는 우리나라에서 개발한 질 평가 도구로 8가지 영역으로 나누어 평가한다. 각각의 영역은 1) 중재군과 비교군에 대한 비교가능성을 보는 '대상군 비교 가능성', 2) 선택 비뚤임을 확인하는 '대상군 선정', 3) 교란변수 확인 및 고려 여부에 대한 '교란변수', 4) 실행 비뚤임을 확인하는 '노출 측정', 5) 평가자의 눈가림, 6) 결과평가 방법을 확인하는 '결과 평가', 7) 불완전한 자료를 부적절하게 다루었는지 여부를 확인하는 '불완전한 자료', 8) 선택적 결과 보고 여부를 확인해 보고 비뚤임을 확인하는 '선택적 결과 보고'이다. 코크란 RoB와 RoBANS는 영역별 결과를 비뚤임 위험이 '높음', '낮음', '불확실'로 평가하였다.

연구 결과

1. 선택문헌의 일반적 특성

간이식 환자 대상 복용이행 증진 중재 시행 후 그 효과를 분석한 연구는 국외 데이터베이스에서 총 8편이 선택되었다(Table 1). 발표 연도는 2008-2013년도까지였으며, 발표 국가는 미국이 4편[8,13-15], 독일 3편[16-18], 이탈리아가 1편이었고[19], 성인 간이식 환자를 대상으로 한 연구가 4편[16-19], 소아부터 20대의 젊은 성인 간이식 환자를 대상으로 한 연구가 4편이었다[8,13-15]. 연구유형은 무작위배정 비교임상시험연구 1편[18], 두 집단 혼합연구 1편(비무작위배정 비교임상연구와 전후연구 실시) [8], 전후연구가 6편이었다[13-17,19]. 두 집단 혼합연구는 먼저 두 군 간 비무작위배정 비교임상연구를 시행 후, 대조군에게도 중재를 실시하고 중재 전과 이후 복용이행을 비교했다. 연구 대상자수는 대부분의 연구가 20-40명 정도였고, 1편의 연구만이 대상자 수가 120명 정도였다[17]. 연구 수행기간은 가장 긴 연구가 약 4년으로 중재 전 1년과 중재 후 3년 동안 추적관찰하였고[14], 연구기간이 가장 짧은 연구는 총 6개월로 중재 전 3개월, 중재 후 3개월에 복용이행을 측정하였다[15].

2. 면역억제제 복용이행 증진을 위한 중재방법

약물복용이행 증진을 위해 실시한 중재방법은 성인 간이식 환자

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Author (year)	Number of sites, country	Study design	Sample		Total study period, month (range)	Intervention
			Size, n (recruited patients)	Mean age, year (range)		
Children or Young Adult patients						
Jerson et al. (2013)	One, USA	Two-group mixed-method (non-randomized controlled trial +before-after study)	26* (I: n=9 C: n=13)	I: 20.1 ± 2.03 C: 20.6 ± 4.10	17	Attended mentor program
Miloh et al. (2009)	One, USA	Before-after study	41	median 15 (1-27)	13 ± 1.5	Sending text message to the cellular telephone
Annunziato et al. (2008)	One, USA	Before-after study (pilot study)	22	15.8 (10-21)	6	Education -patients and their caregivers
Shemesh et al. (2008)	One, USA	Before-after study	23	9.7 ± 3.14	4 years	Increased monitoring and education
Adult patients						
Eberlin et al. (2013)	One, Germany	Before-after study	65	55 ± 11	over 12	Switched from bid to qd tacrolimus regimen
Valente et al. (2013)	One, Italy	Before-after study	34	median 60 (33-59)	21	Switched from bid to qd tacrolimus regimen
Beckebaum et al. (2011)	One, Germany	Before-after study	125	51 ± 13.9	12	Switched from bid to qd tacrolimus regimen
Klein et al. (2009)	One, Germany	Randomized controlled trial	I: n=26 C: n=24	I: 52.8 (28-65) C: 50.1 (30-63)	I: 255 (7-349) days C: 232 (10-361) days	Pharmaceutical care program

*Dropped out 3 patients because they did not attend mentor training workshop and 1 patient became ineligible due to medical instability. I = Intervention group; C = Control group; n = Number; bid = Twice-daily; qd = Once-daily.

를 대상으로 한 문헌 4편 중 3편은 약물복용 방법을 하루 2회에서 1회로 횟수를 줄이는 것이었고[16,17,19], 나머지 1편은 약물복용 관련교육이 중재방법이었다[18]. 이 교육은 환자가 병원을 퇴원하기 1주일 전부터 약물복용 관련 교육을 실시하며, 환자는 간이식 후 1년 동안 약사를 만나 약물이나 검사결과 의미, 약물과 관련된 문제에 대해 상의하는 과정으로 이루어졌다.

소아 또는 젊은 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 중재방법은 최소 16살 이상의 환자를 대상으로 멘토가 되는 훈련을 받은 후 자신보다 어린 환자를 멘토로 정해 활동하도록 한 연구가 1편[8], 환자나 보호자가 원하는 시간에 핸드폰 약물복용 메시지 전송이 1편[13]이 있었다. 그 외 두 편의 문헌에서는 주로 교육적인 면으로 중재를 실시했다. Shemesh 등[14]의 연구는 약물복용 모니터링을 강화하고, 환자와 환자 보호자에게 약물복용의 중요성과 면역억제제 혈중 농도 정보를 제공하면서, 투약 행태를 파악해 일상생활에서 약물복용이행을 높일 수 있도록 중재하였다. Annunziato 등[15]의 연구에서는 환자와 보호자에게 간 질환과 그와 관련된 치료법을 교육하고 한편으로는 심리학자나 정신과 의사가 함께 가족에서 환자로 건강을 돌보는 책임이 넘어가도록 약물복용, 환자 혼자 외래방문 등에 대해 토론하는 형태의 교육을 실시하였다(Table 2).

3. 약물복용이행 측정방법

연구에서 사용한 약물복용이행 측정방법은 크게 3가지로 분류해 볼 수 있다. 첫 번째 측정방법은 임상의학적 지표 측정으로 목표 혈중약물농도 유지, 혈중약물농도의 편차 측정, 조직학적 검사 등을 통한 간이식 거부반응 사례 등의 측정이다. 이 지표들 중 혈중약물농도 측정방법은 모든 선택문헌에서 약물복용이행 측정지표로 사용되었다. 두 번째 방법은 공신력 있는 약물복용이행 측정도구의 사용이나 환자(또는 환자보호자) 보고를 통한 측정이다. 측정도구로는 Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI), Visual Analog Scale (VAS), Basel Assessment of Adherence Scale to Immunosuppressive medication Scale (BAASIS)을 사용하였다. 약물복용 횟수를 줄이는 중재방법을 적용한 3편의 문헌을 제외한 5편에서 이 측정방법이 사용되었다[8,13-15,18]. 세 번째 방법은 환자의 약물복용 정보를 전자시스템(medication event monitoring systems, MEMS)을 통해 수집하여 측정하는 방법이다. 이 방법은 특수 약물보관병을 이용해 약물뚜껑을 열었을 때 정보가 전자시스템으로 전송되어 취합되는 것으로 약물복용 횟수를 줄였을 때의 효과를 측정하는 문헌 1편과 약물복용 교육효과를 측정하는 문헌 1편에서 결과 측정 지표로 사용되었다[16,18].

4. 중재 후 약물복용이행 향상

면역억제제 복용횟수를 하루 2회에서 1회로 줄인 후 약물복용이행을 측정하는 3편의 전후연구는 모두 성인 환자 대상으로 하였다[13,16,17]. Morisky score, VAS 등의 측정도구나 약물복용 정보 전자시스템 측정 결과 중재 후가 복용이행이 향상되었으나 약물뚜껑이 열린 횟수 측정 등 일부항목에서 통계적으로 중재 전후에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 목표혈중약물농도는 중재 전과 후 모두 목표한 혈중약물농도를 유지하거나 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

환자나 환자 보호자를 대상으로 교육을 실시한 문헌은 3편으로[13,15,18], 성인을 대상으로 한 무작위배정 비교임상시험연구에서 약물복용 시간, 일수 등을 측정 시 복용이행은 교육을 받은 군이 약물복용이행이 높았으나 약병이 열리는 횟수나 약물복용 시간은 통계적으로 유의미한 차이가 나지 않았다[18]. 그러나 약물복용이행의 가장 중요한 측정항목인 적정 혈중약물 농도를 유지하고 있는 환자는 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 많았다. 간이식 거부반응은 중재군이 대조군보다 적었으나 통계적으로 유의한 수치는 아니었다. 아동 대상 문헌 1편과 아동부터 젊은 성인까지를 대상으로 한 1편의 전후연구에서는 혈중약물 평균농도의 표준편차는 두 편 모두 중재 전후를 비교 시 통계적으로 유의한 차이는 없었고, alanine aminotransferase levels (ALT) 수치는 두 문헌 모두 교육을 받은 이후가 통계적으로 유의하게 낮았다[14,15]. 특히 약물복용이행이 낮은 환자들을 대상으로 한 Shemesh 등[14]의 문헌에서 조직생검을 통해 이식 거부반응을 측정하는 결과 교육을 받기 전에는 3편의 거부반응 사례가 있었으나 교육 이후에는 거부반응 사례가 나타나지 않았다.

20세 전후 간이식 환자를 대상으로 자신보다 나이가 적은 환자의 멘토가 되는 멘토링 프로그램을 시행한 두 집단 혼합연구 1편(비 무작위배정 비교임상연구와 전후연구 실시) [8]에서는 tacrolimus의 혈중약물농도 평균 표준편차는 멘토링 프로그램에 참여한 실험군이 멘토링 참여 전 3.34 µg/L에서 참여 이후 1.67 µg/L로 낮아졌고, 대조군은 같은 기간 평균 2.61 g/L에서 참여 이후 평균 2.90 µg/L로 편차가 커졌으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 동일한 연구에서 첫 번째 실험이 끝난 후, 대조군이 멘토링 프로그램에 참여했을 때도 tacrolimus 혈중약물농도 표준편차는 2.90 µg/L에서 1.86 µg/L로 낮아졌으나, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았고, 건강관리 숙련 체크리스트(developmentally based skill checklists)를 간이식 환자에 맞춰 질문을 적절하게 변형해 만든 설문조사 결과에서도 실험군과 대조군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다[20].

1-27세 사이의 환자나 환자 보호자를 대상으로 핸드폰으로 약물

Table 2. Interventions and Outcomes

Author (year)	Outcome sample size (n)	Intervention	Measurement	Outcomes
Jerson et al. (2013)	I: n = 9 C: n = 13	I: Attended mentor program (during 1-4M) C: Mentor later (waiting during 1-7M) → Attended mentor program (during 1-4M)	TAC blood levels, Developmentally based healthcare management skills checklist	vs C (before 1-7M) / after 1-4M) I, C → (before 0-3M) / after 1-4M) I Mean Tacrolimus SD level/SD for Tacrolimus SD value (μg/L) I: baseline 3.34/4.12 → after mentoring 1.4M 1.67/0.83, p = NS C: baseline 2.61/2.20 → during 1-4M in waitlist 2.90/2.71 → 1-4M after mentoring intervention 1.86 (0.90) p = NS I (before 3M) before workshop vs baseline) self-management skills p = NS
Miloh et al. (2009)	24 (self drug 19, caregiver 5)	Sending text message to the cellular telephone	TAC blood levels, Rejection episodes	I (after 1 year) vs C (before 1 year) Mean Tacrolimus blood levels (SD) (μg/L) 1.37 vs 3.46 (1.10 vs 2.17) SD t = -6.07, p < .005 * NS between self drug and caregiver group Rejection episodes: 2 pts vs 12 pts (χ ² = 5.08, p = .02)
Annunziato et al. (2008)	20	Education pts and their caregivers	TAC blood levels, ALT levels	I (before 3M) vs C (after 3M) Mean Tacrolimus SD (μg/L) (n = 12) 2.37 vs 2.75, t = 0.77, p = .45 ALT level (n = 19) 49.26 vs 83.40, t = 2.77, p = .01, CI 8.20-60.08 Maximal ALT (n = 19) 75.32 vs 176.95, t = 2.42, p = .03, CI 13.55-189.72
Shemesh et al. (2008)	23	Increased monitoring and education	SD of consecutive blood level of TAC, ALT levels, Rejection episodes	I (2003 year) vs C (1999, 2000 year) Tacrolimus SD > 3 μg/L 3 vs 6, 6% change 50, p-value (2000-2003) p = .16 Median ALT SD (interquartile range) 7.34 (4.27-21.73) vs 11.99 (4.88-45.00), 8.69 (3.08-45.95) change 16%, p = .50 (2000-2003 year) Median maximal ALT (IU/L) (interquartile range) 44.00 (29.00-95.00) vs 57.00 (32.00-157.00), 55.00 (22.00-209.00) change, 20%, p = .21 (2000-2003 year) ALT > 100 IU/L (no. patients) 4 vs 7, 8 p < .01 (2000-2003 year) ALT > 150 IU/L (no. patients) 3 vs 6, 6 p = .01 (2000-2003 year) Biopsy-proven rejection episodes 0 vs 3, 3 p = .008 (2000-2003 year)
Eberlin et al. (2013)	Before intervention n = 62 After intervention n = 60	Switched from bid to qd TAC	MEMS (DC, TC, TIC, DH), Morisky score, Self-report (pt did not forget to take a dose of TAC during the last 4 weeks), MESI, TAC serum level, Rejection episodes	qd (TAC qd during 6M) vs bid (TAC bid during 6M) DC: qd increasing rates (p = .008), TC: qd higher TC rates (p = .077) TIC: qd group increase (p = .003), DH: qd group higher (p = .008), PC: p = .625 Morisky score (answered "no" to the four questions) 91% (54/59) vs 82% (48/58) (p = .070) Self-report 17% (10/58) vs 20% (12/58) (p = .754), MESI score noncompliant pt: 45% (26/57) vs 55% (35/63), TAC serum levels (TAC concentration) I: after 1 and 2 weeks target 70%, supra target 25%, vs target 59%, supratarget 39% (p = .405) Rejection episodes n = 0 vs n = 1
Valente et al. (2013)	34	Switched from bid to qd TAC	VAS, BAAASIS (taking-dose, skipping, timing, dose reduction), TAC level	qd (after conversion f/u mean 21M) vs bid (preconversion) VAS rating (mean) 90% vs 86%, BAAASIS 35% vs 45% (the previous 4 weeks at least one of the 4 abnormal behavior questioned) Mean TAC level (ng/mL) * target through concentration 3 to 6 ng/L after conversion 6M 4.6 ± 1.4, after 12M 4.5 ± 1.8 vs preconversion 5.3 ± 1.8
Beckebaum et al. (2011)	119	Switched from bid to qd TAC	BAAASIS (nonadherence = any self-reported nonadherence on any of the 4 items), VAS, TAC serum level, Graft rejection	qd (whole study period; after conversion 1, 2 weeks, 1, 3, 6, 9, 12M) vs bid (baseline) BAAASIS overall nonadherence 30.9% (34 pts) vs 66.4% (73 pts) (p < .0001) Dose not taken 8.2% (9 pts) vs 20% (22 pts) (p < .005) Consecutive doses not taken 2.7% (3 pts) vs 3.6% (4 pts) p = NS Dose taken with 2 > h delay 27.3% (30 pts) vs 63.6% (70 pts) p < .0001 Dose reduced 0.91% (1 pt) vs 0% (0) p = NS Mean VAS rating of pts adherence 97.2 ± 5.1 vs 92.3 ± 8.02 (p < .001) Mean TAC level (ng/mL) 5.5 ± 2.1, 5.5 ± 2.2, 5.9 ± 2.2, 5.7 ± 2.1, 5.9 ± 2.6, 6.1 ± 2.6, 5.6 ± 2.1 vs 6.1 ± 2.3 (p = NS but week 1 p = .016) Graft rejection both no rejection episodes
Klein et al. (2009)	I: n = 20 C: n = 21	Pharmaceutical care program	MEMS (DC, TC, TIC, DH), PC, IS serum concentrations, Morisky score, Self-reports; Rejection episodes	I (mean monitoring period 255 [7-340] days vs C (232 [10-361] days) DC mean (%) 90.2 ± 6.2 (77.3-100) vs 80.8 ± 12.4 (57.3-99.1) p = .015 TC mean (%) 99.9 ± 3.7 (89.3-107) vs 96.6 ± 8.2 (84.3-111.1) (1 pt (5%) vs 5 pts (21%) TIC (within an 31 hours time interval of the pt's target time) median (%) 87.9 ± 8.0 (70.3-100) vs 81.1 ± 13.8 (56.8-97.9) p = .088 DH 7 days vs 24 days / 20% (4 pts) vs 48% (10 pts) PC median compliance rate (%) 101.1 ± 2.6 (94.6-108.5) vs 97.2 ± 13.6 (74.4-148.0) IS target serum concentrations 77.4% (97/125) vs 51.3% (62/121) (p < .001) Morisky score (answered "no" to all four questions) (%) Baseline 46 vs 50, After transplant 6M 87 vs 62 (p = .083), 12M 87 vs 63 Self-reports (how often they had forgotten to take IS medication during the past 4 weeks) after transplant 6M 9, 1% (2/22 pts) vs 23.8% (5/21 pts), after transplant 12M 17.4% (4/23 pts) vs 36% (7/19 pts) Rejection episodes n = 3 vs n = 5 (p = .456)

I = Intervention; C = Control; M = Months; TAC = Tacrolimus; vs = Versus; SD = Standard deviation; NS = No significant; pt = Patient; ALT = Alanine amino transferase; IU/L = International units/liter; CI = Confidence interval; bid = Twice-daily; qd = Once-daily; MEMS = Medication event monitoring systems; DC = Dosing compliance; TC = Taking compliance; TIC = Timing compliance; DH = Drug holiday (no intake ≥ 48 hours); PC = Pill count method; MESI = Medication Experience Scale for immunosuppressants; VAS = Visual Analog Scale; BAAASIS = Basel Assessment of Adherence Scale; f/u = Follow up; IS = Immunosuppressant.

Table 3. Cochrane Risk of Bias Summary (Randomized Controlled Trial)

	Sequence generation	Allocation concealment	Participants and personnel	Blinding Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Free of other bias
Klein et al. (2009)	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	Low

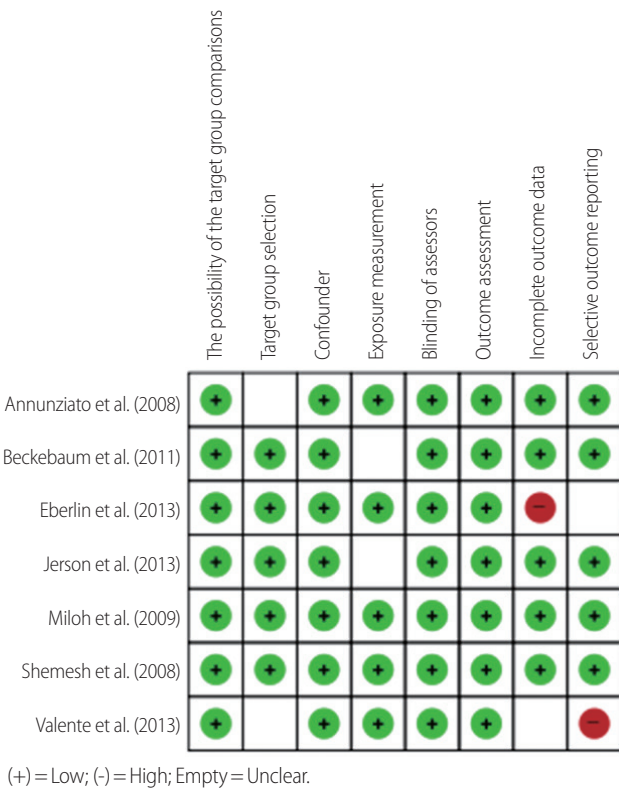


Figure 2. Risk of bias for non-randomized controlled studies (RoBANS).

복용 메시지 전송을 중재방법으로 실시한 전후연구에서는 tacrolimus 혈중약물농도 표준편차는 중재 이후 통계적으로 유의하게 작아졌고, 거부반응이 있는 환자 수도 통계적으로 유의하게 감소하였다[13].

5. 문헌의 질 평가 결과

선택문헌 중 무작위배정연구 문헌 1편[18]은 코크란의 RoB로, 나머지 7편[8,13-17,19]의 문헌은 RoBANS를 이용해 질 평가를 실시하였다. 먼저 무작위배정연구 문헌 1편은 무작위 배정 순서 생성의 적절성과 무작위 배정 순서 은폐의 적절성에서 '불확실'로 평가되었고, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림의 적절성 여부를 통한 실행 비뚤임 가능성은 '높음'으로 평가되었다(Table 3).

비무작위배정연구 7편[8,13-17,19]의 문헌을 RoBANS를 이용해 질 평가를 했을 때(Figure 2) 대상군 선정방법에 대한 설명이 불확실한 문

헌이 2편[15,19], 실험군과 대조군에 대한 부적절한 중재에 의해 발생할 수 있는 실행 비뚤임 위험이 불확실한 문헌이 2편[8,17], 불안정한 자료 항목에서 탈락 비뚤임 가능성이 높게 평가된 문헌이 1편[16], 불확실로 평가된 문헌이 1편[19], 선택적 결과보고로 인한 비뚤임 가능성이 높다고 평가된 문헌이 1편[19], 불확실로 평가된 문헌이 1편[17]이었다. 질 평가 결과 연구의 질이 높게 평가된 문헌은 2편이 있었다[13,14].

논 의

본 연구는 간이식 환자의 면역억제제 복용이행 증진을 위한 중재 효과를 평가하여 근거기반 간호중재 전략 수립을 위한 기초 자료를 제공하고자 시도된 체계적 문헌고찰 연구이다. 연구 결과 선택된 총 8편의 문헌 중 4편의 연구대상이 소아나 젊은 성인기 환자 대상으로[8,13-15], 전체 간이식 환자 중 18세 미만 환자는 약 5.4%로 성인에 비해 환자 수가 적는데 반해[21], 관련 문헌은 상대적으로 많았다. 이러한 이유는 소아나 젊은 성인기 환자의 경우 면역억제제를 복용하는 기간이 성인에 비해 긴 반면 약물복용이행이 낮아[6], 이 시기의 환자를 대상으로 약물복용이행을 향상시키기 위한 다양한 중재 노력이 이루어지고 있기 때문으로 파악된다.

성인을 대상으로 한 선택문헌 4편 중 3편이 약물복용 횟수를 하루 2회에서 1회로 줄이기 전과 후를 비교한 연구로 약물복용 횟수를 1회로 줄인 이후 약물복용 횟수, 정확한 복용시간 등과 같은 약물복용이행 지표가 향상되고, 치료적 혈중약물농도는 2회 복용 시와 마찬가지로 통계적으로 유의한 차이가 없이 유지되어, 1회 복용에 대한 유효성을 검증하고자 하였다[16,17,19]. 일반적으로 약물복용 횟수가 줄면, 환자의 약물복용이행이 증가하므로, 치료적 혈중약물농도가 장시간 유지되는 서방형약제(extended-release formulation)를 개발하여 치료 성과를 높이려는 노력이 의학 및 제약분야에서는 활발히 이루어지고 있다. 면역억제제인 tacrolimus의 경우 18세 이후의 성인에 한하여 하루 1회 복용할 수 있는 서방형약제(Advagraf®)가 개발되어, 위의 연구들을 통해 1일 1회 투여에 대한 약물복용이행 향상 및 효과가 검증되었다. 그러나 하루 약물복용 횟수를 2회에서 1회로 줄여도 약물복용이행에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는다는 체계적 문헌고찰 연구도 존재하므로[22], 약물

복용이행률을 높이기 위한 다차원적인 노력도 계속되어야 한다. 성인 간이식 환자에서 약물복용 교육 중재 효과를 측정한 Klein 등 [18]의 연구에서 총 약물복용날짜 대비 병뚜껑이 열린 숫자 비율(%)과 면역억제제의 혈중농도가 중재군에서 통계적으로 유의하게 목표수치 달성률이 높았다는 결과가 이를 뒷받침한다.

성인 간이식 환자 대상 연구가 하루 1회 복용할 수 있는 면역억제제의 개발로 인해 약물복용 횟수 감소 효과에 관한 연구가 많았다면, 소아 또는 청소년 대상의 연구에서는 다양한 중재방법이 시도되었다. 선택문헌 4편에서 멘토링 프로그램, 핸드폰 약물복용 문자 전송, 약물복용 교육 또는 모니터링 강화와 교육을 병행하는 중재방법이 적용되었다[8,13-15]. 이를 McLeroy 등[11]의 생태학적 모델에 적용해 보면 멘토링 프로그램과 교육중재의 경우 인지적 중재, 상담 및 행동학적 중재 등이 조합되어 적용되었다 할 수 있고, 문자전송은 행동학적 중재를 시행한 것이라 하겠다.

평균 9.7세의 약물복용이행이 낮은 소아 환자 및 환자 보호자를 대상으로 한 Shemesh 등[14]의 연구에서는 병원방문 횟수를 늘리고, 병원 방문 때마다 의사나 간호사가 약물복용이행의 중요성을 일방향이 아닌 상호소통적인 방법으로 교육하였고 Annunziato 등[15]의 연구에서는 평균 15.8세 간이식 환자와 환자보호자를 대상으로 간 질환이나 치료방법에 대한 교육을 환자에게 실시하고 건강관리 책임이 환자로 넘어갈 수 있는 교육도 실시했다. 또 Jerson 등[8]의 연구는 연령이 20세 전후의 성인기에 막 들어선 간이식 환자를 대상으로 멘토 훈련 워크숍에 참석하게 하고 이후 6-16세 간이식 환자의 멘토가 되어 활동하는 멘토링 프로그램을 중재법으로 선택하였다. 즉, 연령이 다양한 소아, 청소년, 젊은 성인의 경우 각 발달단계 특성에 맞게 중재 전략을 실행하고 있음을 보여준다. 이 3편의 연구 모두 약물복용이행의 단기적인 일차 결과 지표로 사용된 혈중 약물농도의 표준편차 수치 자체는 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았는데, 이는 3편의 연구 모두 대상자 수가 20-23명 내외로 표본수가 적었던 것이 영향을 미친 것으로 생각된다. 그러나 Shemesh 등 [14]의 연구에서는 장기적인 결과 지표인 거부반응이 교육 후 통계적으로 유의하게 감소해, 교육 중재의 장기적인 효과를 반영하고 있다.

한편 1-27세의 간이식 환자 또는 보호자를 대상으로 핸드폰 문자 전송 방법을 사용한 Miloh 등[13]의 연구에서는 tacrolimus 혈중약물농도 표준편차 평균이 문자메시지를 보내기 전에는 3.46 $\mu\text{g/L}$ 였으나, 이후 1년 동안의 측정 시에는 평균 1.37 $\mu\text{g/L}$ 로 통계적으로 유의하게 감소되었고, 간이식 거부반응도 12에서 2명으로 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 단순히 잊어버리고 약물복용을 하지 못하는 것이 약물복용 불이행의 주요한 요인이라는 기존의 연구결과를

반영하는 것이다[23]. 이는 중재방법에 있어서 전통적인 인지적, 상담적인 중재를 통해 동기를 부여하는 것도 중요하지만 스마트기기를 활용한 행동학적 중재 역시 효과적임을 보여주고 있다. 최근 고혈압을 가진 신장이식 환자를 대상으로 스마트폰을 이용하여 약물복용이행과 혈압측정을 상기시켜주고, 측정한 혈압을 데이터로 전송하도록 한 연구에서는 참여자들의 91%가 3개월 동안 지속적으로 이를 이용하여 접근성과 활용이 용이한 중재방법임을 증명한다[24]. 1990-2010년까지 모바일기기를 이용한 건강행위 변화와 질병관리 중재 효과를 체계적 문헌고찰한 연구에서도 문자메시지는 항레트로바이러스 제제의 복용이행과 금연을 향상시키는데 효과적인 중재방법이라고 보고되고 있다[25].

그러나 청소년기 이식 환자는 약물복용 불이행이 어린 나이의 소아 또는 성인에 비해 높고, 이로 인해 소아 신장이식 환자가 소아 클리닉에서 성인 클리닉으로 전원된 후 3년 이내 예상치 못한 이식편 소실이 35%로 높다는 기존의 연구 결과에 대한 고려가 필요하다[26]. 약물복용이행뿐만 아니라 스스로의 건강문제를 이해하고 독립적으로 자가 관리할 수 있는 준비를 성인이 되기 전부터 시작해야 하므로, 인지적, 상담 및 행동학적 중재 등을 조합한 다차원적인 간호중재를 장기적인 관점에서 제공해야 하며, 이를 위해서는 장기이식 코디네이터를 포함한 간호사의 역할이 중요하다[27]. 다만, 장기이식 환자 대상 교육이 치료과정 중 하나로 자리 잡기 위해서는 먼저 체계화되고 표준화된 교육내용 개발이 필요하며, 이를 위해서는 우리나라에서도 다양한 연령의 간이식 환자를 대상으로 약물복용이행 등을 포함한 건강관리 현황을 파악하고 관련 중재 개발을 위한 연구가 활발하게 이루어져야겠다. 현재 우리나라는 암환자 대상 교육이 2015년 12월부터 건강보험으로 적용되고 있고 당뇨병 교육, 고혈압교육, 심장질환교육, 고지혈증교육, 장루교육 등이 건강보험 적용은 되지 않으나 건강보험목표료에 등재되어 의료수가를 받을 수 있다[28]. 향후 간호사에 의해 이루어지는 장기이식 환자 교육도 수가 항목에 포함될 수 있도록 표준화되고, 체계화된 관련 교육 개발 및 활용, 성과 입증 연구가 활발히 이루어져야 한다.

기존의 연구들에서 약물복용이행률 측정하는 지표로 약물복용 행위 모니터링, 약물 재처방 패턴 및 자가보고 측정방법이 흔히 사용되고 있는 반면, 본 연구에서 선택된 8편의 문헌 중 2편[16,18]의 논문에서만 약물복용 행위를 객관적으로 모니터링하는 MEMS가 사용되었다. 8편의 문헌 모두에서 tacrolimus 혈중약물농도 표준편차를 약물복용이행 측정지표로 사용하였는데, 이는 치료지수가 좁은 tacrolimus의 특성상 혈중약물 농도 모니터링이 필수적인 약물임에서 기인하며, 간이식 소아환자의 약물복용이행정도를 파악하는 데 있어서도 유용한 지표임이 확인되었기 때문이다[29]. 혈중

약물농도의 표준편차는 낮을수록 약물복용이행이 좋음을 의미하는데[14,29], tacrolimus의 경우 표준편차가 2.5 μ g/L 이상이면 약물복용 불이행이 높은 것으로 판단되고 있다[8,16]. 또한, 혈중 ALT도 약물복용이행의 지표로 2편의 논문에서 사용되었는데[14,15], 간에 염증이 있으면 ALT 수치가 올라가고, 치료관리가 잘되면 낮아지므로 [30], 약물복용이행을 간접적으로 반영할 수는 있으나, 다른 원인으로 인한 ALT 상승을 배제할 수 없으므로 약물복용이행의 일차 지표로 보기에는 무리가 있다. 성인을 대상으로 한 4편의 논문에서는 모두 이와 같은 객관적 측정 지표뿐 아니라, MESI, VAS, Morisky scale, BAASIS와 같은 환자보고 형태의 설문용 병합하여 결과를 측정할 방법[8,12,13,15], 소아/청소년을 대상으로 한 연구에서는 설문을 사용한 연구는 없었으며, 1편의 연구에서만 체크리스트를 활용하였다[8]. 이는 소아/청소년을 대상으로 한 신뢰성 있는 약물복용이행 설문 도구의 부재를 반영하는 결과로, 발달단계에 따른 소아/청소년 간이식 환자의 약물복용이행 관련 요인을 파악하여, 장애요인을 제거하고 긍정적인 태도를 강화하는 간호중재 전략을 개발하고 적용하기 위해서는 도구 개발이 선행되어야 함을 보여 주고 있다. 아울러 본 연구에서 간이식 환자를 대상으로 약물복용이행 증진을 위해 선택된 중재 연구는 모두 국외 연구로, 국내 연구는 거의 이루어지지 않았음을 알 수 있다. 추후 객관적 측정 및 결과 지표를 활용한 중재 연구가 국내 간호 분야에서 필요하다고 생각된다.

본 연구는 다음의 측면을 고려한 결과의 해석이 필요하다. 먼저 문헌의 질 평가 결과 연구의 질이 높게 평가된 문헌은 2편이 있었으나 모두 전후연구라는 연구유형의 한계가 있다[13,14]. 질 평가 시 전후 연구는 교란변수의 확인 및 고려 여부를 평가하는 '교란변수' 항목에서 '시간'에 대한 고려 여부가 중요한 판단 기준이나, 본 연구가 치료효과와 같은 시간 변수가 영향을 미치는 결과물을 측정하는 연구는 아니므로, 연구자는 교란변수 평가항목에서 비필임 위험을 모두 '낮음'으로 평가하였다. 또한, 문헌의 질 평가 항목에서 연구 대상자 수와 관련된 항목이 없어 질 평가결과에 이를 반영할 수는 없었지만, 선택된 연구 중 연구 대상자 수가 30명 이하인 문헌이 4편이므로[8,13-15], 결과 해석 시 이를 고려한 판단이 필요하다. 또한, 본 연구는 선택문헌이 적고 각 문헌의 중재방법이나 결과지표가 달라 메타분석을 하지 못한 제한점을 가지고 있다.

결 론

본 체계적 문헌고찰 연구는 간이식 환자 대상 약물복용이행 증진을 위한 중재에 대해 현재까지의 연구현황 및 그 결과를 분석하고 향후 간이식 환자의 면역억제제 복용이행을 향상시키기 위한 중

재계획 수립 시 도움이 되고자 실시되었다.

본 연구에서 선택된 문헌은 총 8편으로 2008-2013년 국외문헌이며, 연구대상은 성인 환자를 대상으로 한 논문이 4편, 소아나 청소년, 젊은 성인 환자 대상이 4편으로 확인되어, 간이식의 경우 타장기 이식에 비해 소아, 청소년기, 젊은 성인 환자의 면역억제제 복용이행 증진에 대한 관심이 높음을 확인하였다. 성인 간이식 환자에서는 약물복용 횟수를 1일 1회로 감소하여 약물복용이행 변화를 본 연구가 3편으로 다수를 차지한 반면 소아나 청소년, 젊은 성인 환자를 대상으로 한 연구는 멘토링 프로그램, 핸드폰 문자전송, 약물복용 교육이 중재방법으로 사용되어, 대상에 따라 특화된 전략이 필요함을 보여주고 있다. 따라서 간이식 환자의 면역억제제 복용이행 중재를 계획할 때에는 대상자의 발달단계에 따른 행동학적 요소를 고려하여 약물복용이행을 포함한 자가 건강관리를 향상시킬 수 있는 전략이 필요하다. 교육 중재뿐만 아니라 소아환자인 경우 약물 투여 책임이 있는 보호자에게 핸드폰 문자 전송과 약물복용이행을 높이기 위한 일상생활 패턴의 변화를, 청소년 환자인 경우 멘토링 프로그램 등의 참여를 통해 돌봄의 책임을 부모에서 자신으로 바꾸도록 독려하는 중재를 제안할 수 있다. 또, 성인 환자를 대상으로는 서방형제제의 사용뿐 아니라 핸드폰 문자전송과 같은 모바일 기기를 활용한 중재계획을 고려할 수 있다.

대부분의 논문에서 중재 전보다 중재 후, 전체 또는 일부 평가 지표에서 약물이행의 향상을 보였으나 모두 국외 문헌이었으며 문헌 수도 8편으로 적었다. 따라서 향후에는 국내 간호학 분야에서도 이식환자를 대상으로 우리나라 상황에 맞는 중재 개발 연구를 활발히 실시 해, 이식 후 환자 건강관리 향상 및 간호사의 전문성 확장에 기여할 수 있는 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatric Transplantation*. 2004;8(3):233-236. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2004.00136.x>
2. Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2003;7(6):489-493.
3. Dobbles F, Hames A, Auoulat I, Heaton N, Samyn M. Should we retransplant a patient who is non-adherent? A literature review and critical reflection. *Pediatric Transplantation*. 2012;16(1):4-11.
4. Ministry of Health and Welfare. Rejection and Immunosuppressant [Internet]. Seoul: National Health Information Portal/Health and Diseases Information; 2010 [cited 2016 Feb 4]. Available from : http://health.mw.go.kr/HealthInfoArea/HealthInfo/View.do?idx=2660&subIdx=2&searchCate=&searchType=&searchKey=&pageNo=&category=&category_code=&dept=&sortType=date&page=1&searchField=&searchWord=.
5. Korean Network for Organ Sharing. Organ Transplant Statistics [Internet].

- Seoul: Korean Network for Organ Sharing; 2015 [cited 2016 Jan 27]. Available from : <https://www.konos.go.kr/konosis/common/bizlogic.jsp#>.
6. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: Prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2006;10(3):304-310.
 7. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *General Hospital Psychiatry*. 2000;22(6):412-424.
 8. Jerson B, D'Urso C, Arnon R, Miloh T, Iyer K, Kerkar N, et al. Adolescent transplant recipients as peer mentors: A program to improve self-management and health-related quality of life. *Pediatric Transplantation*. 2013;17(7):612-620. <http://dx.doi.org/10.1111/ptr.12127>
 9. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: A systematic review. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*. 2015;30(5):752-761. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu204>
 10. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transplant International*. 2009;22(8):780-797. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00881.x>
 11. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, Glanz K. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Education Quarterly*. 1988;15(4):351-377.
 12. Health Insurance Review and Assessment Services. DAMI&RoBANS ver 2.0 by HIRA [Internet]. Seoul: Health Insurance Review and Assessment Services; 2013 [cited 2015 May10]. Available from: http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030067010000&cmsurl=/cms/law/03/08/03/1319759_25126.html&subject=DAMI+%26+RoBANS+version+2.0+by+HIRA.
 13. Miloh T, Annunziato R, Arnon R, Warshaw J, Parkar S, Suchy FJ, et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging. *Pediatrics*. 2009;124(5):s844-850. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0415>
 14. Shemesh E, Annunziato RA, Shneider BL, Dugan CA, Warshaw J, Kerkar N, et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(3):316-323. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00791.x>
 15. Annunziato RA, Parkar S, Dugan CA, Barsade S, Arnon R, Miloh T, et al. Brief report: Deficits in health care management skills among adolescent and young adult liver transplant recipients transitioning to adult care settings. *Journal of Pediatric Psychology*. 2011;36(2):155-159. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/jsp110>
 16. Eberlin M, Otto G, Kramer I. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(6):2314-2320.
 17. Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transplant International*. 2011;24(7):666-675. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01254.x>
 18. Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: A prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2009;87(6):839-847. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318199d122>
 19. Valente G, Rinaldi L, Sgambato M, Piai G. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients: effectiveness in a real-world setting. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(3):1273-1275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.021>
 20. Annunziato RA, Emre S, Shneider BL, Dugan CA, Aytaman Y, McKay MM, et al. Transitioning health care responsibility from caregivers to patient: A pilot study aiming to facilitate medication adherence during this process. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(3):309-315. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00789.x>
 21. Choi Y, Lee KW, Hong G, Kim H, Park MS, Suh S, et al. Status and current problems in the allocation system for pediatric liver transplantation in Korea. *The Journal of the Korean Society for Transplantation*. 2012;26(3):196-201.
 22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296-1310.
 23. Zelikovsky N, Schast AP, Palmer J, Meyers KE. Perceived barriers to adherence among adolescent renal transplant candidates. *Pediatric Transplantation*. 2008; 12(3):300-308. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00886.x>
 24. McGillicuddy JW, Gregoski MJ, Weiland AK, Rock RA, Brunner-Jackson BM, Patel SK, et al. Mobile health medication adherence and blood pressure control in renal transplant recipients: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research Protocols*. 2013;2(2):e32. <http://dx.doi.org/10.2196/resprot.2633>
 25. Free CI, Phillips G, Galli L, Watson L, Felix L, Edwards P, et al. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease management interventions for health care consumers: a systematic review. *PLoS Medicine*. 2013;10(1):e1001362. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001362>
 26. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(6):469-472.
 27. Fredericks EM. Nonadherence and the transition to adulthood. *Liver Transplantation*. 2009;15 Suppl 2:S63-69. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21892>
 28. Health Insurance Review and Assessment Services. Health insurance fee schedule. 3rd ed. Seoul: Aram Edit; 2015. p. 604-608.
 29. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113(4):825-832. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00451.x>
 30. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamaoto R, Ikeda H, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2005;43(6):951-957.