

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ İÇİN YENİ BİR KARAR DESTEK MODELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emre METERELLİYOZ

Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı

Endüstri Mühendisliği Programı

EYLÜL 2015

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ İÇİN YENİ BİR KARAR DESTEK MODELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Emre METERELLİYOZ
507121104**

Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı

Endüstri Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Özgür KABAK

EYLÜL 2015

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 507121104 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Emre METERELLİYOZ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı **“BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ İÇİN YENİ BİR KARAR DESTEK MODELİ”** başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Yrd. Doç. Dr. Özgür KABAK**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Şule ÖNSEL EKİCİ**
Doğuş Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Umut ASAN
İstanbul Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : 4 Eylül 2015
Savunma Tarihi : 17 Eylül 2015

Kumru'ya, anneme, babama ve kardeşime,

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın bitirilmesinde yardımcı olan danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Özgür KABAK’a, Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Dairesi Başkanı Sn. Murat ULAŞ’a, Ulusal Organ ve Doku Koordinasyon Sistemi sorumlusu Sn. Dr. Bahri KEMALOĞLU’na ve lisansüstü eğitimim boyunca bana destek olan TÜBİTAK’a teşekkürü bir borç bilirim.

Eylül 2015

Emre METERELLİYOZ
(Endüstri Mühendisi)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. ORGAN NAKLİ	3
2.1 Organ Nakli Kavramı	3
2.1.1 Sayılarla dünyada organ nakli	4
3. LİTERATÜR TARAMASI	7
3.1 Organ Nakli Tarihçesi	7
3.2 Böbrek Nakli Dağıtım Problemi	8
3.3 Çok Kriterli Karar Verme ve Sağlık Sektöründe Uygulamaları	15
4. ULUSAL BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ.....	19
4.1 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sistemi	19
4.2 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sisteminin Analizi	33
4.2.1 Böbrek bekleme listesi	34
4.2.2 Donör analizi	38
4.2.3 Nakil analizi	40
4.3 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sisteminin Nakil Başarısı	45
4.4 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sistemi Değerlendirmesi	48
5. ÖNERİLEN KARAR DESTEK MODELİ	53
5.1 Böbrek Dağıtım Probleminin Tanımı.....	54
5.2 Kriterlerin Belirlenmesi.....	55
5.3 Kriterlerin Değerlendirilmesi	61
5.3.1 HLA uyumu.....	61
5.3.2 Hasta VKİ.....	61
5.3.3 Hasta VYA / Donör VYA	61
5.3.4 Hastanın nakil geçmişi	61
5.3.5 Unblok durumu	62
5.3.6 İskemi süresi.....	62
5.3.7 Diyaliz süresi.....	62
5.3.8 Liste bekleme süresi	62
5.3.9 Yaşlar ve yaş grupları.....	62
5.3.10 Pediatrik durum	63
5.4 Kriterlerin Ağırlıklandırılması	63
5.5 Önerilen Karar Destek Modeli ve Uygulama.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ.....	83

KISALTMALAR

WHO	: World Health Organization
GODT	: Global Observatory on Donation and Transplantation
UNOS	: United Network for Organ Sharing
ET	: Eurotransplant
HLA	: Human Leukocyte Antigen
PRA	: Panel Reactive Antibody
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ECD	: Expanded Criteria Donors
SCD	: Standard Criteria Donors
KDPI	: Kidney Donor Risk Index
EPTS	: Estimated Post Transplant Survival
ETKAS	: Eurotransplant Kidney Allocation System
ESP	: Eurotransplant Senior Program
TOPSIS	: Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
SOFT	: Survival Outcomes Following Liver Transplantation
MCDM	: Multiple Criteria Decision Analysis
MADM	: Multiple Attribute Decision Making
MODM	: Multiple Objective Decision Making
SAW	: Simple Additive Weighting
ELECTRE	: Elimination and Choice Translating Reality English
UKM	: Ulusal Koordinasyon Merkezi
BKM	: Bölge Koordinasyon Merkezi
RH	: Rhesus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
Std. Sp.	: Standart Sapma
Min.	: Minimum
Max.	: Maksimum

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 : Bekleyen hasta istatistikleri.....	36
Çizelge 4.2 : Donör bilgileri.	39
Çizelge 4.3 : Nakil olan hasta bilgileri.	42
Çizelge 4.4 : Nakil olan hastaların diyaliz durumları ve kan grupları.....	43
Çizelge 4.5 : Gerçekleştirilen nakillerdeki HLA uyum oranları.....	45
Çizelge 4.6 : Mevcut sistemin bir yıllık başarı oranı.....	46
Çizelge 4.7 : Kriter kırılımda başarı oranları-1.	47
Çizelge 4.8 : Kriter kırılımda başarı oranları-2.	48
Çizelge 4.9 : Kriter kırılımda başarı oranları-3.	48
Çizelge 5.1 : Kategorik değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkileri.....	58
Çizelge 5.2 : Sürekli değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkileri.	60
Çizelge 5.3 : Ana kriterlerin ağırlıkları.....	66
Çizelge 5.4 : Başarıya etki eden kriterlerin ağırlıkları.....	66
Çizelge 5.5 : Hakkaniyete etki eden kriterlerin ağırlıkları.	66
Çizelge 5.6 : Hasta seçimine etki eden kriterlerin global ağırlıkları.	66
Çizelge 5.7 : Başarı olasılığı en yüksek hastalar.	70
Çizelge 5.8 : Önerilen sistem ile seçilen en yüksek puanlı 15 hasta ve özellikleri. ..	70
Çizelge 5.9 : Mevcut sistemin seçtiği hastalar.....	71

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1 : Ulusal böbrek dağıtım süreci.....	20
Şekil 4.2 : Donör kabul süreci.	21
Şekil 4.3 : Donör organ çıkarım süreci.	22
Şekil 4.4 : Acil hasta kontrol ve dağıtım süreci.	26
Şekil 4.5 : Tam uyum kontrol ve dağıtım süreci.	29
Şekil 4.6 : Normal dağıtım süreci.	31
Şekil 4.7 : Bekleme listesindeki hasta sayısı.	35
Şekil 4.8 : Bekleme listesi yaş grubu dağılımları.	35
Şekil 4.9 : Bekleme listesinde iken ölen hastalar.	37
Şekil 4.10 : BKM bazında bekleme listesindeki hasta dağılımı.	37
Şekil 4.11 : Donör böbreklerin BKM bazında dağılımı.	38
Şekil 4.12 : Donörlerin yaş grubu bazında dağılımı.	39
Şekil 4.13 : 2008-2014 yılları arasında gerçekleştirilen böbrek nakilleri.	40
Şekil 4.14 : Yıl bazında gerçekleştirilen böbrek nakil operasyonları.	41
Şekil 4.15 : Nakil olan hastaların yaş grupları dağılımı.	42
Şekil 4.16 : BKM bazında gerçekleştirilen böbrek nakil sayıları.	44
Şekil 4.17 : Donör BKM bazında nakil olan hastaların BKM dağılımları.	44
Şekil 5.1 : Kriter hiyerarşisi.	59
Şekil 5.2 : Önerilen karar destek sistemi akış şeması.	69

BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ İÇİN YENİ BİR KARAR DESTEK MODELİ

ÖZET

Organ nakli son seviye organ yetmezliğe girmiş hastalar için hayat kurtaran, yaşam kalitesini artıran kalıcı bir tedavi yöntemidir. Hastalara kalıcı bir çözüm sunmasına rağmen kısıtları çok olan ve kompleks bir tedavidir. Bu kısıtlardan en önemlisi, sistemdeki arz ve talebin dengesizliğidir. Nakle uygun sağlıklı organ kaynağı sayısı çok az iken nakil bekleyen hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Arz edilen organın hangi hastaya verileceği kararı çözülmesi gereken en önemli problemidir. Bu problemi yönetebilmek için iyi planlanmış bir organ dağıtım sisteminin kurgulanması gerekmektedir. Literatürde organ dağıtım sistemleri genel olarak iki ana amaç üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlardan ilki nakil başarısını sağlamak, ikincisi ise hastalar arası hakkaniyeti gözetmektir. Bu iki amaç doğrultusunda en uygun hastanın seçilmesi kararı karar verme problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nakil operasyonunun kompleks ve aşamalı yapısı, başarıyı ve hakkaniyeti etkileyen faktörlerin çokluğu ve değişkenliği süreci çok kriterli bir karar verme problemine dönüştürmektedir. Bu çalışmada en çok nakil yapılan organ olan böbreğin dağıtım problemi ele alınmıştır. Donör organ bazında en uygun hastanın belirlenmesi için Türkiye’de 2008-2014 arasındaki gerçekleştirilen nakillerin verileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda, yeni bir böbrek dağıtım sistemi tasarlanmasının gerekliliği görülmüştür. Bu yeni sistemin amacı, donör böbreklerin en verimli şekilde uygun alıcılarla eşleştirilmesidir. Buradaki verimlilikten kasıt nakil başarısının artışı hedeflerken aynı zamanda hakkaniyeti de değerlendirerek uygun hasta-donör eşleştirmesinin yapılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda mevcut sistemin verileri ve literatür bilgisi kullanılarak başarıya ve hakkaniyete etki eden değişkenler tespit edilip her birinin ağırlıkları belirlenmiştir. Bu çalışmanın özgün yanı mevcut ulusal organ dağıtım sisteminin süreçlerini detaylı incelenip akış şemalarının ortaya konulması, sistemdeki verilerin detaylı sayısal analizlerinin yapılması ve bu analizlerin önerilen karar destek modeli için girdi olarak kullanılmasıdır. Yapılan analizler neticesinde bir böbrek dağıtım sistemi için önemli olan kriterler belirlenmiş ve belirlenen tüm kriterler hakkaniyet ve başarı başlıkları altında toplanmıştır. Çalışma sonucunda hakkaniyet ve başarı faktörlerini dengeleyerek, donör böbrek çıktığında en uygun hastayı seçen yeni bir karar destek modeli önerilmiştir.

A NEW DECISION SUPPORT MODEL FOR KIDNEY ALLOCATION SYSTEM

SUMMARY

Organ transplantation is a vital role in treatment of the end-stage organ failure patients. Transplantation improves quality of life and life expectancy in most cases. Developing techniques in medical surgery and increasing of the usage of immunosuppressive agents make the transplantation operation safer year by year. Due to that, it becomes routine treatment choice for most of patients who are fighting with end-stage organ failure.

Among the others, kidney is the most transplanted organs. The reason behind the this statistic is that most of the other organs like liver, heart and lungs have vital role in continuation of life and there is no alternative treatment for end-stage failure of these organs. Because of the fact that, most people are died while waiting the new organ. This causes the limitation of the transplantation of these organs at first. Different from those, end-stage kidney failure patients have more chance to continuation of life than the others, even though they do not receive new organ. Dialyses treatment is an alternative treatment for end-stage kidney failure patients. By receiving dialysis treatment, a patient continues his/her life over the years. However, it is only ancillary treatment. While the transplantation improves quality of life, dialysis treatment is not improve life expectancy and quality. Dialyses treatment has many side effects. Patients who receive dialyses treatment get worse and decay slowly over the years in many cases because the dialyses treatment affects entire body badly. Despite all, dialyses treatment is a jackpot for the end-stage kidney failure patients. It allows continuing the patient life over the years. In other words, patients can wait the transplantation time without kidney over the years and it directly affects the number of the transplantation statistics.

In kidney transplantation, Continuation of patient life over the years by receiving ancillary treatment causes other problem. The main problem is that patients who wait the organ transplantation treatment in the ordered list are increasing day by day. Besides, scarce of suitable deceased (cadaver) donors makes the problem more severe. These two situations make the gap between recipient and donor bigger day by day. The well-modeled organ allocation system is required to manage this kind of imbalance between the donors and recipients. Decision makers and policy makers should overcome these imbalances by both designing allocation systems and making policies that increase the organ donations and number of donors.

When developing organ allocation systems, decision makers should consider many different criteria and define the objective clearly according to the policies, human rights and medical/ethics considerations. In the literature, there are two common terms, called as utility and equity, which are defined as objectives of the organ allocation systems. While the utility term mostly refers the medical benefits, equity refers the justice among the recipients. Utility or medical benefit means the donor organ should

use for a patient who lives for many years with the donor kidney as a part of his/her body. Equity can be explained as “first in first out” principle or give priority to special cases such as pediatric, zero-HLA mismatch or elder patients, etc.

In the literature and most of the organ sharing systems, allocation criteria are evaluated under these two terms. There are many different applications to balance the tradeoff between the equity and utility. Decision makers are using the utility and equity criteria in different ratios/priorities according to their policies. For instance, Singapore and South Korea give priorities the patients who made organ donation before falling organ failure. Another example is special wait list for elder patients that accept only elder donors. In this way, elder patients both receive the organ promptly and do not inconvenience the younger patients. The system that performs the equity principle largely while increasing medical utility is applied in both United State and European Union.

In this study, it is focused on allocation process of kidney transplantation because of its structure and constraints. Kidney allocation process is a complex problem with its conflicting criteria and multiple alternatives. Conflication occurs mostly in criteria, which can be evaluated under the both utility and equity. Due to that, kidney allocation problem is defined as multi criteria decision-making problem. In the literature, decision-making methods are mostly applied in healthcare for following areas: medical diagnosis processes, patient participation, selection of treatment method, evaluation of healthcare service, etc.

It is focused on the national kidney allocation system of Turkey, in this study. The system was put into practice in 2008 by the laws and regulations. The national system centralizes the all of transplantation process, hierarchically -national, regional and transplantation center levels. Before 2008, there are lots of transplantation center and each of them manage their own processes. Patients can be enrolled each center’s waiting list separately. With the national system, these type of inefficiencies are blocked. Overall transplantation process has become centralized and easily manageable structure.

Firstly, the national kidney transplantation processes are analyzed from end to end. For each step, detailed process flows are revealed. It is one of the novel parts of this study. By this study, processes of donor acceptance, organ removal, organ distribution (in emergency cases, in zero-HLA mismatch, in normal situation) are constituted briefly. The existing system is explained in detailed and process flows diagrams are generated according to both laws and regulations that regulate the system and experts opinions that represent experience and knowledge of system.

Secondly, data, which cover the kidney transplantations in the existing system in Turkey between 2008 and 2014, are analyzed in details. Data analysis is also one of the novel parts of this study. Waiting list patients, donors and transplantation data are analyzed separately. According to the descriptive statistic, there are 22,000 patients in the waiting list at the end of October-2014. %2 of these patients is re-enrolled after one or more transplantations. The mean age of waiting list patients is 50. A patient receives dialysis during 78 months on average before transplantation. These statistics shows that there is imbalance between supply and demand. It is undeniable fact that receiving dialysis treatment more than 24 months reduces the transplantation success rate in the literature. Seven patients in every 100 patients died while waiting healthy kidney. Istanbul region has the highest number of patients in waiting list. Beside these

statistics, Izmir region is the first and Istanbul is the second region in terms of deceased donor number.

According to the transplantation statistic, there are 12,235 transplantation operation between 2008 and 2014. In a quartile of transplantations, source of donor is cadaver. In this study, only transplantations which kidney is removed in cadaver donor are taken into account. Operations that transplant from live donors will cause the serious health impairments for live donor source. Due to that, number of organ donation and cadaver donor should be increased by policies. A transplanted patient is 39 years old in average and cadaver donor is 40 years old in average. The age gap between the transplanted patient and donor is 16. It can be tell that transplantation operations are performed between the same age group donor-recipients pair. Ischemia time that is defined as time between the graft removal and transplantation is 16 hours in transplantations given period. Concordantly, %71 of operations is performed within the same region.

Thirdly, success rate of the national kidney allocation system is calculated. To calculate the success rate, time period is chosen and some assumptions are set. The success rate is calculated for one-year period that defined as following year after transplantation. Assumptions are related to failure situation. When it is labeled the operation as “success/failure” within the following first year, “rejection, re-enrollment, receiving re-dialysis and died” situations are checked and if one of them is satisfied then operation is labeled as failure. With the rate of %84, one-year success rate of the existing system is poor when it is compared the other systems such as UNOS (United Nations Organ Sharing) and ET (Euro Transplant).

To increase the success rate, the new kidney allocation system should be designed. In the new kidney allocation system, criteria should be determined in respect to both medical utility and equity. At first, criteria related to success/failure of transplantation are determined by using statistical analysis such as t-test, chi-square tests, etc. Criteria that have significant effect on transplantation are dialysis time, previous transplantation history, patient age/age group, patient BMI (Body Mass Index), donor age/age group, donor unblock decision, patient-donor age group compatibility, patient-donor HLA compatibility, ischemia time and ratio of donor BSA (Body Surface Area) and Patient BSA. These success related criteria are grouped as patient related, donor related and transplant related. These three group represent the utility factor. Beside these criteria, patient waiting time and patient pediatric situation are determined under the equity factor. After criteria are determined, decision hierarchy is generated and weight of each criteria is determined by using both expert opinions and statistical inferences. At the top of decision hierarchy, suitable candidate is chosen among the alternative patients by using utility and equity scores for a new donor kidney. At the breakdown of hierarchy, utility and equity scores are calculated. Success rates are calculated by using logistic regression models for three criteria group separately at the breakdown of utility. Combination of the result of the logistic regressions constitutes the utility score. Equity scores calculated as combination of the patient waiting time and patient pediatric situation criteria. After the calculation of utility score (combination of donor related, patient related and transplantation related success rates) and equity score for each donor-patient pair, global scores are calculated. Best candidate patient who has the highest global score is selected for transplantation.

At last, in this study, a novel decision support system for kidney allocation process that considers both equity and utility factors is proposed.

1. GİRİŞ

Günümüzde, artan yaşam ömrü ve çevresel etkenler sağlık problemlerinin daha sık görülmesine neden olmaktadır. Kronik hastalıkların artması bireyin topluma katılımını azaltmakta ve sağlık harcamalarını belirgin bir şekilde artırmaktadır. Bu kronik hastalıklar zamanla organ yetmezliğine sebep olabilmektedir. Organ yetmezliklerinin en ideal ve kalıcı tedavi yöntemi ise organ naklidir. Organ nakli, hastaların yetmezlikte olan organlarının cerrahi operasyon ile sağlıklı organlar ile değiştirilmesidir. Organ nakilleri hayat kurtaran bir tedavi yöntemi olmak ile beraber alıcının yaşam kalitesini ve beklentisini de artırmaktadır[1]. Cerrahi tekniklerde yaşanan ilerlemeler ile bağışıklık baskılayan ilaçlardaki gelişmeler organ naklinin risk oranı düşük rutin bir tedavi haline gelmesine olanak sağlamıştır[2].

Tıp alanındaki tüm bu gelişmelere rağmen henüz her organın nakli gerçekleştirilememektedir. Dünya genelinde nakli gerçekleştirilebilen organlar böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas, ince bağırsak, kornea ve deridir[3]. Bunların arasından en çok nakli yapılan ve ihtiyaç duyulan organlar ise böbrek ve karaciğerdir.

Organ nakli hastalara kalıcı bir çözüm sunmasına rağmen kısıtları çok olan ve kompleks bir tedavi yöntemidir. Bu kısıtlardan en önemlisi, sistemdeki arz ve talebin dengesizliğidir. Nakle uygun sağlıklı organ kaynağı sayısı çok az iken nakil bekleyen hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Arz edilen organın hangi hastaya verileceği kararı çözülmesi gereken en önemli problemdir. Bu problemi yönetebilmek için iyi planlanmış bir organ dağıtım sisteminin kurgulanması gerekmektedir. Literatürde, organ dağıtım sistemleri genel olarak iki ana amaç üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlardan ilki nakil başarısını sağlamak, ikincisi ise hastalar arası hakkaniyeti gözetmektir. Bu iki amaç doğrultusunda oluşan en uygun hastanın seçilmesi kararı, bir karar verme problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nakil operasyonunun kompleks ve aşamalı yapısı, başarıyı ve hakkaniyeti etkileyen faktörlerin çokluğu ve bu etkenlerin değişkenliği, süreci çok kriterli bir karar verme problemine dönüştürmektedir.

Karar verme yöntemleri, sağlık alanında daha çok tanı konulması, hastanın tedaviye katılımı, uygun tedavi yönteminin seçilmesi, sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi gibi konularda uygulanmıştır[4].

Bu çalışmada geçmişten günümüze en çok nakli yapılan organ olan böbreğin dağıtım problemi ele alınmıştır. Donör organ bazında en uygun hastanın belirlenmesi için Türkiye’de 2008-2014 arasındaki gerçekleştirilen nakillerin verileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda başarıya ve hakkaniyete etki eden değişkenler tespit edilip her birinin ağırlıkları belirlenmiştir. Değişkenlerin belirlenmesinde ve ağırlıklarının tespit edilmesinde hem istatistiki yöntemler hem de uzman görüşlerine başvurulmuştur. Çalışmanın özgün bir yanı da ulusal böbrek dağıtım sisteminin süreçlerinin detaylı olarak incelenmesi, akış şemalarının çıkartılması ve sayısal/istatistiki analizlerinin yapılmasıdır.

Çalışmanın ikinci bölümünde organ naklinin tanımı yapılmış ve süreçleri incelenmiştir. Dünyadaki ve ülkemizdeki organ nakil istatistikleri verilerek, bu istatistikler yorumlanmıştır.

Üçüncü bölümde ise böbrek nakli ile ilgili literatürde bulunan çalışmalar incelenmiştir. Organ nakli tarihçesi, diğer ülkelerdeki organ dağıtım sistemleri, böbrek nakillerinde başarıya etki eden değişkenler ve böbrek dağıtımı için önerilen sistemler detaylı olarak incelenmiştir.

Bir sonraki bölümde, ilk olarak Türkiye’de uygulanan mevcut böbrek dağıtım sistemi süreci anlatılmış, sistemin işleyişi ortaya konularak akış şemaları çıkartılmıştır. Sonrasında ise 2008-2014 arasında sisteme giren hastaların (nakil olan, bekleyen, ölen) tanımlayıcı istatistikleri ve bunların yorumlamaları verilmiştir. Mevcut sistemin başarısı ile başarıya etki eden değişkenler de bu bölümde incelenmiştir.

Çalışmanın beşinci bölümünde, böbrek dağıtım probleminin tanımı yapılmış ve mevcut sistemin eksikleri belirlenerek böbrek dağıtımı için yeni bir karar destek modeli önerilmiştir. Önerilen bu modelin amacı, hakkaniyet ve başarı kriterlerini dengeleyerek, yeni bir donör böbrek için en uygun hastayı seçebilmektir. Bu bölümde önerilen modelin kullanacağı kriterlerinin belirlenmesi ve ağırlıklandırılması, sistemin modellenmesi ve uygulaması detaylı olarak anlatılmıştır.

Son bölümde ise çalışmanın sonucu, sonucun değerlendirilmesi ve öneriler sunulmuştur.

2. ORGAN NAKLİ

2.1 Organ Nakli Kavramı

Nakledilmesi planlanan işlevsel organlar ölü veya canlı başka bir insandan, bir insanın yine kendi vücudundan elde edilebilir. Nakledilecek organın elde edildiği donör kaynağına göre nakil operasyonlarını 2 ana gruba ayırmak mümkündür:

Canlıdan Nakil: Donör hayatta ve sağlıklı iken yapılan nakillerdir.

Kadavradan Nakil: Donör tıbbi olarak hayatını kaybetmiş, makine desteği ile organları yaşamını sürdürürken yapılan nakillerdir.

Canlıdan yapılan nakillerde organ elde edilen kişinin sağlık durumunu sorunsuzca devam ettirebilecek olması tüm dünyada kabul edilen bir ön koşuldur. Sağlık sorunu yaratmayacak, bağışlanabilir olarak değerlendirilen organlar ise çok kısıtlıdır. Tek böbrek, karaciğerin bir parçası ve incebağırsak nakilleri canlıdan yapılabilecek nakillere örnek olarak verilmektedir.

Kadavradan yapılan nakillerde elde edilebilecek organ tipi ve sayısı geniş olmasına rağmen, organın yaşam durumunun ve fonksiyonunun devam etmesi önemli bir kısıtlılıktır. Kadavradan nakil yapılabilmesi için kadavranın organlarının hala işlevsel olması gerekmektedir. Bu da bilinen biyolojik ölüm durumunun aksine sadece “Beyin ölümü” tanısı konulan durumlarda gerçekleşebilmektedir[5].

Beyin ölümü ise tüm beyin fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bir şekilde kaybı olarak tanımlanmaktadır. Modern tıbbın gelişmesiyle birlikte solunum ve dolaşım sistemlerinin makine sistemleriyle desteklenmesi beyin ölümü kavramının doğmasına sebep olmuştur. Beyin ölümü tanısı konulan kişilere sağlanan makine desteği ile organların işlevselliği korunabilmektedir. Makine desteği sağlanmayan durumlarda ise solunum ve dolaşım sistemleri duracak ve biyolojik ölüm gerçekleşecektir.

Beyin ölümü tanısının konabilmesi için ülkemizde yönetmeliklerle belirlenmiş birtakım kurallar, prosedürler ve tıbbi testler vardır. Beyin ölümü bulguları gösteren kişilerin belli bir süre izlenmesi ve bulguların sürekliliğinin tespit edilmesi tanının konabilmesi için en önemli kriterdir. Bu izleme periyoduna bağlı olarak değişen beyin

ölümü tanısı koyma süresi, kişinin organlarının işlevlerinin korunması ve devamlılığı için büyük önem arz etmektedir.

Organ nakli, donörün beyin ölümünden başlayan ve alıcının vücuduna organın takılması ile sona eren çok aşamalı bir operasyondur. Nakil öncesi organların işlevselliği makine desteği ile korunmaktadır. Organların çıkartılması ve nakledilmesi sırasında ise makine desteği sağlanamayacağı için organda hasarlar oluşabilmektedir. Bu hasar düzeyi büyük ölçüde iskemi olarak adlandırılan doku beslenmesinin bozulmasına bağlıdır. İskemi, organın vücuttan çıkartılması ile başlar ve organ nakil edilene kadar devam eder. Çıkarma ile nakil arasında geçen bu süreye iskemi süresi denir. İskemi süresi boyunca organ, düşük ısıli ortamda koruyucu sıvılar yardımıyla saklanarak korunmaya çalışılır. Organların uzak bölgelerdeki alıcılara nakledilebilmesi için daha uzun korunması gereklidir. Her organ için iskemi süresi farklılık göstermektedir. Ortalama olarak organların iskemi süreleri değerlendirildiğinde bu süre kalp için 5 saat, böbrek için 40-50 saat, pankreas 5- 15 saat, karaciğer için ise 6 -12 saat olarak bulunmuştur[5].

2.1.1 Sayılarla dünyada organ nakli

GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) verileri WHO'nun tanımladığı 6 alt bölge ve 194 üye ülke verileriyle oluşur. GODT'nin belirttiğı 2012 verilerine göre dünyada 114.690 organ nakli yapılmıştır. 2011 yılına kıyasla 2012 yılında yapılan nakil sayısı % 1,8 artış göstermiştir. Nakil sayısında meydana gelen artışa rağmen nakiller dünya nakil ihtiyacının % 10'unu karşılamamaktadır. Yapılan nakillerin 77.818'i böbrek naklidir. Böbrek nakillerinin dünyada 101 ülkede uygulandığı ve nakillerin %57,7'sinin kadavradan nakil olduğu tespit edilmiştir. Dünyada en fazla nakil yapılan 50 ülkedeki nakil organ dağılımları verilerine göre tüm ülkelerde en fazla nakil yapılan organın böbrektir[6]. Bu da organ dağıtım sistemleri içerisinde böbrek dağıtım sistemlerinin önemini vurgulamaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı itibariyle organ bekleme listesine kayıtlı 123.175 kişiden %82'si böbrek nakli beklemektedir. Her ay böbrek bekleme listesine ortalama 3000 kişi yeni kayıt olarak eklenmektedir ve günde 12 kişi bekleme listesindeyken hayatını kaybetmektedir.

2013 yılında toplam 16.896 böbrek nakli yapılmıştır ve bunun %66'sı kadavradan nakil olmuştur. 2013 yılında toplamda 4.453 kişi böbrek nakli beklerken hayatını kaybetmiştir[7].

Eurotransplant bölgesindeki 2005 yılından 2014 yılına kadar olan böbrek nakil istatistiklerine bakıldığında bekleme listesinde bulunan alıcı sayısının 11.814'ten, %6 azalarak, 11.080'e düştüğü görülmektedir. 2014 yılında böbrek bekleme listesine kayıt olan 6241 alıcının %86'sı yeni kayıttır, %14'ü ise tekrar listeye girmiştir[8]. Nakil öncesi alıcıların bekleme listesinde kalma süreleri incelendiğinde ilk 5 ay içinde nakil olanların sayısının 1,5 kat arttığı gözlenmiştir. İlk 23 ay içerisinde nakil yapılan alıcıların sayısında belirgin yükselme mevcuttur. Bu da bekleme listesinde yığılmayı engellemektedir.

Nakil yapılan alıcı verileri incelendiğinde hiç diyaliz olmadan nakil yapılan alıcı sayısı 2005'ten 2014'e kadar 2,8 kat artmıştır. Nakil olan alıcıların büyük bir kısmının 25-60 ay arasında diyaliz tedavisi aldıkları bulunmuştur. Alıcı ve verici HLA uyumu açısından nakil operasyonları incelendiğinde 0, 1 ve 2 mismatch saptanan nakillerin yıllar içerisinde azalarak HLA uyumsuzluğu fazla olan nakil operasyonlarının sayısının artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da son yıllardaki immunsupresif ilaçların kullanımı ile açıklanmaktadır.

2014 yılında raporlanan verici sayıları incelendiğinde ise verici sayısı 2061 olarak bulunmuştur. Vericilerin %13'ünün böbrekleri çeşitli sebeplerden nakil operasyonunda kullanılamamıştır. %9'unun ise sadece bir böbreğinin nakil yapıldığı tespit edilmiştir.

2014 Türkiye verileri incelendiğinde böbrek bekleme listesine kayıtlı 22241 alıcı bulunmaktadır. Sadece 2014 yılında 6866 yeni alıcı sisteme eklenmiştir. 2014 yılında toplam 4264 organ nakil yapılmıştır. Bu nakillerin % 68'i böbrek naklidir. Böbrek nakilleri verici tipleri açısından incelendiğinde %21'i kadavradan böbrek nakli, %79'u ise canlıdan böbrek naklidir. Kadavradan nakil sayısı uluslararası sayılarla karşılaştırıldığında çok düşük bulunmaktadır.

3. LİTERATÜR TARAMASI

3.1 Organ Nakli Tarihçesi

Organ nakli tarihsel olarak incelendiğinde bin yıllardır insanoğlunun üzerinde çalıştığı bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Antik Çin yazıtları, tarihteki ilk organ naklinin cerrah Tsin Yue-Jen tarafından iki askerin kalplerinin değiştirilmesi yoluyla yapıldığını göstermektedir. Hristiyan mitolojisinde, milattan sonra üçüncü yüzyılda kadavradan canlıya bacak naklinin gerçekleştirildiği anlatılmış ve resmedilmiştir[3].

Modern anlamda ise, tıp literatüründeki ilk organ nakli 1954 yılında Joseph Murray tarafından canlıdan canlıya yapılan böbrek nakli olarak geçmektedir. 1963 yılında ise ilk defa kadavradan canlıya böbrek nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. İlerleyen yıllarda, diğer organların da nakillerinin gerçekleştiğini literatürdeki kaynaklar belirtmektedir. 1967’de ilk başarılı karaciğer nakli (kadavradan canlıya) ve kalp nakli yapılmıştır. Canlıdan canlıya ilk karaciğer naklinin ise 24 yıl sonra 1991’de yapıldığı kayıtlara geçmiştir[9].

Kronik böbrek hastalığı dünya genelinde ölüm oranı ve fonksiyon kaybı yüksek bir hastalık olarak kabul edilir[10]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar yeni böbrek beklerken vücut dışı diyalize ihtiyaç duyarlar[3]. Yapay böbrek desteği olarak tanımlanan vücut dışı diyaliz, 1943 yılında Nazi işgalindeki Hollanda’da fizikçi Willem Jonah tarafından geliştirilmiştir. Diyalizin ilk olarak hastalarda kullanması ise 1945 yılında kayıtlara geçmiş ve böbrek nakil sürecinde hastalara belirgin yaşam ömrü kazandırmıştır[3].

Jean Dasseut tarafından keşfedilen HLA(İnsan Lökosit Antijen)'lar böbrek nakil tarihinde önemli bir adım olmuştur[11]. HLA' ların böbrek nakillerinin uzun dönem başarısını olumlu yönde etkilediği, Gerhard Opelz tarafından son 20 yıllık böbrek nakillerine ait veriler üzerinde yapılan çalışma ile gösterilmiştir[12].

HLA' ların keşfinden sonra, bağışıklık baskılayıcı ilaçların (immunsupresif ajanlar) geliştirilmesi ve bunların kompleks medikal tedavilerde kullanılmaları organ nakillerinin başarısını ve sayısını artırmıştır[3]. Çalışmalar immunsupresiflerin yan

etkileri olmasına rağmen nakillerde kullanımının, HLA uyumunun nakil başarı üzerindeki etkisini azalttığını ve nakil başarısını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir[3].

Tarihin ilk çağlarından günümüze tüm gelişmeler ele alındığında 40-50 yıl önce organ nakli riski yüksek bir tedavi yöntemi iken, günümüzde cerrahi tekniklerin ve bağışıklık baskılayıcı ilaçların gelişmesiyle, risk oranı düşük rutin bir tedavi haline gelmiştir[2].

3.2 Böbrek Nakli Dağıtım Problemi

2013'te Birleşmiş Milletler tarafından yayınlanan "The World Population Ageing:2013" raporunda dünya nüfusunda yaşlı oranının her geçen gün artacağı belirtilmiştir[13]. Yapılan araştırmalara göre demografik verilerde saptanan bu değişimin hipertansiyon, diyabet, kalp ve böbrek hastalıklarında artışa sebep olması beklenmektedir[14]. Böbrek hastalıklarındaki bu artış uzun sürede ele alındığında kronik böbrek yetmezliğine sebep olmakta ve bu da nakil bekleyen hasta sayısının artmasına sebep olmaktadır. Kronik böbrek hastalık ve yetmezliklerinin artması organ dağıtım sistemlerine ve bekleme listelerine yoğun talep olarak yansıyacaktır[15].

Yıllar boyunca süren ve artan bir hızla sürmesi beklenen organ talebindeki artış arz-talep dengesini bozmaktadır. Sağlık sektöründe arz ve talep dengesi, mali araçlar ile belirlenemediği için sağlık operasyonlarında talep artışı ve uzayan bekleme listeleri diğer sektörlerden farklı olarak bir kalite problemi olarak değerlendirilmektedir[16, 17]. Bu da organ dağıtım sürecinin belirli bir kurallar dahilinde ve kriterler göz önüne alınarak yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Organ dağıtımının hangi kriterler ve kurallar esas alınarak yapılacağı konusu tıp ve kamu politikaları kaynaklarında incelenmiştir[2]. Yapılan çalışmalarda organ dağıtımında kurallar genel olarak hakkaniyet ve medikal fayda ikilisi arasında farklı ağırlıklar göz önüne alınarak oluşturulduğu görülmüştür. Ayrıca, zamanla ve bölgeden bölgeye hakkaniyet ve medikal fayda tanımları da değiştiği gözlemlenmektedir[18].

Braun, kadavradan canlıya böbrek nakillerinde, dağıtım sisteminin alıcı listesine "ilk giren hastaya ilk çıkan böbreğin verilmesi" kuralına göre yapılandırılmasının dezavantajlarından bahsetmiştir[19]. Optimal bir dağıtım sistemi için listeye giriş sırası ile medikal faydanın dengelenmesi gerektiğini belirtmiştir. Medikal faydayı ise

HLA uyumu, soğuk iskemi süresi ve çeşitli çapraz eşleştirmeleri göz önüne alarak değerlendirilmesinin başarı oranını artırdığını gözlemlemiştir.

Literatürdeki diğer araştırmalar da HLA uyumunun başarıya olan etkisini desteklemektedirler. HLA uyumu göz önüne alınarak yapılan nakillerin, nakil sonrası başarısının arttığı sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve desteklenmiştir[20–24].

HLA uyumlarının incelenmesi detaylandırılarak çeşitli HLA alt tiplerinin başarılilik oranları üzerine araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda; nakil sonrasında ilk yılda, HLA-DR tipinin HLA-A ve HLA-B tiplerinden greft sağ kalım oranını üzerinde daha güçlü etkisi olduğunu gösterilmiştir. Puanlama sistemlerinde HLA-DR çeşitli ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de diğer HLA tiplerinden yüksek puanlamaya tabi tutulmuştur. Ancak nakil sonrası izlem sürdürüldüğünde ilk yıldan sonra her üç HLA tipinde greft sağ kalım oranı üzerine eşit etkiye sahip olduğu HLA-DR tipinin üstünlüğünün geri plana düştüğü bulunmuştur[25]. Bu alandaki son çalışmalar, HLA uyumunun sadece nakil başarıyı artırmak ile kalmayıp nakil sonrası kullanılan immunsupresif ilaçlara duyulan ihtiyacı da azaltmakta olduğunu göstermektedir. Düşük dozlarda immunsupresif ilaç kullanımına bağlı olarak da immunsupresif ilaçların neden olduğu enfeksiyon nedeniyle ölüm, kalça kırıkları, Hodgkin olmayan lenfoma gibi yan etkilerin görülme sıklığı da düşebilmektedir. Ayrıca, vücudun grefti reddettiği durumlarda düşük doz immunsupresif ilaçların kullanılmış olması hastanın yüksek duyarlılığının (yüksek PRA) oluşmasını engeller ve böylece hasta tekrar nakil olacağı zaman ilgili vericiyi bulma olasılığı artar[26].

HLA' ların aynı ırk mensubu insanlar arasında benzerlik gösterme olasılıkları daha yüksektir[18, 27]. Organ dağıtım sistemlerinde HLA uyumunun ön plana çıkması medikal faydayı ve organ nakil maliyetlerini azaltmasına rağmen, azınlıklara mensup hastaları dezavantajlı duruma düşürebilmektedir[28].

Amerika Birleşik Devletleri'nde bekleme listesinde bulunan Afriko-Amerikan kökenli hastalar, beyaz ırk mensubu donör sayısının fazla olması ve buna bağlı olarak HLA eşleştirmelerinde dezavantajlı duruma düşüklerinden, bekleme listesinde uzun süreler boyunca kalmaktadırlar[27]. Amerika Birleşik Devletleri'nde HLA uyumu

puanlamasında beyazlar ile siyahlar arasında eşitliği sağlayacak bir organ dağıtım sistemi Takemoto ve diğ. tarafından önerilmiştir[28].

Danovitch ve Cecka ise bu sorunu göz önüne alarak, benzer özellik gösteren grupların kendi içlerinde değerlendirilebileceği veya HLA eşleşmesinin puanlamadan çıkartılabileceği belirtilmiştir[18]. Belirtilen diğer bir yaklaşımı ise çıkan spesifik böbreklerin direkt olarak ilgili hasta gurubuna dağıtılması yönündedir. (Örneğin: Hepatit C veya HIV pozitif vericilerden çıkan böbreklerin bu hastalık antijenleri taşıyan hastalara verilmesi gibi)

HLA uyumunun yanı sıra PRA; yani HLA ya karşı oluşan antikorların; ölçümü de medikal faydayı etkileyen önemli kriterlerdendir[18, 27]. Araştırmacılar, yaygın kan grubundan olmayan veya yüksek PRA oranlarına sahip hastaların bekleme listesinde yığıntı oluşturduklarını, çünkü bu hastalara uygun vericilerin çok kısıtlı olduğunu belirtmişlerdir[29].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise immunsupresif ilaçların gelişmesi ve kullanımının yaygınlaşmasından dolayı böbrek nakillerinde HLA'nın nakil başarısına olan etkisinin zamanla azaldığını gözlemlenmiştir[30].

Chertow, nakil başarısızlıklarını incelediği çalışmasında, başarısızlıklarda antijen-bağımsız(HLA-free) faktörlerin de rol oynadıklarını tespit etmiştir[31]. HLA'dan bağımsız bu faktörlerin; yaş, cinsiyeti, ırkı ve vücut yüzey alanı olduğunu belirtmiştir. Bu faktörlere ilişkin düzenlemeler yapılması ile başarısızlık oranlarının düşürülmesi planlanmıştır. Chertow bu çalışmasında bu faktörler içerisinde özellikle yaş kriterinin böbrek dağıtım sisteminde kullanılabileceğini önermiştir.

Donörün yaşlılığı böbrek nakillerinin kısa ve uzun dönem başarılarını olumsuz etkilemektedir[30, 32]. Donörün yaşı arttığında böbreğin soğuk iskemi süresinde belirgin düşmeler saptanmıştır. Bu da böbrek hasarının artmasına ve fonksiyonun azalmasına sebep olmaktadır[5].

Donörün yaşının büyük olması ve donörün sağlık durumu gibi sebeplerle nakil için uygun olan böbrekler, listede ilk sunulan hastalar tarafından organ fonksiyon düzeyi ve kalitesi düşünülerek reddedilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde böbreklerin neredeyse yarısı ilk sunulan hastalar tarafından reddedilmektedir. Kısa olan soğuk iskemi sürelerinden dolayı, alternatif alıcılar bulunamaması halinde böbrekler kullanılmaz hale gelmektedir. Alternatif alıcı bulunsa bile donörün yaşının büyük

olmasından dolayı soğuk iskemi süresi boyunca meydana gelen hasar büyümektedir[33]. Su ve Zenios, detaylı tanımlamasını yaptıkları bu problemi çözmek için sıralı stokastik atama modeli önermişlerdir. Önerilen modele göre, çıkan böbrek ve potansiyel alıcılar tiplerine göre gruplandırılır ve çıkan böbrek ile aynı grupta olan alıcılar bir ödül alırlar. Bu ödül karar vericilerin tanımlayacağı herhangi bir şey olabilir. Burada amaç toplam ödülü maksimize eden bir dağıtım sistemi oluşturmak ve nakilde alıcı isteklerini de göz önünde bulundurmaktır.

Donörün yaşının büyük olduğu vakalar ile ilgili araştırmacılar farklı stratejiler üzerinde çalışmaktadır. Bunlardan en önemlisi, Andress ve diğ., yapmış oldukları böbreğin ortalama greft sağ kalım süresi ile hastanın ortalama beklenen sağ kalım süresinin bir arada değerlendiren çalışmadır [34]. Önerilen sistemde, böbrekler, hasta sağ kalım süresi, greft sağ kalım süresinden daha düşük olan hastalara sunulur. Bir başka ifade ile sunulan böbreğin hastadan daha uzun süre yaşaması esas alınmıştır. Bu model ile tekrarlayan nakillerin önlenmesi planlanmaktadır. Ancak, bu çalışmada belirtilen kısıtı sağlamasına rağmen genç donör-yaşlı hasta eşleştirmesinin dezavantajlarına değinilmemiştir. Meier-Kriesche ve diğ., yaptığı çalışmada bu konuya değinerek genç yaştaki vericilerden gelen böbrekleri değerlendirmiştir[35]. Genç donörlerden çıkan organların, yaşlı alıcılara verilmesinin önüne geçilmesi ve genç alıcılara öncelik verilmesi durumunda nakil başına greft sağ kalım oranlarının 3 yıl artabileceğini belirtmiştir.

Araştırmacılar tarafından literatürde sıklıkla incelenen organ dağıtım sistemi ise Amerika Birleşik Devletleri'nin organ dağıtım sistemi olan UNOS' tur. UNOS' un araştırmacıları cezbeden tarafı yaklaşık 35 yıllık dağıtım tecrübesi, sistemin büyüklüğü, veri kalitesi ve bu verilere kolay erişim imkanındır. UNOS'un böbrek dağıtım sisteminin çıktıları farklı zaman dilimleri için çeşitli çalışmalarda analiz edilmiştir[18, 35–42].

Donavitch ve Cecka, yaptıkları çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinin böbrek dağıtım sistemini tarihsel olarak incelemişler ve eksik yanlarına yönelik yeni yaklaşımlar sunmuşlardır[18]. Tarihsel olarak bakıldığında, Amerika Birleşik Devletleri Organ dağıtım sistemi 1987 öncesi ve sonrası olarak ele alınmaktadır. 1987'de UNOS (Ulusal Organ Paylaşım Ağı) kurulmuştur. Bu yapılanmandan önce organ dağıtımı, bekleyen hasta listesi kısa olduğu için, hasta-donör eşleştirmelerinde, sadece HLA uyum kriteri kullanılmıştır. HLA uyumu medikal faydayı amaçlayan bir

kriter olmasına rağmen, ilk yapılan bu operasyonların nakil sonrası başarı oranlarının oldukça düşük kaldığı gözlemlenmiştir. İlerleyen yıllarda bağışıklık baskılayan ilaçların keşfi ve cerrahi tekniklerin gelişimi ile nakil sonrası başarı oranlarında hızlı bir artış gözlemlenmiştir. Böbrek naklindeki başarı oranlarının artışı ile böbrek nakli tedavi yöntemi kabul görmüş ve birçok son dönem böbrek yetmezliği hastası nakil için bekleme listesine kayıt yaptırmaya başlamışlardır. Uzayan bekleme listelerinin yönetilebilmesi için 1987 yılında UNOS kurulmuş ve yeni bir organ dağıtım sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kullanılan sistemin temeli olan bu ilk sistemde, hastalar bekleme listesinde kaldıkları süreye ve değişik derecelerdeki HLA uyumu sonuçlarına göre puanlandırılıp, sıralanır ve ilk sıradaki hastadan başlanarak donör organların dağıtımı yapılır. Ayrıca, çocuk hastalara puanlamada öncelik verilir. İlerleyen yıllarda puanlandırılan HLA'ların tipleri, HLA uyumundan elde edilen puanların ağırlığı, bekleme listesinde geçen süreden kazanılan puanın ağırlıkları hakkaniyetli ve medikal faydası yüksek bir sistem sunabilmek için değiştirilmiştir yine aynı nedenlerden dolayı PRA yüzdesi gibi farklı değişik kriterler puanlama ölçeğine eklenmiştir[35].

UNOS yetkilileri geçmiş nakiller üzerinde yaptıkları çalışmalar doğrultusunda bazı kadavra donörlerden elde edilen böbreklerin nakil başarı oranının daha düşük olduğunu saptamışlardır. UNOS, 2002 yılında bu sorunu göz önüne alarak, ECD (Genişletilmiş kriterli donörler) ve SCD (Standart kriterli donörler) kavramları uygulamaya almıştır. 60 yaşından büyük veya hipertansiyon, böbrek yetmezliği veya travmatik olmayan ölüm geçmişi olup 50 yaşından büyük olan kadavra donörler ECD, bu kriterleri taşımayan donörler ise SCD olarak tanımlanmıştır. ECD donörlerinden gelen böbreklerin nakil başarı oranının düşük olduğu bilindiği için, ECD böbrekleri sadece daha önceden bu programdan böbrek almayı kabul etmiş hastalar arasında yalnızca bekleme süresi gözetilerek dağıtılmaktadır[18].

İlerleyen zamanlarda yasalarca belirlenen amaçlara sadık kalarak, hakkaniyet ve medikal fayda kriterlerini optimize etmek için dağıtım sisteminde ve puanlamada değişikliklere gidilmiştir. 2005 yılında, 35 yaş altı SCD'den gelen böbreklerin dağıtımında 18 yaşından küçük hastalara öncelik verilecek şekilde puanlama sistemi güncellenmiştir[38].

2014 yılında ise UNOS böbrek dağıtım sisteminde büyük bir değişikliğe gitmiştir[39], [40]. Yeni sistem hasta sağ kalım oranını yükseltip, donör böbrek ile hasta arasındaki yaş uyumunu dikkate almayı ve etnik azınlık gruplarının nakle ulaşımının kolaylaşmasını hedeflemektedir.

Yeni sistemde her bir donör için KDPI (Donör böbrek profil endeksi) puanı ve bekleyen her bir hasta için ise EPTS (Nakil sonrası beklenen sağ kalım) puanı hesaplanmaktadır[39].

KPDI puanı hesaplaması donörleri ECD ve SCD diye iki gruba ayırmak yerine, daha çok değişkenin göz önüne alınarak donörlerin 0-100 sürekli puan ölçeğinde değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Puanlamaya esas olan bu değişkenler; boy, kilo, yaş, diyabet ve hipertansiyon varlığı, ölüm nedeni, serum kreatinin düzeyi, etnisite, hepatit C varlığı ve kalp sebepli ölüm olup olmadığıdır.

EPTS puanı ise nakil bekleyen hastaların detaylı değerlendirmesini yaparak nakil sonrası sağ kalım sürelerini tahmin etmeyi amaçlamaktadır. 0-100 sürekli puan ölçeğinde ölçeğinde değişen EPTS puanı hesaplanırken diyabet varlığı ve tipi, yaş, diyaliz süresi ve daha önce nakil olup olmadığı değişkenleri kullanılır. Bu hesaplamada yaşı diğer kriterlerle ilişkisi de göz önüne alınarak, her yaş değeri için diğer değişkenlerin ağırlıkları değişmektedir. Bu sayede hastaların nakil için daha erken başvurmaları amaçlanmıştır[40].

Donör organın sağ kalım süresini etkileyen faktörler KPDI ile ve hastaların nakil sonrası sağ kalımı etkileyen faktörleri EPTS ile hesaplanıp puanlandırılmasının ardından birbirleriyle uygun eşleşmeler yapılmaktadır. En iyi KPDI puanına sahip ilk %20 sahip donör organlar, en iyi EPTS puanına sahip ilk %20 hasta ile eşleştirilmektedir. Böylece uzun donör sağ kalım beklenen organlar, uzun sağ kalım beklenen hastalarla eşleşmiş olmaktadır. Bu sistem nakil sonrası başarı oranını artırdığı gibi genç hastaların birden fazla nakil gereksinimlerini de ortadan kaldırmayı planlamıştır. Ayrıca, PRA yüzdesi ve hastanın pediatrik olması gibi değişkenlerden kazanılan önceliklerin tanımlaması genişletilerek sürekli bir puan ölçeğine oturtulmuştur.

Araştırmacılar tarafından sıklıkla incelenen bir diğer dağıtım sistemi ise Avrupa’da organ dağıtımı yapan ET (Euro Transplant)’dir. ET dağıtım sistemine dahil olan

lkeler Avusturya, Belçika, Hırvatistan, Almanya, Macaristan, Lüksemburg, Hollanda ve Slovenya'dır[43].

1996 yılında başlanan ETKAS (Euro Transplant böbrek dağıtım sistemi) programı ile kadavradan çıkan böbrekleri en hızlı ve efektif bir şekilde dağıtabilmesi hedeflenmiştir. ETKAS programı donör böbreklerin dağıtılmasında, diğer sistemlere benzeyen bir puanlama ölçeğini kullanır. Kadavradan çıkan her donör böbrek için, bekleyen hastalar diyaliz alma süreleri, HLA uyum dereceleri, PRA yüzdeleri, donör organa uzaklıkları, hastanın pediatrik olup olmaması ve ET'ye katılan ülkeler arası eşitliğin korunması gibi kriterler göz önüne alınarak puanlanır[43, 44].

1999 yılında ise yaşlı donör ve hasta sayılarının artması sebebiyle ETKAS'a ek olarak ESP (Euro transplant yaşlı programı) uygulamaya alınmıştır. Bu program yaşlı donör ve hastaları eşitştirerek genel nakil başarısını ve beklenen sağ kalım oranlarını artırmayı hedeflemektedir. 65 yaş ve üstünde olan kadavralardan gelen donör böbrekler, daha önceden bu programdan böbrek almayı kabul etmiş 65 yaş ve üstü hastalara sunulur. Bu programdaki hastalar puanlanırken HLA uyumu veya PRA gibi kriterler kullanılmadan sadece bekleme süresine göre sıralama yapılır[43].

Yapılan araştırmalarda, ESP ile ETKAS programlarının arasında bir yıllık hasta ve greft sağ kalım oranları bakımından fark bulunmadığı gösterilmiş ve ESP'nin donör ve alıcı havuzunu başarılı şekilde genişleterek arz ve talebi dengelemeye yardımcı olduğu belirtilmiştir[45–47].

ET organizasyonuna dahil olmayan İngiltere, Fransa, İspanya ve İtalya gibi diğer ülkeler ulusal organ dağıtım sistemlerini kendileri yönetmektedir. İtalya'da organ dağıtım sisteminde, hastanın bekleme süresi, donör organa uzaklığı, medikal aciliyeti ve donör organın tipi gibi çoğu sistemde kullanılan ortak kriterler değerlendirilmektedir[48]. Bruni ve diğ., İtalya için yeni bir organ nakil merkezi yerleşimi ve dağıtım sistemi önermişlerdir[48]. Nakil merkezi yerleşiminde dağıtım sisteminin bir bileşeni olan bekleme listesinde kalış sürelerini bölgeler arası dengeyi sağlamak için kısıt olarak kullanmışlardır.

ET ve UNOS dağıtım sisteminin dışında kalan ülkeler ise benzer amaçlar ve kriterler doğrultusunda kendi ulusal dağıtım sistemlerini geliştirmiş ve kullanmaktadırlar.

Uruguay'ın yeni ulusal dağıtım sisteminde ise amaçlar 3 ana başlıkta toplanmıştır: 1) nakil sonrası organın ve hastanın sağ kalım süresinin artırılması ve 2) hakkaniyetin

sağlanması 3) bekleme listesinde geçen zamanı azaltılması. Bu amaçlar doğrultusunda belirlenen kriterler puanlamada kullanılır [49].

Diğer ülkelerden farklı olarak Singapur, Güney Kore ve İsrail’de organ dağıtımında bekleme listesindeki hastalar arasında daha önceden organ bağışı yapanlar var ise dağıtımda bunlara öncelik verilmektedir[50, 51]. Bu öncelik kuralının organ bağışlarını artırmada önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir[52].

Wolfe ve diğ., yaptıkları çalışmada farklı özelliklerdeki alıcı grupları için nakil sonrası yaşam sürelerini Cox regresyon modelini baz alarak farklı yöntemler ile hesaplamışlar ve analiz etmişlerdir[53]. Yüksek yaşam süresi öngörülen hastaların böbrek dağıtım sisteminde öncelik verilebileceğine değinmişlerdir.

Browning ve Thomas, toplumun organ dağıtım sisteminde hangi kriterlere ve kararlara öncelik verdiklerini incelemişlerdir[2]. 238 deneğe anket yoluyla kriter ve vaka değerlendirmelerini sordukları bu çalışmada, önceliğin sırasıyla genç yaştakilere, listede daha uzun bekleyenlere, nakil sonrası başarı oranı daha yüksek tahmin edilenlere ve çocuk sahibi olanlara verilebileceğini belirtmişlerdir.

Ahn ve Hornberger, ise alıcıların tercihlerini de göz önünde bulunduran bir böbrek dağıtım sistemi önermişlerdir[54]. Önerilen sisteme göre, ilk olarak her alıcının kabul edebilecekleri minimum greft sağkalım oranı hesaplanır. Sonrasında donör böbrekler, bu hesaplanan minimum değer üstünde nakil sonrası greft sağ kalım oranına sahip hastalara sunulur.

3.3 Çok Kriterli Karar Verme ve Sağlık Sektöründe Uygulamaları

MCDM (Çok kriterli karar verme) yöntemleri, kriter ve alternatif sayılarının birden fazla ve çakıştığı durumlarda en iyi alternatifleri bulmak için kullanılan karar verme metotlarıdır[55]. MCDM problemleri, seçilen probleme ve bu problemin tanımlanmasına göre genel olarak iki ana gruba ayrılmıştır: MADM (Çok nitelikli karar verme) ve MODM(Çok amaçlı karar verme). MODM yöntemleri, çok ya da sonsuz sayıda alternatifler içeren problemler için belirlenen kısıtlara ve önceliklere sadık kalarak en iyi alternatifi bulmayı amaçlar. MADM yöntemlerinde ise problemin alternatifleri sonlu sayıdadır ve bu alternatifler daha önceden tanımlanmıştır[55, 56].

MADM problemlerinin ortak özellikleri şöyledir: Alternatifler, birden çok kriter, kriterler arası çelişki, kıyaslanamayan birimler, kriterler ağırlıkları ve karar

matrisi[57–59]. Genel olarak MADM yöntemleri ile birden fazla ve kıyaslanamayan ölçütleri olan alternatifler arasından seçim, sıralama, öncelik verme ya da sınıflandırma gibi kararlar verilir[60].

Literatürde geliştirilen birçok MADM yöntemi bulunmaktadır. Her bir yöntemin avantajları ve dezavantajları tanımlanan problemin tipine göre değişmektedir. Araştırmacılar problem tiplerine en uygun olan yöntemi seçmektedir. Araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilen MADM yöntemleri ise SAW (Basit toplamsal ağırlık), AHP (Analitik Hiyerarşi Prosesi), TOPSIS ve ELECTRE' dir.

Basit yapısı gereği en çok tercih edilen yöntem olan SAW' da ilk olarak kriterlerin ağırlıkları belirlenir. Sonrasında ise kriterler değerlerinin ağırlıklı toplamaları yardımıyla alternatiflerin genel skoru hesaplanır ve en yüksek skorlu alternatif seçilir[56].

AHP yöntemi, hiyerarşik olarak her bir kriter için alternatiflerin ikili karşılaştırmalarına dayanarak seçim yapar. İlk olarak tanımlanan probleme ait kriterler, alt kriterler ve alternatifleri içeren hiyerarşi oluşturulur. Hiyerarşinin her kademesi için alternatiflerin ikili karşılaştırmaları yapılır ve karşılaştırma matrisi belirlenir. Bu karşılaştırma matrisinden her bir kriterin önem dereceleri elde edilir. Bu değerlerin tutarlığı kontrol edildikten sonra tüm kriterler birlikte değerlendirilerek alternatifler sıralanır ve en iyi alternatif seçilir[61].

TOPSIS ise alternatiflerin ideal çözüme ve negatif ideal çözüme uzaklıklarını hesaplayarak seçim yapar. Bu yöntemle göre en iyi olarak seçilen alternatif, ideal çözüme en yakın olma ve aynı negatif ideal çözüme en uzak olma koşullarını aynı anda sağlayan alternatiftir[63].

ELECTRE yönteminde bütün alternatifler kriter değerlerine ve ağırlıklarına göre birbirleri ile kıyaslanarak sıralanır. İdeal bir çözüm tanımı olmadığından, sıralama alternatiflerin birbirlerine sağladıkları üstünlük sonucu yapılmış olur[65].

Günlük hayattaki bir çok problem, MADM problemi olarak tanımlanabilir ve MADM yöntemleri ile çözülebilir. Araştırmacılar üretim, yönetim, mühendislik, bilişim teknolojileri eğitim ve sağlık gibi çeşitli alanlardaki problemleri çözmek için MADM yöntemlerine başvurmuşlardır[66].

Sağlık sektöründeki bir çok problem çok nitelikli karar verme problemlerinin genel kriterlerine uymaktadır. Bundan dolayı, MADM yöntemleri sağlık sektöründe geniş

bir uygulama alanına sahiptir. Tanı koyulması, tedavi/terapi seçilmesi, hastaların karar süreçlerine katılmasının belirlenmesi ve organ dağıtımında uygun adayın seçilmesi gibi medikal problemlerin yanı sıra proje/teknoloji değerlendirme, insan kaynakları seçimi, hizmet kalitesinin değerlendirilmesi gibi yönetsel problemlerin çözümünde de MADM yöntemlerine başvurulmaktadır[4].

Bu çalışmanın konusu olan organ dağıtım sistemleri, kompleks yapısı, birden çok kriteri barındırması, kriterler arasında çelişkinin olması, kıyaslanamayan birimler içermesi ve alternatiflerin belli bir sayıda olmasından dolayı çok kriterli bir karar verme problemi olarak tanımlanabilir[62, 63].

Cook ve diğ., ortotopik nakil için kadavradan karaciğer naklinin oran sistemi dağıtımını geliştirmek için AHP metoduna başvurmuştur[64]. Lojistik, doku, bekleme zamanı, finans ve medikal durum olmak üzere beş ana kriter belirlemiştir. Koch ise hasta çocuklar için organ nakil listeleri üzerinde çalışmıştır[65]. Bu listelerde en uygun adayın belirlenebilmesi için AHP temelli model önermiştir. Daha sonra bu çalışmalarını genişleterek, önceki çalışmasında kullandığı kriterlere çocuklar için zeka, nakil sonrası adaptasyon, vb. gibi kriterleri de eklemiştir[66]. Böylelikle yaşam kalite indeksini de göz önüne almıştır.

Yuan ve diğ., böbrek nakillerinde bulanık mantık temelli uzman bir karar destek sistemi önermişlerdir[62]. Önerilen sistemin mevcut kullanılan sistemler ile karşılaştırmasını yapmışlar ve önerilen sistemin daha iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

La Scalia ve diğ., pankreatik islet nakli için çok kriterli karar verme sistemi önermişlerdir[67]. Metot olarak ise bulanık TOPSIS yöntemini kullanarak İspanya için yeni bir sistem önermişlerdir.

Organ dağıtımında, nakil başarısının önemli bir kriter olarak kullanılması gerektiği araştırmacılar tarafından çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir[68–71]. Rana ve diğ., karaciğer nakillerinde, nakil başarısının dağıtım kararlarında kullanılması gerekliliğinden yola çıkarak, yeni bir skorelama yöntemi olan SOFT'ü önermişlerdir[68]. Literatürdeki MELD, CHIL-PUGH gibi skorların aksine SOFT skoru nakil sonrası 3 aylık hayatta kalma oranını tahmin ederek puanlandırmaktadır.

Aynı şekilde, karaciğer nakillerinde nakil sonrası başarı kriterine göre dağıtım yapan sıralı regresyon temelli karar destek modeli, Pérez-Ortiz ve diğ., yaptıkları çalışmada

önerilmiştir[69]. Bekleyen hastaların nakil sonrası organ hayatta kalma olasılıklarını tahmin eden model geliştirilmiştir. Önerilen sistemde dağıtım iki aşamalıdır. 1) MELD skoru ile durumu en kötü n tane hasta seçilir.2) Seçilen hastalara sıralı regresyon modeli uygulanır ve karaciğer bu hastalar arasından nakil sonrası organ reject oranı en düşük hastaya verilir.

Cruz-Ramírez ve diğ. ise karaciğer nakilleri için önerdikleri modelde, alıcı-verici eşleştirmesi kararını nakil sonrası başarıyı tahmin edebilen çok amaçlı evrimsel algoritma ile çözmeye çalışmışlardır[70, 71].

Öztekin ve diğ. yaptıkları çalışmada kalp-akciğer nakillerinin nakil sonrası başarı oranını tahmini için yeni bir model önermişlerdir[72]. Modele giren değişkenlerin seçiminde uzman görüşleri yerine çeşitli veri madenciliği teknikleri kullanarak model bağımsızlığını sağlamayı amaçlamışlardır. Önerilen modelin çıktıları ile alıcı verici eşleştirmesinin daha doğru şekilde yapılabileceğini belirtmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde nakil merkezlerinin teknik açıdan verimliliklerini veri zarflama yöntemi ile analiz edilmiştir[73].

Öztekin ve diğ., diğer bir çalışmada ise akciğer nakillerinin başarısını tahmin eden karar ağacı temelli bir yapısal eşitlik modeli önermişlerdir[74]. Modelde kullanılan gizli değişkenleri alıcı, donör ve eleştirme kriterleri olmak üzere üç ana başlıkta toplamıştır.

Benzer şekilde Gjertson ve diğ. HLA uyumunu hiyerarşik şekilde puanlayarak önerdikleri yeni böbrek dağıtım sistemi ile o zaman kullanılan sistemin maliyetlerini karşılaştırmışlar ve önerdikleri sistemin daha az maliyet ile daha yüksek nakil sonrası başarı oranı yakaladığını belirtmişlerdir [75].

4. ULUSAL BÖBREK DAĞITIM SİSTEMİ

4.1 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sistemi

Ülkemizde organ nakil sisteminde ilk düzenlemeler 29.05.1979 tarihli 2238 sayılı resmi gazetede yayınlanan “Organ Ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun” çerçevesinde yapılmıştır[76]. İlerleyen yıllarda ise 01.06.2000 tarihli 24066 sayılı resmi gazetede yayınlanan “Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği” ile ulusal bir organ dağıtım sistemi ortaya konmuş ve düzenlenmiştir[77]. 28.05.2008 tarih ve 19735 sayılı onay ile yürürlüğe giren “Ulusal Organ Ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi” ile şu anda kullanılan mevcut sistemin yapı taşları oluşturulmuş ve kuralları belirlenmiştir[78].

Yönetmelikte görevleri belirlendiği üzere Organ dağıtım sistemini düzenleyebilmek için Ulusal Koordinasyon Merkezi (UKM) ve Bölge Koordinasyon Merkezleri (BKM) kurulmuştur. UKM'nin görevi ulusal organ nakil sisteminin stratejilerini belirlemek bunları düzenlemek ve yönetmek ve bilimsel danışma kurullarıyla koordinasyonu sağlamaktır. UKM yetkilileri üç ayda bir yaptıkları olağan toplantılarla nakil sistemi son durumunu gözden geçirmektedirler.

Nakil edilebilen her bir organ için ayrı bir bilimsel danışma kurulları kurulmuştur. Bilimsel danışma kurulları; organ ve doku nakli merkezlerinin çalışmalarını izlemekte ve denetlemekte, ilgili organın nakli için yeni stratejilerin belirlenmesi ve programlanmasında görev alırlar.

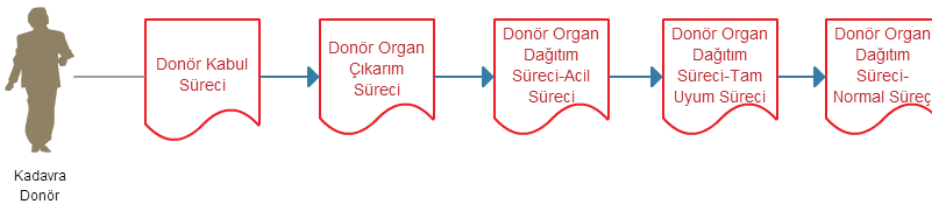
UKM' ye bağlı 9 ayrı BKM görev yapmaktadır. Bu BKM' ler kendine bağlı illerde verici adayının çıktığı organ ve doku kaynağı merkezi ile alıcı adaylarının olduğu organ ve doku nakil merkezleri arasında koordinasyonu sağlamakta görev alırlar. Nakil amacıyla çıkarılan organların, organ alım ekiplerinin ve nakil yapılacak olan alıcıların nakil merkezlerine nakillerini sağlamakta ve düzenlemekte görev alırlar.

Beyin ölümü kriterlerini tespit edebilecek donanım ve personele sahip hastaneler organ ve doku kaynağı merkezleri olarak isimlendirilirler. Bu merkezlerde “beyin ölümü” kararı nöroloji, nöroşirurji, anestezi ve kardiyoloji uzmanları tarafından

oluşturulan bir kurul kararı ile konulur. Beyin ölümü kararında görev alan bu doktorların nakil sürecinde ve donörün organ çıkarım operasyonlarında görev almaları yasalarca yasaklanmıştır.

Türkiye’de doku ve organ bağışında gönüllük yöntemi yürürlüktedir. Kanuna(*) göre Beyin Ölümü gerçekleşmiş bir kişinin doku ve organ bağış belgesi varsa uygun görülen organlar alınabilir. Doku ve organ bağış belgesi bulunmuyorsa beyin ölümü gerçekleşen kişinin birinci dereceden akrabalarının rızası aranmaktadır. Ancak ülkemizde uygulamışta beyin ölümü gerçekleşen kişinin doku ve organ bağış belgesi ve izni bulunması durumunda da birinci dereceden akrabalarının rızası şart kabul edilmektedir. İstisnai olarak kişinin ölüm sonrası organ bağışını reddeden bir vasiyeti veya beyanı yoksa ceset üzerinde bir değişiklik yapmayan kornea benzeri dokular rutin olarak alınmaktadır.

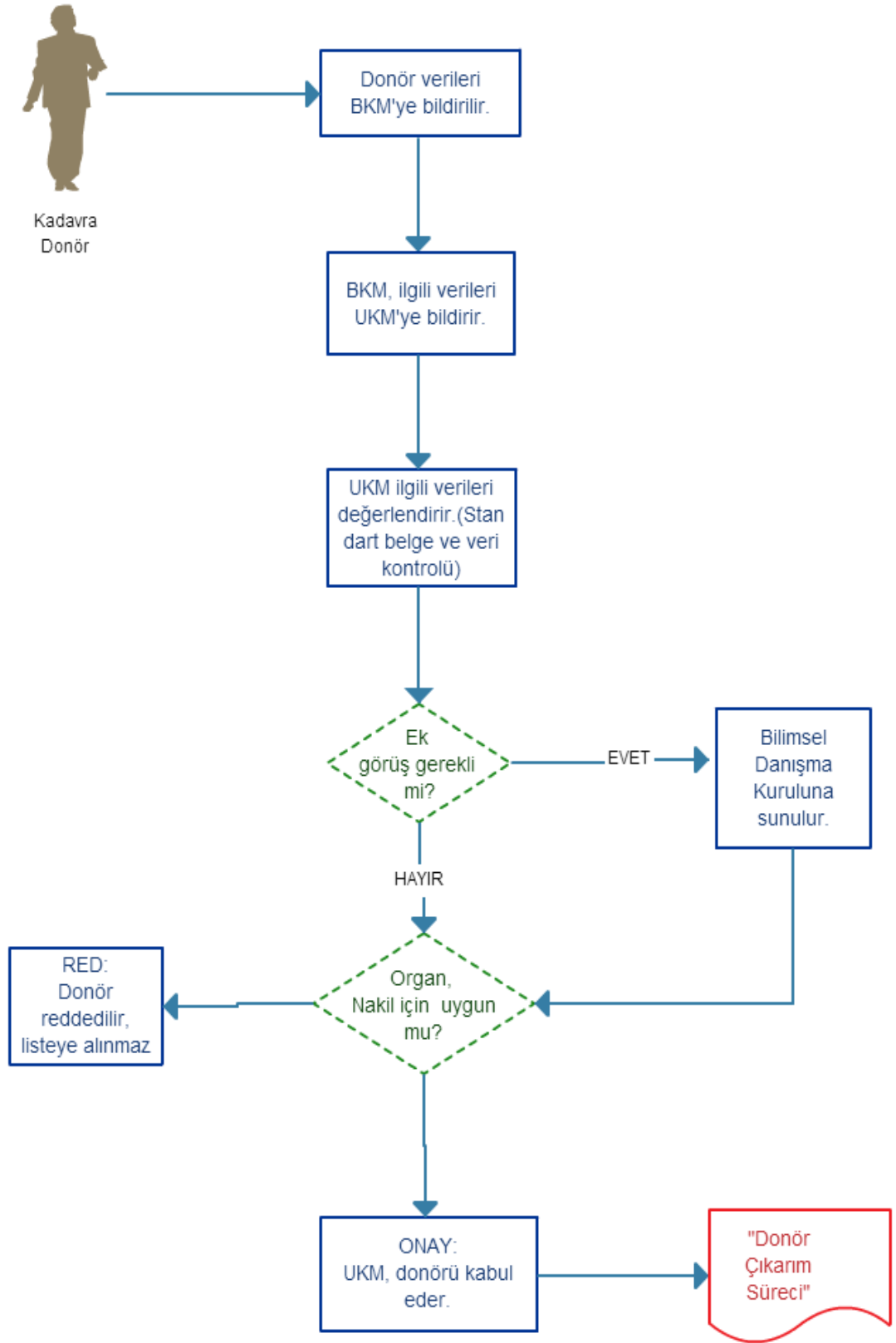
Ülkemizde böbrek nakil operasyonu tanımlanmış belirli süreçlerle ve kurallarla işlemektedir. Bu süreçler şekil 4.1’de gösterilmiştir. Bu aşamalardan ilki donör kabul sürecidir. Şekil 4.2 ise donör kabul sürecini göstermektedir.



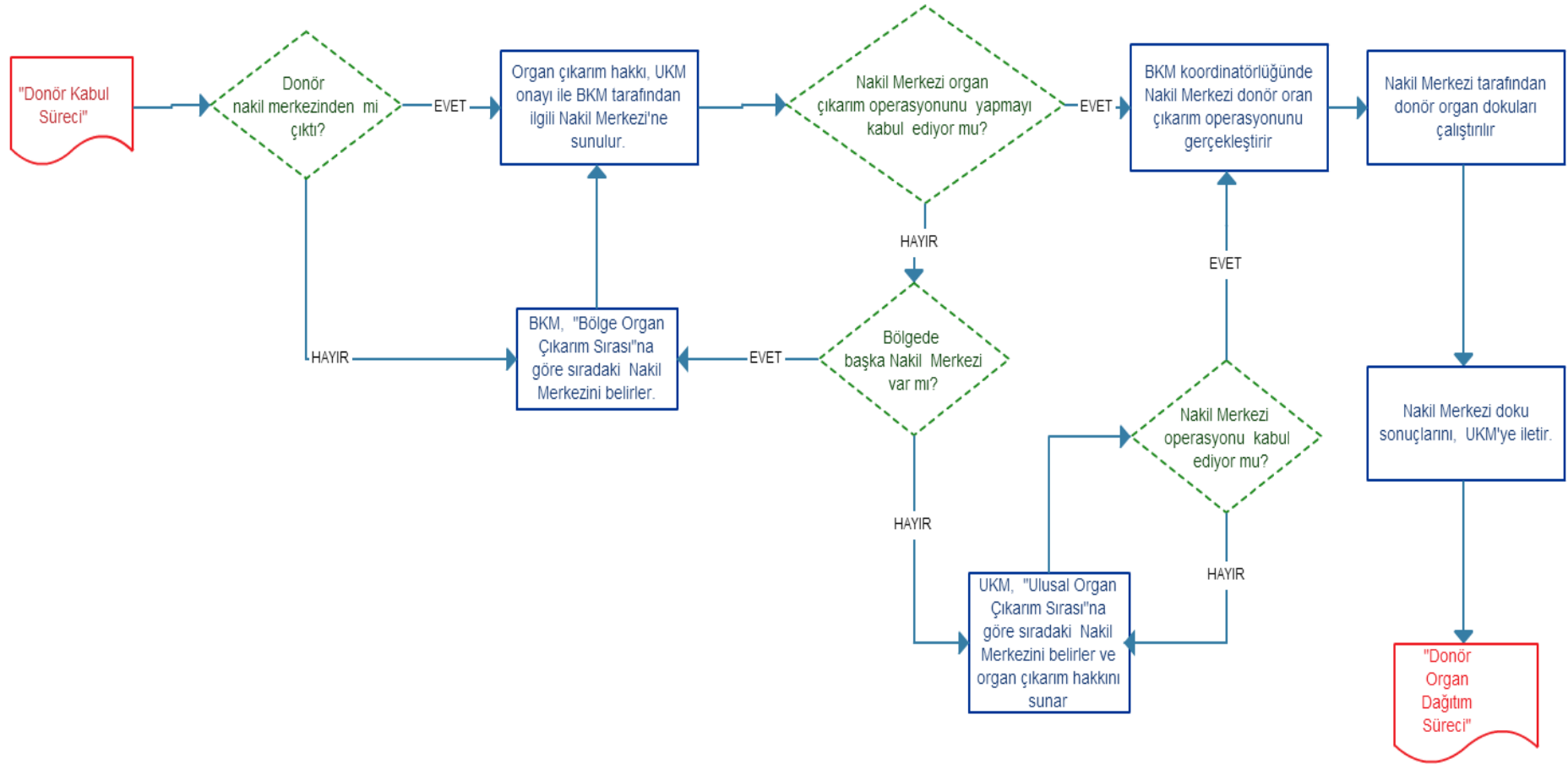
Şekil 4.1 : Ulusal böbrek dağıtım süreci.

Kadavranın donör olarak kabul edilebilmesi için çeşitli aşamalardan geçmesi gerekir. Organ ve doku kaynağı merkezleri'nde beyin ölümü kararı kurul tarafından alındıktan ve aile onam formları hazırlanır. Bu formlar ve vericinin kişisel bilgileri organ ve doku kaynağı merkezin bağlı olduğu BKM'ye ve UKM'ye gönderilir. UKM tarafından veriler değerlendirmelere tabi tutulur. UKM tarafından gerekli görülen durumlarda ilgili organ hakkında bilimsel danışma kurullarından ek görüş istenebilmektedir. Değerlendirilmelerden geçen veriler sonrasında UKM tarafından kabul edilir ise beyin ölümü gerçekleşen hasta donör olarak isimlendirilir ve organ çıkarım süreci başlar. Organ çıkarım süreci şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Donör organ çıkarım sürecini etkileyen en önemli faktör; donörün herhangi bir Nakil Merkezinin hastası olup olmadığıdır.



Şekil 4.2 : Donör kabul süreci.



Şekil 4.3 : Donör organ çıkartım süreci.

Donör Nakil Merkezinin hastası ise; UKM onayı ile BKM tarafından “Organ Çıkarım Hakkı” ilgili nakil merkezine sunulur. Nakil merkezi organ çıkarım operasyonunu kabul ederse BKM koordinatörlüğünde organ çıkarımı gerçekleştirir. Çıkarılan organlar dokularının çalıştırılması için BKM aracılığıyla doku tiplene laboratuvarına gönderilir. Laboratuvar çalışmaları sonrasında doku tipleri tespit edilir. Doku tipleri puanlama yapılması ve uyum değerlendirilmesi amacıyla UKM'ye iletilir.

Eğer donörün hastası olduğu nakil merkezi kendisine organ çıkarım hakkı sunulmasına rağmen personel ve/veya teknik nedenlerden dolayı çıkarım operasyonunu kabul etmez ise; UKM koordinatörlüğünde, BKM tarafından kendine bağlı illerdeki nakil merkezlerini “Bölge Organ Çıkarım Sırası” na göre ilk sıradaki nakil merkezine organ çıkarım hakkı sunulur. Organ çıkarım hakkına sahip olan nakil merkezi tarafından operasyon kabul edilip organ çıkarımı operasyonu gerçekleşene kadar BKM tarafından organ çıkarım hakkı, bölge organ çıkarım sırası takip edilerek nakil merkezlerine sunulur. Eğer organ çıkarım hakkı nakil merkezi tarafından kabul edilirse BKM koordinatörlüğünde organ çıkarımı gerçekleştirir. Çıkarılan organlar dokularının çalıştırılması için BKM aracılığıyla doku tiplene laboratuvarına gönderilir. Laboratuvar çalışmaları sonrasında doku tipleri tespit edilir. Doku tipleri puanlama yapılması ve uyum değerlendirilmesi amacıyla UKM'ye iletilir.

Eğer donörün bulunduğu bölgedeki tüm nakil merkezlerine sırasıyla organ çıkarım hakkı sunulmasına rağmen nakil merkezleri tarafından teknik ve/veya personel yetersizliklerinden dolayı organ çıkarım operasyonu kabul edilmez ve/veya operasyon gerçekleştirilemezse “Ulusal Organ Çıkarım Sırası” 'na göre ilk sıradaki nakil merkezine organ çıkarım hakkı sunulur. Organ çıkarım hakkına sahip olan nakil merkezi tarafından operasyon kabul edilip organ çıkarımı operasyonu gerçekleşene kadar UKM tarafından organ çıkarım hakkı, ulusal organ çıkarım sırası takip edilerek nakil merkezlerine sunulur. Eğer organ çıkarım hakkı nakil merkezi tarafından kabul edilirse UKM koordinatörlüğünde ilgili BKM aracılığıyla organ çıkarımı gerçekleştirir. Çıkarılan organlar dokularının çalıştırılması için BKM aracılığıyla doku tiplene laboratuvarına gönderilir. Laboratuvar çalışmaları sonrasında doku tipleri tespit edilir. Sonuçlar puanlama yapılması ve uyum değerlendirilmesi amacıyla UKM'ye iletilir.

Donör herhangi bir Nakil Merkezinin hastası değil ise; Hastanın çıktığı bölgenin BKM'si tarafından UKM koordinatörlüğünde, kendine bağlı illerdeki nakil

merkezlerini “Bölge Organ Çıkarım Sırası” 'na göre ilk sıradaki nakil merkezine organ çıkarım hakkı sunulur. Yukarıdaki işlemler organ çıkarım hakkına sahip olan nakil merkezi tarafından operasyon kabul edilip organ çıkarımı operasyonu gerçekleşene kadar tekrarlanır. Organ çıkarımı gerçekleştiğinde doku tiplene laboratuvarı çalışmalarıyla doku tipleri tespit edilerek, değerlendirme amacıyla UKM'ye iletilir. Böylece donör “Organ Çıkarım Süreç”i sona ererek “Organ Dağıtım Süreç” 'i başlar. Organ dağıtım sürecinde donör ve alıcı listeleri göz önüne alınır.

Organ ve doku nakli bekleyen alıcılar nakillerinin gerçekleşmesini istedikleri ve tıbbi değerlendirmelerinin sürdürmesi istedikleri nakil merkezine kayıt olurlar. İlgili nakil merkezi alıcılar tıbbi değerlendirmesini yaparak hasta bilgilerini bağlı olduğu BKM'ye bildirir. BKM'ler alıcının kimlik, tıbbi ve doku tiplene bilgilerini kayıtlara alarak bu bilgileri organ ve doku nakli bilgi işleme merkezine aktarırlar ve ulusal hasta bekleme listesi oluşturulur.

Ulusal hasta bekleme listesine ek olarak damar yolu girişi olmayan herhangi bir yöntem ile diyaliz tedavisi yapılamayan alıcılar acil olarak kabul edilerek acil hasta bildirim formu ile birlikte UKM' ye bildirilir. UKM tarafından Diyaliz Bilim Kuruluna yönlendirilerek acil listesine başvuran alıcılar değerlendirilir. Diyaliz bilim kurulundan üç üyenin onay vermesi gerekmektedir. UKM tarafından gerektiğinde acil listesine başvuran alıcılar bakanlığın belirleyeceği bir nefrolog ve veya kalp damar cerrahi uzmanı tarafından da değerlendirme isteyebilir. Olumlu görüş alındığı takdirde hasta ulusal acil listesine eklenir. Ulusal acil listesinde birden fazla bekleyen alıcı var ise aciliyet önemine göre sıralanır.

Donör organ dağıtım sürecinde ilk olarak ulusal acil listesi incelenir. Bu süreç acil süreci olarak isimlendirilmiştir ve şekil 4.4'te gösterilmiştir. Ulusal acil listesinde bulunan alıcılar, donör ile kan grubu uyumu açısından taranır. Böbrek nakillerinde her zaman kan grubu uyumu gerekli ve aranan bir şarttır. Böbrek nakillerinde kan grubu uyumu şu şekilde değerlendirilmektedir:

- Rhesus (RH) uyumu dikkate alınmamakta ve Rh- ve Rh+'ler arasında nakiller gerçekleştirilebilmektedir.
- A, B, O, AB grupları arasında ise 0 kan grubu genel donör olarak kabul edilmekte ve 0 kan grubu olan donörlerin organları A, B, O ve AB gruplarına nakil yapılabilmektedir.

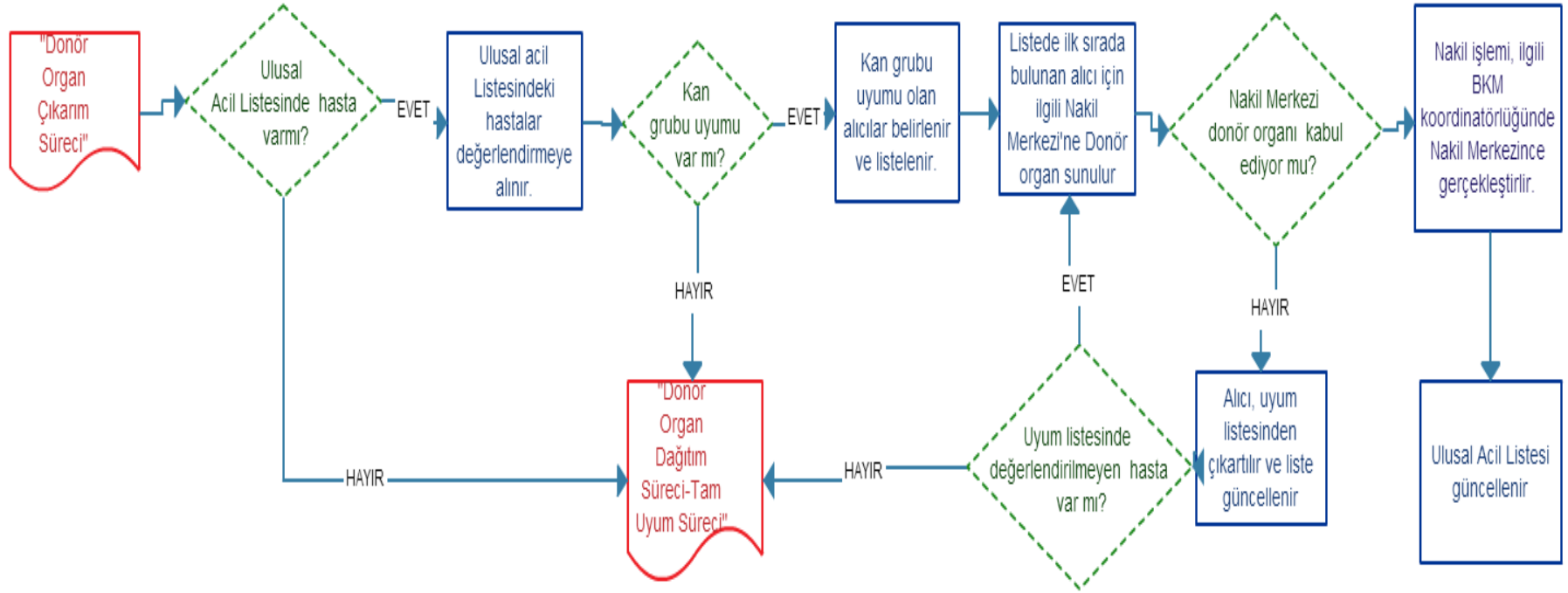
A ve B kan gruplarına sahip donörler ise sadece kendi grubundan alıcılara ve AB kan grubuna sahip alıcılara organ verebilmektedir. AB kan grubuna sahip donörler ise sadece kendi kan grubuna sahip alıcılara organ verebilmektedirler. Kan grubu uyumu bakıldıktan sonra acil bekleme listesindeki alıcılar yönetmeliğe uygun şekilde UKM tarafından değerlendirilerek aciliyet sırasına göre en acil olan alıcı ilk sırada olmak üzere listelenirler. UKM tarafından, sıralamaya göre tekrar düzenlenen acil bekleme listesinde kan uyumu saptanan alıcılardan ilk sıradaki alıcının kayıtlı olduğu nakil merkezine, ilgili BKM aracılığıyla, donörün organı teklif edilir.

Her nakil merkezinde bulunan “Organ Nakil Merkezi Konseyi” acil olarak kabul edilen ve kan uyumu tespit edilen en yüksek puanlı alıcıyı operasyon öncesi tıbbi olarak son durumunun incelenmesini yapar. Ayrıca olası nakil operasyonunun onamlarının uygunluğunu, yapılacak operasyonun etik ve sosyal açıdan uyumunu da değerlendirir. Konsey uygun bulduğu takdirde nakil yapılır. Alıcı ulusal acil listesinden çıkarılır. Alıcısına acil süreç ile organ nakli gerçekleştiren nakil merkezi, bölge/ulusal organ çıkarma sırası veya kendi hastanesinden donör çıkması nedeniyle organ çıkarma hakkı kazandığı ilk organı, acil nakilde organ çıkarma operasyonunu gerçekleştiren nakil merkezine vermek zorundadır. Bu süreç UKM tarafından kontrol edilmektedir.

İlk sıradaki hastanın şartları veya nakil merkezinin şartları uygun değilse, liste tekrar düzenlenir. Ve ikinci sıradaki alıcının nakil merkezine ulaşılır. Donör organ alıcıya nakledilene veya acil listesinde acil organ bekleyen değerlendirilmeyen alıcı veya UKM bünyesinde nakil yapılmayan organ kalmayana kadar süreç devam eder. Acil listesinde tüm alıcılar değerlendirildiğinde ve/veya tüm organlar nakil edildiğinde “Acil Süreç”i sona erer.

Acil sürecinin sona ermesine rağmen UKM bünyesinde nakledilmemiş organ var ise “Tam Uyum” süreci başlar. Şekil 4.5’te akış şeması gösterilmiştir.

Ulusal bekleme listesi'nde bulunan alıcılar doku ve kan uyumu açısından değerlendirilir. Kan uyumu olan alıcılar, doku uyumları için incelenir. Doku uyumu incelemelerinde HLA bölgesindeki A,B ve DR antijenleri esas alınarak bu antijenlerin donör ve alıcı arasındaki uyumlarına bakılır. Tam doku uyumu olarak adlandırılan durum, donörün ve alıcının HLA antijenleri arasında sıfır uyumsuzluk olmasıdır.



Şekil 4.4 : Acil hasta kontrol ve dağıtım süreci.

Tam doku uyumu olan alıcılar var ise ulusal bekleme listesinde tam uyumu olan alıcılara öncelik verilir. Tam doku uyumu olan alıcıların yönetmelikte bulunan “Böbrek Dağıtım Değerlendirme Kriterleri”ne göre puanları hesaplanır.

Böbrek dağıtım değerlendirme kriterlerine göre yapılan puanlamada; alıcının puanı şu şekilde hesaplanır:

- 1) Donörün bağlı bulunduğu nakil merkezi ile alıcının bağlı bulundukları nakil merkezi aynı ise alıcıya 250 puan eklenir.
- 2) Donörün nakil merkezi bölgesi ile alıcının bağlı bulunduğu bölge aynı olması durumunda ise alıcıya ek olarak 1000 puan daha eklenmektedir.
- 3) Alıcının diyalize başladığını kanıtladığı tarihten değerlendirildiği ana kadar geçen sürenin her ayı için alıcıya 3 puan eklenir.
- 4) Donör ile alıcının uyumlu her DR antijeni için 150, B antijeni için 50, A antijeni için 5 puan verilerek doku uyumu puanı hesaplanır.
- 5) Doku uyumu puanı alıcının yaşı 11 ve 11 den küçük ise 2.5 ile, 12 yaş ile 17 yaş dahil olmak üzere 12-17 yaş aralığında ise doku uyumu puanının 1.5 ile, alıcı 18 yaş ve üstünden ise 1 ile çarpılarak tekrar hesaplanır ve puan olarak alıcının puanına eklenir.
- 6) Tüm eklenen puanlar toplanarak “Alıcı Değerlendirme Puanı” oluşturulur.

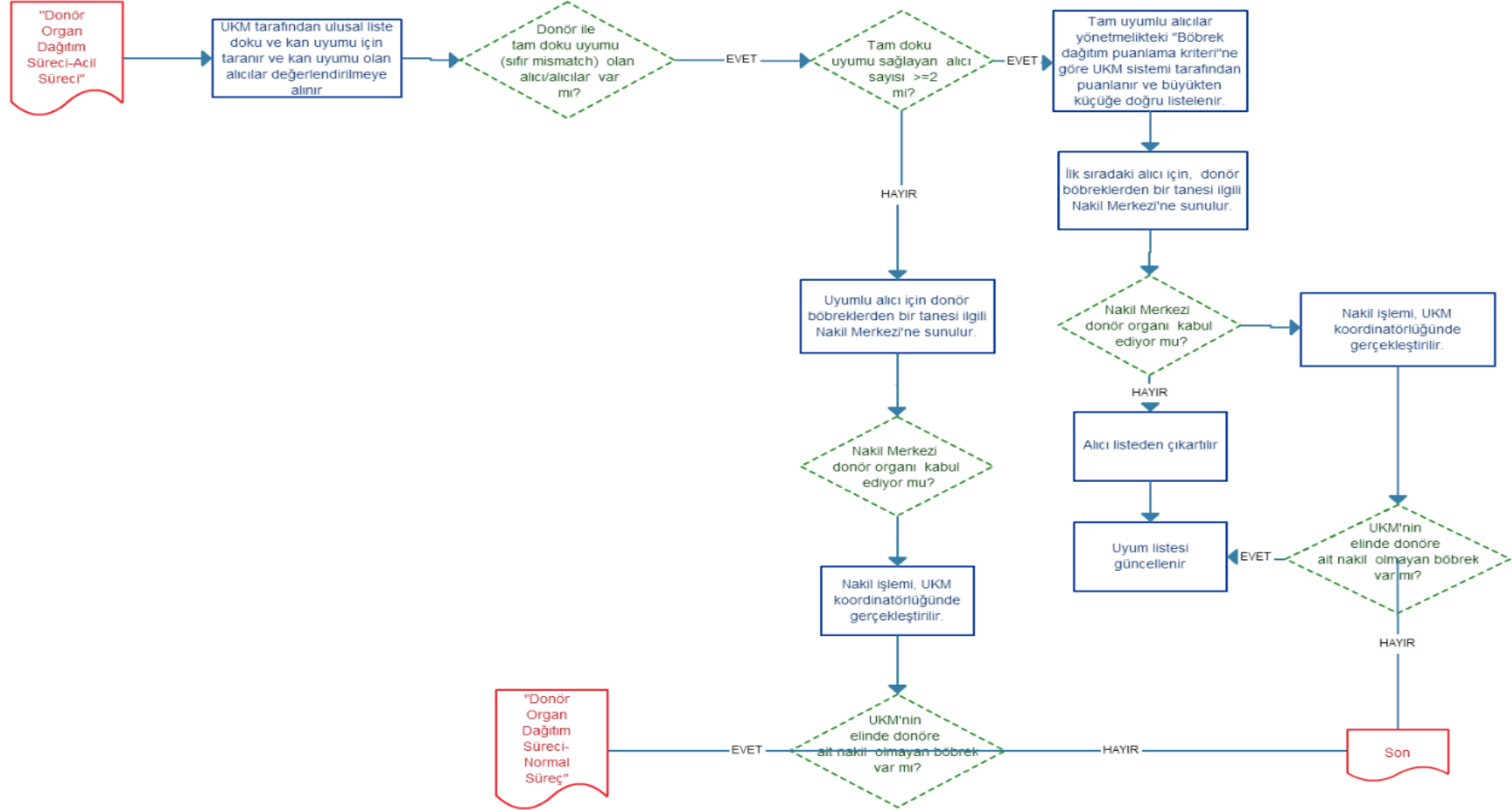
Tam doku uyumu olan alıcılar alıcı değerlendirme puanına göre büyükten küçüğe doğru sıralanarak listelenir. Birden fazla aynı puanlı alıcı var ise doku uyumu için bakılan antijenlerden önce HLA-DR uyumu sayısı fazla olan, sonra HLA-B uyumu sayısı fazla olan, daha sonra ise HLA-A uyumu sayısı fazla olan alıcıya öncelik verilerek sıralanır. UKM tarafından listede ilk sırada bulunan alıcının bağlı bulunduğu nakil merkezine, ilgili BKM aracılığıyla, organ nakil hakkı sunulur.

Alıcının bağlı bulunduğu nakil merkezi ve alıcı donörün organı kabul ederse, alıcının nakle engel bir durumu yoksa donörün organı UKM koordinatörlüğünde tam uyumlu alıcıya nakledilir. Alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır. Alıcısına tam uyum süreci ile organ nakli gerçekleştiren nakil merkezi, bölge/ulusal organ çıkarım sırası veya kendi hastanesinden donör çıkması nedeniyle organ çıkarım hakkı kazandığı ilk organı, tam uyum sürecinde organ çıkarım operasyonunu gerçekleştiren nakil merkezine vermekle yükümlü olur.

İlk sıradaki alıcının veya nakil merkezinin şartları uygun değilse, tam doku uyumu olan alıcıların listesi tekrar düzenlenir. Ve ikinci sıradaki alıcının nakil merkezine ulaşılır. Tam doku uyumu olan ve değerlendirilmeyen alıcı kalmayana veya UKM bünyesindeki tüm organlar nakledilene kadar “Tam Uyum Süreç”i devam eder. Tam doku uyumu sağlayan alıcı yok ise, nakil merkezi veya alıcı tarafından kabul edilmemişse veya nakil edilmesine rağmen UKM'nin elinde nakil olmayan donör böbrek var ise “Normal Dağıtım Süreç”i başlar. Bu süreç şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Ülkemizde yapılan tüm nakil süreçlerinde en az bir tane HLA-DR uyumu olması şartı aranır. Bu şart “Asgari Doku Uyumu Şart”ı olarak adlandırılır. Asgari doku uyumu şartını sağlayan hastalarda acil ve tam uyum sağlayan alıcılar yok ise; UKM tarafından organ çıkarım operasyonu ile elde edilen donör organlardan birinin organ nakil hakkını organ çıkarım operasyonunu gerçekleştiren nakil merkezine verir. UKM organ nakil hakkını verdiği nakil merkezine bağlı tüm alıcıların alıcı değerlendirme puanını hesaplar. Birden fazla aynı puanlı alıcı var ise doku uyumu için bakılan antijenlerden önce HLA-DR uyumu sayısı fazla olan, sonra HLA-B uyumu sayısı fazla olan, daha sonra ise HLA-A uyumu sayısı fazla olan alıcıya öncelik verilerek puanı büyük olandan küçük olana doğru sıralanır. UKM, Nakil Merkezinin en yüksek puana sahip on alıcısını içeren “Teklif Listesi”ni hazırlar ve BKM aracılığıyla nakil merkezine gönderir. Nakil merkezi teklif listesindeki alıcıları sırasıyla nakle uygunluk açısından değerlendirir. Uygun alıcılar arasında ilk sıradaki alıcıya donörün organı sunulur.

Alıcının nakledilecek organı kabul etmesi durumunda, alıcı nakil için hazırlanır. Nakil işlemi UKM koordinatörlüğünde nakil merkezi tarafından gerçekleştirilir. Nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır. Alıcısına normal dağıtım süreci ile organ nakli gerçekleştiren nakil merkezi, bölge/ulusal organ çıkarım sırasında son sıraya alınır. Eğer ilk on kişilik teklif listesi içerisinde uygun alıcı bulunamamışsa veya uygun bulunan alıcılar tarafından nakil edilecek organ kabul edilmemişse, nakil merkezinde teklif listesine girmemiş olan alıcılar arasından on kişilik ikinci bir teklif listesi UKM tarafından hazırlanır. Düzenlenen yeni teklif listesi organ nakil hakkına sahip nakil merkezine gönderilir. İkinci on kişi arasında yer alan alıcılar sırasıyla nakil uygunluğu ve nakil organını kabul edip etmediği açısından değerlendirir. Donörün organı UKM koordinatörlüğünde uygun alıcılar arasında ilk sırada bulunan alıcıya UKM koordinatörlüğünde nakledilir.



Şekil 4.5 : Tam uyum kontrol ve dağıtım süreci.

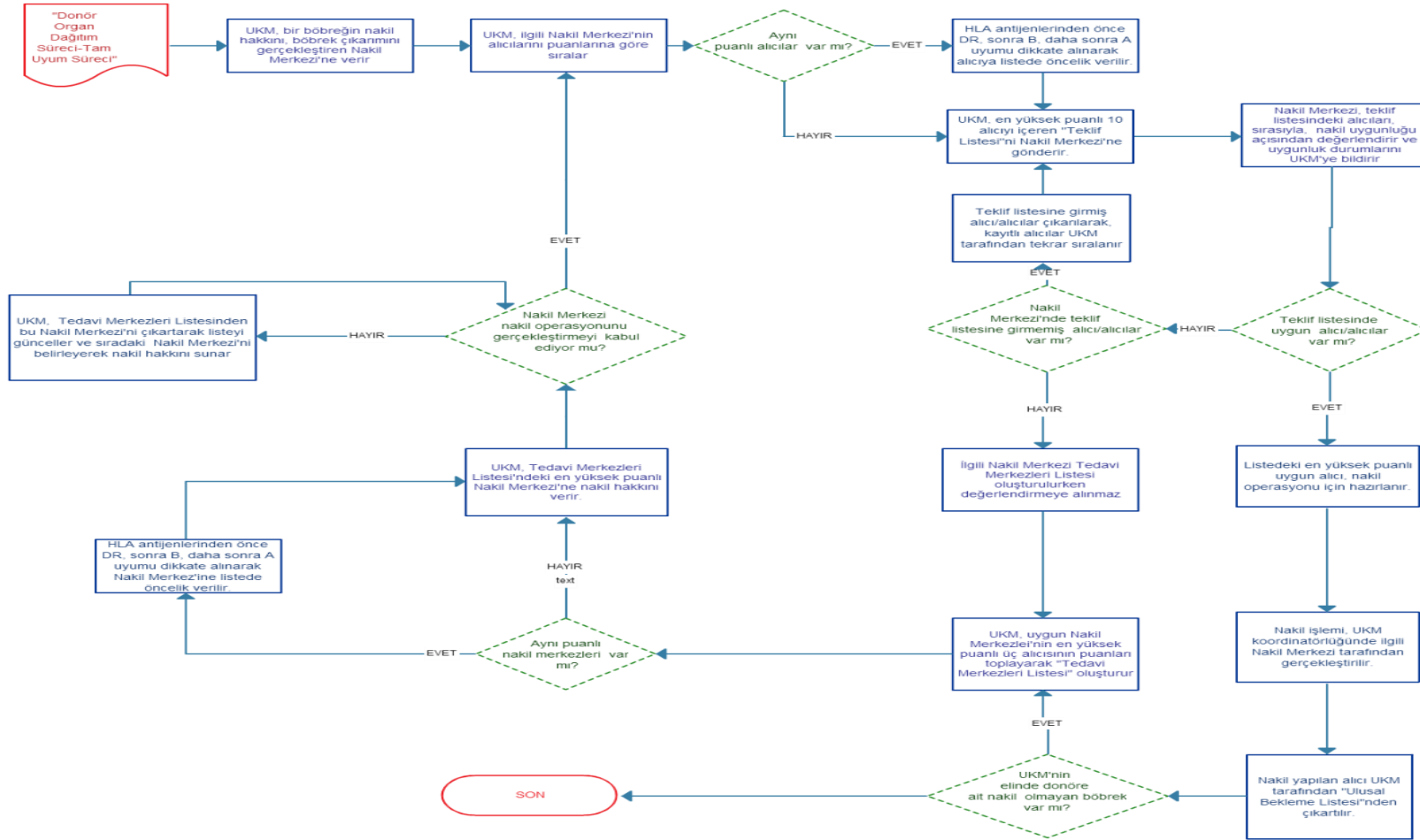
Nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır. Alıcısına normal dağıtım süreci ile organ nakli gerçekleştiren nakil merkezi, bölge/ulusal organ çıkartım sırasında son sıraya alınır. Bu döngü donörün bir organı nakledilene ya da nakil merkezinde teklif listesine girmemiş alıcı kalmayana dek sürdürülür.

Nakil merkezinde uygun alıcı bulunamamışsa; UKM tarafından her bir nakil merkezine kayıtlı alıcıların en yüksek puana sahip üç alıcısının puanı toplanır ve bu puana göre tüm nakil merkezleri büyükten küçüğe doğru sıralanır. Ve hazırlana bu listeye “Tedavi Merkezleri Listesi” adı verilir. Aynı puanlı nakil merkezleri var ise alıcılar arasında HLA antijenlerinden önce DR sonra B daha sonra A uyumu fazlalığı dikkate alınarak sıralama tekrar düzenlenir. Tedavi merkezleri listesinde ilk sırada bulunan nakil merkezine UKM tarafından organ nakil hakkı sunulur. Nakil merkezi organ nakil operasyonunu gerçekleştirmeyi kabul ediyor ise nakil merkezi'nin tüm alıcıları UKM tarafından puanlarına göre sıralanır. UKM, nakil merkezinin en yüksek puana sahip on alıcısını içeren “Teklif Listesi”ni hazırlar ve BKM aracılığıyla nakil merkezine gönderir. Nakil merkezi teklif listesindeki alıcıları sırasıyla nakle uygunluk açısından değerlendirir.

Uygun alıcılar arasında ilk sıradaki alıcıya donörün organı sunulur. Alıcının nakledilecek organı kabul etmesi durumunda, alıcı nakil için hazırlanır. Nakil işlemi UKM koordinatörlüğünde nakil merkezi tarafından gerçekleştirilir. Nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır.

Eğer ilk on kişilik teklif listesi içerisinde uygun alıcı bulunamamışsa veya uygun bulunan alıcılar tarafından nakil edilecek organ kabul edilmemişse, nakil merkezinde teklif listesine girmemiş olan alıcılar arasından on kişilik ikinci bir teklif listesi UKM tarafından hazırlanır ve tekrar değerlendirilir. Nakil işlemi gerçekleştirilirse nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır.

Nakil merkezinde bulunan tüm alıcılar değerlendirilmesine rağmen nakil gerçekleştirilememişse tedavi merkezleri listesindeki sıradaki nakil merkezine organ nakil hakkı sunulur ve bu döngü ile değerlendirilmeyen nakil merkezi ve alıcı kalmayana veya nakledilmeyi bekleyen organın nakli gerçekleştirilene dek sürece devam edilir.



Şekil 4.6 : Normal dağıtım süreci.

Organ ıkarım hakkına sahip olan nakil merkezi kendisine UKM tarafından organ nakil hakkı teklif edilmesinden sonra nakil kendisi tarafından gerçekleştirilse de gerçekleştirilmese de bölge/ulusal organ çıkarım sırasında son sıraya alınır.

UKM tarafından organ çıkarım operasyonu ile elde edilen donör organlarından iki tanesi normal dağıtım sürecine girmiş ise; organlardan birinin nakil hakkı her zaman organ çıkarım operasyonunu gerçekleştiren nakil merkezine verilmektedir. İkinci organ ise UKM tarafından tedavi merkezleri listesi oluşturularak en yüksek puanlı nakil merkezine organ nakil hakkı sunulur. Ve UKM tarafından nakil hakkı sunulan nakil merkezine kayıtlı alıcıların puanları hesaplanarak büyükten ke sıralanır. En yüksek puana sahip on alıcının bulunduğu teklif listesi BKM aracılığıyla nakil merkezine sunulur. Nakil merkezi teklif listesindeki alıcıları sırasıyla nakle uygunluk açısından değerlendirir.

Uygun alıcılar arasında ilk sıradaki alıcıya donrun organı sunulur. Alıcının nakledilecek organı kabul etmesi durumunda, alıcı nakil için hazırlanır. Nakil işlemi UKM koordinatörlüğünde nakil merkezi tarafından gerçekleştirilir. Nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır.

Eğer ilk on kişilik teklif listesi içerisinde uygun alıcı bulunamamışsa veya uygun bulunan alıcılar tarafından nakil edilecek organ kabul edilmemişse, nakil merkezinde teklif listesine girmemiş olan alıcılar arasından on kişilik ikinci bir teklif listesi UKM tarafından hazırlanır ve tekrar değerlendirilir. Nakil işlemi gerçekleştirilirse nakil yapılan alıcı ulusal bekleme listesinden çıkarılır.

Nakil Merkezinde bulunan tüm alıcılar değerlendirilmesine rağmen nakil gerekleştirilememişse tedavi merkezleri listesindeki en yüksek puanlı sıradaki nakil merkezine organ nakil hakkı sunulur. Ve bu döngü ile değerlendirilmeyen nakil merkezi, alıcı veya nakledilmeyi bekleyen UKM bünyesinde organ kalmayana dek sürece devam edilir.

Ulusal bekleme listesinde böbrek ile birlikte pankreas nakli de bekleyen alıcılar mevcut ise yönetmelik bu alıcılara kendi aralarında puanlama sıralamasına uymak kaydı ile öncelik vermektedir. UKM ve böbrek bilimsel danışma kurulu tarafından yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonrasında Nefroskleroz saptanan böbrekler ve bazı tıbbi özellikleri ile marjinal olarak adlandırılan donörlerin böbrekleri alınacak

karar ile ikili olarak organ çıkarım ve nakil prosedürüne tabi tutulabilmektedir. Bu tip yapılan nakiller “unblok” olarak isimlendirilmektedir.

Organ naklini gerçekleştiren nakil merkezi tarafından, alıcı nakil sonrası birinci gün, birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarında ve nakil sonrası her yıl alıcının vefatına dek düzenli olarak takip edilir. Bu takiplerde alıcı izlem formuna bilgileri işlenerek BKM aracılığıyla UKM'ye bildirilir.

Eğer alıcı nakil sonrası herhangi bir sebep ile nakil yapılan böbrekte hasarlanma sonucu işlev kaybı yaşarsa nakil merkezi alıcıyı tekrar ulusal bekleme listesine almaktadır. İlk altı ay içerisinde yaşanan işlev kayıplarında alıcının ulusal bekleme listesindeki verileri sıfırlanmadan, eski verileri üzerinden hesaplamalara tabi tutulur.

Nakil sistemi ulusal organ ve doku nakli koordinasyon sistemi yönergesinde kuralları belirtildiği üzere kasıtlı veya kasıtsız yapılan hataları yakından takip etmektedir ve bu tip durumlar gerçekleştiğinde nakil merkezinin kapatılmasına kadar gidebilen yaptırımlar uygulamaktadır.

4.2 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sisteminin Analizi

Ülkemizdeki ulusal böbrek dağıtım sistemi ilgili yönetmelik ve yönerge dâhilinde 2008 yılında uygulamaya alınmıştır. 2008 yılından itibaren sistemdeki tüm hastaların ve donörlerin bilgileri bilgisayar ortamında kaydedilmekte ve tek bir veri tabanı üzerinden yönetilmektedir. 2008 yılından önce ulusal bir organ ağı kurulmadığı için geçmişe yönelik verilere tek merkezden ulaşabilmek mümkün değildir. 2008 yılında ulusal organ nakli ve doku koordinasyon sisteminin kullanılmaya başlanması ile bu tarihten önceki verilerin bir kısmı sisteme aktarılmıştır. 2008 yılından itibaren düzenli olarak veri kaydı yapılmasına rağmen literatürde bu verilerin detaylı analizini yapan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bunun yanında, verilerden bağımsız olarak, sistemin detaylı analizini yapan ve süreçlerini anlatan çalışma sayısı yetersizdir.

Bu bölümde, ulusal böbrek dağıtım sisteminin başlangıç tarihinden Ekim-2014 tarihine kadar sisteme dâhil olan tüm hasta, kadavra donör ve nakillerin kaydedilen verileriyle ilgili istatistikler anlatılacaktır. İlerleyen sayfalarda şekillerde ve tablolarda 2014 verisi olarak gösterilen değerler Ekim-2014 tarihine kadar bilgi vermektedir.

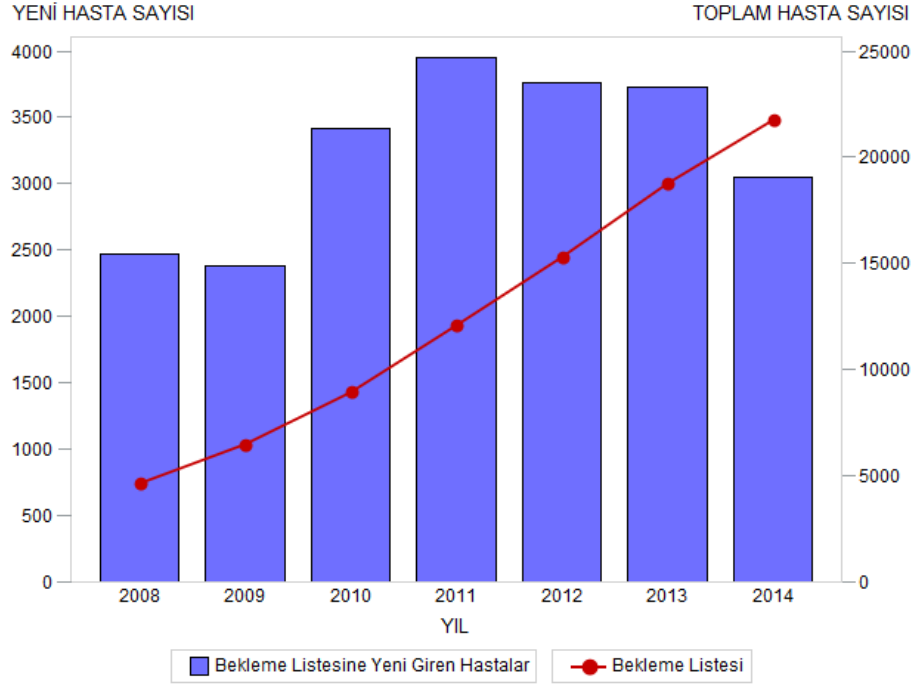
4.2.1 Böbrek bekleme listesi

2008 yılında ulusal dağıtım sistemi devreye alındığında böbrek bekleme listesinde yaklaşık 4.600 hasta bulunmaktadır. Bu sayı yıllar içerisinde kademeli olarak yükselmiştir. 2014-Ekim itibarıyla böbrek bekleyen kayıtlı hasta sayısı yaklaşık 21.750 seviyelerine yükselmiştir. 6 yıllık zaman periyodunda bekleyen hasta sayıları yaklaşık olarak %370 artış göstermiştir. Şekil 4.7’de yıl bazında listeye yeni giren hasta sayıları ve o yıl sonunda listede bekleyen toplam hasta sayıları gösterilmiştir. Listeye yeni kayıt olan hasta sayısı ilk yıllarda hızlı bir şekilde artarken son yıllarda daha istikrarlı hale gelmiştir. Bunun nedenlerinden bir tanesi, sistemin zaman içerisinde kullanımının yaygınlaşması ve veri kayıplarının azalması olarak gösterilebilir. Yeni kayıtların yaklaşık %2’sini daha önceden böbrek nakli olup, nakil başarısızlığı sebebiyle tekrar listeye kayıt olan hastalar oluşturmaktadır.

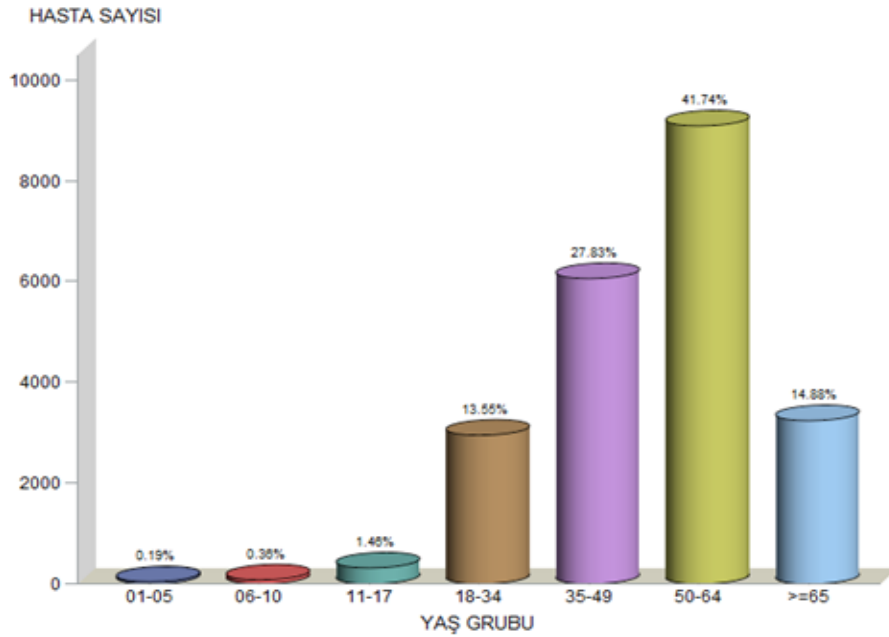
Bekleme listesindeki hastaların yaş analizi yapıldığında ise, böbrek bekleyen hastaların yaş ortalamasının 50 olduğu görülmüştür. Bu istatistiğe paralel olarak, hastaların büyük bir kısmını 35-49 ve 50-64 yaş gruplarındaki hastalar oluşturmaktadır. Şekil 4.8’de bekleyen hastaların yaş grubu dağılımları verilmiştir. Bu istatistikler, ülkemizde kronik böbrek hastalıklarının böbrek yetmezliğine dönüştüğü ortalama yaş hakkında da bilgi vermektedir. Pediatrik diye tabir edilen 18 yaş altı hastalar tüm bekleyen hastaların yaklaşık %2’sini oluşturmaktadır. Bu oran diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında oldukça düşük kalmaktadır. Bu yüzden pediatrik hastalara belli öncelikler verilmesi diğer hastaların durumu etkilemeyebileceği gibi pediatrik hastalara avantajlar sağlayabilecektir. 65 yaş üstü hastaların bekleme listesindeki oranının bir alt grubuna göre daha düşük olması, uzun süreli böbrek yetmezliğinin yaşam ömrünü kısalttığına işaret etmektedir. Ayrıca, bekleyen hastaların %56’sını erkekler %44’ünü ise kadınlar oluşturmaktadır.

Çizelge 4.1’de bekleme listesinde kayıtlı hastaların yaş, diyaliz süreleri ve listede kalma sürelerinin tanımlayıcı istatistikleri gösterilmiştir. Buna göre, bekleme listesinde bekleyen bir hasta ortalama 78 ay diyaliz almaktadır. Bu sayı Avrupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek kalmaktadır. Uzun olan bu diyaliz süreleri, diyalize bağlı hastalıkların görülme sıklığını ve şiddetini artırmaktadır. Ayrıca, 24 aydan fazla diyaliz alan hastaların nakil sonrası başarı oranlarının düştüğü bilinmektedir. Hastaların uzun süreler diyaliz almasının birden çok nedeni vardır. Bunlardan ilki, donör organ sayısının azlığıdır. Diğer bir önemli neden ise, hastaların

kendilerine sunulan böbreği organ kalitesizliği ve olası yan etkiler gibi nedenler ile kabul etmeyip beklemeye devam etmek istemeleridir. Karar donörlerin bekleyen hastaların diyaliz sürelerini azaltmak ve hakkaniyetli bir dağıtım yapmaları için birbiri ile çakışan birçok kritere göre karar almaları gerekmektedir.



Şekil 4.7 : Bekleme listesindeki hasta sayısı.



Şekil 4.8 : Bekleme listesi yaş grubu dağılımları.

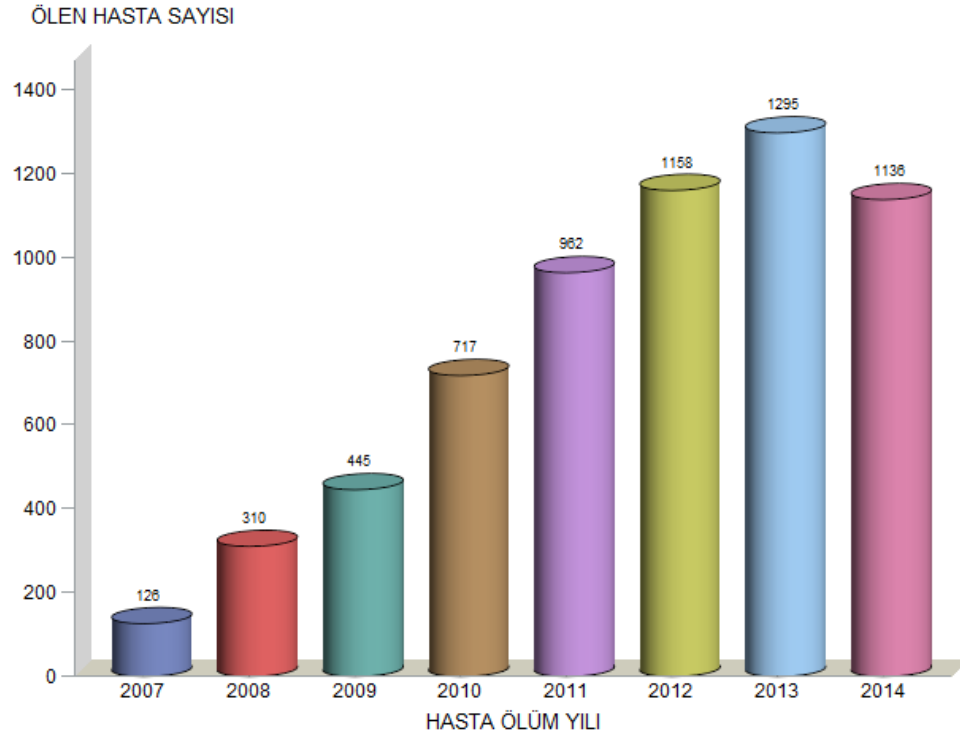
Hastaların listede kalış süreleri ortalama 46 aydır. Bu sayının diyaliz süresinden farklı olmasının nedeni, hastaların diyalize başladıktan belirli bir süre sonra listeye kayıt olmalarıdır. Böyle bir eğilimin oluşmasının en önemli nedenleri, diyalize başladığı tarih itibarıyla hastanın tıbbi olarak nakil şartlarını sağlamaması veya nakil seçeneğini bir tedavi olarak düşünmemesi gösterilmektedir. Böbrek dağıtımı puanlamasında, listede geçirilen süre hesaplanırken diyalize başlangıç tarihi esas alındığı için bekleme süresi olarak diyaliz sürelerini kullanmak daha gerçekçi bir yaklaşım olacaktır. Liste süreleri bir nevi hastaların kişisel tercihlerini yansıttığı için, bu kavramın hakkaniyet kavramı altında değerlendirilmesi daha uygundur.

Çizelge 4.1 : Bekleyen hasta istatistikleri.

	<i>Ort.</i>	<i>Ortan.</i>	<i>Maks.</i>	<i>N</i>	<i>StdSp.</i>
<i>Hasta Yaşı</i>	50.04	52.00	95.00	21768	14.25
<i>Diyaliz süresi(ay)</i>	77.88	66.00	533.00	20000	56.32
<i>Listede bekleme süresi (ay)</i>	45.56	39.00	549.00	21752	37.10

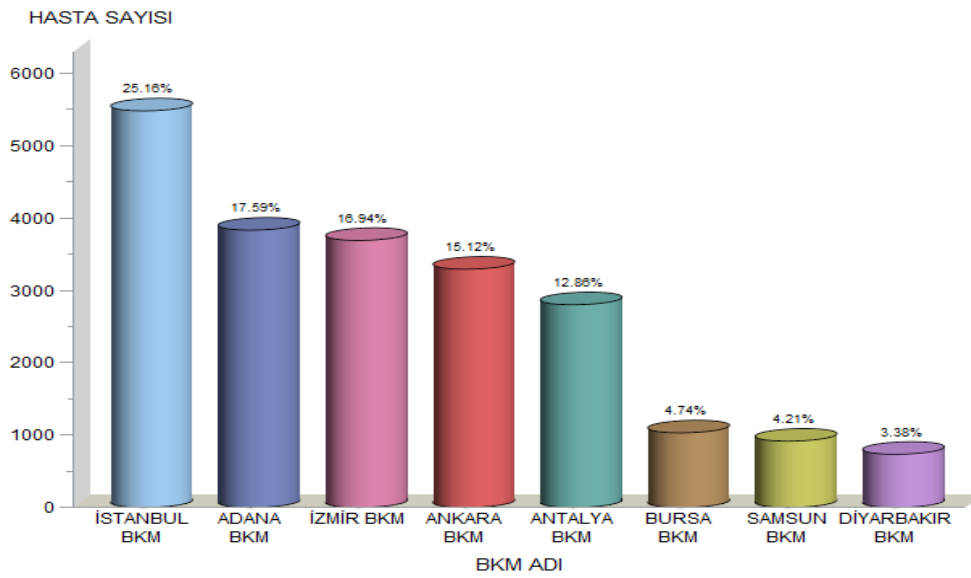
Listede uzun süreli beklemeler yukarıda değinildiği gibi hayat fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak ölümlere sebep olmaktadır. Şekil 4.9’da bekleme listesinde hayatını kaybeden hastaların yıllara göre dağılımı verilmiştir. Ölüm sayılarının her geçen yıl artmasının en büyük nedeni, bekleme listesine kayıt olan hasta sayılarındaki artıştır. Ölüm sayılarını yılsonu bekleme listesindeki hasta sayıları ile karşılaştırdığımızda ise 2008 yılında %6,70 seviyelerinde olan ölüm oranı ilerleyen yıllarda %7,40 seviyelerine çıktığı görülse de 2013 yılında %6,45 seviyelerine indiği görülmüştür. Genel olarak baktığımızda ise böbrek bekleyen her 100 hastadan yaklaşık 7’si hayatını kaybetmektedir. Oldukça yüksek olan bu oranı alt seviyelere çekmek ancak hastaların bir an önce nakil tedavisi olmalarını sağlamak yani listede geçirdikleri sürenin azaltılması ile mümkün olacaktır. Karar donörlerin kararlarında bu kriteri de dikkate almaları gerekmektedir.

Böbrek yetmezliğine giren hastalar nakil operasyonu için kendi tercihlerine göre seçtikleri bir nakil merkezine kayıt olurlar. Kaydolan hasta süreç boyunca ilgili nakil merkezinin ve onun bağlı olduğu BKM’ nin hastası olarak tanımlanırlar. Hasta ister ise ilerleyen zamanlarda kayıtlı olduğu nakil merkezini değiştirebilir. Hastanın ikamet ilindeki veya bölgesindeki nakil merkezine kayıtlı olması gibi bir zorunluluğu yoktur. Bekleme listeleri nakil merkezleri, BKM ve UKM bazında hiyerarşik olarak tutulmaktadır. Ancak, dağıtım için puanlama sadece UKM seyisinde yapılmaktadır.



Şekil 4.9 : Bekleme listesinde iken ölen hastalar.

Şekil 4.10’ da her BKM’ ye kayıtlı bekleyen hasta sayıları gösterilmiştir. Sistemde 9 BKM tanımlanmasına rağmen, aktif olarak işleyen BKM sayısı 8’dir. Aktif olmayan Erzurum BKM’ nin hastaları Samsun BKM’ ye aktarılmıştır. En fazla hasta nüfus yoğunluğuna paralel olarak İstanbul BKM’ de bulunmaktadır. BKM’lere kayıtlı hasta sayıları nüfus yoğunluğu ile paralellik göstermesi beklenmektedir.



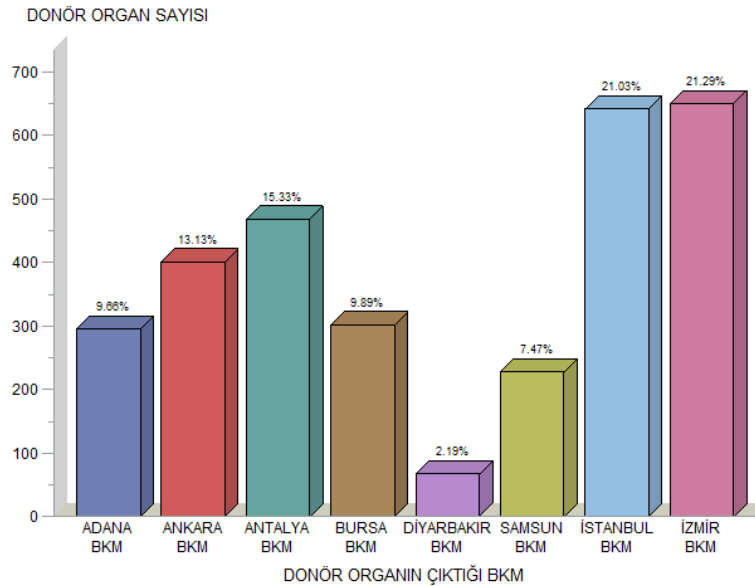
Şekil 4.10 : BKM bazında bekleme listesindeki hasta dağılımı.

4.2.2 Donör analizi

Nakil için gerekli donör kaynağı canlı ve ya kadavra olarak ikiye ayrılmaktadır. Burada anlatılan donör kavramı sadece kadavra donörleri kapsamaktadır.

Kadavra donörlerin %34'ü nakil merkezlerinden %66'sı ise nakil merkezi statüsünde olmayan tedavi merkezlerinden çıkmaktadır. Her tedavi merkezinin nakil merkezi statüsü taşımadığı bilgisi dikkate alındığında bu dağılımın beklendiği söylenebilir. Donörün çıktığı merkezin türü mevcut böbrek dağıtım sisteminde önemli rol oynamaktadır. Nakil merkezinden çıkan donörlerin böbreklerinin kullanım hakkı öncelikle ilgili nakil merkezine ve oraya kayıtlı hastalara verilmektedir.

BKM bazında bakılacak olursa, en çok donör böbreğin İzmir BKM'den çıktığı görülmektedir. Şekil 4.11'de donör böbreklerin BKM bazında dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.11 : Donör böbreklerin BKM bazında dağılımı.

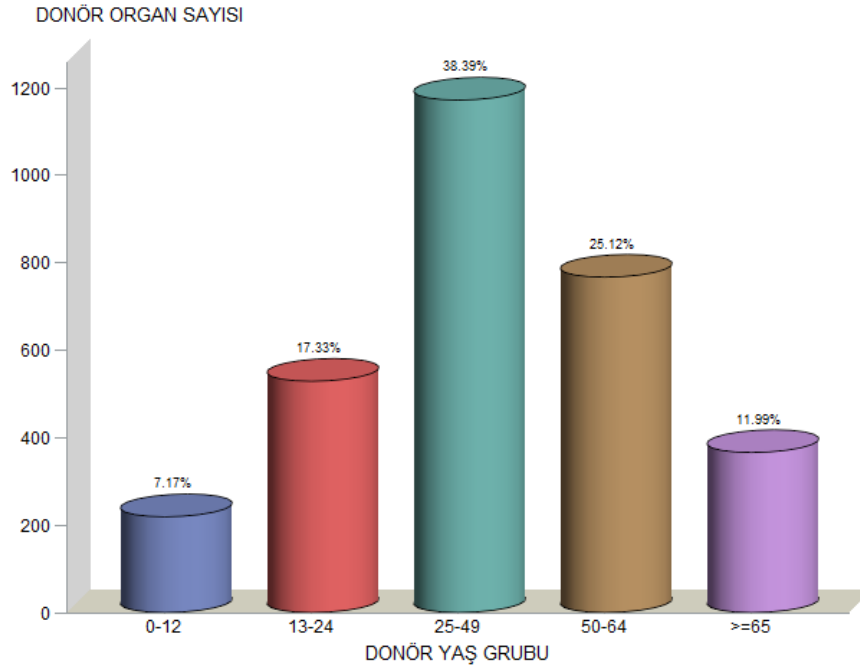
Kadavra donörlerin % 64' ü erkek %36' sı kadındır. Donörlerin yaşları 0 ile 86 yaş aralığında değişmekte olup ortalama yaşları 41'dir. Boy ortalamaları 167 cm ve kiloları ise 71 kg ortalama ile 8 kg-130 kg arasında değişmektedir. Bu temel bilgilerin tıbbi olarak tek başına bir anlam ifade etmemektedir. Bu yüzden vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanarak yorumlanmıştır. VKİ ve VYA kişilerin genel sağlıkları ile ilgili kanıya varmak için en sık kullanılan ölçütlerdendir. Özellikle VYA böbrek fonksiyon hesaplamalarında da kullanılmaktadır. Donörler ortalama 25 VKİ ile üst normal sınırdadırlar. Ortalama VYA değerleri ise 1.79'dir.

Ölen hastaların donör olarak kabul edilmesi için belli tıbbi kriterleri sağlamaları gerektiğinden uç değerler beklenilmemektedir. Çizelge 4.2’de donörlerin tanımlayıcı bahsedilen özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir.

Çizelge 4.2 : Donör bilgileri.

	<i>Ortalama</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks</i>	<i>Std.Sp.</i>
<i>VKI</i>	25.00	12.50	47.75	4.28
<i>VYA</i>	1.79	0.38	2.48	0.32
<i>Kilo</i>	71.16	8.00	130.00	17.24
<i>Boy</i>	166.63	65.00	196.00	16.58
<i>Yaş</i>	40.95	0.00	86.00	19.79

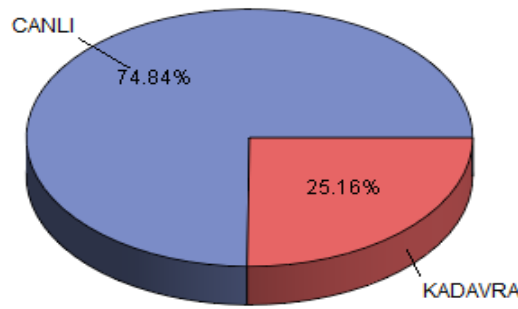
Donörlerin yaş grubu dağılımları bakıldığında, %63’ü 50 yaş altındadır. Bu istatistik, yaşlanma ile birlikte böbrek fonksiyonlarının azaldığı gerçeği ile değerlendirildiğinde hastaların için avantajlı bir durum oluşmaktadır. Marjinal olarak kabul edilen 65 ve üstü donörler ise toplamın %12’sini oluşturmaktadır. Şekil 4.12’de donörlerin yaş dağılım grafiği gösterilmiştir Bu oranlar bekleme listesinin yaş grubu oranları ile paralellik göstermektedir. İleriki bölümlerde yaş gruplarının analizi detaylı olarak yapılacaktır.



Şekil 4.12 : Donörlerin yaş grubu bazında dağılımı.

4.2.3 Nakil analizi

2008-2014 yılları arasında gerçekleştirilen böbrek nakil verilerinin analizi yapılacaktır. Belirtilen tarih aralığında Türkiye’de toplam 12.235 nakil operasyonu gerçekleşmiştir. Yapılan nakillerin yaklaşık %25’inde donör böbrek kaynağı kadavradır (Şekil 4.13). Canlı donörler sadece akrabalık bağı olan hastalara böbrek verebildikleri için, canlı donör kaynağından gelen böbreklerin herhangi bir dağıtım kararı ve puanlama süreci bulunmamaktadır. Bu çalışmada sadece kadavra donör kaynağından yapılan nakiller üzerinde durulmuştur.



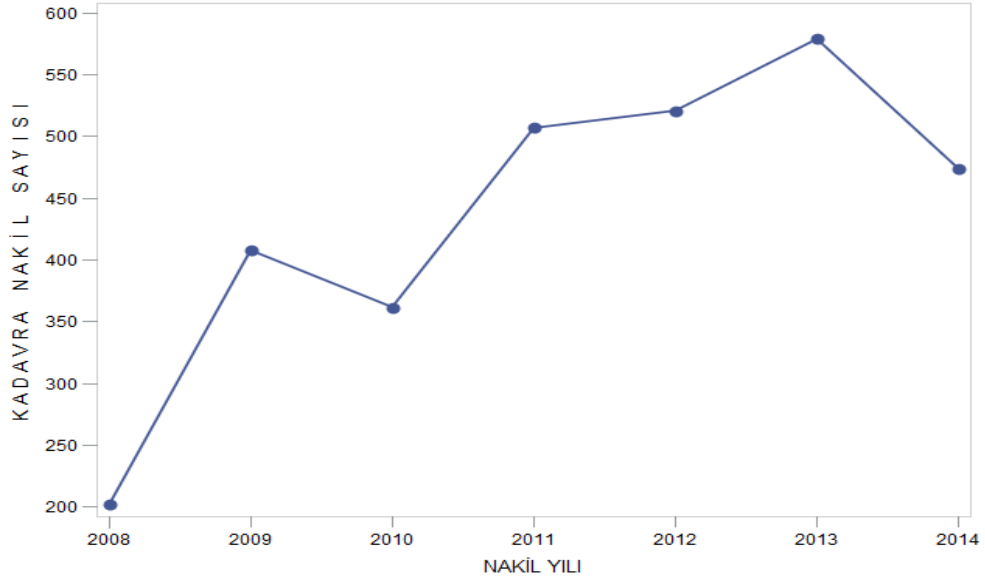
Şekil 4.13 : 2008-2014 yılları arasında gerçekleştirilen böbrek nakilleri.

Hastaları canlı nakile yönelten en önemli etkenler yüksek diyaliz süreleri ve bir an önce sağlıklarına kavuşma istekleridir. Ancak, canlıdan yapılan nakiller uzun vadede donörde ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Bunun önüne geçmek için kadavradan yapılan nakil sayısının artırılması gerekmektedir.

Kadavradan yapılan nakiller ele alındığında; kadavra nakil sayıları 2008 yılından bu yana %187 artış göstermiştir. Yıllara göre değişen kadavra nakil sayıları şekil 4.14’de gösterilmiştir. 2008 ile 2014-Ekim arasında kadavradan yapılan toplam nakil sayısı 3,053’tür. Bu nakillerin %0.82’ si unblok şeklinde yapılan operasyonlardır. Unblok operasyonu, donör böbreğin boşaltım sistem hastalığından dolayı işlevselliğinin az olduğu durumlarda, tıp doktoru görüşü ve bilim kurulu kararıyla, alıcı hastaya donörün iki böbreğinin aynı anda takılması işlemidir. Buradaki ana amaç nakil başarısını artırmaktır. Bir böbreğin reject olması durumunda, hasta diğer böbrek ile hayatına devam edebilecektir.

Kadavradan nakil olan hastaların yaklaşık % 0.50’ si daha önceden böbrek nakli geçmişi olan hastalardır. Önceden nakil geçmişi olan hastalarda ilerleyen yıllarda

gerçekleşen nakillerinin başarı oranlarının düştüğü literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan nakillerin %57'si üniversite hastanelerinde, %17'si kamu hastanelerinde %26'sı ise özel hastanelerde gerçekleşmiştir.



Şekil 4.14 : Yıl bazında gerçekleştirilen böbrek nakil operasyonları.

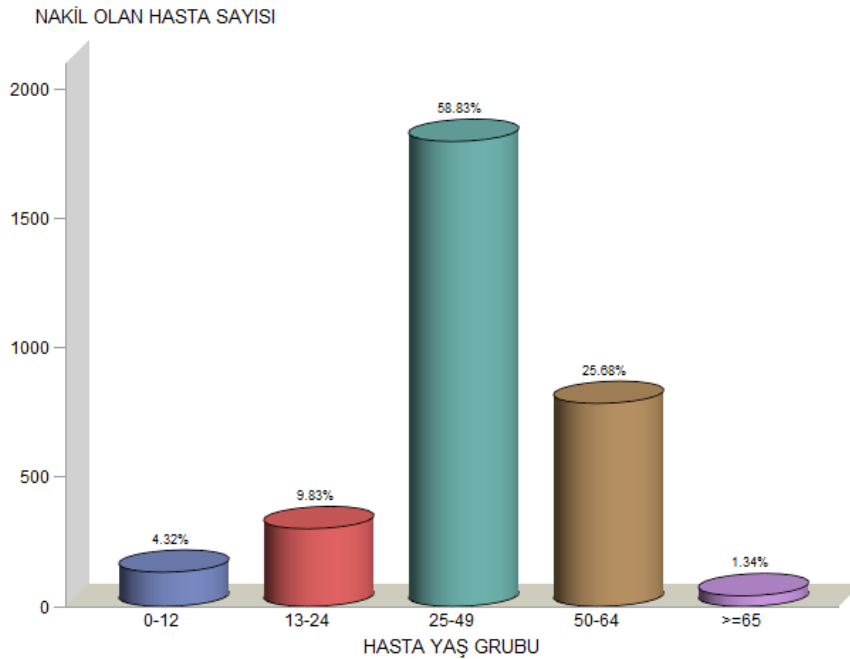
Kadavradan nakil yapılan hastaların % 56'sı erkek % 44'ü ise kadındır. Bu hastalar 1 ile 75 yaş aralığında olup, ortalama nakil yaşları 40'tır. Bu değer ilk bakışta ortalama donör yaşı aynıdır ve ortalama bir hastanın ortalama olarak aynı yaştaki donörden böbrek aldığı söylenebilir. Ancak, bu konuda daha doğru bir sonuca varabilmek için donör ile hasta arasındaki yaş farkını kontrol etmek gerekir. Ortalama olarak donör ile hasta arasında 16 yaş fark vardır. Buradan bakılarak hasta ile donörün aynı yaş gruplarına dahil olma olasılıklarının yüksek olduğunu söylenebilir. 0-66 arasında dağılan yaş farkı sonuçları ortalamadan çok uzakta kalan uç değer noktalarının olduğunu göstermektedir. Çizelge 4.3'te hastalara ait yaş, boy, kilo, VKİ, donör ile yaş farkı ve iskemi sürelerinin tanımlayıcı istatistikleri gösterilmiştir.

İskemi süresi donör organın kadavranın vücudundan çıkartılıp hastanın vücuduna takılana kadar geçen süredir. Böbreğin işlevselliğini koruması ve nakil başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Çizelge 4.3'ten de anlaşılacağı gibi kadavradan çıkan böbrekler ortalama olarak ilk 24 saat içinde hastaya nakledilmiştir. Bu durumda nakil başarı oranlarının yüksek olması beklenmektedir. Nakil başarısı üzerinde etkili olan değişkenlerin detaylı analizleri bir sonraki bölümde verilecektir.

Çizelge 4.3 : Nakil olan hasta bilgileri.

	Ortalama	Min.	Maks.	Std. Sp.	N
Yas	39.93	1.00	75.00	14.03	3053
Donör-Hasta yaş farkı	15.76	0.00	66.00	11.76	3053
Boy(cm)	160.97	53.00	196.00	16.27	2779
Kilo(kg)	60.05	4.00	145.00	16.58	2783
VKI	22.71	12.00	48.00	4.41	2779
İskemi süresi(saat)	16.64	0.00	108.00	14.02	3053

Şekil 4.15'te nakil olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımları verilmiştir. Nakil olan hastaların yarısından fazlası 25-49 yaş grubunda bulunmaktadır. Buna karşılık, 65 yaş ve üstü nakil olan hasta sayısı çok düşük kalmaktadır. Bu da 65yaş üstü hastaların beklenen yaşam ömrünün kısalması ile ölüm oranlarını artırmaktadır. Çizelge 4.4'te nakil olan hastaların aldıkları diyaliz tipleri ve kan gruplarının frekans ve yüzdeleri gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %3'ü herhangi bir diyaliz tedavisi görmeden nakil olmuştur. Bu hastaların diyaliz süresinden puan almadıklarını varsaysak, HLA doku uyum derecelerinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil 4.15 : Nakil olan hastaların yaş grupları dağılımı.

Hasta ile donör arasında tam kan grubu uyumu olmadan nakil gerçekleştirilmemektedir. Bu da daha az görülen kan gruplarından olan hastaları dezavantajlı duruma düşürebilmektedir. Çizelge 4.4'ten de anlaşılacağı gibi tam kan

grubu uyum şartında en avantajlı olanlar A ve 0 kan grubuna ait hastalardır. AB grubu ise diğerlerine göre avantajsız kalmaktadır. AB kan grubundan olan hastaların nakil sayılarını artırmak için tam kan grubu uyum kriteri karar vericiler tarafından esnetilebilir.

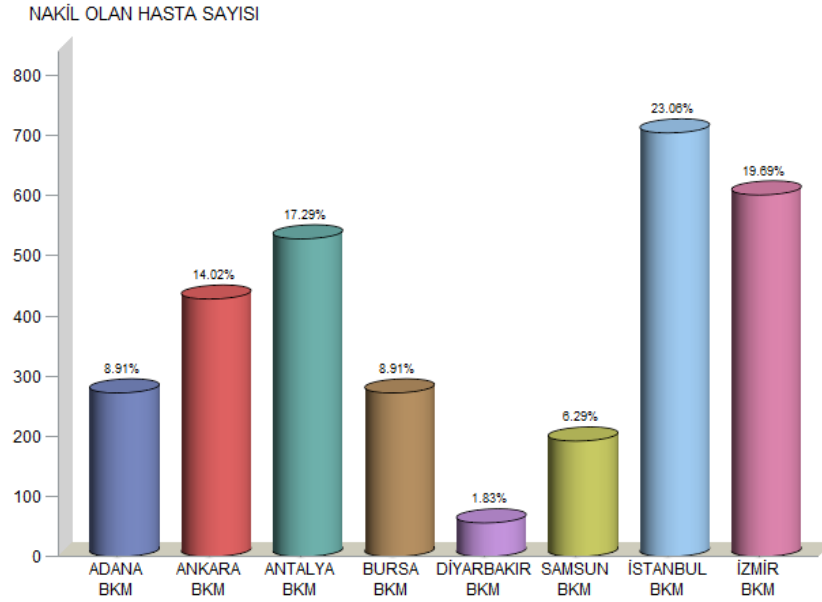
Çizelge 4.4 : Nakil olan hastaların diyaliz durumları ve kan grupları.

	Frekans Yüzde(%)	
Diyaliz Tipi		
Hemodiyaliz	2432	79.66
Periton Diyalizi	532	17.43
Yok	89	2.92
Hasta Kan Grubu		
0 RH	1062	34.79
A RH	1272	41.67
AB RH	260	8.52
B RH	459	15.03

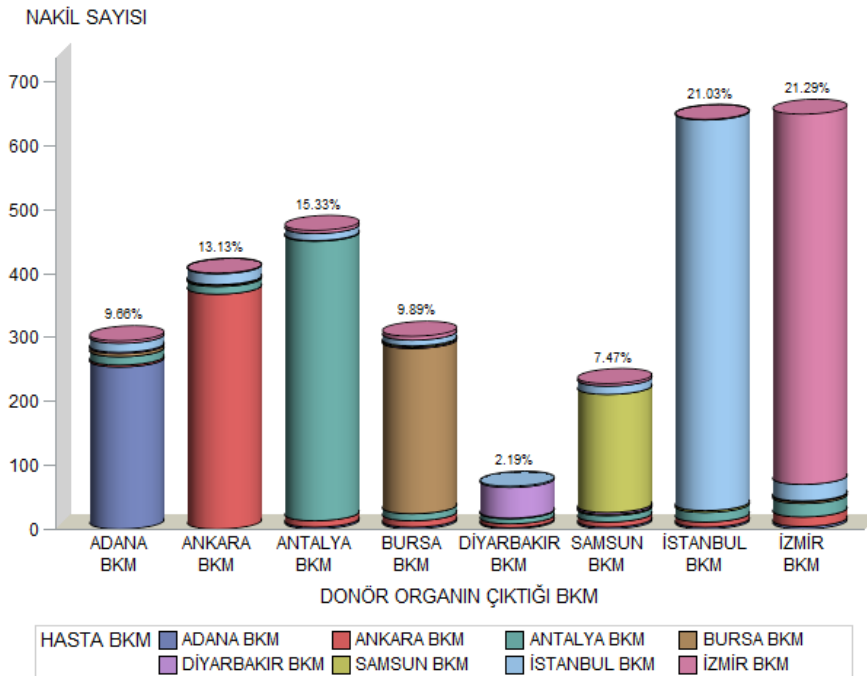
Şekil 4.16’da gösterildiği gibi, BKM bazında yapılan nakil sayıları karşılaştırıldığında, en çok nakilin sırasıyla İstanbul, İzmir, Antalya, Ankara, Adana, Bursa, Samsun ve Diyarbakır BKM’lerde yapıldığı görülmektedir. Ancak, nakilin nerede yapıldığından daha çok hastanın donör organa uzaklığının irdelenmesi daha doğru yorumlamalar yapmamıza olanak verir. Bu uzaklık bize olası iskemi süreleri hakkında bilgi vermektedir. Mevcut sistem puanlama yapısı gereği böbreklerin aynı bölgede kalmasını amaçlamaktadır. Bir diğer ifade ile iskemi sürelerini minimize etmeyi ve hatta 20 saatin altında korumayı amaçlamaktadır. Yapılan nakillerin yaklaşık %90’ı aynı bölgedeki donör-hasta çiftleri arasında gerçekleşmiştir.

Şekil 4.17’de BKM bazında donör böbreklerin takıldığı hasta BKM’ler gösterilmiştir. Bu oran puanlama sistematığı ile örtüşmektedir. Ancak, nakillerin sadece %71’inin iskemi süresi ilk 24 saat içinde kalmaktadır. Bu sonuçlara göre puanlama sistematığının aynı bölgede kalma amacına hizmet ettiğini fakat buna paralel olarak

beklenen iskemi süresini azaltma amacından uzakta kaldığını söyleyebiliriz. Bunun iki olası nedeni bölge sınırlarının amaçtan bağımsız geniş bir biçimde tanımlanması ve ya organ çıkarım ile nakil operasyonu arasında koordinasyonun istenen şekilde sağlanamaması olabilir.



Şekil 4.16 : BKM bazında gerçekleştirilen böbrek nakil sayıları.



Şekil 4.17 : Donör BKM bazında nakil olan hastaların BKM dağılımları.

HLA doku uyumu nakil başarısını etkileyen ve mevcut sistemde puanlandırılan bir diğer kriterdir. Hastanın donör ile uyuşan HLA dokularının sayısı arttığında nakil

başarısı da artmaktadır. HLA uyum derecesi 3'ten fazla olan nakil sayısı yaklaşık olarak %10 civarlarındadır. Çizelge 4.5'te HLA alt tiplerinin uyum istatistikleri detaylı olarak verilmiştir. Hastaların %98'sinin HLA DR uyumunu sağladığı bunun yanında HLA A veya HLA B en az bir tanesinin uyumunun sağlandığı toplam HLA uyum istatistiklerine bakılarak söylenebilir.

Çizelge 4.5 : Gerçekleştirilen nakillerdeki HLA uyum oranları.

	<i>Frekans</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>HLA A Uyumu</i>		
0	1701	55.72
1	1160	38.00
2	192	6.29
<i>HLA B Uyumu</i>		
0	1663	54.47
1	1215	39.80
2	175	5.73
<i>HLA DR Uyumu</i>		
0	61	2.00
1	2180	71.41
2	812	26.59

4.3 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sisteminin Nakil Başarısı

2008-2014 yılları arasında gerçekleştirilen böbrek nakillerinin sisteminin kayıtlı verileri üzerinden incelenmesi bir önceki bölümlerde yapılmıştır. Bu bölümde detaylı olarak nakillerin başarı durumu incelenecektir.

Bir naklin başarılı olarak sayılabilmesi için başarısızlık tanımlarını sağlamaması yeterlidir. Başarısızlık tanımı ise genel olarak iki şekilde yapılmaktadır: Graft kaybı ve hasta kaybı. Bu iki tanımı daha detaylı anlatmak gerekirse, böbreğin hastanın vücudunda işlevselliğini tamamen yitirdiği durum graft kaybı olarak değerlendirilirken graft kaybı durumu yaşanmadan hastanın hayatını kaybetmesidir. Graft kaybı gerçekleşmesi durumunda nakil kesin olarak başarısız sayılmaktadır. Ancak, hasta kaybı durumu için aynı kesinlik söz konusu değildir. Hastaların hayatını kaybetmelerinin nakil dışı birçok etkeni olabilir. Nakil sonrası süre uzadıkça nakle

etkenli ölüm oranları da azalmaktadır. Bu yüzden nakil sonrası hayatını kaybeden hastaların ölüm nedenlerinin net bir şekilde belirlenmesi gerekir. Literatürde, nakilden sonra ilk bir yıl içinde gözlemlenen hasta ölümleri nakil ile doğrudan alakalı olarak kabul edilebilir.

Nakil başarısızlığı zaman bağımlı bir şekilde tanımlanmalıdır. Örneğin: ilk 7 gün içindeki başarısızlık, ilk 6 ay içindeki başarısızlık, ilk 1 yıl içerisindeki başarısızlık veya ilk 5 yıl içerisindeki başarısızlık gibi. Medikal faydayı artırıcı bir böbrek dağıtım sistemi kurabilmek için kısa dönem başarısızlıklardan ziyade uzun dönem başarısızlık oranlarını düşük seviyelerde kontrol edebilmek gerekir. Mevcut sistem verileri kısıtlı bir zaman dilimine ait olduğu için hastaların ileriye dönük uzun dönem takiplerini yapabilmek henüz mümkün değildir. Bu kısıttan yola çıkarak mevcut nakillerin ilk bir yıl içindeki başarısızlıkları dikkate alınmıştır.

Gerçekleşen nakillerin ilk bir yıllık başarısını saptayabilmek için ilk olarak nakilden sonra en az bir yıllık takibi yapılmış hastalar seçilmiştir. Diğer bir ifade ile 2013-Ekim ve 2014-Ekim arasındaki nakiller henüz bir yıllık takipleri tamamlanmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. 3,053 nakil operasyonunun 2,476 tanesi nakilden sonra bir yıllık takip kısıtını sağlamaktadır. Sonrasında ise olarak ise bu geri kalan hastalar için bir yıllık nakil başarı durumları tespit edilmiştir. Naklin başarısız sayılabilmesi için araştırılan dört durumun şöyledir:

- İlk bir yıl içinde rejeksiyon yaşamış ise
- İlk bir yıl içinde tekrar listeye veya nakil merkezine kayıt olmuşsa
- İlk bir yıl içinde tekrar diyalize başlamış ise
- İlk bir yıl içinde ölmüş ise

Bu dört durumdan herhangi birini sağlayan nakiller başarısız olarak kabul edilmiştir. Geri kalan nakillerin ise ilk için başarılı olarak kabul edilmiştir. Buna göre oluşan başarı/başarısızlık istatistikleri Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6 : Mevcut sistemin bir yıllık başarı oranı.

	<i>Frekans</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>Başarılı</i>	2175	87.84
<i>Başarısız</i>	301	12.16

İlk istatistiklere bakıldığında gerçekleşen nakillerin yaklaşık olarak %12'sinin ilk bir yıl içinde başarısız olduğunu görülmektedir. UNOS'un 2010 yılı verilerine dayanarak yayınladığı istatistiklere göre nakil sonrası bir yıllık başarısızlık oranı %7 seviyelerindedir. Bu iki oran karşılaştırıldığında, amaç olarak nakil başarısını belirleyen bir organ dağıtım sistemi için %12 oranı oldukça yüksek olarak kalmaktadır. Mevcut sistemin şu an ki başarı oranı, UNOS'un 1990'ların sonlarında yakaladığı başarı oranlarına eşdeğerdir.

Tüm bu veriler ve karşılaştırmalar mevcut sistemin iyileştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun için her bir nakil araştırılıp başarısızlar belirlendikten sonra bu başarısızlıkların olası nedenlerinin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Çizelge 4.7, Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9'da kriterlerin kırılımı bazında başarı oranları verilmiştir. Mevcut sistem aynı bölgede kalmayı amaçlamasına rağmen aynı bölgedeki nakillerde başarı oranı düşük kalmaktadır. Farklı bölgelerdeki nakil sayısı çok az olduğu için bölge dışı başarı oranları genel durumu yansıtmayabilir. Tam doku uyumunun nakil başarısı oranı beklendiği gibi oldukça yüksek çıkmıştır. HLA DR uyumunun da başarı oranını artırıcı bir etken olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.7 : Kriter kırılımında başarı oranları-1.

Kriterler	Başarı Oranı (%)
<i>Aynı Bölge</i>	
<i>Evet</i>	88,36
<i>Hayır</i>	83,27
<i>İskemi Süresi</i>	
<i>0-24</i>	89,13
<i>25-48</i>	84,05
<i>>48</i>	84,75

Hasta ve donör yaş grupları bakımından başarı oranları incelendiğinde özellikle 50 yaş üstü hastaların nakillerinin oldukça düşük kaldığı görülmektedir. Bunun en önemli sebebi uzun yıllar böbrek yetmezliğine maruz kalan vücudun nakil operasyonunun kaldıramayacak kadar kötüleşmesi olarak yorumlanabilir. Benzer şekilde, 65 yaş üstü donörlerinde nakil başarılarının düşük olduğu bilgisine varılmaktadır. Bu durumda marjinal denilen böbreklerin marjinal hastalara takılmasına öncelik verecek bir dağıtım sistemi tasarımına gidilebilir.

Çizelge 4.8 : Kriter kırımında başarı oranları-2.

Kriterler	Başarı Oranı (%)
<i>HLA DR Uyumu</i>	
0	73,08
1	87,31
2	90,59
<i>HLA Doku Uyumu</i>	
1	85,43
2	87,51
3	90,12
4	89,44
5	93,10
6	94,23

Çizelge 4.9 : Kriter kırımında başarı oranları-3.

Kriterler	Başarı Oranı (%)
<i>HLA DR Uyumu</i>	
0-12	87,00
13-24	91,95
25-49	90,53
50-64	80,91
>=65	64,29
<i>HLA Doku Uyumu</i>	
0-12	84,74
13-24	91,90
25-49	90,74
50-64	86,39
>=65	77,03

4.4 Mevcut Böbrek Nakil Dağıtım Sistemi Değerlendirmesi

Bir önceki bölümlerde, 2008 yılında uygulamaya alınan ulusal böbrek dağıtım sisteminin süreçleri detaylı şekilde ortaya konmuş ve elde edilen veri kapsamında

sistem istatistiki açıdan incelenmiştir. İncelenen zaman periyodunda böbreğe ilişkin talebin yıllar içerisinde hızlı bir şekilde artış gösterdiği görülmektedir. Böbrek talep edenlerin yaklaşık %2'ini ise daha önceden nakil olup, nakil başarısızlığı sebebiyle tekrar listeye kayıt olan hastalar oluşturmaktadır. Böbrek bekleyen hastaların yaş ortalaması 50 olup, bu sayı Türkiye'de böbrek yetmezliğinin başladığı ortalama yaş olarak yorumlanabilir.

Böbrek hastaları için diyaliz nakil gibi kalıcı olmasa da hastaların hayatlarına devam etmesini sağlayan yardımcı tedavi yöntemidir. Bekleyen hastaların ortalama diyaliz alma süresi 78 aydır. Uzun diyaliz sürelerinin nakil başarısını olumsuz etkilediği bilindiği için mevcut sistemdeki ortalama diyaliz alma sürelerinin azaltılması gerekmektedir. Donör böbrek azlığı ve hastaların hak kazandıkları böbrekleri reddetmeleri diyaliz süresinin uzamasının başlıca nedenleridir. Bekleyen hastaların diyaliz alma sürelerini azaltacak bir sistemin nakil başarısı daha yüksek olacaktır.

Listede bekleme süresinin artışı beraberinde ölüm risklerini de getirmektedir. İstatistiklere bakıldığında bekleyen hastaların yaklaşık %7'sinin nakil olmadan hayatını kaybettiği görülmektedir. Böbrek yetmezliği ve buna bağlı olarak alınan diyalizin hayat fonksiyonlarını azalttığı gerçeği, bekleyen hastaların bir an önce nakil olmaları gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Böbrek bekleme listesinde geçirilen sürenin ve hastaların diyaliz alma süresinin kısaltılması için ilk olarak donör böbrek sayısında artış sağlanması gerekmektedir. Bunun sağlanması ise oldukça düşük seviyelerde olan organ bağış oranının yükseltilmesinden geçmektedir. Karar vericilerin odaklanması gereken en önemli konulardan bir tanesi organ bağışını artırabilmek için toplumu ikna edici politikalar, programlar, vb. hayata geçirilmesidir. Böylelikle sistemin en büyük sorunu olan böbrek arzı artmış olacak ve bekleyen hastalar daha kısa sürede nakil olma şansını yakalayacaklardır.

Donör sayılarına bakıldığında en çok İzmir bölgesinden donör çıktığı görülmektedir. Bekleyen hasta sayısı ile karşılaştırıldığında İzmir bölgesi 3. sırada bulunmaktadır. Bekleyen hastaların bölgesel dağılımı, bölgelerin nüfus yoğunluğu ile paralellik göstermesine rağmen donör sayılarının nüfus ile paralellik göstermediği görülmektedir. Mevcut sistem böbreklerin aynı bölgede kalmasını amaçlayarak puanlama yaptığı için bölgeler arası nakil sayıları oldukça düşüktür. Karar vericilerin

bölgeler arası geçişlerin düşük olduğu bu puanlama sisteminde daha hakkaniyetli bir dağıtım için bölgelerin arz ve taleplerini dengeleyemeyi de amaç edinmeleri gerekmektedir.

Donörlerin yaş gruplarına bakıldığında, marjinal böbrek olarak kabul edilen 65 yaş üstü donörlerin toplam donörlere oranının %12 civarında olduğu görülmektedir.

Nakillerde hasta-donör yaş uyumuna bakıldığında ise, ortalama yaş farkının 16 olduğu, yaş farkının ise 0-66 skalasında dağıldığı görülmektedir. Ortalamada hasta ve donörün aynı yaş grubuna dahil olacağı fakat skalanın bu kadar geniş olması yaş farkının çok fazla olduğu nakillerinde bulunduğunu göstermektedir. Mevcut sistem herhangi bir yaş eşleşme kriterine bakarak karar vermemektedir. Sistemi kullanan ve yöneten uzmanların görüşlerine göre sistem adına yapılacak en öncelikli iyileştirme yaş kriterlerinin karar verme süreçlerine dahil edilmesidir. Örneğin, donör böbrek ile aynı yaş grubunda olan hastalara puanlamada öncelik verilebilir ya da marjinal kabul edilen donör böbrekler ilk olarak marjinal kabul edilen hastalara sunulabilir. Karar vericiler, yaş kriterlerini ve marjinal böbrekleri farklı şekillerde değerlendirerek (marjinal uyum, yaş uyumu, gençlere öncelik, yaşlılara öncelik, vb.) göz önüne alarak sistemi revize edebilirler.

Hastaların bir an önce sağlıklarına kavuşma istekleri ve yüksek diyaliz süreleri kadavra yerine canlı nakle yönelmelerine neden olmaktadır. Ancak, canlıdan yapılan nakiller uzun vadede donörde ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Bunun önüne geçmek için canlı nakiller yerine kadavradan yapılan nakil sayısının artırılması gerekmektedir.

Kadavradan nakil olan hastaların yaklaşık % 0.50' si en az bir nakil operasyonu geçirmiş hastalardan oluşmaktadır. Hastanın nakil geçmişinin olmasının ilerleyen nakillerinin başarısını düşüreceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Karar vericilerin bu gibi efektik olmayan durumları elemine etmeleri için mevcut nakillerin başarısını artırıcı kararlar almaları gerekmektedir.

Mevcut sistemde en çok önem verilen kriter hastanın ve donörün aynı bölgede/nakil merkezinde bulunması kriteridir. Mevcut puanlama ve sıralama bunu gözeterek yapılmıştır. Bu sistem ile amaçlanan iskemi süresini kısaltarak bir donör böbrekten en yüksek verimi almaya çalışmaktır. İskemi süresi böbreğin işlevselliğini koruması açısından önemlidir. Sistemdeki nakillere bakıldığında ilk 24 saat içinde yapılan

nakillerin oranı %71 olduğu görülmektedir. Mevcut puanlamanın doğal bir sonucu olarak aynı bölgede yapılan nakiller tüm nakillerin %90'ını oluşturmaktadır. Bu durumda nakil başarı oranlarının yüksek olması beklenirken, aksine, başarı oranı %88 civarlarında kalmıştır. Nakil operasyonlarının aynı bölgede bulunmasının istenilen ve literatürde kabul gören başarı oranlarını yakalayamadığı aşıkardır. Bir diğer problem ise sistemin iskemi süresini azaltmak amacıyla donör ile aynı bölgede bulunun hastalara yüksek puan vermesine rağmen, bu nakillerin iskemi sürelerinin amaçlanan ilk 20 saat süre kriterini yakalamada yeterli olmamalarıdır. Bunun iki olası nedeni bölge sınırlarının amaçtan bağımsız geniş bir biçimde tanımlanması ve ya organ çıkartım ile nakil operasyonu arasında koordinasyonun istenen şekilde sağlanamaması olabilir. Bu sonuçlar, nakil başarısının artırılması için kurulan sistemin ve kullanılan kriterler ile ağırlıklarının güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Mevcut sistemde önem verilen bir diğer kriter ise doku uyum kriteridir. HLA DR ve HLA B dkou tiplerinin uyumu nakil başarısı için daha önemli olduğundan mevcut puanlamada da bu uyumlar daha öncelikli kabul edilmiştir. Yalnız bilinmektedir ki uyum gösteren HLA doku tiplerinin sayısı artıkça başarıda artmaktadır. Mevcut sistemde her uyan HLA dokusu için ek puan alınmakla birlikte tam uyum kriterler arasında yer almayıp bir öncelik istisnası olarak tanımlanmıştır. Tam uyum vakaları tüm vakalar içindeki görülme sıklığı sadece %2 civarındadır. Tam uyum sağlayan vakalardaki başarı oranı %94,3 ile mevcut genel sistemin çok üstünde bulunmaktadır. Yeni bir sistemde, uyum sayısı arttıkça başarı oranı artan HLA tiplerine daha fazla önem verici politikalar izlenmelidir.

5. ÖNERİLEN KARAR DESTEK MODELİ

Mevcut böbrek nakil dağıtım sisteminde gerçekleşen nakiller istatistiki olarak incelendiğinde nakil başarı oranları %88 olarak bulunmuştur. Bu başarı oranları diğer ülkelerle kıyaslandığında istenilen başarı oranlarını yakalayamadığı görülmektedir.

Başarısız olmuş her nâkilin alıcısı tekrar sisteme kayıt olması sonucunda bekleyen listesinin azalamaması ve geçirilmiş nakil öyküsünün bir sonraki nakil başarısını %87'den %67 gibi dramatik bir şekilde düşürmesi yapılacak olan nakillerin başarı oranının artmasını ve birden fazla nakil ihtiyacının ortadan kalkmasını gerekli kılmaktadır.

Döner böbrek sayısının azlığı da göz önüne alınırsa nakil başarı oranında artış sağlanarak dünya standartlarına yaklaştırılması, döner organ verimliliği ve alıcı sağlığı açısından önemlidir.

Mevcut sistem incelendiğinde hasta ve dönerün aynı bölgede bulunması, listede bekleme süresi ve HLA doku gruplarından özellikle DR ve B doku grubunun uyumu ön plana çıkmaktadır.

Donörün aynı bölgede olması kriteri başarı durumu açısından incelendiğinde başarıyı % 83'ten %88'e çıkardığı görülmektedir. Görece olarak bakıldığında iyi gözükse de bu oran, tüm sistemin bu kriter esasına dayandırıldığı bilgisi ile beraber değerlendirildiğinde istenilen başarı oranlarını yakalamada uzak kalmaktadır. Doku uyumunda tam uyum ise başarıyı %75'ten % 94'lere çıkarabilmektedir. Tam uyumdaki başarı oranı sistemdeki bölge uyumu ve listede bekleme süresi gibi diğer kriterlerde yakalanamamıştır. Başarı hedefli bir sistem için en yüksek başarı oranını sağlayan kriterler ile bile istenilen başarı oranlarının yakalanamaması sistemde revizyon ihtiyacını göstermektedir.

Bu araştırmada yeni kriterler ile daha uygun alıcı adaylarının bulunması ve başarı oranlarının yükseltilmesi amaçlanmıştır. Uzman görüşleriyle oluşturulmuş kriterler ile yapılan 2008- 2014 arası nakiller istatistiki olarak değerlendirilecek, sistemde nakil başarısını etkileyen kriterler saptanarak bunların uzman görüşleriyle birleştirilen yeni ve daha yüksek başarı oranlarını hedefleyen bir karar sistemi kurulması amaçlanmıştır.

Yeni bir karar destek sisteminin oluşturulmasındaki süreçler bu bölümde anlatılacaktır.

5.1 Böbrek Dağıtım Probleminin Tanımı

Organ dağıtım sistemi karmaşık birçok kriterli karar verme problemi olarak tanımlanabilir. Literatürde belirtilen çok kriterli karar verme problemlerinin ortak özelliklerini taşımaktadır, şöyle ki:

- Alternatifler birden fazla ve sonlu sayıdadır
- Birden çok kriteri aynı anda barındırmaktadır
- Kriterler arasında çakışmalar vardır
- Kıyaslanamayan birimler içermektedir

Bir önceki bölümde detaylı açıklaması yapılan ve verileri incelenen böbrek dağıtım sistemi özelinde çok kriterli karar verme problemlerinin ortak özelliklerini incelersek:

- Kadavradan gelen her bir donör böbrek için bekleme listesindeki tüm hastalar, alternatifler kümesidir.
- Medikal fayda ve hakkaniyet başlıkları altında HLA doku uyumu, hasta yaş/kilo/boy, donör yaş/kilo/boy, hastanın/donörün bölgesi, hastanın diyaliz alma süresi, hastanın medikal durumu/acilliyeti ve kan grubu uyumu, kriterler kümesidir.
- Bu kriterler arasında çakışma mevcuttur. Bazı kriterler medikal fayda ile bazı kriterler hakkaniyet ile ilişkilidir. Medikal fayda ve hakkaniyet kriterleri de çakışmaktadır.
- Her bir kriter kendine has diğerkleriyle kıyaslanamayan birimler içermektedir.

Tüm bu yukarıdakilere göre, çalışmaya konu olan böbrek dağıtım problemi çok kriterli bir karar verme problemi olarak tanımlanır.

Böbrek dağıtımında amaç kadavra donörden çıkan bir böbreğı medikal fayda ve hakkaniyet kriterlerine sadık kalarak en uygun hastaya sunmaktır. Burada bahsi geçen medikal fayda kavramı donör böbreğın sunulmasına karar verilen hastanın medikal durumunun en iyi şekilde kalıcı olarak düzelmesidir. Daha basit olarak, medikal fayda nakil sonrası başarıyı sağlamaktır. Hakkaniyet ise böbrek bekleyen hastaların

değerlendirilirken belirlenen kriterler üzerinde adalet gözetilmesi anlamına gelmektedir. Örneğin; AB kan grubuna sahip olmak tam kan uyumu kriteri altında dezavantajlı bir duruma neden olmaktadır ya da farklı ve azınlık etnik gruplardan olmak HLA uyumlarında dezavantajlı duruma sokmaktadır. Bu tarz hastaların kendi tercihleri dâhilinde olmayan durumlar hakkaniyet kapsamında değerlendirilebileceği gibi hastanın tercihleri hakkaniyet kapsamına alınabilir. Örneğin, bekleme listesine daha önce kayıt olan hastalar sadece bu kriter değerlendirildiğinde donör organı daha çok hak ettikleri söylenebilir. Medikal fayda nakil başarısı gibi daha net şekilde ifade edilebilir iken hakkaniyet karar vericilerin daha önceden belirlediği tanım üzerinden değerlendirilmektedir. Medikal fayda içerisinde sayılabilecek çoğu kriter hakkaniyet altında da tanımlanabilir. Hakkaniyet için bir diğer yaklaşım ise “medikal faydası en yüksek olan hasta böbreği en çok hakedendir” yaklaşımıdır.

Problemin tanımı yapıldıktan ve amacı saptadıktan sonra medikal fayda ve hakkaniyet kriterleri altında mevcut sistemde kullanılan, literatürde bahsedilen ve uzmanların önerdiği kriterler içinden önemli olabilecek kriterlerin seçimi yapılmıştır. Sonrasında ise önerilen karar destek sistemi anlatılacaktır.

5.2 Kriterlerin Belirlenmesi

Nakil başarısızlığına etki eden kriterleri belirlemek için sistemdeki değişkenlerin yanı sıra bu değişkenlere dayanarak türetilen yeni değişkenlerin de başarısızlık ile ilişkisi incelenmiştir. Başarısızlık ile ilişkiyi ölçmek için istatistiki yöntemlere başvurulmuştur. İlk bir yıl içindeki nakil başarısı durumunu başarı ve başarısız olarak ikili formda kategorik hedef değişken olarak tanımladıktan sonra, diğer değişkenlerin kategorik/sürekli olmasına göre istatistiki yöntem seçilmiştir. Kategorik değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkisi ki-kare test istatistiği, çapraz tablo ve olasılık oranları istatistikleri ile sınanmıştır.

Ki-kare testi kategorik değişkenler arasında farkın/ilişkinin varlığını araştırmak için kullanılan parametrik olmayan bir testtir. Ki-kare testi, oluşturulan çapraz tabloların gözlenen frekansları ile beklenen frekansları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı temeline dayanarak sonuçlar üretir. Bu test için hipotezler şöyledir:

H₀: Değişkenler arasında ilişki yoktur (Değişkenler birbirinden bağımsızdır)

H₁: Değişkenler arasında ilişki vardır (Değişkenler birbiri ile bağımlıdır)

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için literatürde sıklıkla tercih edilen Pearson ki-kare testi kullanılmaktadır. Pearson X^2 değerini hesaplamak için kullanılan denklem 5.1’de, f_{ij} gözlenen frekansları, f'_{ij} beklenen frekansları, R ve C değişkenlerin kategori sayılarını ifade etmektedir.

$$X^2 = \sum_{i=1}^R \sum_{j=1}^C \frac{(f_{ij} - f'_{ij})^2}{f'_{ij}} \quad (5.1)$$

Beklenen frekanslar- f'_{ij} ise denklem 5.2 ile hesaplanmaktadır. n_i ve n_j değişkenlerin kategoriler bazında toplam gözlem sayısını, n ise toplam gözlem sayısını göstermektedir.

$$f'_{ij} = \frac{n_i * n_j}{n} \quad (5.2)$$

Sıralı olarak gelen kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için Mantel-Haenszel Ki-kare testi kullanılması gerekmektedir. Mantel-Haenszel X^2 değeri denklem 5.3 ile hesaplanmaktadır. Burada n toplam gözlem sayısını, ise r Pearson korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

$$X^2 = (n - 1)r^2 \quad (5.3)$$

Pearson korelasyon katsayısı r^2 ise denklem 5.4’e göre hesaplanmaktadır. n_{ij} gözlem sayısını, R_i ve C_j değişkenlerin kategoriler bazındaki toplam gözlem sayılarını, $\bar{R}$ ve $\bar{C}$ değerleri ise değişkenlerin ortalamalarını göstermektedir.

$$r = \frac{\sum_i \sum_j n_{ij} (R_i - \bar{R})(C_j - \bar{C})}{\sqrt{\sum_i \sum_j n_{ij} (R_i - \bar{R})^2 * \sum_i \sum_j n_{ij} (C_j - \bar{C})^2}} \quad (5.4)$$

Hipotezlerin geçerliliğinin sınanması için hesaplanan X^2 değeri, α güven aralığı ve sd serbestlik derecesine göre bulunan $X^2_{T(\alpha, sd)}$ tablo değeri ile karşılaştırılır.

$X^2 > X^2_{T(\alpha, sd)}$ olması durumunda, H_0 hipotezi reddilir ve değişkenler arasında anlamlı bir ilişki vardır diye yorumlanır. Aksi halde ise H_0 hipotezi kabul edilip, değişkenler birbirinden bağımsız olduğu sonucuna ulaşılır.

Serbestlik derecesi sd ise, denklem 5.5 ile hesaplanmaktadır.

$$sd = (R-1)*(C-1) \quad (5.5)$$

Çizelge 5.1’de kategorik değişkenlerin istatistik test sonuçları verilmiştir.

Sürekli değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkisini ise t-test istatistiği ile sınanmıştır. Sürekli değişkenlerin belirtilen gruplar arasında farklılığını ölçmek için t-testi kullanılmaktadır. Gruplar arası varyansın eşit olması/olmamasına göre farklı t-test sınamaları uygulanmaktadır. Gruplar arası varyanslar eşit olduğunda Pooled t-test, gruplar arası varyanslar eşit olmadığında Saatterhwaite t-test kullanılmıştır. Grup varyanslarının eşitliği ise Folfef f-testi sınanmıştır. Buna göre oluşturulan hipotezler şöyledir:

$$H_0: \sigma_X^2 = \sigma_Y^2$$

$$H_1: \sigma_X^2 \neq \sigma_Y^2$$

$$F = \frac{S_X^2}{S_Y^2} \quad (5.6)$$

Denklem 5.6'da S_X^2 ve S_Y^2 değerleri grup varyanslarını göstermektedir. Hesaplanan F değerinin tablo değeri ile karşılaştırılarak H_0 hipotezi kabul ya da ret edilerek varyans eşitliğine/eşitsizliğine karar verilmektedir.

Grup ortalamalarını test etmek için aşağıda belirtilen hipotezler kurulmaktadır:

$$H_0: \mu_X^2 = \mu_Y^2$$

$$H_1: \mu_X^2 \neq \mu_Y^2$$

Varyansların eşit olduğu durumda denklem 5.7 kullanılarak Pooled t –test istatistikleri hesaplanmaktadır. Varyansların eşit olmaması durumunda ise denklem 5.8 kullanılarak Satterhwaite t –test istatistiği hesaplanmaktadır.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{X_1 X_2} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (5.7)$$

Denklem 5.7 ve denklem 5.8'de $\bar{X}_1$ ile $\bar{X}_2$, $S_{X_1 X_2}$, n_1 ile n_2 ve s_1 ile s_2 sırasıyla grup ortalamaları, pooled standart sapma, grup gözlem sayıları ve grup varyanslarıdır.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad (5.8)$$

Her iki durumda da hesaplanan t-test değeri ile serbestlik derecesi ve güven aralığına belirlenen beklenen t-test değeri karşılaştırılarak H_0 hipotezinin kabul ya da ret edilmesine karar verilir.

Çizelge 5.1 : Kategorik değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkileri.

<i>Değişken</i>	<i>Test Metodu</i>	<i>Serbestlik Derece</i>	<i>Test İstatistiği</i>	<i>P-Değeri</i>
Aynı Yaş Grubu mu?	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	5.0049	0.0253
Hasta Yaş grubu	Pearson Ki Kare	4	52.6616	<.0001
Donör Yaş grubu	Pearson Ki Kare	4	45.1196	<.0001
Toplam HLA Uyumu	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	7.9556	0.0048
HLA A Uyumu	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	0.5493	0.4586
HLA B Uyumu	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	4.3874	0.0362
HLA DR Uyumu	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	8.8497	0.0029
Diyaliz Tipi	Pearson Ki Kare	2	0.5647	0.754
Hasta Nakil Geçmişi	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	3.8684	0.0492
Aynı Bölge mi?	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	5.7686	0.0163
Aynı İl mi?	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	2.1212	0.1453
Aynı Merkez mi?	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	3.0875	0.0789
İskemi Süresi	Mantel-Haenszel Ki Kare	1	8.7841	0.003
Unblock	Fisher's Kesin Ki Kare			0.036

Sürekli değişkenler için yapılan t-test sonuçları Çizelge 5.2'de gösterilmiştir. Hesaplanan tüm istatistikler %95 güven aralığında değerlendirildiğinde nakil başarısı ile ilişkisi bulunan değişkenler aşağıda listelenmiştir:

- Hastanın yaş grupları
- Donörün yaş grupları
- Hasta-Donör yaş grubu benzerliği ve yaş farkı
- HLA uyumları-(HLA B HLA DR ve toplam HLA)
- Hasta nakil geçmişi
- Hasta-Donör bölge uyumu
- İskemi süresi
- Unblock durumu

- Diyaliz Süresi
- Bekleme Süresi
- Hasta VKİ

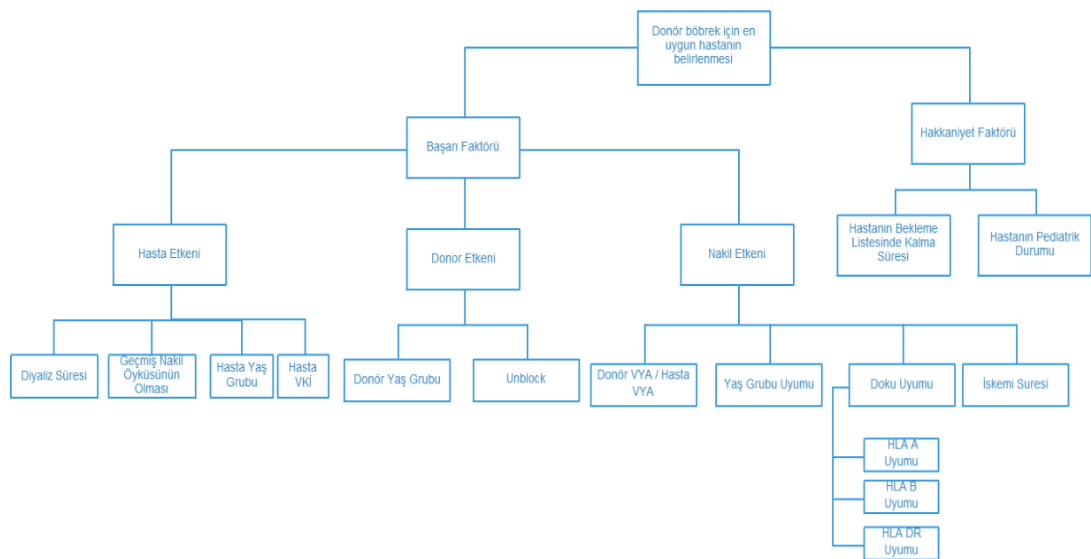
Donör böbrekler için en uygun hastanın belirlenmesi probleminde daha öncede birçok defa belirtildiği gibi iki ana kriter üzerinde durulmaktadır: 1) Nakil Başarısı 2) Hakkaniyet.

Başarıya etki eden kriterleri belirlemek için nakil başarısı/başarısızlığı ile istatistiki olarak aralarında ilişki bulunan kriterler irdelenmiş ve uzman görüşleri de alınarak üç ana başlıkta toplanmıştır:

- Hasta etkenli kriterler- Diyaliz süresi, Geçmiş Nakil, Yaş, VKİ
- Donör etkenli kriterler- Yaş, Unblock
- Nakil etkenli kriterler-Donör VYA/Hasta VYA, Yaş uyumu, Doku uyumu, İskemi süresi

Hakkaniyete etki eden kriterler ise nicel sınamalar hakkaniyet kavramının doğası gereği yapılamamış ve hakkaniyet ile alakalı değerlendirmeler literatüre ve uzman görüşlerine başvurularak yapılmıştır. Hastanın bekleme listesinde kalma süresi ve pediatrik durumu hakkaniyeti tanımlayan kriterler olarak belirlenmiştir.

Şekil 5.1’de başarı ve hakkaniyet ile ilişki olarak belirlenen kriterler görülmektedir.



Şekil 5.1 : Kriter hiyerarşisi.

Çizelge 5.2 : Sürekli değişkenlerin nakil başarısı ile ilişkileri.

					Varyans Eşitliği Sınaması (Folfed F Testi)	
<i>Değişken</i>	<i>t-Test Metodu</i>	<i>Serbestlik Derecesi</i>	<i>t-Test İstatistiği</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F Test İstatistiği</i>	<i>P-değeri</i>
Yaş farkı	Satterthwaite	367.16	-1.8	0.073	1.29	0.0023
Bekleme Süresi	Pooled	2474	-2.23	0.026	1.03	0.6887
Diyaliz Süresi	Pooled	2474	-2.26	0.024	1.04	0.6699
Hasta yaş	Pooled	2474	-6	<.0001	1.14	0.1109
Donör yaş	Satterthwaite	366.77	-4.2	<.0001	1.3	0.0018
Hasta VKİ	Satterthwaite	368.1	-2.37	0.0181	1.27	0.0038
Hasta VYA / Donör VYA	Satterthwaite	342.31	-1.81	0.0705	2.02	<.0001

5.3 Kriterlerin Değerlendirilmesi

Bu bölümde seçilen kriterlerin uzman görüşlerine göre ve istatistiki sonuçlarına dair değerlendirmeleri yapılmıştır.

5.3.1 HLA uyumu

HLA doku uyumunun nakil başarısı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu görülmektedir. Bu sonuç literatürdeki çalışmaların bulguları ile uyumaktadır. HLA'nın alt tipleri olarak değerlendirildiğinde ise sadece HLA DR ve HLA B uyumunun önemli olduğu HLA A uyumunun ise nakil başarısını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Son yıllarda yapılan yapılan çalışmalarda sadece HLA DR uyumunun etkili olduğu diğer alt tiplerin etkisinin yeni gelişen ilaçlar ile giderilebildiğini söylenmektedir. Yapılan analizler, bu çalışmaları destekleyici sonuçlar çıkarmıştır. Sonuçlar uzman görüşleri ve literatür ile birlikte değerlendirildiğinde sadece HLA DR tipinin dikkate alınmasının yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

5.3.2 Hasta VKİ

VKİ kişinin genel sağlık durumunu yansıtan ana göstergelerden bir tanesi olduğu için hastanın VKİ değerleri nakil başarısını etkilemektedir. Yüksek VKİ'ne sahip hastaların genel sağlık durumları diğerlerine göre daha kötü olabileceği için nakil başarısızlıkları üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

5.3.3 Hasta VYA / Donör VYA

Yüksek VYA sahip kişilerde böbreğin sus tutma kapasitesi artıyor. Nakilde donör VYA'sının hasta VYA'dan yüksek olması böbreğin adaptasyonunu kolaylaştırdığı için nakil başarılarını da olumlu yönde etkiliyor. Her ne kadar yapılan istatistiki sınamalarda anlamlı ilişki yakalanamasa da uzmanlarca kriter olarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

5.3.4 Hastanın nakil geçmişi

Önceden nakil olup başarısızlıkla sonuçlanmış hastalarda PRA seviyeleri yükseldiğinden dolayı tekrarlayan nakillerde başarı oranı düşüyor. Bir diğer neden ise nakil sonrası alınan bağışıklık baskılayıcı ilaçlar hastanın genel sağlık durumunu kötü yönde etkileyebiliyor. Nakil başarısı ile anlamlı çıkan bu kriterin PRA yüzdeleri gibi

kriterler ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Hastanın nakil geçmişinin olması başarı oranını %70 civarında düşürmektedir.

5.3.5 Unblok durumu

Başarı oranı düşük olması beklenen böbreklerin nakil başarısını artırmak için uygulanan bir prosedür olan unblok durumunun, beklenenin aksine nakil başarısızlıklarını artıran bir kriter olduğu gözlemlenmiştir. Tıbbi bir karar ve kriter olduğu için uzmanlar dağıtım modellerinde değerlendirmesini doğru bulmuyorlar.

5.3.6 İskemi süresi

Nakil başarısı ile anlamlı bir ilişkisi olan bir diğer kriter iskemi süresidir. Fakat bu bilginin dağıtım kararında doğrudan kullanılması mümkün olamayacağı için, iskemi süresini azaltacak diğer kriterlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. İskemi süresinin ilk 24 saat içinde kalmasının başarıyı %53 oranında artırdığı tespit edilmiştir. İskemi süresi ile ilişkili olabilecek donör-hasta bölge/il/merkez eşleşmesi kriterleri değerlendirildiğinde, sadece aynı bölgeden olmanın nakil başarısını artırdığı sonucu elde edilmiştir. Aynı bölgeden yapılmayan nakillerde başarı oranı yaklaşık %40 düşmektedir.

5.3.7 Diyaliz süresi

Literatürdeki çalışmalara paralel olarak uzun diyaliz sürelerinin nakil başarısını olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

5.3.8 Liste bekleme süresi

Diyaliz süresi ile benzer davranışa sahip bu kriter, daha çok hastaların kişisel tercihlerini yansıttığı için hakkaniyet kavramı altında incelenmelidir.

5.3.9 Yaşlar ve yaş grupları

İlk bakışta nakil olan hastaların ve donörlerin yaşlarının başarılı ve başarısız operasyonlar arasında farklılaştığını söyleyebiliriz. Yaş gruplarının detaylı analizi yapıldığında ise aynı yaş grubundan olmayan nakillerin başarı oranlarının %25 oranında azaldığı gözlemlenmiştir.

Donörün yaş grupları değerlendirildiğinde, normal erişkin sağlıklı bir birey olarak kabul edilen 25-49 yaş grubunu baz alarak diğer 4 yaş grubunu karşılaştırıldığında

özellikle donörün 0-12 veya 65 yaş ve üstü olmasının referans grubuna göre başarısızlığı anlamlı olarak 2 kat artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Benzer sonuçlar hasta yaş grupları için de geçerlidir. Ancak, 65 yaş ve üstü yaş grubunun referans gruba göre 5 kat daha fazla başarısızlık olasılığına sahiptir.

Başarısızlığı yüksek donör yaş gruplarının (65 üstü ve 0-12) başarısızlığının donörden mi yoksa hastadan mı kaynaklandığı ölçmek için her bir donör yaş grubu ayrı olarak değerlendirip, ilgili donör grubundan böbrek alan hastaların yaş grupları farklılığının nakil başarısı ile arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Sadece 25-49 ve 50-64 donör yaş gruplarından böbrek alan hastaların yaş gruplarının arasında nakil başarısı ile anlamlı bir ilişkisi çıkmıştır. Bundan dolayı donörün 65 üstü ve 0-12 olmasının hastalardan bağımsız olarak başarıyı olumsuz etkilemektedir. Bu donörler literatürde nakil başarısının düşük olması beklenen marjinal donörler tanımına girmektedir. Bu yaş grubundan olan donörlerin dağıtımında daha az yaşam ömrü kalan hastalara öncelik verilebilir.

5.3.10 Pediatrik durum

Literatürde ve mevcut sistemde pediatrik hastalara öncelik verildiği için bu kriterin hakkaniyet altında değerlendirilmesine karar verilmiştir.

5.4 Kriterlerin Ağırlıklandırılması

Kriterler belirlendikten sonra bir sonraki aşama kriterlerin ağırlıklarının belirlenmesidir. Kriterlerin ağırlıkları uzmanlar eşliğinde ikili karşılaştırmalar ile yapılabileceği gibi istatistiki çıkarım yapan metotlardan da elde edilebilir.

Kriter ağırlıklarını belirlemek için hem ikili karşılaştırmalar hem de istatistiki yöntemler kullanıştır. Üst ve orta seviyedeki kriterlerin ağırlıklarını belirlemek için ikili karşılaştırmalara dayanan uzman görüşlerine başvurulmuştur. Alt seviye kriterlerin ağırlıkları ise istatistiki olarak lojistik regresyon kullanılarak belirlenmiştir.

Lojistik regresyon, hedef değişkenin ikili değerler aldığı durumlarda, bağımsız(tahmin edici) değişkenler ile hedef değişken arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran güçlü bir istatistiki yöntemdir ve denklem 5.9'daki gibi ifade edilir.

$$\text{logit}(p) = Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \cdots \cdots \cdots + \beta_k X_k \quad (5.9)$$

Burada Y değeri denklem sonucu elde edilen değer olup, bir olayın olma olasılığının olmama olasılığına oranının doğal logaritmasına eşittir. Bu olasıklar ise $\text{logit}(p)$ bağıntı (link) fonksiyonu ile doğrusal model tarafından hesaplanabilmektedir. Denklem 5.10'da logit link fonksiyonu gösterilmiştir.

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad (5.10)$$

p bir olayın olma olasılığını gösterirken $1-p$ olmama olasılığını vermektedir. Denklem 5.9 ve denklem 5.10 kullanılarak bir olayın olma olasılığı p kolaylıkla elde edilebilir. Logistik regresyonda bağımsız değişkenlerin katsayılarını saptamak için en çok olabilirlik kestirim yöntemi kullanılmaktadır. Denklem 5.11'de belirtilen bu yöntemde amaç, olayın gerçekleşme olasılığı ile gerçekleşmeme olasılıklarının doğal logaritmalarının toplamını maksimize edecek katsayıları belirlemektir.

$$\text{Maksimize } \sum_i \ln(p_i) + \sum_i \ln(1 - p_i) \quad (5.11)$$

Başarıyı etkileyen hasta etkenli, donör etkenli ve nakil etkenli kriterler için üç farklı lojistik regresyon modeli çalıştırılmıştır. Bu modellerin hepsinde hedef değişken nakil başarı durumu olarak tanımlanmıştır. Her bir modele girdi olarak tanımlanan bağımsız (tahmin edici) değişkenler ise şekil 5.1'de belirtilen yapıya sadık kalarak, başarının her bir etkeni için farklılaşmaktadır.

Hasta etkenli kriterler kullanılarak oluşturulan lojistik regresyon modelinde, sadece hasta özellikleri göz önüne alınarak nakil başarısının tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Oluşturulan lojistik regresyon modelinin yapısı denklem 5.12'de verilmektedir.

$$\begin{aligned} \text{logit}(p_1) = & \beta_{10} + \beta_{11}(\text{Hasta Yaşı}) + \beta_{12}(\text{Diyaliz Süresi}) + \\ & \beta_{13}(\text{Geçmiş Nakil Öyküsü}) + \beta_{14}(\text{Hasta VKİ}) \end{aligned} \quad (5.12)$$

Donör etkenli kriterler kullanılarak ise denklem 5.13'te belirtilen yapıda lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Böylelikle, sadece donör özellikleri dikkate alınarak nakil başarısı tahmin edilmeye çalışılmıştır.

$$\text{logit}(p_2) = \beta_{20} + \beta_{21}(\text{Donör Yaşı}) + \beta_{22}(\text{Unblock Kararı}) \quad (5.13)$$

Sadece donör ya da sadece hasta bilgilerine bakarak nakil başarısızlığını tahmin etmek tutarlı sonuçlar vermeyebilir. Nakil operasyonu ile doğrudan alakalı olabilecek durumlarda nakil başarısını etkilediği bilinmektedir. Nakil etkenli kriterler

kullanılarak oluşturulan lojistik regresyon modeli yapısı ise denklem 5.14 ile ifade edilmiştir.

$$\text{logit}(p_3) = \beta_{30} + \beta_{31}(\text{Yaş Grubu Uyumu}) + \beta_{32}\left(\frac{\text{Donör VYA}}{\text{Hasta VYA}}\right) + \beta_{33}(\text{HLA DR Uyumu}) + \beta_{34}(\text{Bölge Uyumu}) \quad (5.14)$$

Denklem 5.12, 5.13 ve 5.14'ün her birinden bir nakilin % kaç olasılık ile başarısız olacağı bilgisi elde edilmektedir. Bu denklemler sonucu, birbirinden farklı olarak 3 farklı nakil başarısızlık olasılığı hesaplanmıştır. Bu 3 farklı başarısızlık olasılıkları birleştirilerek toplam başarı oranını yansıtan hibrid bir başarısızlık/başarı olasılığının hesaplanması gerekmektedir. Oluşan bu olasılıklardan hibrid bir başarısızlık skoru elde edebilmek için hasta etkeni, donör etkeni ve nakil etkenlerinin nakil operasyonu üzerindeki ağırlıklarının doğru şekilde bilinmesi gerekmektedir. Birbiri ile kıyaslanamayan ve çakışan bu kriterlerin ağırlıkları ikili karşılaştırma methodu kullanılarak uzmanlara sorulmuş ve nihai ağırlıkları elde edilmiştir.

Hakkaniyet altındaki listede kalma süresinin ve pediatrik durumun ağırlıklarının belirlenmesi için uzmanların ikili karşılaştırma değerlendirmelerine başvurulmuştur. Şekil 5.1'de ki hiyerarşiye göre ana kriterler olan hakkaniyet ve başarının da ağırlıklarının belirlenmesi için de uzman görüşlerine ihtiyaç duyulmuştur.

İkili karşılaştırma, Saaty (1990) geliştirilen ve uzmanların yargısına göre her kriterin öneminin belirlendiği bir yöntemdir. Yöntemin adımları şöyledir:

- Oluşturulan karar hiyerarşisine göre kriterler ve alt kriterler için $n \times n$ boyutlu A matrisi oluşturulur. Karar vericiler önem ölçeğine göre denklem 5.15'te belirtilen A matrisini doldurur.

$$A = \begin{bmatrix} 1 & a_{21} & \dots & a_{n1} \\ 1/a_{21} & 1 & \dots & a_{n2} \\ \vdots & \vdots & 1 & \vdots \\ 1/a_{n1} & 1/a_{n2} & \dots & 1 \end{bmatrix} \quad (5.15)$$

- Matristeki her bir kriterin diğerlerine göre önemini gösteren öz vektör denklem 5.16'daki gibi hesaplanır.

$$b_{ij} = \frac{a_{ij}}{\sum_{k=1}^n a_{kj}} \quad w_i = (\sum_{j=1}^n b_{ij}) / n \quad (5.16)$$

- Karar vericilerin verdikleri puanların tutarlılıklarını ölçmek için tutarlılık oranları (CR) aşağıdaki denklem 5.17, 5.18 ve 5.19 aracılığıyla hesaplanır. Tutarlılık oranının 0.10'dan büyük olması karar vericilerin karşılaştırmalarının tutarsız olduğunu göstermektedir.

$$D = [a_{ij}]_{n \times n} * [w_i]_{n \times 1} = [d]_{n \times 1} \quad (5.17)$$

$$\lambda_{max} = \sum_{i=1}^n (d_i / w_i) / n \quad (5.18)$$

$$CR = (\lambda - n) / (n - 1) * (Rassalık Indeksi) \quad (5.19)$$

Kriter ağırlıklarını belirlemek için kullanılan ikili karşılaştırmalar, 3 farklı uzman görüşlerine başvurularak yapılmıştır. Elde edilen farklı karşılaştırma skorları geometrik ortalamaları alınarak birleştirip, sonrasında kriter ağırlıkları yukarıda anlatılan adımlar çerçevesinde hesaplanmıştır. Çizelge 5.3, 5.4, 5.5 ve 5.6'da ikili karşılaştırmalar sonucu hesaplanan kriter ağırlıkları gösterilmektedir.

Çizelge 5.3 : Ana kriterlerin ağırlıkları.

<i>Ana Kriterler</i>	<i>Ağırlık</i>
Başarı	0.848
Hakkaniyet	0.152

Çizelge 5.4 : Başarıya etki eden kriterlerin ağırlıkları.

<i>Alt Kriterler</i>	<i>Ağırlık</i>
Hasta Etkeni	0.217
Donör Etkeni	0.084
Nakil Etkeni	0.700

Çizelge 5.5 : Hakkaniyete etki eden kriterlerin ağırlıkları.

<i>Alt Kriterler</i>	<i>Ağırlık</i>
Liste Süresi	0.617
Pediyatrik Durum	0.383

Çizelge 5.6 : Hasta seçimine etki eden kriterlerin global ağırlıkları.

<i>Kriterler</i>	<i>Global Ağırlık</i>
Nakil Başarısı	0.848
Liste Süresi	0.094
Pediyatrik Durum	0.058

Hasta etkeni, donör etkeni ve nakil etkeni alt kriterleri ile oluşturulan lojistik regresyon denklemleri ise denklem 5.20, 5.21 ve 5.22'de verilmiştir.

$$\begin{aligned}\text{logit}(p_1) = & 0.5456 + 0.0176 * (\text{Hasta Yaşı}) + 0.0132 * \left(\sqrt{(\text{Diyaliz Süresi}) + 1} \right) \\ & + 0.5239 * (\text{Geçmiş Nakil Öyküsü:VAR}) + 0 * (\text{Geçmiş Nakil Öyküsü:YOK}) \\ & - 0.2806 * (\log(\text{Hasta VKİ}))\end{aligned}\quad (5.20)$$

$$\begin{aligned}\text{logit}(p_2) = & -1.9034 + 0.0166 * (\text{Donör Yaşı}) + 0.8001 * (\text{Unblock Kararı:EVET}) \\ & + 0 * (\text{Unblock Kararı:HAYIR})\end{aligned}\quad (5.21)$$

$$\begin{aligned}\text{logit}(p_3) = & -1.5576 - 0.1318 * (\text{Yaş Grubu Uyumu:VAR}) + 0 * (\text{Yaş Grubu Uyumu:YOK}) \\ & + 0.0745 * \left(\exp \left(\frac{\text{Donör VYA}}{\text{Hasta VYA}} \right) \right) - 0.4311 * (\text{HLA DR Uyumu}) \\ & - 0.1930 * (\text{Bölge Uyumu:VAR}) + 0 * (\text{Bölge Uyumu:YOK})\end{aligned}\quad (5.22)$$

Denklem 5.10'daki logit link fonksiyonu p için çözülerek her bir denklem özelinde nakil başarısızlık olasılıkları hesaplanmaktadır.

Kriterlerin ve ağırlıklarının belirlenmesinden sonra bir sonraki bölümde önerilen karar destek sistemi anlatılacaktır.

5.5 Önerilen Karar Destek Modeli ve Uygulama

Donör böbreğin dağıtımı probleminde en uygun hastanın belirlenmesi için önerilen sistemde, basit toplamsal ağırlıklandırma (SAW) ile lojistik regresyon methodları birlikte uygulanarak uygun hasta seçiminin yapılması amaçlanmıştır. Literatürde uygulanması kolay ve hızlı sonuç bir yöntem olduğu için çok tercih edilen bir yöntem olan SAW'un adımları şöyledir:

- Kriter ağırlıkları w_j belirlenir.
- Tüm olası alternatifler için kriter değerleri x_{ij} saptanır.
- Her bir kriterin aynı ölçekte değerlendirebilmesi için kriter değerlerinin normalizasyonu, kriterin amaca pozitif etkisi var ise denklem 5.23'e göre, negatif etkisi var ise denklem 5.24'e göre yapılır.

$$r_{ij} = x_{ij} / x_j^{\max} \quad (5.23)$$

$$r_{ij} = x_j^{\min} / x_{ij} \quad (5.24)$$

- Denklem 5.25'e göre her bir alternatif için global skorlar G_i hesaplanır.

$$G_i = \sum_{j=1}^n w_j r_{ij} \quad (5.25)$$

En uygun hastayı seçmek için önerilen karar destek sisteminin adımları şöyledir:

Adım 1: Başarıya etki eden hasta etkeni, donör etkeni ve nakil etkeni için geliştirilen üç farklı lojistik regresyon modeli çalıştırılarak p_{hasta_i} , $p_{donör_i}$ ve p_{nakil_i} olasılık değerleri hesaplanır. (Burada p değeri bir naklin başarılı olma olasılığını göstermektedir. $p_{hasta} = (1 - p_1)$, $p_{donör} = (1 - p_2)$ ve $p_{nakil} = (1 - p_3)$ şeklinde hesaplanmaktadır. p_1 , p_2 ve p_3 değerleri lojistik regresyonların ürettiği nakil başarısızlık olasılıklarıdır.)

Adım 2: Elde edilen p_{hasta} , $p_{donör}$ ve p_{nakil} olasılık değerleri kullanılarak hibrid nakil başarı olasılığı p_{hibrid} hesaplanır. p_{hibrid} , denklem 5.26 kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu değer bir naklin başarı olasılığını vermektedir.

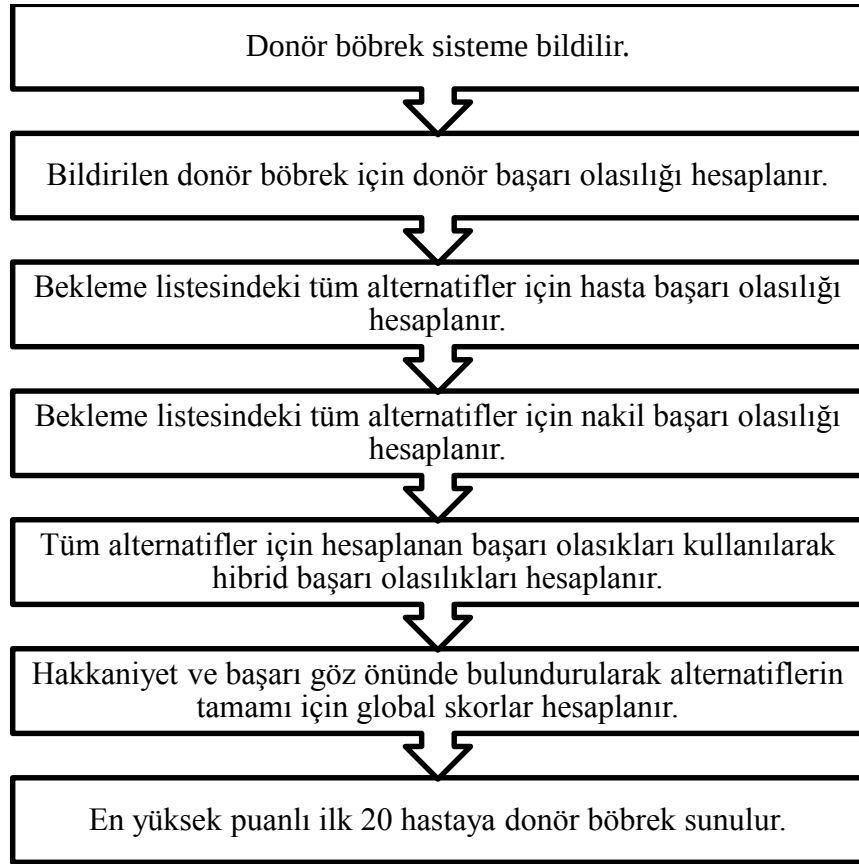
$$p_{hibrid} = 0.217 * p_{hasta_i} + 0.084 p_{donör_i} + 0.700 * p_{nakil_i} \quad (5.26)$$

Adım 3: Hesaplanan başarı olasılığı, listede kalma süresi ve pediatrik durum kriterleri ile ikili karşılaştırmalar sonucu belirlenen ağırlıkları kullanılarak SAW methodu uygulanır ve her bir alternatif için global nakil uygunluk skoru G_i elde edilir.

Adım 4: Elde edilen uygunluk skoru G_i 'ler büyükten küçüğe doğru sıralanarak en yüksek puanlı hastalar nakil için değerlendirilir.

Şekil 5.2'de akış şeması gösterilen önerilen sistemin uygulaması için örnek olarak, daha önce donör olarak sisteme kaydolmuş fakat aile izni olmaması nedeniyle donör süreci tamamlanmış kadavralardan rastgele olarak bir tanesi seçilmiştir. Seçilen kadavranın özellikleri şöyledir:

- Kan grubu: 0 RH (+)
- Yaş: 26
- BKM: İSTANBUL
- Dokular: A*11, A*24, B*35, DRB1*04, DRB1*13
- BSA: 1.82
- Unblock Durumu: Hayır



Şekil 5.2 : Önerilen karar destek sistemi akış şeması

Yönetmelik ile belirlenen hasta-donör tam kan uyumu kriteri dikkate alındığında, seçilen donör ile tam kan uyumuna sahip bekleyen hasta sayısı 7,918'e düşmektedir. Önerilen sistemin işleyişi gereği ilk olarak donör etkenli başarı olasılığı denklem 5.21 aracılığıyla hesaplanmıştır. Bu başarı oranı alternatifler kümesinin tamamı için aynı ve %88'dir. Bir sonraki adımda ise bekleme listesindeki her bir hastanın hasta etkenli başarı olasılığı denklem 5.20 ile hesaplanmıştır. Bekleme listesindeki her bir hasta için değişen bu oran donörden bağımsız olarak hesaplandığı için farklı zamanlı değerlendirmelerde radikal değişikliklere uğramayacaktır. Alternatifler kümemizde en düşük ile en yüksek hasta başarı oranları sırasıyla %7 ile %76'dır. İlerleyen adımda denklem 5.22 ile hesaplanan nakil başarı oranı her donör-hasta çifti için değişmektedir. Tüm bu oranlar hesapladığında "Olası nakil durumunda başarı oranı % kaç olur?" sorusunu cevaplayabilmek için hibrid başarı oranları hesaplanmıştır. En yüksek olasılık ile %86 oranında başarı sağlayabilecek birisi hakkaniyet kriterinin de katılarak değerlendirildiğinde oldukça gerilere düşmektedir. En yüksek olasılık ile başarı sağlayabilecek ilk 15 hasta Çizelge 5.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.7 : Başarı olasılığı en yüksek hastalar.

ID	Bekleme Süresi	Pediyatrik Durum	Başarı Olasılığı
50680	16	0	0.858284
39939	28	0	0.857041
65206	0	0	0.853699
42356	25	0	0.853691
5562	83	0	0.847755
26145	40	0	0.846483
64943	1	0	0.845722
56799	9	0	0.843876
49649	17	0	0.843359
61547	4	0	0.842898
1883	130	0	0.842898
25496	41	0	0.840636
49338	18	0	0.839525
53017	13	0	0.839511
11204	71	0	0.839179

Çizelge 5.8’de önerilen sistem sonucu elde edilen sonuçlar listesi verilmiştir. Buna göre başarı olasılığı yüksek olan hastaların çoğu global skorlar sonucunda üst sıralarda yer almamışlardır. Bunun nedeni bekleme sürelerinin ve pediatrik durumun nakil başarısı ikici derecede yüksek olan hastalarda avantaja dönüşmesi olarak yorumlanabilir. Buna göre önerilen sistem nakil başarısı yüksek hastalar arasında yüksek DR uyumlu, uzun süredir böbrek bekleyen, 18 yaşından küçük olan ve ya donör böbrek ile aynı yaş grubunda olan ve aynı bölgede olmasa da yakın bölgelerde bulunan hasta-donör çiftlerine fazla şans vermektedir.

Çizelge 5.8 : Önerilen sistem ile seçilen en yüksek puanlı 15 hasta ve özellikleri.

ID	Global Skor	Bekleme Süresi	Pediyatrik	BKM	Yaş Grubu	DR Uyumu
5752	0.932	112	1	ANKARA BKM	13-24	2
127	0.931	117	1	İSTANBUL BKM	13-24	1
1883	0.927	130	0	İSTANBUL BKM	25-49	2
7449	0.923	138	1	İZMİR BKM	13-24	1
3209	0.917	118	0	İSTANBUL BKM	25-49	2
8286	0.912	112	0	ANKARA BKM	25-49	2
5562	0.909	83	0	İSTANBUL BKM	25-49	2
17905	0.907	53	1	İSTANBUL BKM	13-24	1
2082	0.905	133	0	İSTANBUL BKM	25-49	1
20371	0.904	47	1	İSTANBUL BKM	13-24	1
3010	0.902	124	0	İSTANBUL BKM	25-49	1
4856	0.901	115	0	BURSA BKM	25-49	2
6332	0.9	125	0	İSTANBUL BKM	25-49	1
1315	0.899	138	0	İSTANBUL BKM	25-49	1

Mevcut sistemin seçtiği hastalar çizelge 5.9 ile incelendiğinde ise aynı bölgede doku uyumu yüksek olan hastaların öncelik kazandığı, diyaliz süresinin de bunların içinde ayırt edici bir rol üstlendiği söylenebilir. Önerilen model, mevcut sistemin göz önünde aldığı kriterleri diğer göz ardı edilen kriterler ile dengeleyerek bir öneri listesi oluşturmaktadır. Yapılan açıklayıcı uygulama ile sistemin nasıl çalıştığı ve hangi sonuçlar ürettiği incelenmiş önerilen sistemin mevcut sistem ile farkları yorumlanmıştır. Önerilen sistemin mevcut sistemden en büyük farkı ve avantajı hakkaniyet ve başarı faktörlerini bir arada değerlendiren bir model olmasıdır. Böylelikle bir hastanın nakil başarısı düşük/yüksek öngörülmesine rağmen hakkaniyet faktörü ile toplam nakil uygunluğu dengelenmektedir.

Çizelge 5.9 : Mevcut sistemin seçtiği hastalar.

ID	Diyaliz Süresi	DR Uyumu	Doku Uyumu	Aynı bölge	Toplam_skor
10028	321	1	3	1	2213
19376	304	1	2	1	2112
15465	314	1	1	1	2092
8970	242	2	2	1	2026
30766	283	1	2	1	2004
42229	273	1	2	1	1974
25983	273	1	1	1	1969
25980	271	1	1	1	1963
7746	246	1	3	1	1943
28197	241	1	2	1	1923
19478	187	2	3	1	1911
36550	229	1	2	1	1887
41524	245	1	1	1	1885

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada organ dağıtım sistemleri konusu ele alınmıştır ve ülkemizin ulusal böbrek dağıtım sistemi detaylı olarak incelenmiştir. Ulusal böbrek nakil dağıtım sisteminin detaylı olarak süreçleri, akış şemaları ve istatistiki çıkarımları ile bir arada değerlendirilip incelenmesi bu çalışmanın özgün bir yanıdır. İlk olarak organ nakli üzerinde durulmuştur. Organ naklinin ve bileşenlerinin tanımı yapıldıktan sonra dünyadaki organ nakli istatistikleri yorumlanmıştır. İlerleyen bölümlerde organ nakli, organ dağıtım sistemleri, çok kriterli karar verme ve organ dağıtımında çok kriterli karar verme uygulamaları üzerine geniş çaplı bir literatür araştırması yapılmıştır. Literatür çalışmasının devamında böbrek dağıtım probleminin çok kriterli bir karar verme problemi olduğu belirtilip tanımlaması yapılmıştır.

Ülkemizde kullanılan mevcut böbrek dağıtım sisteminin detaylı olarak analizi bir sonraki bölümde yapılmıştır. Bu bölümde açıkça böbrek dağıtım süreci anlatılmış ve akış şemaları çıkartılmıştır. Aynı bölümün devamında ise 2008-2014 yılları arasında sistemde bulunan bileşenlerin istatistiki analizlerine yer verilmiştir. Sistemdeki hastalar, donörler ve nakillerin incelenmesinden sonra kadavradan gerçekleştirilen nakiller için nakil başarıları saptanmıştır. Nakil başarısı nakilden sonraki ilk bir yıl ile sınırlandırılmıştır. Ülkemizdeki böbrek nakiller nakil başarısı bakımından değerlendirildiğinde %12 başarısızlık oranı, diğer sistemlerin %2 ile %6 arasında değişen başarısızlık oranlarına göre oldukça yüksek kalmaktadır. Bundan yola çıkarak, nakil başarısızlıklarının nedenleri araştırılmıştır. Nakil başarısına etki eden kriterler bulunmuş ve bu kriterler ağırlıklandırılarak yeni bir böbrek dağıtım sistemi için girdi olarak tanımlanmıştır.

Nakil başarısına etki eden kriterler literatürdeki bulgular ile örtüşmektedir. HLA uyumu, iskemi süresi, diyaliz süresi ve donör böbrek durumu gibi kriterler nakil başarısı ile doğrudan ilgili bulunmuştur. Bu kriterler farklı ağırlıklar ile ulusal böbrek dağıtım sisteminde de kullanılmaktadır. Ancak, mevcut sistemde iskemi süresini azaltmak için kullanılan bölge kısıtlaması başarı üzerinde beklenen etkiyi yapmamaktadır. Bu sonuç, bölge tanımlarının istenen amaçlar doğrultusunda

yapılmadığının veya koordinasyonun yeterli düzeyde olmadığının göstergesi olarak ele alınabilir.

Diğer bir önemli kriter ise yaş kriteridir. Mevcut sistemde yaş ile alakalı olarak sadece pediatrik hastaların önceliklendirmesi kuralı vardır. Ancak, direk olarak nakil başarısı ile alakalı olan yaş uyum kriteri göz önüne alınmamaktadır. Ayrıca, donörlerin yaşının da nakil başarısı ile ilişkisi yüksek bulunmuştur. Özellikle 65 yaş ve üstü donörlerden yapılan nakiller diğer nakillere göre 2 kat daha fazla başarısızlık oranına sahiptir.

Tüm bunlardan yola çıkarak çok kriterli karar verme problemi olarak tanımlanan böbrek dağıtımının probleminin, nakil başarısı ile ilişkili kriterler temel alınarak yeni bir dağıtım sisteminin tasarlanması gereklidir. Yaşlı donörlerden gelen böbreklerin yaşlı hastalara takılması, aynı merkezden/ilden olan hastalara öncelik verilmesi, HLA DR doku uyumu dışında kalanların değerlendirmeden çıkartılması ve yaş benzerliğini dikkate alınması gibi kriterlerin yeni tasarlanacak ulusal dağıtım sisteminde olması gerekir. Bunun yanı sıra, PRA testlerinin ve hastaların ve donör böbreklerin beklenen yaşam sağ kalım sürelerinin hesaplanarak böbrek dağıtımında kullanılması nakil başarıları büyük ölçüde artıracaktır.

Bu çalışmada süreçleri açıkça ortaya konan mevcut böbrek dağıtım sisteminin kriterleri istatistiki yöntemler eşliğinde irdelenmiştir. Daha önceden sistemde bulunmayan nakil başarısı/başarısızlığı belirli bir zaman periyodu (nakilden sonra ilk bir yıl) dahilinde tanımlanmıştır. Böylelikle, sistemde verisi bulunan nakil kriterleri ile nakil başarısı arasında ilişkiler ortaya çıkarılmıştır. Başarı ile ilişkili değişkenler belirlendikten ve mevcut sistemin aksaklıkları araştırıldıktan sonra yeni bir karar destek modeli önerilmiştir. Önerilen bu modelde ilk olarak lojistik regresyon ile hasta, donör ve nakil etkenleri için birbirinden farklı ve bağımsız nakil başarı olasılıkları hesaplanmış ve bu skorların birleşimiyle hibrid bir nakil olasılık değeri elde edilmiştir. Buraya kadar bahsedilen kısım başarı ile alakalıyken, sadece başarının tek başına bir dağıtım sistemi için yeterli olmayacağı savından yola çıkarak, hakkaniyet faktörü ile başarı faktörü beraber değerlendirilmiştir. Oluşan başarı olasılığı ve hakkaniyet kriterleri basit toplamsal ağırlıklandırma yöntemi ile birleştirilip, her gelen donör böbrek için bekleyen hastaların uygunluk sıralamaları oluşturulmuştur. Böylelikle mevcut sistemden farklı olarak başarı faktörü, hakkaniyet ile dengelenmiş ve başarıya etki eden kriterlerin detaylı incelemesi yapılmıştır. 77 İlerleyen çalışmalarda araştırmacılar, nakil başarısı ile kriterler arasındaki ilişkiyi ölçmek ve ileriye dönük

olarak nakil başarısını tahmin etmek için farklı yöntemler kullanabilirler. Lojistik regresyon bu tip problemler için yeterli seviyede olmasına ve güçlü sonuçlar vermesine rağmen bu çalışmanın bir sonraki kısmında nakil başarısını tahmin edici kısmı daha kompleks methodlar kullanılarak geliştirilebilir. Daha hızlı sonuca ulaşan ve tahmin etme gücü klasik regresyona göre daha yüksek olan yapay sinir ağları, rastgele ormanlar, karar ağaçları ve destek vektör makinaları gibi bu algoritmalar lineer olmayan ilişkileri ortaya çıkartmakta daha iyi sonuçlar vermektedir. Alternatif olarak nakil başarısını kesikli olarak tahmin etmek yerine zaman periyodu kavramını dikkate alarak sağ kalım oranları veren Cox-regression, Hazard function gibi yöntemler ile de sürekli bir zaman periyodu dahilinde başarı/sağ kalım oranları saptanabilir. Literatürde nakil ile alakalı birçok kritere değinilmiştir. Bunlardan birçoğu mevcut sistemde veri kaydı olarak tutulmamaktadır. PRA oranları, sağ kalımoranları, genel sağlık bilgileri, kronik rahatsızlım bilgileri ve tıbbi ölçüm değerleri gibi birçok bilgi nakil başarısı ile doğrudan etkilidir. Sistemde bu veriler elde edilmeye başlandığı zaman araştırmacılar tahmin gücü daha yüksek başarı oranları yakalayan ve daha fazla kritere bakarak hakkaniyet kavramını ele alan sistemler geliştirme şansına sahip olacaklardır.

KAYNAKLAR

- [1] **Drekic, S., Stanford, D. A., Woolford, D. G., & McAlister, V. C.** (2015). A model for deceased-donor transplant queue waiting times. *Queueing Systems*, 79 (1), 87-115.
- [2] **Browning, C. J. ve Thomas, S. a.** (2001). Community values and preferences in transplantation organ allocation decisions, *Social Science and Medicine*, 52 (6), 853–861.
- [3] **Vacanti, J. P., Otte, J.-B., ve Wertheim, J. A.** (2014). Introduction: Regenerative Medicine and Solid Organ Transplantation from a Historical Perspective, In *Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation* (ss.1-15), USA: Elsevier Academic Press,.
- [4] **Liberatore, M. J. ve Nydick, R. L.** (2008). The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: A literature review, *European Journal of Operational Research*, 189 (1), 194–207.
- [5] **Yalın, A., Keskinöz, E. N., ve Kızaran, A.** (2011). Organ Korunması, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2 (1), 3–6.
- [6] **Global Observatory on Donation and Transplantation.** (t.y.) Erişim: 4 Mayıs 2015, <http://www.transplant-observatory.org/pages/Facts.aspx>.
- [7] **Organ Donation and Transplantation Statistics, The National Kidney Foundation.** (t.y.) Erişim: 4 Mayıs 2015, <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Organ-Donation-and-Transplantation-Stats>.
- [8] **Eurotransplant, Yearly Statistics.** (t.y.) Erişim: 4 Mayıs 2015, <http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>.
- [9] **Eurotransplant, Transplantation Timeline.** (t.y.) Erişim: 21 Mart 2015, http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=about_timeline.
- [10] **Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., De Zeeuw, D., Hostetter, T. H., Lameire, N., ve Eknoyan, G.** (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67 (6) , 2089–2100.
- [11] **Dausset, J.** (1958). Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematologica*, 20 (1–4), 156–166.
- [12] **Opelz, G. ve Döhler, B.** (2007). Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades., *Transplantation*, 84 (2), 137–143.
- [13] **Nations, U.** (2013). *World Population Ageing, 2013*. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division

- [14] **Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., ve King, H.** (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), 1047–1053.
- [15] **Hossain, M. P., Goyder, E. C., Rigby, J. E., ve El Nahas, M.** (2009). CKD and poverty: a growing global challenge. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 53 (1), 166–174.
- [16] **Hanning, M.** (1996). Maximum waiting-time guarantee - An attempt to reduce waiting lists in Sweden. *Health Policy*, 36 (1) , 17–35.
- [17] **McCormick, J.** (1988). Why are we waiting?: An analysis of hospital waiting lists. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 38 (307) , 84.
- [18] **Danovitch, G. M. ve Cecka, J. M.** (2003). Allocation of deceased donor kidneys: past, present, and future. *American journal of kidney diseases*, 42 (5), 882–890.
- [19] **Braun, W. E.** (1994). Allocation of Cadaver Kidneys: New Pressures, New Solutions. *American Journal of Kidney Diseases*, 24 (3), 526–530.
- [20] **Held, P. J., Kahan, B. D., Hunsicker, L. G., Liska, D., Wolfe, R. A., Port, F. K., Gaylin, D. S., Garcia, J. R., Agodoa, L. Y., ve Krakauer, H.** (1994). The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *The New England journal of medicine*, 331 (12), 765–770.
- [21] **Takemoto, S., Terasaki, P. I., Cecka, J. M., Cho, Y. W., ve Gjertson, D. W.** (1992). Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. *The New England journal of medicine*, 327 (12), 834–839.
- [22] **Takemoto, S., Terasaki, P. I., Gjertson, D. W., ve Cecka, J. M.** (2000). Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *The New England journal of medicine*, 343 (15), 1078–1084.
- [23] **Saidman, S. L., Roth, A. E., Sönmez, T., Unver, M. U., ve Delmonico, F. L.** (2006). Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two- and three-way exchanges. *Transplantation*, 81 (5), 773–782.
- [24] **Takemoto, S., Port, F. K., Claas, F. H. J., ve Duquesnoy, R. J.** (2004). HLA matching for kidney transplantation, *Human Immunology*. 65 (12), 1489–1505.
- [25] **Opelz, G., Wujciak, T., Döhler, B., Scherer, S., ve Mytilineos, J.** (1999). HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Reviews in immunogenetics*, 1 (3), 334–342.
- [26] **Süsal, C. ve Opelz, G.** (2013). Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 18 (4), 438–444.
- [27] **Young, C. J. ve Gaston, R. S.** (2000). Renal transplantation in black Americans. *The New England journal of medicine*, 343 (21), 1545-1552.

- [28] **Takemoto, S., Terasaki, P. I., Gjertson, D. W., ve Cecka, J. M.** (1994). Equitable allocation of HLA-compatible kidneys for local pools and minorities. *The New England journal of medicine*, 331(12), 760–764.
- [29] **Harper, A. M., Taranto, S. E., ve Edwards, E. B.** (2002). The OPTN waiting list, 1988-2001. *Clinical transplants*, 79–92.
- [30] **Su, X., Zenios, S. a., Chakker, H., Milford, E. L., ve Chertow, G. M.** (2004). Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 4 (9), 1501–1508.
- [31] **Chertow, G. M.** (1996). Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276 (21), 1732–1736.
- [32] **Lee, C. M., Carter, J. T., Randall, H. B., Hiose, R., Stock, P. G., Melzer, J. S., Dafoe, D. C., Freise, C. E., ve Alfrey, E. J.** (2000). The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. *The Journal of surgical research*, 91 (1), 83–88.
- [33] **Su, X. ve Zenios, S. a.** (2005). Patient Choice in Kidney Allocation: A Sequential Stochastic Assignment Model. *Operations Research*, 53 (3), 443–455.
- [34] **Andress, A., Morales, J. M., Herrero, J. C., Praga, M., Morales, E., Hernandez, E., Ortuno, T., Rodicio, J. L., Martinez, M. A., Usera, G., Diaz, R., Polo, G., Aguirre, F., ve Leiva, O.** (2000). Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation*, 69 (10), 2060–2066.
- [35] **Meier-Kriesche, H. U., Schold, J. D., Gaston, R. S., Wadstrom, J., ve Kaplan, B.** (2005). Kidneys from deceased donors: Maximizing the value of a scarce resource. *American Journal of Transplantation*, 5 (7), 1725–1730.
- [36] **Leichtman, a. B., Cohen, D., Keith, D., O'Connor, K., Goldstein, M., McBride, V., Gould, C. J., Christensen, L. L., ve Ashby, V. B.** (2008). Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: The HRSA breakthrough collaboratives and the 58 DSA challenge. *American Journal of Transplantation*, 8 (4p2), 946–957.
- [37] **Cohen, D. J., St. Martin, L., Christensen, L. L., Bloom, R. D., ve Sung, R. S.** (2006). Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. *American Journal of Transplantation*, 6 (5p2) , 1153–1169.
- [38] **Andreoni, K. a., Brayman, K. L., Guidinger, M. K., Sommers, C. M., ve Sung, R. S.** (2007). Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *American Journal of Transplantation*, 7 (s.1) , 1359–1375.
- [39] **Chumfong, I., Brown, D., Keune, J., Kodner, I., Ray, S., ve Zihni, A. M.** (2014). Distributing a limited resource: Ethical allocation of deceased donor kidneys. *Surgery*, 156 (1), 198–203.
- [40] **Friedewald, J. J., Samana, C. J., Kasiske, B. L., Israni, A. K., Stewart, D., Cherikh, W., ve Formica, R. N.** (2013). The Kidney Allocation System. *Surgical Clinics of North America*, 93 (6), 1395–1406.

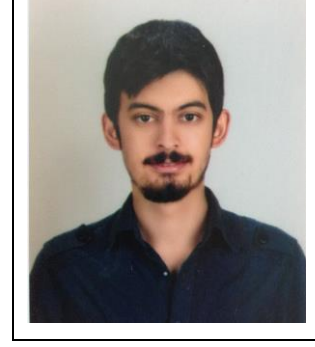
- [41] **Bertsimas, D., Farias, V. F., ve Trichakis, N.** (2013). Fairness, Efficiency, and Flexibility in Organ Allocation for Kidney Transplantation. *Operations Research*, 61 (1), 73–87.
- [42] **Ross, L. F., Parker, W., Veatch, R. M., Gentry, S. E., ve Thistlethwaite, J. R.** (2012). Equal opportunity supplemented by fair innings: Equity and efficiency in allocating deceased donor kidneys. *American Journal of Transplantation*, 12 (8), 2115–2124.
- [43] **Eurotransplant Manual.** (t.y.) Erişim: 23 Mart 2015, http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=et_manual.
- [44] **Persijn, G. G.** (2006). Allocation of Organs, Particularly Kidneys, Within Eurotransplant. *Human Immunology*, 67 (6), 419–423.
- [45] **Fritsche, L., Hörstrup, J., Budde, K., Reinke, P., Giessing, M., Tullius, S., Loening, S., Neuhaus, P., Neumayer, H. H., ve Frei, U.** (2003). Old-for-Old Kidney Allocation Allows Successful Expansion of the Donor and Recipient Pool. *American Journal of Transplantation*, 3 (11), 1434–1439.
- [46] **Giessing, M., Budde, K., Fritsche, L., Slowinski, T., Tuerk, I., Schoenberger, B., Neumayer, H. H., ve Loening, S. a.** (2003). “Old-for-Old” Cadaveric Renal Transplantation: Surgical Findings, Perioperative Complications and Outcome. *European Urology*, 44 (6), 701–708.
- [47] **Frei, U., Noeldeke, J., Machold-Fabrizii, V., Arbogast, H., Margreiter, R., Fricke, L., Voiculescu, A., Kliem, V., Ebel, H., Albert, U., Lopau, K., Schnuelle, P., Nonnast-Daniel, B., Pietruck, F., Offermann, R., Persijn, G., ve Bernasconi, C.** (2008). Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients - A 5-year analysis of the Eurotransplant senior program. *American Journal of Transplantation*, 8 (1), 50–57.
- [48] **Bruni, M. E., Conforti, D., Sicilia, N., ve Trotta, S.** (2006). A new organ transplantation location-allocation policy: A case study of Italy. *Health Care Management Science*, 9 (2), 125–142.
- [49] **Bengochea, M., Álvarez, I., Toledo, R., Carretto, E., ve Forteza, D.** (2010). Review of the Uruguayan Kidney Allocation System: The Solution to a Complex Problem, Preliminary Data. *Transplantation Proceedings*, 42 (1), 211–215.
- [50] **Gruenbaum, B. F. ve Jotkowitz, A.** (2010). The practical, moral, and ethical considerations of the new Israeli law for the allocation of donor organs. *Transplantation Proceedings*, 42 (10), 4475–4478.
- [51] **Bagheri, a.** (2005). Organ transplantation laws in Asian countries: A comparative study. *Transplantation Proceedings*, 37 (10), 4159–4162.
- [52] **Kessler, J. B. ve Alvin, E. R.** (2010). Organ Allocation Policy and the Decision to Donate. *American Economic Review*, 102 (5), 2018–2047
- [53] **Wolfe, R. a., McCullough, K. P., Schaubel, D. E., Kalbfleisch, J. D., Murray, S., Stegall, M. D., ve Leichtman, a. B.** (2008). Calculating life years from transplant (LYFT): Methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *American Journal of Transplantation*, 8 (4p2) , 997–1011.

- [54] **Ahn, J.-H. ve Hornberger, J. C.** (1996). Involving Patients in the Cadaveric Kidney Transplant Allocation Process: A Decision-Theoretic Perspective. *Management Science*, 42 (5), 629–641.
- [55] **Rao, R. V.** (2007). Introduction to Multiple Attribute Decision-making (MADM) Methods, içinde *Decision Making in the Manufacturing Environment: Using Graph theory and Fuzzy Multiple Attribute Decision Making Methods* (ss.27–41), London: Springer.
- [56] **Tzeng, G.-H. ve Huang, J.-J.** (2011). *Multiple attribute decision making : methods and appliations*. Chapman and Hall/CRC press.
- [57] **Yoon, K. ve Hwang, C. L.** (1995). *Multiple attribute decision making*. Sage Publications.
- [58] **Triantaphyllou, E.** (2000). Multi-criteria decision making methods. Kluwer Academic Publishers. US: Springer
- [59] **Ehrgott, M., Figueira, J. R., ve Greco, S.** (2010). Trends in multiple criteria decision analysis. Springer Science & Business Media.
- [60] **Kabak, Ö. ve Ruan, D.** (2011). A comparison study of fuzzy MADM methods in nuclear safeguards evaluation. *Journal of Global Optimization*, 51 (2), 209–226.
- [61] **Saaty, T. L.** (1977). A scaling method for priorities in hierarchical structures. *Journal of Mathematical Psychology*, 15 (3) , 234–281.
- [62] **Yuan, Y., Feldhamer, S., Gafni, A., Fyfe, F., ve Ludwin, D.** (2002). The development and evaluation of a fuzzy logic expert system for renal transplantation assignment: Is this a useful tool?. *European Journal of Operational Research*, 142 (1), 152–173.
- [63] **Starr, M. . ve Zeleny, M.** (1977). MCDM-State and Future of the Arts. *TIMS Studies in the Management Science*, 6, 5–29.
- [64] **Cook, D. R., Staschak, S., ve Green, W. T.** (1990). Equitable allocation of livers for orthotopic transplantation: an application of the Analytic Hierarchy Process. *European journal of operational research*, 48 (1), 49–56.
- [65] **Koch, T.** (1996). Normative and prescriptive criteria: the efficacy of organ transplantation allocation protocols. *Theoretical medicine*, 17 (1), 75–93.
- [66] **Koch, T. ve Rowell, M.** (1997). A pilot study on transplant eligibility criteria: valuing the stories in numbers. *Pediatric nursing*, 23 (2), 160–3, 166.
- [67] **La Scalia, G., Aiello, G., Rastellini, C., Micale, R., ve Cicalese, L.** (2011). Multi-Criteria Decision Making support system for pancreatic islet transplantation. *Expert Systems with Applications*, 38 (4) , 3091–3097.
- [68] **Rana, a, Hardy, M. a, Halazun, K. J., Woodland, D. C., Ratner, L. E., Samstein, B., Guarrera, J. V, Brown, R. S., ve Emond, J. C.** (2008). Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *American journal of transplantation*, 8 (12), 2537–2546.
- [69] **Pérez-Ortiz, M., Cruz-Ramírez, M., Ayllón-Terán, M. D., Heaton, N., Ciria, R., ve Hervás-Martínez, C.** (2014). An organ allocation system for

liver transplantation based on ordinal regression. *Applied Soft Computing Journal*, 14 , 88–98.

- [70] **Cruz-Ramírez, M., Hervás-Martínez, C., Fernández, J. C., Briceño, J., ve De La Mata, M.** (2012). Multi-objective evolutionary algorithm for donor-recipient decision system in liver transplants. *European Journal of Operational Research*, 222 (2), 317–327.
- [71] **Cruz-Ramírez, M., Hervás-Martínez, C., Fernández, J. C., Briceño, J., ve de la Mata, M.** (2013). Predicting patient survival after liver transplantation using evolutionary multi-objective artificial neural networks. *Artificial Intelligence in Medicine*, 58 (1), 37–49.
- [72] **Oztekin, A., Delen, D., ve Kong, Z. (James)** (2009). Predicting the graft survival for heart-lung transplantation patients: An integrated data mining methodology. *International Journal of Medical Informatics*, 78 (12), e84-e96.
- [73] **Ozcan, Y. a, Begun, J. W., ve McKinney, M. M.** (1999). Benchmarking organ procurement organizations: A national study. *Health services research*, 34 (4), 855–874.
- [74] **Oztekin, A., Kong, Z. J., ve Delen, D.** (2011). Development of a structural equation modeling-based decision tree methodology for the analysis of lung transplantations. *Decision Support Systems*, 51 (1), 155–166.
- [75] **Gjertson, D. W., Terasaki, P. I., Takemoto, S., ve Mickey, M. R.** (1991). National allocation of cadaveric kidneys by HLA matching. Projected effect on outcome and costs. *The New England journal of medicine*, 324 (15), 1032–1036.
- [76] **2238 Sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun.** (1979). *T. C. Resmi Gazete*, 16655, 3 Haziran 1979
- [77] **Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği.** (2000). *T. C. Resmi Gazete*, 24066, 1 Haziran 2000
- [78] **Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi.** (2008). *T. C. Resmi Gazete*, 19735, 28 Mayıs 2008

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad : Emre METERELLİYOZ
Doğum Yeri ve Tarihi : BOLU-14.08.1989
E-Posta : emremeterelliyoğlu@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : Fatih Üniversitesi, Endüstri Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- **SAS Instute- İş Analitiği Danışmanı** 2014-Devam
- **İstanbul Akıllı İnovasyon- Kurucu Ortak** 2012-2013

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Meterelliyoğlu, E. ve Kabak, Ö.** (2015). A new allocation process for organ transplantation. *23rd International Conference on Multiple Criteria Decision Making* (ss. 20-21), Almanya: Hamburg, 2-7 Ağustos

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Meterelliyoğlu, E., Kıvrak, A., Coşgun, Ö., Fırat, S. Ü.** (2012). Doğalgaz Satışında Dinamik Fiyatlandırma Yaklaşımı. *YAEM 2012-Bildiri Özetleri Kitabı*, Türkiye: İstanbul, Haziran 2012.
- **Coşgun, Ö., Meterelliyoğlu, E., Kıvrak, A., Fırat, S. Ü.** (2012). Revenue Management and Pricing: A case study for a natural gas supplier", *EURO 2012*, Litvanya: Vilnius, Jul. 2012.

