Karaciğer nakillerinde bir devrimin hikâyesi

Yazar **Defne Üçer Şaylan** , **Tayfun Sönmez** ve **Utku Ünver** - 31 Ağustos 2023



Utku Ünver ve Tayfun Sönmez (2014)

2022'nin temmuz ayında dünyada ilk kez 4'lü çapraz karaciğer nakli gerçekleştirildi. Karaciğer nakline ihtiyacı olan fakat uyumlu donörü bulunmayan dört kişi donörlerini takas ederek uyumlu organlara kavuştu. Bu olay Malatya İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsünde, Bilim Akademisi'nin iktisatçı üyeleri Tayfun Sönmez ve Utku Ünver'in geliştirdiği çapraz nakil sistemi sayesinde gerçekleşti.

İktisatçıların karaciğer nakliyle ne ilgisi var diyebilirsiniz, aşağıda okuyacağınız söyleşide Sönmez ve Ünver bu sistemin kuruluşuna giden bilimsel macerayı anlatıyor.

İktisat bilimi "en genel haliyle kısıtlı kaynakların en etkin şekilde nasıl dağıtılabileceğini"[1] araştırıyor. Burada bahsedilen kaynaklar parasal olabildiği gibi pandemi sırasında üretilmiş aşılar, üniversite yurt odaları, lojmanlar, bağışlanmış organlar veya üniversitelerin bölümlerindeki kontenjanlar gibi birçok şey olabilir. Bu paylaşımlarda parası olan düdüğü çalamıyor, yani paranız olsa da istediğiniz lojmanı veya hayatınızı kurtaracak böbreği alamıyorsunuz. İşte böyle piyasalara "eşleşme piyasası" deniyor.[2]

Eşleşme piyasalarının teorik altyapısını oluşturan Lloyd Shapley ile Sönmez ve Ünver'in çalışma arkadaşları Alvin Roth, 2012'de Nobel Ekonomi Ödülü'ne layık görüldü. Bu ödül kaynak tahsisinin analizine yönelik teorik çerçevenin yanı sıra gerçek dünya kurumlarının fiilen yeniden tasarımını da kapsıyordu.[3] Malatya'da kurulan ve Sönmez'in vefat eden eşinin adını verdikleri "Banu Bedestenci Sönmez Çapraz Nakil Sistemi" de işte bu tür bir iktisadi kurum tasarımı.

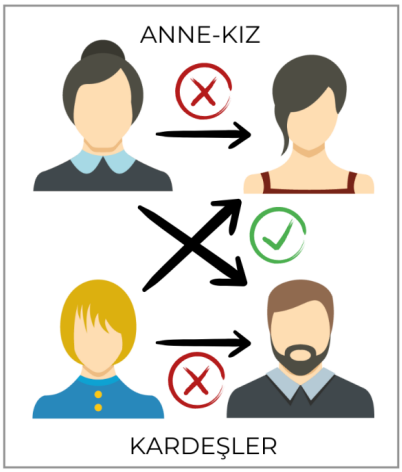
Sönmez ve Ünver'i dinlerken anlattıklarının son zamanlarda sık sık duyduğum; bilimsel titizliği ve yetkinliği toplumsal konularla buluşturmayı önceleyen "transdisipliner" yaklaşımın müthiş bir örneği olduğunu düşündüm.[4] Daha çok insanın hayatını kurtaracak bir sistem üzerinde çalışırken matematiksel

olarak en verimli sistemi oluşturmak mı daha değerli; yoksa gerçek dünyada uygulanabilir olan yani karar vericileri ikna edebilecek bir sisteme odaklanmak mı? Birincinin bilimsel değeri kuşkusuz yadsınamaz, fakat ikinci yaklaşım dünyayı iyileştirmek için tek koşul olabilir mi?

Sönmez ve Ünver'in toplumsal problemlere gerçek çözümler getirmeyi önceleyen çalışmaları yıllar içinde kapsamlı bir metodolojiye dönüşmüş. Sönmez'in "minimalist piyasa tasarımı" diye adlandırdığı bu metodolojiye bir sonraki bölümde yer vereceğiz.

NOT: Söyleşiyi yaptığımız 8 Ağustos 2023'ten bu yana "Banu Bedestenci Sönmez Çapraz Nakil Sistemi"nde ikinci 4'lü takas da gerçekleştirildi. 29 Ağustos itibariyle program dahilinde 29 hastaya; altı 2'li, üç 3'lü, iki 4'lü çapraz nakil vasıtası ile karaciğer nakli yapılmış oldu.

Defne Üçer-Şaylan



***Parantez**: Çapraz organ nakli nedir?*

Çapraz organ nakli her hastanın kendine uyumlu organ donörünü bulması yerine bir grup hasta ve donörlerinin, donörlerin bir kısmı hastalarıyla uyumsuz dahi olsa, en uygun şekilde eşleştirilerek her hastaya uyumlu donör temin edilmesi demek. Bu sayede çok daha fazla hayat kurtarılabiliyor.

En basit çapraz nakil örneği olan 2'li takasta kendi içinde uyumsuz iki hasta-donör çifti resimdeki gibi eşleşebiliyor. Çok sayıda donör-hasta çiftinin dahil olabildiği çapraz eşleşmeler mümkün.

Çapraz nakillerde vazgeçen olursa mağduriyet yaşanmaması için tüm ameliyatların aynı anda yapılması kritik önem taşıyor; bu 2'li takasta dört, 4'lü takasta sekiz eşzamanlı ameliyat demek. Dolayısıyla nakil merkezlerinin kapasitesi önemli.

Dünyada böbrek ve karaciğer nakillerindeki durumu kısaca anlatır mısınız?

Utku Ünver: Organ nakilleri için birçok ülkede kadavradan bağış kullanılıyor. Ülkenin kanununa göre değişecek şekilde bazen kişilerin bağışa gönüllü olmasıyla bazen de sorulmadan, vefat eden kişilerin kullanılabilir böbrek ve karaciğerleri alınıp ihtiyacı olan hastalara nakledliyor. Özellikle batı ülkelerinde

organ bağışı yaygın olduğundan kadavradan nakiller daha yaygın. Canlı bir donörden nakiller organ bağışının az olduğu Japonya, Kore, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan, İsrail gibi ülkelerde yaygın.

Canlı donörden böbrek nakillerinde donör iki böbreğinden birisini bağışlıyor. Canlı donörlerden karaciğer nakillerinde ise kişinin tek bir karaciğeri olduğundan organın bir parçasını (lobunu) almanız gerekiyor; bu da ciddi bir operasyon ve donör için böbreğe göre daha riskli. Özellikle karaciğerin büyük olan sağ lobunun bağışlanmasının riskleri daha büyük.

Canlılardan karaciğer nakli aslında ABD'de geliştirilmiş ve bir süre de uygulanmış fakat önce 1999 ve sonrasında 2002'de sağ lobunu bağışlamış iki donör üç sene arayla vefat etmiş ve tabii bu olaylar bütün batı ülkelerinde canlıdan karaciğer nakillerine çok ciddi sekte vurmuş. Hatta bu yüzden ABD'de canlıdan yapılan böbrek nakillerinde de bir düşüş yaşanmış.

Sonuç olarak canlıdan nakil batıdan ziyade daha çok Doğu Asya ülkelerinde yaygınlaşıyor ve buralardaki bazı nakil merkezleri canlıdan nakil operasyonlarında çok ilerliyor. Bugün Seul'daki Asan Merkezi dünyadaki en büyük merkez, ikinci sırada ise Malatya İnönü Üniversitesi'ndeki Karaciğer Nakli Enstitüsü geliyor. Burası Prof. Dr. Sezai Yılmaz'ın inanılmaz özverisi, bilimsel birikimi ve ekibine kazandırdığı genç uzmanlarla bugün dünya çapında bir merkez olmuş durumda. Enstitü'nün 6 canlı donörle toplam 12 ameliyatı aynı anda yapma kapasitesi mevcut.

Hikaye 90'ların sonlarında üzerinde çalıştığınız "yurt/lojman yerleşim problemi" ile başlamış, bu problem neydi ve organ nakil sistemlerine nasıl bağlandı?

Tayfun Sönmez: Kariyerimin başlarında Michigan Üniversitesinde yardımcı doçent olarak görev yaparken o sırada Rochester Üniversitesinde doktora yapan Atila Abdulkadiroğlu'yla öğrencilerin yurt odalarına en iyi şekilde yerleştirilmesini sağlayan bir sistem üzerine çalışmıştık. Problem şöyle: Belli sayıda yurt odası var ve bunların bir kısmında eski öğrenciler kalıyor, odaların bir kısmı boş. Yeni dönemde hem eski hem de yeni gelen öğrenciler tercihlerini bildiriyorlar ve bir eşleşme yapılıyor. Halihazırda yurtta kalan kişiler yeni dönemde odalarını tutma hakkına sahipler. Boş odalar üzerinde herkesin hakkı var, dolu odalarda ise sahiplerinin önceliği mevcut. Bu problemde en iyi eşleşmeyi sağlayan bir algoritma bulduk, 1999'da bu çalışmanın sonuçları yayınlandı.[5]

Utku, Koç Üniversitesi'ne geldiği ilk dönemlerde tam da bu model üzerinde yoğun bir şekilde çalışmıştık. Utku gelir gelmez ona bu problemi anlatmıştım ve bu model üzerine beraber makale yazmıştık.[6]

Utku Ünver: 2002'de Koç Üniversitesi'nde yardımcı docent olarak çalışırken, okulun izni ve doktora danışmanlarımdan birisi olan Alvin Roth'un davetiyle, onunla çalışmak üzere Harvard Üniversitesi'ne gittim. İlk gün Roth, bana Tayfun ve Atila'nin yurt yerleştirme modelinin çok ilginç bir uygulaması olduğunu söyledi: *Böbrek takas problemi.*

Tayfun Sönmez: Bizim modelin böbrek takas problemiyle ilgisi şöyle: Halihazirda odası olan öğrencileri donörü olan hastalar olarak düşünün. Öğrenci odasını değiştirmek isteyebiliyordu, hastanın donörü da uyumsuz olabilir veya çok ideal olmayabilir. Nasıl yurt probleminde eğer kişiye daha iyi bir oda verirsek kendi odasından vazgeçiyor, burada da hastaya uyumlu bir donör verirsek, onun donörünü de aynı şekilde başka bir hastayla eşleştirebiliyoruz. Yurt yerleştirme modelindeki boş odalar kadavra organına denk geliyor. Yeni gelen ve odası olmayan öğrenciler de canlı donörü olmayan ve kadavra listesine (boş

odalara) mahkûm hastalar. Yani yurt yerleştirme modeliyle böbrek takas problemi matematiksel açıdan çok benzer.

Utku Ünver: Roth'la konuşurken, böbrek takas modelini daha ayrıntılı çalışalım, bir makale yazalım dedim, fakat Roth "Bu problem zaten Atila ve Tayfun'un makalesinde çözülmüş, burada yazacak bir şey yok" diyerek sıcak bakmadı. Boston'da kaldığım sürede Roth'un dersinde yurt yerleştirme modeline benzer takas modellerini kapsayan böbrek takas sistemini de örnek gösterdiğim bir ders anlattım, problemi biraz daha net olarak ortaya koymuş olduk ve bu aşamada problemden Tayfun'a bahsettim.

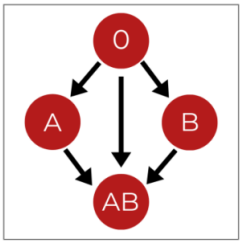
Tayfun Sönmez: Duyduğumda kendimden geçtim, çok heyecanlandım. Literatürde ekonomistlerin böyle bir şeyle uğraşmışlıkları yoktu. O günden sonra, biz konuyu iyice ayrıntılı çalışmaya başladık. 2003'ün baharında, Utku'yla böbrek nakilleriyle ilişkili bulduğumuz her şeyi; onlarca makale, tez okuduk, doku uyumundan risklere ne kadar ayrıntı varsa öğrendik.

O sırada dünyada böbrek takas sistemi uygulanıyor mu?

Tayfun Sönmez: İlk 1986'da FT. Rapaport isimli bir doktor 2'li takas fikrini ortaya atmış.[7] Ne demek bu? Benim bir donörüm var bana uymuyor, sizin bir donörünüz var size uymuyor, donörleri takas ediyoruz.

Utku Ünver: Rapaport "Biz uyumsuz donörlerin verisini tutmuyoruz ama buna ihtiyacımız var, uyumsuzları da içeren bir veri tabanı oluşturalım" demiş, ama bu öneri ciddiye alınmamış. Daha önce de bahsettiğim gibi Koreliler bu konuda yine öncüler, 1990'larda böbrek takasını uygulamaya başlıyorlar. Fakat eşleşmeleri tamamen manuel olarak buluyorlar ve tabii sayılar çok düşük.

Tayfun Sönmez: 2000 yılında özellikle ABD'de böbrek sıkıntıları iyice büyüyor. Veritabanı olmadan eşleştirmelerin yapılması çok zor, diyaliz odalarında hastalar kendileri eşleşecek hasta-donör çiftleri buluyorlar. 2000 yılında ABD'de ilk 2'li takas gerçekleşiyor. Yıllarca bütün ülkede senede 2-3 tane civarında yapılabiliyor.



Parantez: *Uyumlu böbrek ne demek?*

Böbrek nakli yapılabilmesi için kan gruplarının ve dokunun uyumu gerekli. Dört farklı kan grubu var ve kan gruplarının uyumlu olması şu demek. Aynı kan grubuna sahip hasta ve donör uyumlu oluyor. Resimdeki gibi 0 donör bütün kan gruplarına verebiliyor, fakat sadece 0 donörden alabiliyor. AB hasta herkesten alabiliyor, AB donör ise sadece kendi kan grubuna verebiliyor.

Hastaların yaklaşık %20'si doku uyumsuzluğundan da etkilenebiliyor.

90'ların sonunda organizasyonu çok daha kolay olan ikinci bir tip takas yöntemi öneriliyor:[8] *Kadavra listesiyle takas.*

Bu yöntemde hastanın uyumsuz donörü varsa, donör organı kadavra listesine veriyor, hasta da kadavra listesinde öne çıkıyor. Yani takas iki çift arasında değil, bir çift ve kadavra listesi arasında gerçekleşiyor.



Aslında takasa imkan veren iki tür matematiksel yapı var: *dairesel ve zincir*. İki çiftin çapraz takası dairesel takasın en basitine, resimde görülen takas da zincir takasın en basitine denk geliyor. Bunlar genişletilebilir tabii, çok daha fazla insanın içinde olduğu zengin takaslar oluşturulabilir. Zaten bu yapıların hepsi Atila ile yazdığımız yurt dağılımı makalesinde
geliştirdiğimiz yapılar.

Kadavra listesinden takası öneren Ross ve Woodle yöntemi önerirken organizasyon kolay olmasına rağmen etik bir sorun olduğunu görmüşler:

> Kadavra listesinden takas sistemi, kadavra bekleyen listeye A veya B böbrek verip kadavra listesinden 0 böbrek almaya imkan veren bir sistem. Yani kadavra listesinden herkesle uyumlu ve daha "değerli" bir organ alıp oraya daha az kişiyle uyumlu olacak bir organ verebiliyorsun. Ayrıca özellikle Afrika kökenli Amerikalılar arasında 0 kan grubu çok yaygın, bu kişiler yalnız 0 donörlerden organ alabiliyor. Yani kadavra listesinin dağılımını etkilemiş oluyorsun. Liste takasın kadavra listesindeki 0 hastalara zarar vereceğini yöntemi önerdikleri makalede de yazmışlar.[9]

2000'de doktorlar tarafından bir fikir birliği beyanı yapılıyor. Burada çapraz takasın etik olarak uygun olduğunu söyleniyor ve tavsiye ediliyor, fakat kadavra listesinden takas için etik endişeler ortaya koyuluyor.[10]

2001'de New England'da bir çapraz nakil sistemi kuruyor. Etik kaygılar nedeniyle kadavra listeden takastan ziyade mümkün olduğunca çapraz takas yapılmasını amaçlıyorlar ama tabii bu organizasyon gerektiriyor ve o kadar kolay bir iş değil. Optimizasyon, veritabanı gibi şeylerden haberleri yok, manuel şekilde takasları oluşturan bir program oluşturuyorlar. Sisteme dahil olmuş hastanelerin ortak bir veritabanı bile olmadığından çapraz takas bulmakta zorlanıyorlar. Takip eden 3-4 senede sadece dört tane 2'li takas, ama bunun yanında büyük oranda etik olarak endişe duydukları 20 civarında kadavra listesinden takas yapıyorlar.

2004'de sistemin amacını ve sonuçları anlatan bir makale yayınlıyorlar ve burada da çapraz takasın değerine vurgu yapıyorlar.[11] Makalede etik kaygıları nasıl aşmaya çalıştıklarını anlatıyorlar. Kadavra listesinden takas imkanı çıktığında sonraki bir ay boyunca çapraz takas şansı var mı diye araştırdıklarını bunu da bir telefon ağıyla yapmaya çalıştıklarını buradan öğreniyoruz. Ancak çapraz takas olmadığına

ikna olduktan sonra listeden takası uyguluyorlar. Bu yüzden listeden takasları geç ve nispeten az yapmış oluyorlar.

Böbrek takasları ile ilgili kadar bu kadar ayrıntıyı öğrenmenin nasıl bir katkısı oldu?

Utku Ünver: İktisadın sosyal problemler için çok güzel bir analitik düşünme yöntemi var. Birçok araç var, çok rahat kullandığımız; bu araçları kullanarak herhangi bir sosyal problemi de modelleyebiliyoruz. Fakat bazen bu modellemeleri yaparken araştırmacılar kendi modellerinde kaybolup gerçek hayattan kopabiliyorlar, bir nevi fildişi kulelerinde kalıyorlar diyebiliriz; bir problemi çözüyorlar fakat bu modellerin gerçek hayatta kullanımı mümkün olmuyor. Eğer gerçek bir problemi çözmek istiyorsak, bu ayrıntıları bilmek ve dikkate almak zorundayız.

Tayfun Sönmez: Gerçek uygulamadaki ayrıntıları ve sıkıntıları da iyice gördükten sonra Roth'a "Biz bu işi okuduk, butun gerekli detayları neredeyse doktorlar kadar öğrendik. Buradaki problem tam olarak çözülmüş değil. Ayrıca bizim daha önce yurt dağılımı için geliştirdiğimiz algoritmamızı aynen kullanmamız zaten yerinde olmayabilir. Keza buradaki tek konu etkin eşleştirme değil, etik kaygılar var. Kadavra listesindeki dağılımı bozmadan, etik sıkıntıları çözecek ve nakil sayısını arttıracak bir çözüm bulabiliriz" diyerek problemin tamamen çözülmüş olmadığını anlattık ve bu problemi ele alan bir makale yazmak istediğimizi söyledik. Roth bu aşamada henüz pek ikna olmadı ve "Bu makalenin maksimum yazar sayısı iki" diyerek siz ikiniz yazın demeye getirdi.

Biz de problemi ondan öğrendiğimizi, ilk taslağı hazırladıktan sonra ona göndereceğimizi ve istediği zaman yazar olarak bize katılabileceğini söyledik. Modelimizi, analizini ve simülasyonlarını yaptık, makaleyi yazdık. Roth taslağı okuduğunda "Tamam, ben de girerim" dedi. Ekonomi alanında makalelerdeki yazar sırası alfabetik olduğundan makaleye ilk yazar olarak girdi.[12]

Utku Ünver: Bundan sonra Roth makaleyi New England'daki böbrek takas programının başındaki nakil cerrahı Francis Delmonico'ya gönderdi. Delmonico ilk başta ekonomistlerin bu alana katkısının tarihi bir olay olduğunu ima eden bir şaka yapmış: "Benim bir ekonomistle konuşmam Nixon'un komünist Çinle konuşması gibi.."

Tayfun Sönmez: Oturmuş bir sisteme daha iyi bir çözüm önerirken "Elimde senin için değerli olacak bir şey var" diye yaklaşmak çok önemli. Biz önerdiğimiz sistemde hem onların etik sorunlarını çözüyorduk hem de sayıları onlarca hatta belki yüzlerce kat arttırabileceğimizi öngörüyorduk. Delmonico bunları öğrenince çok heyecanlandı fakat modelimizi ve önerdiğimiz sistemi üç şekilde değiştirmemizi istedi:

1. **Kadavra listesinden takasa izin vermesin** – sayıları bu kadar arttırabiliyorsak etik sorunları olan yöntemi tamamen dışlayalım.
2. Bizim sistemde yalnız 2'li değil daha çoklu takaslar oluşturuluyordu. Bütün ameliyatların aynı anda yapılması gerekliliği yüzünden **yalnız 2'li takaslara izin versin.**
3. **Tek koşul donör-hasta uyumu olsun**, hastaya tercih hakkı verilmesin.
   Bizim önerdiğimiz sistemde yurt yerleştirme problemindeki tercihler gibi tercihler söz konusuydu. Delmonico burada hastalara tercih şansı vermeyelim, tek koşul kan grubu ve doku uyumu olsun dedi. Eğer tercih şansı verirsek insanlar organ beğenmeyebilir, genç olsun, belli ırktan olsun gibi tercihlerde bulunabilirler kaygısı vardı.

Bu durumda çok daha katmanlı bir problemi çözen modelimizi tamamen değiştirmemiz gerekti. Daha basit gibi gözüken yeni problem teknik olarak oldukça daha zordu. **Fakat gerçek bir duruma çare bulmak istiyorsanız ihtiyacı iyi belirlemek ve bu ihtiyaca göre özel teori oluşturmak çok önemli, ancak bu şekilde gerçekçi çözümler elde edebilirsiniz**. Tabii bunun için bildiğiniz yöntemlerin dışına çıkmak ve yeni şeyler öğrenmek önemli. Biz de daha önceki çalışmalarımızda da hep bu bakış açısıyla yaklaştığımız için işe koyulduk, optimizasyon literatüründe bazı açılardan benzeyen bir başka problemin yaklaşımı bize doğru yolu gösterdi ve bu sayede birkaç ay içinde Delmonico'nun kriterlerini sağlayan modeli oluşturduk.[13] Delmonico yeni modeli memnuniyetle karşıladı ve 2004 sonbaharında kendisiyle beraber New England Program for Kidney Exchange (NEPKE) isimli sistemi kurduk. Bu sistem dünyada organ nakilleri icin iktisadi tasarım ve optimizasyon prensiplerinden yararlanan ilk sistem oldu.[14]

İlk önce Delmonico'nun isteği üzerine 2'li takasla başladık. Programın hukuki altyapısının oluşturulması vs. de vakit aldı. O sırada bize veri gelmeye başladı, biz de heyecanla veriyi analize başladık.

Bu arada meraktan 3'lü takasın önemi ne, ona da bakıyoruz. 3'lü takasları dikkate aldığımızda öngördüğümüzün bir üzerinde bir sayı elde ettiğimizi gördük, buna biz de şaşırdık. Burada matematiksel olarak daha önce farketmediğimiz bir analitik yapı olduğunu farkettik. Keza bu senaryo Delmonico'ya sunduğumuz her iki modelin de
dışında kalıyordu. Bu yeni senaryoda hem çok güzel matematiksel bir yapı var, hem de sisteme binlerce hasta bile gelse 3'lü takasın önemi hiç azalmıyor, 3'lü takas sayıyı coğu zaman ortalama %25 -30 arttırıyor.[15] Bunun üzerine lobiye başladık ve 3'lü takası da devreye aldık.

Utku Ünver ve Tayfun Sönmez (Boston College'dan izinle kullanılmıştır)

Bu sırada hayırsever (alturistik) donör yani karşılık beklemeden bağışçı olan donör konusu başladı. Bu kişiler böbreklerinin bir tanesini karşılıksız bağışlamak istiyorlar. Bu sırada ABD'de yılda en fazla 10-15 kişi bu şekilde tek böbreğini bağışlıyordu. Aslında aynı kadavra listesinden gelen organlar gibi karşılıksız bir bağış bu. Kadavra listesiyle oluşturulan zincir gibi uzun zincirler de oluşturulabiliyor, fakat etik problem yok burada. Kişi kendi isteğiyle böbreğini bağışlıyor ve zincir burada başlıyor.

Buradaki avantaj doğrudan takas gibi tüm ameliyatları aynı anda yapmak durumunda değilsin. Çapraz takas sisteminde eğer birisi vazgeçerse, bir çift organ vermeden almış, bir çift ise almadan vermiş oluyor.

İkinci çift büyük zarar görüyor bundan, dolayısıyla tüm ameliyatları aynı anda yapmak zorundasın. Zincir ise hayırsever donörle başlıyor, bu kişi bir çifte bağışlıyor, onlar başka bir çifte, en kötü ihtimalle birisi vazgeçerse zincir kısa kalıyor, dolayısıyla eş zamanlı ameliyatlar şart değil. Bu fikir de çok tuttu.[16]

Utku Ünver: 2006'da yazdığımız bu makalede hem hayırsever donörle başlayan zinciri ele alıyorduk ve ille hayırsever donör olmasına gerek olmadığını kadavra bağışçıyla başlayan zincirler de oluşturulabileceğini önermiştik, bu önerimiz 2018'den beri İtalya'da uygulanıyor.[17]

New England'la ortaklığımız devam ederken 2005'de Ohio'da kurulan bir sisteme de destek vermeye başladık. Bu sistem önce yalnız Ohio merkezli başlamıştı, sonra ABD'de birçok nakil merkezini içine alan bir sistem haline geldi.[18] Buradaki merkezin başında Mike Rees adında bir doktor vardı. Delmonico ne kadar tutucuysa ve ne kadar temkinli hareket etmek istiyorsa, Rees de o kadar hızlı bir şekilde büyütmek istiyordu işi. Ohio merkezli takas programı hayırsever donörle başlayan zincir fikrimizi hayata geçirdi.[19] [20]

Tayfun Sönmez: Hayırsever donörle başlayan zincirler kısa sürede lojistik kolaylığı nedeniyle ABD'de en yaygın kullanılan takas haline geldi. Keza bu zincirler hayırsever donörlerin sayısının da büyük ölçüde artmasına önayak oldu. Bir donörün birçok hayatı kurtaracak olması, hayırsever donörlüğün cazibesini arttırdı.[21] Bugün bu sistemi kullanan en büyük iki merkez National Kidney Registry ve Ohio merkezli başlayan Allience for Paired Kidney Donation.

Tüm bu çalışmaları nasıl bir ekiple yaptınız?

Tayfun Sönmez: Bu süreçte işin modelleme ve analitik tarafıyla daha çok Utku'yla ben uğraşıyorduk, Roth ise daha çok iletişimleri yürütüyordu. İletişim stratejilerini de, analitik sonuçlarımıza göre hep beraber belirliyorduk. Roth'un Harvard Üniversitesinde hayli tanınmış birisi olması tabii bu uygulamaların hayata geçmesinde önemli rol oynadı.

Roth'la ilk birkaç sene iyi bir ortaklığımız oldu ve birlikte insanlık için faydalı çok iş yaptık. Bu ortaklık son yirmi senede onbinlerce hastaya nakil sağladı. Fakat 2006 ve 2007 yıllarından itibaren hem bütün süreçte geliştirilen modellerde, hem yeni takas yöntemlerinin geliştirilmesinde ve analizlerinde, hem de doktorları ikna etmek icin oluşturulan genel stratejilerde Utku ile öncülük yapmiş olmamıza rağmen ikimizin bu çabaların kredisini hakettiğimiz ölçüde alamadığını görmeye başladık. Bizim için tatsız bu duruma ekonomide
yazarların makalelere alfabetik sırayla yazılması ile birlikte, kişisel kanımca Roth'un bu katkıları kamuoyuna sunuş tarzı da oldukça etkili oldu. Bu süreçte model birçok kişi tarafından "Roth'un modeli" olarak ifade edilmeye başlandı. Bu dönemde rahmetli eşime de kanser teşhisi konmuştu, velhasıl kötü bir dönemime denk geldi ve bütün ortaklıklardan, bazılarını kendi başlattığım oluşumlardan çıktım. Utku da beni yalnız bırakmadı. Çalışmalarımıza ve çabalarımıza yalnız devam etmeye karar verdik.

Bu şekilde 2007'de ortaklığımız sona erdi ama yazılan makaleler ortada, çok büyük etki yaptı bu işler. Bu çalışmalar Alvin Roth'un 2012'de Nobel Ekonomi Ödülü'nü almasında da önemli rol oynadı.

Utku Ünver: 2016'ya kadar Ohio merkezli Allience for Paired Kidney Donation sistemine katkı yapmaya devam ettik, uzun süre bizim yazdığımız yazılımı kullandılar.

> ***Parantez:*** *2012 Nobel Ekonomi Ödülü*
>
> *Alvin Roth, 2012'de Lloyd Shapley ile birlikte "kararlı eşleşme teorisi ve iktisadi tasarım uygulamaları"na katkıları için Nobel Ekonomi Ödülü'ne layık görüldü. Ödülün bilimsel arkaplanını anlatan dokümanda[22] (s. 28-30) böbrek takasları üzerine yukarıda bahsedilen çalışmaların ayrıntılarına yer verilirken, dokümanın sonuç bölümünde Abdulkadiroğlu, Pathak, Sönmez ve Ünver'in katkıları özellikle vurgulanıyor. Gerçek dünyadaki kurumların ayrıntılı incelenmesi ve bu kurumlardaki istikrar ve teşviklerle uyum gibi sorunların ortaya koyulması sayesinde mekanizmaların başarıyla yeniden tasarlandığı vurgulanıyor.*

Türkiye'de böbrek nakil sistemi kurma çalışmalarınızı da anlatır mısınız?

Utku Ünver: 2016-2018 arasındaki dönemde Türkiye'de ulusal ölçekte böbrek çapraz nakil sistemi kurmak için yoğun çalışmalarımız oldu. Sağlık Bakanı Recep Akdağ bu sisteme çok inanmıştı ve uğraşmıştı, bir akademisyen olarak bunun değerini iyi anlıyordu. 2017'de Recep Akdağ başbakan yardımcılığına getirildi, bu çabalara dışardan da destek vermeye çalıştı.

Tayfun Sönmez: Biz sistemi kuracak ve bütün işi hiç karşılık beklemeden yine biz yapacaktık. Protokol imzalama aşamasına kadar geldik ve orada tıkandı, ne olduğunu neden tıkandığını bilmiyoruz. 2018'de benim çocukluktan beri en yakın arkadaşım yatırımcı Dalınç Arıburnu devreye girdi, böyle bir sistem kurulursa hastaların ve donörlerin tüm masraflarını karşılamayı teklif etti.[23] Ne yazık ki buna da olumlu veya olumsuz bir yanıt alamadık. Türkiye'de farklı kişilerin veya kurumların işbirliği yapmasında önemli zorluklar olduğunu görüyoruz. Bu son çabamız da sonuçsuz kalınca Türkiye'de ulusal boyutta bir sistem kurmanın bizim boyumuzu aştığına karar verdik.

Buraya kadar hep böbrek nakillerini konuştuk, tüm bu sistem karaciğer için de uygulanabilir mi? Ne değişiyor?

Tayfun Sönmez: Problem çok benzer fakat karaciğer nakillerinde sistemin verimini arttırmamıza olanak sağlayan bir avantaj var. Önce böbrek nakillerinde verimle ilgili sorunu anlatayım.

Delmonico'nun talebiyle oluşturduğumuz ikinci sistem yalnız 2'li takaslara izin verdiğinden verimin biraz düşmesini bekliyorduk. Fakat pratik uygulamalarda verim yarıya düşmüştü, bu da bizim beklediğimizden daha büyük bir düşüştü. Temel sorun şuydu: Bizim ilk model uyumlu da olsa uyumsuz da olsa, tüm hasta-donör çiftlerini sisteme alıyordu. Bu geniş katılım sistemin verimine büyük fayda sağlıyordu. Oysa Delmonico'nun istediği ikinci modelde durum çok farklı. Sisteme katılmasında büyük fayda olan birçok çift uyumlu oldukları için sisteme girmiyor. Örneğin A hastanın, 0 donörü var. Bu ikili, sisteme girmek zorunda değil ve girmiyor. Oysa A hasta A donörden böbrek alabilir, 0'dan alması büyük ziyan. 0 böbrek bekleyen ve donörü A, B veya AB kan grubu olan birçok hasta var. A hasta-0 donör çift sisteme girmediği zaman çok sayıda 0 hasta nakil alamıyor. Velhasil bu durum sistematik ve çok büyük bir verim kaybına yol açıyor.

Utku ile yıllardır uyumlu çiftlerin sisteme girmesini nasıl teşvik edebileceğimize kafa yoruyoruz. Henüz uygulanmayan ve zorluklarına da birazdan değineceğimiz şöyle bir yöntem önerdik:

> Böbrek nakli sonrası hasta vücudunda organın ortalama ömrü 15 sene kadar yani genç bir hastanın yeniden bir nakle ihtiyaç duyması söz konusu. Örneğin bir A hasta-0 donör çifti var, teşvik sisteminde bu çift sisteme girip bugün daha iyi bir eşleşmeye imkân verirse, diğer bir değişle en az bir kişinin daha hayatını kurtarırsa, hasta ilerde yeniden böbreğe ihtiyaç duyduğunda kadavra listesine ön sıradan giriyor.

Bu şekilde verim üç katına kadar çıkabiliyor.[24] Amaç verimi yükseltmek. İşte ekonomist olmak burada farklı bir bakış açısı getiriyor. Sadece sistemi optimize etmiyoruz, burada havuza girişi de optimize etmenin yollarını arıyoruz. Sabit bir sistem düşünülerek de birçok makale yazılabilir, hatta yazıldı fakat biz sisteme katılımları da nasıl büyütürüz diye kafa yoruyoruz, yani gerçek bir problemin en iyi çözümüne odaklanıyoruz.

Bizim etik prensiplere dayanan çözümlerimizden uzaklaşan ve daha ziyade neo-klasik ekonomist yaklaşımların bazı sakıncaları da olabilir. Bahsettiğimiz soruna Alvin Roth'un Mike Rees ile öncülüğünü yaptığı bir çözüm buna iyi bir örnek: Sistemde bulamadığımız donörleri ithal edelim yaklaşımı.

Sistemde örneğin A donörü olup eşleştiremediğimiz bir sürü bekleyen hasta var. 2015'de Roth ve Rees bu sorunu aşmak için bu hastaları Meksika, Filipinler gibi ülkelerde yani nakil için yeterli teknoloji olmayan ülkelerdeki çiftlerle eşleştirilmesini öngören bir sistem önerdi. Bu sisteme küresel takas (*global exchange*) ismini verdiler. Bu tür iş birlikleri örneğin İskandinav ülkeleri arasında yapılıyor fakat bu iş birliklerine dahil olan ülkelerin benzer imkânları var ve bu şekilde güçlerini birleştirmiş oluyorlar. Küresel takas modelinde ise dezavantajlı ülkelerden faydalanılması söz konusu.

Küresel takas sistemi uygulanmaya başladığında, Delmonico öncülüğünde bu sistemle ilgili etik itirazlar ortaya koyuldu.[25] Organ kaçakçılığı, organ nakli turizmi, organ nakli ticaretiyle mücadele etmek ve dünya çapında etkili / etik organ nakli uygulamalarının benimsenmesini teşvik etmek amacıyla yayınlanmış İstanbul Bildirgesinin çalışma grubu, Küresel Takas Programı üzerine ayrı bir duyuru yayınladı.[26] Bu yayınlarda küresel takasın organ alış satışına yol açacağı, karaborsayı engellemenin güç olduğu, dezavantajlı ülkelerden gelen hastalarının kontrolünün mümkün olmayacağı ve mağdur olabilecekleri söyleniyordu.

Böyle bir tepki olunca, haliyle küresel takas sistemi altında onca çabaya ve büyük kaynak aktarılmasına rağmen, 2015-2022 arasında sadece 52 nakil yapılabildi. Aynı dönemde bizim bulduğumuz yöntemlerle sadece ABD'de yapılan nakil sayısı ise 6 binin üzerinde. Bu karşılaştırma aslında problemleri çözerkenki temkili ve etik prensipleri öne çıkaran yaklaşımımızın da bu sistemin dünyada kabul görmesindeki kilit rolünü gösteriyor.

Uyumlu hasta-donör çiftlerini sisteme sokmayı teşvik eden öneriniz neden uygulanmadı?

Tayfun Sönmez: Bizim teşvik önerimiz tamamen etik ve kapsayıcı olmasına karşın şöyle bir zorluk var. ABD'de kadavra listesi ile canlı donör sistemi birbirinden ayrı. Dolayısıyla önerimizi hayata geçirebilmek için kadavra listesini kontrol eden politikalara müdahale edilmesi gerekiyor. Yani sisteme bu kazancı sağlamak için başka bir politikayı da değiştirmemiz gerekiyor ve bu bir zorluk getiriyor. İşte bu noktada karaciğer nakillerindeki bir farklılığın uyumlu donör-hasta çiftlerinin de sisteme girmesini sağlayacak bir teşvik unsurunu da barındırdığını ve bize avantaj sağlayabileceğini fark ettik.

Canlı karaciğer nakillerinde donörün tek bir karaciğeri olduğundan organının bir parçasını, sağ veya sol lobunu bağışlıyor. Bu donör için böbrek nakline göre daha riskli bir operasyon. Rakamlar kabaca şöyle: Hastanın operasyon sırasında hayatını kaybetmemesi için hastalıklı karaciğerinin en az %40'ı kadar sağlıklı karaciğerin nakledilmesi gerekiyor. Sol lob karaciğerin %30-40'ı , sağ lob %70-60'ı büyüklüğünde. Karaciğer hastaları genelde kilo problemi de olabilen insanlar ve donörler birçok zaman kadın ve karaciğerleri de daha küçük. Dolayısıyla donörlerin çoğu zaman daha büyük olan sağ lobu bağışlamaları söz konusu oluyor. Fakat sağ lobu bağışladığında ölüm ve komplikasyon riski sol lobu bağışladığı duruma göre önemli oranda daha fazla, dolayısıyla donör elbette sol lobunu bağışlamayı tercih ediyor. Bir A hasta-0 donör çiftin, aslında uyumlu olmalarına rağmen, sisteme girmeleri için biyolojik nedenlerle bir teşvik oluşmuş oluyor.

Karaciğer nakillerindeki bu hususu dikkate alarak uyumlu çiftlerin de sisteme girmesini teşvik edebileceğimizi düşündük. Bu sistemin makalesini de Haluk Ergin'le beraber 2020'nin mayısında yayınladık.[27]

İnönü Üniversitesiyle yollarınız nasıl kesişti?

Tayfun Sönmez: Türkiye'de ulusal ölçekte bir çapraz nakil sistemi kurmamızın zorluklarını anlayınca, yaptıklarımızı benimseyecek bir merkez arayışına girdik. Aklımızda karaciğer vardı. Dünyada pek yapılmadığından akademik olarak da önemliydi. Türkiye'nin karaciğer nakillerinde dünyanın önde gelen ülkelerinden biri olduğunu biliyorduk, senede 1500 kadar canlı donörlerden nakil yapılıyor. Malatya İnönü Üniversitesi'nin bu konuda çok kuvvetli olduğunu öğrendiğimizde, Mayıs 2019'da Karaciğer Nakli Enstitüsü müdürü Sezai Yılmaz'a uzun bir mesaj yazdım. Sezai Hoca mesajıma olumlu cevap verdi ve beni Malatya'ya davet etti.

Kısa süre sonra haziranda, bu merkezde eş zamanlı beş karaciğer nakli, yani 10 eşzamanlı ameliyat yapıldı. Çapraz nakil sistemleri için eşzamanlı ameliyat kapasitesi kritik olduğundan bu aynı zamanda 5'li ve daha az çift içeren takasların bu merkezde yapılabilmesine imkan veren fiziksel koşullar ve insan kaynağı olduğu anlamına geliyordu. Bu bizi daha da heyecanlandırdı. Sezai hoca ve bütün ekibini Temmuz 2019'da Türkiye'yi ziyaretim sırasında Malatya'da ziyaret ettim ve onları enstitülerinin çapraz nakil sistemi kurmak için dünyanın en ideal merkezlerinden biri olduğuna ikna ettim. Aynı senenin eylül ayında Enstitüde "Banu Bedestenci Sönmez Çapraz Nakil Sistemi"ni kurmak üzere anlaştık.

1 - 8



Utku Ünver ve Tayfun Sönmez, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Karaciğer Nakli Enstitüsü üyelerine sistemin sunumu (Temmuz 2022)

Utku Ünver: Bugün hasta ve donörler İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsüne başvurduklarında, oradaki genç doktorlar takas sistemini anlatıyorlar ve buna dahil olmak isteyenleri veritabanına alıyorlar. Bugün uyumlu hasta-donör çiftlerini de sisteme katmak üzere bilgilendirmeleri yapıyorlar.

Tayfun Sönmez: Geldiğimiz aşamada en büyük öncelik Türkiye'de donörü olduğu halde kan grubu uyumsuzluğu veya ihtiyaç duyulan organ (greft) hacmi uyumsuzluğu nedeniyle karaciğer nakli olamayan hastaları programın varlığından haberdar etmek. Tüm hasta-donör çiftleri sisteme dahil olduğunda çok daha fazla takas olasılığı mümkün.

Dünyada ilk kez gerçekleştirilen 4'lü karaciğer takası 2022'nin temmuz ayında gerçekleşti. Aynı anda sekiz ameliyat yapıldı ve başarıyla sonuçlandı. Hem programı hem de 4'lü takası anlatan ve yazarları Sezai Yılmaz, Tayfun Sönmez, M. Utku Ünver, Volkan İnce, Sami Akbulut, Burak Işık ve Şükrü Emre'dan oluşan makale Temmuz 2023'te "Sağlık profesyonelleri ve tasarım ekonomistleri arasındaki disiplinlerarası işbirliğinin ürünü olan ilk 4-yönlü karaciğer takası" başlığıyla yayınlandı.[28]

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. İçerik kullanım koşulları için tıklayınız.

Notlar/Kaynaklar

1 Utku Ünver'in söyleşideki ifadesiyle..

2 Afacan M.O. (2020) Eşleşme kuramı nedir?, https://sarkac.org/2020/01/eslesme-kurami-nedir/

3 Scientific Background on the Sveriges Riksbank Prize in Economic Sciences in Memory of Alfred Nobel 2012, Stable allocations and the practice of market design, https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-economicsciences2012.pdf

4 Transdisciplinarity field guide, https://www.uu.nl/en/research/transdisciplinary-field-guide/get-started/what-is-transdisciplinary-research

5 Abdulkadiroğlu, A., & Sönmez, T. (1999). House Allocation with Existing Tenants. In Journal of Economic Theory (Vol. 88, Issue 2, pp. 233–260). Elsevier BV. https://doi.org/10.1006/jeth.1999.2553

6 Sonmez and Unver (2005) "House Allocation with Existing Tenants: An Equivalence," Games and Economic Behavior 52: 153-185.

7 Rapaport, F.T. (1986) The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry, Transplant Proc. 18(3) PMID: 11649919

8,9 Ross, L. F., & Woodle, E. S. (2000). ETHICAL ISSUES IN INCREASING LIVING KIDNEY DONATIONS BY EXPANDING KIDNEY PAIRED EXCHANGE PROGRAMS. In Transplantation (pp. 1539–1543). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). https://doi.org/10.1097/00007890-200004270-00001

10 Consensus statement on the live organ donor (2000) https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/jama_article.pdf

11 Delmonico, F. L., Morrissey, P. E., Lipkowitz, G. S., Stoff, J. S., Himmelfarb, J., Harmon, W., Pavlakis, M., Mah, H., Goguen, J., Luskin, R., Milford, E., Basadonna, G., Chobanian, M., Bouthot, B., Lorber, M., & Rohrer, R. J. (2004). Donor Kidney Exchanges. In American Journal of Transplantation (Vol. 4, Issue 10, pp. 1628–1634). Elsevier BV. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00572.x

12 Roth, A. E., T. Sönmez, and M. U. Ünver (2004) "Kidney Exchange," Quarterly Journal of Economics, 119, 457–488.

13 Roth, A. E., Sönmez, T., & Utku Ünver, M. (2005). Pairwise kidney exchange. In Journal of Economic Theory (Vol. 125, Issue 2, pp. 151–188). Elsevier BV. https://doi.org/10.1016/j.jet.2005.04.004

14 Roth, A. E., Sönmez, T., & Ünver, M. U. (2005). A Kidney Exchange Clearinghouse in New England. In American Economic Review (Vol. 95, Issue 2, pp. 376–380). American Economic Association. https://doi.org/10.1257/000282805774669989

15 Roth, A. E., Sönmez, T., & Ünver, M. U. (2007). Efficient Kidney Exchange: Coincidence of

Wants in Markets with Compatibility-Based Preferences. In American Economic Review (Vol. 97, Issue 3, pp. 828–851). American Economic Association. https://doi.org/10.1257/aer.97.3.828

16 Roth, A. E., Sönmez, T., Ünver, M. U., Delmonico, F. L., & Saidman, S. L. (2006). Utilizing List Exchange and Nondirected Donation through 'Chain' Paired Kidney Donations. In American Journal of Transplantation (Vol. 6, Issue 11, pp. 2694–2705). Elsevier BV. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01515.x

17 Furian, L., Nicolò, A., Di Bella, C., Cardillo, M., Cozzi, E., & Rigotti, P. (2020). Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. In Transplant International (Vol. 33, Issue 10, pp. 1177–1184). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.1111/tri.13712

18 Allience for Paired Kidney Donation, https://paireddonation.org/

19 İki Türk Bilim Adamının Nobel'e katkı yapan çalışmaları, https://sites.bc.edu/utku-unver/wp-content/uploads/sites/67/2019/11/Renaliz-59-unver.pdf

20 Anderson, R., Ashlagi, I., Gamarnik, D., Rees, M., Roth, A. E., Sönmez, T., & Ünver, M. U. (2015). Kidney Exchange and the Alliance for Paired Donation: Operations Research Changes the Way Kidneys Are Transplanted. In Interfaces (Vol. 45, Issue 1, pp. 26–42). Institute for Operations Research and the Management Sciences (INFORMS). https://doi.org/10.1287/inte.2014.0766

21 2015'de bir hayırseverin böbrek bağışıyla başlayan ve National Kidney Registry bünyesinde oluşturulan zincirde 35 kişiye böbrek nakli yapılmış. https://www.guinnessworldrecords.com/world-records/107374-longest-kidney-transplant-chain

22 Scientific Background on the Sveriges Riksbank Prize in Economic Sciences in Memory of Alfred Nobel 2012, Stable allocations and the practice of market design, https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-economicsciences2012.pdf

23 Organ takas merkezi yılda 5 bin hayat kurtaracak, https://www.hurriyet.com.tr/yazarlar/vahap-munyar/organ-takas-merkezi-yilda-5-bin-hayat-kurtaracak-40849206

24 Sönmez, T., Ünver, M. U., & Yenmez, M. B. (2020). Incentivized Kidney Exchange. In American Economic Review (Vol. 110, Issue 7, pp. 2198–2224). American Economic Association. https://doi.org/10.1257/aer.20170950

25 Delmonico, F. L., & Ascher, N. L. (2017). Opposition to irresponsible global kidney exchange. In American Journal of Transplantation (Vol. 17, Issue 10, pp. 2745–2746). Elsevier BV. https://doi.org/10.1111/ajt.14473

26 Statement of the Declaration of Istanbul Custodian Group, Concerning ethical objections to the proposed Global Exchange Program, https://www.declarationofistanbul.org/images/stories/resources/policy_documents/DICG%20Statement%20on%20GKEP_Nov28_final.pdf

27 Ergin, H., Sönmez, T., & Ünver, M. U. (2017). Dual-Donor Organ Exchange. In Econometrica (Vol. 85, Issue 5, pp. 1645–1671). The Econometric Society. https://doi.org/10.3982/ecta13971

28 Yilmaz, S., Sönmez, T., Ünver, M. U., Ince, V., Akbulut, S., Isik, B., & Emre, S. (2023). The first 4-way liver paired exchange from an interdisciplinary collaboration between health care professionals and design economists. In American Journal of Transplantation. Elsevier BV. https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.06.016

Defne Üçer Şaylan

ODTÜ Fizik Bölümü'nden 1996'da lisans, 1998'de yükseklisans derecelerini aldı. San Diego'daki Kalifornia Üniversitesi'nde yaptığı fizik doktorasını 2004 yılında tamamladı. 2004-2014 yılları arasında Sabancı Üniversitesi'nde Temel Geliştirme Programının koordinasyonunda çalıştı. Çeşitli…

Tayfun Sönmez

Bilim Akademisi üyesi Tayfun Sönmez lisans derecesini 1990'da Bilkent Üniversitesi, Elektrik-Elektronik mühendisliği bölümünden, yüksek lisans ve doktora derecelerini ise Rochester Üniversitesinden 1994 ve 1995 yıllarında almıştır. 1995-1998 yılları arasında Michigan…

Utku Ünver

Bilim Akademisi üyesi M. Utku Ünver Bilkent Üniversitesi'nden 1993'de Elektrik ve Elektronik Mühendisliği lisans ve 1995 yılında Ekonomi yüksek lisans derecelerini aldıktan sonra, 2000 yılında ABD'de Pittsburgh Üniversitesinde Ekonomi doktorasını bitirdi.…