



MEME KANSERİNDE SAĞKALIM DURUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: EĞİLİM SKORU ANALİZİ

EXAMINATION OF FACTORS AFFECTING SURVIVAL STATUS IN BREAST CANCER: PROPENSITY SCORE ANALYSIS

Elif Sığıncı, İmran Kurt Ömürlü^{2*}, Mevlüt Türe²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, ²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

ORCID ID: Elif Sığıncı: 0000-0003-3998-7132; İmran Kurt Ömürlü: 0000-0003-2887-6656; Mevlüt Türe: 0000-0003-3187-2322

* **Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** İmran Kurt Ömürlü, e-posta/e-mail: ikurtomurlu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2019

Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2020

Yayın Tarihi/Published: 05.01.2021

Öz

Amaç: Eğilim skoru (ES), incelenen değişkenlerdeki sistematik hatanın düzeltilmesi ya da ortadan kaldırılabilmesi amacıyla özellikle gözlemsel çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir. Rosenbaum ve Rubin (1983) tarafından geliştirilen bu yöntem, bireyin ortak değişkenlere göre ilgili gruba atanmasının koşullu olasılığı olarak tanımlanır. Bu çalışmada, ES ile eşleştirme yapılarak meme kanseri nedeniyle ölümü etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmada, 423 meme kanseri hastasına ilişkin veri seti kullanıldı. Sağkalım durumu üzerine yaş, tümör büyüklüğü, radyoterapi, hormon terapisi, aksiller lenf nodu tutulumu değişkenlerinin etkisi incelendi. Veri setinde yaş değişkeni bakımından gruplar arası heterojenlik olduğu için en yakın komşu yöntemi kullanılarak eşleştirme yapıldı.

Bulgular: Eşleştirme sonrası yaş değişkeninin etkisi ortadan kaldırıldı. 1:1 eşleştirme sonrası tümör büyüklüğü ($p=0,009$) ve aksiller pozitif lenf nodu tutulumu ≥ 4 ($p=0,026$) değişkenlerinin sağkalım durumu üzerinde anlamlı etkisinin olduğu belirlendi. 2:1 eşleştirme sonrası tümör büyüklüğü ($p=0,004$), radyoterapi ($p=0,017$) ve aksiller pozitif lenf nodu tutulumu ≥ 4 ($p=0,001$) değişkenlerinin sağkalım durumu üzerinde anlamlı etkisinin olduğu belirlendi.

Sonuç: Heterojen yapıdaki verilerin doğrudan analiz edilmesi verideki gerçek etkilerin göz ardı edilmesine neden olabileceği için mutlaka ES yöntemi kullanılarak eşleştirme yapılmalıdır. Bu yöntemin en önemli dezavantajı ise eşleştirme nedeniyle veri kaybı olmasıdır. Bu nedenle çok sayıda birimle çalışılması verideki bilgi kaybının önüne geçecektir.

Anahtar Sözcükler: Eğilim skoru, en yakın komşu yöntemi, eşleştirme, lojistik regresyon, meme kanseri

Abstract

Objective: The propensity score (PS) is a method used especially in observational studies to correct or eliminate the systematic error in the variables studied. The method developed by Rosenbaum and Rubin (1983) is defined as the conditional probability of assigning the individual to the relevant group according to common variables. The aim of this study was to investigate the factors affecting the death of breast cancer by matching with PS.

Methods: In this study, 423 breast cancer patients were used. The effects of age, tumor size, radiotherapy, hormone therapy, axillary lymph node involvement on survival were investigated. Since there was heterogeneity among the groups in terms of age variables, 1:1 and 2:1 matching was done by using the nearest neighbor method.

Results: The effect of age variable after matching was eliminated. After 1:1 matching, tumor size ($p=0.009$) and axillary positive lymph node involvement ≥ 4 ($p=0.026$) were found to have a significant effect on survival. After 2:1 matching, tumor size ($p=0.004$), radiotherapy ($p=0.017$) and axillary positive lymph node involvement ≥ 4 ($p=0.001$) were found to have a significant effect on survival.

Conclusion: Since the direct analysis of the heterogeneous structure data may lead to neglecting the actual effects in the data, it must be matched using the PS method. The most important disadvantage of this method is data loss due to matching. Therefore, working with a large number of units will prevent the loss of information in the data.

Keywords: Propensity score, nearest neighbor method, matching, logistic regression, breast cancer

Giriş

Sağlık alanında araştırmalar, genelde gözlem sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Gözlemsel araştırmalarda, olgu-kontrol gruplarında yer alacak birimlerin rasgele olarak gruplara atanması mümkün değildir. Bu durumda, gruplar arasında bazı değişkenler bakımından heterojenlik söz konusu olacağı için sistematik hatalı tahminler oraya çıkacaktır. Gözleme dayalı çalışmalarda kullanılan eğilim skoru (ES), sistematik hatayı azaltmakta hatta ortadan kaldırmaktadır. İlk olarak Rosenbaum ve Rubin tarafından önerilmiş olan ES, gözlemsel araştırmalarda ikincil etkenlerin kontrol edilmesi amacıyla kullanılmaktadır.¹ Bu etkenlerin kontrol altına alınması yani atamanın rasgele yapılması halinde tedavi atamalarındaki sistematik hata azaltılmış olacaktır. Sistematik hatanın azalması ortak değişkenlerin dengeye ulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca ortak değişkenlerin sayısı açısından herhangi bir sınırlamanın olmaması bu yöntemi avantajlı yapmaktadır. Literatür incelendiğinde sağlık alanında ES'nin kullanıldığı birçok çalışma yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ES yöntemlerinin sistematik hatayı büyük ölçüde ortadan kaldırdığı görülmüştür. Kim ve ark., 4. evre meme kanseri olan hastaların cerrahi operasyon sonrası radyoterapi alan ve radyoterapi almayan grupların yaş, ırk, tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, histoloji tipi, gelir durumu, moleküler alt tip, ameliyat tipi, sağlık güvencesi, medeni durum, metastaz varlığı ve metastatik bölge sayısı değişkenleri bakımından heterojen olmasından dolayı ES yöntemiyle 1:1 eşleştirmesini yapmışlardır.² Böylece gruplardan ortak değişkenlerin etkisini arındırarak veri setini homojen hale getirmişlerdir. Matsuo ve ark., rahim kanserli hastalarda meme kanseri öyküsü olan ve olmayan grupların yaş, ırk, yaşanılan yer, medeni durum, histoloji, evre, tümör büyüklüğü, histerektomi, pelvik lenf nodu tutulumu, lenf adenektomi varlığı, radyoterapi değişkenleri bakımından ES yöntemiyle 1:1 eşleştirmesini yapmışlardır.³ Wang ve ark., meme kanseri hastalığının birinci evresinde olup meme koruyucu tedavi uygulanan hastalardan oluşan veri setinde cerrahi aksiller evreleme gruplarının tanı yılı, ırk, medeni durum, hormon reseptörleri, tümör büyüklüğü ve kemoterapi değişkenleri bakımından ortaya çıkan heterojen yapıyı düzeltmek için ES yöntemiyle 1:1 eşleştirme yapmışlardır.⁴ Jeon ve ark., farmakolojik üre düşürücü tedavinin kronik böbrek hastalığı ve asemptomatik hiperurisemi hastalarının böbrek yaşam süresine etkisini incelemişler ve grupların homojenliğini bozan cinsiyet, yaş, takip süresi, diyabet varlığı, komorbid koşullar, proteinüri, laboratuvar parametreleri, serum ürik asit düzeyi ve ilaç türü değişkenlerine göre 1:1 eşleştirme yapmışlardır.⁵ Miura ve ark., şiddetli aort darlığı olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanının yaşam süresi üzerine etkisini incelemişlerdir.⁶ Cerrahi aort kapak replasmanı olan ve olmayan gruplar arasındaki heterojen yapıyı dengelemek için 39 klinik ve demografik değişkeni kullanarak 1:1 eşleştirme yapmışlardır. Li ve ark., evre IB küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında postoperatif adjuvan kemoterapinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım süresi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada yaş, cinsiyet, komorbid koşullar, sigara içme durumu, tümör büyüklüğü, histolojik tip, gelir durumu, viseral plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, rezeksiyon kapsamı, lenf nodu rezeksiyon tipi ve postoperatif komplikasyon değişkenlerine göre 1:1 eşleştirme yapmışlardır.⁷ Eşleştirme sonrasında tüm ortak değişkenler bakımından gruplar arası dengenin

sağlandığını rapor etmişlerdir. Paek ve ark., modifiye radikal boyun diseksiyonu için önerilen klasik yöntem ile robot yardımlı tiroidektomi tedavi yöntemlerini cerrahi sonuçlar bakımından karşılaştırdıkları çalışmada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tümör büyüklüğü ve ekstrasitroidal yayılım ortak değişkenlerini kullanarak ES yöntemiyle 3:1 oranında eşleştirme yapmışlardır.⁸

Bu çalışmanın amacı, 423 meme kanseri hastasına ilişkin veri seti üzerinde ES yöntemiyle 1:1 ve 2:1 oranlarında eşleştirme yaparak yaş değişkeni bakımından grupların heterojenliğini ortadan kaldırmaktır. Ayrıca eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası bağımsız değişkenlerin sağkalım durumu üzerine etkilerini lojistik regresyon (LR) yöntemi ile incelemektir.

Yöntem

Eğilim Skoru

Tıp alanında sıklıkla kullanılan gözlemsel çalışmalarda bireylerin tedavi ve kontrol gruplarına atanmalarında, gözlenen ortak değişkenler bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar oluşabilir. Bu farklılıklar, tedavi etkilerinin sistematik hatalı tahminlerine yol açabilir.⁹ Rosenbaum ve Rubin tarafından 1983 yılında önerilen ES, tedavi ve kontrol gruplarını ortak değişkenler bakımından dengelemek ve tedavi etkilerinin tahminindeki sistematik hatayı azaltmak için kullanılır.

Eksik gözlem içermeyen n birimlik bir veri setinde, i. bireyin ES değeri, gözlenen ortak değişken vektörü x_i 'ye göre kontrol grubuna ($Y_i=0$) karşı belli bir tedaviye ($Y_i=1$) atanmanın koşullu olasılığıdır ve aşağıdaki gibi ifade edilir:¹⁰⁻¹³

$$e(x_i) = P(Y_i = 1 \mid X_i = x_i)$$

Burada X_i ve Y_i 'nin $e(x_i)$ 'e göre bağımsız oldukları varsayımı altında,

$$P(Y_1 = y_1, \dots, Y_n = y_n \mid X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) = \prod_{i=1}^n e(x_i)^{y_i} \{1 - e(x_i)\}^{1-y_i}$$

şeklinde yazılır.^{1,12-16}

Eğilim skoru, gözlenen ortak değişkenlerin bir fonksiyonu olarak tanımlanan bir dengeleme skorudur ve bu skora göre ortak değişkenlerin koşullu dağılımı tedavi ve kontrol grupları için birbirine eşittir.

Ortak değişkenlere ilişkin herhangi bir dağılım varsayımı gerektirmemesi ve esnek bir yöntem olması sebebiyle genellikle LR yönteminden yararlanır.¹³ Bu yöntemden elde edilen tahmin skorları ortak değişkenler temel alınarak bireylerin ilgili tedaviyi alma olasılığını gösterdiğinden 0 ile 1 arasında değişir. ES değerleri eşit ya da birbirine yakın olan bireyler tedavi grubuna atanma bakımından benzer şansa sahiptir.^{17,18}

Eşleştirme

Eşleştirme, ES değerlerini kullanarak tedavi ve kontrol gruplarını ortak değişkenler bakımından dengelemek ve ortak değişkenlerin etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan bir yöntemdir. Tedavi ve kontrol bireyelerine ilişkin ES'ler hesaplandıktan sonra benzer ES'ye sahip bireyler birbirleri ile eşleştirilir ve eşleştirilmeyen diğer tüm bireyler çalışmadan çıkarılır.¹⁹

En yakın komşu yöntemi, ES eşleştirmede en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemde, tedavi grubundaki ilk

bireye ait ES ile kontrol grubundaki bireylere ait ES'ler arasındaki farkın mutlak değerleri hesaplanır ve en küçük farka sahip kontrol grubu bireyi seçilerek tedavi grubundaki ilk birey ile eşleştirilir.²⁰ En yakın komşu eşleştirmesi matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$C(e_i) = \min \|e_i - e_j\|, \quad i=1,2,3,\dots,n_t \text{ ve } j=1,2,3,\dots,n_k$$

Burada $C(e_i)$, j. kontrol grubu bireyi ile eşleşen i. tedavi grubu bireyi arasındaki en küçük farkı e_i , i. tedavi grubu bireyine ilişkin hesaplanan ES değerini ve e_j ise j. kontrol grubu bireyine ilişkin hesaplanan ES değerini göstermektedir.^{13,18,21}

Eşleştirme öncesi ve sonrası gruplar arası dengenin değerlendirilmesinde; her bir ortak değişkene göre hesaplanan tedavi grubu ortalaması ($\bar{x}_{y=1}$), kontrol grubu ortalaması ($\bar{x}_{y=0}$), kontrol grubu standart sapması ($s_{x|y=0}$), ortalamalar arası fark ($\bar{x}_{fark} = \bar{x}_{y=1} - \bar{x}_{y=0}$), deneysel kantil fonksiyonlarından elde edilen medyan (eQQ_{medyan}), ortalama ($eQQ_{ortalama}$) ve maksimum değer farkı ($eQQ_{maks.}$) denge ölçüleri olarak kullanılır. Ayrıca eşleştirme sonrası her bir ortak değişkene göre ortalama yüzde farkı ($\bar{x}_{fark}(\%)$), deneysel kantil fonksiyonlarından elde edilen yüzde medyan ($eQQ_{medyan}(\%)$), yüzde ortalama ($eQQ_{ortalama}(\%)$) ve yüzde maksimum farkı ($eQQ_{maks.}(\%)$) denge iyileşme yüzde ölçüleri olarak kullanılır.²²

Meme Kanseri Verisi

Çalışmada kullanılan veri seti 1998-2007 yılları arasında 423 meme kanserli hastanın sağkalım durumlarına etki eden risk faktörlerini içeren "Bayesgil Yaşam Analizi ve Cox Regresyon Yaşam Analizinin Türetilmiş ve Gerçek Veri Setlerinde Uygulanması" adlı çalışmadan alındı.²³ Bu veri seti, 423 hastanın (326 yaşayan, 97 ölen) sağkalım durumuna etki eden risk faktörlerini içermektedir. Bu veri setinde bağımlı değişken sağkalım durumu iken, bağımsız değişkenler ise yaş (yıl), tümör büyüklüğü (cm), aksiller lenf nodu tutulumu (negatif/pozitif 1-3/pozitif ≥ 4), radyoterapi (almıyor/alıyor) ve hormon terapisi (yok/var) değişkenleridir.

Yaş değişkeni bakımından heterojen yapıdaki veri setine en yakın komşu yöntemi ile 1:1 ve 2:1 eşleştirme yapıldı. Eşleştirmede yaş değişkeninin ölüm riski üzerine etkisi kaldırılıp tümör büyüklüğü, radyoterapi, hormon terapisi ve aksiller lenf nodu tutulumu değişkenlerinin ölüm riski üzerine etkileri incelendi. Eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası elde edilen bulgular değerlendirildi.

Bulgular

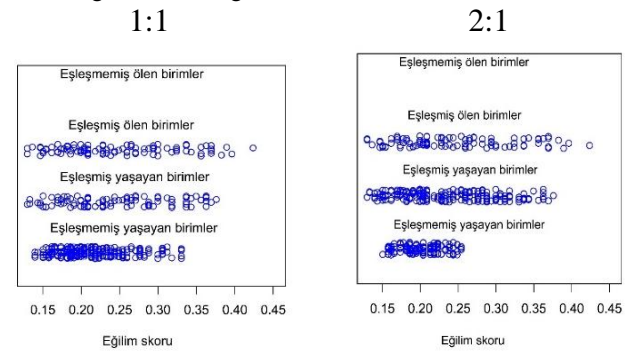
Eşleştirme öncesi LR analizi sonucunda sağkalım durumu üzerine yaş, tümör büyüklüğü, radyoterapi, hormon terapisi ve aksiller lenf nodu tutulumu ≥ 4 değişkenlerinin anlamlı etkisi olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,004$; $p=0,017$; $p=0,038$ ve $p<0,001$) (Çizelge 1). Hosmer-Lemeshow testi sonucunda modelin sağkalım durumunu ayırmada yeterli olduğu bulundu ($\chi^2=5,458$; $p=0,708$). Akaike bilgi kriteri değeri ise 422,73 olarak elde edildi. Yaş değişkeni bakımından gruplar arasında heterojenlik söz konusu olduğu için meme kanseri veri setinde en yakın komşu yöntemi kullanılarak 1:1 ve 2:1 eşleştirme yapıldı.

Çizelge 1. Eşleştirme öncesi LR analizi sonuçları

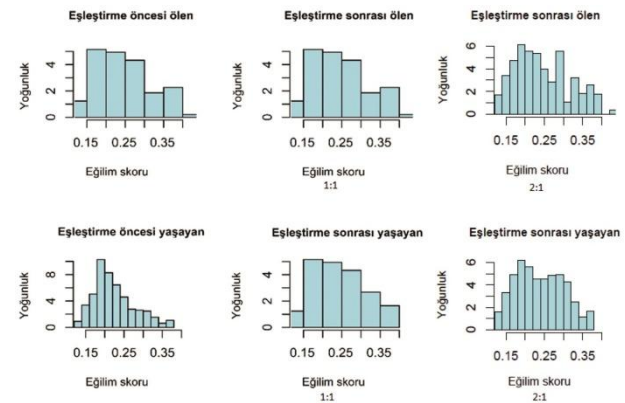
Bağımsız Değişkenler	$\hat{\beta}$	$S_{\hat{\beta}}$	z	p	OR (%95 güven aralığı)
Yaş (yıl)	0,030	0,010	2,927	0,003	1,030 (1,010-1,050)
Tümör büyüklüğü (cm)	0,156	0,054	2,897	0,004	1,169 (1,050-1,300)
Radyoterapi (yok)	0,790	0,330	2,396	0,017	2,203 (1,150-4,200)
Hormon terapisi (yok)	0,560	0,270	2,080	0,038	1,750 (1,030-2,970)
Aksiller lenf nodu tutulumu					
Pozitif 1-3	0,663	0,340	1,948	0,051	1,941 (1-3,780)
Pozitif ≥ 4	1,155	0,326	3,539	<0,001	3,174 (1,670-6,020)

Çizim 1 ve 2'de, yaşayan ve ölen hasta gruplarında 1:1 ve 2:1 eşleştirme oranları için eşleştirilen ve eşleştirilmeyen bireylerin ES dağılımları ve histogramları verildi.

Çizim 1. Eğilim skoru dağılımları



Çizim 2. Eşleştirme sonrası eğilim skoru histogramları



Eşleştirme oranı 1:1 olduğunda ölen ve yaşayan hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark 0,412 olarak hesaplandı. Yaş değişkeni için deneysel kantil fonksiyonundan elde edilen grup medyanları farkı 0, ortalamaları farkı 0,433 ve maksimum değerler farkı 7 olarak elde edildi. Ölen ve yaşayan hastalarda yaş bakımından %89,234 oranında dengede iyileşmenin sağlandığı görüldü. Eşleştirme oranı 2:1 olduğunda ise ölen ve yaşayan hastaların yaş ortalamaları arasındaki farkın 1,124, deneysel kantil fonksiyonundan elde edilen grup medyanları farkının 0, ortalamaları farkının 1,247 ve maksimum değerler farkının 7 olduğu belirlendi. Ölen ve yaşayan hastalarda yaş bakımından %70,635 oranında dengede iyileşmenin sağlandığı görüldü (Çizelge 2-3).

Çizelge 2. Eşleştirme öncesi ve sonrası yaş ve uzaklıklara göre denge değerleri.

Eşleştirme	$\bar{X}_{Ölen}$	$\bar{X}_{Yaşayan}$	$SS_{Yaşayan}$	\bar{X}_{Fark}	eQQ _{Medyan}	eQQ _{Ort.}	eQQ _{Maks.}
Önce	Uzaklık	0,246	0,224	0,053	0,022	0,020	0,023
	Yaş	54,185	50,358	10,612	3,827	4,000	4,216
1:1	Uzaklık	0,246	0,243	0,067	0,002	0	0,002
	Yaş	54,185	53,773	13,170	0,412	0	0,433
2:1	Uzaklık	0,246	0,239	0,062	0,007	0	0,008
	Yaş	54,185	53,062	12,213	1,124	0	1,247

Çizelge 3. Eşleştirme sonrası denge iyileşme yüzdeleri

Oran	\bar{X}_{Fark}	eQQ _{Medyan}	eQQ _{Ortalama}	eQQ _{Maks.}
1:1	Uzaklık	87,857	100	88,283
	Yaş	89,234	100	89,731
2:1	Uzaklık	67,488	100	67,104
	Yaş	70,635	100	70,416

Çizelge 4. Eşleştirme sonrası tüm bağımsız değişkenleri içeren LR analizi sonuçları

Bağımsız değişken	1:1 Eşleştirme		2:1 Eşleştirme		
	OR (%95 güven aralığı)	p	OR (%95 güven aralığı)	p	
Yaş (yıl)	1,006 (0,983-1,029)	0,632	1,009 (0,989-1,030)	0,378	
Tümör büyüklüğü (cm)	1,260 (1,060-1,500)	0,009	1,210 (1,060-1,370)	0,004	
Radyoterapi (yok)	1,660 (0,760-3,590)	0,201	2,310 (1,160-4,590)	0,017	
Hormon terapisi (yok)	1,930 (0,980-3,820)	0,059	1,640 (0,930-2,890)	0,089	
Aksiller lenf nodu tutulumu	Pozitif 1-3	1,750 (0,790-3,860)	0,166	1,790 (0,900-3,590)	0,099
	Pozitif ≥ 4	2,410 (1,110-5,220)	0,026	2,880 (1,490-5,570)	0,001

Tartışma

Sağlık alanında yapılan özellikle gözlemsel çalışmalarda verinin heterojen yapıda olması, ortaya çıkması gereken gerçek sonuçları maskeleyebilir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla ortaya atılan ES yöntemi kullanılarak eşleştirme yapılması, homojen veri setiyle analiz yaparak daha doğru sonuçlar elde edilmesine olanak sağlar. Araştırmacıların klinik denemeler gibi maliyeti fazla olan çalışmalar yerine gözleme dayalı çalışmalara yönelmesi sonucunda ES yönteminin kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Gözlemsel çalışmalarda, birimlerin gruplara atanmasında araştırmacının kontrolünün olmaması ve bu gruplara ait birimlerin ortak değişkenler bakımından heterojen olmaları, yapılacak tahminlerin de sistematik hatalı olmasına neden olacaktır.

Sistematik hatanın ortadan kaldırılabilmesi için ES yönteminin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Kim ve ark., 4. evre meme kanseri olan hastaların cerrahi operasyon sonrası aldığı radyoterapinin sağkalım süresine etkisini araştırmışlardır.² Çalışmada 882 radyoterapi alan ve 1325 radyoterapi almayan hastadan oluşan grupların yaş, ırk, tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, histoloji tipi, gelir durumu, moleküler alt tip, ameliyat tipi, sağlık güvencesi, medeni durum, metastaz varlığı ve metastatik bölge sayısı

1:1 eşleştirme sonrası LR modelinin sağkalım durumunu ayırmada yeterli bir model olduğu belirlendi ($\chi^2=5,927$; $p=0,655$) ve Akaike bilgi kriteri değeri ise 262,1 bulundu. 2:1 eşleştirme için LR modelinin sağkalım durumunu ayırmada yeterli bir model olduğu belirlendi ($\chi^2=7,847$, $p=0,449$) ve Akaike bilgi kriteri değeri ise 355,46 olarak elde edildi.

Eşleştirme oranı 1:1 için tüm veri setinin LR analizi sonucunda sağkalım durumu üzerine tümör büyüklüğü ($p=0,009$) ve aksiller lenf nodu tutulumu ≥ 4 ($p=0,026$) değişkenlerinin anlamlı etkisi olduğu belirlendi. Eşleştirme oranı 2:1 için sağkalım durumu üzerine tümör büyüklüğü ($p=0,004$), radyoterapi ($p=0,017$) ve aksiller lenf nodu tutulumu ≥ 4 ($p=0,001$) değişkenlerinin anlamlı etkisi olduğu belirlendi (Çizelge 4). Eşleştirme oranı 1:1 ve 2:1 denge iyileşme yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında 1:1 eşleştirmenin 2:1 eşleştirmeden anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($z=5,38$; $p<0,001$).

bakımından heterojen olmasından dolayı bu değişkenlerin tümü kullanılarak ES yöntemiyle 1:1 eşleştirme yapmışlardır. Eşleştirme sonrası radyoterapi alanlarda sağkalım süresinin almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Matsuo ve ark., rahim kanserli hastalarda, meme kanseri öyküsünün sağkalım süresi üzerine etkisini araştırmışlardır. Meme kanseri öyküsü olan ($n=8235$) ve olmayan ($n=229451$) grupları; yaş, ırk, yaşadığı yer, medeni durum, histoloji, evre, tümör büyüklüğü, histektomi, pelvik lenf nodu tutulumu, lenf adenektomi varlığı, radyoterapi değişkenleri bakımından ES yöntemiyle 1:1 eşleştirerek veri setini homojen hale getirmişlerdir. Eşleştirme sonrası meme kanseri öyküsü olmayan hastaların sağkalım sürelerinin meme kanseri öyküsü olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.³ Wang ve ark., meme kanseri hastalığının birinci evresinde olup meme koruyucu tedavi uygulanan hastalarda cerrahi aksiller evrelemenin sağkalım süresi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bin yüz altmış altı bin altı yüz on beş hastadan oluşan veri seti; tanı yılı, ırk, medeni durum, hormon reseptörleri, tümör büyüklüğü ve kemoterapi değişkenleri bakımından heterojen yapıda olduğu için gruplar arasındaki heterojenliği gidermek amacıyla ES yöntemiyle 1:1 eşleştirme yapmışlardır. 1:1 eşleştirme sonrasında 5561 eşleştirilmiş hastadan oluşan veri setine yaşam analizi uygulamışlar ve cerrahi aksiller evre-

leme olanların yaşam süresinin anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir.⁴ Zhang yaptığı simülasyon çalışmasında, tedavi ve kontrol grupları arasında homojenliği bozan biri sürekli diğeri kategorik yapıda türetilmiş iki ortak değişken bakımından en yakın komşu yöntemi ile 1:1 eşleştirme yapmıştır. Eşleştirme sonrası tedavi ve kontrol grupları ortak değişkenler bakımından homojen dağılım göstermiştir. Bu çalışmada, tedavi ve kontrol grupları arasındaki en iyi dengenin sağlanması ve etkisi belirlenmek istenen değişkenlerin etkilerinin yansız bir şekilde ortaya çıkarılması için eşleştirmenin önemi vurgulanmıştır.²⁴ Jeon ve ark., farmakolojik üre düşürücü tedavinin kronik böbrek hastalığı ve asemptomatik hiperürisemi hastalarının böbrek yaşam süresine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada 423 üre düşürücü tedavi alan ve 165 üre düşürücü tedavi almayan hastadan oluşan grupların homojenliğini bozan cinsiyet, yaş, takip süresi, diyabet varlığı, komorbid koşullar, proteinüri, laboratuvar parametreleri, serum ürik asit düzeyi ve ilaç türü değişkenlerine göre 1:1 eşleştirme yapmışlardır. Eşleştirme sonrası ortak değişkenlerden kaynaklanan sistematik hata ortadan kaldırılarak Kaplan-Meier yaşam analizi uygulamışlar ve farmakolojik üre düşürücü tedavinin böbrek yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir.⁵ Miura ve ark., şiddetli aort darlığı olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanının yaşam süresi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada şiddetli aort darlığı olan (n=570) hastalardan 210 hastaya cerrahi aort kapak replasmanı yapmışlardır. Cerrahi aort kapak replasmanı olan ve olmayan gruplar arasındaki heterojen yapıyı dengelemek için 39 klinik ve demografik değişkeni kullanarak 1:1 eşleştirme yapmışlardır. Her bir grupta eşleşmiş 101 hasta ile yapılan yaşam analizinde cerrahi aort kapağı replasmanı yapılmasının ölüm riskini azalttığını belirlemişlerdir. Ayrıca ES kullanılarak 1:1 eşleştirme yönteminin veri setindeki sistematik hatayı azaltmada ve ortak değişkenlere göre en iyi dengeye sahip grupların oluşturulmasında önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.⁶ Li ve ark., evre IB küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında postoperatif adjuvan kemoterapinin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süresi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bin beş hastadan oluşan veri setinde yaş, cinsiyet, komorbid koşullar, sigara içme durumu, tümör büyüklüğü, histolojik tip, gelir durumu, viseral plevral invazyon, lenfovasküler invazyon, rezeksiyon kapsamı, lenf nodu rezeksiyon tipi ve postoperatif komplikasyon değişkenlerine göre 1:1 eşleştirme yapmışlardır. Eşleştirme sonrasında her bir grupta 196 hasta eşleşerek tüm ortak değişkenler bakımından gruplar arası denge sağlanmıştır. Postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi alınmasının genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.⁷ Paek ve ark., modifiye radikal boyun diseksiyonu için önerilen klasik yöntem ile robot yardımcı tiroidektomi tedavi yöntemlerini cerrahi sonuçlar bakımından karşılaştırmışlardır. Toplam tiroidektomi, bilateral santral boyun diseksiyonu ve modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanan toplam 145 hastadan oluşan veri setinde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tümör büyüklüğü ve ekstrasitroidal yayılım ortak değişkenlerini kullanarak ES yöntemiyle 3:1 oranında eşleştirmişlerdir. Eşleştirme sonrasında klasik yöntem ile robot yardımcı tiroidektomi tedavi yöntemleri arasında sadece operasyon süresi bakımından istatistiksel farklılık olduğunu ve diğer cerrahi sonuçlar bakımından ise istatistiksel farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır. Eğilim skoru yöntemini kullanarak 3:1 eşleştirme yapmalarının nedenini daha az veri

kaybıyla ortak değişken dengesini sağlayarak sistematik hatayı en aza indirgeyip daha doğru yorumlanabilir bulgular elde etmek olduğunu belirtmişlerdir.⁸ Çalışmamızda ise yaş değişkeni bakımından heterojen yapıdaki veri setine en yakın komşu yöntemi ile 1:1 ve 2:1 eşleştirme yapılmıştır. Eşleştirme sonrasında yaş, tümör büyüklüğü, radyoterapi, hormon terapisi ve aksiller lenf nodu tutulumu değişkenlerinin ölüm riski üzerine etkileri incelenmiştir. İki farklı oranda eşleştirme yapılan çalışmamızda 1:1 eşleştirme oranından elde edilen veri setinin denge değerleri, denge iyileşme yüzdeleri ve Akaike bilgi kriteri değerlerinin daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu durum eşleştirme oranı 1:1 olduğunda gruplardaki birimlerin eşleşme uyumunun daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Çoğu çalışmada farklı oranlarda eşleştirme yapılması için örneklem hacmi yeterince büyük olmasına rağmen 1:1 eşleştirme oranı kullanılmıştır.

Sonuç olarak; özellikle sağlık alanında veri setlerinin sosyodemografik özellikler bakımından heterojen yapıda olması klinik değişkenlerin gerçek etkilerinin ortaya çıkmasını engellediği için veriye en uygun eşleştirme oranı tercih edilerek ES yönteminin klinik çalışmalarda kullanılması faydalı olacaktır. Eşleşecek bireyler için yapılan atama sayısı arttıkça denge iyileşme yüzdelerinin azalması sistematik hatayı artıracak için eşleştirme oranının 1:1 olarak alınması ve bilgi kaybının önüne geçmek için örneklem hacminin büyük olması daha uygundur. ES yönteminin kullanımı, veri setini örneklem büyüklüğüne göre farklı oranlarda eşleştirme ve homojen gruplara ayırmadaki performansından dolayı araştırmacıların daha doğru ve güvenilir bulgulara ulaşmasını sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkısı

İKÖ: Çalışma fikri/Hipotez; Çalışmanın tasarımı; İKÖ, ES, MT: Verilerin hazırlanması; İKÖ, ES: Analiz ve sonuçların yorumlanması; ES, MT: Kaynak taraması; İKÖ, ES, MT: Makale yazılması; İKÖ, MT: Eleştirel inceleme; İKÖ: Yayınlama süreci

Kaynaklar

1. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41
2. Kim YJ, Jung SY, Kim K. Survival benefit of radiotherapy after surgery in de novo stage IV breast cancer: a population-based propensity-score matched analysis. *Scientific reports*. 2019;9. doi: 10.1038/s41598-019-45016-2
3. Matsuo K, Mandelbaum RS, Machida H, et al. Decreasing secondary primary uterine cancer after breast cancer: A population-based analysis. *Gynecologic oncology*. 2019;154(1):169-176. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.014
4. Wang J, Tang H, Li X, et al. Is surgical axillary staging necessary in women with T1 breast cancer who are treated with breast-conserving therapy? *Cancer Communications*. 2019;39(1):25. doi: 10.1186/s40880-019-0371-y
5. Jeon HJ, Oh J, Shin DH. Urate-lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3-4 chronic kidney

- disease: Controversial role of kidney function. *PLoS one*. 2019;14(6). doi: 10.1371/journal.pone.0218510
6. Miura S, Yamashita T, Hanyu M, Kumamaru H, Shirai S, Ando K. Propensity score-matched analysis of patients with severe aortic stenosis undergoing surgical aortic valve replacement. *Open heart*. 2019;6(1). doi: 10.1136/openhr-2018-000992
 7. Li X, Zhang C, Sun Z, et al. Propensity-matched analysis of adjuvant chemotherapy for completely resected Stage IB non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2019;133:75-82. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.024
 8. Paek SH, Lee HA, Kwon H, Kang KH, Park SJ. Comparison of robot-assisted modified radical neck dissection using a bilateral axillary breast approach with a conventional open procedure after propensity score matching. *Surgical Endoscopy*. 2019;1-6. doi: 10.1007/s00464-019-06808-9
 9. Leite W. Practical propensity score methods using R. Sage Publications; 2016.
 10. Demir O, Dolgun A, Etikan İ, Kuyucu YE, Saraçbaşı O. Propensity skor ağırlıklandırma yönteminde denge metriklerinin performansı üzerine benzetim çalışması. *Journal of Contemporary Medicine*. 2017; 7(3):265-277. doi : 10.16899/gopctd.349948
 11. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *The American Statistician*. 1985;39(1):33-38. doi: 10.1080/00031305.1985.10479383
 12. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011;46(3):399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786
 13. d'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine*. 1998;17(19):2265-2281. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19981015)17:19<2265::AID-SIM918>3.0.CO;2-B
 14. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(12):1149-1156. doi: 10.1093/aje/kwj149
 15. Arun T, Imai K, Sinha F. Does the Microfinance Reduce Poverty in India? Propensity Score Matching based on a National-level Household Data. Economics Discussion Paper, The University of Manchester, September 2006, 9-22.
 16. Gu XS, Rosenbaum PR. Comparison of multivariate matching methods: Structures, distances, and algorithms. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1993;2(4):405-420. doi: 10.1080/10618600.1993.10474623
 17. Stürmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59(5):437. e431-437. e424. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.07.004
 18. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. Vol 398: John Wiley & Sons; 2013.
 19. Olmos A, Govindasamy P. Propensity scores: a practical introduction using R. *Journal of MultiDisciplinary Evaluation*. 2015;11(25):68-88.
 20. Caliendo M, Kopeinig S. Some practical guidance for the implementation of propensity score matching: Discussion paper series 1588. The Institute for the Study of Labour (IZA), Bon, Germany. 2005. doi: 10.1111/j.1467-6419.2007.00527.x
 21. Amusa LB. Reducing bias in Observational Studies: An Empirical Comparison of Propensity Score Matching Methods. *Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics*. 2018, 10(1),14-26. doi: 10.5336/biostatic.2017-58633
 22. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science: a review Journal of the Institute of Mathematical Statistics*. 2010;25(1):1. doi: 10.1214/09-STS313
 23. Omurlu IK, Ozdamar K, Ture M. Comparison of Bayesian survival analysis and Cox regression analysis in simulated and breast cancer data sets. *Expert Systems With Applications*. 2009;36(8):11341-11346. doi: 10.1016/j.eswa.2009.03.058
 24. Zhang Z. Propensity score method: a non-parametric technique to reduce model dependence. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(1). doi: 10.21037/atm.2016.08.57