

Birinci Tür Hata'nın Kontrolünde Yanlı Bulgu Oranı (False Discovery Rate) Yaklaşımı

Nurhan DOĞAN¹, smet DOĞAN¹, engül CANGÜR²

ÖZET

Varyans Analizi, ikiden çok ortalamanın karşılaştırılmasında, ortalamalar arasında fark olup olmadığını belirlemekte, ancak hangi ortalamanın hangi ortalamadan farklı olduğunu belirleyememektedir. Çoklu karşılaştırma testleri ise ortalamalar arasındaki farklılıklar hakkında çok daha detaylı bilgi vermektedir. Çoklu hipotez testleri, özellikle sağlık alanında yapılan modern bilimsel araştırmalardan elde edilen verilerin analizinde kilit rol oynamaktadır. Bu amaçla çok sayıda çoklu karşılaştırma testi önerilmiştir. Çalışmada yanlış bulgu oranı yaklaşımları gözden geçirilmiştir. Yanlış bulgu oranı, çoklu hipotez testlerinde reddedilen yokluk hipotezleri arasında yanlışlıkla reddedilen hipotezlerin beklenen oranını ifade eden bir dendir. Bu çalışmada amaç, literatürde yer alan yanlış bulgu oranı yaklaşımları ile ilgili örnekler vererek son yıllarda daha yoğun olarak kullanılmaya başlanan ancak araştırmacılar tarafından daha az bilinen yanlış bulgu oranı yaklaşımı ile ilgili testleri tanıtmaktır.

Anahtar Kelimeler: Varyans analizi; birinci tür hata; yanlış bulgu oranı.

False Discovery Rate Approach for The Control of Type I Error Rate: A Review

ABSTRACT

Multiple comparison procedures are frequently used to test differences in all possible pairs of means after analysis of variance (ANOVA). Detailed information about the difference between means is derived by using multiple comparison tests. Multiple hypothesis testing plays a pivotal role in analyzing data from modern scientific investigations in health research, especially. Many different tests have been suggested. The present article reviews of false discovery rate procedures. The false discovery rate is a multiple hypothesis testing quantity that describes the expected proportion of false positive results among all rejected null hypotheses. This is a distribution free method that controls the expected fraction of falsely rejected null hypotheses among those rejected. The review was motivated by examples of false discovery rate practices. The aim of this study is to introduce the false discovery rate procedures to the researchers.

Keywords: Analysis of variance; type I error rate; false discovery rate.

GİRİŞ

Üç ya da daha fazla grubun yer aldığı deneylerde gruplar arasında farklılığı yaratan grup ya da grupların belirlenmesi ile ilgili çalışmalarda araştırmacılar, dikkate alacakları hata birimini (comparisonwise error rate ya da familywise error rate, FWER) belirlemek durumundadırlar. Karşılaştırma bütüne hata oranı (α), belirlenen anlamlılık düzeyinde her bir karşılaştırma için yokluk hipotezinin yanlışlıkla reddedilmesi olasılığını göstermektedir. α 'nin en önemli dezavantajı, karşılaştırma sayısının (m) artması ile paralel olarak α de erinin yaklaşık $1-(1-\alpha)^m$ kadar artmasıdır. Bu dezavantajından dolayı α ile ilgili eleştiride bulunanlar α yerine deneysel ortak hata oranının (α_{FW}) kontrol edilmesini önermektedirler. α_{FW} de erinin kontrolü ile hipotezler ailesindeki bir ya da daha fazla hipotezin yanlışlıkla reddedilmesi olasılığı, belirlenen anlamlılık düzeyine ayarlanmaktadır. α_{FW} de erinin kontrolü ile ilgili testlerin temel avantajı, karşılaştırma sayısının artması ile paralel olarak α_{FW} de erinin artmamasıdır (1). Bundan dolayı deneysel ortak hata oranının kontrol edilmesi yaklaşımı tüm araştırmalarda tercih edilebilecek ortak bir yaklaşımdır. FWER de erinin kontrol altında tutulması yaklaşımı, araştırmacılar tarafından sıklıkla başvurulan bir yaklaşım olmasına rağmen uygulamalı araştırmalarda karşılaştırma yapılan bazı zorlukları bulunmaktadır (2).

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı - AFYONKARAHİSAR

² Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilimler Anabilim Dalı - DÜZCE

Correspondence: Dr. smet DOĞAN, e-posta: idogan@aku.edu.tr

- FWER de erinin kontrol edilmesi ile ilgili metodolojide kullanılan testler ço unlukla çok de i kenli normal da ılım üzerine kurulu olmasına rağmen gerçekte test istatistikleri çok de i kenli normal da ılım göstermemektedir.
- Birinci tür hata ile ilgili klasik de erler dikkate alınarak tek tek kar ıla tırma yapılması durumunda, FWER de erinin kontrol edilmesinde kullanılan klasik i lemelerin gücü, di er i lemelerin gücüne göre daha dü üktür.
- FWER de erinin kontrol edilmesine her zaman ihtiyaç olmayabilir. Çünkü FWER de erinin kontrol edilmesi, kar ıla tırılacak gruplardan en az bir tanesi ile ilgili yanlış olabilecek yorumlar içeren sonuçlar söz konusu oldu unda önemlidir. Mesela yeni tedavi yöntemlerinin, standart tedavi yöntemiyle (kontrol grubu) kar ıla tırıldı ı bir çalı mada, standart tedaviden daha iyi olan bir tedavi yöntemi belirlenebilir. Ancak klinik denemelerde tedavi grubu ile kontrol grubu genellikle farklı bitiş noktaları (end points) dikkate alınarak kar ıla tırılır. Çalı ma sonunda yokluk hipotezlerinin bir kısmı, yanlışlıkla reddedilse de bu durum tedavi grubunun, kontrol grubundan daha üstün oldu una dair verilecek genel kararın hatalı oldu unu göstermez.

Çoklu önemlilik testleri ile ilgili bu zorlukları gidermek üzere farklı bir yaklaşım önerilmektedir. Yanlış bulgu oranı (False Discovery Rate, FDR) olarak isimlendirilen bu yaklaşım (2), yanlışlıkla reddedilen hipotezlerin beklenen oranı olarak ifade edilmektedir. "Discovery" kelimesi ilk kez Soric (3) tarafından ortaya atılmış ve bir yokluk hipotezinin geçici olarak reddi ya da bir alternatif hipotezin geçici olarak kabulü olarak ifade edilmiştir. FDR tüm hipotezler doğru oldu unda FWER de erine eşit olmaktadır. Üstelik hipotezlerden en az bir tanesinin doğru olmaması durumunda FDR de erini FWER de erinden daha küçük olmakta, dolayısıyla da istatistiksel gücü artırdığından FWER yerine FDR'nin kullanılması daha çok arzu edilmektedir (2,4,6-8).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

R de eri, test sonucunda reddedilen toplam yokluk hipotezi sayısını göstermek üzere m_0 tanesi doğru olan m tane yokluk hipotezinin eşanlı olarak test edildi i durumda ortaya çıkabilecek muhtemel sonuçlar özet olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. m tane eşanlı yokluk hipotezi testinden elde edilebilecek hata sayıları

		Test Yokluk Hipotezi		
		Onemsiz (Kabul)	Önemli (Ret)	Genel
Gerçek Yokluk Hipotezi	Doğru	U	V	m_0
	Yanlış	T	S	$m-m_0$
Genel		$m-R$	R	m

Tablo 1'de yer alan R gözlemlenebilen rasgele de i ken, U, V, S ve T ise gözlemlenemeyen rasgele de i kenlerdir. Bu de i kenlerin almış oldukları de erler ise küçük harfle gösterilecektir. Her bir yokluk hipotezi ayrı ayrı

anamlılık düzeyinde test edilirse $R=R(\alpha)$ de eri artar. Tablo 1'de yer alan de erlerden yararlanarak, kar ıla tırma baki hata oranı $E(V/m)$ ve deneysel ortak hata oranı ise $P(V=1)$ olarak ifade edilir. Her bir yokluk hipotezinin ayrı ayrı anamlılık düzeyinde test edilmesi $E(V/m)$ olmasını, her bir yokluk hipotezinin α/m anamlılık düzeyinde test edilmesi ise $P(V=1)$ olmasını garanti eder (2).

Reddedilen yokluk hipotezleri içerisinde yanlışlıkla reddedilen yokluk hipotezlerinden kaynaklanan hata oranı $Q = V/(V+S)$ biçiminde ifade edilir. Doğal olarak, $V+S$ sıfır ise $Q=0$ 'dır. v ve s bilinmedi inden Q gözlemlenemeyen rasgele de i kenidir. FDR de eri Q 'nun bekleneni olmaktadır ve Q_e ile ifade edilmektedir. Dolayısıyla $FDR = Q_e = E(Q) = E\{V/(V+S)\} = E(V/R)$ 'dir. FDR ile ilgili iki önemli özellik söz konusudur (2). Bunlar;

- E er yokluk hipotezlerinin tamamı doğru ise FDR de eri FWER de erine eşittir. Bu durumda $s = 0$ ve $v = r$ 'dir, e er $v = 0$ ise o zaman $Q = 0$ olur. E er $v > 0$ ise o zaman $Q = 1$ olur. Bu durumda $P(V=1) = E(Q) = Q_e$ 'dir. Bundan dolayı FDR'nin kontrolü zayıf da olsa FWER'in kontrolü demektir.
- $m_0 < m$ oldu unda, FDR de eri FWER de erine ya eşittir ya da küçüktür ve FDR ile FWER de erleri birbirlerinden oldukça farklı olabilir. E er $v > 0$ ise $v/r < 1$ bu durumda da $P(V=1) < Q_e$ olur.

Sonuç olarak FWER de erini kontrol eden herhangi bir i lem aynı zamanda FDR de erini de kontrol etmektedir. Bununla birlikte, e er bir i lem yalnızca FDR de erini kontrol ediyorsa FWER de eri de kontrol ediliyor denemez ancak bu durumda güç de erinin artması beklenebilir (4). $H_0 = \{H_1, H_2, \dots, H_m\}$ yokluk hipotezlerine sırasıyla kar ılıklı gelen ve p de erlerini gösteren P_1, P_2, \dots, P_m de erleri, $P_{(1)} < P_{(2)} < \dots < P_{(m)}$ olacak şekilde sıralansın.

$$P_{(i)} \leq (i/m) q^* \quad [1]$$

e itsizlik ini sağlayan en büyük i de eri k olsun. Bu durumda tüm $H_{(i)}$ $i = 1, 2, \dots, k$ hipotezleri reddedilir. Bu i lem q^* yanlışılma düzeyinde FDR de erini kontrol eden i lem olarak ifade edilir (2,4).

E itsizlik [1]'den yararlanarak herhangi bir $0 < m_0 < m$ tane doğru yokluk hipotezlerine kar ılıklı gelen ba ımsız p de erleri ile $m_1 = m - m_0$ tane yanlış yokluk hipotezine kar ılıklı gelen p de erlerinden yararlanarak,

$$E(Q | P_{(m_0+1)} = p_1, \dots, P_m = p_{m_1}) = (m_0/m) q^* \quad [2]$$

yazılabilir. $m_1 = m - m_0$ tane yanlış yokluk hipotezi oldu u dü ünüldü ünde, E itsizlik [2]'den yararlanarak

$$E(Q) = (m_0/m) q^* + q^* \quad [3]$$

elde edilir ve böylece FDR kontrol edilir (2).

FDR ile ilgili süreç maddeler halinde aşağıdaki gibidir (2,5).

- $H_0 = \{H_1, H_2, \dots, H_m\}$ yokluk hipotezlerine sırasıyla kar ılıklı gelen ve p de erlerini gösteren P_1, P_2, \dots, P_m de erleri, $P_{(1)} < P_{(2)} < \dots < P_{(m)}$ olacak şekilde

sıralanır.

- $k = \max\{1, k, m, P_k, q^*(k/m)\}$ de eri belirlenir.
- E er k de eri varsa $P_{(1)}, P_{(2)}, \dots, P_{(k)}$ yokluk hipotezleri reddedilir, tersi durumda tüm yokluk hipotezleri kabul edilir.

Örnek 1. $\alpha = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili kar ıla tırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak kar ıla tırılacak be gruba ait FDR_{BH1} i lemi sonuçları;

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	FDR_{BH1}
1	1-5	6,13	0,000	$\leq 0,005$
2	2-5	5,60	0,001	$\leq 0,010$
3	3-5	3,42	0,009	$\leq 0,015$
4	4-5	3,18	0,013	$\leq 0,020$
5	1-4	2,95	0,019	$\leq 0,025$
6	1-3	2,71	0,027	$\leq 0,030$
7	2-4	2,42	0,042	$\geq 0,035^*$
8	2-3	2,18	0,061	$\geq 0,040$
9	1-2	0,53	0,610	$\geq 0,045$
10	3-4	0,24	0,820	$\geq 0,050$

e klindedir. Sonuçlardan da görüldü ü gibi son dört kar ıla tırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, di er hipotezler reddedilmektedir.

Gruplar arasında ikili kar ıla tırmaların her biri düzeyinde gerçekte tirilirse, bu kar ıla tırmalardan elde edilen sonuçlar kullanılarak FDR tahmin edilebilir. E er m_0 bilinirse o zaman $E(V) = m_0$ ve $r(\cdot) = v + s$ e itlikleri yazılabilir. Bu durumda $Q_e(\cdot)$ 'nin tahmini $[(m_0) / r(\cdot)]$ olur. E er m_0 bilinmiyor fakat tahmin edilebiliyorsa m_0 'ın tahmin edilen de erinden yararlanarak V için bir kestirim de eri elde edilebilir. V 'nin kestirim de eri $V(\cdot) = m_0$ olarak yazılabilir. Nihayet FDR'nin tahmini olan $Q_e(\cdot)$ de eri, $Q_e(\cdot) = (V(\cdot) / r(\cdot)) = m_0 / r(\cdot)$ biçiminde ifade edilir.

E itsizlik [1] ile verilen ifade,

$$P_{(i)} = (i/m) q \quad [4]$$

E itsizlik [2] ile verilen ifade de;

$$E(Q | P_{(m_0+1)} = p_1, \dots, P_m = p_{m_1}) = (m_0/m_0) q \quad [5]$$

yazılırsa yine FDR kontrol edilmeli olur ve bu yöntem uyarlamalı yanlı bulgu oranı (adaptive false discovery rate, AFDR) adını alır. En küçük e im yönteminin (Lowest Slope, LSL) kullanıldı ı AFDR ile ilgili süreç maddeler halinde a a ıdaki gibidir (4):

- $H_0 = \{H_1, H_2, \dots, H_m\}$ yokluk hipotezlerine sırasıyla kar ılık gelen ve p de erlerini gösteren P_1, P_2, \dots, P_m de erleri, $P_{(1)}, P_{(2)}, \dots, P_{(m)}$ olacak ekilde sıralanır.
- Her bir $P_{(i)}$ için $P_{(i)} = (i/m) q$ olup olmadı ına bakılır. E er bu ko ulu sa layan herhangi bir $P_{(i)}$ de eri yok ise hipotezlerin hiçbiri reddedilemez ve i lem durdurulur.
- $i=1$ 'den itibaren $P_{(i)}$ de erlerinden yararlanarak $S_i = (1-p_{(i)}) / (m+1-i)$ e im de erleri S_i, S_{i-1} ko ulu sa landı ı sürece hesaplanır. $S_j < S_{j-1}$ oldu u anda S_j

de erinin hesaplanması i lemi sonlandırılır. m_0 'ın tahmini de eri $m_0 = \min\{((1/S_j) + 1), m\}$ ile elde edilir.

- En büyük p de eri olan $P_{(m)}$ de eri ile ba lanarak sırasıyla $P_{(k)}$ (k/m_0) q oluncaya kadar kar ıla tırma i lemleri sürdürülür. $P_{(k)}$ de erinden daha küçük p de erlerine sahip olan k tane hipotez reddedilir.

Örnek 2. $\alpha = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili kar ıla tırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak kar ıla tırılacak be gruba ait AFDR i lemi sonuçları;

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	S_i	AFDR _{BH2}
1	1-5	6,13	0,000	0,100	0,008
2	2-5	5,60	0,001	0,111	0,016
3	3-5	3,42	0,009	0,124	0,024
4	4-5	3,18	0,013	0,141	0,033
5	1-4	2,95	0,019	0,164	0,041
6	1-3	2,71	0,027	0,195	0,049
7	2-4	2,42	0,042	0,240	0,057
8	2-3	2,18	0,061	0,313	0,065
9	1-2	0,53	0,610	0,195*	0,073*
10	3-4	0,24	0,820	0,180	0,082

e klindedir. $m_0 = 6,128$ olarak tahmin edilmektedir. Sonuçlardan da görüldü ü gibi son iki kar ıla tırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, di er hipotezler reddedilmektedir.

Efron ve ark. (6) tarafından AFDR de erinin belirlenmesinde, yeni bir yakla ım olarak $P_{(m/2)}$ ile ifade edilen ortanca $P_{(i)}$ de eri kullanılarak medyan uyarlamalı yanlı bulgu oranı (MAFDR) yakla ımı önerilmi tir. Bu yakla ıma göre MAFDR ile ilgili süreç a a ıda verilmi tir (6).

- m_0 'ın tahmini de eri olan $m_0 = [m - (m/2)] / (1 - p_{(m/2)})$ e itli i ile elde edilir.
- $q^* = [(qm) / m_0]$ e itli ini kullanarak MAFDR i lemi gerçekte tirilir.

Örnek 3. Örnek 2'de verilen de erlerden yararlanarak ortanca p de eri olan $p_{(m/2)} = 0,023$ olarak m_0 'ın de eri de $m_0 = 5,118$ olarak tahmin edilir. $\alpha = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili kar ıla tırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak kar ıla tırılacak be gruba ait MAFDR i lemi sonuçları;

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	S_i	MAFDR _E
1	1-5	6,13	0,000	0,100	0,010
2	2-5	5,60	0,001	0,111	0,020
3	3-5	3,42	0,009	0,124	0,029
4	4-5	3,18	0,013	0,141	0,039
5	1-4	2,95	0,019	0,164	0,049
6	1-3	2,71	0,027	0,195	0,059
7	2-4	2,42	0,042	0,240	0,068
8	2-3	2,18	0,061	0,313	0,078
9	1-2	0,53	0,610	0,195*	0,088*
10	3-4	0,24	0,820	0,180	0,098

e klindedir. Sonuçlardan da görüldü ü gibi son iki kar ıla tırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, di er hipotezler reddedilmektedir.

Storey (7), hata oranının özel olarak seçilmi de erleri için

ret bölgesinin tahmin edilmesi yerine ret bölgesini sabitleyerek hata oranının tahmin edilmesi yaklaşımını önermektedir. Pozitif yanlış bulgu oranı (Positive false discovery rate) kavramı üzerine kurulu bu yaklaşım ile problem daha anlaşılır ve açık bir şekilde analiz edilebilmektedir. Storey (7) tarafından önerilen süreç ile ilgili adımler maddeler halinde aşağıdaki gibidir (8).

- Belirlenen r_1 de eri (Storey (7) tarafından $r_1 = 0,5$ alınması önerilmektedir) için $r(r_1) = (P_{(i)} \leq r_1)$ ko ulunu sağlayan reddedilen hipotez sayısı belirlenir.
- m_0 'ın tahmini de eri, $m_0 = \{m - r(r_1)\} / (1 - r_1)$ ile elde edilir.
- $q^* = [(qm) / m_0]$ alınarak FDR_{S_i} i lemi gerçekleştirilir.

Örnek 4. Örnek 2'de verilen de erlerden yararlanarak $r_1 = 0,5$ için $r(0,5) = (P_{(i)} \leq 0,5)$ ko ulunu sağlayan $r(r_1) = 8$ olarak m_0 'ın de eri de $m_0 = 4$ olarak tahmin edilir. $r_1 = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak karşılaştırılacak be gruba ait FDR_{S_i} i lemi sonuçları;

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	FDR_{S_i}
1	1-5	6,13	$0,000 \leq 0,013$	
2	2-5	5,60	$0,001 \leq 0,025$	
3	3-5	3,42	$0,009 \leq 0,038$	
4	4-5	3,18	$0,013 \leq 0,050$	
5	1-4	2,95	$0,019 \leq 0,063$	
6	1-3	2,71	$0,027 \leq 0,075$	
7	2-4	2,42	$0,042 \leq 0,088$	
8	2-3	2,18	$0,061 \leq 0,100$	
9	1-2	0,53	$0,610 \geq 0,113^*$	
10	3-4	0,24	$0,820 \geq 0,125$	

eklenmiştir. Sonuçlardan da görüldüğü gibi son iki karşılaştırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, diğer hipotezler reddedilmektedir.

Benjamini ve ark. (8) ise birbiri ile ilişkili iki amaçlı ve çok amaçlı olmak üzere iki farklı FDR i lemi önermektedir. Önerilen iki amaçlı i lemin adımları aşağıdaki gibidir.

- $q^* = q / (1 + q)$ alınarak FDR i lemi gerçekleştirilir. r_1 de eri reddedilen hipotezlerin sayısını göstermek üzere e er $r_1 = 0$ ise hipotezlerin hiç biri reddedilmez ve i lemin durdurulur. E er $r_1 = m$ ise hipotezlerin tamamı reddedilir ve i lemin sonlandırılır. Bu iki durum söz konusu de ilse i leme devam edilir.
- m_0 'ın tahmini de eri olan $m_0 = (m - r_1)$ olarak alınır.
- $q^* = (q^* m / m_0)$ alınarak FDR_{BKY1} i lemi gerçekleştirilir.

Örnek 5. $r_1 = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak karşılaştırılacak be gruba ait FDR_{BKY1} i lemi sonuçları;

A ama 1.

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	FDR_{BKY1}
1	1-5	6,13	$0,000 \leq 0,005$	
2	2-5	5,60	$0,001 \leq 0,010$	
3	3-5	3,42	$0,009 \leq 0,014$	
4	4-5	3,18	$0,013 \leq 0,019$	
5	1-4	2,95	$0,019 \leq 0,024$	
6	1-3	2,71	$0,027 \leq 0,029$	
7	2-4	2,42	$0,042 \geq 0,033^*$	
8	2-3	2,18	$0,061 \geq 0,038$	
9	1-2	0,53	$0,610 \geq 0,043$	
10	3-4	0,24	$0,820 \geq 0,048$	

A ama 2. $r_1 = 6$ ve $m = 10$ alınarak m_0 'ın tahmini de eri olan $m_0 = (m - r_1)$ de eri 4 olarak alınır, $q^* = (q^* m / m_0)$ yararlanarak $q^* = 0,119$ elde edilir. Elde edilen bu yeni de erlerden yararlanılarak FDR_{BKY1} i lemi gerçekleştirilir.

i	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	FDR_{BKY1}
1	1-5	6,13	$0,000 \leq 0,030$	
2	2-5	5,60	$0,001 \leq 0,060$	
3	3-5	3,42	$0,009 \leq 0,089$	
4	4-5	3,18	$0,013 \leq 0,119$	
5	1-4	2,95	$0,019 \leq 0,149$	
6	1-3	2,71	$0,027 \leq 0,179$	
7	2-4	2,42	$0,042 \leq 0,208$	
8	2-3	2,18	$0,061 \leq 0,238$	
9	1-2	0,53	$0,610 \geq 0,268^*$	
10	3-4	0,24	$0,820 \geq 0,298$	

Sonuçlardan da görüldüğü gibi son iki karşılaştırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, diğer hipotezler reddedilmektedir.

Önerilen çok amaçlı i lemin adımları ise aşağıdaki gibidir (8):

- $k = \max\{i: l_j \text{ olmak üzere tüm } j \text{ } i \text{ için } p_{(l)} \leq q / \{m + 1 - j(1 - q)\}\}$ de eri belirlenir.
- E er k de eri varsa $P_{(1)} P_{(2)} \dots P_{(k)}$ yokluk hipotezleri reddedilir, tersi durumda tüm yokluk hipotezleri kabul edilir.

Örnek 6. $r_1 = 0,05$ için t -testi ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarından elde edilen p de erlerinden yararlanarak karşılaştırılacak be gruba ait FDR_{BKY2} i lemi sonuçları aşağıdaki gibidir.

i	j	l	Karşılaştırılan Gruplar	t	p_i	FDR_{BKY2}
1	1	1	1-5	6,13	$0,000 \leq 0,005$	
2	2	2	2-5	5,60	$0,001 \leq 0,011$	
3	3	3	3-5	3,42	$0,009 \leq 0,018$	
4	4	4	4-5	3,18	$0,013 \leq 0,028$	
5	5	5	1-4	2,95	$0,019 \leq 0,040$	
6	6	6	1-3	2,71	$0,027 \leq 0,057$	
7	7	7	2-4	2,42	$0,042 \leq 0,080$	
8	8	8	2-3	2,18	$0,061 \leq 0,118$	
9	9	9	1-2	0,53	$0,610 \geq 0,184^*$	
10	10	10	3-4	0,24	$0,820 \geq 0,333$	

Sonuçlardan da görüldü ü gibi son iki kar ıla tırmaya ait hipotezler kabul edilmekte, di er hipotezler reddedilmektedir.

Aynı veri kullanılarak altı farklı yöntemden elde edilen sonuçlar toplu olarak Tablo 2’de verilmi tir.

yönteminden elde edilen sonuçlara benzemektedir.

Bu sonuçlara göre hangi yöntemin ideal yöntem oldu unu belirlemek oldukça güç görünmektedir. Yapılacak çalı malar ile bahsedilen yöntemler için ideal ko ulların belirlenmesi gerekmektedir. Öncelikle farklı biçimlerde

Tablo 2. Uygulamadan elde edilen sonuçlar

P_i	FDR_{BH1}	$AFDR_{BH2}$	$MAFDR_E$	FDR_S	FDR_{BKY1}	FDR_{BKY2}
0,000	0,005	0,008	0,010	0,013	0,030	0,005
0,001	0,010	0,016	0,020	0,025	0,060	0,011
0,009	0,015	0,024	0,029	0,038	0,089	0,018
0,013	0,020	0,033	0,039	0,050	0,119	0,028
0,019	0,025	0,041	0,049	0,063	0,149	0,040
0,027	0,030	0,049	0,059	0,075	0,179	0,057
0,042	0,035	0,057	0,068	0,088	0,208	0,080
0,061	0,040	0,065	0,078	0,100	0,238	0,118
0,610	0,045	0,073	0,088	0,113	0,268	0,184
0,820	0,050	0,082	0,098	0,125	0,298	0,333

BH1: Benjamini ve Hochberg (2) tarafından önerilen yöntem; BH2: Benjamini ve Hochberg (4) tarafından önerilen yöntem; E: Efron ve ark. (6) tarafından önerilen yöntem; S: Storey (7) tarafından önerilen yöntem; BKY1: Benjamini ve ark. (8) tarafından önerilen iki aşamalı yöntem; BKY2: Benjamini ve ark. (8) tarafından önerilen çok aşamalı yöntem

TARTI MA VE SONUÇ

Çoklu hipotez testleri, özellikle sa lık alanında yapılan modern bilimsel ara tırmalardan elde edilen verilerin analizinde önemli rol oynamaktadır. m tane hipotezin e anl olarak test edildi i durumlarda klasik yakla ımların bir kısmı deneysel ortak hata oranının kontrol edilmesi ile ilgilenmekte, bir kısmı ise çokluluk (multiplicity) etkisini göz ardı ederek her bir hipotez testi için sabit bir de erini dikkate almaktadır. Dolayısıyla klasik yakla ımlar elde edilecek herhangi bir yanlı bulgu olasılı ı ile ilgilenmemektedir.

Çoklu test i lemlerinde klasik yöntemlerin gerek deneysel ortak hata oranı ile ilgili sınırlılıklarından dolayı, yokluk hipotezlerinin reddedilmesi olasılı mını algılamakta güçsüz olmaları, gerekse sabit bir de erinin dikkate alınmasından kaynaklanan zafiyeti gidermesi açısından yanlı bulgu oranı yakla ımı önem arz etmektedir.

Black (9) tarafından yapılan çalı mada, Storey (7), Benjamini ve Hochberg (2) ile Benjamini ve Hochberg (4) tarafından önerilen metotlar hem FDR hem de güç bakımından birbirleri ile kar ıla tırılmı tir. Yapılan bu çalı mada, Storey (7) tarafında önerilen sabit bölge yakla ımı ile Benjamini ve Hochberg (4) tarafından önerilen AFDR yakla ımının hem FDR hem de güç bakımından birbirlerine benzer sonuçlara sahip oldukları belirlenmi tir.

Aynı veri kullanılarak altı farklı yöntemden elde edilen sonuçlar incelendi inde; t testi sonunda elde edilen p de erlerine en yakın sonuçlar FDR_{BH1} yönteminden elde edilmi tir. Bu hali ile en tutucu yöntem FDR_{BH1} gözükmemektedir. $AFDR_{BH2}$, $MAFDR_E$ ve FDR_S sonuçları birbirine benzemekte bu durum Black (9) tarafından elde edilen bulgu ile örtü mektedir. FDR_{BKY1} yönteminin, elde edilen sonuçlara göre en az tutucu oldu u söylenebilir. FDR_{BKY2} yönteminden elde edilen sonuçlar yokluk hipotezinin reddedildi i durumlarda FDR_{BH1} yönteminden elde edilen sonuçlara, di er durumlarda ise FDR_S

tahmin edilen m_0 de erinin yöntemlerden elde edilen sonuçlar üzerindeki etkisinin ne oldu u sonrada farklı de erleri ve farklı sayıda çoklu kar ıla tırmaların söz konusu oldu u durumlarda hangi yöntemin kullanılmasının uygun olaca ı tespit edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cribbie RA, Keselman HJ. Pairwise Multiple Comparisons: A Model Comparison Approach Versus Stepwise Procedures. British Journal of Mathematical and Statistical Psychology. 2003; 56:167-82.
2. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of Royal Statistical Society B Series. 1995; 57(1):289-300.
3. Soriç B. Statistical “Discoveries” and Effect-Size Estimation. Journal of The American Statistical Association. 1989; 84:608-10.
4. Benjamini Y, Hochberg Y. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing With Independent Statistics. Journal of Educational and Behavioral Statistics. 2000; 25(1):60-83.
5. Storey JD, Taylor JE, Siegmund D. Strong Control, Conservative Point Estimation and Simultaneous Conservative Consistency of False Discovery Rate: a Unified Approach. Journal of Royal Statistical Society B Series. 2004; 66(1):187-205.
6. Efron B, Tibshirani RJ, Storey JD, Tusher V. Empirical Bayes Analysis of a Microarray Experiment. Journal of The American Statistical Association. 2001; 96:1151-60.
7. Storey JD. A Direct Approach to False Discovery Rates. Journal of Royal Statistical Society B Series. 2002; 64:479-98.
8. Benjamini Y, Krieger AM, Yekutieli D. Adaptive Linear Step-up Procedures that Control the False

- Discovery Rate. *Biometrika*. 2006; 93(3):491-507.
9. Black MA. A Note on the Adaptive Control of False Discovery Rates. *Journal of Royal Statistical Society B Series*. 2004; 66(2):297-304.