

Animalia-esperimentazioaren alborapen arriskua: SYRCLE RoB nahikoa al da?

(Risk of bias in animal experimentation: is SYRCLE RoB enough?)

Erik Paco Barrio*

Biokimika eta biologia molekularra saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU), Gasteiz, Espainia

LABURPENA: Ausazko saio klinikoak ikerketa klinikoaren estandar altuentzat hartu izan dira. Hala ere, diseinuan, jokaeran, analisisian edota emaitzak argitaratzeko orduan egiten diren hutsegiteak interbentzioaren benetako eraginaren estimazio okerra lortzera bultzatzen gaitzake. Horri alborapena deritzo. Alborapena neurtzeko asmoz, hainbat erreminta garatu izan dira urteetan zehar, hala nola, Jadaden eskala eta egiaztapen zerrendak. 2005. urtean, Cochrane Collaboration erakundeak, erreminta hauen paradigma aldatzeko asmoz, Cochrane RoB (*“Risk of Bias”*) erreminta argitaratu zuen. Hala ere, Cochrane Collaboration erakundearen erreminta pertsonetan egiten diren ausazko saio klinikoetarako sortu zen. Zentzu honetan, animalia-esperimentazioa gaur egun ere asko erabiltzen den ikerkuntza mota da. Ondorioz, SYRCLE erakundeak Cochrane RoBaren moldaketa proposatu zuen 2013. urtean animalia-esperimentazioaren esparruan erabilgarria bihurtzeko asmoz. Lan honetan, SYRCLEen moldaketaren erabilgarritasunaren analisia egin da PubMed datu basetik erauzitako artikulua lagin batetik abiatuta. Era berean, edozein alborapen arriskua baloratzen duten erreminten baliagarritasuna neurtzeko tresna aurkeztzen dugu hemen, PROBATES izendatuta.

HITZ GAKOAK: Alborapena, Cochrane RoB, SYRCLE RoB, animalia-esperimentazioa, analisi konparatiboa

ABSTRACT: *Random clinical trials have been considered the gold standard of clinical research. However, errors in design, behavior, analysis, or publication of results may lead to the misestimation of the actual impact of the intervention. This misestimation is called bias. In order to measure the reach of the bias, several tools, such as the Jadad scale or checklists, have been developed over time. In 2005, the Cochrane Collaboration, with the intent of changing the paradigm of these tools, published the Cochrane RoB (Risk of Bias) tool, which was designed to be used in randomized clinical trials, and thus, with humans in mind. Nevertheless, animal experimentation is still indispensable in many areas, including basic and medical research. As a result, the SYRCLE organization proposed an adaptation of the Cochrane RoB in 2013 to make it viable in the field of animal experimentation. In this work, we conducted an analysis to measure the usefulness of SYRCLE's adaptation using a sample of PubMed database articles. We also suggest a tool for measuring the usefulness of any risk of bias assessment tools, designated PROBATES.*

KEYWORDS: Bias, Cochrane RoB, SYRCLE RoB, animal experimentation, comparative analysis

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Erik Paco Barrio, Biokimika eta biologia molekularreko saila (UPV/EHU), Unibertsitateko etorbidea, 7, 01006, Gasteiz – erik.paco@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Paco Barrio, Erik. (2025). << Animalia-esperimentazioaren alborapen arriskua: SYRCLE RoB nahikoa al da? >>, Ekaia, 48, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27379>)

Jasoa: martxoak 13, 2025; Onartua: uztailak 24, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

1. SARRERA

Gaur egun, ikerketa klinikoa interbentzio zehatz bati buruzko ezagutzan sakontzeko egiten da. Interbentzioak dauzkan efektuak deskribatuz, diagnosia, prebentzioa edota tratamenduak hobetzea lor daiteke. Ikerketa klinikoek diseinu mota desberdinak izan ditzaketen arren, guztiek helburu bera dute: biztanleria jakin baten inguruan lortutako emaitzei buruzko datu objektiboak lortzea [1].

Ikerketa klinikoak bi motakoak izan daitezke. Alde batetik, behaketa ikerketak daude, non gertaeren behaketa eta erregistro zehatza egiten den, horien berezko bilakaeran esku hartu gabe. Aldiz, saio klinikoetan parte hartzaileei interbentzio desberdinak esleitzen zaizkie, egindako ikerketa-planaren arabera. Gainera, saio klinikoen baitan, ausazkoak eta ausazkoak ez direnak bereiz daitezke [2].

Oro har, kausalitatea zehazteko ebidentzia baliagarriena parte hartzaileei interbentzioa ausaz esleitzean lortzen da. Hori dela eta, tradizionalki, ausazko saio klinikoak (ASK) izan dira ikerketa klinikoaren eredurik egokienak. Zoriz egindako esleipenek emaitzetan eragina duten interbentzio taldeen arteko desberdintasunak txikitzen dituzte. Horrela, ikerketa gaiarekin, esaterako, indibiduoek emandako tratamenduarekin erlazionatuta ez dauden faktoreen efektua baztertzea lortzen da [3].

Hala ere, edozein motatako esperimentazio saio gauzatzean interferentziak gerta daitezke, eta horrek, ondorio desagokiak ateratzera bultzatzen gaitzake. Esate baterako, saio kliniko baten diseinuan, jokaeran, analisisian edota emaitzak azaltzerakoan hutsegiteak egon daitezke, eta, ondorioz, ikerketa gaiaren benetako eraginaren estimazioa okerra lortzera eramaten gaitzake. Estimazio oker horri, beherantz edo gorantz izan daitekeena, sesgo edo alborapen deritzo [4]. Zentzu honetan, gehitu beharra dago bi alborapen mota nagusi daudela; emozionala eta kognitiboa. Alborapen emozionala banakoen sentimenduek eragiten duten interferentzia denez, ezin da edonola ere neurtu. Beraz, bakarrik alborapen kognitiboa hartzen da aintzat zientzia esparruetan.

Gainera, edozein ikerketetan, nahiz eta alborapen kognitiboa dagoela jakin, bere magnitude zehatza neurtzea ezinezkoa da. Hori dela eta, oro har, berrikuspen sistematikoek irizpide oso zorrotzak gainditzeko artikulatuak erabiltzen dituzte [5]. Horrela, printzipioz, kalitatezko artikulatuak erabiltzen dira ondorio argiak lortzeko, oraindik artikuluen “kalitatea” zer den guztiz definitu ez den arren [4].

Ikerketa baten alborapena zehaztu nahi denean, aintzat hartu beharreko bi kontzeptu daude: barne eta kanpo baliotasuna. Barne baliotasunak prozesu esperimental baten ondorioz ateratzen diren emaitzen fidagarritasunari egiten dio erreferentzia. Aldiz, kanpo baliotasunak emaitza horiek beste

eremuetara zein gradutan estrapolatu daitezken neurtzen du [6]. Hortaz, kanpo baliotasuna definitzeko, lehenik eta behin barne baliotasuna zehaztea ezinbestekoa da. Hala, interbentzio prozesuan egindako ustekabeek ikerketa lan batetik lortzen diren ondorioak estrapolatzeko gaitasuna murrizten dute [7].

Barne baliotasuna ikertzeak alborapen-maila estimatzeak ahalbidetzen du, baina inoiz ez zehatz-mehatz neurtzea. Noski, balioztapen hori ez da perfektua izaten. Balio-iritzietan oinarritutako metodoa da; beraz, ikuskatzailearen arabera alda daiteke. Gainera, ikuskatzaile berak ere denboran zehar balioztapena alda dezake, izan ere, datuen analisi plana, adibidez, alborapen-arriskua murrizteko eraldatu daiteke. Ostera, maiz, alborapen-arriskua halabeharrezkoa eta konponezina da, adibidez, itsu teknikak erabili ez direnean edota ausazko esleipenaren ezkutaketa desegokia izan denean [7].

Ikerketen kalitatea ahalik eta modu zehatzenean neurtzeko asmoz, ausazko saioen barne baliotasuna estimatzeko erreminta anitz garatu dira urteetan zehar. Erreminta horien artean egiaztapen zerrendak daude, hots, balorazioa zenbakirik gabe ematen dutenak. Era berean, eskala motako erremintak daude ere. Esaterako, Jadad-en eskalak, emaitza puntuazio bidez ematen dutenak [8].

Gaur egun, ordea, bi erreminta mota horiek ez dira asko erabiltzen. ASKetari barne baliotasuna neurtzeko gehien erabiltzen den erremintetako bat Cochrane RoB (*“Risk of Bias”*) da, 2005. urtean Cochrane Collaboration-ek garatutakoa. Cochrane RoB-ek 6 alborapen domeinu lantzen ditu (1. taula). Horietako bakoitzaren balorazioa banaka egiten da, eta ondoko emaitzak lor daitezke: “arrisku altua”, “arrisku zehazgarria” edo “arrisku baxua” [4]. 2018. urtean, Cochrane RoB 2.0 bertsioa eguneratua kaleratu zen, balioztapenaren analisia maila globalean egiten duena. Gainera, 2.0 bertsioak jatorrizkoak ez zuen “seinalizazio galderen” atala du, domeinu bakoitzaren arriskua ondorioztatzea ahalbidetzen duena. Dena den, bere egitura dela eta, Cochrane RoB 2.0 erabiltzeko konplexuagoa da [9].

Cochrane RoB ASKetarako erreminta erabilienean izan arren, ASKak ez dira gaur egun egiten den esperientazio mota bakarra. Zentzu horretan, Cochrane RoBak soilik gizakiekin egindako ikerkuntzan aplikatu daiteke; ez dago animalia-esperimentazioaren alborapenak neurtzeko diseinatuta, nahiz eta antzinatek erabiltzen den esperientazio metodo baliagarria izan. Gaur egun ere, Fisiologia eta Medikuntza Nobel Sariaren % 90 inguru animalia-esperimentazioan oinarritutako aurkikuntzak izan dira [10].

Eszenatoki horretan, animalia-esperimentazioaren alborapena neurtzeak berebiziko garrantzia du. Izan ere, ASKekin alderatuz, animaliei buruzko azterketak talde erlatiboki txikietan egiten dira, beste estilo batean ematen da horien berri, eta, gainera, frogatu da alborapen-arriskuak murrizteko estrategia gutxiago erabiltzen direla [11]. Hori guztia dela eta, alborapen-arriskua neurtzeko erreminta baten

premia nabarmena da. Hain zuzen ere, SYRCLE erakundeak behar horri erantzun bat eman dio Cochrane RoB-en diseinuan oinarrituta, animalia-esperimentazioari egokitutako erreminta bat garatuz.

Hala eta guztiz ere, egun, ez dago argi SYRCLEk egindako moldapenaren erabilgarritasuna. Zehazki, hori da lan honetan, aztertuko dena. Laburki, argitaratutako artikulua zientifiko sorta bat erabili dugu SYRCLEk proposatutako alborapena neurtzeko metodologia egokia denentz baloratzeko.

1.1. Cochrane RoB

Denborarekin, alborapena neurtzeko metodo desberdinak garatu dira. Hasierako prozedurak, estandarizatu gabeak, oso laburrak eta sinpleak ziren [8]. Ondoren, eskalak eta egiaztapen zerrendak garatu ziren. Zerrendak artikuluen kalitatea kualitatiboki estimatzen dute. Aldiz, eskaletan item bakoitzari zenbakizko balio numeriko bat esleitzen zaio, eta artikuluen kalitatea item guztien balioak batuz kalkulatzen da [12].

Metodo horiek ez dute alborapena askatasun osoz egitea ahalmentzen, eta, ondorioz, ikuskatzaileek tresna horien irizpideetara atxiki behar dira. Horrela, 2005. urtean Cochrane Collaboration erakundea erreminta berria garatzen hasi zen. Horretarako, 16 estatista, epidemiologo eta berrikuspen autore elkartu zituen. Eskala numerikoak eta zerrendak erabili gabe, eta alborapen arriskua neurtzeko paradigma berria aintzat hartuz, erreminta bat gara zezaten [4].

Bilera horri esker, 2008. urtean erremintaren lehenengo bertsioa argitaratu zen. Ordutik, Cochrane-n erremintak berrikuspenak izan ditu hainbat alditan. Berrikuspen batean, itsutzearen atala bi ataletan banatu zen; alde batetik, parte-hartzaileen itsutzea eta pertsonalarena “errendimendu alborapena”-ren barnean, eta, beste aldetik, ebaluatzaileen itsutzea “detekzio alborapena”-ren barnean. Banaketa horri esker, alborapenaren neurketa egokiagoa [13]. Cochrane RoB-aren 2011ko argitalpen horren atalak 1. taulan laburbiltzen dira [4].

1.taula: Alborapen kognitiboaren ebaluazioa egiteko erreminta, Cochrane Collaborationek garatuta (Higgins *et al.*, 2011tik moldatuta)

Alborapena domeinua	Alborapen domeinuaren deskribapena	Ebaluazioa egiteko informazio gehigarria
Hautatze alborapena	Ikerketan parte hartuko duten norbanakoak aukeratzeko eta/edo parte-hartzeari eragin dioten faktoreetan akatsen bat egon da [14].	Bi iturritatik erator daiteke. Batetik, ausazko sekuentzia bat sortzeko metodoak behar besteko xehetasunez deskribatuta egon behar du, talde parekagarriak sortzeko gai den ala ez zehazteko. Bestetik, deskribatu behar da ze metodoren bidez ezkutatu den sekuentzia horren esleipena, inskripzio-fasean esleipena ezin izan dela aurreikusi zehazteko.
Errendimendu alborapena	Saiakuntzaren jokabideari egiten dio erreferentzia. Jokabide horrek ebaluatzen ari den interbentzio berak sor ditzakeen eraginak baino handiagoak izan daitezke [15].	Alborapen honen presentziak emaitzak puztuta agertzea eragin dezake, batez ere, emaitza subjektiboak dituzten saiakuntzetan [16].
Detekzio alborapena	Taldeak neurketari edo emaitzen diagnostikoari dagokionez sistematikoki desberdinak direnean ematen da [17].	Behaketa ikerketen mugatzaile gisa aipatzen da maiz. Adibidez, prebentzio-terapietara atxikitzen diren pazienteek jarrera osasungarriekin konprometitzeko joera handiagoa dute. Era berean, egunero medikazio ugari hartu behar dituzten pazienteak joera handiagoa dute gripearen txertaketa bezalako prebentzio-zerbitzuei uko egiteko [17].
Atrizio alborapena	Parte-hartzaileek tratamendua ikerlana bukatu aurretik uzten dutenean gertatzen da. Oso arrunta izaten da [18].	Neurri batean edo bestean, ia ikerketa guztiek dituzte mota honetako galerak. Ikerketa uzten duten pertsonen arteko desberdintasun sistematikoek emaitzetan alborapena eragin dezakete, baina ez da nahitaezkoa [18]. Oro har, onartzen da <% 5eko uzte-mailak oso alborapen txikia eragiten duela. , Uzteak % 20tik gora direneko kasuetan, aldiz, azterlanaren baliozkotasuna zalantzarazkoa izan daiteke [19].
Txostenaren alborapena	Cochrane Collaborationen arabera, alborapen hori aurkikuntza zientifikoaren hedapenean lortutako emaitzen izaerak eta norabideak eragina dutenean agertzen da [20].	Txostenaren alborapena hainbat alborapen mota biltzen dituen terminoa da eta jokabide zientifiko txarraren forma nagusia gisa deskribatzen da. Horien artean argitalpen alborapena, kokapen alborapena, aipamen alborapena eta abar daude [21].
Bestelako alborapenak	Ikerketaren emaitzetan eragina izan dezakeen beste edozein joera, aurreko ataletan barne hartu ez dena.	Saiakuntzaren edozein ataletan eragin dezakete; diseinutik hasita, datuak lortu eta tratatu arte. Atal honetan hobe da gehitutako alborapen mota zein domeinukoa den zehaztea bere deskripzioa egin aurretik.

1.2. SYRCLE ROB

Arestian azaldu bezala, Cochrane Collaboration erakundeak ASKetan alborapen arriskua ebaluatzeko 6 alborapen eremutan oinarritutako tresna garatu zuen [4]. Alabaina, egun, animaliekin ikerketa asko egiten da. Hala ere, animaliekin egiten diren ikerketa horiek ez dute oraindik fidagarritasun ziurrik informazio-iturri gisa; izan ere, haien kanpoko baliotasuna etengabe jartzen da zalantzan, espezie batetik bestera emaitzak estrapolatzeko gaitasuna txikia delako [22]. Gainera, animalia-esperimentazioan aritzeko gida ugari egonik, ez dago protokolo estandarizatu unibertsalik, hortaz, maiz ezin da ezta barne baliotasuna bermatu [23].

Funtsezko arazo horiek tarteko, SYRCLE erakundeak (ingelesezko siglak: "Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation") Cochrane Collaboration erakundearen irizpideak egokituz, animalien esperimentazioaren testuinguruan alborapen-arriskua ebaluatzeko trena bat garatu zuen. Horrela, SYRCLEk garatutako tresnak 10 item hartzen ditu aintzat (2. taula); horietatik 5 item guztiz berriak dira, eta beste 5 Cochrane RoBen itemen egokitzapen zuzenak dira [24].

2. taula: SYRCLE erakundeak alborapen-arriskua aztertzeke prestatutako erremintaren laburpena (Hooijmans *et al.*, 2013tik moldatuta)

Item	Alborapen-mota	Alborapen-domeinua	Alborapen domeinuaren deskribapena
1	Hautapen alborapena	Sekuentziaren sorkuntza	Ausazko sekuentzia bat sortzeko metodoak behar besteko xehetasunez deskribatu eta aplikatu behar dira, talde parekagarriak sortzen dituen ala ez ebaluatzeko.
2		Oinarri-lerroaren ezaugarriak	Aztertu beharreko animalien pronostiko-faktore posible guztiak edo ikertu nahi den beste edozein ezaugarri deskribatu behar dira, interbentzio taldea eta kontrol-taldea azterlana hasi aurretik antzekoak ziren zehazteko.
3		Esleipenaren ezkututzea	Sortutako sekuentziaren emaitzak esleitzeko metodoa xehetasun nahikoarekin azaldu behar da, inskripzio-fasean edo lehenago esleipena aurreikusi ezin izan dela zehazteko.
4	Errendimendu alborapena	Ausazko ostatatzea	Animaliei gela barruan ostatua ausaz emateko hartutako neurri guztiak deskribatu behar dira.
5		Itsutzea	Hartutako neurri guztiak deskribatu behar dira, halakorik badago, zaintzaileek eta ikertzaileek animalia bakoitzak zer interbentzio jaso duen jakin ez dezaten. Itsutze prozedurari buruzko beste edozein informazio ere eman behar da.

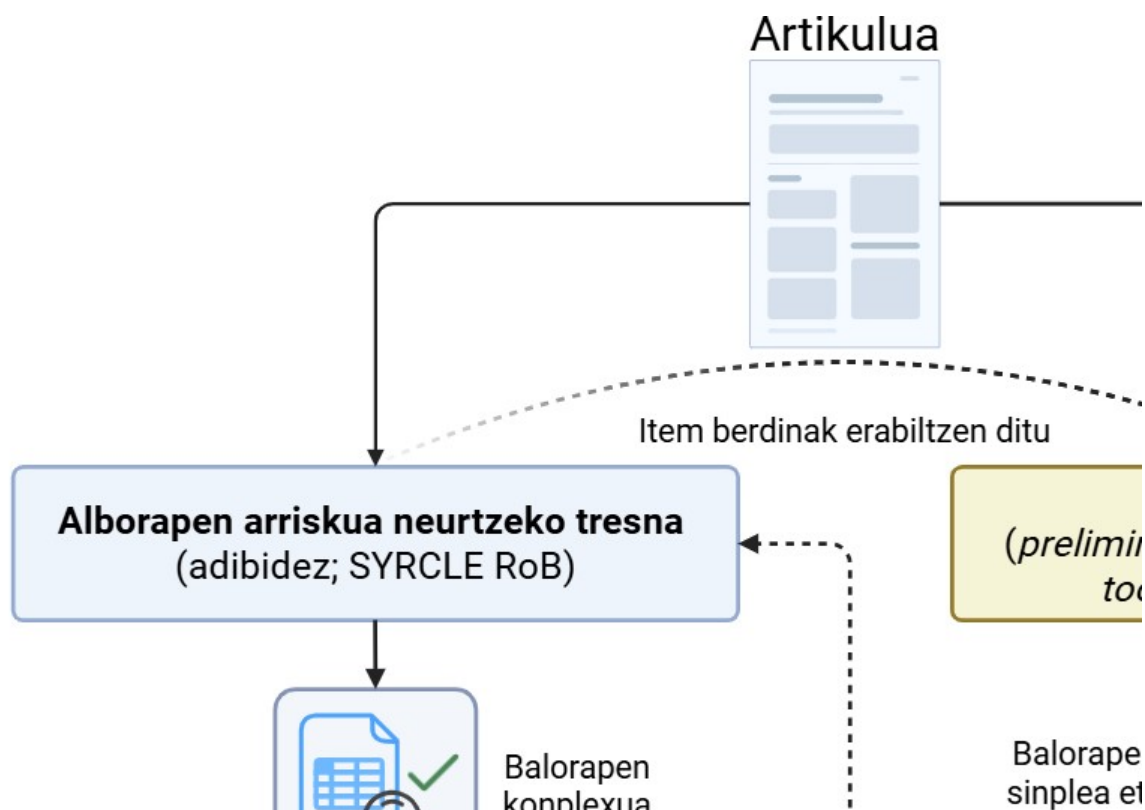
6	Detekzio alborapena	Emaizten ausazko ebaluazioa	Emaizak lortzeko animaliak ausaz aukeratu direla deskribatu behar da. Gainera, animaliak ausaz hautatzeko erabilitako metodoa zein izan den azaldu behar da.
7		Itsutzea	Animalien ebaluatzaileak itsutzeko hartutako neurri guztiak deskribatu behar dira, baldin badaude. Itsutzeari buruzko edozein informazio ere eman behar da.
8	Atrizio alborapena	Emaizta datu osatugabea	Emaizetan hutsuneak egotekotan, deskribatu egin behar dira, bai atrizioagatik, bai azterketatik kanpo uzteagatik. Halaber, atrizioak eta bazterketak txostenean agertzen diren ala ez azaldu behar da, zenbat izan diren azterketatalde bakoitzean, zer arrazoi izan diren atrizioa egiteko edo lortutako datuen analisietan baztertzeko.
9	Txostenaren alborapena	Emaizten azalpen selektiboa	Aztertu diren eta aurkitu diren emaitzen azalpen selektiboa nola eta zergatik egin den argitu behar da.
10	Bestelako alborapenak	Bestelako alborapen iturriak	Atal honetan, aurreko ataletan agertu ez diren alborapenei buruzko edozein kezka gehitu behar da.

1.3. PROBATES

Ikerketa batean egon litekeen alborapena estimatzeko erreminta ezberdinak daude, besteak beste, arestian aipatutako Cochrane RoB eta SYRCLE RoB. Biak antzekoak izan arren, erreminta bakoitza irizpide jakin batzuetan oinarritzen da alborapen arriskua kalkulatzeko. Ondorioz, erabilitako baliabidearen arabera, estimatutako alborapenaren magnitudea ezberdina izan daiteke [25]. Hori dela eta, ez da nolanahiko erabakia artikulua bat ebaluatzeko erabiliko den erreminta aukeratzea.

Gure kasuan, ez da bideragarria aukeratutako artikulua sorta SYRCLE RoB bezalako erreminta bat erabiliz ebaluatzea, lan gehiegi eskatuko lukeelako. Hori aurreikusita, alborapen arriskua neurtzeko erremintak azaletik eta era azkarrean ebaluatzen duen sistema bat garatu dugu, PROBATES (*Preliminary Risk Of Bias Assessment Tool Examination System*) deiturikoa. PROBATES erabiltzeak abantaila oso nabarmenak ditu. Alde batetik, ez dugu SYRCLE RoB osoa gure artikulua sortan bere horretan erabili behar erremintari buruzko informazioa lortzeko. Bestetik, azaleko sistema ebaluatzailea denez, ez ditugu epaiketa subjektiboak egin behar, izan ere, ez da artikuluek daramaten informazioa baloratzen, informazio horren presentzia baizik [26]. PROBATESi esker, SYRCLE RoBek neurtutako alborapen arriskua fidagarria den edo ez jakin dezakegu. Horretarako, zoriz hautatutako 95 artikulua zientifiko erabili ditugu.

PROBATES bahetze dikotomikoan oinarritzen den metodoa da. Erremintaren atal batean dagoen informazioa alborapen item baten epaiketa sendoa egiteko informazioa nahikoa bada, PROBATES erabiliz atal horri 1eko balioa esleituko zaio. Aitzitik, informazio nahikoa ez bada, atalak 0 puntuazioa jasoko du. Dena den, atal batean 1 zenbakia ipintzeak ez du zertan esan nahi atal horretan alborapena ez dagoenik. 1. irudian ikus daiteke gure sistema erabiltzeko modu egokia.



1.irudia: PROBATES sistemaren erabileraren eskema orokorra. PROBATES beste alborapen arriskua neurtzeko tresna baten itemak erabiltzen ditu artikulua azaleko balorapen azkarra lortzeko. Balorapen horrekin alborapen arriskua neurtzeko tresnari buruzko informazioa lor dezakegu bere erabilgarritasunaren epaiketa egiteko.

Horrez gain, PROBATESek beste indargune bat dauka. Definizioz, 0 duten atal guztien alborapena zalantzarria da alborapena neurtzeko beste edozein erremintatan, atal horietan informazio nahikoa eskaintzen ez delako. Adibidez, erabilitako animalien zenbakian galerak egonez gero, horiek datu osagabeak dira eta galera horiek zergatik eman diren azaldu behar da. Artikuluan galera horien zergatia azaltzen ez bada, PROBATES sistemarekin 0 esleituko genioke item horri, eta, beraz, ostean SYRCLE RoB osoa erabiltzean, datu osagabeen atalean epaiketa “zalantzarria” jasoko luke. Ondorioz, PROBATES erabilgarria izan daiteke alborapen arriskua neurtzeko erreminta bat erabili aurretiko baheketa egiteko.

2. EMAITZAK

2.1. Cochrane RoB vs SYRCLE RoB animalia-esperimentazioan

Arestian aipatu bezala, SYRCLEk garatutako erreminta ez da proposamen berria. Item berri batzuk izan arren, funtsean Cochrane RoBaren moldaketa bat da (2. irudia).

Cochrane RoB



2.irudia: Cochrane RoB eta SYRCLE RoB arteko erlazioak erakusten dituen *Sankey plot*a. Ezkerreko nodoak Cochrane collaborationek analizatutako 7 domeinui dagozkie. Nodo bakoitzean erremintan dagokion item zenbakia adierazten da. Erdiko nodoak Cochrane RoBen egindako hautapen alborapenaren banaketa erakusten dute. Eskuineko nodoak SYRCLE RoBen 10 itemekin bat datoz.

2.irudian ikus daitekeenez, Cochrane RoB eta SYRCLE RoB erremintek ikerketa lan bateko alborapena neurtzeko aintzat hartzen dituzten item guztien artean 3 komunak dira: atrizio alborapena, txostenaren alborapena eta bestelako alborapenak. Batetik, animalietan egindako ikerkuntza izan ala ez, lan zientifikoetan, maiz, datu ez-osoak azaltzen dira, eta, beraz, datu horien kudeaketa nahitaezkoa da. Hori dela eta, lan mota horietan atrizio alborapena egoteko arriskua handia izaten da. Bestetik, edozein ikerlanetan txostenaren alborapena gerta daiteke baldin eta emaitzen azalpena ez bada behar bezain argia, osoa eta zehatza. Azkenik, alborapena ebaluatzeko erreminta guztiek aurreikusi ez diren

alborapenen presentzia aintzat hartzeko gaitasuna izan behar dute. Hori dela eta, bai Cochrane RoBak baita SYRCLE RoBak ere “bestelako alborapen” itema gaineratzen dute.

SYRCLEren gainerako 7 itemak, berriz, neurri batean zein bestean, zalantzan jar daitezke, batez ere benetako erabilgarritasunari dagokionez. Ildo horri jarraituz, animalia-esperimentazioaren esparruan barne baliotasuna mantentzeko gida ugari daude, hala nola, ARRIVE (*Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments*), PREPARE (*Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence*) edota HARP (*Harmonized Animal Research Reporting Principles*). Aldizkari askok artikulua argitaratzeko gida horiei atxikimendua eskatzen duten arren, beren inplementazioa oraindik eskasa da [27,28]. Hori guztia dela eta, zehatzagoak izateko, analisia animalia-esperimentazioa aurre-klinikoaren planifikazio, jarrera eta emaitzen azalpenaren kontsentsu orokorrarekin egingo da [29].

Animaliekin egindako esperimentazioan, hautapen alborapena bereziki kontuan hartu beharrekoa da oso ohikoa izaten baita, batez ere sexuen hautaketan. Gaur egun ere, saiakuntza aurre-klinikoak batez ere errekin egiten dira, nahiz eta hainbat ikerkuntzek erakutsi duten kasu gehienetan animalia ar eta emeen arteko parekotasuna ezin dela bermatu [30]. Hortaz, hautapen alborapenak ausazko sekuentzien sorkuntza eta esleipena egitera behartzen du, eta, era berean, sekuentziaren ezkutatzea bermatzea. Nabarmentzekoa bai sekuentziaren sorkuntza, bai sekuentziaren ezkutatzeak kontsentsu orokorrarekin bat egiten dutela, barne baliotasunerako gida gehienek bi puntuak bere horretan gaineratzen baitituzte. Alborapen mota horien garrantziaz jabetuta, SYRCLEk Cochrane RoBek jasotzen ez duen item berri bat definitzen du: 2. itema, hots, hautapen alborapenaren baitan, oinarri-lerroaren ezaugarriak azaltzearen beharra. Haien hitzetan, item horren helburua ez da alborapen arriskua neurtzea, baizik eta estandarizazioa lortzeko metodo gisa proposatzea. Dena den, SYRCLEk ez du zehazten oinarri-lerroaren baitan ze ezaugarri deskribatu behar diren. Gainera, bakarrik estandarizazio gida batzuk ikusten dutenez horrelako item baten beharra, puntu horren erabilgarritasuna zalantzan dago [24].

SYRCLE RoBaren laugarren itemak animalien ausazko ostatatzeari egiten dio erreferentzia. Gertaera ezaguna da ostatatzean sartzen diren aldaketa txikienek ere eragin handia izan dezaketela azken emaitzetan. Dena den, ausazko ostatatzea aztertzeko oso faktore konplexua da, eta ez dago argi faktore horiek nola eragiten dioten animalien ongizateari [31]. Edonola ere, SYRCLEren irizpideek berebiziko garrantzia ematen diote soilik ausazko ostatatzeari. Baina ostatatzeak, hots, animalien kaiolen kokapenak ez du hainbesterako garrantzia beste faktore guztiekin alderatuta [32,33]. Ondorioz, item hori osatu daiteke animaliak ostatatu diren inguruneari buruzko informazioa azaldu behar izatearekin.

Itsu bikoitzeko saiakuntzetan, pazienteek eta ikertzaileek ez dituzte ezagutzen talde esperimental bakoitzari esleitutako banakoak. Hori dela eta, itsu bikoitza ASKen kalitate marka da. Animaliekin egindako esperimentazioan, animaliek ez dutenez tratamenduekiko aurre iritzirik izaten, [34]. SYRCLEren moldaketan, itsu bikoitzak bi kolektiboren itsutzeari egiten dio erreferentzia; batetik, animalien zaindari eta ikertzaileei, eta, bestetik, emaitzen ebaluazioaz arduratzen direnei. Moldaketa hori oso aproposa da animalia ikerketetan aurretiko joera gehien duten taldeak baitira [32].

SYRCLEk definituta item berriekin jarraituz, nabarmentzekoa da ere 6. itema, hots, detekzio alborapenaren baitan, emaitzen ausazko ebaluazioaren beharra aldarrikatzen duena. Horrek animalien aukeraketa eskatzen du. Azken urteetan animalia esperimentazioaren etika hobetzeko lana ikaragarri handia izan da, eta, besteak beste, 3R bezalako inizatibak tarteko, esperimentaziorako erabiltzen diren animalia kopurua oso mugatua izaten da [35]. Horrek, bere horretan, animalien ausazko aukeraketa egitea zailtzen du. Beste kasu batzuetan, ausazkotasun horren beharra deuseztatzen da bere efektuak mesprezagarriak direlako edota, esperimentuaren diseinua dela eta, ausazkotasuna ezer egin gabe ematen delako [10]. Ondorioz, SYRCLEren 6. itemaren garrantzia edo baliagarritasuna ez da beste batzuen bezain argia. Lagin tamaina nahikoa duten ikerketan, adibidez, aintzat hartzeko kontua litzateke. Hala ere, ezin da zenbaki zehatz bat finkatu. Animalia-esperimentazioaren lagin tamaina egokia kalkulatzeko metodo desberdinak erabiltzen dira, eta batzuetan minimo eta maximo batzuk ezartzen dira ikusi nahi den efektuaren estimazioan oinarrituta. Gero, ikertzaileek tarte horretatik ahal duten zenbakia aukeratzen dute [36]. Zentzu horretan, maximoa aukeratzuz gero, esaterako, posiblea izango litzateke ausazko aukeraketa egokia egitea, baina horrek ez du zertan esan nahi etikoki bateragarria denik 3R bezalako inizatibekin [37].

Laburbilduz, gure aburuz, SYRCLEren 10 itemetatik 7 egokiak dira, baina 3k gogoeta sakonagoa eskatzen dute. Batetik, ausazko ostatatzea aintzat hartzen duen 4. itema arinki moldatu beharko litzateke. Aldiz, 2. eta 6. itemak, hurrenez hurren, oinarri-lerroaren ezaugarriak eta emaitzen ausazko ebaluazioa jasotzen dituztenak, zorrotz berraztertu beharko lirateke.

2.2. SYRCLE RoBaren balidazioa ausazko artikulua lagin batean

SYRCLE RoB erremintaren azken bertsioa 2013. urtean argitaratu zen arren, bere benetako erabilgarritasunari buruz ez da asko ikertu. Hain zuzen ere, hori da lan honen helburua: SYRCLE RoBek ikerlan zientifikoaren alborapena atzemateko duen gaitasuna neurtzea. Hori aztertzeko, animalia-esperimentazioa erabiltzen duten artikulua sorta bat erabili dugu. Lagin hori lortzeko, PubMed® datu basean egin genuen bilaketa. . Hala ere, PubMed-en aurki daitezkeen artikulua askok ez dituzte praktika etikoak jarraitzen, eta, beraz, “animalia” edo “animalia esperimentazioa” etiketak dituzten artikulua

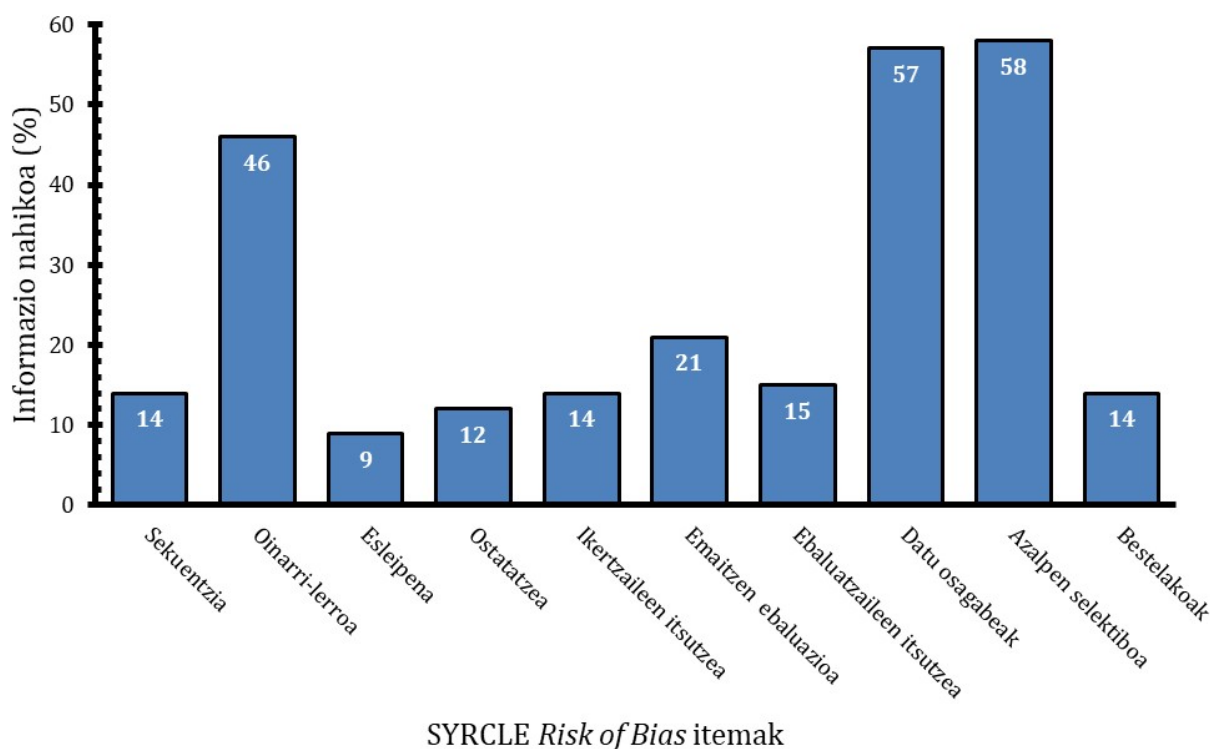
bilatuz gero, arrisku handia legoke lan asko gure bilaketatik kanpo geratzeko. Hori konpontzeko asmoz, Hooijmans eta kideek animalia esperimentazioarekin lotutako termino gehienak bateratzen dituen bilaketa iragazkia diseinatu zuten [38,39].

Iragazki horiez gain, beste hiru irizpide erabili genituen: (i) entsegu aurre-klinikoak aztertu nahi genituen, (ii) lanak ingelesez idatzita egon behar ziren eta (iii) artikulua sarrera askea izan behar zuten. Irizpide horiekin, PubMed datu-baseak 9.914 emaitza itzuli zizkigun (2022ko ekainaren 20an).

Gure lana garatzeko, lortutako artikulua kopurua handiegia zen. Hori dela eta, lehenik eta behin, gure helburua lortzeko gutxienez aztertu beharreko artikulua kopurua zenbatekoa izan behar zuen kalkulatu genuen. Horretarako, 9914 artikuluetatik zoriz 30 hautatu genituen. 30 artikulua horietatik 9k gure irizpideak betetzen ez zituztenez, hautatutako artikuluen % 70 inguruk gure irizpideak betetzen zituztela kalkulatu genuen. Gure lana egiteko 100 artikulua inguru erabiltzea erabaki genuenez, orotara 150 artikulua behatu behar izango genituela ondorioztatu genuen.

Hasiera batean, PubMed-ek emandako 9914 artikuluetatik 150 aukeratzeko, R hizkuntzan *sample* komandoarekin idatzitako *script* txiki bat erabili genuen, 1etik 9914raino ausazko 150 zenbaki atara zitzan.

Zoriz hautatutako 150 artikulua eskuz berrikusi ostean, 95ek gure irizpideak betetzen zituztela ondorioztatu genuen, eta horiekin hasi ginen lanean. Horrela, PROBATES erabili genuen lagineko artikulua bakoitzean SYRCLeren atal bakoitzari buruzko informazioa nahikoa zegoen ala ez zehazteko (3. irudia).



3. irudia: Barra grafikoan erakusten da PROBATES sistema erabilia ebaluatutako 95 artikuluren zein ehunekotan neur daitekeen SYRCLEren item bakoitzean deskribatutako alborapen mota.

3.irudian ikus daitekeen bezala, gure laginean PROBATES sistema aplikatu ostean, argi geratzen da 95 artikulua horietan SYRCLE RoBaren item gehienentzako ez dela informazioa nahikoa ematen. 10 item-etatik 7en inguruko informazio nahikoa artikuluen % 21ean baino gutxiagoan jasotzen da.

3. ONDORIOAK

Alborapen arriskua baloratzeko erremintak ezinbestekoak dira ikerketa emaitzen benetako baliagarritasuna neurtzeko. Izan ere, ez da zuhurra alborapen arrisku handiko artikuluen emaitzetatik ondorio fidagarriak lortzea. Zentzu horretan, Cochrane Collaborationek oinarritzko lana egin du bere tresnarekin gizakiengan egiten den ikerketan ematen diren ezusteen hautemate eta prebentzioari buruzko ezagutza zabaltzeko [13].

Halaber, SYRCLE erakundeak, pentsamolde bera jarraituz, animalia-esperimentazioaren esparruan alborapen arriskua neurtzeko erreminta garatu du. Animalia-esperimentazioa eremu oso zabala da, gizakietan egiten diren ASKak baino askoz zabalagoa, bere baitan esperimentazio modelo anitz baitaude [40], eta horrek erronka izugarria suposatzen du. Hala ere, horrek ez du esan nahi animalia-esperimentazioaren baitan dauden modelo desberdinek behar desberdinak dituztela zentzu horretan. Animalia-esperimentazio guztiak estandar zientifiko minimo batera iristeko betebeharra dauka eta, ondorioz, alborapen arriskua baloratzeko behar minimo bat ere badauka [41].

Cochrane Collaborationek eta SYRCLEk hurbilketa berdintsuak egiten dituztenez, erreminten arteko arteko konparaketa ezinbestekoa da SYRCLEren proposamenaren ahulguneak ikusteko. Ildo horri jarraituz, ondorioztatu dugu SYRCLEren moldapena ez dela guztiz aproposa animalia-esperimentazioan erabiltzeko. Gainera, PROBATES erabili ostean lortutako emaitzek aurretik egindako beste ikerketen antzeko datuak erakusten dute [42], gure balorazio sistema balidatzen duena.

Zentzu horretan, PROBATES bezalako azaleko sistemen beharra eta erabilgarritasuna ere agerian geratu da. Hain zuzen ere, azaleko sistema hori gakoa izan da SYRCLE RoBaren benetako erabilgarritasuna artikulua laginean aztertzeko era azkar eta fidagarrian.

SYRCLEk Cochrane RoBari egindako moldaketan ikus daiteke azaleko aldaketa batzuk ez direla nahikoak gaur egungo animalia-esperimentazioaren berezitasun guztiak aintzat hartzeko. Esaterako, askotan emaitzen ausazko ebaluazioa edota animalien ausazko ostatatzea ez da egiten ikerketa taldeen baliabide mugatuengatik; ez alborapena kontuan izan nahi ez dutelako [43].

Beste aldaketa batzuk, ordea, argi uzten dute SYRCLEren proposamenaren hondoan ideia oso bikainak eta landuak daudela. Itsu bikoitzaren moldaketa eta oinarri-lerroaren ezaugarriak eskatzea

berebiziko garrantzia du animalia-esperimentazioaren esparruan, nahiz eta momentuz ikerketa gehienek horrelako puntuen inguruko informazio nahikoa ez eskaini.

Datuak ikusita, ondorioa argia da: alborapen arriskurako erreminta berriak ezin dira zuzenean beste batzuetatik abiatuta moldatu. Erremintak funtzio bakarra betetzeko diseinatzen dira, eta, beraz, ezin da erreminta bera erabili zientziaren esparru desberdinak lantzeko, ez baitago berezitasun guztiak modu egokian azter ditzakeen erremintarik. Laburbilduz, lan handia eskatzen badu ere, arlo bakoitzerako erreminta zehatz bat beharko litzateke.

Dena den, erreminta egin aurretik, kontuan hartu behar da aztertu nahi den arloaren egoera. SYRCLEk behin baino gehiagotan nabarmentzen duen bezala, gaur egun animalia-esperimentazioan estandarizazioa falta da. Gainera, nahiz eta protokolo gidak egon, maiz, haien artean desadostasunak egoten dira, eta horrek estandarizaziorako bidea oztopatzen du [44]. Beraz, bistan da animalia-esperimentaziorako erremintaren garapenaren erronkari aurre egiteko lehenago eremuaren estandarizazioa bermatu behar dela.

Laburbilduz, animalia-esperimentazioa ez da gizakietan egindako esperimentazioa bezala tratatzen. Horren arrazoia azken hamarkadetan eztabaidatzen ari den zientziaren ikuspegi antropozentrista izan daiteke. Hala ere, zientziaren ikuspegi hori aldatzeko ahaleginak ez dira oraindik eraginkorrak izan, eta hori SYRCLEren tresnatik atera ditzakegun ondorioetan ikus daiteke. Tresna horrek atal batzuk findu baditzake ere, horrek ez luke aldatuko haren benetako erabilgarritasuna oso mugatuta dela.

Hala eta guztiz ere, gure azterlanen laginak ez du azken urteetako eszenatokiaren aldaketa aurreikusten, eta, beraz, puntu hori etorkizunean baloratu ahal izango litzateke animalien azterlanen norabidea zehazteko. Etorkizuneko azterlanek beste datu-base batzuetako bilaketa-fokua ere zabal lezakete, PubMed® eskaintzen duenaz harago. Hori guztia animalia esperimentazioaren paradigma aldaketa baten abiapuntua izan daiteke.

ESKER ONAK

Lan hau posiblea izan da medikuntza eta erizaintza fakultateko (UPV/EHU) Francisco Javier Ballesteros doktore eta irakasle titularrari esker, zeinak zuzendu du artikulua honetan oinarritzen den lana.

4. BIBLIOGRAFIA

- [1] ZABOR, E. C., KAIZER, A. M., HOBBS, B. P. 2020. <<Randomized Controlled Trials>>. *Chest*, **158**, S79–S87.

- [2] WANG, X., JI, X. 2020. <<Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies>>. *Chest* ,**158**, S12–S20.
- [3] LIM, C.-Y., IN, J. 2019. <<Randomization in clinical studies>>. *Korean Journal of Anesthesiology* ,**72**, 221–232.
- [4] HIGGINS, J. P. T., ALTMAN, D. G., GÖTZSCHE, P. C., JÜNI, P., MOHER, D., OXMAN, A. D., SAVOVIC, J., SCHULZ, K. F., WEEKS, L., STERNE, J. A. C., COCHRANE BIAS METHODS GROUP, COCHRANE STATISTICAL METHODS GROUP. 2011. <<The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials>>. *BMJ (Clinical research ed.)* ,**343**, d5928.
- [5] UMSCHIED, C. A., MARGOLIS, D. J., GROSSMAN, C. E. 2011. <<Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review>>. *Postgraduate Medicine* ,**123**, 194–204.
- [6] LIN, H., WERNER, K. M., INZLICHT, M. 2021. <<Promises and Perils of Experimentation: The Mutual-Internal-Validity Problem>>. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science* ,**16**, 854–863.
- [7] ANDRADE, C. 2018. <<Internal, External, and Ecological Validity in Research Design, Conduct, and Evaluation>>. *Indian Journal of Psychological Medicine* ,**40**, 498–499.
- [8] JADAD, A. R., MOORE, R. A., CARROLL, D., JENKINSON, C., REYNOLDS, D. J. M., GAVAGHAN, D. J., MCQUAY, H. J. 1996. <<Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?>>. *Controlled Clinical Trials* ,**17**, 1–12.
- [9] MARTIMBIANCO, A. L. C., SÁ, K. M. M., SANTOS, G. M., SANTOS, E. M., PACHECO, R. L., RIERA, R. n.d. <<Most Cochrane systematic reviews and protocols did not adhere to the Cochrane's risk of bias 2.0 tool>>. *Revista da Associação Médica Brasileira* ,**69**, 469–472.
- [10] KIANI, A. K., PHEBY, D., HENEHAN, G., BROWN, R., SIEVING, P., SYKORA, P., MARKS, R., FALSINI, B., CAPODICASA, N., MIERTUS, S., LORUSSO, L., DONDOSSOLA, D., TARTAGLIA, G. M., ERGOREN, M. C., DUNDAR, M., MICHELINI, S., MALACARNE, D., BONETTI, G., DAUTAJ, A., DONATO, K., MEDORI, M. C., BECCARI, T., SAMAJA, M., CONNELLY, S. T., MARTIN, D., MORRESI, A., BACU, A., HERBST, K. L., KAPUSTIN, M., STUPPIA, L., LUMER, L., FARRONATO, G., BERTELLI, M. 2022. <<Ethical considerations regarding animal experimentation>>. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* ,**63**, E255–E266.
- [11] MACLEOD, M. R., MCLEAN, A. L., KYRIAKOPOULOU, A., SERGHIOU, S., WILDE, A. DE, SHERRATT, N., HIRST, T., HEMBLADE, R., BAHOR, Z., NUNES-FONSECA, C., POTLURU, A., THOMSON, A., BAGINSKITAE, J., EGAN, K., VESTERINEN, H., CURRIE, G. L., CHURILOV, L., HOWELLS, D. W., SENA, E. S. 2015. <<Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement>>. *PLOS Biology* ,**13**, e1002273.
- [12] MOHER, D., JADAD, A. R., TUGWELL, P. 1996. <<Assessing the Quality of Randomized Controlled Trials: Current Issues and Future Directions>>. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* ,**12**, 195–208.
- [13] BARCOT, O., BORIC, M., DOSENOVIC, S., PULJAK, L. 2021. <<Assessing the risk of performance and detection bias in Cochrane reviews as a joint domain is less accurate compared to two separate domains>>. *BMC Medical Research Methodology* ,**21**, 149.
- [14] TRIPEPI, G., JAGER, K. J., DEKKER, F. W., ZOCCALI, C. 2010. <<Selection Bias and Information Bias in Clinical Research>>. *Nephron Clinical Practice* ,**115**, c94–c99.

- [15] MCCAMBRIDGE, J., SORHAINDO, A., QUIRK, A., NANCHAHAL, K. 2014. <<Patient preferences and performance bias in a weight loss trial with a usual care arm>>. *Patient Education and Counseling* ,**95**, 243–247.
- [16] SMAÏL-FAUGERON, V., FRON-CHABOUI, H., COURSON, F., DURIEUX, P. 2014. <<Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study>>. *BMC Medical Research Methodology* ,**14**, 64.
- [17] WIRTZ, H. S., CALIP, G. S., BUIST, D. S. M., GRALOW, J. R., BARLOW, W. E., GRAY, S., BOUDREAU, D. M. 2017. <<Evidence for Detection Bias by Medication Use in a Cohort Study of Breast Cancer Survivors>>. *American Journal of Epidemiology* ,**185**, 661–672.
- [18] HEWITT, C. E., KUMARAVEL, B., DUMVILLE, J. C., TORGERSON, D. J., TRIAL ATTRITION STUDY GROUP. 2010. <<Assessing the impact of attrition in randomized controlled trials>>. *Journal of Clinical Epidemiology* ,**63**, 1264–1270.
- [19] SCHULZ, K. F., GRIMES, D. A. 2002. <<Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward>>. *Lancet (London, England)* ,**359**, 781–785.
- [20] GREEN, S., HIGGINS, J. P., ALDERSON, P., CLARKE, M., MULROW, C. D., OXMAN, A. D. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons, Ltd 2008, pp. 1–9.
- [21] MCGAURAN, N., WIESELER, B., KREIS, J., SCHÜLER, Y.-B., KÖLSCH, H., KAISER, T. 2010. <<Reporting bias in medical research - a narrative review>>. *Trials* ,**11**, 37.
- [22] CAVAGNARO, J., SILVA LIMA, B. 2015. <<Regulatory acceptance of animal models of disease to support clinical trials of medicines and advanced therapy medicinal products>>. *European Journal of Pharmacology* ,**759**, 51–62.
- [23] VAN DER WERP, H. B., HOWELLS, D. W., SENA, E. S., PORRITT, M. J., REWELL, S., O'COLLINS, V., MACLEOD, M. R. 2010. <<Can animal models of disease reliably inform human studies?>>. *PLoS medicine* ,**7**, e1000245.
- [24] HOOIJMANS, C. R., ROVERS, M. M., DE VRIES, R. B., LEENAARS, M., RITSKES-HOITINGA, M., LANGENDAM, M. W. 2014. <<SYRCLE's risk of bias tool for animal studies>>. *BMC Medical Research Methodology* ,**14**, 43.
- [25] LOSILLA, J.-M., OLIVERAS, I., MARIN-GARCIA, J. A., VIVES, J. 2018. <<Three risk of bias tools lead to opposite conclusions in observational research synthesis>>. *Journal of Clinical Epidemiology* ,**101**, 61–72.
- [26] TSAFNAT, G., GLASZIOU, P., CHOONG, M. K., DUNN, A., GALGANI, F., COIERA, E. 2014. <<Systematic review automation technologies>>. *Systematic Reviews* ,**3**, 74.
- [27] SERT, N. P. DU, HURST, V., AHLUWALIA, A., ALAM, S., AVEY, M. T., BAKER, M., BROWNE, W. J., CLARK, A., CUTHILL, I. C., DIRNAGL, U., EMERSON, M., GARNER, P., HOLGATE, S. T., HOWELLS, D. W., KARP, N. A., LAZIC, S. E., LIDSTER, K., MACCALLUM, C. J., MACLEOD, M., PEARL, E. J., PETERSEN, O. H., RAWLE, F., REYNOLDS, P., ROONEY, K., SENA, E. S., SILBERBERG, S. D., STECKLER, T., WÜRBEL, H. 2020. <<The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research>>. *PLOS Biology* ,**18**, e3000410.
- [28] FERREIRA, G. S., VEENING-GRIFFIOEN, D. H., BOON, W. P. C., MOORS, E. H. M., VAN MEER, P. J. K. 2020. <<Levelling the Translational Gap for Animal to Human Efficacy Data>>. *Animals: an open access journal from MDPI* ,**10**, 1199.

- [29] VOLLERT, J., SCHENKER, E., MACLEOD, M., BESPALOV, A., WUERBEL, H., MICHEL, M., DIRNAGL, U., POTSCHKA, H., WALDRON, A.-M., WEVER, K., STECKLER, T., VAN DE CASTEELE, T., ALTEVOGT, B., SIL, A., RICE, A. S. C., THE EQIPD WP3 STUDY GROUP MEMBERS, VOLLERT, J., SCHENKER, E., MACLEOD, M., CLARK, J., SENA, E., BESPALOV, A., BOULANGER, B., RIEDEL, G., PLATT, B., SIL, A., KAS, M. J., WUERBEL, H., VOELKL, B., MICHEL, M. C., JUCKER, M., WEGENAST-BRAUN, B. M., DIRNAGL, U., BERNARD, R., HEIDEN, E., POTSCHKA, H., LOOS, M., WEVER, K. E., RITSKES-HOITINGA, M., CASTEELE, T. V. D., STECKLER, T., DRINKENBURG, P., PITA ALMENAR, J. D., GALLACHER, D., LINDE, H. V. D., GILIS, A., TEUNS, G., WICKE, K., GROTE, S., SOMMER, B., NICHOLSON, J., JANHUNEN, S., VIRTANEN, S., ALTEVOGT, B., CHENG, K., RAMBOZ, S., LEAHY, E., LEFEVRE, I. A., DUCREY, F., GUILLEN, J., VERGARA, P., WALDRON, A.-M., SEIFFERT, I., RICE, A. S. C. 2020. <<Systematic review of guidelines for internal validity in the design, conduct and analysis of preclinical biomedical experiments involving laboratory animals>>. *BMJ Open Science* ,**44**, DOI: 10.1136/bmjos-2019-100046.
- [30] PARIKH, M. 2015. <<Subject selection bias in animal studies>>. *Current Science* ,**109**, 678–679.
- [31] GONDER, J. C., LABER, K. 2007. <<A Renewed Look at Laboratory Rodent Housing and Management>>. *ILAR Journal* ,**48**, 29–36.
- [32] BEBARTA, V., LUYTEN, D., HEARD, K. 2003. <<Emergency Medicine Animal Research: Does Use of Randomization and Blinding Affect the Results?>>. *Academic Emergency Medicine* ,**10**, 684–687.
- [33] NEVALAINEN, T. 2011, pp. 343–368.
- [34] McMILLAN, F. D. 1999. <<The placebo effect in animals>>. *Journal of the American Veterinary Medical Association* ,**215**, 992–999.
- [35] EGGEL, M., WÜRBEL, H. 2021. <<Internal consistency and compatibility of the 3Rs and 3Vs principles for project evaluation of animal research>>. *Laboratory Animals* ,**55**, 233–243.
- [36] ARIFIN, W. N., ZAHIRUDDIN, W. M. 2017. <<Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach>>. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS* ,**24**, 101–105.
- [37] SNEDDON, L. U., HALSEY, L. G., BURY, N. R. 2017. <<Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology>>. *The Journal of Experimental Biology* ,**220**, 3007–3016.
- [38] HOOIJMANS, C. R., TILLEMA, A., LEENAARS, M., RITSKES-HOITINGA, M. 2010. <<Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed>>. *Laboratory Animals* ,**44**, 170–175.
- [39] LEENAARS, M., HOOIJMANS, C. R., VAN VEGGEL, N., TER RIET, G., LEEFLANG, M., HOOFT, L., VAN DER WILT, G. J., TILLEMA, A., RITSKES-HOITINGA, M. 2012. <<A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies>>. *Laboratory Animals* ,**46**, 24–31.
- [40] OSBORNE, N., AVEY, M. T., ANESTIDOU, L., RITSKES-HOITINGA, M., GRIFFIN, G. 2018. <<Improving animal research reporting standards: HARRP, the first step of a unified

- approach by ICLAS to improve animal research reporting standards worldwide>>. *EMBO reports* ,**19**, e46069.
- [41] NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) INSTITUTE FOR LABORATORY ANIMAL RESEARCH. 2011. *Guidance for the Description of Animal Research in Scientific Publications*. National Academies Press (US), Washington (DC).
- [42]. 2021. <<Most animal research studies may not avoid key biases>>, DOI: 10.1126/science.aad4706.
- [43] CAIT, J., CAIT, A., SCOTT, R. W., WINDER, C. B., MASON, G. J. 2022. <<Conventional laboratory housing increases morbidity and mortality in research rodents: results of a meta-analysis>>. *BMC Biology* ,**20**, 15.
- [44] SMITH, A. J., CLUTTON, R. E., LILLEY, E., HANSEN, K. E. A., BRATTELID, T. 2018. <<PREPARE: guidelines for planning animal research and testing>>. *Laboratory Animals* ,**52**, 135–141.