

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 gorentzat hartu izan dira. Hala ere, diseinuan, jokaeran, analisisan edota emaitzak argitaratzeko orduan egiten diren hutsegiteek interbentzioaren benetako eraginaren estimazio okerra lortzera bultzatzen gaitzake. Horri alborapena deritzo. Alborapena neurtzeko asmoz, hainbat tresna garatu izan dira urteetan zehar, hala nola Jadaden eskala eta egiaztapen-zerrendak. 2005. urtean, Cochrane Collaboration erakundeak, baliabide hauen paradigma aldatzeko asmoz, Cochrane RoB («*Risk of Bias*») tresna argitaratu zuen. Hala ere, Cochrane Collaboration erakundearen tresna 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 RoB-aren moldaketa proposatu zuen 2013. urtean animalia-esperimentazioaren esparruan erabilgarria bihurtzeko asmoz. Lan honetan, SYRCLEren moldaketaren erabilgarritasunaren analisia egin da PubMed datu basetik erauzitako artikuluko lagin batetik abiatuta. Era berean, edozein alborapen-arrisku baloratzan duten erremintak baliagarritasuna neurtzeko tresna aurkeztzen dugu hemen, PROBATES izendatuta.

GAKO-HITZAK: 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.*

* **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 (2026). «Animalia-esperimentazioaren alborapen-arriskua: SYRCLE RoB nahikoa al da?», *Ekaia*, 49, 2026, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27379>

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

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



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende 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 klinikoei diseinu mota desberdinak izan ditzaketen arren, guztiek helburu bera dute: biztanleria jakin baten inguruan lortutako emaitzei buruzko datu objektiboak lortzea [1].

Ikerketa klinikoa bi motatakoak izan daitezke. Alde batetik, behaketa-ikerketak daude, non gertaeren behaketa eta erregistro zehatza egiten den, haien berezko bilakaeran esku hartu gabe. Aldiz, saio klinikoetan parte-hartzaileei askotariko interbentzioak esleitzen zaizkie, egindako ikerketaplanaren 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 interbentzionaldeen arteko desberdintasunak murrizten dituzte. Horrela, ikerketa gaia-reakin, esaterako, indibiduoei emandako tratamenduarekin erlazionatuta ez dauden faktoreen efektua baztertzea lortzen da [3].

Hala ere, edozein motatako esperimendazio-saioa gauzatzean interferentziak gerta daitezke, eta horrek ondorio desagokiak ateratzera bultzatzen gaitzake. Esate baterako, saio kliniko baten diseinuan, jokaeran, analisian edota emaitzak azaltzerakoan hutsegiteak egon daitezke, eta, ondorioz, ikerketa-gaiaren benetako eraginaren estimazio okerra lortzera eramaten gaitzake. Estimazio oker hori behearanzkoa edo goranzkoa izan daiteke, eta 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 ikerketatan, nahiz eta alborapen kognitiboa dagoela jakin, ezinezkoa da duen magnitude zehatza neurtzea. Hori dela eta, oro har, berrikuspen sistematikoek irizpide oso zorrotzak betetzen dituzten 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-balioetasuna. Barne-balioetasunak prozesu esperimendal baten ondorioz ateratzen diren emaitzen fidagarritasunari egiten dio erreferentzia. Aldiz, kanpo-balioetasunak emaitza horiek

beste eremuetara zein gradutan estrapolatu daitezken neurtzen du [6]. Hor-taz, kanpo-baliotasuna definitzeko, lehenik eta behin ezinbestekoa da bar-ne-baliotasuna zehaztea. Hala, interbentzio-prozesuan gertatutako usteka-beek ikerketa-lan batetik lortzen diren ondorioak estrapolatzeko gaitasuna murrizten dute [7].

Barne-baliotasuna ikertzeak alborapen-maila estimatzea ahalbidetzen du, baina inoiz ez zehatz-mehatz neurtzea. Noski, balioztapen hori ez da perfektua izaten. Balio-iritzietan oinarritutako metodoa da; beraz, ikus-katzailearen arabera alda daiteke. Gainera, ikuskatzaile batek berak ere denboran zehar balioztapena alda dezake; izan ere, datuen analisi-plana, adibidez, alborapen-arriskua murrizteko eralda daiteke. Ostera, maiz, albo-rapen-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, au-sazko saioen barne-baliotasuna estimatzeko tresna anitz garatu dira urtee-tan zehar. Tresna horien artean egiaztapen zerrendak daude, hots, balora-zioa zenbakirik gabe ematen dutenak. Era berean, eskala motako tresnak ere badaude. Esaterako, Jadad-en eskalak, emaitza puntuazio bidez ematen dutenak [8].

Gaur egun, ordea, bi tresna mota horiek ez dira asko erabiltzen. ASKetan barne-baliotasuna neurtzeko gehien erabiltzen den erremintetako bat Cochrane RoB («*Risk of Bias*») da, 2005. urtean Cochrane Collabo-ration-ek garatutakoa. Cochrane RoB-ak 6 alborapen-domeinu lantzen ditu (1. taula). Horietako bakoitzaren balorazioa banaka egiten da, eta ho-nako emaitzak lor daitezke: «arrisku altua», «arrisku zaltantzagarria» edo «arrisku baxua» [4]. 2018. urtean, Cochrane RoB 2.0 bertsio egunera-tua kaleratu zen, balioztapenaren analisisa maila globalean egiten duena. Gainera, 2.0 bertsioak jatorrizkoak ez zuen «seinalizazio-galderen» atala du, domeinu bakoitzaren arriskua ondorioztatzea ahalbidetzen duena. Dena den, duen egitura dela eta, erabiltzeko konplexuagoa da Cochrane RoB 2.0 [9].

Cochrane RoB ASKetarako tresna erabiliena izan arren, ASKak ez dira gaur egun egiten den esperimentazio mota bakarra. Zentzu horre-tan, Cochrane RoB-a soilik gizakiekin egindako ikerkuntzan aplika dai-teke; ez dago animalia-esperimentazioaren alborapenak neurtzeko di-seinatuta, nahiz eta antzinatek erabiltzen den esperimentazio-metodo baliagarria izan. Gaur egun ere, Fisiologia eta Medikuntza Nobel Sarien % 90 inguru animalia-esperimentazioan oinarritutako aurkikuntzak izan dira [10].

Agertoki horretan, berebiziko garrantzia du animalia-esperimentazioa-ren alborapena neurtzeak. 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, nabarmena da alborapen-arriskua neurtzeko baliabide baten premia. Hain zuzen ere, SYRCLE erakundeak erantzun bat eman dio behar horri, Cochrane RoB-aren diseinuan oinarrituta animalia-esperimentaziora egokitutako tresna bat garatuz.

Hala eta guztiz ere, gaur egun, ez dago argi SYRCLEk egindako moldapenaren erabilgarritasuna. Zehazki, hori da lan honetan aztertuko dena. Laburki, argitaratutako artikuluko 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. Zerrendek artikuluaaren kalitatea kualitatiboki estimatzen dute. Aldiz, eskaletan item bakoitzari zenbakizko balio numeriko bat esleitzen zaio, eta artikuluaaren kalitatea item guztien balioak batuz kalkulatu da [12].

Metodo horiek ez dute alborapena askatasun osoz egitea ahalbidetzen, eta, ondorioz, ikuskatzaileak tresna horien irizpideei atxiki behar zaizkie. Horrela, 2005. urtean baliabide berria garatzen hasi zen Cochrane Collaboration erakundea. Horretarako, 16 estatistikari, epidemiologo eta berrikuspen-autore elkartu zituen, tresna bat gara zezaten eskala numerikoak eta zerrendak erabili gabe eta alborapen-arriskua neurtzeko paradigma berria aintzat hartuz [4].

Bilera horri esker, 2008. urtean argitaratu zen tresnaren lehenengo bertsioa. Ordutik, Cochrane-ren tresnak 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 [13]. Cochrane RoB-aren 2011ko argitalpen horren atalak 1. taulan laburbiltzen dira [4].

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

Alborapenaren domeinua	Alborapen-domeinuaren deskribapena	Ebaluazioa egiteko informazio gehigarria
Hautatze-alborapena	Ikerketan parte hartuko duten norbanakoak aukeratzean 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 zer metodoren bidez ezkutatu den sekuentzia horren esleipena, inskripzio-fasean esleipena ezin izan dela aurreikusi zehazteko.
Errendimendu-alborapena	Saiakuntzaren jokabideari egiten dio erreferentzia. Jokabide horiek 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 gertatzen 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 pazienteek 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 alborapena eragin dezakete emaitzetan, baina ez da nahitaezkoa [18]. Oro har, onartzen da <% 5eko uzte-mailak oso alborapen txikia eragiten duela. Uzteak % 20tik gora dituzten kasuetan, aldiz, zalantzazkoa izan daiteke azterlanaren baliozkotasuna [19].
Txostenaren alborapena	Cochrane Collaborationen arabera, alborapen hori aurkikuntza zientifikoen 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. Mota honetan 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 haren deskripzioa egin aurretik.

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

Item	Alborapen mota	Alborapen-domeinua	Alborapen-domeinuaren deskribapena
1	Hautapen-alborapena	Sekuentziaren sorkuntza	Ausazko sekuentzia bat sortzeko, behar besteko xehetasunez deskribatu eta aplikatu behar dira metodoak, 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 ala ez zehazteko.
3		Esleipenaren ezkatutzea	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	Emaitzen ausazko ebaluazioa	Emaitzak lortzeko animaliak ausaz nola aukeratu diren 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	Emaitza-datu osatugabea	Emaitzetan 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 azterketa-talde bakoitzean, zer arrazoi izan diren atrizioa egiteko edo lortutako datuen analisietan baztertzeak.
9	Txostenaren alborapena	Emaitzen 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.

1.2. Syrcle Rob

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

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

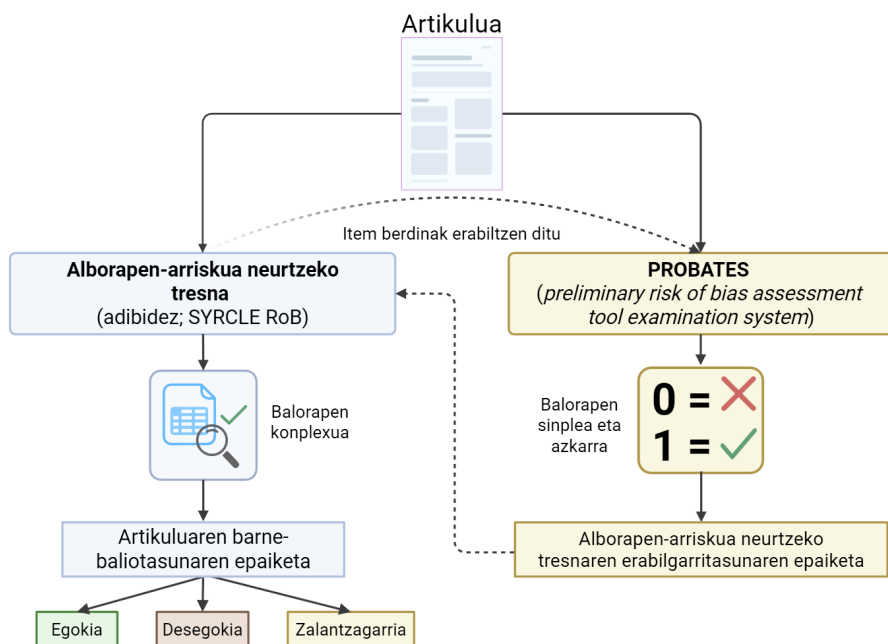
1.3. Probates

Zenbait baliabide daude ikerketa batean egon litekeen alborapena estimatzeko; besteak beste, arestian aipatutako Cochrane RoB eta SYRCLE RoB. Biak antzekoak izan arren, tresna bakoitza irizpide jakin batzuetan oinarritzen da alborapen-arriskua kalkulatzeko. Ondorioz, estimatutako alborapenaren magnitudea neurtzeko baliabide diferenteak erabilita, emaitzak ezberdinak izan daitezke [25]. Hori dela eta, ez da nolanahiko erabakia artikulua bat ebaluatzeko erabiliko den tresna aukeratzea.

Gure kasuan, ez da bideragarria aukeratutako artikulua sorta SYRCLE RoB bezalako tresna bat erabiliz ebaluatzea, lan gehiegi eskatuko lukeelako. Hori aurreikusita, alborapen-arriskua neurtzeko tresnak 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 tresnari 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 RoB-ak neurtutako alborapen-arriskua fidagarria den edo ez jakin dezakegu. Horretarako, zoriz hautatutako 95 artikulua zientifiko erabili ditugu.

PROBATES bahetze dikotomikoan oinarritzen den metodoa da. Tresnaren atal batean dagoen informazioa alborapen-item baten epaiketa sen-

doa egiteko informazio nahikoa bada, atal horri leko balioa esleituiko zaio PROBATES erabiliz. 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.



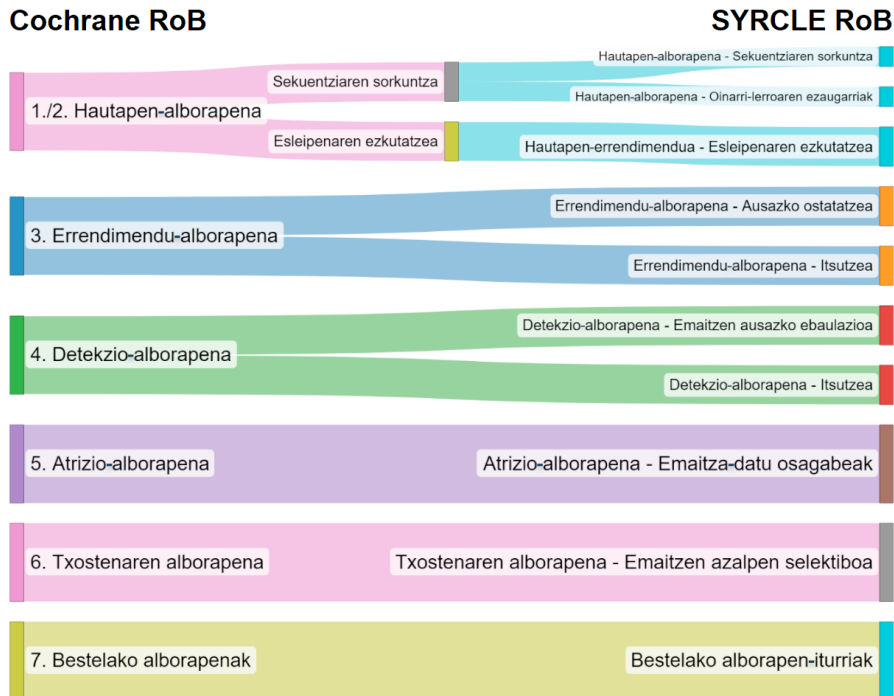
1. irudia. PROBATES erabileraren eskema orokorra. PROBATESek alborapen-arriskua neurtzeko beste tresna baten itemak erabiltzen ditu artikuluaren azaleko balorapen azkarra lortzeko. Balorapen horrekin alborapen-arriskua neurtzeko tresnari buruzko informazioa lor dezakegu haren erabilgarritasunaren epaiketa egiteko.

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

2. EMAITZAK

2.1. Cochrane RoB vs SYRCLE RoB animalia-esperimentazioan

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



2. irudia. Cochrane RoB eta SYRCLE RoB arteko erlazioak erakusten dituen *Sankey plot*. Ezkerreko nodoak Cochrane collaborationek analizatutako 7 domeinuen dagozkie. Nodo bakoitzean trenan dagokion item zenbakia adierazten da. Erdiko nodoek Cochrane RoB-ean egindako hautapen-alborapenaren banaketa erakusten dute. Eskuineko nodoak SYRCLE RoB-aren 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 komunak dira 3: atrizio-alborapena, txostenaren alborapena eta bestelako alborapenak. Batetik, animalietan egindako ikerkuntza izan ala ez, lan zientifikoetan, maiz, datu ez-osoak azaltzen dira, eta, beraz, nahitaezkoa da datu horien kudeaketa. Hori dela eta, lan mota horietan handia izaten da atrizio-alborapena egoteko arriskua. Bestetik, edo-

zein ikerlanetan txostenaren alborapena gerta daiteke baldin eta emaitzen azalpena ez bada behar bezain argia, osoa eta zehatza. Azkenik, alborapena ebaluatzeko tresna guztiek gaitasuna izan behar dute aurreikusi ez diren alborapenen presentzia aintzat hartzeko. Hori dela eta, bai Cochrane RoB-ak baita SYRCLE RoB-ak ere «bestelako alborapen» itema gaineratzen dute.

SYRCLEren gainerako 7 itemak, berriz, zalantzan jar daitezke neurri batean zein bestean, batez ere benetako erabilgarritasunari dagokionez. Ildo horri jarraituz, animalia-esperimentazioaren esparruan gida ugari daude barne-baliotasuna mantentzeko, 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 atxikitzea eskatzen duten arren, eskasa da oraindik beren inplementazioa [27,28]. Hori guztia dela eta, zehatzagoak izateko, analisisia egingo da animalia-esperimentazioa aurre-klinikoaren planifikazio, jarrera eta emaitzen azalpenaren kontsentsu orokorretik abiatuz [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 arrekin egiten dira, nahiz eta hainbat ikerkuntzak erakutsi duten kasu gehienetan ezin dela bermatu animalia ar eta emeen arteko parekotasuna [30]. Hortaz, hautapen-alborapenak ausazko sekuentzien sorkuntza eta esleipena egitea behartzen du, eta, era berean, sekuentziaren ezkutatzea bermatzea behartzen du. Nabarmenezkoa da, bai sekuentziaren sorkuntzak, bai sekuentziaren ezkutatzeak, kontsentsu orokorrek bat egiten dutela, barne-baliotasunerako gida gehienek bi puntuak bere horretan gaineratzen baitituzte. Alborapen mota horien garrantziaz jabetuta, SYRCLEk Cochrane RoB-ak 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 zer ezaugarri deskribatu behar diren. Gainera, bakarrik estandarizazio-gida batzuk ikusten dutenez horrelako item baten beharra, zalantzan dago puntu horren erabilgarritasuna [24].

SYRCLE RoB-aren laugarren itemak animalien ausazko ostatatzeari egiten dio erreferentzia. Gertaera ezaguna da ostatatzean sartzen diren aldaketa txikienez ere eragin handia izan dezaketela azken emaitzetan. Dena den, ausazko ostatatzea oso faktore konplexua da aztertzeko, eta ez dago argi faktore horiek nola eragiten dioten animalien ongizateari [31]. Edo-nola 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 osa 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 [34]. SYRCLEren moldaketan, itsu bikoitzak bi kolektiboren itsutzeari egiten dio erreferentzia; bate-tik, 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 definitutako item berriekin jarraituz, nabarmentzekoa da, era berean, 6. itema, hots, detekzio-alborapenaren baitan, emaitzen ausazko ebaluazioaren beharra aldarrikatzen duena. Horrek animalien aukeraketa eskatzen du. Azken urteetan ikaragarri handia izan da animalia-esperimentazioaren etika hobetzeko lana, eta, besteak beste, 3R bezalako ekimenak tarteko, oso mugatua izaten da esperimentaziorako erabiltzen den animalia kopurua [35]. Horrek, bere horretan, animalien ausazko aukeraketa egitea zailtzen du. Beste kasu batzuetan, ausazkotasun horren beharra deuseztatzen da haren efektuak mesprezagarriak direlako edota, esperimentuaren diseinua dela eta, ausazkotasuna ezer egin gabe gertatzen 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 zenbait metodo erabiltzen dira, eta batzuetan minimo eta maximo batzuk ezartzen dira ikusi nahi den efektuaren estimazioan oinarrituta. Gero, ikertzaileek ahal duten zenbakia aukeratzen dute tarte horretatik [36]. Zentzu horretan, maximoa aukeratuz gero, esaterako, posiblea izango litzateke ausazko aukeraketa egokia egitea, baina horrek ez du zertan esan nahi etikoki bateragarria denik 3R bezalako ekimenekin [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 RoB-aren balidazioa ausazko artikulua-lagin batean

SYRCLE RoB tresnaren azken bertsioa 2013. urtean argitaratu zen arren, ez da asko ikertu haren benetako erabilgarritasunari buruz. Hain zu-

zen ere, hori da lan honen helburua: SYRCLE RoB-ak ikerlan zientifikoan alborapena antzemateko duen gaitasuna neurtzea. Hori aztertzeko, animalia-esperimentazioa erabiltzen duten artikuluen 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].

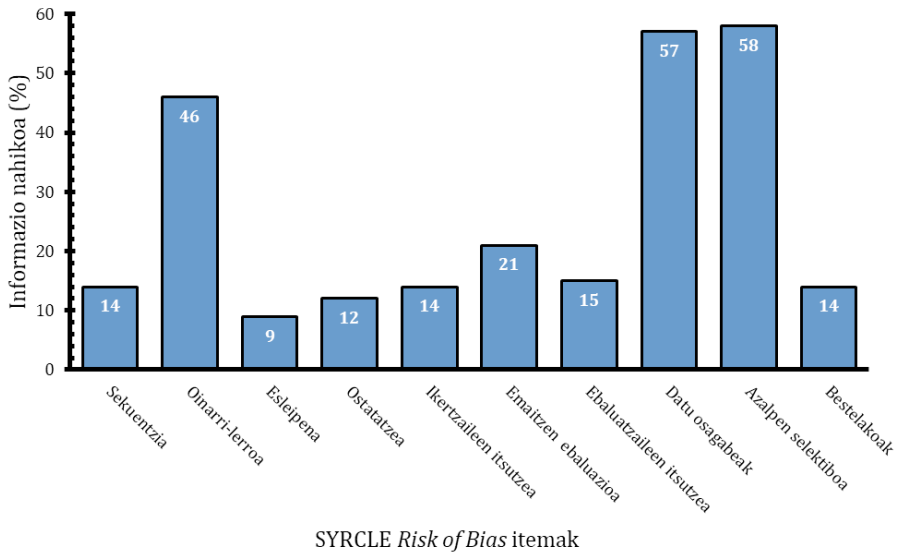
Iragazki horiez gain, beste hiru irizpide erabili genituen: (i) entsegu aurre-klinikoak aztertu nahi genituen, (ii) lanak ingelesez idatzita egon behar ziren eta (iii) artikulua sarrera askea izan behar zuten. Irizpide horiekin, PubMed datu-baseak 9.914 emaitza itzuli zizkigun (2022ko ekainaren 20an).

Gure lana garatzeko handiegia zen artikulua kopuru hori. Hori dela eta, lehenik eta behin, gure helburua lortzeko gutxienez aztertu beharreko artikulua kopuruak zenbatekoa izan behar zuen kalkulatu genuen. Horretarako, 9.914 artikuluetatik 30 hautatu genituen zoriz. 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 aztertu behar izango genituela ondorioztatu genuen.

Hasiera batean, PubMed-ek emandako 9.914 artikuluetatik 150 aukeratzeko, R hizkuntzan *sample* komandoarekin idatzitako *script* txiki bat erabili genuen, 1etik 9.914raino ausazko 150 zenbaki atera 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 informazio nahikoa zegoen ala ez zehazteko (3. irudia).

3. irudian ikus daitezkeen bezala, gure laginean PROBATES sistema aplikatu ostean, argi geratzen da 95 artikulua horietan ez dela informazio nahikoa ematen SYRCLE RoB-aren item gehienetarako. Artikuluen % 21 baino gutxiagoan jasotzen da 10 item-etatik 7ren inguruko informazio nahikoa.



3. irudia. Barra grafikoan erakusten da PROBATES sistema erabilia ebaluatutako 95 artikulutatik ehuneko zenbatean neur daitekeen SYRCLEren item bakoitzean deskribatutako alborapen mota.

3. ONDORIOAK

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

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

Cochrane Collaborationek eta SYRCLEk hurbilketa berdintsuak egiten dituztenez, ezinbestekoa da erreminten arteko konparaketa egitea

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 dituzte [42], gure balorazio-sistema balidatzen duen emaitza, alegia.

Zentzu horretan, agerian geratu da PROBATES bezalako azaleko sistemen beharra eta erabilgarritasuna ere. Hain zuzen ere, azaleko sistema hori gakoa izan da SYRCLE RoB-aren benetako erabilgarritasuna artikulu-laginan aztertzeko era azkar eta fidagarrian.

SYRCLEk Cochrane RoB-ari 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 edo alborapena kontuan izan nahi ez dutelako [43].

Beste aldaketa batzuek, ordea, argi uzten dute SYRCLEren proposamenaren oinarrian ideia oso bikainak eta landuak daudela. Itsu bikoitzaren moldaketa eta oinarri-lerroaren ezaugarriak eskatzeak berebiziko garrantzia du animalia-esperimentazioaren esparruan, nahiz eta oraingoz ikerketa gehienek horrelako puntuen inguruko informazio nahikoa ez eskaini.

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

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

Laburbilduz, animalia-esperimentazioa ez da gizakietan egindako esperimentazioa bezala tratatzen. Horren arrazoia azken hamarkadetan eztabaibatzen 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 aldaketa haren benetako erabilgarritasuna oso mugatuta izatea.

Hala eta guztiz ere, gure azterlanen laginak ez du azken urteetako agertokiaren 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® datu-baseak 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 duen artikulua honek oinarri duen lana.

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., SERGHIU, 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 WORP, 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., POTSCSKA, 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., POTSCSKA, 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-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.