



Hayvan Deneyleri: *In Vivo* Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu-Derleme

Cemil Çolak¹, Hakan Parlakpınar²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya

Başvuru Tarihi: 20.01.2012
Kabul Tarihi: 21.02.2012



DOI: 10.7247/jiumf.19.2.14

Hayvan deneylerine yönelik araştırmaların sonuçlarını etkin olarak değerlendirebilmek için araştırmacıların çalışmanın tasarım, yöntem, analiz ve yorumu hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Bu, yayımlanan araştırma standartları veya kılavuzları ile sağlanabilir. Hayvan deneyleri araştırmalarının kalitesini ve şeffaflığını artırmak amacıyla ARRIVE kılavuzu (Hayvan Deneyleri: *In Vivo* Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu) 2010 yılında "The British Journal of Pharmacology" dergisinde yayımlanmıştır. Bu çalışmada ARRIVE kılavuzu ile ilgili çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ARRIVE Kılavuzu; Hayvan Deneyleri; Kontrol Listesi.

Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments: ARRIVE Guidelines-Review

The researchers need to be aware of the design, methodology, analysis and interpretation of the studies to assess effectively the results of animal experiments. This can be achieved with the published research standards or guidelines. ARRIVE guidelines (Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments) have been published to improve the quality and transparency of studies of animal experiments in the British Journal of Pharmacology in 2010. This study was carried out to review the studies related to ARRIVE guidelines.

Key Words: ARRIVE Guidelines; Animal Experiments; Checklist.

Giriş

Son yıllarda pek çok araştırmacı ve bilimsel dergilerin, bir araştırma makalesinde hangi bilgilerin yer alması gerektiğine yönelik kılavuz ve standartlardan sıklıkla yararlandıkları bilinmektedir. CONSORT (*The Consolidated Standards of Reporting Trials*) bildirim, rastgele kontrollü klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen ilk kılavuzlardan biridir. 1996 yılında yayımlanmasından bu yana, uluslararası saygın dergiler tarafından giderek artan sayıda "Yazarlara Talimatlar"ın bir parçası olarak CONSORT kılavuzuna uygunluk aranmakta ya da kullanımı önerilmektedir.^{1,2} Bu kapsamda CONSORT'un, araştırmaların bildirimine yönelik kalite ve şeffaflığı artırdığı ortaya çıkmaktadır. CONSORT'tan sonra değişik kılavuzlar da geliştirilmiştir.^{3,4} Gözlemsel çalışmalar için STROBE

(*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)^{5,6}, tamı değerli çalışmalar için STARD (*Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy*)^{7,8}, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)^{9,10} ve gözlemsel araştırmaların meta-analizi için MOOSE (*Proposal for Reporting Meta Analyses of Observational Studies in Epidemiology*)¹¹ gibi birçok kılavuz farklı alanlarda kullanılmaktadır.

Hayvan deneyleri araştırmalarına yönelik yapılan bir incelemede, değerlendirilen 271 çalışmanın %4'ünde çalışmanın Bulgular ya da Yöntem bölümlerinin herhangi bir yerinde kullanılan hayvanların sayısının belirtilmediği tespit edilmiştir. Oysa deneysel bulguların biyolojik ve istatistik önemliliğinin değerlendirilebilmesi, verilerin tekrar analiz edilebilmesi ve gerektiğinde deneysel yöntemlerinin tekrarlanabilmesi için kullanılan hayvan sayılarının bildirimi oldukça önemlidir. Bu ve benzeri detayların bildirimde artırılması, her hayvan ve deneyden alınabilecek bilgiyi en üst düzeye çıkarabileceğinden araştırmacının raporlama kalitesini

İletişim Adresi: Dr. Cemil ÇOLAK
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, 44280, MALATYA
Tel: +90 422 341 06 60/1287, Faks: +90 422 341 00 36
0 505 887 04 98 e-mail: cemilcolak@yahoo.com

iyileştirmekle birlikte, gereksiz hayvan ve deneysel işlemlerin kullanımını da önleyebilecektir.^{1,2}

Bu çalışmada, yukarıda bahsedilen sorunları çözebilmek, hayvan deneyleri araştırmalarının bildirimini ve kalitesini artırmak için geliştirilen ARRIVE (Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments) kılavuzu ile ilgili çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Derlemenin hazırlanmasında, PubMed, ScienceDirect ve ISI-Web of Science gibi uluslararası veri tabanlarında “ARRIVE” ve “ARRIVE Guidelines” anahtar kelimelerini içeriklerinde bulunduran çalışmalardan elde edilen bilgiler işlenilerek kullanılmıştır.

ARRIVE Kılavuzu

ARRIVE kılavuzu, CONSORT bildirimini kullanarak geliştirilmiştir. ARRIVE kılavuzu, deney hayvanları araştırmaları için bulunması gereken asgari 20 maddeyi içerir. Bu maddeler; kullanılan hayvanların belirgin özellikleri ve sayılarını, deneysel, istatistik ve analitik yöntemlerin detayları (örneğin; yanlılığı azaltmak için rastgele atama ve körlüme yöntemleri vb.) gibi konulardan oluşmaktadır. ARRIVE kılavuzu, laboratuvar hayvanları kullanılarak yapılan bütün araştırmalara uygulanabilir. ARRIVE kılavuzunun kullanımı, hayvan deneyleri araştırmaları veya diğer tasarımı çalışmalar için zorunlu olmamakla birlikte, araştırmaların kalitesini ve şeffaflığını artırmaktadır.^{1,2}

ARRIVE kılavuzuna dayalı olarak, Baker ve Amor (2011) deneysel otoimmün ensefalomyelit (Experimental Autoimmune encephalomyelitis) ile ilgili olarak değerlendirilen ve raporlanan bütün çalışmalar için bulunması gereken asgari standartlar hakkında bir rehber yayımlamışlardır.¹² Blomme (2011), Veteriner dergilerine yapılan makale sunumlarında şeffaflık, doğruluk ve tamlık gibi özelliklere yönelik asgari koşulların karşılanmasını sağlayabilmek için editörler, yazarlar ve hakemlere bir kaynak olarak ARRIVE kılavuzunu önermiştir.¹³ Brunoni ve ark. (2011) Medline ve diğer veri tabanlarında yapmış oldukları sistematik derleme çalışmasında, rapor edilen değişik *in vivo* deney hayvanları araştırmalarına ait verileri ARRIVE kılavuzuna göre değerlendirmişlerdir.¹⁴ Siegel (2011), Yöntem bölümü içeriğinin biyomedikal araştırmalar için oldukça önemli olduğunu belirtmiş ve hayvan modelleri üzerinde çalışan araştırmacılara ARRIVE kılavuzunu kullanarak makalelerini yayına hazırlamayı teşvik etmiştir.¹⁵ Hooijmans ve ark. (2011) altın standart yayın kontrol listesini (the Gold Standard Publication Checklist, GSPC) Mayıs 2010’da yayımladılar ve ARRIVE kılavuzu ile karşılaştırdılar. GSPC kontrol listesinin belirli maddelerde daha detaylı bir açıklama yaptığını bildirmişler ve hayvan deneyleri ile uğraşan

bilim adamları ve hayvan çalışmalarını yayımlayan dergi editörlerine ARRIVE kılavuzuna ek olarak GSPC kontrol listesinin kullanımını önermişlerdir.¹⁶ Benzer şekilde, Hooijmans ve ark. (2011) diğer bir çalışmalarında da sistematik derlemelerin planlama, uygulama, tasarım ve hayvan çalışmalarını yürütme aşamalarında, dergi editörleri ve hayvan deneyleri ile ilgilenen bütün bilim insanlarına GSPC kontrol listesi ve/veya ARRIVE kılavuzunun kullanımını önermişlerdir.¹⁷

McGrath ve ark. (2010) çalışmasında, British Journal of Pharmacology (BJP) dergisi editörlüğünün, ARRIVE kılavuzunun altyapısını özetlediğini, Farmakoloji ile ilgili özel yönlerini dikkate aldığını ve hayvan deneyleri üzerine çalışan yazarlar/araştırmacılar için BJP kılavuzlarını yeniden düzenlemesi hakkında bilgiler vermiştir.¹⁸ Danos ve ark. (2010), “the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)” tarafından yayımlanan ARRIVE kılavuzunu tanıtmışlardır.¹⁹ Ayrıca Kilkenny ve ark.’nın 2010 ve 2011 yıllarında değişik dergilerde ARRIVE kılavuzunu ortaya koyan çalışmaları yayımlanmıştır.²⁰⁻²²

ARRIVE kılavuzu aşağıdaki Tablo 1’de verilmiştir:

Sonuç

Araştırmaların planlama, yürütme ve raporlama aşamalarının tam, şeffaf ve nitelikli olabilmesi, dergi editörleri, hakemler ve hayvan deneyleri üzerinde çalışan bütün bilim insanlarının ARRIVE kılavuzunu uygulaması ve/veya kullanımını tavsiye etmesi ile sağlanabilir. Araştırma kılavuzları ve standartlarının uygulanması sonucunda ortaya çıkan yararlarından bazıları aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

1. Araştırmaların sunum kalitesi ve şeffaflığı artar,
2. İyi bir raporlama ile sonraki araştırmalara ışık tutulur,
3. Özellikle ARRIVE kılavuzu, hayvan deneylerinin bildirimini iyileştirir,
4. Gelişmiş raporlama ile yayımlanmış araştırmaların çıktıları en üst düzeye çıkarılır,
5. Araştırmaların yayımlanma ve raporlanması için ortak bir model oluşturulur.

Sonuç olarak, şu an için deneysel araştırmalar için geliştirilmiş en güncel olan ARRIVE kılavuzu ile sadece deneysel bir çalışmanın yazım süreci değil; aynı zamanda planlama, tasarım¹⁷ ve böylelikle elde edilecek verilerin uluslararası kılavuzlara ve standartlara uygun şekilde geliştirilebilmesi sağlanmış olacaktır. Aynı zamanda bu ve benzeri çalışma özelliklerinin bildirimini artırılması, her hayvan ve deneyden alınabilecek bilgiyi en üst düzeye çıkarabileceğinden araştırmaların raporlama

Hayvan Deneyleri: *In Vivo* Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu-Derleme

kalitesini iyileştirmekle birlikte, gereksiz hayvan ve deneysel işlemlerin kullanımını da önleyebilecektir². Bu özellikleri ile söz konusu kılavuzlar, araştırmacılar, dergi hakem ve editörleri için çok önemli bir standart olma

Tablo 1. Hayvan Deneyleri: *In Vivo* Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu¹.

KONU	MADDE	ÖNERİ
BAŞLIK	1	Makalenin içeriğine ilişkin kısa ve tam bir açıklama sunulur.
ÖZET	2	Çalışmanın bilimsel altyapısının, araştırma amaçlarının (kullanılan hayvanların türleri veya ırkına ilişkin bilgiler), temel yöntemler ve bulgular ile çalışma sonuçlarının tam bir özeti verilir.
GİRİŞ		
Altyapı	3	a. Çalışmanın içeriğini ve amaçlarını anlamak için yeterli bir bilimsel altyapı (önceki çalışmalar ile ilgili kaynakları içeren) eklenir, deneysel yaklaşım ve gerekçesi açıklanır. b. Bilimsel amaçları ortaya koymak için hayvan türü ile kullanılan modelin nasıl ve neden seçildiği, çalışmanın insan biyolojisi ile ilişkisi tanımlanır.
Amaçlar	4	Temel amaçlar ve test edilecek hipotezler açıklanır.
YÖNTEMLER		
Etik Bildirim	5	Etik inceleme izinleri, ilgili lisanslar ve araştırmayı kapsayan hayvanların bakımı ve kullanımını için ulusal veya kurumsal kılavuzlar belirtilir.
Araştırma Tasarımı	6	Her deney için aşağıdakiler belirtilir: a. Deney ve kontrol gruplarının sayısı, b. Sonuçlar değerlendirilirken (körleme yöntemleri vb.) ve hayvanlar gruplara yerleştirildiği zaman (rastgele atama yöntemi gibi) yanlılığı azalmak için işlemler, c. Deney birimi (yani, bir tek hayvan, grup).
Deneysel İşlemler	7	Bütün işlemler detaylıca verilmelidir. Mesela; a. Kullanılan ilaç formülü ve dozu, anestezi ve analjezi, cerrahi işlem vb. b. Ne zaman ve Nerede (laboratuvar vb.) c. Neden (kullanılan ilaç dozu vb.)
Deney Hayvanları	8	a. Hayvanların türleri, cinsiyeti, gelişim aşaması ve ağırlığına yönelik bilgiler verilir. b. Hayvanların genotipi, sağlık/bağımsızlık durumu, önceden uygulanan işlemler gibi konularda detaylı bilgi verilir.
Barınak ve Yetiştiricilik	9	Aşağıdaki bilgiler belirtilir: a. Barınak (örneğin, tesis yapısı, kafes türü vb.). b. Yetiştiricilik koşulları (örneğin, ıslah programı, sıcaklık, gıda türü vb.)
Örneklem Büyüklüğü	10	a. Her deneyde kullanılan hayvan sayıları ve toplamı belirtilir. b. Hayvan sayısına nasıl karar verildiği ve örneklem büyüklüğü hesabına yönelik bilgiler verilir.
Hayvanların Deney Gruplarına Ayrılması	11	a. Rastgele atama ve yapıldı ise eşleştirme de dahil olmak üzere hayvanların deney gruplarına nasıl yerleştirildiğine yönelik bilgi verilir.
Deneysel Çıktılar	12	Değerlendirilen birincil ve ikincil deney çıktıları (örneğin, hücre ölümü, moleküler belirteçler, davranış değişiklikleri vb.) açıkça tanımlanır.
İstatistik Yöntemler	13	a. Her analiz için kullanılan istatistiksel yöntemler hakkında bilgi verilir. b. Her veri seti için (örneğin, tek hayvan, bir grup hayvan vb.) deney birimi belirtilir. c. İstatistiksel yaklaşımları/yöntemlerin varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı açıklanır.
BULGULAR		
Temel Veriler	14	Her bir deney grubu için işlem (muamele) veya testten önce hayvanların sağlık durumu (ağrı, mikrobiyolojik durum vb.) ve ilişkili özellikleri bildirilir.
Analiz Sayısı	15	a. Tüm değerlendirmelere katılan her gruptaki hayvanların sayısı verilir. Sonuçlar yüzdeler yerine tam sayılarla ifade edilir (Örneğin, %50 3 yerine 10/20). b. Herhangi bir hayvan ya da veri analize dahil edilmediyse, nedeni açıklanır.
Çıktılar ve Tahmin	16	Yapılan her analiz için sonuçlar bir kesinlik ölçüsü (örneğin, standart hata veya güven aralığı) ile birlikte verilir.
Advers Olaylar	17	a. Tüm deney gruplarında önemli bulunan advers olaylar belirtilir. b. Advers olayları azaltmak için yapılan değişiklikler deney protokolünde açıklanır.

Tablo 1. Hayvan Deneyleri: In Vivo Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu devamı.

TARTIŞMA		
Yorum ve Bilimsel Etkiler	18	a. Sonuçlar, araştırma hipotezleri, amaçları, mevcut teori ve literatürdeki diğer ilgili çalışmalar dikkate alınarak yorumlanır. b. Olası yanlışlık kaynakları, hayvan modelinin sınırlılıkları ve bulgular ile ilgili tutarsızlıkları içeren çalışmanın kısıtlılıkları açıklanır.
Genelleme	19	Araştırma bulgularının insan biyolojisi ile ilgili olan diğer sistemlere genellenebilirliği yorumlanır.
Finansman	20	Bütün finansman kaynakları ve çalışmaya destek verenlerin rolü belirtilir.

niteliği taşımaktadır.

Kaynaklar

- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 2010; 8(6): e1000412. DOI: [10.1371/journal.pbio.1000412](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412)
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010; 1(2): 94-9. DOI: [10.4103/0976-500X.72351](https://doi.org/10.4103/0976-500X.72351)
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. The CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332. DOI: [10.1136/bmj.c332](https://doi.org/10.1136/bmj.c332)
- <http://www.consort-statement.org/>
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010; 44(3): 559-65. DOI: [10.1590/S0034-89102010000300021](https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021)
- <http://www.strobe-statement.org/>
- Coppus SF, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Quality of reporting of test accuracy studies in reproductive medicine: impact of the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) initiative. *Fertil Steril*. 2006; 86(5): 1321-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2006.03.050](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.050)
- <http://www.stard-statement.org/>
- Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology*. 2011; 22(1): 128. DOI: [10.1097/EDE.0b013e3181fe7999](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181fe7999)
- <http://www.prisma-statement.org/>
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283(15): 2008-12. DOI: [10.1001/jama.283.15.2008](https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008)
- Baker D, Amor S. Publication guidelines for refereeing and reporting on animal use in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2012; 242 (1-2): 78-83. DOI: [10.1016/j.jneuroim.2011.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.11.003)
- Blomme EA. The ARRIVE guidelines: a resource for authors and reviewers to ensure that submissions to The Veterinary Journal meet minimal expectations of completeness, accuracy and transparency. *Vet J* 2011; 189(3): 237-8. DOI: [10.1016/j.tvjl.2011.07.008](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.07.008)
- Brunoni AR, Fregni F, Pagano RL. Translational research in transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review of studies in animals. *Rev Neurosci*. 2011; 22(4): 471-81. DOI: [10.1515/RNS.2011.042](https://doi.org/10.1515/RNS.2011.042)
- Siegel V. Reproducibility in research. *Dis Model Mech*. 2011; 4(3): 279-80. DOI: [10.1242/dmm.008037](https://doi.org/10.1242/dmm.008037)
- Hooijmans CR, de Vries R, Leenaars M, Curfs J, Ritskes-Hoitinga M. Improving planning, design, reporting and scientific quality of animal experiments by using the Gold Standard Publication Checklist, in addition to the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol*. 2011; 162(6): 1259-60. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2010.01128.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01128.x)
- Hooijmans C, de Vries R, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. The Gold Standard Publication Checklist (GSPC) for improved design, reporting and scientific quality of animal studies GSPC versus ARRIVE guidelines. *Lab Anim*. 2011; 45(1): 61. DOI: [10.1258/la.2010.010130](https://doi.org/10.1258/la.2010.010130)
- McGrath JC, Drummond GB, McLachlan EM, Kilkenny C, Wainwright CL. Guidelines for reporting experiments involving animals: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol*. 2010; 160(7): 1573-6. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2010.00873.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00873.x)
- Danos O, Davies K, Lehn P, Mulligan R. The ARRIVE guidelines, a welcome improvement to standards for reporting animal research. *J Gene Med*. 2010; 12(7): 559-60. DOI: [10.1002/jgm.1472](https://doi.org/10.1002/jgm.1472)
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *J Gene Med*. 2010; 12(7): 561-3. DOI: [10.1002/jgm.1473](https://doi.org/10.1002/jgm.1473)
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: reporting in vivo experiments--the ARRIVE guidelines. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31(4): 991-3. DOI: [10.1038/jcbfm.2010.220](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.220)
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol*. 2010; 160(7): 1577-9. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x)

Bu derlemeye atf yapmak için: Çolak C, Parlakpınar H. Hayvan Deneyleri: In Vivo Denemelerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu-Derleme. *JIUMF* 2012; 19(2): 128-31. DOI: [10.7247/jiumf.19.2.14](https://doi.org/10.7247/jiumf.19.2.14)