



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Institutt for helse og omsorg

Hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt gir best effekt for å redusere postoperativ smerte og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten? – En umbrella review

Annie Boman

Masteroppgave i anestesisykepleie, SYP 3902. Juni 2023

Antall ord: 16 471

Forord

Det har lenge vært en drøm for meg å få ta en mastereksamen. Dette er snart innfridd, og jeg hadde ikke klart det uten folkene rundt meg. Jeg vil derfor starte med å takke alle de som har hjulpet meg.

Først til min veileder Tove Aminda Hanssen for å ha gitt meg profesjonell veiledning og råd gjennom hele skriveprosessen. Du har løftet meg og gitt inspirasjon når energien har vært lav. Tusen takk for uvurderlig veiledning.

Til min samboer Markus Perttunen for å ha gått inn i dette sammen med meg. Det har blitt mange sene kvelder og helger der jeg har brukt tid på å skrive. Du har vist tålmodighet og støttet meg gjennom hele perioden. Elsker deg.

Til mine anestesisykepleierveiledere Christel H. Pettersen og Torgunn Olsen, som har hjulpet meg med stort og smått. Dere er fantastiske og stiller alltid opp når jeg trenger det. Tusen takk.

Til min familie, som har tatt seg tid å reise langt for å hjelpe meg med barnepass og hushold. Dette har frigitt mye skrivetid som jeg ikke hadde klart meg uten. Tusen takk.

Til Helge Lagaard, som har hjulpet meg med korrekturlesning av min prosjektskisse. Dette gav meg en best mulig start på masteroppgaven. Og til Kaj Sønnichsen, som om har hjulpet meg med mine engelske oversettelser slik at teksten har blitt forståelig. Tusen takk til dere.

Det å skrive en masteroppgave har vært et spennende arbeid. Jeg har brukt mange sene kvelder og helger på skriveprosessen, en prosess som gått litt opp og ned. Dette har jeg gjort samtidig med at jeg har tatt meg av småbarn og stått i en 50 %-stilling som ny anestesisykepleier. Jeg har valgt å skrive oppgaven på norsk, som er mitt fagspråk. Mitt morsmål er svensk, med den følge at det har blitt en del «svorsk» i teksten. Jeg har derfor brukt en språkbedrift som har hjulpet meg med teksten i oppgaven.

Jeg har vært igjennom en periode med mye ny læring. Blant annet har jeg sendt e-post til forfatterne i to av de inkluderte systematiske oversiktsstudiene, noe som har vært helt nytt for meg. Jeg har arbeidet målrettet- og konstant under hele skriveperioden, og det har betalt seg. Jeg sitter igjen med en masteroppgave jeg er stolt over. God lesing!

Abstrakt

Bakgrunn: Det er stort behov for å anvende nye ikke-opioide legemidler i behandlingen av smerte og i den multimodale smertebehandlingen av den postoperative pasienten. Bruk av magnesiumsulfat som perioperativ tilleggsbehandling har vist motstridende resultater i tidligere forskning. Forskere har konkludert med at det er behov for en standardisert og anbefalt dosering av magnesiumsulfat for å øke kvaliteten på fremtidige studier og utprøvinger i praksis.

Hensikt: Undersøke hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt som gir best effekt for å redusere postoperative smerter og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten.

Metode: Umbrella review er brukt som metode, og anbefalingene for metoden fra Joanna Briggs Institute og Cochrane Library er fulgt. Totalt fire systematiske oversiktsstudier ble inkludert, kvalitetsvurdert og analysert.

Resultat: Det ble funnet 22 ulike doseringer, hvorav 17 reduserte postoperativ smerte og opioidbruk. De to mest brukte doseringene var kombinasjonsdose 50 mg/kg + 15 mg/kg/t og bolusdose 50 mg/kg. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert.

Oppsummering: Bolusdose 50 mg/kg ble den doseringen som ble vurdert å gi best reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk, uten at det ble rapportert alvorlige bivirkninger. Doseringen foreslås som en mulig standarddosering i fremtidige studier, eventuelt utprøvinger i praksis.

Abstract

Background: There is a great need to use new non-opioid drugs in the treatment of pain and in the multimodal pain management for the postoperative patient. Use of magnesium sulfate as an additional perioperative treatment has shown conflicting results in past research. Researchers have concluded that there is a need for a standardized and recommended dosage of magnesium sulfate to increase quality in future studies and clinical trials

Purpose: To investigate which dosage of intravenous magnesium sulfate given perioperatively provides the best effect for reducing postoperative pain and opioid consumption in the adult surgical patient.

Method: Umbrella review is used as the method for this study, and the guidelines and recommendations from JBI and the Cochrane library for this method have been followed. A total of four systematic overview studies were included, quality assessed and analysed.

Results: 22 different dosages were found, of which 17 reduced postoperative pain and opioid consumption. The two most common dosages were a combination dose of 50 mg/kg + 15 mg/kg/h and bolus dose 50 mg/kg. No serious side effects were reported.

Summary: A bolus dose of 50 mg/kg was the dosage that was considered to give the best results reducing effect on postoperative pain and opioid consumption, without serious side effects being reported. The dosage is proposed as a possible standard dosage in future studies and for tests in clinical practice.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Formål med studien.....	2
1.2	Problemstilling	3
2	Tidligere forskning og kunnskapsstatus.....	4
3	Teori.....	6
3.1	Å jobbe kunnskapsbasert.....	6
3.1.1	KBP-trinnene.....	7
3.2	Benners teori om kompetanseutvikling i sykepleie.....	8
3.3	Smerteteori	9
3.3.1	Postoperativ smerte	10
3.3.2	Smertekartlegging	10
3.3.3	Behandling av smerte	11
3.4	Magnesiumsulfat brukt som smertestillende.....	12
4	Metode.....	15
4.1	Innsamling av data	16
4.1.1	Utvikling av forskningsspørsmål og søkeord.....	16
4.1.2	Utvikling av inkluderingskriterier for en UR.....	18
4.1.3	Søkestrategi	19
4.1.4	Utvelgelse av artikler	20
4.1.5	Overlapping av studier	21
4.2	Analyse.....	23
4.2.1	Kvalitetsvurdering.....	23
4.2.2	Ekstraksjon av det deskriptive karakteristika.....	26
4.2.3	Ekstraksjon og analyse av kvantitative utfallsdata.....	26
4.2.4	Presentasjon av data	26
4.3	Forskningsetiske vurderinger	27

5	Resultat.....	29
5.1	Presentasjon av inkluderte systematiske oversikter	29
5.2	Presentasjon av utfallsdata i tabell	34
5.3	Narrativ presentasjon av utfallsdata	36
5.3.1	Gynekologisk kirurgiske utfallsdata.....	36
5.3.2	Abdominal kirurgiske utfallsdata	36
5.3.3	Ortopedisk kirurgiske utfallsdata	37
5.4	Oppsummering av primære hovedfunn.....	37
5.4.1	Kombinasjonsdoseringer	37
5.4.2	Bolusdoseringer.....	39
5.4.3	Infusjonsdoseringer	41
5.5	Sekundære hovedfunn	41
5.5.1	Smertekartlegging	41
5.5.2	Tider for administrasjon og observasjonstid	42
5.5.3	Plasmamagnesiumkonsentrasjon.....	42
5.5.4	Bivirkninger av magnesiumsulfat	42
6	Diskusjon.....	43
6.1	Hovedfunn, kort oppsummering	43
6.2	Resultatdrøfting.....	44
6.2.1	Veiledende dosering for fremtidige studier.....	44
6.2.2	Doseringene.....	44
6.2.3	Intervensjonsgruppen	46
6.2.4	Standarddose	47
6.2.5	Bivirkninger av magnesiumsulfat	47
6.2.6	Bruk av magnesiumsulfat.....	48
6.3	Metodediskusjon	49
6.4	Implikasjoner for praksis.....	51

6.5	Implikasjoner for videre forskning.....	51
7	Oppsummering	53
	Vedlegg	54
1.	Litteratursøk CINAHL	54
2.	Litteratursøk PubMed.....	56
3.	Tabell: AMSTAR-2, forklaring og oppsummering av kritiske svakheter i de inkluderte systematiske oversiktene.	58
4.	Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Morel et al. (2021).....	60
5.	Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Peng et al. (2018).	62
6.	Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Ma et al. (2021).	64
7.	Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Puch Oernskov et al. (2022). 66	
8.	Tabell: Data ekstraksjonsform for beskrivende studiekarakteristika av de inkluderende systematiske oversiktene (SO) og deres primærstudier (PS). (Pollock et al., 2021, s. 20).	68
9.	Detaljert beskrivelse av utfallsdata av hver kategori	73
	Referanseliste	77

Tabell-liste

Tabell 1: PICOT-skjema.	17
Tabell 2: Inkluderings- og ekskluderingskriterier	18
Tabell 3: Søkeord	19
Tabell 4: Oversikt over overlappende primærstudier i de systematiske oversiktene	22
Tabell 5: Kvalitetsvurderingsresultater av inkluderte systematiske oversikter ved bruk av AMSTAR-2-sjekkliste.	24
Tabell 6: Presentasjon av utdrag fra dataekstraksjonstabell for beskrivende studiekarakteristika av de inkluderte systematiske oversiktene	30
Tabell 7: Oppsummering av rapporterte doseringer og utfallsdata av magnesiumsulfatets intervensjoner, som er rapportert i de systematiske oversiktene, gruppert i kategorier	34
Tabell 8: Oppsummering av kombinasjonsdoseringer	37
Tabell 9: Oppsummering av bolusdoseringer	39
Tabell 10: Oppsummering infusjonsdoseringer	41

Figurliste

Figur 1: Modell Kunnskapsbasert praksis (kunnskapsbasertpraksis.no, 2016a).....	6
Figur 2: Trinnene i kunnskapsbasert praksis (kunnskapsbasertpraksis.no, 2016b)	7
Figur 3: Utvikling av ferdigheter hos sykepleieren. Illustrasjon utarbeidet av undertegnede inspirert av Benner & Rooke (1993)	8
Figur 4: Den biopsykososiale smertemodellen (Colvin & Harrington, 2019, s. 508).	9
Figur 5: WHO's smertestige (Colvin & Harrington, 2019, s. 510).....	11
Figur 6: PRISMA-flytskjema (PRISMA, 2020)	21

1 Innledning

Under det første året i masterutdanningen i anestesisykepleie ble bruk av magnesiumsulfat som postoperativ smertelindring introdusert i en systematisk oversiktsstudie. Der jeg arbeider, er det ikke vanlig praksis å bruke magnesiumsulfat som postoperativ smertelindring, og mine kolleger er ikke kjent med å bruke legemidlet til det formålet. I praksis er legemidlet mest brukt i behandling av eklampsi og forebyggende behandling ved preeklampsi (Hovland & Oppigård, 2020). Jeg ble derfor nysgjerrig på magnesiumsulfat brukt som postoperativ smertelindring og bestemte meg for å skrive om temaet.

Som anestesisykepleier skal vi jobbe kunnskapsbasert og mestre en rekke ulike områder. Vi må kjenne til et stort utvalg av ulike medikamenter for å blant annet kunne smertelindre pasienten. Dette står spesifisert i grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere.

Anestesisykepleiere skal ha en dekkende kunnskap om «anestesimidlers og kvalme-/smertestillende medikamenters farmakokinetikk og -dynamikk, virkning og bivirkning, ved vurdering og administrering av postoperativ kvalme-/smertebehandling» og fungere «som ressursperson ved kvalme-/smertebehandling og postoperativ pleie» (Anestesisykepleierne, 2020, s. 11).

I dag vet vi at postoperative smerter er et problem for pasienten etter kirurgiske inngrep. Over 75 % av alle pasienter som har gjennomgått kirurgi, opplever sterke eller moderate smerter, som i dag behandles med blant annet opioider (Dihle, 2021). Samtidig er opioidmisbruk et økende problem globalt, og vi ønsker å redusere bruken av opioidlegemidler (World Health Organization, 2021). I USA har en opioidpandemi vært under utvikling siden 90-årene. Der har blant annet lite kunnskap om smertebehandling ledet til et høyt forbruk av opioidpreparater (Manchikanti et al., 2012). Amerikanske myndigheter estimerer at 12,5 millioner mennesker misbrukte resept-belagte opioidpreparater i 2015. Det er beregnet at det vil skrives ut 289 millioner resepter på opioidpreparater hvert år. Disse store mengdene utskrevne resepter har bidratt til en drastisk økning i misbruk. I 2014 mistet 47 055 mennesker livet av overdose i USA, og av disse var 61 % et resultat av opioidbruk. Kostnader for legemiddelmisbruket i USA er beregnet til 193 000 milliarder og det inkluderer indirekte og direkte kostnader som kriminalitet, helse og tap av produktivitet (U.S. Department of Health and Human Services (HHS), 2016, s. 37, 43, 94). I Norge har det også vært flere tegn på en uønsket utvikling i bruk av opioidpreparater, da mengden utskrevne resepter har økt

(Skurtveit et al., 2020). Opioidmisbruken understreker behovet for nye ikke-opioide legemidler for behandling av smerte. Det finnes holdepunkter som viser at vi kan motvirke postoperative smerter gjennom å tilstrebe en multimodal smertebehandling (Fredheim et al., 2011). Det er stilt spørsmål om magnesiumsulfat kan være av interesse å bruke i en slik tilnærming. I forbindelse med opioidbesparende eller opioidfri anestesi blir magnesiumsulfat trukket frem som et anbefalt legemiddel å bruke (Glare et al., 2019; Sultana et al., 2017).

Magnesiumsulfat er en N-Metyl-D-Aspartat (NMDA)-antagonist som i teorien skal ha smertelindrende egenskaper (Classen et al., 2021). Forfatterne Baldini og Miller (2018, s. 1124) har et kort stykke om magnesium i læreboken *Clinical Anesthesiology*: «Magnesium kan også redusere postoperativ smerte og opioidforbruk, men den optimale doseringen er usikker.» I Norge i dag er magnesiumsulfat nesten bare brukt innenfor obstetrikken (Hovland & Oppigård, 2020).

Magnesiumsulfat er et legemiddel som det er gjort mange studier på siden 1996. Ifølge Clinical Trials (u.å.) er det i dag 23 pågående studier som omfatter magnesiumsulfat og postoperative smerter. Tidligere forskning, som det vil redegjøres for nærmere i kapittel to, viser at magnesiumsulfat har en smertestillende effekt på postoperative smerter samt en reduksjon av postoperativ opioidbruk. Studiene har også hatt kontroversielle resultater og vist at mer forskning må til for å styrke evidensen av magnesiumsulfatets effekter som et postoperativt smertestillende legemiddel. Artikkelen konkluderer med at det trengs standardiserte/anbefalte doseringer og protokoller for administrering av magnesiumsulfat for ulike typer kirurgi. Dette for å øke homogeniteten og påliteligheten i fremtidige studier, slik at konklusjonen om dets effekter kan styrkes (Choi et al., 2021; Guo et al., 2015; Queiroz Rangel Micuci et al., 2019; Soleimanpour et al., 2022; Tramer et al., 1996).

1.1 Formål med studien

Formålet med studien er å bidra til ny kunnskap om bruk av magnesiumsulfat som et smertelindrende medikament for den postoperative voksne pasient. Det forventes at anestesisykepleiere innehar avanserte kunnskaper om smertelindring, og at de arbeider kunnskapsbasert. Med de kunnskapshull som presenteres om temaet, og det behov som finnes for utvikling av multimodal smertebehandling, er tematikken høyst relevant for anestesisykepleiere.

1.2 Problemstilling

Behovet for smertestillende legemidler som kan være et alternativ til opioider, er stort. Det samme gjelder utvikling av multimodal smertebehandling for den postoperative pasienten. Det har blitt gjort flere studier på magnesiumsulfatets effekter på postoperativ smertelindring, med noe motstridende resultater. Legemidlet har derfor ikke fått ta plass i den multimodale smertebehandlingen. En oppsummering av evidens fra mange studier kan bidra til å markere om kunnskapsstatus rundt emnet er konsistent eller motstridende. Det kan gi tydeligere retningslinjer i bruken av magnesiumsulfat som smertestillende medikament. På bakgrunn av tidligere forskning, de kunnskapshull som finnes, magnesiumsulfatets virkningsmekanisme og behovet for utvikling av multimodal smertebehandling er problemstillingen formulert slik:

«Hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt gir best effekt for å redusere postoperative smerter og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten?»

2 Tidligere forskning og kunnskapsstatus

Det ble gjort et innledende oversiktssøk på Google Scholar (u.å.-a) med søkeordene «magnesium sulfate», «postoperative pain» og «intravenous». I tillegg ble det brukt et tidsintervall på år 2018 - 2022 og oversiktsartikler. Søket fikk 1070 treff. Søket gav mange interessante nyere artikler om temaet. To av disse ble valgt ut for presentasjon i dette avsnittet (Choi et al., 2021; Soleimanpour et al., 2022). For å få et bilde av og vise graden av utviklingen magnesiumsulfat som smertelindrende legemiddel har hatt de siste 30 årene, ble det gjort enda et oversiktssøk på Google Scholar (u.å.-b) med samme søkeord og i vanlig søkmodus uten ekstra begrensninger. Søket fikk 20 700 treff. En artikkel fra 1997 og en fra 2015 ble valgt for presentasjon (Guo et al., 2015; Tramer et al., 1996). I tillegg har én studie som sier noe om bivirkninger, blitt funnet ved bruk av «snøballprinsippet» (Queiroz Rangel Micuci et al., 2019).

I pensumlitteraturen finnes det lite å lese om magnesiumsulfat som postoperativ smertelindring (Butterworth et al., 2018; Leonardsen, 2021; Thompson et al., 2019). UpToDate skriver: «We do not routinely use magnesium as part of a perioperative pain control regimen» (Mariano, 2021). Etter søk i Universitetssykehuset Nord-Norges fagprosedyrer finner jeg ikke noen beskrivelse om temaet (2016). Det ble gjort et søk i PROSPEROs dataregister den 18. januar 2023, med søkeordene «magnesium» og «pain». Det ble totalt 103 treff, av disse var 15 pågående systematiske oversikter og 2 umbrella reviews. De to umbrella reviewene hadde begge frister for når de skulle vært ferdige i 2021, men ingen av disse er ferdigstilte (National institute for health research (NIHR), 2023).

Magnesiumsulfat ble studert og beskrevet som postoperativ smertelindring allerede i 1996 i en studie gjort av Tramer et al. (1996). Dette var en randomisert dobbeltblind-studie, og den var relativt liten, med bare 42 pasienter som gjennomgikk abdominal hysterektomi. Forfatterne konkluderte med at legemidlet reduserte postoperative smerter og opioidbruk etter kirurgi. De mente videre at fremtidige studier av magnesiumsulfat bør sette søkelys på andre typer kirurgi, der ulike doser og administrasjonsmåter anvendes. Forfatterne nevnte at man for å bekrefte deres funn må forske mer på konsentrasjon-respons-kurven for å kunne utforske når magnesiumsulfatet har sin potensielle antinociseptive effekt. Om dette lar seg gjøre, mente de at magnesiumsulfat er et legemiddel som er av interesse som en del av postoperativ smertelindring i fremtiden.

Senere forskning om tematikken gir ulike funn. I en systematisk oversikt av Guo et al. (2015) med metaanalyse gjort på 27 randomiserte kontrollerte studier (RCT) med totalt 1504 pasienter og 4 ulike typer av kirurgi, konkluderte man med at magnesiumsulfat som postoperativt smertestillende medikament hadde en signifikant effekt. Forfatterne mente videre at mer forskning må til og at administrering og doser av magnesiumsulfat bør følge standardiserte protokoller for å oppnå et mer pålitelig resultat. De ville heller ikke dra noen slutninger om midlets langtidsvirkende smertestillende effekter, da det pågikk 18 nye studier da rapporten ble publisert. De mente derfor at de ville vente og se hva disse studiene konkluderte med.

Forfatterne i en narrativ oversiktsstudie (Soleimanpour et al., 2022) konkluderte med at magnesiumsulfat ser ut til å ha en positiv effekt som smertelindrende medikament, men at det er nødvendig med flere større dobbeltblinde høykvalitetsstudier. Disse bør legge vekt på ulike doser av magnesiumsulfat over en lengre tidsperiode, og de bør i tillegg sammenligne anerkjente analgetika og deres administrasjonsmåter for å finne ut mer om magnesiumsulfatets effekter som smertestillende. Forfatterne understrekte nødvendigheten av å få anbefalinger om doser og administrasjonsmåter på plass. Kunnskap om magnesiumsulfat som smertestillende behandling mente de at fortsatt var kontroversielt.

I en stor umbrella review gjort av Choi et al. (2021) undersøkte forfatterne effekten av perioperativt magnesiumsulfat på postoperativ smerte. Umbrella reviewen innbefattet 17 systematiske oversiktsstudier og metaanalyser av totalt 258 RCT-er. Deres funn var en begrenset tillit til effekten av perioperativt magnesiumsulfat på postoperativ smerte. Den oppdaterte metaanalysen antyder at eksisterende bevis er tilstrekkelige, og at magnesiumsulfat har en smertestillende effekt på postoperativ smerte. Forfatterne konkluderte med at mer forskning må til, med mer passende heterogenitet og mindre bias. De mente at fremtidige studier bør bruke standardiserte definisjoner av utfall og ha protokoll for administrasjon av magnesiumsulfat. Postoperative smerter kan så evalueres med mer presise estimater. Dessverre identifiserte forfatterne ikke overlappende primærstudier. Dette gir en feilrapportering av resultatene og er en svakhet i deres studie.

I studiene nevnt over var det ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger. Men i en artikkel av Queiroz Rangel Micuci et al. (2019) antydte de at samtidig bruk av magnesiumsulfat og nevro-muskulær blokade kan potencere og forlenge effekten av den nevro-muskulære blokaden. Desto høyere dose av magnesiumsulfat, desto mer kraftfull blir effekten.

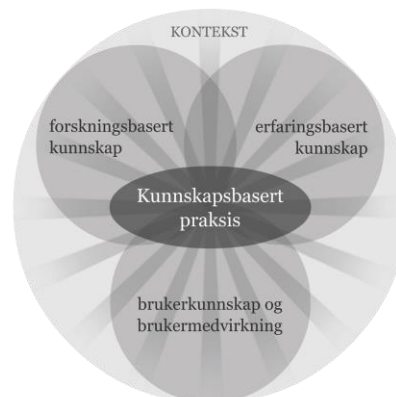
3 Teori

I dette kapittelet vil jeg kort redegjøre for «kunnskapsbasert praksis», «Benners teori om kompetanseutvikling i sykepleie», «smerteteori» og «magnesiumsulfat brukt som smertestillende». Disse perspektivene vil belyse problemstillingen og sette studiens resultat inn i en teoretisk sammenheng de vil kunne diskuteres opp mot.

3.1 Å jobbe kunnskapsbasert

Som anestesisykepleier tar vi mange faglige avgjørelser hver dag. Disse avgjørelsene skal basere seg på erfarings- og forskningsbasert kunnskap innhentet systematisk, sett sammen med pasientkunnskap og brukermedvirkning i en helhetlig kontekst. Dette kalles kunnskapsbasert praksis (KBP). Arbeidet vi utfører, får bedre kvalitet når vi bruker KBP (Melnik & Fineout-Overholt, 2019). Bedre kvalitet i jobben vi utfører, bidrar til bedre pasientsikkerhet (Aase, 2015). Dette er helt avgjørende for god anestesipraksis. Figur 1 illustrerer at alle deler hører tett sammen, og at det ikke går an å jobbe kunnskapsbasert uten å inkludere alle deler satt i en tilhørende kontekst.

Figur 1: Modell Kunnskapsbasert praksis (kunnskapsbasertpraksis.no, 2016a).



I forskningsprosessen som gjennomføres i masteroppgaven, er flere av trinnene lik dem som følges i gjennomføringen av KBP. Anestesisykepleier lærer metoder for hvordan oppdatert kunnskap skal innhentes fra ulike kilder, og hvordan den skal vurderes kritisk for å kunne bruke den i praksis. KBP kan hjelpe til med å vurdere kunnskap og styrke beslutningsgrunnlaget, og det er en prosess i sju trinn (Melnik & Fineout-Overholt, 2019).

3.1.1 KBP-trinnene

Illustrasjonen (figur 2) og Melnyk og Fineout-Overholt (2019) sin beskrivelse av KBP er brukt som grunnlag for denne presentasjonen. Disse to kildene presenterer trinnene litt forskjellig, men med samme innhold.

Figur 2: Trinnene i kunnskapsbasert praksis (kunnskapsbasertpraksis.no, 2016b).



Første trinn er å reflektere over egen praksis. Egne erfaringer fra praksis er at mange anestesisykepleiere utfører anestesi på sin egen måte og lærer ut ulik praksis. Her mener KBP at det er viktig å stille seg disse spørsmålene: Hvorfor gjør vi som vi gjør, og hva betyr dette for pasienten, hva er den beste praksisen? Må det innhentes nye opplysninger, og legger arbeidsplassen til rette for refleksjon (Melnyk & Fineout-Overholt, 2019)?

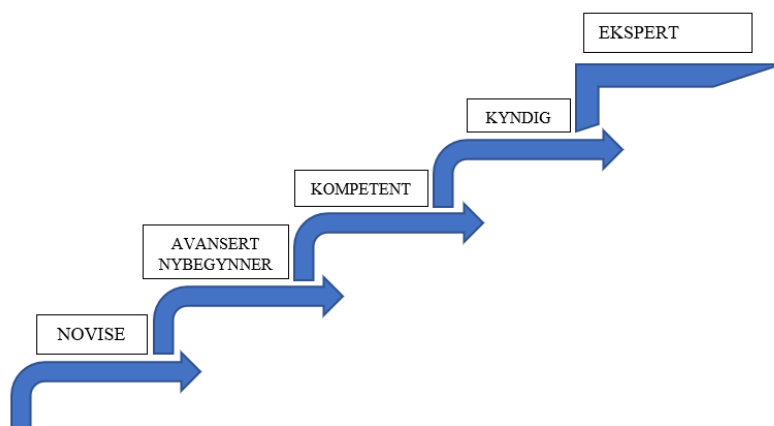
Andre trinn er å formulere et spørsmål i PICOT-format. Å få et presist og klart spørsmål fører til at man får gode litteratursøk, og at man vet hvilken metode som er passende å velge. Det tredje trinnet er litteratursøk. Her bruker man en gjennomtenkt søkestrategi for å finne kunnskapen som er mest relevant. Trinn fire er å kritisk vurdere den kunnskap man finner. Dette kan man gjøre på ulike måter, for eksempel ved å bruke en sjekklister for kritisk vurdering av artikler.

I trinn fem skal man eventuelt implementere den nye kunnskapen i praksis. Her skal den erfaringsbaserte kunnskapen- og pasientkunnskapen integreres med den nye kunnskapen i sin riktige kontekst. I siste trinn skal man evaluere egen praksis, hvis det er gjort endringer. Her må man stoppe opp og se om implementeringen av den nye kunnskapen har vært vellykket. Har den gitt pasienten bedre behandling? Det siste man gjør, er å formidle ny praksis videre til for eksempel kolleger (Melnyk & Fineout-Overholt, 2019).

3.2 Benners teori om kompetanseutvikling i sykepleie

Teorien utviklet av Patricia Benner, «fra novise til ekspert», gir en beskrivelse av hvordan sykepleieren utvikler seg fra en nybegynner til en ekspert i sin yrkesrolle. Når sykepleieren stiger i kompetanse, blir denne mindre avhengig av regler og retningslinjer, og stoler mer på sine egne kunnskaper og ferdigheter. Teorien er bygget opp i fem nivåer, som illustreres i figur 3.

Figur 3: Utvikling av ferdigheter hos sykepleieren. Illustrasjon utarbeidet av undertegnede inspirert av Benner & Rooke (1993).



På nivå én kalles sykepleieren for novise. Her har ikke sykepleieren noen bakgrunnsforståelse og savner erfaring med de situasjoner denne kan komme til å stå i. Benner mener at novisen primært styres av regler og retningslinjer. Novisen trenger veiledning, og den regelstyrte oppførselen gjør at novisen er lite fleksibel. Dette gjelder også når sykepleieren skifter virksomhetsområde.

På nivå to, avansert nybegynner, har sykepleieren mer erfaring og begynner å bli bevisst på betydelige mønster i sin praksis. Fortsatt ser denne ikke helheten i situasjoner og kan trenge hjelp til å prioritere.

På nivå tre blir sykepleieren kalt kompetent utøver. Denne begynner å bli mer bevisst på sine handlinger og klarer å planlegge, noe som gjør sykepleieren mer effektiv. Uventede situasjoner er mer håndterbare, og sykepleieren føler mer mestring.

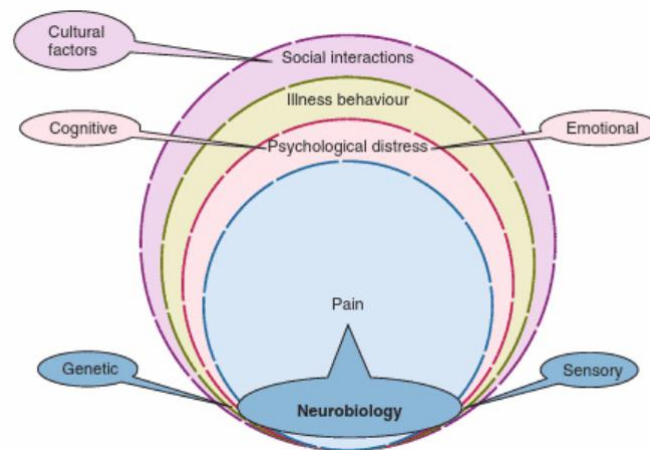
På nivå fire er sykepleieren en kyndig utøver. Denne har opparbeidet seg en erfaring på tre-fem år og trenger ikke lenger regler eller veiledning. Denne kan se situasjoner i sin helhet og når ting avviker fra det normale eller forventede.

På det femte nivået har sykepleieren blitt ekspert. Denne har nå en intuitiv og dyp forståelse av situasjoner og tar beslutninger uten å sløse med tid (Benner & Rooke, 1993).

3.3 Smerteteori

Smerte er en individuell opplevelse. Smerte defineres av International Association for the Study of Pain (IASP, 2021 "pain") som blant annet: «En ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som er forbundet med aktuell eller truende vevsskade, eller som beskrives som en slik skade», og «den eksisterer når personen som opplever smerte, sier at den har smerte». Illustrasjonen (figur 4) viser hvor kompleks smerte er, og at smerte ikke bare er en sensorisk opplevelse, den inkluderer også kognitive, sosiokulturelle og emosjonelle komponenter (Colvin & Harrington, 2019).

Figur 4: Den biopsykososiale smertemodellen (Colvin & Harrington, 2019, s. 508).



Å lindre smerte er en av anestesisykepleierens fremste oppgaver. Denne skal ha avanserte kunnskaper om dette emnet (Anestesisykepleierne, 2020). I dag finnes det gode muligheter til å behandle smerter etter kirurgi, og det finnes metoder og kunnskap for å behandle postoperative smerter bedre enn det vi gjør i dag (Dihle, 2021).

3.3.1 Postoperativ smerte

Postoperative smerter potenserer den kirurgiske stressresponsen. Den kirurgiske stressresponsen er et fysisk traume som kroppen reagerer på med en rekke fysiologiske reaksjoner. Den deles inn i lokalrespons- og systemiskrespons. Den lokale responsen er en reaksjon direkte i operasjonsområdet, med vasodilatasjon, inflammasjon, ødemer og hyperalgesi. Den systemiske responsen utløses i operasjonsfeltet via sentralnervesystemet og gir en generell påvirkning av kroppens funksjoner, for eksempel økt puls og respirasjon. Det er fremst nociseptive- og nevrogene smertereseptorer som aktiveres ved kirurgi (Dihle, 2021).

Når akutt smerte oppstår på grunn av kirurgi, er hensikten å gi pasienten best mulig smertelindring. Dette vil redusere de negative følgene som den kirurgiske stressresponsen gir på kroppsfunksjonene, og redusere smerte slik at tilheling kan starte. Et annet viktig aspekt for god smertelindring er gevinsten av lettere mobilisering, noe som er gunstig for pasienten (Romundstad, 2020).

3.3.2 Smertekartlegging

Å måle smerter er en kompleks oppgave. Kvinner og menn oppfatter blant annet smerte ulikt. Hvert enkelt menneske har sin egen opplevelse av smerte og kan ha andre barrierer mot behandling enn det mennesker som arbeider innen helse, er klar over. Når helsepersonell kartlegger smerte, bør denne ha en personsentrert tilnærming og ta hensyn til kjønnsesifikke faktorer og de personlige holdninger individet kommer med. Å være bevisst på samspillet mellom kjønn og biologi gir potensial for å måle smerter bedre (Bjørnnes & Rostad, 2020).

I dag bli det brukt en rekke validerte kartleggingsverktøy for å måle smertescore og evaluere effektene av tiltakene vi utfører. De mest brukte ved akutt smerte er Visuell analog skala (VAS), Numeric Pain Rating Scale (NRS) og Faces Pain Scale – revised (FPS-R) (Colvin & Harrington, 2019). VAS-skalaen brukes for å blant annet måle smerte, men den kan også brukes for å måle andre helseområder, som for eksempel tretthet. Det er en 10 centimeters linje som har en positiv (0) og en negativ ende (10), der pasienten krysser av på hvor mye smerte denne opplever. Verdien leses av i millimeter mellom venstrebegrensningen av skalaen og pasientens kryss ved hjelp av linjal (Diakonhjemmet, 2022). VAS brukes sjelden i klinisk praksis, men er det smertekartleggingsverktøyet som måler smerte mest nøyaktig, da målingen bli mer sensitiv (5,3 i stedet for 5) enn på en forhåndsgradert smerteskala (Thompson et al., 2003). I praksis er undertegnede erfaring at den mest brukte måten å måle smerte på er at man spør pasienten hvor vondt han eller hun har det. På en skala fra 0 –10 sier

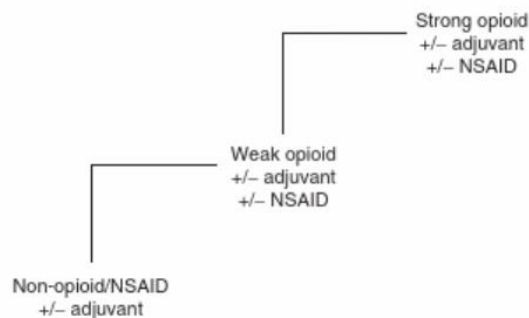
pasienten hvordan denne opplever smertene, og dette kalles Verbal Numeric Rating Scale (VNRS) (Colvin & Harrington, 2019).

Om virkningsmekanismen er usikker, men det finnes nok overbevisende klinisk dokumentasjon, kan dette anvendes som begrunnelse for å si noe om den terapeutiske bruken av legemidlet (Thidemann, 2020).

3.3.3 Behandling av smerte

Smertestigen (figur 5) til World Health Organization (WHO) behandler tradisjonelt smerter med start på trinn én, og da brukes de svakeste legemidlene først. Ved mer smerte forflytter man seg til neste trinn.

Figur 5: WHO's smertestige (Colvin & Harrington, 2019, s. 510).



I dag anbefales det å begynne den perioperative behandlingen midt på stigen eller høyere. Det er mer passende å anvende rett analgetika fra start, for rett type smerte (Colvin & Harrington, 2019, s. 509–510). Konsentrasjonen av legemidlet i blodet har en direkte sammenheng med hvilken virkning det gir, der for høy dose kan gi bivirkninger og for lav dose ikke ønsket effekt (Robertsen, 2020a). Det må tas hensyn til at samme dose av et legemiddel kan gi ulik respons mellom individer, dette kalles interindividuell variabilitet. Det finnes ulike årsaker til denne responsen, som genetiske faktorer, antall reseptorer, sykdom, alder, vekt og legemiddelinteraksjoner (Christensen, 2020). Hovedregelen er at det for legemidler er mindre sammenheng mellom dose og respons enn mellom konsentrasjon og respons (Thidemann, 2020).

Ved nesten alle inngrep får pasienten premedikasjon for å motvirke smerte og kvalme perioperativt. Perioperativt får pasienten hurtigvirkende anestesimidler og smertelindrende

medisin (Leonardsen, 2021). For at et legemiddel med lang halveringstid skal nå en høy konsentrasjon raskt, kan behandlingen starte med en stor bolusdose (metningsdose), og så gis en etterfølgende vedlikeholdsdose. Legemidlet får da en rask innsettende effekt (Robertsen, 2020a, s. 90–91). Når et legemiddel gis med en konstant infusjonshastighet, oppstår en stabil likevekt (steady state) etter en tid. Ved likevekt er det like mye legemiddel i blod som i vev, og det elimineres like mye legemiddel som det tilføres til kroppen. Halveringstid beskriver hvor raskt et legemiddel elimineres fra kroppen etter at likevekt har oppstått (Robertsen, 2020b). For å velge riktig dosering av et legemiddel til en pasient må man vite legemidlets halveringstid. Dette for å gi legemidlet i riktige doseringsintervaller som er tilpasset legemidlet, som siden gis i doser som er tilpasset pasienten (Robertsen, 2020a).

For postoperative smerter gis langtidsvirkende smertestillende og kvalmedempende medisiner (Leonardsen, 2021). Sterke postoperative smerter skal behandles med opioide analgetika i høyst én–to uker. Hvis den akutte smerten etter kirurgi ikke bli bedre som forventet, men forlenges, kaller man det for langvarige postoperative smerter. Risikoen for opioidavhengighet øker for disse pasientene. Derfor er det viktig med god multimodal smertebehandling av de akutte smertene (Romundstad, 2020). Multimodal smertebehandling betyr at man bruker flere enn én type teknikk for å smertelindre. Hensikten med multimodal postoperativ smertebehandling er å gi bedre smertekontroll, redusere opioidbruk og redusere bivirkninger. Det finnes mange ulike analgetika og metoder som kan brukes sammen for å blokkere smerteimpulser, øke hverandres effekt og redusere bivirkninger (Dihle, 2021).

For å kunne gi et legemiddel i en standarddose kreves det at voksne kan tolerere legemidlet i høy dose uten at bivirkninger inntreffer. Man må heller ikke ta hensyn til den interindividuelle variabiliteten. Konsentrasjonen av legemidlet i blodet vil da helt naturlig variere fra individ til individ (Robertsen, 2020a, s. 87). Om virkningsmekanismen er usikker, men det finnes nok overbevisende klinisk dokumentasjon, kan dette anvendes som begrunnelse for å si noe om den terapeutiske bruken av legemidlet (Thidemann, 2020).

3.4 Magnesiumsulfat brukt som smertestillende

I en artikkel av Herroeder et al. (2011) hevder forfatterne at magnesiumsulfatets smertelindrende virkningsmekanisme ikke er sikker. I dag er den mer kjent, noe artikkelen til Classen et al. (2021) presenterer. Dette viser at kunnskapen har økt, og at man i dag har fått

en bedre forståelse av magnesiumsulfatets smertelindrende virkningsmekanisme. Under presenteres magnesiumets og magnesiumsulfatets egenskaper og magnesiumsulfatets smertelindrende virkningsmekanisme.

Magnesium finnes i skjelettet og i intracellulærvæske, der det er likt fordelt, og 1 % finnes i ekstracellulærvæske. Magnesium (Mg^{2+}) er et av kroppens vanligste kationer. Den spiller en viktig rolle i overføring av nerveimpulser og nerveimpulsledning (Henriksson et al., 2016, s. 21–38). Den normale konsentrasjonen av magnesium i blodplasma er 0,71–0,94 mmol/L. Hypomagneseми er definert som konsentrasjoner i blodplasma på under 0,71 mmol/L. Ved hypermagneseми er konsentrasjoner i blodplasma inndelt i: lett 0,95–2,0 mmol/L, moderat 2,1–5,0 og alvorlig $>5,0$ mmol/L. Det er ikke vanlig med symptomer ved for høye konsentrasjoner av magnesium i blodplasma. Lett hypermagneseми kan gi oppkast, flushing, kvalme, tretthet, lav puls og lavt blodtrykk. Ved alvorlig hypermagneseми kan lammelse, hjerterytmeforstyrrelser og pustebeviser ses (Tazmini, 2021).

Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) består av magnesium (Mg^{2+}), svovel og oksygen (sulfat SO_4^{2-}) og er vannløselig (Felleskatalogen, 2014). Det kan administreres på mange forskjellige måter, blant annet intravenøst. Som intravenøs administrering kan det gis som bolus eller infusjon (Hicks & Tyagi, 2022). Etersom magnesiumsulfat er vannløselig, trenger det dårlig inn gjennom blod-hjernebarrieren (Mebazaa et al., 2011). 1 gram magnesiumsulfat er 4 mmol eller 98 mg elementært magnesium. Magnesiumsulfat har 30 % proteinbinding, utskilles av nyrene og har en halveringstid ($T_{1/2}$) på fire timer. Det tar fire timer for 38–53 % av magnesiumsulfatet å elimineres etter avsluttet administrering. Det tar 24 timer for at 90 % er eliminert ut fra kroppen (Sathishkumar & Adhikary, 2011, s. 615). Pasienten bør monitoreres i opptil 24 timer for å avdekke kliniske bivirkninger (George, 2006; Sahu et al., 2014).

Magnesiumsulfat har et bredt terapeutisk vindu. Når det gis i lave doser, er det minimalt med bivirkninger. Nevromuskulær sykdom er kontraindisert, som myasthenia gravis, der sykdommen kan forverres ved lave doser. Om det gis høye doser eller raskt kan en vasodilatorisk effekt inntre, men den vil opphøre etter hvert. Ved kontinuerlig infusjon må serumnivåer bli målt, slik at eventuelle bivirkninger oppdages raskt (Hicks & Tyagi, 2022).

Magnesium fungerer som en NMDA-antagonist, der den utøver sin analgetiske effekt (Park et al., 2020). Til tross for dette har det vært lite kjent hvordan små molekyler aktiverer og hemmer ionekanalene til NMDA-reseptorene, og hvordan disse overgangene mellom aktive og

inaktive tilstander skjer. Først i 2016 ble dette kjent på elektron cryo-mikroskopisk strukturnivå, noe som har gitt en større forståelse av NMDA-reseptorenes mekaniske funksjon (Zhu et al., 2016). NMDA-reseptorer finner man i det sentrale nervesystemet og i perifert vev som muskler, hud og ledd (Hansen et al., 2017). NMDA-reseptorene spiller en fysiologisk kritisk funksjon, der blant annet læring og hukommelse påvirkes. Reseptorene regulerer cellulære innstrømninger av Ca^{2+} og Na^{+} og utstrømningen av K^{+} (Hansen et al., 2018). Når vev blir skadet, kan den postsynaptiske glutamationekanalene (NMDA-reseptoren) bli overaktiv, da for mye kalsium strømmer inn. Dette leder til utløsning av smertesignaler til hjernen. Når dette skjer, kan hyperalgesi oppstå, da økt sensibilisering av afferente nerveender fører til sentral sensibilisering. Magnesium blokkerer kalsiumkanalen slik at ekstracellulært kalsium ikke kan flytte over til cellen og bidra til sentral sensibilisering. Det er dette som er magnesiumets smertestillende effekt (Classen et al., 2021).

4 Metode

I denne oppgaven skal umbrella review benyttes som metode. Joanna Briggs Institute (JBI) bruker begrepet «umbrella review», og i Cochranes manual blir «overviews of reviews (overviews)» brukt. På norsk er det vanligst å bruke «oversikt over systematiske oversikter». JBI og Cochrane bruker begrepet «systematic review», som på norsk kalles «systematisk oversikt» over primærstudier (Aromataris et al., 2022; Folkehelseinstituttet, 2018; Pollock et al., 2021). I denne oppgaven blir begrepene umbrella review (UR), systematisk oversikt (SO) og primærstudier (PS) brukt.

Målet med en UR er å sammenfatte informasjon fra individuelle SO-er (Pollock et al., 2021). For å se om emnet er konsistent eller ikke, kan en oppsummering av disse SO-ene bidra til ny kunnskap og muliggjøre bedre praksis (Aromataris et al., 2015). Det er en relativt «ung» metode som ikke er så godt beskrevet i pensumlitteraturen. Derfor vil Cochranes manual, og Joanna Briggs Institutes (JBI) manual, som omfatter UR, bli brukt som hovedkilder for dette metodekapittelet. Boken *Nursing research* av Polit og Beck og boken *Doing a literature review in health and social care: a practical guide* av Aveyard blir brukt i tillegg. Beskrivelsen som blir presentert kommer til å bli brukt gjennom resultat- og diskusjonsdelen (Aromataris et al., 2022; Aveyard, 2019; Pollock et al., 2021; Polit & Beck, 2021). I tillegg har PRISMA-retningslinjer blitt brukt i denne oppgaven (Page et al., 2021).

En UR følger samme trinn som en SO og krever gode forberedelser og god planlegging. Det finnes mange ulike varianter av en SO, og her beskriver Polit og Beck (2021, s. 658) i store trekk trinnene for å gjennomføre en kvantitativ SO:

1. Formulere forskningsspørsmålet.
2. Definere inkluderingskriterier for primærstudiene.
3. Forbered en protokoll for oversikten.
4. Gjør litteratursøk og innhente studier.
5. Velg ut studier.
6. Vurdere kvaliteten på studiene.
7. Dataekstraksjon.
8. Analysere og syntetisere dataene.
9. Evaluere graden av pålitelighet i resultatene.
10. Presentere funnene i en SO.

I en UR finnes det noen forskjeller i hvordan disse trinnene utføres. I dette kapitlet presenteres de ulike forskjellene og hvordan dette er gjennomført i denne masteroppgaven.

4.1 Innsamling av data

En UR er ofte bredere i omfang enn en SO. Det vanligste er å undersøke evidens fra to eller flere SO-er, avhengig av studiens hensikt. Derfor er det viktig at forskningsspørsmålet spesifiseres og avgrenses på en god måte, at inkluderingskriteriene er relevante og tydelig beskrevet, og at søkestrategien er gjennomtenkt (Aromataris et al., 2022; Pollock et al., 2021). I avsnittene under forklares dette og hva overlapping av studier innebærer. Det redegjøres for dokumentasjon av litteratursøk og hvilke databaser som er blitt valgt for formålet. Utvalgsprosessen blir beskrevet og presenteres i et PRISMA-flytskjema.

4.1.1 Utvikling av forskningsspørsmål og søkeord

Et passende forskningsspørsmål for masteroppgaven er å undersøke effekten eller sikkerheten til den samme intervensjonen som man gir til ulike populasjoner med ulike tilstander (Pollock et al., 2021). Dette er hensiktsmessig om man vil undersøke eksempelvis hvilken dosering av magnesiumsulfat som gir den beste postoperative smertelindringen.

For å få et klart og tydelig spesifisert forskningsspørsmål er det anbefalt at man bruker akronymet PICOT. PICOT-spørsmålet kan guide forfatteren i et systematisk databasesøk for å finne de beste bevisene for å besvare forskningsspørsmålet. PICOT står for: P – Population or Patient or Problem (Hvem), I – Intervention or Issue or phenomenon of Interest (Hva), C – Comparative intervention or Context (Kontrollgruppe: om det er aktuelt), O – Outcomes (Utfall/resultat; hva skal oppnås, forbedres, påvirkes?), T – Time or type of study (Melnik & Fineout-Overholt, 2019). Søkeordene i denne oppgaven har blitt utarbeidet ved hjelp av PICOT, se tabell 1 (Polit & Beck, 2021, s. 88). De kontrollerte emneordene har blitt utarbeidet etter hvert som det innledende litteratursøket pågikk. I det innledende litteratursøket kunne man se at det først fantes artikler om voksne og med intravenøs administrasjonsvei. Dette ble valgt som inkluderingskriterier for å få flest mulig relevante artikler med i denne masteroppgaven.

Tabell 1: PICOT-skjema.

PICOT		Norske søkeord	Engelske søkeord	Kontrollerte emneord
P Population or Patient or Problem (Hvem)	Den voksne pasienten som gjennomgår kirurgi	Voksen Kirurgi Operasjon	Adult Surgery Operation	Surgery operative (CINAHL Subject Headings, (MH), CINAHL) Surgical Procedures, Operative (MeSH, PubMed)
I Intervention or Issue or phenomenon of Interest (Hva)	Administrert intravenøst magnesiumsulfat perioperativt Dosering	Magnesium MgSO4 Magnesiumsulfat Administrasjon Intravenøs Perioperativ Dose	Magnesium MgSO4 Magnesium sulfate Magnesium sulphate Perioperative administration intravenous Dosing	Magnesium (MH, CINAHL) Magnesium sulfate (MH, CINAHL, MeSH, PubMed) Administration intravenous (MH, CINAHL) Infusions, Intravenous (MeSH, PubMed) Dose-Response Relationship, Drug (MeSH, PubMed, MH, CINAHL)
C Comparative intervention or Context (Kontrollgruppe)	Kontrollgruppe; standard praksis			
O Outcomes (Utfall/resultat; hva skal oppnås, forbedres, påvirkes?)	Postoperativ smerte Postoperative analgetika	Postoperativ smerte Postoperative analgetika Opioidreduserende	Postoperative pain Postoperative analgesic Opioid-sparing	Postoperative pain (MH, CINAHL, PubMed) Analgesics (MH, CINAHL, MeSH, PubMed) Analgesics, Opioid (MH, CINAHL, MeSH, PubMed)

T Time or type of study	Systematisk oversikt Reproduserbar metodikk Fagfelleverdert	Systematisk oversikt Reproduserbar metodikk Fagfelleverdert	A systematic review Reproducible methodology Peer-reviewed	Systematic review (MH, CINAHL, MeSH, PubMed) Literature review (MH, CINAHL) Meta-analysis (MH, CINAHL, MeSH, PubMed) Review (MeSH, PubMed) Literature of review (Tekstord CINAHL)
--------------------------------	---	---	--	---

4.1.2 Utvikling av inkluderingskriterier for en UR

Inkluderings- og ekskluderingskriteriene skal være relevante, beskrive alle egenskaper klart og utgå fra PICOT. Hvilke typer deltakere som skal være med, detaljert beskrevet, samt alder og setting de skal befinne seg i. Intervensjonen og kontrollgruppen skal være tydelig beskrevet. Utfall skal være predefinert, og hvilken type av studiedesign som skal inkluderes (Aromataris et al., 2022). Forfatteren av en UR skal ha spesifikke inkluderingskriterier for hva en artikkel må inneholde av kriterier for å regnes som en SO, og ta med disse i søkene. En annen regel er at forfatteren bør velge om SO-ene skal inneholde bare RCT-studier eller studier med mikset studiedesign. Rådende retningslinjer anbefaler å velge SO-er som inkluderer primærstudier med bare én type studiedesign (Pollock et al., 2021). I tabell 2 har inkluderings- og ekskluderingskriteriene som er valgt for denne UR-en, blitt oppsummert. Valget av kriteriene er tatt på bakgrunn av tidligere forskning, PICOT og studiens teoretiske ramme.

Tabell 2: Inkluderings- og ekskluderingskriterier.

Inkluderingskriterier	Ekskluderingskriterier
Systematisk oversiktsstudie av RCT-er. Reproduserbar metodikk. Fagfelleverdert.	Primærstudier. Barn <18 år. Språk annet enn engelsk og skandinavisk. Studier eldre enn 5 år.

Intervensjonsgruppen skal ha fått magnesiumsulfat intravenøst perioperativt. Kontrollgruppen skal ha fått behandling etter vanlig praksis. Engelsk-/skandinaviskspråklige artikler. Perioperativ kontekst. Voksne deltakere >18 år. Menn og kvinner. År 2017–2022.	
--	--

4.1.3 Søkestrategi

Søkestrategien skal etterstrebe å inkludere alle SO-er som omhandler studiens forskningsspørsmål (Aromataris et al., 2022). Polit og Beck (2021, s. 90–96) anbefaler bruk av databasene Medical Literature Online (MEDLINE, som man når via PubMed) og Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). Disse databasene er spesielt relevante for sykepleieforskning og er brukt i denne masteroppgaven. Søkeordene som har blitt utarbeidet i PICOT-skjemaet, blir brukt i søkene i databasene. Etter prøvesøk i CINAHL har søkeordene blitt gruppert, se tabell 3.

Tabell 3: Søkeord.

Gruppe 1: Populasjon	Gruppe 2: Intervensjon	Gruppe 3: Utfall	Gruppe 4: Type studie
Surgery operative	Magnesium sulfate Magnesium Administration Intravenous Infusion intravenous Dosing-response Relationship Dose-response Relationship, drug	Postoperative pain Analgesics Analgesics, Opioid	Systematic review Literature of review Review of literature Meta-analysis Review

I CINAHL søker man med emneord (Medical Subject Headings) og tekstord (Polit & Beck, 2021, s. 90–92). Et prøvesøk ble gjort, der søkeordene først ble søkt på i emneordlisten. Ved treff ble det søkt på emneord. Et annet søk ble gjort med samme ord, men da med tekstord og med kombinasjon «OR» eller med trunkering av ord. Ved to søk på samme ord har disse blitt kombinert med «OR». Alle gruppene er det blitt gjort individuelle søk på. På slutten av søket er disse gruppene slått sammen med kombinasjon «AND». Tidsintervallet ble begrenset til 2017–2022. Først ble et tidsintervall på ti år brukt, men etter søk med dette tidsintervallet og søk med et tidsintervall på fem år kunne man konstatere samme treffliste. Derfor ble et tidsintervall på fem år valgt. I PubMed fulgte man samme søkestrategi. De har en annen design på hvordan man utfører sine søk. Her kan man gå aktivt inn i MESH-ordboken, lage et emneord og ta det med i et vanlig søk i databasen. Tekstord søker man direkte med. Fra søkehistorien kan to søk kombineres og spisses for å få treff på relevante artikler. I denne masteroppgaven har denne søkestrategien blitt brukt systematisk, og disse søkene har blitt dokumentert, se vedlegg 1 og 2. For å kvalitetssikre litteratursøket har jeg mottatt veiledning fra en bibliotekar og min veileder, begge med lang erfaring med systematiske litteratursøk.

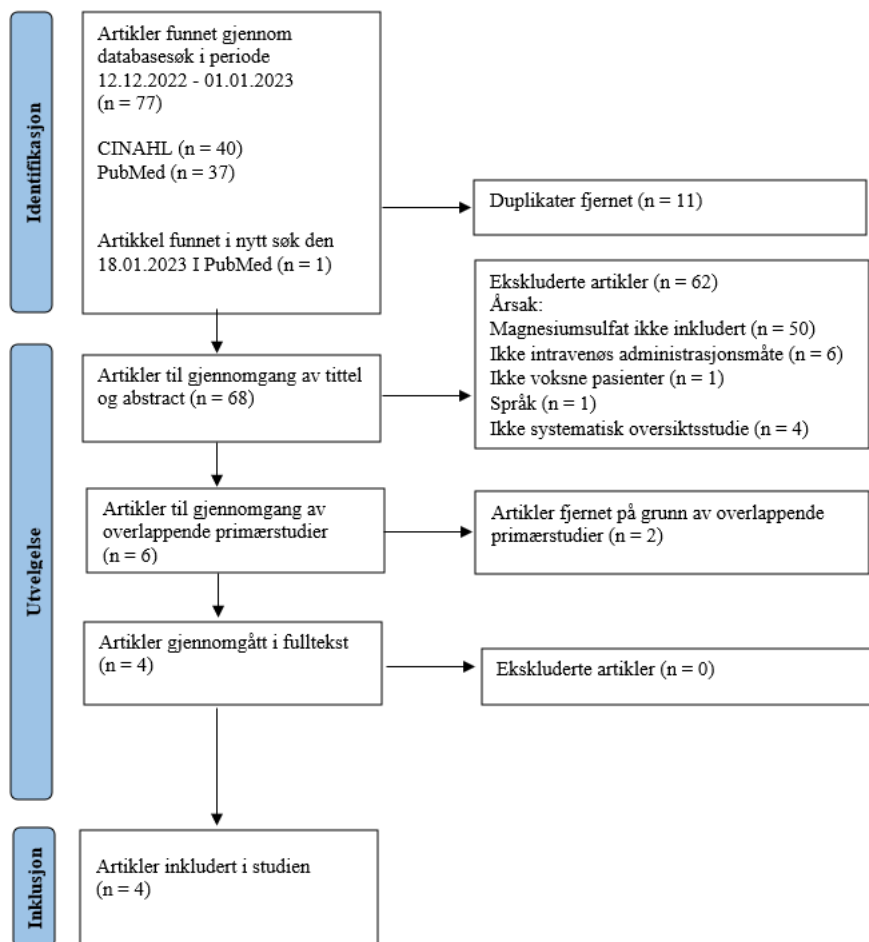
4.1.4 Utvelgelse av artikler

Å screene artikler er en prosess i flere faser. Først leser forfatteren tittelen på alle søketreffene. Ut fra tittelen og dens relevans for søkeordene gjøres en grovsortering av alle artiklene i den første screeningen. Når dette er gjort og duplikater er fjernet, kan man begynne den andre screeningen, som er å lese abstraktene og ut fra det velge ut relevante artikler. Det tredje trinnet er å lese artikler i fulltekst. Disse skal lastes ned og lagres (Polit & Beck, 2021, s. 95–96). Før forfatteren leser fulltekst, bør man gå igjennom de utvalgte SO-ene for å identifisere overlappende primærstudier og gjøre eventuelle vurderinger av dem (Pollock et al., 2021).

Det innledende litteratursøket ble gjort i tidsperioden 12.12.2022–01.01.2023. Det ble funnet 77 artikler, 40 artikler fra CINAHL og 37 artikler fra PubMed. 11 duplikater ble fjernet, og for 68 artikler ble det lest tittel og abstrakt. 62 av de 68 artiklene ble ekskludert, på grunn av ulike årsaker. I 50 artikler var ikke magnesiumsulfat inkludert. I seks artikler var det ikke brukt intravenøs administrasjonsvei. I én artikkel var det ikke voksne deltakere, og i en annen artikkel var det et annet språk enn i inklusjonskriteriene. Fire artikler var ikke systematiske oversikter. Videre ble fem artikler valgt ut for å identifisere overlappende primærstudier. Etter identifisering av overlappende primærstudier ble to artikler ekskludert (Chen & Tao, 2018;

Eftekhariyazdi et al., 2020). Artiklene ble ekskludert på bakgrunn av at de var de minst omfattende, og at alle deres primærstudier overlappet. Tre artikler ble valgt til gjennomgang av fulltekst, der alle tre ble inkludert i masteroppgaven. Et kompletterende søk ble gjort i PubMed den 18.01.2023. Dette var for å være sikker på at det ikke hadde tilkommet noen nye artikler i den tidsperioden det ikke ble arbeidet med oppgaven. Det ble funnet en artikkel som hadde blitt publisert i mellomtiden, og den ble inkludert i studien. Utvelgelsesprosessen er presentert i et PRISMA-flytskjema, i henhold til anbefalinger for å skape en ryddig oversikt over prosessen (Page et al., 2021).

Figur 6: PRISMA-flytskjema (PRISMA, 2020).



4.1.5 Overlapping av studier

En utfordring UR-forfattere møter, er overlapping av studier. Dette skjer når ulike SO-er inneholder de samme primærstudiene. Det er hovedsakelig to utfordringer når det gjelder overlapping. Den første er: Hvis en primærstudie inngår i flere SO-er, får resultatdataene fra

den primærstudien for stor tyngde og effekten av intervensjonen for mye vekt. Dette leder til systematiske skjjevheter. For det andre blir arbeidet med UR-en mer komplekst. Overlapping av studier fører automatisk til mer arbeid for forfatteren og er en tidskrevende prosess. Det finnes ulike måter å håndtere overlapping på, avhengig av studiens hensikt og måten dataene skal utvinnes på. Om hensikten er å oppsummere evidens om et tema, er det best å inkludere alle ikke-overlappende SO-er. I de tilfellene der SO-ene overlapper og man vil unngå dette, velger forfatteren den seneste mest relevante og den med høyest kvalitet; eller så velger man den SO-en som er mest omfattende. Cochrane har utarbeidet en tabell for å dokumentere primærstudier fra SO-er for å få oversikt over studiene som overlapper (Pollock et al., 2021).

I en studie gjort av Pieper et al. (2014) kartla forfatterne at bare 50 % av alle umbrella reviews identifiserer overlappende primærstudier. Så de utviklet en ny formel som hjelper forfattere av umbrella reviews med å beregne graden av overlapping i systematiske oversikter, «corrected covered area» (CCA). Pieper et al. oppfordrer forfattere til å beregne CCA, fordi basert på deres analyse er det den beste tilnærmingen til overlapping. I denne masteroppgaven kommer ikke CCA til å bli beregnet, ettersom antall primærstudier er lav og det bare kommer til å bli presentert data fra ikke-overlappende primærstudier. Tabell 4 viser en oversikt over overlappende primærstudier i de seks SO-ene som ble gjennomgått i fulltekst på.

Tabell 4: Oversikt over overlappende primærstudier i de systematiske oversiktene.

SYSTEMATISKE OVERSIKTER	1. Morel et al., 2021,	2. Ma et al., 2021	3. Eftekhariyazdi et al., 2020	4. Peng et al., 2018	5. Chen & Tao, 2018	6. Puch Oernskov et al., 2022
PRIMÆRSTUDIER	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Antall overlappende studier av de totale	29/49	3/14	2/2	8/11	4/4	28/42
Mireskandari et al., 2015	Yes	Yes				Yes
Olgun et al., 2012	Yes		Yes		Yes	Yes
Mentes et al., 2008	Yes		Yes		Yes	Yes
Saadawy et al., 2010	Yes				Yes	Yes
Kocmanet et al., 2013	Yes				Yes	Yes
Koinig et al., 1998	Yes			Yes		Yes
Demiroglu et al., 2016	Yes			Yes		Yes
Levaux et al., 2003 (2004)	Yes			Yes		Yes
Haryalchi et al., 2017	Yes					Yes

Kaya et al., 2009	Yes					Yes
Ryu et al., 2008	Yes					Yes
Taheri et al., 2015	Yes					Yes
Asadollah et al., 2015	Yes					Yes
Seyhan et al., 2006	Yes					Yes
Sousa et al., 2016	Yes					Yes
Helmy et al., 2015		Yes				Yes
Rezae et al., 2014		Yes				Yes
Kizilcik & Koner, 2018	Yes					Yes
Zarauza et al., 2000	Yes					Yes
Mavrommati et al., 2004	Yes					Yes
Kiran et al., 2011	Yes					Yes
Ayoglu et al., 2005	Yes					Yes
Bhatia et al., 2004	Yes					Yes
Ghaffaripour et al., 2016				Yes		Yes
Oguzhan et al., 2008	Yes					Yes
Tauzin-Fin et al., 2006	Yes					Yes
Hwang et al., 2010	Yes			Yes		
El Shal & Lotfy, 2017	Yes			Yes		
Frassanito et al., 2015	Yes			Yes		
Dabbagh et al., 2009	Yes			Yes		
Schulz-Stubner et al., 2001	Yes					Yes
Tsaoui et al., 2020	Yes					Yes

4.2 Analyse

I en UR skal ulike typer data hentes inn, analyseres og presenteres. Data for å presentere risiko for bias blir vurdert i kvalitetsvurderingen. Det deskriptive karakteristika skal ekstraheres og presenteres. Det kvantitative utfallene skal ekstraheres og analyseres for presentasjon. Og til sist skal tilliten til bevisene ekstraheres og presenteres (Pollock et al., 2021). I avsnittene under blir dette, og hvordan det er gjennomført, beskrevet.

4.2.1 Kvalitetsvurdering

Alle SO-er som blir brukt i en UR, skal være av høyeste kvalitet og bli vurdert kritisk. Sjekklisten «A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2», AMSTAR 2-verktøyet, er brukt for å vurdere SO-ene og deres metodiske kvalitet. Det er dette verktøyet som har blitt brukt hyppigst i UR-er (Shea et al., 2017). AMSTAR 2-verktøyet kvalitetsvurderer artikler og graderingen baserer seg på 16 elementer totalt. I sjekklisten finnes det ikke-kritiske og mer kritiske elementer for vurdering av studienes total kvalitet. Disse kritiske elementene er

punktene 2, 4, 7, 9, 11, 13 og 15 (vedlegg 3). Konfidensraten varierer mellom høy, moderat, lav og kritisk lav (Shea et al., 2017).

Kritikk mot AMSTAR 2 har blitt publisert i en studie der forfatterne mener at det blir en underrapportering når man bruker de strikte AMSTAR 2-reglene. Når det bare går an å svare «ja» eller «nei», men ikke «kan ikke svare», blir de som evaluerer, tvunget til å svare «nei». Underrapporteringen leder til at visse elementer blir rapportert som svake. AMSTAR 2-verktøyet genererer ikke en totalscore, men evaluerer den generelle kvaliteten basert på de kritiske og ikke-kritiske elementene (Li et al., 2022).

Kvalitetsvurderingen har blitt foretatt av undertegnede og veiledere uavhengig av hverandre og deretter (vedlegg 4–7). Tabell 5 viser en oppsummering av kvalitetsvurderingen gjort med AMSTAR-2-sjekklisten. For å illustrere de 16 ulike elementene og deres innhold er det lagt inn poeng. De blåmarkerte elementene er de kritiske elementene, og de hvitmarkerte er de ikke-kritiske elementene. En del av elementene er oppdelt i to spørsmålsbolker, noe som vises i at poengsummen er to poeng.

Grønn betyr ja, rød betyr nei, og grå betyr at elementet ikke var inkludert i studien.

Tabell 5: Kvalitetsvurderingsresultater av inkluderte systematiske oversikter ved bruk av AMSTAR-2-sjekkliste.

Systematisk oversikt	Morel et al., 2021	Peng et al., 2018	Ma et al., 2021	Puch Oernskov et al., 2022
Elementer = Poeng (p)				
1 = 1p				
2 = 2p				
3 = 1p				
4 = 2p				
5 = 1p				
6 = 1p				
7 = 2p				
8 = 2p				
9 = 2p				
10 = 1p				
11 = 1p				
12 = 1p				
13 = 1p				
14 = 1p				
15 = 1p				

16 = 1p				
Gradering	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav
Ikke-kritiske svakheter:	2p/9p	7p/9p	7p/10p	9p/10p
Kritiske svakheter:	1p/9p	6p/9p	6p/11p	8p/11p

Artikkelen til Morel et al. (2021) er vurdert å ha kritisk lav kvalitet og oppnår kun 2/9 og 1/9 poeng på henholdsvis ikke-kritiske og kritiske svakheter. Det mangler protokoll, og det er dårlig redegjørelse på de fleste elementer (jf. vedlegg 4). Jeg har sendt e-post til forfatterne og spurt om mer informasjon den 15.01.2023, uten noe svar.

Artikkelen til Peng et al. (2018) er vurdert å ha kritisk lav kvalitet og oppnår 7/9 og 6/9 poeng på henholdsvis ikke-kritiske og kritiske svakheter. Det mangler protokoll og en fullstendig søkestrategi (jf. vedlegg 5).

Artikkelen til Ma et al. (2022) er vurdert å ha kritisk lav kvalitet og oppnår 7/10 og 6/11 poeng på henholdsvis ikke-kritiske og kritiske svakheter. Det mangler protokoll og en detaljert søkestrategi. En liste over de ekskluderte primærstudiene og deres finansering er ikke presentert (jf. vedlegg 6).

Artikkelen til Puch Oernskov et al. (2022) er vurdert å ha en kritisk lav kvalitet, men er den med best kvalitet av de fire inkluderte SO-ene. Den oppnår 9/10 og 8/11 poeng på henholdsvis ikke-kritiske og kritiske svakheter. Det mangler en fullstendig søkestrategi. Den har ikke en liste over ekskluderte primærstudier, og de har ikke rapportert hvordan primærstudiene har fått midler til sin forskning (jf. vedlegg 7). Jeg sendte e-post til forfatterne den 01.02.2023 og fikk kompletterende informasjon om en primærstudie de ikke husket å skrive opp på referanselisten.

Aveyard (2019) anbefaler at studien med høyest kvalitet kan bli brukt som kjernereferanse i oppgaven, og at de andre SO-ene kan bli sammenlignet med den. Artikkelen til Puch Oernskov et al. (2022) ble valgt som kjernereferanse.

4.2.2 Ekstraksjon av det deskriptive karakteristika

Forfatteren trekker ut det deskriptive karakteristiske for hver og en av SO-ene. Denne informasjonen kan oppsummeres i et studiekarakteristikum, en tabell som gir en oversikt over kjennetegn fra hver av de inkluderte reviewene. På den måten får man en bedre oversikt over de leste artiklene og deres funn (Aveyard, 2019). Informasjon som ifølge Cochrane (2021) bør komme med, er grunnleggende informasjon om hver SO og hver primærstudie (tittel, forfatter, år, osv.) og dessuten detaljert informasjon fra hver SO om søkestrategien, populasjon, intervensjoner, type av kontroll, primære og sekundære utfallsdata, og tilleggsdata. I denne masteroppgaven er det laget en dataekstraksjonstabell basert på Cochrans anbefalinger, og tabellen er tilpasset hensikten med denne UR-en. Den fullstendige tabellen er vedlagt (vedlegg 8). Et utdrag av tabellen er presentert under resultatkapittelet.

4.2.3 Ekstraksjon og analyse av kvantitative utfallsdata

Det er to måter å samle inn og analysere den kvantitative utfallsdataen på. Den første er å trekke ut og oppsummere utfallsdata fra SO-ene akkurat som den er. Den andre måten er å trekke ut og reanalysere utfallsdata, der analysen av dataene skiller seg fra analysene som er blitt utført i SO-ene. Hvilken måte forfatteren velger å analysere dataene på, er avhengig av formålet med UR-en (Pollock et al., 2021). Et av hovedformålene med å oppsummere kvantitative studier, ifølge Polit og Beck (2021, s. 666), er å se effekten av intervensjonen. Dette burde forfatteren tenke på, uavhengig av om analysen er statistisk eller narrativ.

Passende forskningsspørsmål for å besvare denne oppgavens problemstilling: Er det noen positiv effekt på intervensjonsgruppene? Hvilken dosering er det som gir best effekt? Hvor langvarig er effekten? Hvor konsistent er den, sammenlignet i alle studier? Er effektene lignende i studier med ulik kvalitet?

4.2.4 Presentasjon av data

Forfatteren kan presentere sine oppsummerte eller reanalyserte data narrativt og i resultattabeller, det finnes ingen korrekt mal for hvordan presentasjonen skal skje. En narrativ presentasjon av de oppsummerte resultatene kan gi forfatteren friheten til å dele inn intervensjoner, populasjoner og resultater, men fortsatt gi en helhetlig presentasjon. En annen måte å presentere på er å organisere resultatene i kategorier. Her kan man unngå å kategorisere dataene i signifikante / ikke-signifikante kategorier, men i stedet bruke dataene for å lettere se hvilke bevis som finnes til rådighet (Pollock et al., 2021).

I denne oppgaven ble utfallsdata delt inn i tre kategorier. Artikkelen til Puch Oernskov et al. (2022) ble brukt som kjernereferanse. Artikkelen har delt primærstudiene inn i tre ulike typer kirurgi (gynekologi, abdominal, øvrige (ortopedi)). I kirurgitypen øvrige var halvparten ortopedi. Derfor falt det naturlig å dele inn utfallsdataene i tre forskjellige kategorier i denne oppgaven. Dette passet bra, da studien til Ma et al. (2022) bare representerte gynekologisk kirurgi og studien til Peng et al. (2018) ortopedisk kirurgi. Studien til (Morel et al., 2021) hadde ikke delt inn primærstudiene i type kirurgi, og det er plukket ut primærstudier med den rette type kirurgi for denne oppgaven. All annen øvrig type kirurgi ble utelukket fra denne oppgaven, da tidsrammen er begrenset. Bare primærstudier som ikke overlappet, ble trukket ut, og deres utfallsdata ble lagt ved.

Når analysen er ferdig, anbefales det å bruke rammeverket Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Dette for å oppsummere kvaliteten på bevisene og siden lage eventuelle anbefalinger til praksis (Polit & Beck, 2021, s. 671–674). Ifølge Cochranes manual (Pollock et al., 2021) anbefales det å bruke de rapporterte GRADE-vurderingene som er presentert i de inkluderte SO-ene. Fordi det mangler GRADE-vurderinger i de inkluderte SO-ene i denne masteroppgaven, kommer ikke en GRADE-vurdering til å gjennomføres, selv om det kan føre til at påliteligheten til resultatene kan bli påvirket.

4.3 Forskningsetiske vurderinger

Sykepleieforskning skal følge norske lover og forskrifter, slik at etiske, vitenskapelige, medisinske, helsefaglige og personvernmessige forhold ivaretas (Forskningsetikkloven, 2017; Helseforskningsloven, 2021). Helsinkideklarasjonen etablerte en etisk standard for medisinsk forskning, der de også nevner at forskningen må bruke anerkjente vitenskapelige prinsipper, og at protokoll skal brukes der etikk er implisert (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2022).

I denne studien brukes det sekundærdata som ikke håndterer personopplysninger. Derfor kreves det ikke godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (2022) eller fra Norsk senter for forskningsdata (NSD) (2022). Derimot skal forfatteren av en UR aktivt gå inn og se om forfatterne i de inkluderte studiene har foretatt forskningsetiske overveielser. Forfatteren av en UR skal også opptre redelig etter

etiske standarder, der hen ikke plagierer, forfalsker data eller finner på nye resultater (Polit & Beck, 2021, s. 131–152).

5 Resultat

I denne delen blir de fire inkluderte systematiske oversiktene og deres utfallsdata presentert. En dataekstraksjonstabell for beskrivende studiekarakteristika av de inkluderte systematiske oversiktene og deres primærstudier ble laget etter anbefaling fra Cochranes manual (Pollock et al., 2021). Tabellen er vedlagt (vedlegg 8). Et utdrag av denne tabellen er presentert under (tabell 6).

Ekstraksjon av utfallsdata blir siden presentert i en resultattabell (tabell 7), der de er delt inn i kategoriene gynekologi, abdominal og ortopedi. Etter tabell 7 blir utfallsdataene oppsummert og presentert i tekst for hver kategori. En mer detaljert presentasjon av dette er vedlagt (vedlegg 9).

Basert på disse presentasjonene er nye tabeller laget, der hovedfunnene fra hver kategori blir oppsummert og inndelt i kombinasjonsdoseringer, bolusdoseringer og infusjonsdoseringer (tabell 8–10). Etter hver tabell blir hovedfunnene oppsummert narrativt. Til slutt blir de sekundære funnene presentert hver for seg.

Lange ord som blir gjentatt, har blitt forkortet. En beskrivelse av disse forkortelser er:

KD = kombinasjonsdose (bolus + infusjon)

n = antall

PS = primærstudier

POSL = postoperativ smertelindring

ROBP = redusert opioidbruk postoperativt

SO = systematisk oversikt

5.1 Presentasjon av inkluderte systematiske oversikter

Tabell 6: Presentasjon av utdrag fra dataekstraksjonstabell for beskrivende studiekarakteristika av de inkluderte systematiske oversiktene.

Studie Tittel Publisering Antall primærstudier (PS) Overlappende primærstudier Deltakere	Populasjon Kontroll- gruppe	Interven- sjon	Primære og sekundære utfall (spesifisert i metode- avsnittet)	Resultat av intervensjon Og ev. Tider for administrasjon Observasjonstid Bruk av smerteskala Målte plasma-magnesiumkonsentrasjoner Bivirkninger	Styrker og begrensninger i studien i henhold til forfatterne og AMSTAR-2	Forfatternes konklusjon
<p>Puch Oernskov et al., 2022, Danmark</p> <p><i>Is intravenous magnesium sulphate a suitable adjuvant in postoperative pain management? – A critical and systematic review of methodology in randomized controlled trials.</i></p> <p>Publisert: 7. desember 2022</p> <p>42 PS-er (RCT-er) Overlapping: 28/42 n = 2159 deltakere</p>	<p>Voksne >18 år som gjennomgår kirurgi under generell anestesi. Studien har kategorisert primærstudiene etter type kirurgi. Kontrollgruppe: Placebo eller standardbehandling.</p>	<p>Administrering av intra-venøst magnesiumsulfat for postoperativ smertelindring.</p>	<p>Det primære målet var å sammenligne homogeniteten til essensielle variabler og konfonders. Og å se om magnesiumsulfat har effekt på opioidbruk og postoperativ smerte.</p>	<p>55 % av studiene viste en klar reduksjon av både smerteskala og morfinbruken. De gjenstående studiene viste ikke noen effekt eller motstridende resultater. Den morfin-reducerende effekten kan komme av premedisinering med paracetamol og NSAID-er.</p> <p>Tidspunktet for start og hvor lang tid som er blitt brukt i primærstudiene på administrasjon av magnesiumsulfat redegjort for. Resultatene er veldig sprikende, fordi 12 ulike administrasjonsmåter ble brukt. Observasjon av deltakeren varierte med alt fra opptil 2 timer til 48 timer.</p> <p>Smerteskala: VAS (brukt i 34 PS-er), NRS (brukt i seks PS-er), VAS + VRS (i én PS) og NRS + VRS (i én PS). Psykososial preoperativ skala brukt i tre PS-er. The State-Trait Anxiety Inventory Scale ble brukt i én PS.</p> <p>I 15 studier (36 %) ble plasmamagnesium målt. Ingen bivirkninger mellom gruppene ble rapportert. Høyest målte verdi postoperativt var $1,98 \pm 0,97 \text{ mmol/L}^{-1}$.</p> <p>Bivirkninger: Rapportert sedasjon i to primærstudier (5 %).</p>	<p>Forfatterne: Styrken i studien er bruken av en transparent metode, et bredt søk basert på PICOS-kriteriene og PRISMA-retningslinjene, inkludert en analyse ikke bare av studiefunnene, men også klinisk relevante metodologiske svakheter og styrker. Det systematiske litteratursøket, gjennomgangen av de systematiske oversiktene og metaanalysene er begrenset av hovedsakelig en mangel på data og et lite antall homogene studier. Betydelig heterogenitet på tvers av de 42 primærstudiene, de fleste veldig små, er av kritisk lav kvalitet.</p> <p>AMSTAR-2: Artikkelen er den med best kvalitet av de fire inkluderte studiene. Den får kritikk for ikke å ha brukt en ekspert i feltet eller for ikke å ha søkt gjennom studieregister i sin søkestrategi. De har ikke listet opp de ekskluderte primærstudiene, og de har ikke rapportert hvordan primærstudiene fikk midler til sin forskning. Alle de andre elementene er av god kvalitet.</p>	<p>Utelukker klare konklusjoner om klinisk effekt av intravenøst magnesiumsulfat som postoperativ smertelindring og som reduksjon av morfinbruken postoperativt. RCT-er i fremtiden bør ha en mer strikt metodologi for kontroll av kliniske faktorer i forskning på magnesiumsulfatets rolle som postoperativ smertebehandling.</p>

<p>Peng et al., 2018, Kina & Taiwan</p> <p><i>The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery. A systematic review of randomized controlled trials</i></p> <p>Publisert: 15. november 2018</p> <p>11 PS-er (RCT-er) Overlapping: 8/11 n = 535</p>	<p>Menn eller kvinner som gjennomgår ortopedisk kirurgi. Antall kvinner angitt i % fra hver studie. Gjennomsnittsalder og ASA-klassifisering angitt. Kontrollgruppe: Standardbehandling, gitt NaCl eller ingenting.</p>	<p>Administrering av intravenøst magnesiumsulfat for postoperativ smertelindring.</p>	<p>Primært utfall av smertescore, kumulativ bruk av analgetika, tid til første redningsanalgetika og bivirkninger.</p>	<p>Redusert bruk av analgetika og en forlenget tid til første redningsanalgetika. Den postoperative smertestillende effekten er fortsatt kontroversiell.</p> <p>Tre av seks primærstudier fikk kombinasjonsdose, men det er ikke redegjort for tidspunkt for start eller under hvor lang tid det er gitt. Det samme gjelder administrasjon i en PS som gav en bolusdose før operasjonen, en PS der man fikk bolusdose på slutten av operasjonen, og en PS der man fikk en infusjon under hele operasjonen. Observasjon av de deltakende varierte fra alt fra opptil 1 time til 48 timer.</p> <p>Smerteskala: VAS (brukt i 9 PS-er), NRS (i én PS), FPS-R (i én PS).</p> <p>Ikke rapportert om plasmamagnesium.</p> <p>I en analyse av bivirkninger hadde kontrollgruppen flere bivirkninger enn magnesiumgruppen. Det var rapportert bivirkninger fra seks av primærstudiene, som svimmelhet, hodepine, kvalme, brennende følelse og oppkast. Flere studier må undersøke bivirkninger før konklusjoner dras.</p>	<p>Forfatterne: Begrensning var den store heterogeniteten mellom primærstudiene. Variasjon av anestesi, type av ortopedi, ulike doser av magnesiumsulfat, ulike administrasjonsmåter, total dose av magnesium som ble gitt, varierte, karakteristika av pasienter. Det var små sample studier, mer slumpfeil i studien.</p> <p>AMSTAR-2 er av kritisk lav kvalitet. Den har ikke en fullstendig søkestrategi. Søk i studieregister er ikke nevnt, de har ikke konsultert en ekspert innenfor området, og det står ikke om de gjort sitt litteratursøk innenfor 24 måneder av da reviewen ble ferdigstilt. Ikke angitt finansiering for primærstudiene. De har ikke diskutert heterogenitet i studien. Bruk av PICO, søk i minst to databaser, forklart søkestrategi, redegjort for begrensninger og søkt i referanseliste på de inkluderte studiene. To uavhengige forfattere har gjort utvalg av studiene og dataekstraksjon. Redegjort for ekskluderte artikler som ble lest i fulltekst. Alle inkluderte studier ble forklart i detalj. Brukte bra teknikk for rapportering av RoB. De redegjorde for interessekonflikt og beskrev hvordan de fått midler til studien.</p>	<p>Studien anbefaler å bruke intravenøst magnesiumsulfat til ortopediske operasjoner, men bør brukes i sikre doser. Fremtidige RCT-er bør undersøke hvilken dosering og administrasjonsmåte av magnesiumsulfat som har best effekt.</p>
--	---	---	--	--	---	---

<p>Ma et al., 2021, Kina</p> <p><i>Magnesium sulfate reduces postoperative pain in women with cesarean section (CS): A meta-analysis of randomized controlled trials</i></p> <p>Publisert: 25. april 2021</p> <p>14 PS-er (RCT-er) Overlapping: 3/14</p> <p>n = 880 deltakere</p>	<p>Gravide kvinner. Gjennomsnittsalder angitt. Kontrollgruppe: Standardbehandling, gitt NaCl eller ingenting.</p>	<p>Administrering av magnesiumsulfat under anestesi.</p>	<p>Primært utfall: Høyest VAS-score under de første 24 timene etter keisersnitt.</p> <p>Sekundært utfall: Tiden til den første postoperative analgetika og den totale bruken av postoperativ analgetika over de første 24 timene.</p>	<p>Studiens analyser foreslår at magnesiumsulfat reduserer styrken og varigheten av postoperativ smerte for kvinner som gjennomgår keisersnitt. Ingen effekt av magnesiumsulfat ble observert i kvinner med preeklampsi.</p> <p>Tidspunkt for start når magnesiumsulfat ble administrert, er presentert. Det ble ikke rapportert hvor lenge det ble administrert. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 1 time til 25 timer.</p> <p>Smerteskala: VAS (ble brukt i alle PS).</p> <p>Plasmamagnesium ikke rapportert.</p> <p>Ingen signifikant forskjell ble rapportert om bivirkninger fra de inkluderte primærstudiene. Flere studier trengs for konklusjoner om magnesiumsulfatets bivirkninger.</p>	<p>Forfatterne: Styrken ved studien er de robuste utfallene av analysene og bruken av PICO. Resultatene skal ses i lys av begrensningene i studien; at ulike anestesiteknikker og administrasjonsmåter bidrar til heterogenitet, en av primærstudiene kan ha fått for stor påvirkning på resultatet i studien, at alle doser ble gjort om til milligram for å unngå misforståelser for total konsumpsjon av analgetika etter operasjon. Bare engelske studier var inkludert, og det kan ha utelukket studier med verdifulle resultater.</p> <p>AMSTAR-2 er av kritisk lav kvalitet. Den mangler opplysninger om en protokoll og en detaljert søkestrategi. Ikke gjort utvalg av artikler eller dataekstraksjon i duplikat. Ikke presentert en liste av de ekskluderte primærstudiene og deres midler. Brukt PICO, har forklart valg av bare RCT-er, søkt i to databaser, redegjort for søkestrategi, forklart begrensninger, forklart inkluderte studier i detalj, bra teknikk for redegjørelse av RoB, bra metode for metaanalyse, bra diskusjon av RoB i resultatene. Redegjort for interessekonflikt.</p>	<p>Analysene viser at magnesiumsulfat signifikant reduserer postoperativ smerte for kvinner som gjennomgår keisersnitt.</p>
--	---	--	---	---	--	---

<p>Morel et al., 2021, Frankrike</p> <p><i>Magnesium for pain treatment in 2021? State of the art</i></p> <p>Publisert: 21. april 2021</p> <p>81 PS-er – 49 relevante PS-er (RCT-er) for denne UR-en. Overlapping: 29/49</p> <p>n = 3408 deltakere</p>	<p>Ikke satt noen begrensninger på alder eller populasjon. Placebo eller standardbehandling.</p>	<p>Administrering av intravenøst magnesiumsulfat.</p>	<p>Primært utfall: Effekter av magnesiumsulfat for reduksjon av smerte og bruk av analgetika i postoperativ smertelindring.</p>	<p>66 % av RCT-ene viste en reduksjon av postoperativ smerte og 73 % viste en redusert bruk av analgetika postoperativt.</p> <p>Tidspunkt for start for administrasjon av magnesiumsulfat ikke nevnt. De rapporterte under hvilket tidsintervall magnesiumsulfatet ble gitt for noen av primærstudiene. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 30 minutter til 24 timer.</p> <p>Smerteskala: VAS (0: ikke smerte – 10 (eller 100): verste tenkbare smerte), brukt i alle PS.</p> <p>Plasmamagnesium er ikke rapportert.</p> <p>Bivirkninger er ikke rapportert, men er noe som det bør forskes mer på.</p>	<p>Forfatterne: Det er en stor heterogenitet i metodologi i de inkluderte primærstudiene. Ulik patologi, mangel på informasjon om pasienter, mange forskjellige administrasjonsmåter og ulike doseringer som gjør det vanskelig å dra noen konklusjoner. Studien har bare brukt engelskspråklige studier, noe som kan ha utelukket verdifulle resultater. Det er ikke brukt en standarddosering av magnesiumsulfat for postoperativ smerte. Det er en bred variasjon av administrasjonsmåter.</p> <p>AMSTAR-2 er av kritisk lav kvalitet. Studien har ikke brukt protokoll. Dårlig redegjørelse på de fleste elementer, blant annet ingen beskrivelse for/av-: å inkludere RCT-er, vurdering av RoB, deres søkestrategi, for bruk av to forfattere, eksklusjon av artikler, hvordan primærstudiene har fått sine midler, valg av studiedesign, en detaljert populasjon, studiens kontekst og av studiens tidsramme. Ingen beskrivelse av RoB i studiens resultat- eller diskusjonskapitler eller vurdering av publiseringsbias. De brukte PICO, søkte i minst to databaser, gav søkeord, anga begrensninger for studien og rapporterte at det ikke hadde vært noen interessekonflikter.</p>	<p>Magnesium virker som et bra kompliment for postoperativ smertelindring som et ikke-legemiddelalternativ og reduserer bruken av opioider. En best mulig dosering av magnesiumsulfat bør bli definert for fremtidige studier, slik at konklusjoner om effekt kan tas.</p>
---	--	---	---	---	---	--

5.2 Presentasjon av utfallsdata i tabell

Hovedfunnene er de dataene som best kan besvare problemstillingen: «Hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt gir best effekt for å redusere postoperative smerter og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten?» Under blir utfallsdataene presentert først i tabell og siden i tekst, gruppert i kategoriene gynekologi, abdominal og ortopedi.

Tabell 7: Oppsummering av rapporterte doseringer og utfallsdata av magnesiumsulfatets intervensjoner, som er rapportert i de systematiske oversiktene, gruppert i kategorier.

Kategorier	Systematisk oversikt	Dosering og administrasjonsmåte		Smertelindrende effekt av magnesiumsulfat på postoperativ smerte						Redusert opioidbruk postoperativt					
		Bolus (mg/kg)	Kontinuerlig infusjon (mg/kg/t)	0–4 t	4–12 t	12–24 t	24–48 t	> 48 t	Redusert smerte, ikke noen tidsdata	Ikke noen effekt	0–6 t	0–12 t	0–24 t	> 48 t	Ikke noen effekt
Gynekologi	Puch Oernskov et al., 2022: 14 PS-er = 8 PS-er gav en KD. 5 PS-er gav bolus. 1 PS gav infusjon. n = 642	a) 50 mg/kg b) 40 mg/kg c) 30 mg/kg d) 20 mg/kg	e) 20 mg/kg/t f) 15 mg/kg/t g) 10 mg/kg/t h) 8 mg/kg/t i) 6 mg/kg/t j) 2 mg/kg/t	a+h b+j c+i a a	a+h a+f a a f	a+h c+i a a f	a+f b+j a a	a+f		a+g b+h b+e c	b+h		a+h a+f b+e b+j c+i a a a f	a+f	a+g c
	Siguang et al., 2021: 1 PS = gav en KD. n = 50	c) 30 mg/kg	g) 10 mg/kg/t	c+g			c+g								

	Morel et al., 2021: 2 PS-er = 1 PS gav en KD. 1 PS gav infusjon. n = 96	a) 50 mg/kg	k) 55 mg/kg/t f) 15 mg/kg/t	k	k					a+f					a+f k
Abdominal SO = 2 PS = 20 n = 1245	Puch Oernskov et al., 2022: 13 PS-er = 9 PS-er gav en KD. 4 PS-er gav bolus. n = 776	a) 50 mg/kg b) 40 mg/kg c) 30 mg/kg d) 7,5 mg/kg	e) 25 mg/kg/t f) 20 mg/kg/t g) 15 mg/kg/t h) 10 mg/kg/t i) 8 mg/kg/t j) 6 mg/kg/t	a+e a+g a+h b+h a a d a+g	a+e a+h b+h a a b	a+e a+h b+h a a b	a+e a+h b+h a b		c+f	c+h c+j a+i	a+e a+g d a+i		a+e a+h b+h c+f a b		c+h c+j a a+g
	Morel et al., 2021: 7 PS-er = 5 PS-er gav en KD. 1 PS gav bolus. 1 PS gav infusjon. n = 469	a) 50 mg/kg	e) 25 mg/kg/t g) 15 mg/kg/t h) 10 mg/kg/t i) 8 mg/kg/t j) 6 mg/kg/t	a			a+g a+h a		a+j	a+h a+i e	a		a+h a+i a+j e		a+g a+h
Ortopedi SO = 3 PS = 18 n = 917	Puch Oernskov et al., 2022: 9 PS-er = 7 PS-er gav en KD. 2 PS-er gav bolus. n = 438	a) 50 mg/kg b) 40 mg/kg c) 30 mg/kg d) 20 mg/kg	e) 25 mg/kg/t f) 20 mg/kg/t g) 15 mg/kg/t h) 10 mg/kg/t	a+e b+h d+f a	a+e a+g b+h d+f a	a+g b+h	a+e a+g b+h d+f			a+g a+h c+h a	a+h a	a	a+e a+g b+h d+f a a	a+g	c+h
	Peng et al., 2018: 7 PS-er = 5 PS-er gav en KD. 1 PS gav bolus. 1 PS gav infusjon. n = 375	a) 50 mg/kg b) 40 mg/kg c) 30 mg/kg i) 15 mg/kg	g) 15 mg/kg/t h) 10 mg/kg/t j) 8 mg/kg/t	c+h j	a+g c+h i j	c+h j	a+g a+g i	a+g		a+j b+h	a+g a+j	a+j	a+g a+g a+j c+h j	a+g a+g a+j	b+h i
	Morel et al., 2021: 2 PS-er = 1 PS gav en KD. 1 PS gav bolus. n = 104	a) 50 mg/kg k) 2 mg/kg	g) 15 mg/kg/t					a+g			k	k			a+g

Antall systematiske oversikter (SO), primærstudier (PS) og deltakere (n=), kombinasjonsdose (KD) = bolus + infusjon.

5.3 Narrativ presentasjon av utfallsdata

Under presenteres utfallsdataene narrativt i kirurgikategoritypene gynekologi, abdominal og ortopedi. En kort oppsummering presenteres for hver kategori og kategoriens utfallsdata. En mer detaljert presentasjon av utfallsdata er vedlagt (vedlegg 9).

5.3.1 Gynekologisk kirurgiske utfallsdata

I kategorien gynekologi er 3 systematiske oversikter, med 17 primærstudier og 788 deltakere, inkludert. Ti primærstudier gav en kombinasjonsdose, fem primærstudier gav en bolusdose og to primærstudier gav en infusjonsdose. Det ble funnet åtte forskjellige kombinasjonsdoser. Av disse åtte gav fire positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. De fire kombinasjonsdosene var: 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (i én PS), 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (i én PS), 40 mg/kg + 2 mg/kg/t (i én PS) og 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (i to PS-er). Det ble funnet to ulike bolusdoseringer: 50 mg/kg og 30 mg/kg. Bolusdose 50 mg/kg ble funnet i fire primærstudier og ble funnet å gi positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. To ulike infusjonsdoseringer ble funnet: 15 mg/kg/t og 55 mg/kg/t. Dosering 15 mg/kg/t (i én PS) hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Doseringer som var registrert å ikke gi noen effekt på postoperativ smertelindring eller en redusert opioidbruk, var: kombinasjonsdosene 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (i én PS) og 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) og bolusdose 30 mg/kg (i én PS).

5.3.2 Abdominal kirurgiske utfallsdata

I kategorien abdominal kirurgi er det presentert to systematiske oversikter. I disse to systematiske oversiktene var det inkludert 20 primærstudier og til sammen 1245 deltakere. Fjorten primærstudier gav en kombinasjonsdose, fem primærstudier gav en bolusdose og én primærstudie gav en infusjonsdose. Det ble funnet ni forskjellige kombinasjonsdoser, der seks av disse hadde en positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. De seks kombinasjonsdosene var: 50 mg/kg + 25 mg/kg/t (i én PS), 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (i én PS), 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (i to PS), 50 mg/kg + 6 mg/kg/t (i én PS), 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) og 30 mg/kg + 20 mg/kg/t (i én PS). Det ble funnet tre ulike bolusdoser, der alle tre var registrert å gi positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk; disse var: 50 mg/kg (i to PS-er), 40 mg/kg (i én PS) og 7,5 mg/kg (i én PS). En infusjonsdose på 25 mg/kg/t ble funnet i én primærstudie, denne gav ikke noen positiv effekt på postoperativ smertelindring, men hadde en redusert opioidbruk mellom 0–24 timer

postoperativt. Det var tre kombinasjonsdoser som ikke gav noen effekt på postoperativ smertelindring eller en redusert opioidbruk; disse var: 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS), 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) og 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (i én PS).

5.3.3 Ortopedisk kirurgiske utfallsdata

I kategorien ortopedisk kirurgi er det inkludert 3 systematiske oversikter, med 18 primærstudier og 917 deltakere totalt. Tretten av primærstudiene brukte en kombinasjonsdose, fire primærstudier gav bolusdose, og én primærstudie gav en infusjonsdose. Det ble funnet sju forskjellige kombinasjonsdoser. Av disse hadde fem en positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk; disse var: 50 mg/kg + 25 mg/kg/t (i én PS), 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (i fire PS-er), 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS), 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS), 20 mg/kg + 20 mg/kg/t (i én PS). I to primærstudier viste kombinasjonsdosene 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) og 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) ikke noen effekt på postoperativ smertelindring eller en redusert opioidbruk. Det ble funnet tre forskjellige bolusdoser: 50 mg/kg (i to PS-er), 15 mg/kg (i én PS) og 2 mg/kg (i én PS). Bolusdose 50 mg/kg og 15 mg/kg hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Det ble funnet en infusjonsdose på 8 mg/kg/t (i én PS) som gav positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk.

5.4 Oppsummering av primære hovedfunn

Under gis en oppsummering av hovedfunnene fra hver kategori oppdelt i tre nye deler: kombinasjonsdose, bolusdose og infusjonsdose, presentert i tabell og tekst.

5.4.1 Kombinasjonsdoseringer

Tabell 8: Oppsummering av kombinasjonsdoseringer.

Kombinasjonsdoseringer	Doseringer (brukt i antall primærstudier)		
Kategori	Gynekologisk	Abdominal	Ortopedisk
Antall ulike doseringer funnet	8 ulike (10) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (2) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 20 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 8 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 2 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (2)	9 ulike (14) 50 mg/kg + 25 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (3) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (3) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (2) 50 mg/kg + 6 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 20 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (1)	7 ulike (13) 50 mg/kg + 25 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (5) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 20 mg/kg + 20 mg/kg/t (1)
Effekt på POSL & en ROBP	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 2 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (2)	50 mg/kg + 25 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 50 mg/kg + 6 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 20 mg/kg/t (1)	50 mg/kg + 25 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (4) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 20 mg/kg + 20 mg/kg/t (1)
Effekt bare på POSL	30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1)	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (2)	
Effekt bare på ROBP	40 mg/kg + 20 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 8 mg/kg/t (1)	50 mg/kg + 8 mg/kg/t (2)	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (1)
Ikke noen effekt	50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1)	50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (1)	40 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1)
Oppsummering kombinasjonsdose alle kategorier			
Totalt 13 ulike KD-er funnet			
KD med effekt på POSL & ROBP	50 mg/kg + 25 mg/kg/t (2) 50 mg/kg + 15 mg/kg/t (6) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 6 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 40 mg/kg + 2 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 20 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (2) 20 mg/kg + 20 mg/kg/t (1)		
Effekt bare på POSL	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (2) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (1)		
Effekt bare på ROBP	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 8 mg/kg/t (3) 40 mg/kg + 20 mg/kg/t (1) 40 mg/kg + 8 mg/kg/t (1)		
Ikke noen effekt	50 mg/kg + 15 mg/kg/t (1) 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 40 mg/kg + 10 mg/kg/t (1) 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (2) 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (1)		

Totalt ble det funnet 13 ulike kombinasjonsdoser. Elleve av dem hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Kombinasjonsdose 30 mg/kg + 6 mg/kg/t var den kombinasjonsdosen som ble brukt i flest primærstudier (to) i kategorien gynekologisk kirurgi. Den kombinasjonsdosen gav positiv effekt både på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Doseringen kan man finne i kategorien abdominal kirurgi, der den ikke hadde noen effekt. Tre andre kombinasjonsdoser gav positiv effekt på postoperativ smertelindring og redusert opioidbruk i denne kategorien. Kombinasjonsdose 50 mg/kg + 10 mg/kg/t var den kombinasjonsdosen som ble brukt i flest primærstudier (to) i kategorien abdominal kirurgi, med effekt både på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Kombinasjonsdosen kan man finne i kategorien ortopedisk kirurgi, der den har en redusert postoperativ opioidbruk, men ikke en postoperativ smertelindrende effekt. Kombinasjonsdosen kan man finne i gynekologisk kirurgi, der den ikke hadde noen effekt. Kategorien hadde fem andre kombinasjonsdoser med positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Kombinasjonsdosen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t er den kombinasjonsdosen som er brukt i flest primærstudier. Kombinasjonsdosen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t ble brukt hyppigst av alle kombinasjonsdoser blant kategorien ortopedisk kirurgi. I fire primærstudier gav kombinasjonsdosen positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Kombinasjonsdosen var brukt i en primærstudie fra hver av de andre kategoriene, med positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Samme kombinasjonsdose rapporterte sprikende resultater i andre primærstudier. I to primærstudier gav den bare effekt på postoperativ smertelindring, men ikke på redusert postoperativ opioidbruk. I en annen primærstudie hadde den en redusert postoperativ opioidbruk, men ikke en postoperativ smertelindrende effekt. I en siste primærstudie gav den ikke noen effekt. Kombinasjonsdosene 50 mg/kg + 10 mg/kg/t (i 2 PS-er) og 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (i to PS-er) hadde ikke noen effekt.

5.4.2 Bolusdoseringer

Tabell 9: Oppsummering av bolusdoseringer.

Bolusdoseringer	Doseringer (brukt i antall primærstudier)		
Kategori	Gynekologisk	Abdominal	Ortopedisk
Antall ulike doseringer funnet	<u>2 ulike (5)</u> 50 mg/kg (4) 30 mg/kg (1)	<u>3 ulike (5)</u> 50 mg/kg (3) 40 mg/kg (1) 7,5 mg/kg (1)	<u>3 ulike (4)</u> 50 mg/kg (2) 15 mg/kg (1) 2 mg/kg (1)
Effekt på POSL & en ROBP	50 mg/kg (4)	50 mg/kg (2) 40 mg/kg (1) 7,5 mg/kg (1)	50 mg/kg (1) 15 mg/kg (1)
Effekt bare på POSL		50 mg/kg (1)	
Effekt bare på ROBP			50 mg/kg (1) 2 mg/kg (1)
Ikke noen effekt	30 mg/kg (1)		
Oppsummering bolusdose alle kategorier			
Totalt seks ulike bolusdoseringer ble funnet			
Bolusdose med effekt på POSL & ROBP	50 mg/kg (7) 40 mg/kg (1) 15 mg/kg (1) 7,5 mg/kg (1)		
Effekt bare på POSL	50 mg/kg (1)		
Effekt bare på ROBP	50 mg/kg (1) 2 mg/kg (1)		
Ikke noen effekt	30 mg/kg (1)		

Av de seks ulike bolusdoseringene som ble funnet, var det fire som hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og redusert opioidbruk. Bolusdose 50 mg/kg ble mest brukt og hadde flest positive resultat. Ni primærstudier brukte doseringen, og i sju av dem hadde doseringen positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. I én primærstudie hadde den bare effekt på postoperativ smertelindring og ikke redusert postoperativ opioidbruk. I en annen primærstudie hadde den en redusert postoperativ opioidbruk, men ikke effekt på postoperativ smertelindring. Bolusdose 30 mg/kg hadde ikke noen effekt.

5.4.3 Infusjonsdoseringer

Tabell 10: Oppsummering infusjonsdoseringer.

Infusjonsdoseringer	Doseringer (brukt i antall primærstudier)		
Kategori	Gynekologisk	Abdominal	Ortopedisk
Antall ulike doseringer funnet	<u>1 ulike (1)</u> 15 mg/kg/t (1)	<u>1 ulike (1)</u> 25 mg/kg/t (1)	<u>1 ulike (1)</u> 8 mg/kg/t (1)
Effekt på POSL & en ROBP	15 mg/kg/t (1)		8 mg/kg/t (1)
Effekt bare på POSL			
Effekt bare på ROBP		25 mg/kg/t (1)	
Ikke noen effekt			
Oppsummering infusjonsdose alle kategorier			
Totalt tre ulike infusjonsdoseringer			
Infusjonsdose med effekt på POSL & ROBP		15 mg/kg/t (1) 8 mg/kg/t (1)	
Effekt bare på POSL			
Effekt bare på ROBP		25 mg/kg/t (1)	
Ikke noen effekt			

Det ble funnet tre ulike infusjonsdoseringer, der 15 mg/kg/t og 8 mg/kg/t hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Dosering 25 mg/kg/t hadde bare en redusert postoperativ opioidbruk, men ikke effekt på postoperativ smertelindring.

5.5 Sekundære hovedfunn

Under presenteres de sekundære funnene som er omtalt i SO-ene (tabell 6). Disse sekundærfunnene kan være med på å avdekke fordeler og ulemper ved bruken av magnesiumsulfat. De kan gi ulike perspektiv i diskusjonsdelen når hovedfunnene drøftes opp mot teori. De fire sekundærfunnene som blir omtalt her, er hvilken type smertekartleggingsverktøy som er brukt, tider for administrasjon og observasjonstid, plasmamagnesiumkonsentrasjonen og bivirkninger. De blir presentert hver for seg.

5.5.1 Smertekartlegging

De smerteskalaer som ble brukt i de forskjellige systematiske oversiktene, var VAS, NRS, FPS-R og en kombinasjon av VAS og VRS. Den mest brukte smerteskalaen var VAS, som ble brukt i alle de fire SO-ene (Ma et al., 2022; Morel et al., 2021; Peng et al., 2018; Puch

Oernskov et al., 2022) og i 106 av totalt 116 primærstudier. NRS ble brukt i to av SO-ene (Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022) og i sju primærstudier totalt. FPS-R ble brukt i én primærstudie (Peng et al., 2018), og en kombinasjon av VAS og NRS ble brukt i én primærstudie (Puch Oernskov et al., 2022) (tabell 6).

5.5.2 Tider for administrasjon og observasjonstid

I studien av Puch Oernskov et al. (2022) redegjorde de for når administrasjonen av magnesiumsulfat startet, og i hvor lang tid administrasjonen vedvarte i primærstudiene. Resultatene er veldig sprikende, og 29 ulike administrasjonsmåter ble funnet. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 2 timer til 48 timer. I studien til Peng et al. (2018) er det ikke redegjort for starttidspunkt eller i hvor lang tid magnesiumsulfat ble administrert. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 1 time til 48 timer. I studien til Ma et al. (2022) redegjorde forfatterne for starttidspunkt for når magnesiumsulfatet ble administrert. Det ble ikke rapportert hvor lenge det ble administrert. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 1 time til 25 timer. I studien til Morel et al. (2021) var tidspunkt for start av administrasjon av magnesiumsulfat ikke nevnt. De rapporterte hvilket tidsintervall magnesiumsulfatet ble gitt for noen av primærstudiene. Observasjon av deltakerne varierte fra alt fra opptil 30 minutter til 24 timer.

5.5.3 Plasmamagnesiumkonsentrasjon

Av de fire SO-ene var det bare Puch Oernskov et al. (2022) som rapporterte om plasmamagnesiumkonsentrasjon. Det ble målt i 15 (36 %) primærstudier både pre- og postoperativt. Den høyest målte verdien postoperativt var $1,98 \pm 0,97 \text{ mmol/L}^{-1}$. Ingen bivirkninger ble rapportert mellom gruppene (tabell 6).

5.5.4 Bivirkninger av magnesiumsulfat

Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger ved bruk av magnesiumsulfat. I studien av Puch Oernskov et al. (2022) ble det i to primærstudier rapportert om sedasjon. I Peng et al. (2018) rapporterte de om at kontrollgruppen hadde flere bivirkninger enn magnesiumgruppen. Det var rapportert bivirkninger fra seks av primærstudiene, som svimmelhet, hodepine, kvalme, brennende følelse og oppkast. I studien av Ma et al. (2021) var det ingen signifikant forskjell rapportert om bivirkninger fra de inkluderte primærstudiene. Og i studien til Morel et al. (2021) var det ikke rapportert om bivirkninger. Alle SO-ene var enige i at flere studier trengs for at konklusjoner skal kunne dras om magnesiumsulfatets bivirkninger (tabell 6).

6 Diskusjon

I dette kapitlet vurderes funnene, og de blir drøftet opp mot teorien og tidligere forskning som er presentert i denne oppgaven. Først gis det en kort oppsummering av hovedfunnene. Siden legges fokus på en resultatdrøfting av studiens formål, problemstilling, forskningsspørsmål, tidligere forskning og teori. Diskusjonskapitlet avsluttes med en metodediskusjon (Polit & Beck, 2021). Problemstillingen «hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt gir best effekt for å redusere postoperative smerter og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten?» er veiledende, og forskningsspørsmålene som ble presentert i metodekapitlet, kommer til å bli drøftet; disse var: Er det noen positiv effekt på intervensjonsgruppene? Hvilken dosering er det som gir best effekt? Hvor langvarig er effekten? Hvor konsistent er den, sammenlignet i alle studier? Er effektene lignende i studier med ulik kvalitet?

6.1 Hovedfunn, kort oppsummering

Gjennom å oppsummere de doseringer som er presentert i de fire inkluderte systematiske oversiktene, har det vært mulig å identifisere de doseringer av magnesiumsulfat som gir den beste reduserende effekten på postoperativ smerte og opioidbruk.

Det ble funnet 13 ulike kombinasjonsdoseringer som ble brukt i totalt 37 av 55 inkluderte primærstudier. Elleve av disse kombinasjonsdoseringene hadde en positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk. Én av disse kombinasjonsdoseringene viste seg å ha en overrepresentasjon i 10 av de 37 primærstudiene: 50 mg/kg + 15 mg/kg/t. Den kombinasjonsdoseringen viste en positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk i seks av de ti primærstudiene. Kombinasjonsdoseringen var representert i samtlige kategorier. Kombinasjonsdoseringen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t blir derfor en av de mest brukte doseringene med flest positive resultat. Kombinasjonsdosene 50 mg/kg + 10 mg/kg/t og 30 mg/kg + 6 mg/kg/t var to doseringer som også ble funnet å ha en reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk. Kombinasjonsdosene 50 mg/kg + 10 mg/kg/t og 30 mg/kg + 10 mg/kg/t viste ikke noen effekt (Ma et al., 2022; Morel et al., 2021; Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022).

Det ble funnet seks ulike bolusdoseringer som ble brukt i fjorten ulike primærstudier. Fire av disse bolusdoseringene hadde positiv effekt på postoperativ smertelindring og en redusert

opioidbruk. Bolusdose 50 mg/kg ble brukt i ni ulike primærstudier og viste positivt effekt på postoperativ smertelindring og en redusert opioidbruk i sju av de ni primærstudiene, representert i alle kategorier. Derfor blir 50 mg/kg overlegen som den bolusdose som har vist seg å ha best reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk. Bolusdose 30 mg/kg hadde ikke noen effekt (Ma et al., 2022; Morel et al., 2021; Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022).

Det ble funnet tre ulike infusjonsdoseringer som ble brukt i tre ulike primærstudier. To av disse hadde en reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk. Disse to var 15 mg/kg/t og 8 mg/kg/t. Den tredje infusjonsdoseringen på 25 mg/kg/t hadde ikke noen effekt.

6.2 Resultatdrøfting

6.2.1 Veiledende dosering for fremtidige studier

Hvis man trekker ut dataene og oppsummerer dem akkurat som de er (Pollock et al., 2021), som er gjort i denne oppgaven, får man et resultat som svarer på problemstillingen. Disse hovedfunnene kan støtte opp under hvilken dosering fremtidige studier kan foreslå, slik at de samme doseringene kan bli brukt og slik bidra til en større homogenitet mellom studier. Dette har blitt etterspurt i tidligere studier (Choi et al., 2021; Guo et al., 2015; Soleimanpour et al., 2022; Tramer et al., 1996) der det har vært ønskelig med en standardprotokoll for dosering og administrasjon av magnesiumsulfat. I de systematiske oversiktene valgt i denne oppgaven (Ma et al., 2022; Morel et al., 2021; Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022) nevner forfatterne at det er stor variasjon i doseringer og administrasjon av magnesiumsulfat mellom primærstudiene, noe som bidrar til høy heterogenitet. De doseringene som har blitt funnet i denne oppgaven, kan tenkes å være med på å legge et grunnlag for starten av en standardprotokoll som muligens kan bidra til å minske denne heterogeniteten.

6.2.2 Doseringene

Man kan se på kombinasjonsdoseringene som gav positiv effekt (50 mg/kg + 15 mg/kg/t, 50 mg/kg + 10 mg/kg/t og 30 mg/kg + 6 mg/kg/t), og de som ikke hadde noen effekt (50 mg/kg + 10 mg/kg/t og 30 mg/kg + 10 mg/kg/t), at dosene er veldig sprikende fra lav til høy. Dette virker ikke å ha spilt noen rolle, da både høy- og lavdosering har gitt en reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk (tabell 8). Puch Oernskov et al. (2022) mener at mange deltakere trolig har vært overdoserte, da de samme positive effektene man ser i høydosestudiene, kan ses i studier med lavere doser. Det som kan tenkes å styrke

kombinasjonsdosering 50 mg/kg + 15 mg/kg/t sin troverdighet, er at den har en overrepresentasjon i antall primærstudier den har gitt et positivt resultat i.

Kombinasjonsdoseringen har vist å gi effekt opptil og over 24 timer (tabell 7) i samtlige kategorier. En annen grunn til å gi en kombinasjonsdosering er om man vil nå en rask høy konsentrasjon og innsettende effekt. Da starter man behandlingen med en bolusdose med en etterfølgende vedlikeholdsdose (Robertsen, 2020a, s. 90–91). Dette argument fungerer i de tilfellene der operasjonene ikke varer lenger enn et par timer, og man vil at magnesiumsulfatets effekter skal virke i den postoperative fasen.

Bolusdose 50 mg/kg har også vist en overrepresentasjon i antall primærstudier den har gitt en positiv effekt i (tabell 9). Her er det to interessante momenter. Det første er at bolusdose 50 mg/kg er den bolusdose som er brukt i kombinasjonsdosen med best effekt. Det andre er at bolusdosen ble funnet å ha positiv effekt i sju av ni primærstudier, og kombinasjonsdose 50 mg/kg + 15 mg/kg/t ble funnet å ha positiv effekt i seks av ti primærstudier. Bolusdosen har da et prosentueelt bedre resultat enn kombinasjonsdosen. Som hovedregelen sier, er det størst sammenheng mellom konsentrasjon og respons for legemidler (Thidemann, 2020). Det kan da tenkes å bli forklart ut fra initial plasmakonsentrasjon og ut fra halveringstiden (Robertsen, 2020b; Sathishkumar & Adhikary, 2011) at det kanskje bare trengs én bolusdose for å få den positive effekten. Det er ikke undersøkt spesifikt hvilken type inngrep bolusdosen har gitt de gode resultatene i, men den har gitt positiv effekt i alle tre kategoriene. Den har også vist seg å gi positiv effekt i opptil og over 24 timer (tabell 7). Dette styrker begrunnelsen for at én bolusdose er nok, da det ifølge Sathishkumar og Adhikary (2011) tar 24 timer før 90 % av magnesiumsulfatet er eliminert fra kroppen.

Antall primærstudier som bare brukte infusjonsdosering, var tre. Her var det to av tre doseringer som viste positiv effekt, én av dem var 15 mg/kg/t (tabell 10). Hvis man ser på kombinasjonsdosen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t, ser man at 50 mg/kg er mest brukt som bolusdose, og at 15 mg/kg/t blir brukt som infusjonsdosering med positiv effekt. Dette kan være med på å styrke troverdigheten til kombinasjonsdosen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t.

Det er mange doseringer som er vist å gi effekt på bare ett av utfallene, enten på postoperativ smerte eller på redusert postoperativ opioidbruk. Dette kan ha en naturlig forklaring, da en del av primærstudiene bare målte ett av utfallene. Disse doseringene kan tenkes å kunne gi den reduserende effekten i begge utfallene hvis dette hadde blitt målt. Og derfor kan det tenkes at

noen av de andre doseringene kan ha større effekt enn det som er rapportert i denne oppgaven. Dette er ikke gått mer inn på i denne oppgaven.

6.2.3 Intervensjonsgruppen

Funnene viser hvilke doseringer som har hatt en positiv effekt på intervensjonsgruppen, men sier lite om intervensjonsgruppen. For å få målt smerte så riktig som mulig bør man ha en personsentrert tilnærming, noe som innebærer å ta hensyn til kjønnsespesifikke faktorer og de personlige holdninger individet kommer med (Bjørnnes & Rostad, 2020; Christensen, 2020). Hovedfunnene i denne oppgaven har ikke undersøkt og tatt hensyn til dette, og det kan tenkes å ha påvirket resultatene presentert i SO-ene. En annen faktor som kan ha påvirket resultatene, er den interindividuelle variabiliteten (Christensen, 2020). I denne oppgaven er et av inkluderingskriteriene voksne over 18 år, og et av ekskluderingskriteriene er barn. Det er en stor forskjell mellom voksne og barn når det kommer til alder og vekt. Dette kan muligens ha medført mer homogenitet i resultatene i denne oppgaven.

Det har blitt brukt anerkjente og validerte smertekartleggingsverktøy (Colvin & Harrington, 2019) i samtlige inkluderte SO-er. VAS har vært det dominerende verktøyet, noe som virker å være rimelig, da det måler og dokumenterer smerte mest sensitivt av de ulike kartleggingsverktøyene (Thompson et al., 2003). Morel et al. (2021) nevner i sin artikkel at alle primærstudiene har brukt VAS med en 0–10-skala. VAS regnes vanligvis ikke ut fra en 0–10-skala, men som en visuell 10 cm-linje (Diakonhjemmet, 2022). Det kan tenkes at resultatene i deres studie kan ha blitt manipulert, da det er mulig at ikke riktig type smertekartleggingsverktøy er rapportert. Puch Oernskov et al. (2022) nevner i sin diskusjon at fremtidige studier bør ta hensyn til og undersøke hvilken smerte-, angst- og depresjonstilstand deltakerne befinner seg i preoperativt. Dette kan påvirke deltakernes postoperative smerteopplevelse og bør måles med en validert psyometri preoperativt. Dette er noe forfatterne Bjørnnes og Rostad (2020) mener er viktig i den personsentrerte tilnærmingen.

Det er kjent at det er vanskelig å undersøke smerte som består av flere dimensjoner (Colvin & Harrington, 2019), der hvert enkelt menneske har sin egen smerteopplevelse. Derfor kan det tenkes å være av betydning å velge den samme doseringen, det samme smertekartleggingsverktøyet og undersøke deltakernes preoperative tilstand på en enhetlig måte. Dette for å undersøke smerte mer homogent mellom deltakerne for å få et mer pålitelig resultat i fremtidige studier.

6.2.4 Standarddose

Hovedfunnene i denne oppgaven har presentert hvilke doseringer og administrasjonsmåter (kombinasjonsdose, bolusdose og infusjonsdose) som er mest brukt, og hvilke doseringer som har gitt best reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk. Det er angitt innenfor hvilket tidsintervall effektene er målt (tabell 7). Derimot har ikke hovedfunnene presentert tidspunkt for start av administrasjon eller i hvor lang tid magnesiumsulfat er administrert. Dette gjør at man ikke kan vite den totale mengden av magnesiumsulfat hver deltaker har fått i seg. Dette kan ha medført ulike konsentrasjoner av legemidlet i blodet, noe som kan ha gitt forskjellige analgetiske effekter hos deltakerne. Peng et al. (2018) nevner dette som noe som kan ha påvirket resultatene, noe som er en svakhet.

Det som kan styrke hovedfunnene, er at magnesiumsulfat kan være velegnet å gi som standarddose. Dette er fordi magnesiumsulfat har et bredt terapeutisk vindu, der en høy dose ikke gir alvorlige bivirkninger. Ved standarddoser varierer konsentrasjonen av et legemiddel i blodet naturlig fra individ til individ (Hicks & Tyagi, 2022; Robertsen, 2020a). På bakgrunn av dette kan det tenkes at den nøyaktige totale mengden magnesiumsulfat som blir gitt, og tid for administrering ikke er kritiske faktorer en må kjenne til.

6.2.5 Bivirkninger av magnesiumsulfat

Det finnes grunn til å tro at deltakerne har hatt varierende plasmamagnesiumkonsentrasjoner, noe som kan ha resultert i forskjellige målte analgetiske effekter. Konsentrasjon av legemidlet i blodet har en direkte sammenheng med hvilken virkning det gir (Robertsen, 2020a). Bare i én av de fire studiene, studien til Puch Oernskov et al. (2022), ble det rapportert om plasmamagnesiumkonsentrasjonen. Å måle plasmamagnesiumkonsentrasjonen kan muligens være med på å minske skjevheten i resultatene, da de samme dosene blir evaluert på de effektene de gir. Dette gjelder både positive effekter og eventuelle mindre positive effekter, som bivirkninger.

Hicks og Tyagi (2022) anbefaler å måle konsentrasjonen i blodet ved kontinuerlig infusjon, slik at bivirkninger oppdages raskt, mens i en annen rapport anbefales det å observere og monitorere pasienten i minst 24 timer for å avdekke bivirkninger (George, 2006; Sahu et al., 2014). I studien til Puch Oernskov et al. (2022) målte 36 % av primærstudiene pre- og postoperative plasmamagnesiumkonsentrasjoner, der høyeste målte verdi var $1,98 \pm 0,97$ mmol/L⁻¹. Dette er lett hypermagneseми (0,95–2,0 mmol/L), der milde bivirkninger ble angitt (Tazmini, 2020). Dette stemmer overens med hva samtlige SO-er har rapportert av

bivirkninger (Ma et al., 2022; Morel et al., 2021; Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022). Forskning har også vist at magnesiumsulfat styrker nevromuskulær blokade, og det bør tas forholdsregler ved samtidig bruk (Queiroz Rangel Micuci et al., 2019).

I tre av de fire SO-ene (Ma et al., 2022; Peng et al., 2018; Puch Oernskov et al., 2022) observeres deltakerne over 24 timer, og i studiene til Ma et al. (2022) og Puch Oernskov et al. (2022) ble det funnet observasjonstider på opptil 48 timer. I studien av Morel et al. (2021) ble det observert opptil 24 timer. Observasjonstidene nevnt i SO-ene stemmer overens med hva forfatterne George (2006) og Sahu et al. (2014) anbefaler av observasjonstid. Men det blir ikke nevnt om det har blitt brukt monitorering.

På bakgrunn av dette kan det tenkes at man ikke trenger å måle plasmamagnesiumkonsentrasjon, da det virker som de fleste primærstudiene har brukt en relativt lav dosering og observert deltakerne over 24 timer der forekomsten av bivirkninger har vært milde (tabell 6 og 7).

6.2.6 Bruk av magnesiumsulfat

Hvis et legemiddels virkningsmekanisme er usikker, kan klinisk dokumentasjon som er overbevisende, være et godt nok grunnlag for hvordan legemiddelet kan anvendes terapeutisk, ifølge Thidemann (2020). I de siste årene har magnesiumsulfatets virkningsmekanisme blitt mer kjent (Classen et al., 2021; Park et al., 2020; Zhu et al., 2016), men den kliniske dokumentasjonen viser fortsatt resultater som er kontroversielle (Choi et al., 2021; Guo et al., 2015; Soleimanpour et al., 2022).

Gjennom denne oppgaven har de magnesiumsulfatdoseringene som har gitt best resultater, blitt oppsummert. Kombinasjonsdose 50 mg/kg + 15 mg/kg/t og bolusdose 50 mg/kg har blitt drøftet som mulige standarddoseringer å ta i bruk. Disse doseringene kan man tenke seg har en mulig overbevisende klinisk dokumentasjon, da de totalt er representerte i mange studier med positiv effekt. Bolusdose 50 mg/kg kan tenkes å være det sterkeste alternativet grunnet de argumenter som er blitt gitt tidligere i diskusjonen. Denne kliniske dokumentasjon sammen med en virkningsmekanisme som er blitt mer kjent i de siste årene, kan muligens være nok evidens for å implementere bolusdose 50 mg/kg som standarddose av magnesiumsulfat i en standardprotokoll. Magnesiumsulfat er også et legemiddel som er billig og enkelt å administrere (Felleskatalogen, 2014), og blir derfor et bærekraftig alternativ å bruke for smertelindrende behandling.

6.3 Metodediskusjon

Arbeidet med denne masteroppgaven har gitt mer erfaring og kunnskap. Oppgaven har mange styrker og svakheter. Dette kan man se ved egen fremgangsmåte som blir drøftet i dette avsnittet. Da prosjektskissen ble skrevet, ble metodikken for hvordan en UR bør utføres, nedtegnet. Dette med hjelp av manualene fra Cochrane og JBI (Aromataris et al., 2022; Pollock et al., 2021). Deres retningslinjer er brukt, og i tillegg har PRISMA-retningslinjer blitt anvendt (Page et al., 2021). Dette er en styrke ved denne oppgaven.

Underveis i arbeidet med masteroppgaven har det blitt oppdaget at en del momenter i metoden allikevel ikke ble nedtegnet. Dette har fått konsekvensen at arbeidet med oppgaven har tatt lengre tid, siden «feilen» er blitt rettet opp i etterkant. Sykepleieteoretiker Benner (1993) forklarer i sin modell «fra novise til ekspert» at en nybegynner primært følger retningslinjer, og at arbeidet til nybegynneren tar lengre tid. Denne trenger veiledning for å se helheten. Dette kan forklare hvorfor en del momenter i metodikken har blitt oversett. Det er vanskelig å vite hva som er viktig, når man ikke ser hele bildet. Dette er en svakhet, men jeg erkjenner at jeg er en novise. Når sykepleieren tilegner seg mer kompetanse, blir disse momentene satt i en kontekst og gir mening (Benner & Rooke, 1993). Jeg føler at jeg har utviklet meg som sykepleier under denne skriveprosessen og fått mer kunnskap og trening i å tenke kritisk. Jeg har fått veiledning av en høyt kompetent mentor som har hjulpet meg mye i arbeidet med oppgaven.

Det er brukt PICOT etter gjeldende anbefalinger (Melnyk & Fineout-Overholt, 2019; Polit & Beck, 2021). Litteratursøket har blitt foretatt over en lengre tidsperiode, vært gjennomarbeidet og siden blitt klarert av bibliotekaren. Dette er en styrke, men man må så klart tenke at det er en novise som har gjort arbeidet, og at det muligens finnes bedre måter å gjøre det på. Det har vært språklig begrensninger, der bare skandinavisk- og engelskspråklige artikler har blitt med i utvalget. Dette kan ha resultert i at artikler på andre språk kan ha blitt oversett, og at relevant informasjon ikke har kommet med. Utvalget av SO-ene har blitt begrunnet, likeså de to SO-ene som ble ekskludert etter identifisering av overlappende studier, noe som er en styrke.

Kvalitetsvurderingen av artiklene har blitt foretatt av en veileder og undertegnede uavhengig av hverandre, noe som er en styrke. Det ble brukt en sjekkliste fra AMSTAR-2 (Shea et al., 2017), som er anbefalt av Cochrane (Pollock et al., 2021), og i tillegg er kritikk mot sjekklisten presentert i underkapittel om kvalitetsvurdering. Kritikken som retter seg mot

sjekklisten, er at den ikke viser et rettferdig bilde av kvaliteten på de inkluderte artiklene, da den anses å være for strikt. Det resulterer i at den generelle kvaliteten på artiklene blir rapportert til å være dårligere enn den egentlig er (Li et al., 2022). Dette kan selvfølgelig bidra til at lesere av denne masteroppgaven kan gis et inntrykk av at det bare er blitt valgt artikler med kritisk dårlig kvalitet. Hvis leseren ikke er kjent med AMSTAR-2 og ikke ser vurderingen som en generell kvalitet, kan det tenkes at det vekker mange spørsmål om kvaliteten på oppgavens resultat.

I oppgaven har det blitt argumentert for hvorfor CCA og GRADE ikke har blitt brukt. Disse beslutningene er i tråd med gjeldende anbefalinger (Pieper et al., 2014; Pollock et al., 2021). Dette er en styrke, men med bevissthet om at påliteligheten til resultatene kan ha blitt påvirket fordi GRADE ikke har blitt brukt.

Noe som ikke var forventet, var at resultatene presentert i de ulike inkluderte SO-ene er like, til tross for den store variasjonen i studienes kvalitet (tabell 5) og at det er ulike typer kirurgiske inngrep undersøkt (tabell 7). De like effektene kan komme av at SO-ene som har blitt undersøkt, har den samme intervensjonen. De har presentert de samme begrensningene for hva som har ledet til heterogenitet mellom primærstudiene, blant annet forskjellige doseringer og administrasjonsmåter.

I de tre forskjellige hovedkategoriene som er brukt i denne oppgaven, er det inkludert ulike typer kirurgiske inngrep. Hvilke typer inngrep SO-ene har inkludert i hovedkategoriene, har variert, uten at dette er gått mer inn på. Noen av SO-ene inkluderte for eksempel nevrokirurgiske inngrep i ortopedikategorien (Peng et al., 2018), og en annen inkluderte nevrokirurgi i øvrig kirurgi (Puch Oernskov et al., 2022). Det vil være naturlig å tenke at resultatene blir forskjellige for ulike typer inngrep, fordi dem gir ulik kirurgisk stressrespons, som oppleves smertefullt på forskjellig måte hos deltakerne (Dihle, 2021). Dette er ikke gått mer inn på fordi hovedmålet med denne umbrella reviewen har vært å sammenfatte informasjon fra SO-ene og ikke fra primærstudiene de har brukt (Pollock et al., 2021).

Jeg kan ikke se at noen av SO-ene har foretatt forskningsetiske overveielser. Dette er noe som forfatteren av en UR aktivt skal se etter, ifølge Polit og Beck (2021, s. 131–152). Jeg tenker at det hadde vært interessant å få vite hvordan de ulike primærstudiene har forholdt seg til etikk, spesielt fordi primærstudiene er produsert i mange ulike land der kulturen for hvordan den mellommenneskelige relasjonen kan utspille seg, er forskjellig fra det vi er vant til i Norge.

6.4 Implikasjoner for praksis

Det er mange hensyn som må tas før en ny implementering skjer i praksis. Her har anestesisykepleieren et ansvar, da denne skal ta faglige avgjørelser som skal basere seg på KBP (Melnik & Fineout-Overholt, 2019). I denne oppgaven er det gitt forslag om å bruke en bolusdose med magnesiumsulfat på 50 mg/kg som standarddosering i en standardprotokoll for postoperativ smertelindring. Det er gjort en kritisk vurdering av funnene, der den kliniske dokumentasjonen sammen med en kjent virkningsmekanisme kan tenkes å være nok til å implementere bolusdose 50 mg/kg som et alternativ for en standarddose av magnesiumsulfat. Graden av og styrken på evidensen skal ifølge Melnik og Fineout-Overholt (2019) være styrende for klinikerens når en vurderer om praksis skal endres, og denne vurderingen gjøres i trinn fire i KBP. Fordi undertegnede er en novise, bør dette vurderes nærmere av en ekspert (Benner & Rooke, 1993). Dette for å ikke dra noen forhastede konklusjoner. Om dette lar seg gjøre, blir neste trinn å implementere den nye kunnskapen i ny forskning eller som utprøving i praksis. Dette innebærer å gå fra evidens til kliniske forandringer som er bærekraftige (Melnik & Fineout-Overholt, 2019). Magnesiumsulfat er et bærekraftig legemiddel som er ressursgunstig. Legemidlet er ikke kostbart, anestesisykepleieren kan administrere det alene, og det passer å gi det som standarddosering (Felleskatalogen, 2014; Robertsen, 2020a).

6.5 Implikasjoner for videre forskning

Bolusdose 50 mg/kg foreslås brukt i fremtidig forskning. Doseringen kan muligens være med på å legge grunnlaget for starten av en standardprotokoll. Hvis doseringen tas i bruk i ny forskning, kan den være med på å bidra til å minske heterogeniteten mellom studier og gi magnesiumsulfat større troverdighet som et smertestillende legemiddel.

Flere forslag er gitt i denne oppgaven for at ny forskning skal bli mer homogen i fremtiden. Disse forslagene er å bruke det samme smertekartleggingsverktøyet, VAS (Thompson et al., 2003), og at deltakernes preoperative tilstand undersøkes (Puch Oernskov et al., 2022). Det kan også være av betydning å standardisere tidspunktet for måling av deltakernes effekter, og at begge utfallene, den postoperative smerten og den reduserte opioidbruken, blir målt slik at studiene blir mer homogene.

Ettersom bolusdose 50 mg/kg er funnet å gi best effekt, kan det også være av interesse å oppsummere resultater av denne doseringen gruppert i spesifikke typer inngrep. Dette for å se om doseringen er konsistent mellom ulike typer inngrep.

7 Oppsummering

Ved bruk av metoden umbrellareview er problemstillingen «hvilken dosering av intravenøst magnesiumsulfat gitt perioperativt gir best effekt for å redusere postoperative smerter og opioidbruk hos den voksne kirurgiske pasienten» blitt undersøkt. Bolusdose 50 mg/kg er den doseringen som ble funnet å gi best reduserende effekt på postoperativ smerte og opioidbruk. Doseringen virker å være trygg å bruke som en standarddosering, da dette er en lavdosering som ikke er rapportert å gi alvorlige bivirkninger. Bolusdose 50 mg/kg kan være med på å legge grunnlaget for starten av en standardprotokoll som kan bidra til større homogenitet mellom fremtidige studier. Dette kan være med på å styrke påliteligheten til magnesiumsulfatets gunstige effekter. Magnesiumsulfat er en bærekraftig agens som kan tas i bruk i praksis. Det er anbefalt at bolusdose 50 mg/kg blir vurdert av en ekspert for å eventuelt bli implementert og prøvet ut i praksis. Forslag på hvordan større homogenitet mellom fremtidige studier kan oppnås, er bruken av VAS, preoperativ vurdering av deltakernes tilstand og tid for måling av de samme utfallene blant deltakerne. Videre forskning anbefales å vurdere bruken av nye forslag i en standardprotokoll.

Vedlegg

1. Litteratursøk CINAHL

Dato: 18.12.2022 – 18.12.2022

Sunday, December 18, 2022 3:30:05 PM

#	Query	Last Run Via	Results
S31	S10 AND S13 AND S23 AND S30	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	55
S30	S26 OR S29	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	296,395
S29	S27 OR S28	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	92,649
S28	TI meta-analysis	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	70,990
S28	TI meta-analysis	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	70,990
S27	(MH «Meta Analysis»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	67,400
S26	S24 OR S25	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	263,141
S25	TI systematic review or literature review or review of literature	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	216,753
S24	(MH "Systematic Review") OR (MH "Literature Review+")	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	130,918
S23	S16 OR S19 OR S22	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	87,520
S22	S20 OR S21	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	54,287
S21	TI Opioid*	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	23,473
S20	(MH «Analgesics, Opioid+»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	44,415

S19	S17 OR S18	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	64,555
S18	TI analgesic*	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	5,310
S17	(MH «Analgesics+»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	62,792
S16	S14 OR S15	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	21,336
S15	TI postoperative pain*	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	3,919
S14	(MH «Postoperative Pain»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	20,601
S13	S11 OR S12	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	801,763
S12	TI surgery OR operative	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	180,000
S11	(MH «Surgery, Operative+»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	742,415
S10	S3 OR S6 OR S9	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	25,581
S9	S7 OR S8	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	5,014
S8	TI Dose-Response Relationship	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	379
S7	(MH «Dose-Response Relationship»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Basic Search Database – CINAHL	4,746
S6	S4 OR S5	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	11,016
S5	TI Administration Intravenous	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	1,099
S4	(MH «Administration, Intravenous+»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	10,273
S3	S1 OR S2	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	9,801
S2	TI magnesium sulfate* OR magnesium*	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	9,801
S1	(MH «Magnesium Sulfate») OR (MH «Magnesium»)	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – CINAHL	6,209

2. Litteratursøk PubMed

Ekstre Litteratursøk PubMed 01.01.2023

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#3			Search: ((((((("Magnesium Sulfate"[Mesh]) OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])) AND ((("Infusions, Intravenous"[Mesh]) OR (infusion[Title/Abstract]) OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND (((("Pain, Postoperative"[Mesh]) OR (postoperative pain[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics"[Mesh]) OR (analgesics[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR (analgesics opioid[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract]) OR Review[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract])) AND (2017:2022[mdat]))	37	08:11:31
#2			Search: ((((((("Magnesium Sulfate"[Mesh]) OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])) OR ((("Infusions, Intravenous"[Mesh]) OR (infusion[Title/Abstract]) OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND (((("Pain, Postoperative"[Mesh]) OR (postoperative pain[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics"[Mesh]) OR (analgesics[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR (analgesics opioid[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract]) OR Review[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract])) Filters: from 2017 - 2022	520	

Litteratursøk PubMed: 16.12.2022 – 01.01.2023

#33			Search: ((((((("Magnesium Sulfate"[Mesh]) OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])) AND ((("Infusions, Intravenous"[Mesh]) OR (infusion[Title/Abstract]) OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND (((("Pain, Postoperative"[Mesh]) OR (postoperative pain[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics"[Mesh]) OR (analgesics[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR (analgesics opioid[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract]) OR Review[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract])) AND (2013:2022[mdat]))	68	09:17:28
#32			Search: ((((((("Magnesium Sulfate"[Mesh]) OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])) OR ((("Infusions, Intravenous"[Mesh]) OR (infusion[Title/Abstract]) OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND (((("Pain, Postoperative"[Mesh]) OR (postoperative pain[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics"[Mesh]) OR (analgesics[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR (analgesics opioid[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract]) OR Review[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract])) Filters: from 2013 - 2022	783	09:15:25
#31			Search: ((((((("Magnesium Sulfate"[Mesh]) OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])) OR ((("Infusions, Intravenous"[Mesh]) OR (infusion[Title/Abstract]) OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND ((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (Surgery[Title/Abstract]))) AND (((("Pain, Postoperative"[Mesh]) OR (postoperative pain[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics"[Mesh]) OR (analgesics[Title/Abstract])) OR ((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR (analgesics opioid[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract]) OR Review[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract]))	1,321	09:14:20

#30		Search: (((("Systematic Review" [Publication Type] OR ("Review" [Publication Type]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract] OR Review[Title/Abstract] OR Meta-analysis[Title/Abstract]))	3,928,043	09:10:39
#29		Search: Systematic Review[Title/Abstract] OR Review[Title/Abstract] OR Meta-analysis[Title/Abstract]	2,143,682	09:10:02
#27		Search: "Meta-Analysis" [Publication Type] Sort by: Most Recent	172,353	09:08:33
#26		Search: "Review" [Publication Type] Sort by: Most Recent	3,085,396	09:08:01
#25		Search: "Systematic Review" [Publication Type] Sort by: Most Recent	214,777	09:06:40
#24		Search: (((("Pain, Postoperative"[Mesh] OR (postoperative pain[Title/Abstract]) OR ("Analgesics"[Mesh] OR (analgesics[Title/Abstract]))) OR ("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR (analgesics opioid[Title/Abstract]))	272,984	09:05:34
#23		Search: ("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR (analgesics opioid[Title/Abstract])	57,362	09:05:00
#22		Search: analgesics opioid[Title/Abstract]	214	09:04:20
#21		Search: "Analgesics, Opioid"[Mesh] Sort by: Most Recent	57,268	09:02:50
#20		Search: ("Analgesics"[Mesh] OR (analgesics[Title/Abstract])	231,463	09:02:09
#19		Search: analgesics[Title/Abstract]	36,258	09:01:53
#18		Search: "Analgesics"[Mesh] Sort by: Most Recent	214,079	09:01:30
#17		Search: ("Pain, Postoperative"[Mesh] OR (postoperative pain[Title/Abstract])	62,216	09:00:04
#16		Search: postoperative pain[Title/Abstract]	31,647	08:59:46
#15		Search: "Pain, Postoperative"[Mesh] Sort by: Most Recent	48,554	08:59:26
#14		Search: (((("Magnesium Sulfate"[Mesh] OR (magnesium sulfate[Title/Abstract]) OR ("Infusions, Intravenous"[Mesh] OR (infusion[Title/Abstract] OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh] AND ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR (Surgery[Title/Abstract]))	133,704	08:54:09
#13		Search: (((("Magnesium Sulfate"[Mesh] OR (magnesium sulfate[Title/Abstract]) OR ("Infusions, Intravenous"[Mesh] OR (infusion[Title/Abstract] OR intravenous[Title/Abstract]))) OR ("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]	927,960	08:53:36
#12		Search: "Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh] Sort by: Most Recent	438,057	08:52:51
#10		Search: ("Magnesium Sulfate"[Mesh] OR (magnesium sulfate[Title/Abstract]) OR ("Infusions, Intravenous"[Mesh] OR (infusion[Title/Abstract] OR intravenous[Title/Abstract])	519,315	08:46:23
#9		Search: ("Infusions, Intravenous"[Mesh] OR (infusion[Title/Abstract] OR intravenous[Title/Abstract])	513,667	08:45:53
#8		Search: infusion[Title/Abstract] OR intravenous[Title/Abstract]	498,560	08:45:28
#7		Search: "Infusions, Intravenous"[Mesh] Sort by: Most Recent	56,838	08:43:30
#6		Search: ("Magnesium Sulfate"[Mesh] OR (magnesium sulfate[Title/Abstract])	7,384	08:42:50
#5		Search: magnesium sulfate[Title/Abstract]	4,383	08:42:32
#4		Search: "Magnesium Sulfate"[Mesh] Sort by: Most Recent	5,474	08:41:30
#3		Search: ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR (Surgery[Title/Abstract])	4,127,449	08:38:17
#2		Search: Surgery[Title/Abstract]	1,435,703	08:35:58
#1		Search: "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,483,481	08:32:35

3. Tabell: AMSTAR-2, forklaring og oppsummering av kritiske svakheter i de inkluderte systematiske oversiktene.

Systematisk oversikt artikler → Kritiske svakheter, punkt: 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15 ↓	Morel et al., 2021, France	Ma et al., 2021, China	Peng et al., 2018, China & Taiwan	Puch Oernskov et al., 2022, Denmark
2. Inneholdt den systematiske oversikten en eksplisitt uttalelse om at oversiktens metode ble etablert før gjennomførende, og begrunnet den noen vesentlige avvik fra protokollen? For delvis Ja: forfatterne oppgir at de hadde en skriftlig protokoll eller guide som inkluderte ALT følgende: Forskerspørsmål, en søkestrategi, inklusjon/eksklusjonskriterier, en vurdering av risiko for skjevheter. For Ja: Når det gjelder delvis ja, pluss protokollen skal være registrert og bør også ha spesifisert: en meta-analyse/synteseplan, hvis det er hensiktsmessig, og en plan for å undersøke årsaker til heterogenitet, og begrunnelse for eventuelle avvik fra protokollen	Red	Red	Red	Green
4. Brukte oversiktsforfatterne en omfattende strategi for litteratursøk? For delvis ja (alle følgende): Søkte i minst 2 databaser (relevante for forskerspørsmålet), ga nøkkelord og/eller søkestrategi, berettigede publiseringsbegrensninger (f.eks. språk). For Ja, bør også ha (alle følgende): søkte i referanselister/bibliografier over inkluderte studier, søkte i studieregistre, inkluderte/konsulterte innhold med eksperter på området, der det var relevant søkte etter grå litteratur, gjennomførte søk innen 24 måneder etter at oversikten var fullført.	Purple	Yellow	Yellow	Yellow
7. Ga oversiktsforfatterne en liste over ekskluderte studier og begrunnet eksklusjonene? For delvis ja: Gitt en liste over alle potensielt relevante studier som ble lest i fulltekstform, men ekskludert fra gjennomgangen. For Ja, må også ha: Begrunnet utelukkelsen fra gjennomgangen av hver potensielt relevant studie.	Red	Red	Green	Red
9. Brukte oversiktsforfatterne en tilfredsstillende teknikk for å vurdere risiko for systematiske skjevheter (RoB) i enkeltstudier som ble inkludert i oversikten? For Partial Yes, må ha vurdert RoB fra uskyld tildeling, og manglende blinding av pasienter og vurderere ved vurdering av utfall (unødvendig for objektive utfall som dødelighet av alle årsaker). For Ja, må også ha vurdert RoB fra: Tildelings sekvens som ikke var helt tilfeldig, og valg av det rapporterte resultatet blant flere målinger eller analyser av et spesifisert utfall.	Red	Green	Green	Green

<p>11. Hvis meta-analyse ble utført, brukte gjennomgangsforfatterne passende metoder for statistisk kombinasjon av resultater?</p> <p>For Ja: Forfatterne begrunnet det med å kombinere dataene i en metaanalyse. OG de brukte en passende teknikk for å kombinere studieresultater og justerte for heterogenitet hvis de var til stede, OG undersøkte årsakene til enhver heterogenitet.</p>				
<p>13. Redegjorde oversiktsforfatterne for RoB i enkeltstudier når de tolket/diskuterte resultatene av oversikten?</p> <p>For Ja: inkluderte kun lav RoB RCTer, eller, hvis RCT med moderat eller høy RoB, eller NRSI ble inkludert, ga gjennomgangen en diskusjon av den sannsynlige effekten av RoB på resultatene.</p>				
<p>15. Hvis de utførte kvantitativ syntese, gjennomførte forfatterne en tilstrekkelig undersøkelse av publikasjonsskjevhet (liten studieskjevhet) og diskuterte dens sannsynlige innvirkning på resultatene av oversikten?</p> <p>For Ja: Utførte grafiske eller statistiske tester for publikasjonsskjevhet og diskuterte sannsynligheten og størrelsen på virkningen av publikasjonsskjevhet.</p>				

Ja  Delvis ja  Nei  Ikke noen meta-analyse 

4. Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Morel et al. (2021).

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p> <p>For Yes: <input checked="" type="radio"/> Population <input checked="" type="radio"/> Intervention <input checked="" type="radio"/> Comparator group <input checked="" type="radio"/> Outcome</p> <p>Optional (recommended): <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p> <p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p> <p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p> <p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p> <p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="radio"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="radio"/> provided key word and/or search strategy <input checked="" type="radio"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p> <p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have:</p> <p><input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input checked="" type="radio"/> described populations <input checked="" type="radio"/> described interventions <input checked="" type="radio"/> described comparators <input checked="" type="radio"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p> <p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="radio"/> Includes only RCTs</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No</p>		

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. No
 AND investigated the causes of any heterogeneity No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present No
 AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available No meta-analysis conducted
 AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

There was no significant heterogeneity in the results Yes
 OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

The authors reported no competing interests OR Yes
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest No

5. Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Peng et al. (2018).

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p> <p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Population <input checked="" type="radio"/> Intervention <input checked="" type="radio"/> Comparator group <input checked="" type="radio"/> Outcome 			<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 			<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No 		
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>								
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 			<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 				<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No 	
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>								
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI 							<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No 	
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>								
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="radio"/> provided key word and/or search strategy <input checked="" type="radio"/> justified publication restrictions (e.g. language) 			<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 				<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No 	
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>								
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 							<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No 	

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p>								
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. 							<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No 	
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p>								
<p>For Partial Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review 			<p>For Yes, must also have:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No 	
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p>								
<p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described populations <input checked="" type="radio"/> described interventions <input checked="" type="radio"/> described comparators <input checked="" type="radio"/> described outcomes <input checked="" type="radio"/> described research designs 			<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described population in detail <input checked="" type="radio"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described study's setting <input checked="" type="radio"/> timeframe for follow-up 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No 	
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>								
<p>RCTs</p>								
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) 			<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI 	
<p>NRSI</p>								
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias 			<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 				<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="radio"/> Includes only RCTs 	
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p>								
<p>For Yes</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies 							<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No 	

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. No
 AND investigated the causes of any heterogeneity No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present No
 AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available No meta-analysis conducted
 AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

There was no significant heterogeneity in the results Yes
 OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

The authors reported no competing interests OR Yes
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest No

6. Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Ma et al. (2021).

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p> <p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Population <input checked="" type="radio"/> Intervention <input checked="" type="radio"/> Comparator group <input checked="" type="radio"/> Outcome 			<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 		<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p> <p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 			<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p> <p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI 					<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p> <p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="radio"/> provided key word and/or search strategy <input checked="" type="radio"/> justified publication restrictions (e.g. language) 			<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input checked="" type="radio"/> conducted search within 24 months of completion of the review 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 					<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. 					<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review 			<p>For Yes, must also have:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described populations <input checked="" type="radio"/> described interventions <input checked="" type="radio"/> described comparators <input checked="" type="radio"/> described outcomes <input checked="" type="radio"/> described research designs 			<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described population in detail <input checked="" type="radio"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described study's setting <input checked="" type="radio"/> timeframe for follow-up 		<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> un concealed allocation, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) 			<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 		<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias 			<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="radio"/> Includes only RCTs
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies 					<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

Yes
 No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

Yes
 No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes
 No

7. Oppsummert kvalitetsvurdering av sjekkliste AMSTAR-2: Puch Oernskov et al. (2022).

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p> <p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Population <input checked="" type="radio"/> Intervention <input checked="" type="radio"/> Comparator group <input checked="" type="radio"/> Outcome 			<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p> <p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> review question(s) <input checked="" type="radio"/> a search strategy <input checked="" type="radio"/> inclusion/exclusion criteria <input checked="" type="radio"/> a risk of bias assessment 			<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input checked="" type="radio"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p> <p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p> <p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="radio"/> provided key word and/or search strategy <input checked="" type="radio"/> justified publication restrictions (e.g. language) 			<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input checked="" type="radio"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. 				<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review 			<p>For Yes, must also have:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="radio"/> No
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described populations <input checked="" type="radio"/> described interventions <input checked="" type="radio"/> described comparators <input checked="" type="radio"/> described outcomes <input checked="" type="radio"/> described research designs 			<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> described population in detail <input checked="" type="radio"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="radio"/> described study's setting <input checked="" type="radio"/> timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) 			<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="radio"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias 			<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="radio"/> Includes only RCTs
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies 				<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

Yes
 No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

Yes
 No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes
 No

8. Tabell: Data ekstraksjonsform for beskrivende studiekarakteristika av de inkluderende systematiske oversiktene (SO) og deres primærstudier (PS). (Pollock et al., 2021, s. 20).

Grunnleggende informasjon av SO (tittel; forfattere; publiserings år; dato sist oppdatert; antall primærstudier (PS); antall deltagere inkludert i SO-en).	<i>Magnesium for pain treatment in 2021? State of the art</i> Morel et al., 2021, France Publisert; 21 april 2021 81 RCT (n = 5447) 49 relevante RCT (n = 3408)	<i>Magnesium sulfat reduces postoperative pain in women with cesarean section (CS): A meta-analysis of randomized controlled trails</i> Ma et al., 2021, China Publisert; 25 april 2021 14 RCT (n = 880)	<i>The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery</i> <i>A systematic review of randomized controlled trails</i> Peng et al., 2018, China & Taiwan Publisert; 15 november 2018 11 RCT (n = 535)	<i>Is intravenous magnesium sulphate a suitable adjuvant in postoperative pain management? – A critical and systematic review of methodology in randomized controlled trails</i> Puch Oernskov et al., 2022, Denmark Publisert; 7 desember 2022 42 RCT (n= 2159)
Overlappende primærstudier (markert i rødt).	29/49	3/14	8/11	28/42
Grunnleggende informasjon av de relevante primærstudiene for umbrella reviewen (forfattere; publiserings år; studiedesign; publiserings land). Alle artikler har RCT som studiedesign. Rødmarkerte er overlappende studier.	Kiran et al., 2011, India Haryalchi et al., 2017, Iran Dabbagh et al., 2009, RCT, Iran Kocman et al., 2013, Croatia Levaux et al, 2003, Belgiu Demiroglu et al., 2016, Turkey Gucyetmez et al., 2016, Turkey Tazuin-Fin et al., 2006, France Mireskandari et al., 2015, Iran. Arora et al., 2016, India Kahraman & Eroglu, 2014, Turkey Schulz-Stubner et al., 2001, Germany Taheri et al., 2015, Iran Kim et al., 2015, Korea Menten et al., 2008, Turkey Walia et al., 2018, India Saadawy et al., 2010, Egypt & Saudi Arabia Ko et al., 2001, Korea	Helmy et al., 2015, Egypt Zhong & Zhang, 2018, China Malleeswaran et al., 2010, India Unlugenc et al., 2009, Turkey Altiparmak et al., 2018, Turkey Elsharkawy et al., 2018, Egypt Kundra et al., 2016, India Mireskandari et al., 2014, Iran Mostafa et al., 2019, Egypt Paleti et al., 2018, India Rezae et al., 2014, Iran Xiao et al., 2016, China Xiao et al., 2017, China Yosef & Amr, 2010, Egypt	Koinig et al., 1998, Austria Demiroglu et al., 2016, Turkey Na et al., 2010, South Korea Jabbour et al., 2014, Lebanon Abdulatif et al., 2015, Egypt Ghaffaripour et al., 2016, Iran Levaux et al., 2003, Belgium Dabbagh et al., 2009, Iran Hwang et al., 2010, South Korea El Shal & Lotsy, 2017, Egypt Frassanito et al, 2015, Italy	Haryalchi et al., 2017, Iran Jarahzadeh et al., 2016, Iran Kaya et al., 2009, Turkey Ryu et al., 2008, Korea Taheri et al., 2015, Iran Tramer et al., 1996, Switzerland Asadollah et al., 2014, Iran Seyhan et al., 2006, Turkey Sousa et al., 2016, Brazil Helmy et al., 2015, Egypt Mireskandari et al., 2014, Iran Rezae et al., 2014, Iran Moharari et al., 2014, Iran Usmani et al., 2007, India Kizilcik & Koner, 2018, Turkey Zarauza et al., 2000, Spain Mavrommati et al., 2004, Greece Jalali et al., 2003, Iran

	Hwang et al., 2010, Korea			Kiran et al., 2019, India
	Ryu et al., 2008, Korea			Saadawy et al., 2010, Egypt
	Bhatia et al., 2004, India			Olgun et al., 2021, Turkey
	Shin et al., 2017, Korea			Mentes et al., 2008, Turkey
	Sohn et al., 2017, Korea			Kockman et al., 2013, Croatia
	Jaoua et al., 2010, Tunisia			Ayoglu et al., 2004, Turkey
	Kumar et al., 2013, Lebanon			Bhatia et al., 2004, India
	Asadollah et al., 2015, Iran			Schulz-Stübner et al., 2001, Germany
	Khafagy et al., 2012, Egypt			Kim et al., 2015, Korea
	Ayoglu et al., 2013, Turkey			De Oliveira et al., 2013, USA
	Koinig et al., 1998, Austria			Abdelgalil et al., 2019, Egypt
	Çizmeci et al., 2007, Turkey			Ozcan et al., 2007, Turkey
	Benhaj et al., 2008, Tunisia			Ghaffaripour et al., 2016, Iran
	Seyhan et al., 2005, Turkey			Dehkordy et al., 2020, Iran
	Frassanito et al., 2015, Italy			Demiroglu et al., 2016, Turkey
	Olgun et al., 2012, Turkey			Oguzhan et al., 2008, Turkey
	Kizilcik & Koner, 2018, Turkey			Levaux et al., 2033, Belgium
	Oguzhan et al., 2008, Turkey			Tauzin-Fin et al., 2006, France
	Zarauza et al., 2000, Spain			Koinig et al., 1998, Austria
	El Shal & Lotfy, 2017, Egypt			Nidhin et al., 2016, India
	Vickovic et al., 2017, Serbia			Mahajan et al., 2019, India
	Song et al., 2011, Korea			Arikan et al., 2016, Turkey
	ElSersy et al., 2017, Egypt			Tsaoui et al., 2020, Greece
	Mavrommati et al., 2004, Greece			
	Kaya et al., 2009, United States			
	Wilder-Smith et al., 1998, Denmark			
	Tsaoui et al., 2020, Greece			
	Sousa et al., 2016, Brazil			
	Shah & Dhengle, 2016, India			
	Tramèr & Glynn, 2007, Switzerland			
SO-ens søkestrategi (antall databaser som blitt søkt i; navn på databasene; dato av søkeperiode; oppdatert dato av siste søket).	Medline, PubMed, Google Scholar og Cochrane. Siste søket i mars 2021.	PubMed, Embase og Cochrane. Siste søket i februar 2020.	PubMed, Web of Science og Google Scholar. Søkt for studier publisert mellom 1998-2018.	PubMed/Medline, Embase, Central and Web of Science. Søkt i flere omganger mellom perioden januar 28, 2019 – June 24, 2021.

SO-ens populasjon (deltagernes karakteristika som eks. alder, kjønn, etnisitet, nivå av ASA – sykdomsklassifisering).	Ikke satt noen begrensninger på alder eller populasjon.	Gravide kvinner. Gjennomsnitt alder angitt.	Menn eller kvinner som gjennomgår ortopedisk kirurgi. Antall kvinner angitt i % fra hver studie. Gjennomsnitt alder og ASA-klassifisering angitt.	Voksne >18 år, som gjennomgår kirurgi i generell anestesi. Studien kategoriserte primærstudier etter type kirurgi; gynekologisk, abdominal, og øvrige typer kirurgi.
SO-ens intervensjon(er) (eks. Typ av intervensjon; dose; administrasjonsmåte).	Administrering av intravenøs magnesium sulfat.	Administrering av magnesium sulfat under anestesi.	Administrering av intravenøs magnesium sulfat for postoperativ smertelindring.	Administrering av intravenøs magnesium sulfat for postoperativ smertelindring.
SO-ens kontrollgruppe (typ av kontroll; standard behandling).	Placebo eller standard behandling.	Standard behandling, gitt NaCl eller ingenting.	Standard behandling, gitt NaCl eller ingenting.	Placebo eller standard behandling.
Primære og sekundære utfall (som er spesifiserte i metode avsnittet i SO-en).	Primært utfall; effekter av magnesium sulfat for reduksjon av smerte- og analgetika konsumpsjon i postoperativ smertelindring.	Primært utfall; høyest VAS score under de første 24 timene etter CS, og den siste VAS scoren. Sekundær utfall; Tiden til den første forespørselen av postoperativ analgetika, og den totale konsumpsjonen av postoperativ analgetika over de første 24 timene.	Primært utfall av smerte score, kumulativ analgetika konsumpsjon, tid til første redningsanalgetika og bivirkninger.	Det primære målet var å sammenligne homogeniteten til essensielle variabler og confounders (confounders er egenskaper og kjennetegn ved populasjonen som kan være ujevnt fordelt mellom gruppene som skal sammenlignes). At se om magnesium sulfat har effekt på opioid konsumpsjon og postoperativ smerte score.
Resultat av intervensjon(er). Og ev. Tider for administrasjon og observasjonstid. Bruk av smerteskale målte plasma-magnesium konsentrasjoner, bivirkninger.	66% av RCT-ene viste en reduksjon av postoperativ smertelindring og 73% viste en redusert analgetisk-konsumpsjon postoperativt. Tidspunkt for start for administrasjon av magnesiumsulfat ikke nevnt. De rapporterte under hvilket tidsintervall magnesiumsulfatet ble gitt for noen av primærstudiene. Observasjon av deltakerne varierte fra alt opptil 30 minutter til 24 timer. Smerteskale; VAS (brukt i alle PS). Plasma magnesium er ikke rapportert. Bivirkninger er ikke rapportert.	Studiens analyser foreslår at magnesium sulfat reduserer styrken og varigheten av postoperativ smerte for kvinner som gjennomgår cesar section. Ingen effekt av magnesium sulfat var observert i kvinner med preklamsi. Tidspunkt for start når magnesiumsulfatet ble administrert er presentert. Det ble ikke rapportert under hvor lenge det ble administrert. Observasjon av deltakerne varierte fra alt opptil 1 time til 25 timer. Smerteskale; VAS (ble brukt i alle PS). Plasma magnesium ikke rapportert. Ingen signifikant forskjell va rapportert om bivirkninger fra de inkluderte primærstudiene.	Redusert analgetisk konsumpsjon, og en forlenget tid til første rednings analgetika. Den postoperative smertestillende effekten gjenstår kontroversiell. Tre av seks primærstudier fikk kombinasjonsdose, men det er ikke redegjort tidspunkt for start eller under hvor lang tid det er gett. Det samme gjelder administrasjon i en PS som gav en bolusdose før operasjon, en PS fikk bolusdose i sluttet av operasjon, og en PS fikk en infusjon under hele operasjon. Observasjon av deltakerne varierte fra alt opptil 1 time til 48 timer. Smerteskale; VAS (brukt i 9 PS), NMS (i en PS), FPS-R (i en PS).	55% av studiene visade en klar reduksjon av både smerte score og morfin konsumpsjon. De återstående studiene viste ikke noen effect eller konflikterende resultat. Den morfin reduserende effekten kan komme av pre-medisinerer av Paracetamol og NSAIDS. Tidspunkt for start, og under hvor lang tid som blitt brukt i primærstudiene for administrasjon av magnesiumsulfat redegjort for. Resultatene er veldig sprekkende, der 12 ulike administrasjonsmåter ble brukt. Observasjon av deltakeren varierte alt fra opptil 2 timer til 48 timer. Smerteskale; VAS (brukt i 34 PS), NRS (brukt i seks PS), VAS + VRS (i

		Flere studier trengs for konklusjoner av magnesium sulfatets bivirkninger.	Ikke rapportert om plasma magnesium. I en analyse av bivirkninger, hadde kontrollgruppen flere bivirkninger enn magnesium gruppen. Det var rapportert bivirkninger fra seks av primærstudiene som svimmelhet, hodepine, kvalme, brennende følelse og oppkast. Flere studier må undersøke bivirkninger for konklusjoner dras.	en PS) og NRS + VRS (i en PS). Psykososiale preoperativ skale brukt i tre PS-er. The State-Trait Anxiety inventory scale, ble brukt i en PS. I 15 studier (36%) ble plasma magnesium målt. Ingen bivirkninger mellom gruppene ble rapportert.
SO-ens styrker og begrensninger i studien i henhold til forfatterne og AMSTAR-2.	<p>Forfatterne: Det er en stor heterogenitet i metodologi i de inkluderte primærstudiene. Ulike patologi, mangel på informasjon av pasienter, mange forskjellige administrasjonsmåter og ulike doseringer som gjør det vanskelig å dra noen konklusjoner. Studien har bare brukt engelsk språklige studier, hvilket kan ha utelukket verdifulle resultater. Det er ikke brukt en standarddosering av magnesiumsulfat for postoperativ smerte. Det er en bred variasjon av administrasjonsmåter.</p> <p>AMSTAR-2: er av kritisk lav kvalitet. Studien har ikke brukt protokoll. Dårlig redegjørelse på de fleste elementer, blant annet ingen beskrivelse for/av-; å inkludere RCTs, vurdering av risk of bias, deres søkestrategi, for bruk av to forfattere, eksklusjon av artikler, hvordan primærstudiene fått sine meddel, valg av studiedesign, en detaljert populasjon, studiens kontekst og av studiens tidsramme. Ingen beskrivelse av RoB i studiens resultat- eller diskusjon-avsnitt, eller vurdering av publiserings bias. De brukte PICO, søkte i minst to databaser, gav søkeord, angitt begrensninger for studien, og rapporterte at det ikke vært noen interessekonflikter.</p>	<p>Forfatterne: Styrken ved studien er de robuste utfallene av analysene og bruken av PICO. Resultatene skal ses i lys av begrensningene i studien; at ulike anestesiteknikker og administrasjonsmåter bidrar til heterogenitet, studien Elsharkawy et al, kan ha fått for stor tyngd på resultatet i studien, at alle doser ble gjort om til milligram, for å unngå misforståelser for total konsumpsjon av analgetika etter operasjon. Bare engelske studier var inkludert og det kan ha utelukket studier med verdifulle resultater.</p> <p>AMSTAR-2: er av kritisk lav kvalitet. Den mangler opplysninger på en protokoll og en detaljert søkestrategi. Ikke gjort utvalg av artikler eller data ekstraksjon i duplikat. Ikke presentert en liste av de ekskluderte primærstudiene og deres middel. Brukt PICO, har forklart valg av bare RCT-s, søkt i to databaser, redegjort for søkestrategi, forklart begrensninger, forklart inkluderte studier i detalj, bra teknikk for redegjørelse av RoB, bra metode for metaanalyse, bra diskusjon av RoB i resultatene. Redegjort for interessekonflikt.</p>	<p>Forfatterne: Begrensning var den store heterogeniteten mellom primærstudiene. Variasjon av anestesi, typ av ortopedi, ulike doser av magnesium sulfat, ulike administrasjonsmåter, total dose av magnesium gitt varierte, karakteristika av pasienter. Det var små sample studier, mer slumpfeil i studien.</p> <p>AMSTAR-2: er av kritisk lav kvalitet. Den har ikke en fullstendig søkestrategi. Søk i studie-register er ikke nevnt, de har ikke konsultert en ekspert innenfor området, og det står ikke hvis de gjort sitt litteratursøk innenfor 24 måneder av review-ens ferdigstillende. Ikke angitt middel for primærstudiene. Ikke diskutert heterogenitet i studien. Bruk av PICO, søk i minst to databaser, forklart søkestrategi, redegjort for begrensninger og søkt i referanseliste på de inkluderte studiene. To uavhengige forfattere har gjort utvalg av studiene og data ekstraksjon. Redegjort for ekskluderte artikler som ble lest i fulltekst. Alle inkluderte studier ble forklart i detalj. Brukte bra teknikk for rapportering av RoB. De redegjorde for interessekonflikt og beskrev hvordan de fått middel til studien.</p>	<p>Forfatterne: Styrken i studien er bruken av en transparent metode, et bredt søk basert på PICOS-kriteriene og PRISMA-erklæringen, inkludert en analyse ikke bare av studiefunnene, men også klinisk relevante metodologiske svakheter og styrker. Det systematiske litteratursøket, gjennomgangen av de systematiske oversiktene og metaanalysene er begrenset av hovedsaklig mangel på data og et lite antall homogene studier. Betydelige heterogeniteten på tvers av de 42 primærstudiene, de fleste veldig små er av kritisk lav kvalitet.</p> <p>AMSTAR-2: Artikkelen er den med best kvalitet av de fire inkluderte studiene. Kritikker får den for at ikke ha brukt en ekspert i feltet eller at ha søkt gjennom studieregister i sin søkestrategi. De har ikke redegjort en liste på ekskluderte primærstudier, og de har ikke rapportert hvordan primærstudiene fått middel til sin forskning. Alle de andre elementene er av god kvalitet.</p>

<p>Konklusjon</p>	<p>Magnesium virker va et bra kompliment for post-operative smertelindring som et ikke-drog alternativ, og reduserer bruken av opioider. Men det trengs mer forskning på hvilken magnesium salt som bør brukes. En optimal dosering av magnesium sulfate bør bli definert for fremtida studier, sånn at konklusjoner om effekt kan tas.</p>	<p>Analysene viser at magnesium sulfat signifikant reduserer postoperativ smerte for kvinner som gjennomgår ceasar section.</p>	<p>De anbefaler å bruke intravenøs magnesium sulfate til ortopediske operasjoner, men bør brukes i sikre doser. Fremtida RCT bør undersøke hvilken dosering og hvordan magnesium sulfate skal administreres for best effekt.</p>	<p>Utelukker klare konklusjoner om klinisk effekt av intravenøs magnesium sulfat som postoperativ smertelindring og som reduksjon av morfin-konsumpsjon postoperativt. RCT-s i fremtida bør ha en mer strikt metodologi for kontroll av kliniske faktorer i forskning av magnesium sulfatets roll som postoperativ smertebehandling.</p>
--------------------------	---	---	--	--

9. Detaljert beskrivelse av utfallsdata av hver kategori

Lange ord som blir gjentatt, har blitt forkortet. En beskrivelse av disse forkortelser er:

KD = kombinasjonsdose (bolus + infusjon)

n = antall

PS = primærstudier

POSL = postoperativ smertelindring

ROBP = redusert opioidbruk postoperativt

SO = systematisk oversikt

Detaljert beskrivelse av gynekologisk kirurgisk utfallsdata

I den SO-en av Puch Oernskov et al., (2022) var det 14 PS-er med totalt 642 deltakere inkludert. Av disse PS-er var det åtte av 14 som gav en KD, fem PS-er gav en bolusdose og en PS gav en infusjonsdose. Av de PS-er som fikk en KD var det fire forskjellige varianter som gav effekt på begge POSL og på en ROBP. En PS brukte KD 50 mg/kg + 8 mg/kg/t som hadde effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12 t, 12–24 t og ROBP mellom 0–24 t. En PS brukte KD 40 mg/kg + 2 mg/kg/t som hadde effekt på POSL mellom 0–4 t og 24–48 t og ROBP mellom 0–24 t. To PS-er brukte KD 30 mg/kg + 6 mg/kg/t, der en av de hadde effekt på POSL mellom 0–24 t målt to ganger, og den andre PS-en mellom 0–4 t. Begge PS-ene hadde en ROBP mellom 0–24 t. En PS brukte KD 50 mg/kg + 15 mg/kg/t som hadde effekt på POSL mellom 4–12 t, 24–48 t, >48 t, og en ROBP >48 t. En PS brukte KD 40 mg/kg + 8 mg/kg/t som ikke hadde noen effekt på POSL, men hadde effekt på ROBP mellom 0–6 t. En PS brukte KD 40 mg/kg + 20 mg/kg/t som ikke hadde noen effekt på POSL, men viste effekt på ROBP mellom 0–24 t. Det var en KD som ikke viste noen effekt på varken POSL eller ROBP, det var 50 mg/kg + 10 mg/kg/t brukt i en PS. Bolusdose 50 mg/kg var den hyppigste forekommende, brukt i fire PS-er. Bolusdosen hadde effekt på POSL i en PS mellom 0–4 t målt to ganger, 4–12 t målt en gang og 12–24 t en gang. En annen PS hadde den effekt på POSL mellom 4–12 t en gang, 12–24 t en gang og 24–48 t en gang. I en tredje PS hadde den effekt på POSL mellom 0–4 t en gang, 4–12 t målt to ganger. I en fjerde PS hadde den effekt på POSL mellom 24–48 t. Bolusdose 50 mg/kg ble rapportert i alle fire PS-er å gi en ROBP mellom 0–24 t. Bolusdose 30 mg/kg viste ikke noen effekt på POSL og ROBP. Infusjonsdosen 15 mg/kg/t ble gett i en PS, der den gav effekt på POSL mellom 12–24 t, og ROBP mellom 0–24 t.

Fra den SO-en av Siguang et al., (2021) var det en PS inkludert. I den ble det gitt en KD på 30 mg/kg + 10 mg/kg/t, der det deltok totalt 50 deltagere. KD-ingen gav effekt på POSL mellom 0–4 t målt to ganger og mellom 24–48 t. Den rapporterte ikke noen ROBP.

I den SO-en av Morel et al., (2021) var det to PS-er inkludert, der en av dem gav en KD, og den andre gav en infusjonsdose. Totalt deltok 96 deltakere i de to PS-ene. KD-en var 50 mg/kg + 15 mg/kg/t. Den gav ikke noen POSL eller ROBP. Infusjonsdose på 55 mg/kg/t gitt i en PS, gav effekt på POSL mellom 0–4 t og 4–12 t. Den gav ikke noen effekt på ROBP.

Detaljert beskrivelse av abdominal kirurgisk utfallsdata

I studien Puch Oernskov et al., (2022) var det 13 PS-er inkludert, ni av disse gav en KD, og fire PS-er gav bolusdose. Til sammen deltok 776 deltagere. Av de PS-er som fikk en KD var det fem forskjellige varianter som gav effekt på begge POSL og ROBP. I en PS gav de KD 50 mg/kg + 25 mg/kg/t som hadde effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12, 12–24 t, og 24–48 t.

Doseringen hadde ROBP mellom 0–6 t og 0–24 t. I en annen PS der KD 50 mg/kg + 15 mg/kg/t ble gitt, viste det effekt på POSL mellom 0–4 t målt tre ganger, og ROBP mellom 0–6 t. Samme KD ble gitt i en annen PS og hadde effekt på POSL mellom 0–6 t to ganger, men ikke noen effekt på en ROBP. Dosering 50 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS og hadde effekt på POSL mellom 0–4 t målt tre ganger, 12–24 t og 24–48 t. Doseringen hadde ROBP mellom 0–24 t. Dosering 40 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 0–4 t målt tre ganger, 4–12 t målt to ganger, 12–24 t målt en gang og 24–48t.

Doseringen hadde ROBP mellom 0–24 t. Dosering 30 mg/kg+ 20 mg/kg/t ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL der tidsdata mangler og ROBP mellom 0–24 t. Doseringen 50 mg/kg + 8 mg/kg/t ble gitt i en PS, og hadde ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0–6 t målt to ganger. Det var to KD-er som ikke gav noen effekt på POSL eller en ROBP. Disse var 30 mg/kg + 10 mg/kg/t (i én PS) og 30 mg/kg + 6 mg/kg/t (i én PS). Av bolus doseringene var det funnet tre forskjellige doser, og alle tre hadde effekt på POSL og en ROBP. Bolusdose 50 mg/kg ble gitt i to PS. I en av de ble det målt effekt på POSL mellom 0–4 t to ganger, 4–12 t målt en gang, 12–24 t målt en gang og 24–48 t en gang. Doseringen hadde en ROBP mellom 0–24 t, målt to ganger. I den andre PS med samme bolusdose ble det målt effekt på POSL mellom 0–6 t to ganger, 4–12 t målt to ganger, og ikke noen effekt på en ROBP.

Bolusdose 40 mg/kg ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 4–12 t, 12–24 t, 24–48 t, og en ROBP mellom 0–24 t. Bolusdose 7,5 mg/kg ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 0–4 t målt to ganger, og en ROBP mellom 0–4 t.

I studien Morel et al., (2021) var det 7 PS-er, der fem gav en KD. En PS gav bare bolus, og en PS gav bare infusjon. Totalt var det 469 deltagere. Av de fem KD-ene var det to som gav effekt på POSL og en ROBP. Dosering 50 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i to PS. I den ene var det effekt på POSL mellom 24–48 t, og en ROBP mellom 0–24 t. Samme dosering i en annen PS hadde ikke noen effekt på POSL eller en ROBP. Den andre KD-en som hadde effekt på POSL var 50 mg/kg + 6 mg/kg/t brukt i en PS, der det manglet tidsdata og en ROBP mellom 0–24 t. Doseringen 50 mg/kg + 15 mg/kg/t ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 24–48 t, men ikke noen ROBP. Dosering 50 mg/kg + 8 mg/kg/t ble gitt i en PS og hadde ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0–24 t. Det ble funnet en bolusdose på 50 mg/kg som ble gitt i en PS som hadde effekt på POSL mellom 0–4 t, 24–48 t, og en ROBP mellom 0-6 t. Det ble funnet en infusjonsdose som var 25 mg/kg/t, den hadde ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0–24 t.

Detaljert beskrivelse av ortopedisk kirurgisk utfallsdata

Fra studien Puch Oernskov et al., (2022) er det inkludert ni PS-er med 438 deltagere totalt. Sju PS-er gav en KD og to PS-er gav en bolusdose. Seks forskjellige KD-er ble funnet, fire av disse hadde effekt på POSL og ROBP. Dosering 50 mg/kg + 25 mg/kg/t ble gitt i en PS og hadde effekt på POSL mellom 0–4 t målt tre ganger, 4–12 t målt en gang, 24–48 t målt en gang og en ROBP mellom 0–24 t. Dosering 50 mg/kg + 15 mg/kg/t ble gitt i en PS som hadde effekt på POSL mellom 4–12 t målt to ganger, 12–24 t målt en gang og en ROBP mellom 0–48 t. Dosering 40 mg/kg + 10mg/kg/t ble gitt i en PS der den hadde effekt på POSL mellom 0–4 t målt to ganger, 4–12 t målt to ganger, 12–24 t målt en gang, 24–48 t målt en gang og en ROBP mellom 0–24 t. Dosering 20 mg/kg + 20mg/kg/t hadde effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12 t, 24–48t og en ROBP mellom 0–24 t. Dosering 50 mg/kg + 15 mg/kg/t i en PS viste ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0–24 t. Dosering 50 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS og hadde ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0-6 t. Dosering 30 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS der det ikke viste noen effekt på POSL eller ROBP. En bolusdose på 50 mg/kg ble brukt i to PS-er. I en av PS-ene hadde den effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12 t målt to ganger, og en ROBP mellom 0–24 t målt på tre forskjellige tidspunkter. Den andre PS-en med samme bolusdose viste ikke noen effekt på POSL, men hadde en ROBP mellom 0–24 t.

I studien Peng et al., (2018) var det inkludert sju PS-er med totalt 375 deltagere. Fem av disse PS-er gav en KD, en PS gav en bolusdose og en PS gav infusjonsdose. Fire ulike KD-er ble funnet, av disse var det to doseringer som gav effekt på POSL og ROBP. Dosering 50 mg/kg

+ 15 mg/kg/t ble gitt i to PS-er. I en av dem hadde den effekt på POSL mellom 4–12 t, 24–48 t og over 48 t og en ROBP mellom 0-6 t, 0–24 t og 0–48 t. I en annen PS med samme dosering viste det effekt på POSL mellom 24–48 t, og en ROBP mellom 0–24 t og over 48 t. Dosering 30 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS som gav effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12 t målt to ganger, 12–24 t målt en gang og en ROBP mellom 0–24 t. Dosering 50 mg/kg + 8 mg/kg/t ble gitt i en PS der den ikke viste noen effekt på POSL, men hadde en ROBP mellom 0–48 t målt ved fire tilfellen. KD 40 mg/kg + 10 mg/kg/t ble gitt i en PS der den ikke viste noen effekt på POSL eller ROBP. Bolusdose 15 mg/kg ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 4–12 t, 24–48 t og en ROBP mellom 0-6 t. Infusjonsdose 8 mg/kg/t ble gitt i en PS, og hadde effekt på POSL mellom 0–4 t, 4–12 t, 12–24 t og en ROBP mellom 0–24 t.

Fra studien Morel et al., (2021) var det to PS-er med 104 deltakere inkludert. En PS-e gav en KD og en PS gav en bolusdose. KD 50 mg/kg + 15 mg/kg/t hadde effekt på POSL over 48 t, og en ROBP mellom 0–48 t. Bolusdose 2 mg/kg hadde ikke noen effekt på POSL, men en ROBP mellom 0-6 t.

Referanseliste

- Aase, K. (Red.). (2015). *Pasientsikkerhet : teori og praksis* (2. utg. utg.). Universitetsforl. Anestesisykepleierne. (2020). *Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere*.
<https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>
- Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C., Holly, C., Khalil, H. & Tungpunkom, P. (2015). Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*, 13(3), 132-140.
<https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000055>
- Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C., Holly, C., Khalil, H. & Tungpunkom, P. (2022). Chapter 10: Umbrella reviews. I M. Z. Aromataris E (Red.), *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-11>
- Aveyard, H. (2019). *Doing a literature review in health and social care : a practical guide* (Fourth edition. utg.). McGraw Hill Education/Open University Presss.
- Baldini, G. & Miller, T. (2018). Enhanced recovery protocols & optimization of perioperative outcomes. I J. Malley (Red.), *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology* (6. utg.) (Clinical anesthesiology). McGraw Hill Education.
- Benner, P. & Rooke, L. (1993). *Från novis till expert : mästerskap och talang i omvårdnadsarbetet*. Studentlitteratur.
- Bjørnnes, A. K. & Rostad, H. (2020). Kvinner og menn oppfatter smerte ulikt – hva innebærer det for måling? *Sykepleien forskning (Oslo)*, (80588), e-80588.
<https://doi.org/10.4220/Sykepleiens.2020.80588>
- Butterworth, J. F., Mikhail, M. S., Mackey, D., Wasnick, J. D. & Morgan, G. E. (2018). *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology* (6. utg.). McGraw Hill Education.
- Chen, C. & Tao, R. (2018). The Impact of Magnesium Sulfate on Pain Control After Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 28(6), 349-353.
<https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000571>
- Choi, G. J., Kim, Y. I., Koo, Y. H., Oh, H. C. & Kang, H. (2021). Perioperative Magnesium for Postoperative Analgesia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med*, 11(12), 1273.
<https://doi.org/10.3390/jpm11121273>
- Christensen, H. (2020). Individuell variasjon i legemiddelrespons. I T. Simonsen (Red.), *Illustrert farmakologi* (4. utg.). Fagbokforlaget.
- Classen, H.-G., Ehrlich, B. V., Kisters, K., Kraus, A. & Vormann, J. (2021). Magnesium: Nature's physiological mood stabilizer. *Trace elements and electrolytes*, 38(1), 33-43.
<https://doi.org/10.5414/TEX01645>
- Clinical Trials. (u.å.). *Find a study. Magnesium AND postoperativ pain*. US National Library of Medicine. Hentet 3. oktober 2022 fra
https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=magnesium&cond=Postoperative+Pain&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=
- Colvin, L. & Harrington, L. (2019). Pain. I J. Thompson, I. Moppett & M. Wiles (Red.), *Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia* (s. 507-526). Elsevier.
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2022). *Helsinkideklarasjonen (engelsk fulltekst)*. Hentet 17.08.22 fra <https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/med-helse/helsinkideklarasjonen>

- Diakonhjemmet. (2022, 15. februar). VAS (*Visuel Analog Skala*): *Klinisk verktøykasse A-Å: NKRR*. <https://diakonhjemmetsykehus.no/nkrr/klinisk-verktoykasse/a-til-a/vas-visuell-analog-skala>
- Dihle, A. (2021). Smerte og smertelindring. I A.-C. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 97-105). Cappelen damm AS.
- Eftekhariyazdi, M., Ansari, M., Darvishi-Khezri, H. & Zardosht, R. (2020). Pharmacological Methods of Postoperative Pain Management After Laparoscopic Cholecystectomy: A Review of Meta-analyses. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 30(6), 534-541. <https://doi.org/10.1097/sle.0000000000000824>
- Felleskatalogen. (2014). *Magnesiumsulfat B. Braun*. Felleskatalogen. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-magnesiumsulfat-b-braun-braun-626785;jsessionid=nCqjXAukSYng198x-oCkdMxk9sc50Aq8Gdvm9ayF.fkweb-live-web-cluster-fkweb-live-3>
- Folkehelseinstituttet. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet* (C. Stoltenberg, Red. 4. utg.). Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
- Forskningsetikkloven. (2017). *Lov om organisering av forskningsetisk arbeid* (LOV-2017-04-28-23). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2017-04-28-23>
- Fredheim, O. M. S., Borchgrevink, C. P. & Kvarstein, G. (2011). Behandling av postoperativ smerte i sykehus. *131: 1772-6*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.10.1184>
- George, C. (2006). *Reporting adverse drug reactions A guide for healthcare professionals* (C. EeMun, Red.). British Medical Association. <https://www.isoponline.org/wp-content/uploads/2015/01/BMAreport.pdf>
- Glare, P., Aubrey, K. R. & Myles, P. S. (2019). Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*, 393(10180), 1537-1546. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)
- Google Scholar. (u.å.-a). *Magnesium sulfate, postoperative pain, intravenous. Med begrensninger, tidsintervall 2018-2022 og oversiktsartikler*. Hentet 4. oktober 2022 fra https://scholar.google.com/scholar?hl=sv&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2018&as_yhi=2022&as_rr=1&q=magnesium+sulfate%2C+postoperative+pain%2C+intravenous&btnG=
- Google Scholar. (u.å.-b). *Magnesium sulfate, postoperative pain, intravenous. Søk uten begrensninger*. Hentet 4. oktober 2022 fra https://scholar.google.com/scholar?start=0&q=magnesium+sulfate,+postoperative+pain,+intravenous&hl=sv&as_sdt=0,5
- Guo, B.-L., Lin, Y., Hu, W., Zhen, C.-X., Bao-Cheng, Z., Wu, H.-H., Kaye, A. D., Duan, J.-H. & Qu, Y. (2015). Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician*, 18(5), 405-418.
- Hansen, K. B., Yi, F., Perszyk, R. E., Furukawa, H., Wollmuth, L. P., Gibb, A. J. & Traynelis, S. F. (2018). Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*, 150(8), 1081-1105. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812032>
- Hansen, K. B., Yi, F., Perszyk, R. E., Menniti, F. S. & Traynelis, S. F. (2017). NMDA Receptors in the Central Nervous System. *Methods Mol Biol*, 1677, 1-80. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7321-7_1 (Methods in Molecular Biology)
- Helseforskningsloven. (2021). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning* (LOV-2008-06-20-44). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44?q=LOV-2008-06-20-%2044>

- Henriksson, O., Lennermark, I. & Bergslien, H. (2016). Kroppens elektrolyttbalanse. I O. Henriksson (Red.), *Verdt å vite om væskebalansen : lærebok om vann-elektrolytt- og syre-base-balansen* (3. utg., s. 21-38). Gyldendal akademisk.
- Herroeder, S., Schönherr, M. E., de Hert, S. G. & Hollmann, M. W. (2011). Magnesium-Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 114(4), 971-993.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210483d>
- Hicks, M. A. & Tyagi, A. (2022, 8. mai). *Magnesium Sulfate*. National Library of medicine, (NIH). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554553/>
- Hovland, K. & Oppigård, N. T. (2020). Intensivsykepleierens funksjon og ansvar ved behandling av preeklampsi, eklampsi og HELLP-syndrom. I D.-G. Stubberud & T. Gulbrandsen (Red.), *Intensiv-sykepleie* (4. utg.). Cappelen damm akademisk.
- IASP. (2021). *Terminology*. International Association for the Study of Pain. Hentet 10. oktober fra <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- kunnskapsbasertpraksis.no. (2016a). *Kunnskapsbasert praksis* [Illustrasjon]. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>
- kunnskapsbasertpraksis.no. (2016b). *Trinnene i kunnskapsbasert praksis* [Illustrasjon]. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>
- Leonardsen, A.-C. (Red.). (2021). *Anestesisykepleie* (3. utg.). Cappelen damm akademisk.
- Li, L., Asemota, I., Liu, B., Gomez-Valencia, J., Lin, L., Arif, A. W., Siddiqi, T. J. & Usman, M. S. (2022). AMSTAR 2 appraisal of systematic reviews and meta-analyses in the field of heart failure from high-impact journals. *Systematic reviews*, 11(1), 1-147.
<https://doi.org/10.1186/s13643-022-02029-9>
- Ma, S., Zhang, Y. & Li, Q. (2022). Magnesium sulfate reduces postoperative pain in women with cesarean section: A meta - analysis of randomized controlled trials. *Pain Practice*, 22(1), 8-18. <https://doi.org/10.1111/papr.13022>
- Manchikanti, L., Helm, n. S., Fellows, B., Janata, J. W., Pampati, V., Grider, J. S. & Boswell, M. V. (2012). Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), ES9-ES38. <https://doi.org/10.36076/ppj.2012/15/es9>
- Mariano, R. E. (2021). Management of acute perioperative pain. I S. Fishman & M. Crowley (Red.), *UpToDate*. https://www.uptodate-com.mime.uit.no/contents/management-of-acute-perioperative-pain?search=magnesium%20perioperative&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Mebazaa, M. S., Ouerghi, S., Frikha, N., Moncer, K., Mestiri, T., James, M. F. & Ben Ammar, M. S. (2011). Is magnesium sulfate by the intrathecal route efficient and safe? *Ann Fr Anesth Reanim*, 30(1), 47-50. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2010.12.005>
- Melnyk, B. M. & Fineout-Overholt, E. (2019). *Evidence-based practice in nursing & healthcare : a guide to best practice* (4. utg.). Wolters Kluwer.
- Morel, V., Pickering, M. E., Goubayon, J., Djobo, M., Macian, N. & Pickering, G. (2021). Magnesium for pain treatment in 2021? State of the art. *Nutrients*, 13, 1397.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/nu13051397>
- National institute for health research (NIHR). (2023). *International prospective register of systematic reviews (PROSPERO)*. Hentet 18. januar fra <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced>
- Norsk senter for forskningsdata (NSD). (2022). *Personverntjenester*. Norsk senter for forskningsdata. Hentet 12. oktober fra www.nsd.no/personverntjenester
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C.,

- Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71-n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Park, R., Ho, A. M. H., Pickering, G., Arendt-Nielsen, L., Mohiuddin, M. & Gilron, I. (2020). Efficacy and Safety of Magnesium for the Management of Chronic Pain in Adults: A Systematic Review. *Anesth Analg*, 131(3), 764-775. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004673>
- Peng, Y. N., Sung, F. C., Huang, M. L., Lin, C. L. & Kao, C. H. (2018). The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Medicine*, 97(50), e13583-e13583. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013583>
- Pieper, D., Antoine, S.-L., Mathes, T., Neugebauer, E. A. M. & Eikermann, M. (2014). Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *J Clin Epidemiol*, 67(4), 368-375. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007>
- Polit, D. F. & Beck, C. T. (2021). *Nursing research : generating and assessing evidence for nursing practice* (Eleventh edition.; International edition. utg.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Pollock, M., Fernandes, R. M., Becker, L. A., Pieper, D. & Hartling, L. (2021). Chapter V: Overviews of Reviews. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- PRISMA. (2020). *PRISMA Flow Diagram*. Hentet 5. mai fra <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
- Puch Oernskov, M., Gaspar Santos, S., Sohail Asghar, M. & Wildgaard, K. (2022). Is intravenous magnesium sulphate a suitable adjuvant in postoperative pain management? – A critical and systematic review of methodology in randomized controlled trials. *Scandinavian journal of pain*. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2022-0048>
- Queiroz Rangel Micuci, A. J., Verçosa, N., Filho, P. A. G., de Boer, H. D., Barbosa, D. D. & Cavalcanti, I. L. (2019). Effect of pretreatment with magnesium sulphate on the duration of intense and deep neuromuscular blockade with rocuronium: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 36(7), 502-508. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001003>
- Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). (2022). *Om å søke REK*. Hentet 17.08.22 fra https://rekportalen.no/#hjem/s%C3%B8ke_REK
- Robertsen, I. (2020a). Dosering av legemidler. I T. Simonsen (Red.), *Illustrert farmakologi* (4. utg.). Fagbokforlaget.
- Robertsen, I. (2020b). Farmakokinetikk. I T. Simonsen (Red.), *Illustrert farmakologi* (4. utg.). Fagbokforlaget.
- Romundstad, L. (2020, 26. mai). *T20 Smerter*. Norsk legemiddelhandbok. https://www.legemiddelhandboka.no/T20.3.1/Generelt_om_akutt_smerte
- Sahu, R. K., Yadav, R., Prasad, P., Roy, A. & Chandrakar, S. (2014). Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus*, 3(1), 695-695. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-695>
- Sathishkumar, S. & Adhikary, S. (2011). Magnesium Sulfate. I A. L. Fleisher & F. M. Roizen. (Red.), *Essence of Anesthesiology Practice* (3. utg.). W.B. Saunders.
- Shea, J. B., Reeves, C. B., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwel, I., Welch, V., Kristjansson, E. & D., H. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of

- healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. [https://doi-org.mime.uit.no/10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/mime.uit.no/10.1136/bmj.j4008)
- Skurtveit, S., Hjellvik, V., Sakshaug, S., C. Borchgrevink, P., Larsen, B. M., Clausen, T., Skovlund, E., Heggen, E. E. & Handal, M. (2020). Forskrivning av opioider på blå resept mot langvarige smerter. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0153>
- Soleimanpour, H., Imani, F., Dolati, S., Soleimanpour, M. & Shahsavarinia, K. (2022). Management of pain using magnesium sulphate: a narrative review. *Postgraduate Medicine*, 134(3), 260-266. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2035092>
- Sultana, A., Torres, D. & Schumann, R. (2017). Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(4), 547-560. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.11.002>
- Tazmini, K. (2020, 2. juni). *hypomagnesemi*. Store norske leksikon <https://sml.snl.no/hypomagnesemi>
- Tazmini, K. (2021). *hypermagnesemi*. Store norske leksikon. <https://sml.snl.no/hypermagnesemi>
- Thidemann, H. (2020). Farmakodynamikk. I T. Simonsen (Red.), *Illustrert farmakologi* (4. utg.). Fagbokforlaget.
- Thompson, E. N., Rowbotham, D. J. & MacIntyre, P. E. (2003). Clinical pain management, volume 1. Acute pain. I(Bd. 8, s. 165). Oakville: Hindawi Limited.
- Thompson, J., Moppett, I. & Wiles, M. (2019). *Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia*. Philadelphia: Elsevier.
- Tramer, M. R., Schneider, J., Marti, R. A. & Rifat, K. (1996). Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 84(2), 340-347. <https://doi.org/10.1097/00000542-199602000-00011>
- U.S. Department of Health and Human Services (HHS). (2016). *Facing addiction in America : the Surgeon General's report on alcohol, drugs, and health*. U.S. Department of Health & Human Services, Office of the Surgeon General. <https://addiction.surgeongeneral.gov/sites/default/files/surgeon-generals-report.pdf>
- Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN). (2016, 18. mai). *Veileder for behandling av akutt smerte hos voksne : Smerteavdelingen*. UNN Tromsø: operasjon og intensiv klinikken. https://unn.no/avdelinger/Documents/Avdelinger/Smerteavdelingen/Veileder_for_behandling_av_akutt_smerte_hos_voksne_180516.pdf
- World Health Organization. (2021, 4. august). *Opioid overdose*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
- Zhu, S., Stein, Richard A., Yoshioka, C., Lee, C.-H., Goehring, A., McHaourab, Hassane S. & Gouaux, E. (2016). Mechanism of NMDA Receptor Inhibition and Activation. *Cell*, 165(3), 704-714. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.028>

