

Silje Guttulsrud Raael og Maria Solvang Steira

Hemodynamiske endringer ved bruk av Ketamin under total intravenøs anestesi

- En litteraturstudie



Universitetet i Sørøst-Norge
Fakultet for helse- og sosialvitenskap
Institutt for sykepleie- og helsevitenskap
Postboks 235
3603 Kongsberg

<http://www.usn.no>

© 2022 Silje Guttulrud Raael & Maria Solvang Steira

Denne avhandlingen representerer 30 studiepoeng

Sammendrag

Introduksjon: I forbindelse med generell anestesi får pasienter anestesimidler som påvirker sirkulasjonen negativt. Ketamin har en kardioprotektiv effekt som gir økt blodtrykk og hjertefrekvens. Ved å tilføre Ketamin i forbindelse med anestesi og kirurgi vil man i teorien kunne unngå alvorlig hypotensjon og dermed få en mer hemodynamisk stabil pasient. Anestesisykepleiere har en nøkkelrolle i forhold til pasientsikkerhet og hvis Ketamin bedrer perioperativ hemodynamikk burde man kunne bruke det til relativt friske elektive pasienter.

Hensikt: Hensikten med studien var å undersøke om det å gi Ketamin i forbindelse med total intravenøs anestesi kunne bidra til en mer hemodynamisk stabil pasient. I tillegg vurdere hvilke fordeler og ulemper som kunne oppstå i forbindelse med bruken av Ketamin.

Metode: En systematisk litteraturstudie ble gjennomført ved systematiske databasesøk i relevante databaser, samt usystematiske søk i referanselister. Etter gjennomgang av databasetreff opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble det funnet 8 artikler som ble inkludert i studien.

Resultater: Resultatene ble fremstilt gjennom tematisk analyse og presenteres i fem temaer; Hemodynamiske endringer, Oppvåkings- og restitusjonstid, medikamentforbruk, postoperative komplikasjoner og smerter. Resultatene vist at pasientene som fikk Ketamin hadde mer stabil hemodynamikk i forbindelse med innledning av anestesi og det perioperative forløpet. De hadde mindre Propofol-relaterte injeksjonssmerter, mindre smerter postoperativt og lavere medikamentforbruk. Ketamin ga forlenget oppvåkningstid, og pasientene lå lenger på postoperativ avdeling. Forekomsten av postoperativ kvalme og oppkast var uendret sammenlignet med de som kun fikk Fentanyl.

Konklusjon: Bruk av Ketamin i forbindelse med total intravenøs anestesi kan gi hemodynamisk stabilitet i forbindelse med innledning og det perioperative forløpet. Fordeler med Ketamin er at det lindrer både Propofol-induserte- og postoperative smerter. Ketamin-relaterte bivirkninger kan forebygges. Ulemper med Ketamin er forlenget oppvåkningstid og postoperativ liggetid.

Abstract

Introduction: In general anaesthesia patients are given anesthetics that have a negative effect on circulation. Ketamine has a cardioprotective effect that increases blood pressure and heart rate. Administering Ketamine during anaesthesia and surgery would theoretically avoid severe hypotension and result in a more haemodynamically stable patient. Nurse Anesthetists have a key role in patient safety, and if Ketamine improves perioperative haemodynamics it should be possible to also use it in relatively healthy elective patients.

Purpose: The purpose of the study was to investigate whether adding Ketamine to total intravenous anesthesia could contribute to a more hemodynamically stable patient. We also wanted to investigate which advantages and disadvantages that could occur with the use of Ketamine.

Method: A systematic literature review was conducted by systematic database searches in relevant databases, as well as unsystematic searches in reference lists. After reviewing database results against the inclusion and exclusion criteria, 8 articles were found and included in this study.

Results: Results were presented through thematic analysis and consist of five main themes.; Haemodynamic changes, Emergence- and recovery time, drug consumption, post-operative complications and pain. The results showed that the patients receiving Ketamine had more stable hemodynamics during the induction of anesthesia and the perioperative period. They had less Propofol-injection pain, less pain postoperatively and lower drug consumption. Ketamine prolonged the recovery time and the patients stayed longer in the postoperative ward. The incidence of postoperative nausea and vomiting was unchanged compared to those receiving Fentanyl alone.

Conclusion: The use of Ketamine in connection with total intravenous anesthesia can provide hemodynamic stability during induction and the perioperative period. Advantages of Ketamine are that it relieves both Propofol-induced and postoperative pain. Ketamine-related side effects can be prevented. Disadvantages of Ketamine are prolonged emergence- and recovery time and postoperative length of stay.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Abstract	4
Innholdsfortegnelse	5
Forord	7
1 Innledning	8
2 Bakgrunn	10
2.1 Total intravenøs anestesi - Anestesimidlenes funksjon og virkningsmekanismer	10
2.2 Ketamin som anestesimiddel	11
2.3 Komplikasjoner relatert til hypotensjon under generell anestesi	12
2.4 Anestesisykepleierens funksjons- og ansvarsområde	13
2.5 Kunnskapsbasert praksis	14
2.6 Problemstilling og forskningsspørsmål	16
3 Metode	18
3.1 Design	18
3.2 Utvalg	18
3.3 Datainnsamling	21
3.4 Utvelgelsesprosessen	24
3.5 Dataanalyse	27
3.5.1 Validitet og reliabilitet	27
3.5.2 Kvalitetsvurdering av artikler	28
3.5.3 Tematisk analyse	31
3.6 Forskningsetiske vurderinger	33
4 Resultater	35
4.1 Tema 1: De hemodynamiske endringene	41
4.2 Tema 2: Medikamentforbruk	44
4.3 Tema 3: Emergence- og recovery time	45
4.4 Tema 4: Postoperative hendelser	46
4.5 Tema 5: Smerter	47
5 Diskusjon	50
5.1 Stabil hemodynamikk	50
5.2 Varierende medikamentforbruk perioperativt	53

5.3	Den trøtte pasienten	55
5.4	Postoperative komplikasjoner kan unngås.....	56
5.5	Mulighet for å redusere smerter	58
5.6	Styrker og svakheter ved studien	60
6	Konklusjon	63
	Referanseliste	65
	Oversikt over tabeller og figurer	80
	Vedlegg 1: Søkelogg for de resterende databasene	81
	Vedlegg 2: Eksempel på gjennomføring av CASP-RCT-sjekkliste.....	83

Forord

Denne mastergradsavhandlingen er en avsluttende del i master i anestesisykepleie ved Universitetet i Sørøst-Norge. Arbeidet med dette mastergradsprosjektet startet våren 2021, og ble jobbet med til vinteren 2022. Vi kan endelig si oss ferdig med en spennende og til tider strevsom, men utrolig lærerik prosess. Læringskurven har vært bratt og vi sitter igjen med nye ferdigheter som kan bidra til å opprettholde en kunnskapsbasert praksis.

Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder Jill Britt-Marie Flo, for hennes tilgjengelighet under skriveprosessen, samt de gode konstruktive og konkrete tilbakemeldinger som har hjulpet oss på veien.

Tusen takk til Marit Sutterud og Ina Styrmoen Moen ved anesthesiavdelingen ved Drammen Sykehus, som har tilrettelagt arbeidsforholdene og turnus slik at dette har vært mulig å gjennomføre.

En stor takk til venner og familie for deres tålmodighet, motivasjon, oppmuntring og støttende ord. Det har vært satt pris på, og vi gleder oss til å tilbringe mer tid med dere.

Drammen, 07.desember 2022

Silje Guttulsrud Raael og Maria Solvang Steira

1 Innledning

Anestesisykepleiere skal ha kunnskaper om avansert farmakologi, og i tillegg ha omfattende kompetanse innenfor både fysiologi og patofysiologi relatert til respirasjon og sirkulasjon. I forbindelse med det perioperative forløpet har anestesisykepleier en nøkkelrolle i forhold til pasientsikkerhet, og skal gjennom kontinuerlig klinisk og teknisk observasjon bidra til å sikre tilfredsstillende oksygenering, ventilasjon og sirkulasjon (Anestesisykepleierne NSF, 2020).

Målet med anestesi er å sikre pasientens subjektive velvære, fysiologiske prosesser og overlevelsesmulighet, samt å sikre gode kirurgiske arbeidsforhold (Kirkebøen et al., 2010). Anestesi beskrives som en medikamentelt fremkalt, reversibel tilstand som demper sentralnervesystemets respons på smertestimulering og som også gir søvn og refleksfrihet. Det finnes flere forskjellige administrasjonsformer for innledning og vedlikehold av en anestesi, hvor totalt intravenøs anestesi er en av dem (Lian & Næss, 2021, s. 152).

Anestesi omtales også som en kunst, som innebærer en intuisjon om hvordan en bestemt pasient vil reagere på anestesimidler og kirurgisk stimuli på bakgrunn av kunnskap og erfaring. Pasientens responser kan bestå av blant annet somatiske bevegelse, ulike responser fra det autonome nervesystemet; som tachykardi, bradykardi og hypotensjon (Sleigh, 2019). For å undertrykke disse responsene administreres medikamenter for søvn, analgesi og muskelrelaksasjon (Lian & Næss, 2021, s. 134-135). Det finnes mange forskjellige medikamenter for å oppnå tilnærmet samme resultat, hvor Ketamin er ett av dem.

I forbindelse med anestesi gis pasientene medikamenter som i stor grad påvirker sirkulasjonen negativt, og hypotensjon er en kjent bivirkning i forbindelse med innledning og vedlikehold av generell anestesi. Forskning har vist at kortvarig kraftig hypotensjon eller moderat hypotensjon over lengre perioder kan føre til nedsatt perfusjon til kroppens organer og vev, og kan i verste fall gi iskemiske skade på organer (London, 2022). Medikamentet Ketamin beskrives derimot som kardioprotektivt, da det virker sympatikusstimulerende og gir økt blodtrykk og hjerterefrekvens (HR). Ved å tilføre Ketamin i forbindelse med anestesi og kirurgi vil man i teorien kunne unngå alvorlig hypotensjon og dermed få en mer hemodynamisk stabil pasient (Butterworth et al., 2018c, s. 178–179).

Ketamin ble godkjent for menneskelig bruk av US Food and Drug Administration i 1970 (Dong et al., 2015). Ketamin gir analgesi, bevarer luftveisreflekser, gir hemodynamisk stabilitet og opprettholder respirasjonsdrift, og er derfor et foretrukket valg i forbindelse med traumer og til pasienter med redusert sirkulasjon. Imidlertid har psykotomimetiske bivirkninger som hallusinasjoner og agitasjon begrenset den kliniske bruken som anestesimiddel i velstående land (Dong et al., 2015). I høyinntektsland har Ketamin funnet nye kliniske bruksområder som for eksempel behandling av depresjoner, mens i lav- og mellominntektsland har Ketamin vært helt avgjørende som anestesimiddel, og deres avhengighet vokser med det økende behovet for kirurgiske tjenester (Dong et al., 2015; Joshi & Onajin-Obembe, 2016).

Engasjementet for temaet stammer fra undervisning om Ketamin fra anesthesiutdanningen og erfaringer fra egen praksis. Vi opplever at anestesipersonell har lite erfaring med bruk av dette medikamentet i andre situasjoner enn i traumesammenheng og til pasienter med pågående blødninger. I forbindelse med generell anestesi har de fleste opplevd episoder med hypotensjon, og tenkt på om dette var noen som kunne vært forhindret. Ketamin har et bredt spekter av kliniske anvendelser, og er på grunn av sine unike egenskaper og nyere forskning tatt inn i varmen igjen (Kurdi et al., 2014). På bakgrunn av Ketamins kardioprotektive egenskaper, og vår egen nysgjerrighet, ønsker vi å se på hvilke hemodynamiske endringer som kan oppstå ved bruk av Ketamin under generell anestesi. Vil bruk av Ketamin i forbindelse med total intravenøs anestesi (TIVA) gi en mer hemodynamisk stabil pasient, og hvilke fordeler og ulemper gir bruk av Ketamin i forbindelse med generell anestesi?

2 Bakgrunn

2.1 Total intravenøs anestesi - Anestesimidlenes funksjon og virkningsmekanismer

Generell anestesi kan innledes og vedlikeholdes gjennom flere forskjellige administrasjonsformer, deriblant inhalasjon, intravenøse medikamenter, eller en kombinasjon av disse (Butterworth et al. 2018c, s. 171). Alternativt kan generell anestesi induseres og opprettholdes av det som kalles TIVA, som er en anestesiform hvor man kun gir intravenøse anestesimidler. Det kan administreres som enkeltdoser, gjentatte boluser eller som kontinuerlig infusjon, og er mer selektivt styrbart med tanke på analgesi, søvn og muskelrelaksasjon (Lian & Næss, 2021, s. 152). I forbindelse med total intravenøs anestesi gis medikamenter som fremkaller søvn, sammen med medikamenter som gir analgesi, og eventuelt muskelrelaksasjon. De mest brukte medikamentene vi kjenner til daglig i praksis er Propofol eller Tiopental for søvn, og Fentanyl eller Remifentanil for smerter (Lian & Næss, 2021, s. 135).

Felles for Propofol og Tiopental er at de fremkaller søvn, men de har ingen analgetisk effekt. Propofol kan brukes både til innledning og vedlikehold av anestesi, mens Tiopental kun brukes som bolusdoser, på grunn av akkumulering og svært lang halveringstid. Tiopental er et mye bruk barbiturat over hele verden, og brukes ofte i forbindelse med "rapid sequence induction"(RSI). Ved administrering senkes hjertets minuttvolum og gir hypotensjon. Ofte sees økt hjertefrekvens som en respons på dette (Butterworth et al., 2018c, s.173; Lian & Næss, 2021, s.138-139). Den hyppigste kardiovaskulære effekten av Propofol er hypotensjon på grunn av vasodilatasjon, samt bradykardi, redusert kontraktilitet og preload (Butterworth et al., 2018c, s. 182; Norsk Legemiddelhåndbok, 2017). Propofol er verken beslektet med barbiturater eller benzodiazepiner, men er en svært fettløselig lipidemulsjon med rask innsettende effekt. Felles for disse medikamentene er at de kardiovaskulære effektene er avhengig av dosering, administreringshastighet, alder og pasienten generelle helsetilstand (Butterworth et al., 2018c, s.182; Lian & Næss, 2021, s.137-138).

Både Fentanyl og Remifentanil er sterke analgetika i gruppen opioider, og egner seg godt som smertestillende komponenter i generell anestesi. Da de har høy fettløselighet med rask anslagstid, og har effekt etter bare få minutter. Generelt har opioider minimal effekt på hjertet, men store

doser Fentanyl og Remifentanyl er assosiert med vagusindusert bradykardi, og blodtrykket kan falle som et resultat av dette. I utgangspunktet har innledning og vedlikehold av anestesi med høydose Fentanyl vært sett på som mer hjertevennlig anestesimetode, men når man kombinerer Fentanyl med andre medikamenter som Propofol og benzodiazepiner blir disse kardioprotektive egenskapene sterkt redusert (Butterworth et al., 2018a, s. 191–192).

2.2 Ketamin som anestesimiddel

I motsetning til andre anestesimidler, øker Ketamin arterielt blodtrykk, hjerterefrekvens og hjerteminuttvolum. Disse indirekte kardiovaskulære effektene skyldes stimulering av det sympatiske nervesystemet, men nøyaktig hvordan Ketamin virker er fortsatt omdiskutert. Det beskrives som et anestetikum som gir amnesi og sterk analgesi, og gir en såkalt dissociert anestesi (Butterworth et al., 2018c, s. 178-179; Kurdi et al., 2014; Lian & Næss, 2021, s. 137). Ketamin har ifølge Kurdi et al. (2014) vært i klinisk bruk siden 1970. Det har et bredt spekter av kliniske anvendelser, men på grunn av tilgjengeligheten av nyere medisiner, bivirkningsprofilen og dets stigma som “veterinærmedisin”, er det lite brukt i dag (Kurdi et al., 2014).

Ketamin kan brukes til innledning av generell anestesi alene og i kombinasjon med andre medikamenter, og har ofte vært førstevalget i situasjoner der økt sympatisk aktivitet er ønskelig, som ved utblødde og hypovolemiske pasienter (Butterworth et al., 2018c, s. 178; Kurdi et al., 2014). På grunn av sine brede terapeutiske egenskaper er Ketamin ofte førstevalget prehospital, da det raskt og forutsigbart fremkaller anestesi og opprettholder kardiovaskulær stabilitet. I sub-anestetiske doser er det et potent smertelindrende medikament, samt at pasienten kan opprettholde egenrespirasjon, da respirasjonen i liten grad blir påvirket (Lian & Næss, 2021, s. 137; Marland et al., 2013). Ketamin har i tillegg en potent bronkodilaterende effekt, som gjør den godt egnet som induksjonsmiddel til astmatikere (Butterworth et al., 2018c, s. 179).

Studier har vist at pasienter som får en dose med Ketamin pre- og perioperativt, er lengre smertelindret og har behov for lavere doser opioider per- og postoperativt (Butterworth et al., 2018c, s177; Lian & Næss 2021, s137). Lavdose Ketamin brukes også som smertelindring til postoperative pasienter, samt til pasienter hvor konvensjonell analgetisk tilnærming ikke er tilstrekkelig, som for eksempel til de med kronisk smerteproblematikk eller rusmisbrukere (Vadivelu et al., 2014).

Ketamin har mange foretrukne egenskaper, men som de fleste andre medikamenter har det også bivirkninger. Selv sub-anestetiske doser av Ketamin kan fremkalle hallusinasjoner, delirium, rastløshet og agitasjon, og må brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig psykisk sykdom (Lian & Næss, 2021, s. 137; Mihaljević et al., 2020). Slike bivirkninger er mindre vanlig hos pasienter som er premedisinert med benzodiazepiner og hos pasienter som får Ketamin kombinert med Propofol i forbindelse med TIVA, men dette er også doseavhengig. Den økt salivasjonen som er assosiert med Ketamin kan dempes ved bruk av antikolinergikum (Butterworth et al., 2018c, s. 179-180; Lian & Næss, 2021, s. 137).

Legemiddelet finnes i dag i to forskjellige varianter Ketamin og Esketamin. Ketamin går også under navnet Ketalar, mens Esketamin også omtales som S-Ketamin og Ketanest (Norsk Legemiddelhandbok, 2016a, 2016b). Sistnevnte er om lag dobbelt så potent. Det beskrives også at Esketamin har noe bedre bivirkningsprofil, men at effekter og bivirkninger stort sett er de samme (Butterworth et al., 2018c, s. 178; Lian & Næss, 2021, s. 137). I USA er ikke Esketamin tilgjengelig i anestesisammenheng, men er stort sett i bruk i de fleste andre steder i verden. For utenom gassanestesi, kommer Ketamin nærmest det å være det "komplette"-anestesimiddel, da det gir både analgesi, amnesi og bevisstløshet. Verdens Helseorganisasjon har identifisert Ketamin som et nøkkelnødvendig medikament (Butterworth et al., 2018c, s. 177-180; World Health Organization, 2021).

2.3 Komplikasjoner relatert til hypotensjon under generell anestesi

Hypotensjon er en vanlig bivirkning i forbindelse med innledning og vedlikehold av generell anestesi, og oppstår fordi anestesimidlene som brukes gir kardilatasjon og redusert karmotstand (Butterworth et al., 2018c, s. 171-185). Hypotensjon over lengre perioder kan føre til nedsatt sirkulasjon til kroppens organer og vev. Et systolisk blodtryksfall på 20 % fra pasientens utgangsbloodtrykk, eller et systolisk blodtrykk på under 100 mm Hg defineres som hypotensjon (Frölich, 2018, s. 871). Dette er forbundet med økt risiko for organskade, og kan blant annet gi alvorlige sekundære effekter som myokard iskemi, iskemi i sentralnervesystemet og nyreskade på grunn av redusert perfusjonstrykk (Haugen & Leonardsen, 2021, s. 69; London, 2022). For å forebygge og behandle hypotensjon er det viktig å ha kjennskap til anestesimidlenes virkningsmekanismer, som vil være gjeldene for valget av anestesimetode til den enkelte pasient (London, 2022).

I forbindelse med anestesi til voksne pasienter er det anbefalt å ha et middelarterietrykk (MAP) ≥ 65 mm Hg og systolisk blodtrykk (BT) ≥ 100 mm Hg (Haugen & Leonardsen, 2021, s. 69). I en systematisk litteraturstudie av Wesselink et al. (2018) tok de for seg 42 artikler med fokus på perioperativ hypotensjon, og deres assosiasjoner med postoperative uønskede hendelser. Resultatene antydte at organskade kan oppstå når gjennomsnittlig arterielt trykk synker < 80 mmHg i 10 minutter, og denne risikoen øker ytterligere ved lavere blodtrykk.

2.4 Anestesisykepleierens funksjons- og ansvarsområde

Anestesisykepleierens funksjons- og kompetanseområde er beskrevet både i Norsk standard for anestesi (Norsk anesthesiologiske forening, 2016) og i Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020), og har som formål å definere anestesisykepleierens rolle, samt definere og avgrense roller mellom anestesileger og anestesisykepleiere, da de har dels overlappende oppgaver (Anestesisykepleierne NSF, 2020; Norsk anesthesiologiske forening, 2016). Anestesisykepleie handler i stor grad om å utføre sykepleie på et høyt faglig nivå, både gjennom selvstendig yrkesutøvelse og i samarbeid med andre profesjoner. Ifølge Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020) forplikter anestesisykepleiere seg til å ivareta pasientens helse og velvære gjennom etisk forsvarlig praksis og yrkesutøvelse av høy faglig kvalitet.

En anestesisykepleier har flere funksjons- og ansvarsområder som gjør denne studien relevant for anestesisfaget. Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020) presiserer blant annet at anestesisykepleier skal kunne identifisere og bidra til etisk forsvarlig praksis rettet mot det pre-, peri- og postoperative forløpet, samt forebygge komplikasjoner og iverksette tiltak. Gjennom samarbeid med anestesilegen og med utgangspunkt i pasientens komorbiditet og inngrepets art, forberedes, tilpasses og administreres anestesimedikamentene med den hensikt å gjennomføre en anestesi tilpasset den enkelte pasient. Gjennom kontinuerlig klinisk og teknisk observasjon har anestesisykepleier en nøkkelrolle i forbindelse med den perioperative pasientsikkerheten og dokumentasjon av det perianestetiske forløpet (Anestesisykepleierne NSF, 2020; Norsk anesthesiologiske forening, 2016). Pasientsikkerhet handler om hvordan unngå pasientskader og defineres av Helsedirektoratet som *“vern mot unødig skade som følge av helse- og omsorgstjenestens ytelser eller mangel på ytelser”* (Helsedirektoratet, 2017).

Rollen som anestesisykepleier krever visse kunnskaper innenfor anatomi, fysiologi, patofysiologi og sykepleiefaglige emner, samt kliniske, tekniske og ikke-tekniske ferdigheter. I forbindelse med anestesi og kirurgi er pasienten utsatt for belastninger både fysisk og psykisk, og det er anestesisykepleierens ansvar å ivareta pasientens integritet og verdighet, samt ivareta deres autonomi og rett til selvbestemmelse (Bruun, 2021, s. 23). De ikke-tekniske ferdighetene defineres som *“kognitive, sosiale og interpersonelle ferdigheter, som sammen med tekniske ferdigheter, bidrar til sikker håndtering av oppgaver i alle typer arbeidssituasjoner med høy risiko”*(Flynn, 2021, s. 26). Innenfor disse ikke-tekniske ferdighetene inngår situasjonsbevissthet, beslutningstaking, oppgaveløsning og teamarbeid, som sammen har til hensikt å forebygge uønskede hendelser under anestesi, forårsaket av menneskelige feil (Flynn et al., 2022).

Videre beskriver Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020) at anestesisykepleiere skal bidra til å heve standarden på sykepleie både nasjonalt og internasjonalt, gjennom undervisning, ledelse, forskning og rådgivning. Kontinuerlig utvikling er nødvendig for å yte sikker og pasientsentrert omsorg, samt for å opprettholde og utvikle egne ferdigheter og kompetanse. Som kliniker forplikter man seg også til å arbeide kunnskapsbasert, gjennom å skape eller anvende forskning, kan man holde seg faglig oppdatert (Anestesisykepleierne NSF, 2020; Norsk anesthesiologiske forening, 2016). Ved aktiv bruk av forskning er man med på å utvikle profesjonens kunnskapsgrunnlag og bidrar til å videreutvikle og fremme nytenkning og innovasjonsprosesser i egen klinisk praksis (Anestesisykepleierne NSF, 2020).

2.5 Kunnskapsbasert praksis

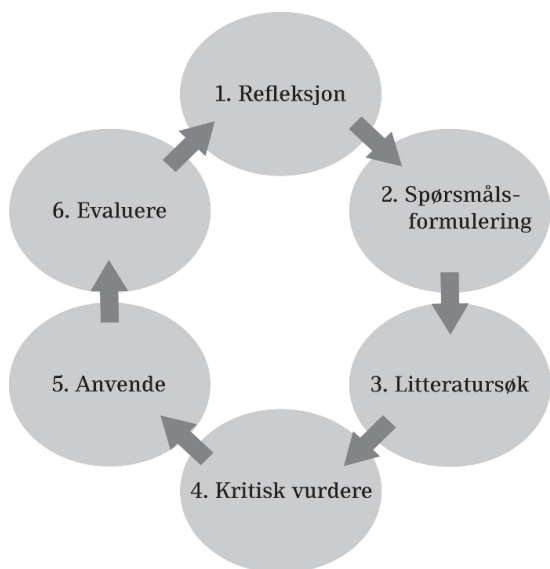
Kunnskapsbasert praksis handler ikke bare om forskning, men går ut på at man som helsepersonell bruker ulike kunnskapskilder i praksis for å bedre kvaliteten på tjenesten som gis. På bakgrunn av egne erfaringer, forskningsbasert kunnskap og med utgangspunkt i pasients behov, tas beslutninger om *“best mulig”* pasientbehandling (Polit & Beck, 2020, s. 45–46; Rosser et al., 2016, s. 44).

Kunnskapsbasertpraksis.no (2021a) definerer kunnskapsbasert praksis som *“å ta faglige avgjørelser basert på systematisk innhentet forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og pasienters ønsker og behov i en gitt situasjon”*. Praksis skal alltid farges av faglig skjønn gjennom egne kliniske erfaringen og etiske vurderinger. Kunnskapsbasert praksis er viktig da det er med på å styrke beslutningsgrunnlaget og kan bidra til å unngå feil-behandling av pasienter, samt at det er et viktig ansvarsområde for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020;

Kunnskapsbasertpraksis.no, 2021a) Praksis som er basert på pålitelig forskning og brukermedvirkning kan bidra til trygghet, kontinuitet og god utnyttelse av ressurser (Nortvedt et al., 2021, s. 22).

Et viktig prinsipp i forbindelse med kunnskapsbasert praksis er å bruke oppsummert forskning, som ifølge Polit & Beck (2020, s. 906) ansees som en hjørnestein innenfor dette emnet. Det kan være vanskelig å avgjøre relevansen til en enkelt studie dersom den leses alene, og for å få en større helhet må man se den i et større bilde (Aveyard, 2019, s. 4). En litteraturstudie er en sammenfatning av litteratur som er skrevet om et bestemt emne med hensikt om akkurat dette. Systematiske litteraturstudier er viktige, fordi gjennomgangen gir en innsikt i tidligere forskning, samtidig som det gjør det mulig å trekke nye konklusjoner om det aktuelle emnet, og gir en sterkere evidens (Aveyard, 2019, s. 4-6).

Kunnskapsbasert praksis består av en prosess av flere trinn, og disse går ut på; refleksjon over egen praksis, formulere et klinisk spørsmål, finne forskningsbasert kunnskap for å besvare spørsmålet, kritisk vurdere forskning, anvende forskningsbasert kunnskap med erfaringsbasert kunnskap og brukerens behov, samt å evaluere egen praksis og resultatene av praksisendringene. Disse trinnene er beskrevet både av Polit & Beck (2020, s. 46-61) og Nortvedt et al. (2021, s. 23).



Figur 1: Trinnene i kunnskapsbasert praksis

(Kunnskapsbasertpraksis, 2021a; Nortvedt et al., 2021, s.15)

Refleksjon over egen praksis går ut på å stille spørsmål og være kritisk til hvorfor ting gjøres slik de gjør, og hva som er grunnlaget for beslutninger i vår fagutøvelse. Formuleringen av et klinisk spørsmål må inneholde informasjon om hvilke tiltak vi er interessert i, hvem vi ønsker informasjon om og utfall som er av interesse. PICO-skjemaet er et godt hjelpemiddel i forbindelse med dette (Kunnskapsbasertpraksis.no, 2021a). I forbindelse med litteratursøket, er intensjonen å finne den beste forskningslitteraturen tilgjengelig, og det er derfor viktig å finne de rette søkeordene, samt å tilpasse søketeknikken. Gjennom sjekklister tilpasset det aktuelle studiedesignet, kontrolleres kvaliteten på artikkelen gjennom kritisk vurdering. Videre integreres gyldig og forskningsbasert kunnskap med erfaringsbasert kunnskap med bakgrunn i pasientenes preferanser. Deretter innlemmes kunnskapen i egen praksis. Det siste steget går ut på å evaluere praksis og resultatet av praksisendringen. Dette er en todelt prosess, hvor man først evaluerer det som faktisk skjer i praksis, for deretter å sammenligne det opp mot standarder eller andre kriterier (Aveyard, 2019, s. 8-9; Kunnskapsbasertpraksis.no, 2021a).

2.6 Problemstilling og forskningsspørsmål

I kunnskapsbasert praksis er det viktig å gjøre problemstillingen tydelig og presis, PICO-skjema er et ofte anvendt hjelpemiddel i denne prosessen. Skjemaet gjør at man kan dele opp spørsmålet i flere kategorier som har hensikt å gjøre søkeprosessen mer strukturert (Forsberg & Wengström, 2015, s. 60–61; Nortvedt et al., 2021, s. 37). Ved å anvende dette verktøyet, vil det bli lettere å både formulere spørsmål man er ute etter, men også å finne relevante søkeord (Kunnskapsbasertpraksis.no, 2021b). Hver av bokstavene i PICO presenterer bestemte elementer som problemstillingen skal inneholde.

Vi ønsket ikke å sammenligne noe i denne studien og lot derfor C- Comparison stå åpent (Nortvedt et al., 2021, s. 38). Formålet med studien var å undersøke hvordan Ketamin påvirker pasientens hemodynamikk i forbindelse med total intravenøs anestesi. PICO-skjemaet er presentert i tabell 1.

Tabell 1: PICO-skjema

P – Population	I – Intervention	C – Comparison	O – Outcome
Voksne pasienter i total intravenøs anestesi.	Intravenøs administrering av Ketamin		Hemodynamisk endring intraoperativt

Med utgangspunkt i PICO-skjemaet ble følgende problemstilling formulert:

“Hvilke Hemodynamiske endringer skjer ved bruk av Ketamin under total intravenøs anestesi “?

I tillegg til problemstillingen ble det også formulert forskningsspørsmål:

- Gir bruk av Ketamin i forbindelse med TIVA en mer hemodynamisk stabil pasient?
- Hvilke fordeler og ulemper sees ved bruk av Ketamin i forbindelse med anestesi?

3 Metode

3.1 Design

Gjennom denne masteroppgaven ønsket vi å sammenfatte hva tidligere forskning har kommet frem til, og studiedesignet ble derfor en systematisk litteraturstudie. Formålet med en slik studie er å gi en grundig og utfyllende oversikt over litteraturen som er relevant for et definert område (Aveyard, 2019, s. 2; Støren, 2013, s. 16). Sentrale kjennetegn ved en systematisk litteraturstudie er et klart definert formål med studien og at metoden er reproducerbar. Dette inkluderer et systematisk søk etter datamateriale, kritisk vurdering og analyse av innhentet forskning. En oppsummering av datamaterialet blir sluttvis presentert og drøftes, før det fremstilles en konklusjon (Booth et al., 2022, s. 2; Lasserson et al., 2019, s. 3–4).

Gjennom systematiske søk i databaser, innhentes datamaterialet for studien. Oppsummeringen består av å sammenfatte relevante enkeltstudier, som kan danne grunnlaget for ny kunnskap og bidra til nye forskningsprosjekter (Aveyard, 2019, s. 3-4; Nortvedt et al., 2021, s. 135; Støren, 2013, s. 17). For å jobbe kunnskapsbasert er systematiske litteraturstudier et godt hjelpemiddel. Med en økende mengde tilgjengelig litteratur innenfor helse, kan det ikke forventes at man holder seg oppdatert på alle enkeltstudier som publiseres. Enkeltstudier presenteres kun en brøkdel av forskningen innenfor et felt, og man risikerer derfor å få et villedende perspektiv. Systematiske litteraturstudier er en oppsummering av enkeltstudier innenfor et felt, som bidrar til at forskningen er mer tilgjengelig og tidsbesparende i en travel hverdag (Aveyard, 2019, s. 4; Nortvedt et al., 2021, s. 135).

3.2 Utvalg

Utvalget av ønsket datamaterialet baserer seg på de ulike inklusjons- og eksklusjonskriteriene som er valgt ut. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er de kravene til litteraturen som er med på å avgrense litteratursøket (Støren, 2013, s. 37). I denne systematiske litteraturstudien var det ønskelig å finne forskningsartikler som så på effekten av Ketamin brukt i forbindelse med TIVA, gjennom randomiserte kontrollerte studier (RCT). RCT er en type studie innen kvantitativ metode som ser på effekten av tiltak eller behandling. Det eksisterer et evidenshierarki av hvilke typer forskningsdesign som har best kvalitet. I det øvre sjiktet av evidenshierarkiet finner man RCT-

studier, og denne type design omtales ofte som gullstandarden innen kvantitativ metode (Polit & Beck, 2020, s. 55-57; Purssell & McCrae, 2020, s. 8–10) . I RCT-studier deles populasjonen i randomiserte grupper. Intervensjonsgruppen får tiltaket som skal evalueres og kontrollgruppen får enten ingen tiltak, tradisjonell behandling eller placebobehandling. Randomisering sikrer at populasjonen blir tilfeldig fordelt og at faktorer som kan påvirke resultatene blir likt i de fordelte gruppene. Forskjellene som observeres etter et studie kan knyttes opp mot effekten av tiltaket (Bluhm, 2016, s. 90; Nortvedt et al., 2021, s. 115-116).

Inklusjonskriteriene for denne systematiske litteraturstudien var skandinaviske språk og engelsk. Alle andre språk ble ekskludert, da det er til hinder for å lese og forstå innholdet i datamaterialet.

Forskningen på Ketamin strekker seg så langt tilbake som til 1960-tallet, og det finnes generelt mye eldre forskning rundt dette emnet. Ifølge Forsberg & Wengström (2015, s. 104) omtales forskning som «ferskvare». Da det daglig publiseres ny forskning burde man ifølge Støren (2013, s. 60) avgrense til de siste 5 årene, men med mulighet til å øke til de siste 10 dersom det er risiko for å ha for lite datamateriale. Med bakgrunn i artikkelen til Harper et al. (2020) ble det antatt at det var en reduksjon i pågående forskning under viruspandemien og dermed ble det valgt å øke inklusjonen av forskningsartikler til 12år.

Et annet inklusjonskriter var anestesimetode, hvor vi valgte å kun inkludere pasienter under totalt intravenøs anestesi, med sikring av luftveiene med larynksmaske eller endotrakealtube. Vi ekskluderte pasienter som fikk sedasjon, lokalanestesi eller regionalanestesi hvor pasientene var våkne eller selvpustende.

Ketamin kan administreres på mange forskjellige måter; intravenøst, intramuskulært, subkutant, transdermal, intranasalt, intraøst, peroralt, rektalt, intratekalt og epiduralt (Kronenberg, 2002; Kurdi et al., 2014; Marland et al., 2013). Vi valgte å begrense til kun intravenøs bruk, både engangsdose og kontinuerlig infusjon av Ketamin. I tillegg var det ønskelig å forholde seg til total intravenøs anestesi. Vi inkluderte derfor Propofol og ekskluderes gassanestesi i forbindelse med innledning eller vedlikehold av anestesi. Inkludert fokus perioperativt, med noe postoperativt forløp. Derfor ekskluderes artikler med hovedfokus på det postoperative.

I denne studien ønsket vi å se på Ketamins virkning på relativt friske voksne pasienter fra 18 år, og det ble ikke satt en øvre aldersbegrensning. American Society of Anesthesiologists (ASA) har utarbeidet en preoperativ klassifisering av pasienters somatiske tilstand, fordelt på fem ASA-klasser (American Society of Anesthesiologists, 2020). Ifølge Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020) skal anestesisykepleiere selvstendig kunne gjennomføre generell anestesi til ASA I-II pasienter. De skal også ha kompetanse til å styre anestesi til pasienter med noe mer komplekst sykdomsbilde i samarbeid med anestesilege (Norsk anesthesiologiske forening, 2016). På bakgrunn av dette ekskluderes pasienter med livstruende sykdommer som ASA IV-V. Da barn og gravide har annen fysiologi, ekskluderes også disse (Ellingsen & Mathisen, 2021, s. 382–384; Valla et al., 2021, s. 276–277).

Medikamentene som brukes under anestesen må kunne overføres til egen praksis. Dersom det eksisterer tilsvarende medikament i utlandet, som i Norge, kan disse inkluderes. Medikamenter som ikke eksisterer i Norge, eller som det ikke eksisterer som generisk bytte eller tilsvarende ekskluderes.

Det er ingen begrensning i forhold til antall forskningsartikler som skal være inkludert i en litteraturstudie, men med for få forskningsartikler er risikoen at en har for lite datamateriell å jobbe med. Har man derimot for mange kan dette også være en utfordring. (Forsberg & Wengström, 2015, s. 30). I følge Aveyard (2019, s. 88) kan man under utdanning begrense seg til 10-20 artikler, men når man er uteksaminert og driver med forskning burde man inkludere flere. Med utgangspunkt i inklusjons- og eksklusjonskriteriene (tabell 2) hadde vi en intensjon om å finne mellom 10-20 artikler som kunne inkluderes i vår systematiske litteraturstudie.

Tabell 2: Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Inklusjon	Eksklusjon
Randomisert kontrollert studier	Andre design enn RCT: for eksempel case studier, fagartikler, brev, systematiske litteraturstudier
Engelsk og skandinaviske språk (norsk, svensk og dansk)	Andre språk enn engelsk og skandinaviske språk
Voksne pasienter, >18år	Barn, <18år. Gravide
Generell anestesi	Sedasjon, regional, lokal/blokade
Sikring av luftveier: larynxmaske, endotrakealtube	Maskeventilering, spontanrespirasjon
Administrasjonsmåte for Ketamin - Intravenøs	Andre administrasjonsmåter for Ketamin; som for eksempel peroralt, rektalt, intraosøst, intramuskulært, subkutant, transdermal, intranasalt, intraosøst, intratekalt og epiduralt
Intravenøs Propofol til innledning og vedlikehold	Intravenøs innledning med thiopental. Gassanestesi (Lystgass, Sevoflurane, Desflurane, Isoflurane)
	Medikamenter ikke relevant for egen praksis, eller ingen tilsvarende medikament. Etomidate
Mennesker	Dyr
2010-2022	<2010
ASA I-III	ASA IV

3.3 Datainnsamling

Databasene som ble inkludert til å gjøre systematiske litteratursøk var Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature On-Line (MEDLINE), Public MEDLINE(PubMed), Cumulative Index to

Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) og Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Polit & Beck, 2020, s. 137-138). I følge Lefebvre et al. (2019, s. 71–72) er de viktigste databasene EMBASE, MEDLINE og CENTRAL når det skal gjennomføres et systematisk søk. Vi har valgt å omtale CENTRAL som Cochrane Trials da dette er mer kjent for de fleste.

I Cochrane Library kan man søke etter både systematiske litteraturstudier og enkeltstudier. Det ble ikke funnet en systematisk litteraturstudie relatert til vår problemstilling, noe som antyder at det er gjort lite forskning på området. Ved søk på enkeltstudier i Cochrane Library benytter man databasen Cochrane Trials (Lefebvre et al., 2019, s. 71-72; Polit & Beck, 2020, s. 137-138). Denne databasen er rettet mot evidensbasert praksis og inneholder studier om effekten av tiltak som kan forebygge, behandle og rehabilitere (Nortvedt et al. 2021, s. 63). Databasen CINAHL ble valgt fordi den har tyngde mot sykepleie, men også biomedisin (Nortvedt et al., 2021, s. 62).

EMBASE, MEDLINE og PubMed har mye overlappende innhold. EMBASE omfatter den viktigste internasjonale biomedisinske litteraturen og overlapper med MEDLINE, men dekker emner som farmakologi, folkehelse og medisin (Nortvedt et al., 2021, s. 62). MEDLINE er anerkjent som primærkilde til biomedisinsk litteratur, som for eksempel medisin og sykepleie. PubMed derimot ansees som gratisversjonen av MEDLINE som gir lettere fullteksttilgang og inneholder referanser som ennå ikke har blitt indekserte i MEDLINE (Lefebvre et al., 2019, s. 72-73; Polit & Beck, 2020, s. 137-138, s. 141). Selv om det er mange likheter mellom disse tre databasene, valgte vi å bruke dem. Tanken bak var å kunne gjøre et systematisk søk og unngå at noen artikler kunne gå tapt.

Det ble benyttet et PICO-skjema, se tabell 1. Dette bidro til å strukturere problemstillingen, og få en oversikt over mulige søkeord. Å finne gode søkeord var en tidkrevende prosess, da det har en betydning for resultatet man sitter igjen med etter endt litteratursøk. Det ble benyttet universitetsbibliotekar ved Universitetet i Sørøst-Norge (USN) for veiledning til å gjennomføre et systematisk søk.

Ved litteratursøket i databaser ble indekserte emneord benyttet. Indekserte emneord gir et søkeresultat som omhandler det temaet emneordet representerer. Bruken av slike emneord er tidsbesparende, da irrelevante resultater ikke kommer med i søketreffet (Nielsen et al., 2021, s. 67). I databasene CINAHL og MEDLINE brukes egne emneord: CINAHL headings og Medical Subject

Headings (MESH). Et emneord kan eksempelvis ha 5-60 underkategorier som er inkluderte (Polit & Beck, 2020, s. 141-142). Det er viktig å sjekke om det eksisterer ulike skrivemåter av søkeordene (Nielsen et al., 2021, s. 65-67). Som forskjellen mellom engelsk og amerikansk skrivemåte, for eksempel “anesthesia” og “anaesthesia”.

Etter å ha gjennomført enkeltsøk, begynte en å kombinere de enkelte søkene med boolske operatører. Boolske operatører er; “OR, NOT og AND”. Knytter man søket opp med “AND” vil resultatene inkludere begge søkeordene, “OR” vil gi et resultat som enten har kun et av søkeordene eller begge to. Ved å bruke “NOT” vil man ekskludere et søkeord, og det vil dermed ikke komme fram i resultatet. Faren med å bruke sistnevnte operatør er at relevante artikler blir ekskludert i søket. Det ble derfor ikke benyttet i vårt søk. (Nielsen et al., 2021, s. 70; Støren, 2013, s. 63-64). Viser til tabell 3 som eksempel på søkelogg i EMBASE. De resterende søkeloggene i de andre databasene se vedlegg 1.

Tabell 3 – Søkelogg i EMBASE

EMBASE (Ovid)		
Søkenummer	Søkeord	Søketreff
#1	exp ketamine/	42549
#2	exp esketamine/	1102
#3	exp general anesthesia/	87617
#4	exp intravenous anesthesia/	7137
#5	TIVA.mp.	1970
#6	exp hemodynamics/	945577
#7	exp mean arterial pressure/	64683
#8	1 or 2	43164
#9	4 or 5	7957
#10	3 or 9	93160
#11	6 or 7	945577
#12	8 and 10 and 11	868
#13	limit #12 to yr="2010 - 2022" to english language to human	380

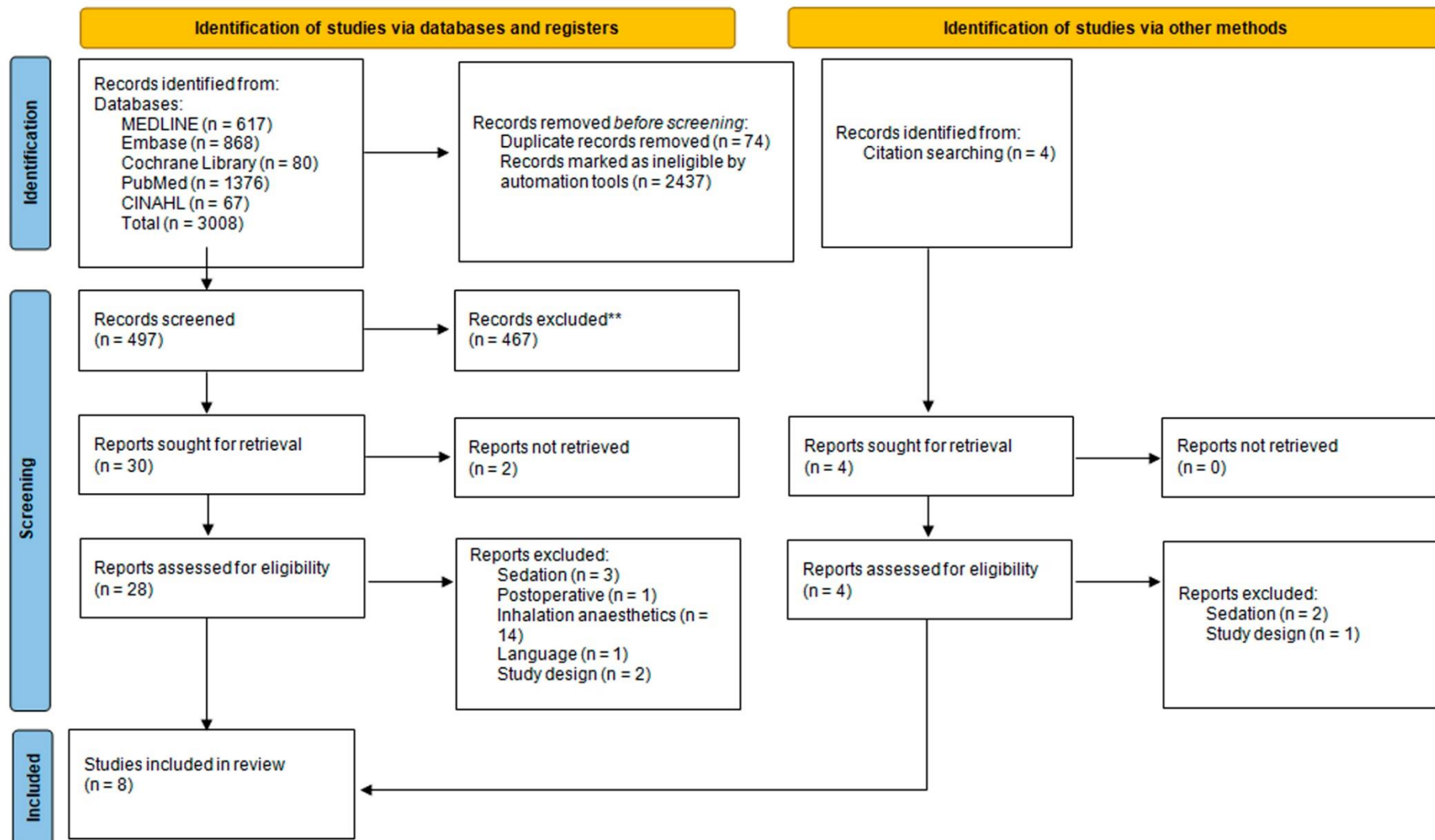
3.4 Utvelgelsesprosessen

Det ble gjennomført identiske søk i de fem inkluderte databasene. Resultatene i hver enkelt database var henholdsvis; MEDLINE 617 treff, EMBASE 868 treff, Cochrane Trials 80 treff, PubMed 1376 treff og CINAHL 67 treff. I forbindelse med disse søkene ble totalt 3008 treff funnet. På grunn av manglende kapasitet for screening av treffene, ble filter inkludert i søkene. Filtrene som ble inkludert var års begrensning fra 2010-2022, engelsk og skandinavisk språk og mennesker (Human). Det ble ekskludert 2437 artikler ved hjelp av filtrene, og ledet til dette resultatet; MEDLINE 22 treff, EMBASE 380 treff, Cochrane Trials 14 treff, PubMed 142 treff og CINAHL 13 treff. Disse treffresultatene finner man i søkeloggen til de enkelte databasene, og er ikke presentert i PRISMA-flytdiagrammet.

Resultatene fra databasene ble overført til Zotero. Zotero er et gratis referansesorteringsverktøy som fungerer som et bibliotek for referanser og kilder (Harding, 2013). Ved hjelp av Zotero ble 74 duplikater identifisert. Duplikatene ble også kontrollert av oss før de ble fjernet. Videre ble resultatet på 497 treff overført til verktøyet Rayyan for screening. Rayyan er et verktøy som letter gjennomgangen og utvelgelsesprosessen av forskningsartikler for systematiske litteraturstudier (Ouzzani et al., 2016). Ved hjelp av dette verktøyet kan man sette "labels" (merkelapper), på artiklene og enkelt organisere dem. I Rayyan var det mulighet å benytte blinding, og slik kunne man vurdere artiklene hver for seg uten å bli påvirket av den andre.. Dette gjorde utvelgelsesprosessen svært oversiktlig.

Etter manuell gjennomgang av treffene var det 467 treff som ble ekskludert på bakgrunn av; tittel og abstrakt, pediatri, gravide, dyr og annen anestesimetode. Videre satt vi igjen med 30 treff som skulle gjennomgå i fulltekst, og vurderes opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. To artikler kunne ikke innhentes i fulltekst og ble derfor ekskludert. Tre artikler ble ekskludert da de omhandlet sedasjon, noe som ikke framkom i abstraktene. To artikler hadde annet studiedesign -brev til redaktør med referanse til en annen forskningsartikkel og en kvasi eksperimentell studie og disse ble dermed ekskluderte. En annen artikkel ble ekskludert grunnet for stort fokus på det postoperative forløpet. Til tross for at det ble brukt filter i databasesøket var det en artikkel som ble ekskludert da fullteksten var på spansk, mens selve abstraktet var på engelsk. I tillegg ble 14 artikler ekskludert med bakgrunn av vedlikehold med gassanestesi. Etter disse eksklusjonene satt vi igjen med 7 artikler som skulle inkluderes i studien.

Det ble også utført usystematisk søk. Ved å lese gjennom referanselistene til studier som ble ekskludert, for å se om det var noe som kunne inkluderes. Fire artikler vekket interesse og ble sett nærmere på. Etter å ha lest disse i fulltekst ble to ekskludert på bakgrunn av annen anestesimetode, og en ekskludert på grunn av annet studiedesign. På bakgrunn av inklusjonskriteriene ble den siste artikkelen inkludert. Til slutt stod man igjen med totalt 8 artikler som skulle inkluderes og analyseres. Hele prosessen er skjematisk beskrevet i PRISMA-flytdiagrammet som var hentet fra Page et al., (2021), se Figur 2.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figur 2 – PRISMA-flytdiagram

3.5 Dataanalyse

3.5.1 Validitet og reliabilitet

Validitet og reliabilitet er to sentrale begreper innenfor forskning, og er en del av den kritiske vurderingen. Validitet handler om i hvilken grad man ut ifra resultatene i studien kan trekke gyldige slutninger om det man hadde intensjon om å undersøke (Booth et al., 2022, s. 173-174). Om resultatene i en studie anses om pålitelige og valide avhenger av studiens ytre og indre validitet (Forsberg & Wengström, 2015, s. 89).

Ytre validitet handler om i hvilken grad forskningen er generaliserbar, dvs. om resultatene kan generaliseres fra utvalget til populasjonen. En forutsetning for god ytre validitet er tilfeldig randomisering. Dersom utvelgelsesprosessen har vært mangelfull, kan resultatene ikke generaliseres til å gjelde en større del av befolkningen (Forsberg & Wengström, 2015, s. 89-90; Pripp, 2018).

Indre validitet referer til reliabiliteten av resultatene i en studie, og for oppnå dette er det viktig å unngå systematiske feil. Dersom intervensjonsgruppene og kontrollgruppene ikke er like fra begynnelsen, kan det oppstå seleksjonsbias. Dette kan gjøre det vanskelig å trekke slutninger om effektene av intervensjonen. RCT har ofte høy indre validitet på grunn tilfeldig utvalg og klart definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier (Forsberg & Wengström 2015, s. 89; Pripp, 2018).

Systematiske feil kan forekomme, og kan bidra til skjevheter i studien. Denne skjevheten kalles for bias og er en del av validitetsvurderingen (Bjørndal & Hofoss, 2004, s. 36; Booth et al., 2022, s. 173-174; Higgins et al., 2011). Skjevheter kan føre til undervurdering eller overvurdering av intervensjonseffekten. Dersom forskere i tillegg unnlater å inkludere ikke-signifikante forskningsresultater er dette også en risiko for bias (Boutron et al., 2019, s. 192–193). For å unngå bias, er det viktig å dokumentere fremgangsmåten. Dersom det er stor risiko for bias er det vanskelig for leserne å vurdere om resultatene er troverdige. Å se på risikoen for bias kan være nyttig for å identifisere forskningsartikler med dårligere kvalitet (Booth et al., 2022, s. 3, s. 222).

Reliabilitet, eller pålitelighet er et kriterium for kvalitet i forskning og er et uttrykk for at noe er konsist eller stabilt. Reliabilitet kan ifølge Forsberg & Wengström (2015, s. 93) defineres som *“målemetodens evne til å gi samme måleverdi ved gjentatte målinger av et kontant fenomen”*. Dersom den samme målingen gjentas mange ganger og vi får det samme svaret hver gang, er målet pålitelig (Dalland, 2017, s. 40; Forsberg & Wengström, 2015, s. 93-94). Da feil som oppstår i forbindelse med dataekstraksjonen, sjelden blir oppdaget, anbefales det at mer enn én person henter ut informasjon fra hver artikkel (Li et al., 2019, s. 130). Dette kan knyttes opp mot utvelgelsesprosessen i vår systematiske litteraturstudie og den kritisk vurdering, som ble gjort hver for oss.

For å sikre best mulig kvalitet og unngå bias, er det viktig å dokumentere fremgangsmåten. Alle trinnene må være tydelige beskrevet, slik at leseren vet at en helhetlig og systematisk tilnærming ble fulgt. I tillegg er dette viktig for etterprøvbareheten (Aveyard, 2019, s. 166-167). Dersom andre gjør det samme databasesøket, med de samme inklusjons- og eksklusjons kriteriene, vil de kunne få de samme artiklene. Redegjørelse av vår fremgangsmåte er med på å styrke reliabiliteten i vår systematiske litteraturstudie.

3.5.2 Kvalitetsvurdering av artikler

Det stilles krav til at forskning skal ha høy faglig kvalitet, for å oppnå dette må forskeren inneha nødvendig kompetanse. En vitenskapelig artikkel skal ha en spesiell type struktur, en IMRAD-struktur. Det vil si at den skal inneholde en innledning, en metodedel, en resultatdel og en diskusjonsdel. Det skal klart komme fram hvorfor undersøkelsen ble gjennomført, og artikkelen må ha en klart formulert problemstilling. Designet må i tillegg være velegnet for å svare på problemstillingen. Det må komme klart fram hvilket perspektiv eller fagfelt forskeren tolker resultatet ut fra, samt at artikkelen må bestå av en metodedel som beskriver hvordan datainnsamlingen foregikk. Videre må artikkelen inneholde en resultatdel som beskriver hvilke funn som ble gjort, og en diskusjonsdel hvor funnen diskuteres og begrunnes, og om resultatene kan understøttes og er til å stole på (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019; Støren, 2013, s. 15).

For å kritisk vurdere forskningsartiklene ble tatt i bruk sjekklister. Sjekklister er hjelpemidler som gjør arbeidet med å vurdere artiklene lettere (Nortvedt et al., 2021, s. 78). Helsebiblioteket (2016)

har en liste over ulike sjekklister som kan benyttes ut fra hvilket studiedesign forskningsartikkelen har. Ved kritisk vurdering av engelskspråklig litteratur er det anbefalt å benytte sjekklister til Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Da alle artiklene i datainnsamlingen var randomisert kontrollerte studier ble sjekklisten «CASP Randomised Control Trial» valgt til dette formålet (Critical Appraisal Skills Programme, 2022). Gjennomgangen med sjekklister ble gjort av oss begge uavhengig av hverandre. Gjennom bruk av sjekklister vurderes også validiteten og reliabiliteten til de inkluderte artiklene (Critical Appraisal Skills Programme, 2022). Selve oversikten av resultatene etter sjekklister er skjematisk presentert i tabell 4, mens det ligger et eksempel på gjennomføringen av sjekklister i vedlegg 2.

Peer-review eller fagfelleevaluering er når kvalifiserte personer med kompetanse innen det feltet vurderer forskernes arbeid kritisk (Polit & Beck, 2020, s. 800). Slotfeldt-Ellingsen (2020, s. 288) beskriver fagfelleevaluering som en saksbehandlingsmetode for å sikre kvalitet og særegenhet når en vitenskapelig artikkel skal publiseres. I regi av Norsk senter for forskningsdata (NSD) finnes "register over vitenskapelige publiseringskanaler" (Norsk senter for forskningsdata, u.å.). I registeret er det mulig å undersøke om de enkelte forskningsartiklene er publiserte i gode vitenskapelige tidsskrifter som er fagfelleevaluert (Direktoratet for høyere utdanning og kompetanse, u.å.). Alle ble sjekket opp mot registeret og det var kun tre av artiklene som var på nivå-1 i NSDs registeret. Fire av forskningsartiklene var indeksert i Directory of Open Access Journals (DOAJ). DOAJ er et register som har høye krav til forskningsartikler og dersom de er indeksert i dette registeret kan man anta at de er fagfelleevaluert og av god kvalitet (Directory of Open Access Journals, u.å.). Open-Access eller åpen tilgang gjør forskningen tilgjengelig for alle, og det opprettholdes en kunnskapsutvikling (Polit & Beck, 2020, s. 1025; Slotfeldt-Ellingsen, 2020, s. 265).

Tabell 4: Sjekkliste for randomiserte kontrollerte studier

		Aballa et al. (2012)	Alashkhouf et al. (2013)	Fu et al. (2022)	Hemanth et al. (2021)	Khafagy et al. (2012)	Parish et al. (2019)	Shukla & Kamath (2020)	Tusharbrai et al. (2022)
1	Did the study address a clearly focused research question?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2	Was the assignment of participants to intervention randomised?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3	Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4	Were the participants "blind" to intervention they were given?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
	Were the investigators "blind" to the intervention they were giving to participants?	Y	Y	Y	U	Y	Y	U	U
	Were the people assessing /analysing outcome/s "blinded"?	Y	Y	Y	U	U	Y	U	U
5	Were the study groups similar at the start of the randomised controlled trial?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
6	Apart from the experimental intervention, did each study group receive the same level of care (that is, were they treated equally)?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
7	Were the effects of intervention reported comprehensively?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
8	Was the precision of the estimate of the intervention or treatment effect reported?	U	U	Y	Y	U	U	Y	Y
9	Do the benefits of the experimental intervention outweigh the harms and costs?	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	U
10	Can the results be applied to your local population/in your content?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

3.5.3 Tematisk analyse

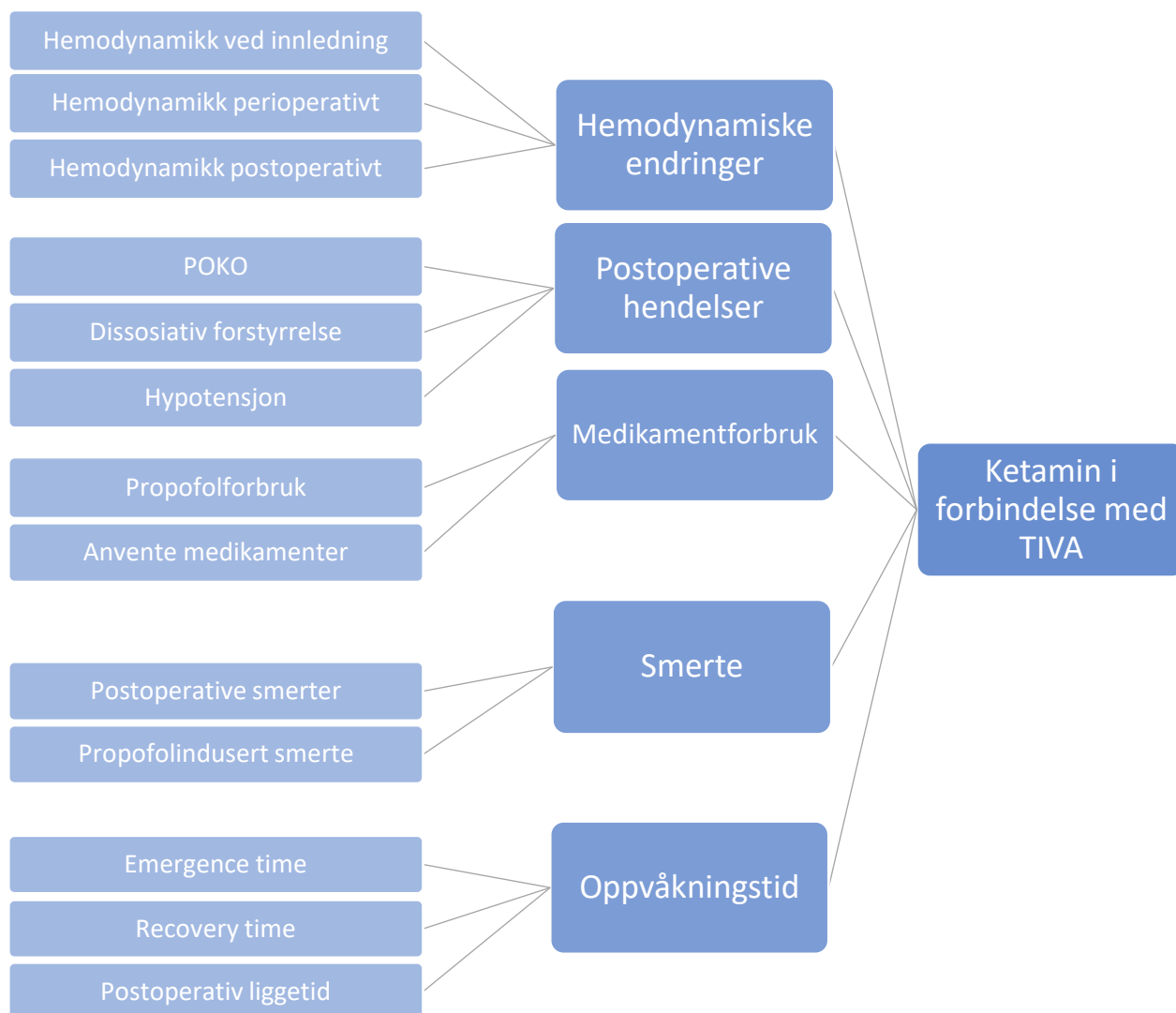
Valg av analyse er inspirert av Braun og Clarkes tematiske analyse. Denne typen tematisk analyse tar utgangspunkt i kvalitativt datamateriale, men beskrives som en fleksibel analysemetode og kan brukes innen andre typer design (Braun & Clarke, 2006). Ved å identifisere, analysere og tolke mønstre i artiklenes resultatdel kan man finne meningsfulle temaer og se ulike sider av materialet. Om det skulle være noen likheter eller ei, og om det er ulike synspunkter (Aveyard, 2019, s. 141-144; Braun & Clarke, 2022, s. 34–35).

Da denne systematiske litteraturstudien består av RCT studier og resultatene som presenteres er statistikk, er det vanskelig å gjøre en direkte koding eller tolkning. På bakgrunn av hovedfunnene har vi valgt å trekke ut en kombinasjon av begreper som er brukt i artiklene og omskrive noen av funnene med egne ord. Temaene skal ifølge Aveyard (2019, s. 91-92) genereres fra hovedfunnene eller resultatene i en artikkel, og bør direkte reflektere problemstillingen. Funnene eller kodene er små enheter som danner byggesteiner for temautvikling. Ved å organisere kodene i datamaterialet kan man danne temaer (Braun & Clarke, 2022, s. 34-35).

Første delen i den tematiske analysen gikk ut på å lese nøye igjennom artiklene, og bli god kjent med innholdet i datamaterialet. Gjennom nøyaktig gjennomgang fikk vi en god oversikt over hva studiene handlet om, og kunne identifisere potensielle temaer. Da et av forskningsspørsmålene under problemstillingen tok for seg fordeler og ulemper ved bruk av Ketamin i forbindelse med TIVA, og det er derfor naturlig å presentere andre funn enn det som er knyttet direkte til hemodynamikk. Andre forhold som er av interesse for oss som anestesisykepleiere og for pasienten er temaer som postoperative bivirkninger, smerter, medikamentforbruk, oppvåkningstid og liggetid på postoperativ avdeling.

I forbindelse med gjennomgangen begynte det å dukke opp mønstre som gikk igjen, og disse ble uthevet ved bruk av fargekoder, da Aveyard (2019, s. 141-142) anbefaler å bruke markeringstusj i ulike farger for å samle og identifisere funn. Resultatene som fikk egen fargekode var; forskjellige hemodynamiske resultater, medikamenter og medikamentforbruk, postoperative bivirkninger, smerter, emergence time og recovery time, og liggetid på postoperativ avdeling. Funnene som var blitt markerte ble deretter samlet i forhold til sine respektive farger i tabell 6.

Videre analyseprosessen bestod av å omgjøre kodene til temaer. Dette gjorde en ved å undersøke om flere av kodene hadde noen fellestrekk og om de kunne kategoriseres innenfor ett og samme tema. De ble deretter gruppert, og temaene fikk følgende navn; hemodynamiske endringer, postoperative hendelser, medikamentforbruk, smerter og oppvåkningstid. Utviklingen av temaene er presentert i en temautviklingsmodell (Figur 3).



Figur 3: Temautviklingsmodell

3.6 Forskningsetiske vurderinger

For at forskningen skal være etisk forsvarlig finnes det egne forskningsetiske komiteer for å ivareta forsøkspersonene og pasientenes interesser. Loven forutsetter at medisinsk og helsefaglig forskning er forhåndsgodkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (Forskningsetikkloven, 2017). Helsinkideklarasjonen fastslår at forskningen “må følge generelt aksepterte vitenskapelige prinsipper”, som forutsetter at forsøkes vitenskapelige innhold og metode vurderes i forhold til nødvendighet, nytte og kvalitet. Forskning som ikke oppfyller disse kravene kategoriseres som uetisk forskning (Ruyter et al., 2014, s. 219–220; World Medical Association, 2022).

Systematiske litteraturstudier er viktige, og gjennomgangen gir en innsikt i tidligere forskning, samtidig som det gjør det mulig å trekke nye konklusjoner om det aktuelle emnet. Da det ikke foreligger noen direkte kontakt med forskningsdeltakerne eller person- og helseopplysninger i denne studien, er det heller ingen formelle krav om godkjenning av regionale etiske komiteer (Aveyard, 2019, s. 15). Allikevel er systematisk litteraturstudie også en forskningsmetode som skal følge visse retningslinjer. Forskningens troverdighet er avhengig av at forskerne følger de etiske prinsippene for forskning (Kunnskapsdepartementet, 2021).

Som forsker forplikter en seg til å følge anerkjente normer og opptre ansvarlig. Det legges vekt på høy grad integritet og evne til å forholde seg profesjonell overfor både kolleger og samfunnet generelt. Sannhetsbestrebelse er også et viktig begrep innenfor forskning. Det vil si at ærlighet, åpenhet, systematikk og skal ligge til grunn for forskningen (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019). For å oppnå dette presenteres alle resultater, også de som ikke støtter hypotesen, da det er uetisk å utelate noe (Forsberg & Wengström, 2015, s. 59) Forskningen skal holde seg til fakta, og leseren skal ikke måtte behøve å tolke teksten eller misforstå det som var til hensikt å informere om (Slotfeldt-Ellingsen, 2020, s. 241). I tillegg skal forskningen dokumenteres og by på sporbarhet. Det skal opplyses hvor informasjon og kilder er hentet fra, slik at det skal være mulig for leseren å etterprøve og kritisk vurdere resultatene. (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019; Slotfeldt-Ellingsen, 2020, s. 241).

Videre skriver De nasjonale forskningsetiske komiteene (2019) at forskeren har et ansvar for egen forskningstroverdighet. Gjennom å henvise til forskningen med høy faglig kvalitet, samt ta avstand fra fabrikkering, forfalskning og plagiering, viser forskeren redelighet (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019; Polit & Beck, 2020, s. 212).

I forbindelse med masteroppgaven har intensjonen vært å følge forskningsetiske prinsipper og hensyn og tilstrebe høy faglig kvalitet. Utforming av problemstilling, valg av metode, analyse og presentasjon av resultater har vært gjort med tanke på egen troverdighet. Det har vært viktig å ikke la egne overbevisninger og ønsker farge oppgaven, men å presentere alt. Videre har vi vært nøyaktige med henvisninger og kildekritikk for å vise oppgavens originalitet og unngå forfalskning og plagiering.

4 Resultater

I dette kapittelet presenteres funnene fra alle de inkluderte artiklene, samt resultater fra den tematiske analysen. De 8 valgte artiklene er satt inn i en litteraturmatrise. En litteraturmatrise er et nyttig verktøy for å gi en oversikt over alle de inkluderte studiene, hvilke tilnærming som er brukt og hovedfunnene, som vil gi en bedre forståelse av artiklenes sammenheng (Aveyard, 2019, s. 137). I denne matrisen presenteres både hovedfunn og bifunn, da dette også er interessant for oppgaven (Tabell 5).

Tabell 5: Litteraturmatrise

Forfatter/År Tidsskrift/Land	Hensikt/Formål	Metode/populasjon	Hovedfunn/Resultater
Abdalla et al. 2015 Egyptian Journal of Anaesthesia Egypt	Sammenlikner effekten av kombinasjonene Propofol/Dexmedetomidin og Propofol/Ketamin til pasienter som skulle gjennomgå ERCP i generell anestesi.	RCT – dobbeltblindet. 60 deltakere (kvinner og menn). ASA II-III, 20-50 år Tilfeldig fordelt i to grupper av et datagenerert program.	Perioperativ hjerterytme og MAP økte signifikant i KP gruppen sammenlignet med DP. HR og MAP var signifikant høyere i KP gruppen i den postoperative perioden 15-60 minutter postoperativt. Propofolforbruket var sammenlignbart i de to gruppene. Tiden fra ekstubasjon til spontan åpning av øynene (Recovery time), var signifikant kortere i DP gruppen.
Indeksert i DOAJ	Hovedfokus var hemodynamiske endringer, Propofolforbruk og postoperativ restitusjon.	Dexmedetomidin/Propofol – DP (n=30) Ketamine/Propofol – KP (n=30)	VAS score mellom de to gruppene var sammenlignbar POKO var signifikant høyere i KP gruppen med 46,67 % (14/30 pasienter). Postoperative kognitive forstyrrelser var signifikant høyere i KP gruppen (10/30 pasienter)

<p>Atashkhoyi et al. 2013</p> <p>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</p> <p>Iran</p> <p>NSD nivå 1</p>	<p>Vurderer effekten av å legge til en lavdose Ketamin til Propofol/Fentanyl i forbindelse med generell anestesi til pasienter som gjennomgikk diagnostisk gynekologisk laparoskopi.</p>	<p>RCT – Dobbelblindet.</p> <p>60 deltakere (kvinner).</p> <p>ASA I-II, 20-40 år</p> <p>Tilfeldig randomisert til to grupper av et datagenerert program.</p> <p>Studie gruppe (n=30) (Ketamine/Fentanyl/Propofol)</p> <p>Placebo gruppe (n=30) (Natriumklorid/Fentanyl/Propofol)</p>	<p>I forbindelse med innledning opplevde; 10 % av pasientene i studiegruppen redusert hjerterefrekvens vs. 53 % placebogruppen og 7 % av pasientene i studiegruppen opplevde redusert MAP vs. 37 % i placebogruppen.</p> <p>13 % i studiegruppen opplevde smerte i forbindelse med Propofol-injeksjons vs. 87 % i placebogruppen.</p> <p>Propofol-forbruket var signifikant lavere i studiegruppen.</p> <p>Pasientene i studiegruppen var smertefrie lenger og brukte totalt mindre smertestillende på postoperativ avd.</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det kom til POKO og psykotomimetiske effekter.</p>
<p>Fu et al. 2022</p> <p>Pain research & management</p> <p>Kina</p> <p>NSD nivå 1</p>	<p>Vurdere effekten av å gi lav-dose Esketamin for å forebygge smerter i forbindelse med propofol-injeksjon hos elektive pasienter som gjennomgår øre-kirurgi i generell anestesi.</p> <p>Sekundære funn som ble fokusert på var hemodynamikk, total dose vasoaktive medikamenter innen de første 5 minuttene etter innledning og uønskede bivirkninger relatert til medikamenter</p>	<p>RCT – dobbeltblindet.</p> <p>105 pasienter (kvinner og menn)</p> <p>ASA I-II, 18-65 år</p> <p>Randomisert til tre grupper av en anestesisykepleier som ikke deltok i studien. Randomiseringen var forseglet i konvolutter frem til operasjonsdagen.</p> <p>Natriumklorid (n=35)</p> <p>Lidokain (n=35)</p> <p>Esketamin (N=35)</p>	<p>Esketamin ga signifikant bedre hemodynamisk stabilitet, med lite reduksjon og endringer i MAP rett etter innledning og frem til 5 minutter etter nedleggelse av larynxmaske.</p> <p>Esketamingruppen hadde mindre behov for vasoaktive medikamenter</p> <p>I forhold til Propofol-indusert injeksjonssmerter, var det ingen signifikant forskjell mellom Esketamin og Lidokain gruppen.</p> <p>Det var noen flere pasienter i Esketamin gruppen som opplevde POKO, men det var ikke statistisk signifikant.</p> <p>Ingen psykotomimetiske eller kardiovaskulære bivirkninger ble rapportert</p>

<p>Hemanth et al. 2021</p> <p>Journal of Clinical and Diagnostic Research</p> <p>India</p> <p>Indeksert i DOAJ</p>	<p>Studere effektene av Fentanyl eller subanestetisk dose med Ketamin gitt sammen med Propofol i forbindelse med total intravenøs anestesi (TIVA), til elektive pasienter som gjennomgikk laparotomi.</p> <p>Studien så på det perioperative behovet for Propofol og Fentanyl, Perioperativ hemodynamikk, oppvåkningstid og tiden det tok før første forespørsel om smertestillende.</p>	<p>RCT- Dobbeltblindet</p> <p>62 pasienter (kvinner og menn) ASA I-II, 20-65 år</p> <p>Randomisert av et datagenerert program og forseglet i konvolutter. En pasient fra hver gruppe ble ekskludert.</p> <p>Ketamin (Group K) (n=30) Fentanyl (Goup F) (n=30)</p>	<p>Det var et statistisk signifikant fall i systolisk BT og MAP rett etter innledning i Fentanyl-gruppen, sammenlignet med Ketamin.</p> <p>Økt hjertefrekvens i begge grupper etter intubasjon, ingen signifikant forskjell, men tendens til noe høyere i Ketamin-gruppen.</p> <p>Signifikant forskjell mellom gruppene i forhold til første forespørsel om smertestillende postoperativt: Ketamin-gruppen var smerte lindret lengre.</p> <p>Ingen signifikant forskjell med tanke på postoperative bivirkninger.</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom gruppene fra pumpene ble skrudd av til ekstubasjon.</p>
<p>Khafagy et al. 2012</p> <p>Korean Journal of Anesthesiology</p> <p>Egypt</p> <p>Indeksert i DOAJ</p>	<p>Sammenligner effekten av intravenøs administrering av Klonidin, Magnesium eller Ketamin i tillegg til Propofol og Fentanyl i forbindelse med åpen cholecystectomi og BIS-guidet total intravenøs anestesi.</p> <p>Studien ser på forbruk av anestesimidler, perioperativ hemodynamikk, postoperative analgesi og restitusjon.</p>	<p>RCT – Dobbeltblindet.</p> <p>120 pasienter (kvinner og menn) ASA I-II, 18-60 år</p> <p>Randomisert til fire grupper av et datagenerert program.</p> <p>Group CL (Klonidin) (n=30) Group Mg (Magnesium) (n=30) Group KET (Ketamin) (n=30) Group CT (Natriumklorid) (n=30)</p>	<p>Signifikant økning i MAP og HR etter intubasjon i Group KET og CT.</p> <p>Group KET hadde signifikant økt HR og MAP gjennom hele den perioperative perioden sammenlignet med Group CL og MG, men det var ingen signifikant forskjell mellom Group KET og CT.</p> <p>Tiden til første smertestillende behov var betydelig lengre og smertestillende forbruk var signifikant lavere i de 3 intervensjons-gruppene sammenlignet med Group CT.</p> <p>Signifikant forskjell i induksjon- og vedlikeholdsdoser av Propofol og Fentanyl perioperativ - Signifikant lavere forbruk i gruppe CL og MG sammenlignet med gruppen KET og CT</p> <p>Signifikant lengre oppvåkningstid, tregere respons på verbale kommandoer og tidsbruk på postoperativ avd. i Mg gruppen.</p> <p>Ingen signifikante forskjeller med tanke på postoperative bivirkninger.</p>

<p>Parish et al. 2019</p> <p>Crescent Journal of Medical and Biological Science</p> <p>Iran</p> <p>Indeksert i DOAJ</p>	<p>Hensikten var å undersøke effekten av lavdose Ketamin for å forebygge hypotensjon i forbindelse med leieendringer til mageleie, etter induksjon av generell anestesi hos pasienter som skulle opereres for lumbal skiveprolaps.</p>	<p>RCT – Dobbelblindet.</p> <p>84 pasienter (kvinner og menn) ASA I, 20-40 år</p> <p>Randomisert til to grupper via et nettbasert verktøy til dette formålet.</p> <p>Intervensjonsgruppen (Ketamin) (n=42)</p> <p>Kontrollgruppen (Natriumklorid) (n=42)</p>	<p>Ingen signifikante hemodynamiske forskjeller mellom Intervensjonsgruppen og kontrollgruppen før intubering og rett etter leieendring.</p> <p>Signifikant forskjell i systolisk BT, diastolisk BT og MAP 1., 2. og 4. minutter etter reposisjonering.</p> <p>Ingen signifikante endringer i hjerterefrekvens mellom de to gruppene.</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom Ketamin og kontrollgruppen etter 6., 8. og 10. min etter reposisjonering, men intervensjonsgruppen har jevnt over høyere BT, MAP og HR.</p> <p>Intervensjonsgruppen hadde mer stabil hemodynamikk og mindre endringer/ fall i BT, MAP og HR i forbindelse med reposisjonering</p>
<p>Shukla & Kamath 2022</p> <p>International Journal of Pharmaceutical Research</p> <p>India</p>	<p>Hensikten var å sammenlikne Propofol/Ketamin og Propofol/Fentanyl i forbindelse med total intravenøs anestesi til korte gynekologiske inngrep.</p> <p>I tillegg ble induksjon, vedlikeholds- og post-ekstubasjonsparametere evaluert.</p>	<p>RCT – singelblindet.</p> <p>72 pasienter (kvinner) ASA I-II, 18-60 år</p> <p>Randomisert til to grupper via et datagenerert program.</p> <p>Gruppe 1 (Propofol/Ketamin) (n=36)</p> <p>Gruppe 2 (Propofol/Fentanyl) (n=36)</p>	<p>Ingen signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk mellom de 2 gruppene</p> <p>Gjennomsnittlig hjerterefrekvens mellom gruppe 1 og 2, var statistisk signifikant ved 4. og 10 minutt perioperativt og 5. minutter postoperativt.</p> <p>Ingen signifikante forskjeller i MAP, totalt Propofol-forbruk og postoperativ kvalme og oppkast mellom de to gruppene.</p> <p>Behov for boluser med Propofol underveis Signifikant forskjell – Gruppe 1 hadde behov for mere.</p> <p>Signifikant lengre <i>Emergence- og recovery time</i> i ketamingruppen</p>

<p>Tusharbai et al. 2022</p> <p>Biomedical & Pharmacology Journal</p> <p>India</p> <p>NSD nivå 1</p>	<p>Hensikten ved studien var å sammenlikne Propofol/Ketamin og Propofol/Fentanyl med tanke på peri- og postoperativ hemodynamikk, restitusjonstid og uønskede hendelser som postoperative kvalme og oppkast</p>	<p>RCT</p> <p>40 pasienter (kvinner og menn) ASA I-II, 18-40 år</p> <p>Randomisert til to grupper ved "myntkast" metoden.</p> <p>Gruppe 1 (Propofol/Ketamin) (n=20)</p> <p>Gruppe 2 (Propofol/Fentanyl) (n=20)</p>	<p>Signifikant forskjell i systolisk blodtrykk (SBP) mellom de 2 gruppene fra 1 minutt til 20 minutter perioperativt - Gruppe 1 hadde høyere verdier.</p> <p>Ingen signifikant forskjell i SBP mellom de to gruppene etter 30-40 minutter, men etter 50 minutter er det igjen signifikant forskjell, med høyere SPB i gruppe 1.</p> <p>Ingen signifikant forskjell i diastolisk blodtrykk (DBP) mellom de to gruppen fra pre-induksjon og frem til 30 min perioperativt.</p> <p>Signifikant forskjell i DBP 40 min perioperativt og 20 min postoperativt, med lavere DBP i Ketamin-gruppen.</p> <p>Ingen signifikant forskjell på hjerterefreknens mellom de to gruppene.</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene i forhold til postoperative komplikasjoner som POKO.</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det kom til <i>emergence</i> og <i>recovery</i> time.</p>
---	---	--	--

I forbindelse med tematiske analysen ble det oppdaget mønstre som gikk igjen i artiklene. Disse ble presentert i tabell 6, for å få en oversikt over hva som var felles for studiene.

Tabell 6: Oversikt over tematikk som er felles for studiene

Forfatter	Abdalla et al. 2015	Atashkhoyi et al. 2013	Fu et al. 2022	Hemanth et al. 2021	Khafagy et al. 2012	Parish et al. 2019	Shukla & Kamath 2020	Tusharbai et al. 2022
Hemodynamikk ved innledning	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemodynamikk perioperativt	X	X		X	X		X	X
Hemodynamikk postoperativ	X	X					X	X
Propofol forbruk	X	X		X	X		X	X
POKO	X	X	X	X			X	X
Dissosiativ forstyrrelse	X	X	X	X	X			
Propofol - induisert smerter		X	X					
Postoperative smerter	X	X		X	X			
Emergence time		X		X			X	X
Recovery time	X	X		X	X		X	X
Postoperativ liggetid		X			X			

4.1 Tema 1: De hemodynamiske endringene

I studien til Abdalla et al. (2015) sank den perioperative hjertefrekvensen signifikant i Dexmedetomidin/Propofol (DP)-gruppen fra 10 minutter ut i forløpet til slutten av prosedyren, mens den økte signifikant i Ketamin/Propofol (KP)-gruppen fra 5 minutter til slutten av prosedyren. Det var en høy statistisk signifikant forskjell mellom begge gruppene gjennom hele det perioperative forløpet. Ved 5 min, ved intubasjon, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min og 35 min perioperativt var p-verdien $< 0,01$ på alle målte tider unntatt ved intubasjon og 35 minutter, hvor P-verdien var $< 0,001$. Hjertefrekvensen var generelt lavere i DP-gruppen. Det perioperative mean arterial pressure (MAP) var signifikant redusert i DP-gruppen fra 5 minutter ut i forløpet til slutten av prosedyren, mens det økte signifikant i KP-gruppen fra intubasjon til slutten av prosedyren, bortsett fra ved 15 og 20 minutter. Det var en høy statistisk signifikant forskjell i MAP mellom begge gruppene; p-verdi var $< 0,01$ ved målinger gjort ved; 5 min, 10 min, 15 min, 25 min, 30 min, mens p-verdien ved intubasjon og 35 min var $< 0,001$, og ved 20 min var $p=0,036$, noe som angir statistisk signifikant forskjell mellom begge grupper; MAP-verdier var generelt lavere i DP-gruppen. I løpet av den postoperative perioden var hjertefrekvens og MAP signifikant lavere i DP-gruppen sammenlignet med KP-gruppen fra 15 minutter til 60 minutter etter endt prosedyre, med p-verdi $< 0,01$ på alle målte tidspunkter bortsett fra ved 60 minutter, $p=0,035$.

Studien til Atashkhoyi et al. (2013) tar for seg pasientenes hemodynamikk før anestesi, og deretter hvert 5 minutt inntil anestesi slutt. I forbindelse med innledning sees ett fall i hjertefrekvens hos 53 % (16 pasienter) av pasientene i placebogruppen mens tilsvarende i studiegruppen (Ketamin) er kun 10 % (3 pasienter). Dette indikerer en statistisk signifikant forskjell med $p < 0,001$.

Middelarterietrykket i forbindelse med innledning av anestesi faller med 37 % (11 pasienter) i placebogruppen, sammenlignet med 7 % (2 pasienter) i studiegruppen, som også indikerer en statistisk signifikans med $p < 0,001$. I en grafisk fremstilling presenteres endringer i hjertefrekvens og middelarterietrykk før og etter injeksjons av studiemedikamentene. Baseline representerer før injeksjoner, T5 (5 minutter etter injeksjon), T15 (15 minutter etter injeksjon) og T30 (30 minutter etter injeksjon). Både ved T5 og T15 sees et statistisk signifikat forskjell med $p < 0,05$.

Fu et al. (2022) presenterer hemodynamiske endringer i hjertefrekvens og middelarterietrykk (MAP) i våken tilstand (T0), rett før nedleggelse av larynksmaske (T1), rett etter nedleggelse (T2), 3

minutter etter nedleggelse (T3) og 5 minutter etter nedleggelse av larynksmaske (T5). I en grafisk fremstilling vises de hemodynamiske dataene målt i de 3 forskjellige gruppene i løpet av 5 minutter innen induksjon. Det var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppen som fikk Esketamin og de som fikk Lidocain når det kom til MAP-reduksjon. Esketamin forhindret reduksjon av MAP på en effektiv måte sammenlignet med Lidokain med $p < 0,05$, men hadde ingen signifikant effekt på hjerterefrekvens. Sammenlignet med Esketamin var MAP signifikant redusert i gruppen som fikk Natriumklorid (NS) fra rett etter nedleggelse av larynksmaske til 3 minutter etter. I tillegg var endringene i MAP verdi mellom T0 og T2, T0 og T3 signifikant mindre i gruppen som fikk Esketamin sammenlignet med de som fikk Natriumklorid. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de tre gruppene når det kom til total dose med Fenylefrin i løpet av første 5 minuttene og etter innledning, men det var noe lavere i esketamingruppen sammenlignet med NS- og Lidokaingruppen.

Det var store hemodynamiske likheter i studien til Hemanth et al. (2021). Etter anestesistart var det blodtrykksfall under innledning i begge gruppene. Propofol-Fentanyl gruppen hadde større reduksjon i systolisk blodtrykk og MAP fra baseline enn Propofol-Ketamin gruppen. Forskjellen etter fallet i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk var $97,33 \pm 9,26$ i Gruppe-K, mens Gruppe-F hadde $90,40 \pm 9,34$. Etter intubasjonen hadde begge gruppene økt hjerterefrekvens som over tid sank ned til baseline-verdier etter 15 min perioperativt. Endringen i hjerterefrekvensen var ikke signifikant mellom de to gruppene, men perioperativt var trenden at Gruppe-K hadde litt høyere verdier.

I en studie gjennomført av Khafagy et al. (2012) var det signifikante lavere MAP og HR rett etter infusjon av premedikasjon i gruppe CL (Klonidin) og gruppe Mg (Magnesium). Sammenlignet med preoperative målinger var det også signifikant lavere HR og MAP i alle grupper etter innledning med $p < 0,05$. Etter intubasjon, sees en signifikant økning i både HR og MAP i gruppe CT (kontrollgruppe) og KET (Ketamin) med $p < 0,05$, og en ikke signifikant økning i gruppe CL og Mg sammenlignet med preoperative målinger. Utover i det perioperative forløpet ses en signifikant reduksjon i HR og MAP i gruppe CL og Mg sammenlignet med preoperative verdier og i forhold til de to andre gruppene. Ved å se på tabell 4 og 5 artikkelen ser man at gruppe KET har en signifikant høyere HR og MAP gjennom hele operasjonen sammenliknet med gruppe CL og Mg, men det er ingen signifikant forskjell i forhold til gruppe CT. I forhold til baselineverdier har gruppe KET en ikke signifikant

endring i HR og MAP gjennom det perioperative forløpet, mens både i gruppe CL og Mg er det statistisk signifikante endringer i forhold til utgangspunktet med $p < 0,05$.

I studien til Parish et al. (2019) var det ingen signifikante forskjeller i hemodynamikken mellom de to gruppene i tiden før intubering, 1 minutt etter intuberingen og rett etter leiendring. Etter 1 minutt, 2 minutter og 4 minutter etter leiendring, var det signifikante forskjeller i MAP, diastolisk- og systolisk blodtrykk, hvor gruppen som fikk Ketamin hadde økt verdier sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0,05$). Fra 6 minutter, 8 minutter og 10 minutter etter leiendring var det ingen signifikant forskjell mellom ketamin-gruppen og kontrollgruppen. Under hele forløpet var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på hjerterefrekvens.

I Shukla & Kamath (2020) sin studie sammenlignet de Propofol-Ketamin og Propofol-Fentanyl, og det viste seg at det var lite hemodynamiske forskjeller. Det var ingen signifikante forskjeller mellom systolisk, diastolisk og MAP-verdier under hele forløpet. Signifikante forskjeller var det derimot i gjennomsnittlig hjerterefrekvens ved flere intervaller. De mest signifikante forskjellene var ved 4 minutter og 10 minutter perioperativt og ved 5 minutter postoperativt, der p-verdiene var henholdsvis 0.001, 0.002 og 0.001 mellom gruppene. Ved 4 minutter postoperativt hadde Ketamin-gruppen en gjennomsnittlig hjerterefrekvens på 76.9, mens Fentanyl-gruppen hadde 82.8. Ketamin-gruppen hadde lavere hjerterefrekvens under hele forløpet sammenlignet med Fentanyl-gruppen.

I studien til Tusharbai et al. (2022) er det ingen signifikant forskjell i systolisk blodtrykk (SBP) mellom gruppe 1 (Ketamin) og gruppe 2 (Fentanyl) før innledning. Fra 1minutt etter innledning og frem til 20 minutter perioperativt sees en statistisk signifikant forskjell i systolisk blodtrykk mellom de to gruppen, hvor gruppe 1 har høyere verdier ($p < 0,05$) og ligger med gjennomsnitt på systolisk 138mmHg. Ved 30 og 40 minutter perioperativt er det ingen forskjell mellom de to gruppene, men etter 50 minutter er det igjen en statistisk signifikant forskjell med p-verdi 0,013. Ved sammenlikning av systolisk blodtrykk postoperativt, er det ingen signifikant forskjell. Sammenlikning av diastolisk blodtrykk (DBP) mellom de to gruppene fra pre-induksjon til 30 minutter perioperativt viser ingen signifikant forskjell. Ved 40 minutter perioperativt og 20 minutter postoperativt sees en statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene med p-verdi 0,042 og 0,044, hvor gruppe 2 har høyere DBP. Det var derimot ingen signifikant forskjell på gjennomsnittlig hjerterefrekvens mellom gruppe 1 og 2 fra pre-induksjon til 20 minutter postoperativt.

4.2 Tema 2: Medikamentforbruk

I studien til Abdalla et al. (2015) var det ingen signifikant forskjell i det totale Propofol-forbruket. Gruppene var sammenlignbare med et forbruk på henholdsvis 268.0+/-122.3 mg i DP – gruppen (Dexmedetomidine/Propofol) og 304.7+/-142.0 mg i KP gruppen (Ketamin/Propofol).

I studien til Atashkhoyi et al. (2013) viste det at pasientene i studiegruppen (Ketamin/Propofol) hadde mindre Propofol-forbruk enn pasientene i placebogruppen (Natriumklorid/Propofol). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, hvor pasientene i studiegruppen forbrukte 330+/-35mg, mens placebogruppen behøvde 420+/- 65mg ($p < 0,001$).

Hemanth et al. (2021) tok for seg det totale forbruket av Propofol mellom de to gruppene, hvor det viste seg å være statistisk signifikant reduksjon i Propofol-forbruk hos Propofol-Ketamin gruppen med en p-verdi på 0,011. I tillegg til Propofol-forbruk ble alle ekstra doser med Fentanyl dokumentert, hvor henholdsvis 11 pasienter i Propofol-Ketamin gruppen og 14 pasienter i Propofol-Fentanyl gruppen hadde behov for dette. Selv om det var færre pasienter i Propofol-Ketamin gruppen mottok en ekstra dose, var det statistisk ikke signifikant. Total mengde ekstra Fentanyl i mcg/kg/t ble også regnet ut, men det viste seg å ikke være noen signifikant forskjell.

Studien til Khafagy et al. (2012) undersøkte innledningsdose og total mengde Propofol mellom gruppene, samt totale mengde Fentanyl. Innlednings- og vedlikeholdsdose av Propofol og perioperativt mengde Fentanyl var signifikant lavere i gruppe CL (Klonidin) og MG (Magnesium) sammenlignet med gruppe KET (Ketamin) og gruppe CT (kontrollgruppe). Selv om gruppe KET hadde signifikant høyere forbruk enn gruppe CL og MG, var ingen signifikant forskjell mellom kontrollgruppen og gruppen som fikk Ketamin.

Shukla & Kamath (2020) sammenlignet også Propofol-forbruk mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen. Det var ingen statistisk signifikans i forhold til totalt Propofol-forbruk, men i forhold til ekstra boluser som ble gitt perioperativt, var det statistisk signifikant forskjell med p-verdi på 0,009 med henholdsvis 29.38 mg i gruppe 1 (Ketamin/Propofol) og 21.33 mg i gruppe 2 (Fentanyl/Propofol).

Studien til Tusharbai et al. (2022) sammenlignet også totalt forbruk av Propofol. Resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell, hvor gruppe 1 (Propofol/Ketamin) brukte gjennomsnittlig 120,0 mg og gruppe 2 (Propofol/Fentanyl) brukte 117.5 mg.

4.3 Tema 3: Emergence- og recovery time

I studien til Abdalla et al. (2015) definerte de "recovery time" som den tiden det tok fra ekstubasjon til pasienten åpnet øynene. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene, da "recovery time" i DP-gruppen (Dexmedetomidin/Propofol) var kortere enn i KP-gruppen ($p < 0.01$). I KP-gruppen (Ketamin/Propofol) var gjennomsnittstiden 22.2 ± 8.2 min, mens det i DP-gruppen var 5.7 ± 1.7 min.

Atashkhoyi et al. (2013) dokumenterte tiden det tok fra Propofol-infusjonen ble stoppet til pasienten åpnet øynene. Resultatene viste ingen signifikans mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen med henholdsvis 5.4 ± 2.3 minutter og 4.8 ± 1.6 minutter. Det var heller ingen signifikans i gruppene i forhold til utskrivelse fra postoperativ avdeling, studiegruppen 82 ± 18 min og placebo 73 ± 22 min.

Hemanth et al. (2021) undersøkte også lengden på oppvåkningstid mellom de to gruppene. Tiden det tok fra man skrudde av anestesien til pasienten ble ekstubert ble registret til å være 18.73 ± 5.61 minutter i Propofol-Ketamin gruppen og 16.23 ± 6.80 minutter i Propofol-Fentanyl gruppen. Det viste seg å ikke være statistisk signifikant, selv om det tok litt lenger tid i gruppen som mottok Ketamin.

I Khafagy et al. (2012) ble "Recovery time" definert som tiden det tok fra Propofol-infusjonen ble skrudd av til bispectral index (BIS) nådde 80. Det var signifikant lengre *recovery time* i gruppe MG (Magnesium) og signifikant kortere i gruppe CL (Klonidin) sammenlignet med de to andre gruppene ($p < 0,05$). Gruppe KET (Ketamin) hadde signifikant kortere *recovery time* sammenlignet med gruppe MG og lengre i forhold til gruppe CL. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppe KET og CT. Tiden fra anestesien ble stoppet og frem til ekstubering viste seg også å være signifikant lengre i gruppe MG, sammenlignet med de andre gruppene ($p < 0,05$). Gruppe KET hadde signifikant kortere

ekstubasjonstid i forhold til gruppe MG, men det var ingen signifikant forskjell i forhold til gruppe CL og CT.

I tillegg til recovery time og ekstubasjonstid, ble også liggetiden på postoperativ avdeling dokumentert. Utskrivningstiden var signifikant lengre i gruppe MG, i forhold til de andre gruppene ($p < 0,05$), men det var ingen signifikant forskjell mellom de tre andre gruppene (Khafagy et al., 2012).

I artikkelen til Shukla & Kamath (2020) undersøkte de tiden det tok fra anestesimidlene ble skrudd av til pasienten våknet. Dette ble definert som "Emergence time". Gjennomsnittlig *emergence time* i gruppe 1 (Propofol/ketamin) var 5.94 minutter mens den var 4.89 minutter i gruppe 2 (Propofol/Fentanyl). P-verdien var 0.001, noe som indikerer er statistisk signifikant forskjell. Gjennomsnittlig *recovery time* var 11.25 minutter i gruppe 1 og 9.17 minutter i gruppe 2, som også indikerte signifikant forskjell ($p = 0,001$).

Tusharbai et al. (2022) gjorde også en sammenligning av "Emergence time" og "Recovery time" mellom gruppe 1 (Propofol-Ketamin) og gruppe 2 (Propofol-Fentanyl). Resultatene viste at det var noe lengre oppvåkningstid og restitusjonstid i gruppe 1, men det var statistisk ikke-signifikant.

4.4 Tema 4: Postoperative hendelser

Av de 30 pasientene i KP-gruppen (Ketamin/Propofol) i studien til Abdalla et al. (2015) var det 14 pasienter som utviklet postoperative kvalme og oppkast (POKO), dette utgjorde 46.67% av hele gruppen. Dette var en signifikant forskjell da ingen i DP-gruppen (Dextmedetomidin/Propofol) utviklet POKO ($p < 0.001$). Pasientene i KP-gruppen som utviklet POKO hadde god effekt av en dose med Ondansetron iv 4mg. En annen signifikant forskjell i postoperative komplikasjoner var hendelser med kognitiv dysfunksjon. Abdalla et al (2015) har beskrevet kognitiv dysfunksjon som hendelser med hallusinasjoner, agitasjon og eksitasjon. Det var ingen tilfeller i DP-gruppen, mens det i KP-gruppen var 10 pasienter som utgjorde 33.33% ($P < 0.001$).

I studien av Atashkhoyi et al. (2013) utviklet fem pasienter i studiegruppen og to pasienter i placebogruppen postoperative kvalme. Dette tilsvarer henholdsvis 17 % og 7 %, men det var ingen statistisk signifikant forskjell. Hallusinasjoner ble ikke rapportert i noen av gruppene.

I studien i Fu et al. (2022) var andelen pasienter som opplevde kvalme og oppkast (POKO) høyere i Esketamin-gruppen enn i gruppene som fikk Lidokain og Natriumklorid. Det var 7 av 35 pasienter opplevde POKO, noe som utgjorde 20 % av gruppen. I de to andre gruppene var det henholdsvis 3 av 33 pasienter (9 %) i Natriumklorid-gruppen og 5 av 33 pasienter (15 %) i Lidokain-gruppen, men dette utgjorde ingen signifikant forskjell. Av andre postoperative komplikasjoner var det to pasienter som fikk utslett, en pasient ble delirisk og fem pasienter var plaget med svimmelhet, men i forhold til de andre to gruppene var det her heller ingen signifikant forskjell. Det var ikke observert noen psykotomimetisk effekter i noen av gruppene (Fu et al. 2022).

I studien til Hemanth et al. (2021) var det ingen signifikante forskjeller i postoperative komplikasjoner (P-verdi 0.519). Det var to pasienter i Ketamin-gruppen som opplevde psykotomimetiske effekter, noe som utgjorde utgjorde 6% av gruppen. I tillegg til dette var det fire pasienter som hadde postoperative skjelvninger. I Fentanyl-gruppen var det fem pasienter som hadde postoperativ hypotensjon, mens i Ketamin-gruppen var kun en pasient som opplevde dette.

Khafagy et al. (2012) rapporterte at én pasient i gruppe CT (kontrollgruppe) opplevde kvalme og oppkast, mens én pasient i gruppe KET (ketamin) hadde hallusinasjoner etter ekstubasjon. Ingen andre bivirkninger ble rapportert.

I studien til Tusharbai et al. (2022) ble det rapportert om kvalme hos én pasient i gruppe 1 (Ketamin) og hos to pasienter i gruppe 2 (Fentanyl), men det var ingen statistisk signifikant forskjell med en p-verdi på 0,548. Det var heller ingen signifikant forskjell på gruppene med tanke på postoperativt oppkast da kun én pasient fra gruppe 1 opplevde dette, mens ingen av pasientene fra gruppe 2. Det ble også rapportert om postoperative eksitatoriske bevegelser hos to pasienter i gruppe 1 og én pasient i gruppe 2, men det var statistisk ikke signifikant. Det ble ikke dokumentert utilsiktet våkenhet verken i gruppe 1 eller 2.

4.5 Tema 5: Smerter

I studien til Abdalla et al. (2015) tok de for seg postoperative smerter, vurdert via en visuell analog skala (VAS) med tall fra 1-10. Postoperative smerter var sammenlignbare mellom de to gruppene, hvor 26 pasienter i Dexmedetomidine/Propofol (DP) gruppen og alle 30 pasientene i

Ketamin/Propofol (KP) gruppen hadde VAS 1-2, noe som tilsvarte en p-verdi på 0.12. I tillegg hadde 4 pasienter i DP gruppen VAS på 3-5, mens ingen av pasientene i gruppe KP anga en VAS over 2. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Atashkhoyi et al. (2013) undersøkte forekomsten av lokal smerte i forbindelse med Propofol injeksjon. Studien viser at forekomsten var signifikant lavere i studiegruppen som fikk en lavdose Ketamin sammenlignet med placebo gruppen. Henholdsvis 13 % i studiegruppen og 87 % i placebogruppen opplevde smerter i forbindelse med injeksjon av Propofol, noe som var statistisk signifikant med $p < 0.001$. Studien tok også for seg postoperative smerte vurdert med VAS, samt tiden det tok før første forespørsel om smertestillende og forbruk av smertestillende på postoperativ avdeling. Alle pasientene (30 pasienter) i placebogruppen og 27 % (8 av 30 pasienter) av pasientene i studiegruppen anga $4 \geq$ på smerteskalaen ved ankomst på postoperativ avdeling, noe som var statistisk signifikant med $p < 0.001$. Pasientene som fikk Ketamin var smertefrie lengre i det første delen av den postoperative perioden, sammenlignet med placebogruppen. Tiden det tok før første forespørsel om smertestillende var signifikant forskjellig med 17.0 ± 8.5 minutter i placebogruppen vs. 165.0 ± 28 minutter i studiegruppen ($p < 0.0001$). I tillegg til å være smertefrie lengre hadde studiegruppen også signifikant lavere forbruk av Tramadol på postoperativ avdeling, med henholdsvis 35.0 ± 15.0 mg i studiegruppen vs. 95.0 ± 25 mg i placebogruppen ($p < 0.001$).

Fu et al. (2022) undersøkte også forekomsten av lokal smerte i forbindelse med injeksjon av Propofol. 29 % av pasientene i Esketamin gruppen og 33 % i Lidocain gruppen opplevde smerter i forbindelse med Propofol-injeksjon. I gruppen som fikk Natriumklorid (NS) rapporterte 67 % av pasientene i gruppen smerter i forbindelse med Propofol. Det var statistisk signifikant forskjell med $p < 0.05$ for både gruppen som fikk Esketamin og Lidokain, sammenlignet med Natriumklorid. Studien tok også for seg gjennomsnittlig smertescore ved injeksjon, hvor 1 var mild smerte, 2 var moderat smerte og 3 alvorlig smerte. Gjennomsnittlig injeksjonsmerte i Esketamin- og Lidocaingruppene var signifikant lavere enn i NS-gruppen. Forekomsten og alvorlighetsgraden (mild/moderat/alvorlig) var også lavere i både Esketamin- og Lidocain-gruppen, men disse var ikke statistisk signifikante. I Esketamin-gruppen rapporterte 8 pasienter mild smerte, 2 pasienter rapporterte moderat smerte og ingen rapportert alvorlig smerte, mens i Lidokain gruppen rapporterte 6 pasienter mild smerte, 3 moderat smerte og 1 pasient anga alvorlig smerte. Av

pasientene i NS gruppen rapporterte 13 pasienter mild smerte, mens 6 pasienter uttrykte moderate smerter og 3 uttrykte alvorlige smerter.

Hemanth et al. (2021) undersøkte tiden det tok før første forespørsel om smertestillende postoperativt. Her var det en signifikant forsinket forespørsel i Propofol-Ketamin gruppen sammenlignet med Propofol-Fentanyl gruppen. Med henholdsvis 57.50 ± 38.20 minutter vs. 40.50 ± 22.68 minutter var dette statistisk signifikant med p-verdi 0.04.

Khafagy et al. (2012) sammenlignet forbruk av smertestillende gjennom de første 24 timene postoperativt, samt første forespørsel om analgesi. Smerte ble vurdert gjennom en visuell analog skala fra 1-10. Tiden det tok før første forespørsel om smertestillende var signifikant lengere, og det smertestillende forbruket de første 24 timene postoperativt var signifikant lavere i gruppe KET (Ketamin), CL (Klonidin) og MG (magnesium), sammenlignet med gruppe CT (kontrollgruppen). Det var ingen signifikant forskjell mellom de tre andre gruppene.

5 Diskusjon

5.1 Stabil hemodynamikk

I anestesisykepleierens hverdag er Fentanyl det mest anvendte opioidet som blir brukt i anestesisammenheng, og det er et medikament man er godt kjent med (Kirkebøen et al., 2010; Lian & Næss, 2021, s. 140; Valla et al., 2021, s. 290). På bakgrunn av dette er det enklere å sammenligne Ketamin mot Fentanyl, kontra andre medikamenter. Både i studien til Shukla & Kamath (2020) og Hemanth et al. (2021) ser de på effekten av Fentanyl versus Ketamin i forhold til perioperativ hemodynamikk og postoperative komplikasjoner. I forhold til blodtrykk og MAP viser begge studiene ingen signifikante forskjeller mellom pasientene som fikk Fentanyl eller Ketamin. Lignende funn ble gjort i studien til Bajwa et al. (2010) hvor de sammenlignet Propofol i kombinasjon med Ketamin eller Fentanyl. De antydte at begge var brukbare kombinasjoner, men at Ketamin-gruppen hadde en fordel ved at det ga en litt mer hemodynamisk stabilitet perioperativt. Dette tyder på at Ketamin kan være et like godt alternativ som Fentanyl for den perioperative fasen, men at det gjenstår å se hvilken betydning medikamentet har for det postoperative forløpet.

I forbindelse med anestesi er det gunstig å unngå store variasjoner i hemodynamikk. Da det kan gi økt sannsynlighet for nevrologisk utfall, som postoperative delirium (Hirsch et al., 2015). Det er viktig å unngå store svingninger mellom hypertensjon og hypotensjon i det perioperative forløpet, da begge tilstander kan føre til komplikasjoner (Kawasaki et al., 2018). I en studie gjort av Liebe et al. (2017) undersøkte de Ketamins påvirkning på kardiovaskulære faktorer, og fant en gjennomsnittlig maks økning på 13 mmHg på det systoliske blodtrykket. Butterworth et al. (2018b, s. 393) angir at blodtrykket ikke bør avvike mer enn 20 % fra preoperative verdier, og Ketamin bør administreres med forsiktighet til pasienter med ukontrollert hypertensjon (Butterworth et al., 2018c, s. 178-179). I en litteraturstudie gjort av Lizano-Díez et al. (2022) gikk de igjennom forskningsartikler fra de siste 10 årene, hvor hensikten var å undersøke om komplikasjoner var assosiert med perioperativ hyper- og hypotensjon. Ved perioperativ hypertensjon så de en økt risiko for blødninger, kirurgiske komplikasjoner, organskader og forlenget sykehusinnleggelse. Risikoen økte med varigheten av tiden pasientene var hypertensive. Lignende funn ble gjort i en studie av Zhou et al. (2021) hvor resultatene viste økt forekomst av hjerterelaterte komplikasjoner ved en økning av systolisk blodtrykk over 49 mmHg perioperativt. I motsetning til dette antydte

Monk et al. (2015) at det ikke var noen signifikant forskjell mellom perioperativ hypertensjon og 30-dagers overlevelse.

Fem av artiklene i vår studie viste at Ketamin ved flere anledninger perioperativt ga økt hemodynamikk, med stigning i systolisk blodtrykk, MAP eller begge deler (Abdalla et al. 2015; Atashkhoyi et al. 2013; Khafagy et al. 2012; Parish et al. 2019; Tusharbhay et al. 2021). Pasientene i studien til Parish et al. (2019) hadde en kort stigning kun 1-4 minutter etter leiendring og Atashkhoyi et al. (2013) kun de første 5 minuttene etter at Ketamin var administrert. Lignende funn ble avdekket av Khafagy et al. (2012), hvor pasientene hadde en stigning i MAP etter intuberingen. I studien til Abdalla et al. (2015) var det imidlertid en stigning i hemodynamikk fra baseline og helt til det postoperative, før det gradvis var reduksjon i MAP. Tilsvarende funn ble gjort i studien til Tusharbhay et al. (2021), der administrering av Ketamin ga noe høyere systolisk blodtrykk fra innledning og til 20 minutter perioperativt. Til forskjell fra de andre studiene var det ingen signifikant økning fra baseline. Perioperativt blodtrykk var gjennomsnittlig 138 mmHg, noe som er relativt høyt i forbindelse med kirurgi. Dersom de hadde gitt en høyere vedlikeholdsdose enn Propofol 2mg /kg/t, kan man anta at blodtrykket hadde vært lavere.

Som anestesisykepleier er man opptatt av god pasientsikkerhet og det er vår oppgave å sørge for at pasienten er tilstrekkelig smertelindret, og at søvndybden er god nok i forbindelse med kirurgi. Slik unngår man at pasienten påføres unødvendige smerter eller at det er fare for «awareness». (Anestesisykepleiernes NSF, 2020; Høymork, 2010). Det kan føles ubehagelig at pasienter har høyt blodtrykk under kirurgi, hvor det kan være vanskelig å bedømme årsaken til det økte blodtrykket. Under anestesi kan høyt blodtrykk og MAP tyde på økt smertestimuli eller for dårlig søvndybde (Høymork, 2010). For å bedømme søvndybden kan BIS-monitorering benyttes, men i forbindelse med Ketaminbruk er det delte meninger om akkurat dette. Gales & Maxwell (2020) angir at BIS-monitorering ikke kan brukes under anestesi med Ketamin, fordi BIS-verdiene er for upålitelige. Dette understøttes av Hans et al. (2005) hvor det i forbindelse med en Propofol-Remifentanil anestesi ble målt en BIS-verdi på 33, og etter administrering av Ketamin så man en stigning til over 45. Lignende funn ble også gjort i studien til De Oliveira et al. (2016) hvor resultatene antydte at Ketamin ga en høyere BIS-verdi, men med samtidig også dypere sedasjonsnivå. I en studie av Carrara et al. (2021) fant de derimot ut at ved langsom administrering var BIS-verdiene uendret. Det samme konkluderte Faraoni et al. (2009) med, da de heller ikke så noen endringer i BIS-verdier

med langsom administrering av Ketamin. Dersom det skal benyttes BIS-monitorering i forbindelse med anestesi med Ketamin, er det viktig å være kritisk. Forskningen er tvetydig og ifølge De Oliviera et al. (2016) er BIS-indeksverdier alene ikke prediktive for moderate nivåer av sedasjon, selv uten Ketamin. Det er derfor de kliniske observasjonene som har størst tyngde i vurderingene under anestesen.

Fire av artiklene i vår studie antydte at Ketamin ikke kunne forebygge det direkte blodtrykkfallet i forbindelse med innledning, men at fallet ble kortere og mer gradvis redusert (Atashkoyi et al. 2013; Fu et al. 2022; Hemanth et al 2021; Parish et al 2019). I studien til Fu et al. (2022) ble det brukt Esketamin, hvor resultatene viste et gradvis blodtrykkfall over tid etter innledningen, sammenlignet med NaCl og Lidokain. Gruppen som fikk Esketamin hadde i tillegg høyere blodtrykkverdier enn de andre to intervensjonsgruppene. Tilsvarende funn ble gjort i studien til Atashkoyi et al. (2013) hvor kun 7% av de som fikk Ketamin hadde en reduksjon i MAP, mens det i placebogruppen var 37%. Det var lite signifikante forskjeller i resultatene til Hemanth et al. (2021), men i likhet med flere av de andre studiene hadde Ketamin-gruppen en mer stabil reduksjon i systolisk blodtrykk og MAP etter innledning, sammenlignet med de som fikk Fentanyl. Dette understøttes også av funnen i studien til Goyal et al. (2012) hvor de sammenlignet Ketamin og Fentanyl i kombinasjon med Propofol i forbindelse med innledning av anestesi. Resultatene viste en minimal endring i hemodynamikken hos gruppen som fikk Ketamin, sammenlignet med Fentanyl-gruppen, noe de antok skyldtes Ketamins kardioprotektive egenskaper mot Propofols kardiodepressive effekt. Lignende funn ble gjort i studien til Garg et al. (2013) hvor de undersøkte flere ulike kombinasjoner med Propofol og Ketamin, og konkluderte med at det var mest stabilt hemodynamisk med lik dose av begge medikamentene. Når det gjelder to studier gjort av Hazarika & Gohain (2020) og Salah & Alansary (2019) ble det undersøkt om intravenøs Ketamin kunne forebygge spinal-hypotensjon, og det viste seg også her at de som hadde fått Ketamin hadde høyere blodtrykk og MAP enn kontrollgruppene. På bakgrunn av hva forskningen har vist, kan man antyde at Ketamin er et godt alternativ for å forebygge blodtrykkfall i forbindelse med anestesi. Vår oppgave som anestesisykepleiere er å sørge for en forsvarlig anestesi, og å opprettholde en stabil perfusjon. Det er derfor ønskelig å ta i bruk de beste hjelpemidlene for å sørge for at anestesen skal være tilpasset den enkelte pasient. Pasientene legger sine liv i våre hender, og det er ikke ønskelig å påføre dem unødvendige skader i forbindelse med kirurgi (Anestesisykepleierne NSF, 2020).

I tre av de inkluderte artiklene var det ingen signifikante forskjeller i hjerterefrekvens perioperativt mellom de som hadde fått Ketamin og Fentanyl (Hemanth et al., 2021; Parish et al., 2019; Tusharbhai et al., 2021). Pasientene som fikk Ketamin i studien til Hemanth et al. (2021) hadde en tendens til høyere hjerterefrekvens, men ikke nok til at det var en signifikant forskjell i forhold til gruppen som fikk Fentanyl. Lignende funn ble gjort i studien til Goh et al. (2005) hvor de sammenlignet Propofol med Ketamin, NaCl og Fentanyl for nedleggelse av larynksmaske. Det var heller ingen signifikante forskjeller i hjerterefrekvens i studien til Ayatollahi et al. (2012), hvor de sammenlignet effekten av Ketamin, Efedrin og Lidokain med Placebo, på Propofol-induserte bivirkninger; hypotensjon, bradykardi og injeksjonssmerte. Tilsvarende resultater ble også funnet i studien til Fu et al. (2022), Khafagy et al. (2012) og Shukla & Kamath (2020) og viste ingen signifikante forskjeller i hjerterefrekvens mellom intervensjonsgruppene og kontrollgruppene. Til forskjell fra de andre overnevnte studiene, hadde pasientene i Fentanyl-gruppen til Shukla & Kamath tendens til høyere hjerterefrekvens med gjennomsnittlig 82.8 slag/min, mens Ketamin-gruppen 76.9 slag/min. Man kan stille seg kritisk til resultatet da man på bakgrunn av Ketamins kardioprotektive effekter ville antydnet at det skulle vært omvendt. Lignende resultater ble allikevel funnet i studien til Mofidi et al. (2018) hvor Fentanyl-gruppen hadde tendens til høyere hjerterefrekvens, men også her var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

I studien til Atashkhoyi et al. (2013) fikk 10% av pasientene som hadde fått Ketamin en reduksjon i hjerterefrekvens etter innledningen, til forskjell fra placebogruppen hvor 53 % opplevde dette. Videre ut i det perioperative forløpet hadde Ketamin-gruppen relativt lik hjerterefrekvens som ved baseline. Det ble sett en maks gjennomsnittlig økning i hjerterefrekvens med 10.69 slag/min som effekt av Ketamin i en studie av Liebe et al. (2017). Ut fra de resultatene som studiene viser kan det tyde på at hjerterefrekvens ikke er den største utfordringen for anestesisykepleiere med tanke på bruken av Ketamin under anestesi.

5.2 Varierende medikamentforbruk perioperativt

I 6 av 8 artikler tok de for seg forskjellen i Propofol-forbruk mellom intervensjonsgruppene og kontrollgruppene. I studien til Abdalla et al. (2015), Khafagy et al. (2012), Shukla & Kamath (2020) og Tusharbhai et al. (2022) viste resultatene ingen statistisk signifikant forskjell. Derimot viste

studien til Atashkhoyi et al. (2013) og Hemanth et al. (2021) en statistisk signifikant reduksjon i Propofol-forbruk hos gruppene som mottok Ketamin. Butterworth et al. (2018c, s. 177) skriver at selv små doser med Ketamin som et supplement i forbindelse med generell anestesi kan være med å bidra til redusert opioidforbruk både peri- og postoperativt. I tillegg virker Ketamin synergistisk med gassanestetika, men på en additiv måte med Propofol, benzodiazepiner og andre GABA-reseptor-medierte midler (Butterworth et al., 2018c, s. 180). Ved å virke additivt vil det være nærliggende å tro at man kan redusere på doseringen av Propofol ved å legge til Ketamin, selv om resultatene er sprikende. I en studie av Spreng (2011) blir det derimot beskrevet at pasientene som fikk S-Ketamin, angivelig også fikk noe høyere dose med Propofol, og at dette blir relatert til vanskelig evaluerbare BIS-verdier. Arikan et al. (2015) sammenlignet kombinasjonen av Propofol-Remifentanil og Propofol-Ketamin i forbindelse med en diagnostisk prosedyre i sedasjon. Til forskjell fra studien til Spreng (2011) viser resultatet en signifikant reduksjon i Propofol-forbruk hos de pasientene som også fikk Ketamin.

I tillegg til Propofol-forbruk tar artiklene til Khafagy et al. (2012) og Hemanth et al. (2021) for seg endringer i behovet for perioperativ Fentanyl. Resultatene i begge studiene viser en ikke-signifikant forskjell mellom pasientene som fikk Fentanyl i kombinasjon med Propofol, kontra de som fikk ketamin og Propofol. Hirota & Lambert (2011) skriver at selv ikke-analgetiske doser av Ketamin har en potenserende effekt på opioider og kan være en effektiv adjuvant til blant annet pasienter med kroniske smerter. I motsetning til Khafagy et al. (2012) og Hemanth et al. (2021), konkluderer studien til Gumelar et al. (2021) med at en kombinasjon av Ketamin og Fentanyl var mer effektiv som forebyggende analgesi enn Fentanyl alene. I tillegg ble den totale dosen med perioperativt Fentanyl redusert.

I forbindelse med Ketamin-anestesi har man sett at pasientene har tendens til høyere hemodynamiske vitalia enn ved anestesi med for eksempel Fentanyl. Som anestesisykepleiere er det vår oppgave å vurdere bevissthetsgrad og anestesydybde, noe som vurderes gjennom observasjon av pupillestørrelse og cilieaksjon, samt vurdering av blodtrykk og puls (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Når gjennomsnittlig MAP, systolisk- og diastolisk blodtrykk er høyere enn normalt, kan det være vanskelig å vurdere om anestesydybden er god nok. Dette kan føre til at det gis mer medikamenter enn nødvendig, som igjen kan ha innvirkning på emergence- og recovery time.

5.3 Den trøtte pasienten

I 6 av 8 artikler i vår systematiske litteraturstudie har i tillegg til hemodynamiske endringer og postoperative bivirkninger, tatt for seg "*Emergence time*", "*Recovery time*" eller begge deler (Abdalla et al., 2015; Atashkhoyi et al., 2013; Hemanth et al., 2021; Khafagy et al., 2012; Shukla & Kamath, 2020; Tusharbhay et al., 2022). Vi opplever at begrepene brukes litt om hverandre, men de fleste artiklene beskriver "*Emergence time*" som tiden det tar fra anestesi midlene skrus av til pasienten åpner øynene, og dette omtales som en passiv prosess (Cascella et al., 2018). *Recovery time* har vært definert som alt fra ekstubasjon til øyeåpning, og fra anestesi ble skrudd av til BIS nådde 80 (Abdalla et al., 2015; Khafagy et al., 2012). Da det ikke finnes noen gode oversettelser av disse ordene til norsk, velges det å bruke disse begrepene videre i oppgaven.

I 4 av 6 artikler viste det ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppene som fikk Ketamin og kontrollgruppene i forhold til verken *emergence time*, *recovery time* eller ekstubasjonstid (Atashkhoyi et al., 2013; Hemanth et al., 2021; Khafagy et al., 2012; Tusharbhay et al., 2022). Derimot i artiklene til Abdalla et al. (2015) og Shukla & Kamath (2020) viste resultatene en statistisk signifikant økt *emergence*- og *recovery time* i intervensjonsgruppene. Lignende resultater ble funnet i artikkel til Abitağaoğlu et al. (2021) hvor de undersøkte effekten av Ketamin på *emergence* agitasjon. I forbindelse med dette fant de ut at intervensjonsgruppen hadde lengre *emergence time* og responderte tregere på verbal stimuli. Ifølge Rosenbaum et al. (2022) må en kunne forvente forlenget *emergence*- og *recovery time* når Ketamin brukes i kombinasjon med sedativer, barbiturater eller opioider. Dette understøttes også av en studie utført av Spreng (2011), hvor resultatene viste en signifikant forlenget oppvåkningstid, i tillegg til at pasientene hadde lengre liggetid på postoperativ avdeling.

Selv om flere av artiklene i vår systematiske litteraturstudie viser en statistisk ikke-signifikant forskjell, betyr ikke dette at det ikke er av betydning i en klinisk hverdag. I studien til Atashkhoyi et al. (2013) viste resultatene ingen signifikans mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen, verken i forhold til *emergence time* eller liggetid på postoperativ avdeling, men når man ser på tallene er det faktisk noen minutter forskjell. Disse minuttene kan være avgjørende i en travel hverdag. Forsinket *emergence* og *recovery time* vil kunne føre til økt behov for ressurser på operasjonsstuene og under det postoperative forløpet, og dette er spesielt ugunstig på operasjoner med stor pasientgjennomgang, som for eksempel dagkirurgi (Spreng, 2011).

Forsinket recovery time og liggetid på postoperativ avdeling kan ha konsekvenser for pasienten, da dette kan føre til andre komplikasjoner. Det er viktig at pasientene kommer seg raskt opp av sengen etter en operasjon, da sengeleie er forbundet med økt risiko for blant annet trykksår, pneumonier, dyp venetrombose og urinveisinfeksjoner (Wu et al., 2018). Ketamin har derimot vist seg å ha gunstige effekter i forhold til postoperative smerter og opioidforbruk, noe som kan ha betydning for pasientens evne til å mobiliseres raskere (Brinck et al., 2018). Som anestesisykepleier er man ansvarlig for å tilpasse anestesen etter inngrepets art og pasientens helsetilstand, også med tanke på det postoperative forløpet (Anestesisykepleierne NSF, 2020).

5.4 Postoperative komplikasjoner kan unngås

Av de inkluderte artiklene som tok for seg postoperative bivirkninger, var det kun én artikkel som hadde signifikant funn hvor 46,6 % av pasientene i opplevde postoperativ kvalme og oppkast, og 33,3 % opplevde kognitive dysfunksjoner (Abdalla et al., 2015). I de resterende artiklene var det enten ikke nevnt eller ikke statistisk signifikante funn (Atashkhoyi et al., 2013; Fu et al., 2022; Hemanth et al., 2021; Khafagy et al., 2012; Parish et al., 2019; Shukla & Kamath.,2020; Tusharbhai et al., 2022). I en studie av Bell et al. (2006) konkluderes det med at en sub-anestetisk dose med Ketamin kan bidra til redusert forekomst av postoperativt oppkast og kvalme, og at bivirkningene er milde eller fraværende. Disse funnen understøttes av en stor systematisk litteraturstudie av Brinck et al. (2018), som tar for seg effekten av perioperativ intravenøs Ketamin mot akutte postoperative smerter hos voksne. Studien inkluderte 130 studier med totalt 8341 deltakere. Ketamin ble gitt til 4588 pasienter og 3753 var i kontrollgruppen. Resultatene fra de inkluderte studiene indikerte at bruk av Ketamin kan redusere risikoen for postoperativ kvalme, og at det ikke gir økt risiko for bivirkninger fra sentralnervesystemet; som hallusinasjoner, mareritt eller delirium.

Brinck et al. (2018) skriver at bivirkningene er doseavhengige og inkluderer kvalme og oppkast, samt psykotomimetiske effekter (Lian & Næss, 2021, s. 137). Bivirkningene kan ifølge Rosenbaum et al. (2022) minimeres ved å redusere medikamentdosen som blir brukt, i tillegg bør det brukes sammen med benzodiazepiner eller et barbiturat (Lian & Næss, 2021, s. 137; Rosenbaum et al., 2022). På bakgrunn av dette begynte vi å se om pasientene i de inkluderte artiklene hadde fått benzodiazepiner, enten som premedikasjon eller i forbindelse med anestesen, og hva slags

doseringer som hadde vært brukt i de forskjellige studiene. I studien til Atashkhoyi et al. (2013), Parish et al. (2019), Shukla & Kamath (2020) og Tusharbai et al. (2022) har pasientene fått henholdsvis 0,03, 0,04 og 0,05 mg/kg Midazolam, i tillegg har pasientene i de to sistnevnte også fått Alprazolam 0,25 mg tablett 2 timer før kirurgi. Pasientene i studiene til Hemanth et al. (2021) har kun fått Alprazolam 0,5 mg tablett. Til forskjell fra de overnevnte, har pasientene i de 3 siste studiene ikke fått noen form for benzodiazepiner (Abdalla et al., 2015; Fu et al., 2022; Khafagy et al., 2012). Av disse var det kun én studie som hadde signifikante postoperative bivirkninger (Abdalla et al., 2015). Om utfallet skyldes mangel på benzodiazepiner, eller om det skyldes doseringen som ble gitt, eller en kombinasjon av disse er umulig å si. Studier har vist at utfallet med tanke på psykotomimetiske effekter ikke har vært noe annerledes i studier hvor pasientene har fått benzodiazepiner som premedikasjon (Brinck et al., 2018), noe som også gjenspeiler funnene i våre artikler.

Av de 8 artiklene, fant vi 4 studier som gav både en bolusdose med Ketamin i forbindelse med innledning og fortsatte anestesen med en kontinuerlig infusjon (Abdalla et al., 2015; Hemanth et al., 2021; Khafagy et al., 2012; Tusharbai et al., 2022). Bolusene varierte mellom 0,4 mg/kg og 1 mg/kg og infusjonshastigheten varierte mellom 0,2 mg/kg/t og 1,5 mg/kg/t. De fire resterende studiene ga kun en bolusdose i forbindelse med innledning, hvor dosene varierte fra 0,5-1 mg/kg (Atashkhoyi et al., 2013; Fu et al., 2022; Parish et al., 2019; Shukla & Kamath, 2020). I motsetning til de andre studiene var Abdalla et al. (2015) den eneste studien hvor det ble gitt både bolusdose og kontinuerlig infusjon av Ketamin, men hvor pasientene ikke fikk benzodiazepiner. Det er derfor nærliggende å tro at årsaken til bivirkningene er for høy dosering av Ketamin over kort tid, og at dette gir utslag i uttalte bivirkninger som postoperativ kvalme og oppkast, samt hallusinasjoner. Forskning har vist at psykotomimetiske effekter er mer vanlige hos pasienter over 16 år, hos kvinner, ved kortere operative prosedyrer, og de som får store doser, spesielt når disse administreres raskt (Marland et al., 2013). I en case control studie av Bajwa et al. (2010) fikk pasientene også premedikasjon med Midazolam 0,08 mg/kg to minutter før innledning. Deretter fikk de kontinuerlig infusjon med Ketamin 2 mg/kg/t gjennom hele kirurgien. Heller ikke i denne studien var noen signifikant forskjell mellom ketamingruppen og kontrollgruppen i henhold til bivirkninger. Tilsvarende funn ble gjort i både studien til Hailu et al. (2021) og Aboeldahab et al. (2011). Resultatene her viste ingen statistisk signifikans mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i forhold til postoperativ kvalme og oppkast, og det ble ikke rapportert om

hallusinasjoner eller utilsiktet våkenhet. I motsetning til studien til Bajwa et al. (2010) fikk ingen av pasientene i disse studiene premedikasjon med benzodiazepiner. Til forskjell fra de andre studiene i vår systematiske litteraturstudie, ble anestesen i disse studiene vedlikeholdt på gass og er derfor ikke helt sammenlignbare.

Anestesi og kirurgi er en stor belastning i seg selv og kan utløse en stressrespons, noe som utgjør en risiko for pasienten (Reine, 2021, s. 272; Wilson et al., 2016). Postoperativ kvalme og oppkast, samt komplikasjoner knyttet til sirkulasjon og respirasjon er de vanligste bivirkningene. De siste årene har dette blitt redusert mye grunnet bedre anestesiteknikker og fordi det gis kvalmestillende medikamenter profylaktisk. Postoperativt delirium sees oftere hos barn og eldre, og hos sistnevnte er dette assosiert med alvorlige komplikasjoner (Reine, 2021, s. 273). Noe som kan føre til forlenget rekonvalesenstid og forlenget liggetiden på sykehus, som igjen kan føre til økte kostnader. Dette understøttes av en studie gjort av Hoogervorst-Schilp et al. (2015), hvor resultatene viste at pasienter som opplever utilsiktede hendelser eller bivirkninger, ligger gjennomsnittlig 5 dager lengre på sykehus og kostet ca 26000 kr (€2600) mer, sammenlignet med de som ikke opplever dette.

5.5 Mulighet for å redusere smerter

To av artiklene i vår systematiske litteraturstudie tok for seg forekomsten av lokal smerte i forbindelse med injeksjon av Propofol (Atashkhoyi et al., 2013; Fu et al., 2022). Smerter ved Propofol-injeksjon er et mindre problem som anestesisykepleiere møter nesten hver dag. Prevalensen av smerte ved Propofol-injeksjon er rapportert å være opptil 90 % dersom en vene på oversiden av hånden brukes, og forskjellige metoder har vært forsøkt brukt for å redusere denne smerten (Desousa, 2016; Wang et al., 2013). Studien til Atashkhoyi et al. (2013) viste at forekomsten var signifikant lavere i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen, hvor henholdsvis 13 % og 85 % rapporterte smerte. Dette understøttes av studien til Fu et al. (2022) hvor 29 % i Ketamin-gruppen og 67 % i placebogruppen opplevde injeksjonssmerter. I denne studien ble også Esketamin sammenlignet med Lidokain for samme formålet, og viste seg å være like godt eller bedre på å eliminere disse smertene. Tilsvarende funn ble gjort av Zhan et al. (2022) hvor de konkluderte med at Esketamin er effektivt når det gjelder å eliminere Propofol-injeksjons smerter. Wang et al. (2013) gjorde en studie på hvilke dose Ketamin som var best for eliminering av injeksjonssmerter, og konkluderte med at 0,3 mg/kg var mest effektivt. Lignende funn ble også gjort

i studien til Iwata et al. (2010) hvor de sammenlignet to forskjellige doseringer av Ketamin med en placebogruppe. Resultatene viste at en dose med Ketamin på 0,5mg/kg reduserte smerten, mens en dose på 1mg/kg eliminerte smerte totalt. Det å redusere denne smerten er gunstig for anestesisykepleiere for å kunne unngå at pasientene kjenner ubehag idet de sovner. I klinisk praksis informerer anestesisykepleiere ofte pasienter om Propofol-indusert smerter fordi mange pasienter blir engstelig av dette. Preoperativ engstelse skaper en sympatisk respons som i det perioperative forløpet kan føre til økt anestesiforbruk og forlenger liggetiden postoperativt (Wilson et al., 2016).

Studier har vist at Ketamin kan være et bra alternativ til pasienter der det forventes mye smerter, eller til pasienter med kronisk smerteproblematikk og pasienter med rusproblematikk (Vadivelu et al., 2014). I tillegg viser studier at postoperativt opioidforbruk kan reduseres når pasienter har fått Ketamin perioperativt og eller lavdose postoperativt som en del av en multimodal tilnærming til smertebehandling (Kurdi et al., 2014). Abdalla et al. (2015) sammenlignet postoperative smerter mellom en gruppe som fikk Ketamin og en gruppe som fikk Dexmedetomidin. Resultatene i denne studien viste at gruppene var sammenlignbare, og fant ingen signifikante forskjeller. I studien til Atashkhoyi et al. (2013) hadde derimot 100 % av pasientene i placebogruppen en VAS ≥ 4 når de ble levert på postoperative avdeling, mens kun 27 % i Intervensjonsgruppen med Ketamin hadde dette. I tillegg viste det seg at pasientene som fikk Ketamin var smertefri lengre og hadde lavere forbruk av smertestillende. Tilsvarende funn ble gjort av Khafagy et al. (2012) hvor de rapporterte at tiden det tok før første forespørsel om smertestillende var signifikant lengere, og det smertestillende forbruket de første 24 timene postoperativt var signifikant lavere i gruppe Ketamin sammenlignet med kontrollgruppen. En forsinket forespørsel etter smertestillende ble også rapportert i studien til Hemanth et al. (2021). De overnevnte funnene understøttes av en systematisk litteraturstudie av Brinck et al. (2018) hvor de tok for seg 130 studier, og 13 av disse rapporterte tiden det tok før første forespørsel om analgesi. Resultatet var en forsinket forespørsel på gjennomsnittlig 38 minutter. Lignende funn ble også gjort i en systematisk litteraturstudie av Bell et al. (2006), hvor de tok de for seg 37 artikler (n=2240) på perioperativ Ketamin mot postoperative smerter. I 27 av 37 artikler fant de at perioperativt Ketamin reduserer smerteintensitet, behovet for smertestillende, eller begge deler.

Ifølge Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (Anestesisykepleierne NSF, 2020) skal anestesisykepleiere kunne administrere postoperativ smertebehandling og iverksette tiltak før

overlevering til postoperativ avdeling. Ifølge et fokusgruppeintervju av Reine et al. (2019) viste funnene at det skapte en stressende situasjon, og en fare for at viktig informasjon uteble dersom pasientene var ustabile under overleveringen. Det er dermed viktig for anestesisykepleiere å kunne overlevere en stabil og smertefri pasient.

5.6 Styrker og svakheter ved studien

Gjennom arbeidet med denne systematiske litteraturstudien har vi tilegnet oss en rekke nye ferdigheter. Å skrive en mastergradsavhandling vil ifølge Hart (2005, s. 4–6) bidra til at man utvikler seg både som person og som profesjonell yrkesutøver. Styrker ved studien er at vi har jobbet systematisk, og fulgt de retningslinjene som er anbefalt i forbindelse med en systematisk litteraturstudie (Aveyard, 2019, s. 9-11). Søkestrategi og søkeord er utarbeidet i samarbeid med bibliotekar og gjennomgang av databasetreff og dataanalyse ble gjort av oss begge. I tillegg er kritisk vurdering gjort individuelt, for deretter å diskutere resultatene. Gjennom bruk av sjekklister har vi lært å vurdere og være kritiske til forskningslitteraturen, samt utviklet ferdigheter knyttet til diskusjon og analysing av resultater. Til tross for at forskningsetiske normer og regler er fulgt, vil det kunne forekomme mangler relatert til forfatterens begrensede kunnskap og erfaring i forbindelse med forskning. Faktorer som tid og ressurser kan også ha hatt innvirkning på hvor grundig prosessen har blitt gjennomført, noe som ifølge Aveyard (2019, s. 156) kan være en begrensning i oppgaven.

En svakhet i studien kan være at det i forbindelse med det systematiske litteratursøket i databasene ble det brukt filtre for språkbegrensning og årstall. Da det kan eksistere gode forskningsartikler på andre språk, skal man ifølge Lefebvre et al. (2019, s. 83-85) inkludere alle språk og heller få hjelp til oversettelse, slik at relevant datamateriale ikke går tapt. Da det finnes mye eldre forskning på Ketamin, er det mye som blir sortert ut ved å legge til års begrensning. Det kan være at forskningen om Ketamin ikke har forandret seg med årenes løp, og at forskning som ble gjort for 30 år siden kan være like gyldig i dag. Ifølge Støren (2013, s. 60) bør man helst inkludere forskning som er gjort de siste 5 årene, men pga. lite aktuelle forskningsartikler hadde vi inkludert forskning fra de siste 12 årene.

I forbindelse med litteratursøk er det viktig at forskerne gjennomfører omfattende søk i de mest relevante databasene, og i tillegg gjøre usystematiske søk. Dersom dette ikke gjøres er det en mulighet for at relevant forskning uteblir (Bettany-Saltikov & McSherry, 2016, s. 13). På grunn av at det først og fremst ble søkt med indekserte emneord i forbindelse med litteratursøket, kan dette være en begrensning. Keywords ble kun brukt til de søkeordene som ikke hadde egne emneord. Ifølge Nielsen et al. (2021, s. 67) kan det forekomme indekseringsfeil i databasene slik at relevante resultater går tapt dersom det ikke benyttes keywords i tillegg til indekserte emneord.

En svakhet med litteraturstudie som metode er at kvaliteten på litteraturstudien er avhengig av kvaliteten på materialet, og som enhver annen forskning kan en systematisk gjennomgang utføres dårlig (Bettany-Saltikov & McSherry, 2016, s. 13). Ifølge Aveyard (2019, s. 114) er fagfellevurdering tilstrekkelig for å garantere at en studie er av god kvalitet, men det ble tillegg tilbenyttet CASP-sjekklistene for å vurdere kvaliteten på artiklene. De fleste artiklene hadde en eller flere begrensninger, men vi valgte allikevel å bruke dem videre i studien. Videre sjekket vi om tidsskriftene var publisert i NSDs register. Da det var kun tre av åtte artikler som var registrert på Nivå-1 i NSD kan dette være en ytterligere svakhet ved oppgaven. Etter gjennomgang med sjekklister var det et nivå-1 tidsskrift som kvalitetsmessig kom dårligst ut. Dette var studien til Tusharbai et al. (2021), og var publisert i et tidsskrift som NSD ansees som nivå-1. Dette forteller oss er at selv om en studie er i et nivå-1-tidsskrift er det ingen garanti for at kvaliteten er bedre enn andre.

I denne studien hadde vi hovedfokus på den hemodynamiske påvirkningen ved bruk av Ketamin i forbindelse med TIVA, men også fordeler og ulemper ved Ketamin som bifunn. Dersom vi kun skulle inkludert kun hemodynamikk, ville 8 forskningsartikler ikke være tilstrekkelig datamateriale for å analysere. Mangel på datamateriale kan knyttes opp mot avgrensningen av studien, databasesøket, eller at det ikke eksisterer relevant forskning på temaet, men også at vi er nybegynnere innen forskningen (Aveyard, 2019, s. 162). Det ble valgt å inkludere bifunn fordi vi anser det som relevant for å vurdere om Ketamin-bruken i sin helhet kan brukes til relativt friske pasienter i forbindelse med TIVA.

En ytterligere svakhet i studien kan være at forskningsartiklene som er inkludert har ulike intervensjonsgrupper. Det er forskjellige sammenligninger mellom Ketamin og andre medikamenter

som Dexmedetomedin, Magnesium, Lidocain, Clonidin, Fentanyl og i tillegg placebo i form av NaCl. Higgins et al. (2019, s. 587–588) mener at det er fullt mulig å inkludere ulike intervensjonsgrupper i en studie, men at dette kan være krevende og at det lett kan oppstå feil under analysering av resultatene. De oppfordrer til en grundig vurdering av hvilke intervensjonsgrupper som skal inkluderes, men at det enkleste er å ha kun to intervensjonsgrupper.

En annen faktor som kan være av betydning for kvaliteten på oppgaven, er at de inkluderte forskningsartiklene kommer fra land som Iran, Egypt, Kina og India. Ifølge Development Assistance Committee (DAC) ansees disse landene som lav- og middelinntekstland (Organisation for Economic Co-operation and Development, 2022). I lav- og middelinntekstland er Ketamin ansett som et av de viktigste medikamentene, eller det eneste anestetikumet. Det er rimeligere enn andre anestesimidler og lett tilgjengelig (Dong et al., 2015; Kurdi et al., 2014; Taylor et al., 2016). For å gi en Ketamin-anestesi behøves ikke avansert utstyr, og i mange lav- og middelinntekstland får ikke-anestesipersonell opplæring i administrering av medikamentet (Joshi & Onajin-Obembe 2016; Taylor et al., 2016). I Kina har de lenge hatt problemer med ikke-medisinsk bruk av Ketamin. Misbruket førte til at de i 2014 ba om at Ketamin skulle ansees som et «schedule I drug», noe som ville innskrenke eller begrense bruken av medikamentet på internasjonalt nivå. Verdens helseorganisasjon (WHO) la ned veto i 2015 fordi mange lav- og middelinntekstland var avhengig av medikamentet, og dersom det ble vedtatt kunne det ført til en global krise (Dong et al., 2015; Joshi & Onajin-Obembe, 2016; Taylor et al., 2016). Ifølge Joshi & Onajin-Obembe (2016) er ikke alle land avhengig av Ketamin i samme grad som lav- og middelinntekstlandene, men kan ha behov for å benytte seg av medikamentet i krisesituasjoner eller i prehospital setting. På grunn av bivirkninger som agitasjon, hallusinasjoner og panikkanfall, er den kliniske bruken av Ketamin begrenset i velstående land (Dong et al., 2015). Da vi har alternative medikamenter for samme formål, er heller ikke behovet for forskning til stede i like stor grad. Noe som kan være årsaken til artiklenes opphav.

6 Konklusjon

Denne studien viste at å tilføre Ketamin i forbindelse med total intravenøs anestesi kan det gi en mer hemodynamisk stabil pasient, både i forbindelse med innledning av anestesi og i det perioperative forløpet. Studien viste at både bolusdoser og infusjon kan brukes, og gir tilnærmet samme effekt. I forbindelse med innledning sees et mer stabilt blodtrykk og MAP-verdi, og det antyder at Ketamin kan forebygge det drastiske blodtrykksfallet som man ofte ser etter innledning. Perioperativt kan Ketamin trolig gi en mer hemodynamisk stabil pasient med lite svingninger i blodtrykk og hjerterefrekvens fra preoperative verdier. Det sees lite endringer i hjerterefrekvens sammenlignet med andre medikamenter, men Ketamin gir tendens til noe økt frekvens, men ingen signifikant økning. Ut fra resultatene i vår studie ser det ut til at den største utfordringen i forhold til hemodynamikk er at Ketamin kan gi et økt blodtrykk fra preoperative verdier. Dette er derimot noe man må kunne forvente med tanke på Ketamins kardiostimulerende egenskaper. En ulempe i forbindelse med dette er at det kan være vanskelig å vurdere om økningen skyldes effekten av medikamentet, smertestimuli eller utilstrekkelig søvndybde.

En annen fordel med Ketamin er at den er effektiv på å eliminere Propofol-injeksjonssmerter, samt at det ser ut til å bidra til god smertelindring postoperativt. Pasientene som fikk Ketamin hadde mindre smerter, de var i tillegg smertefrie lengre og hadde et lavere forbruk av smertestillende medikamenter postoperativt. Det viste seg også at forekomsten av postoperative bivirkninger som kvalme og oppkast, ikke var noe økt i forhold til når det kun ble brukt Fentanyl. De psykotimimetiske effektene forbundet med Ketamin kan effektivt forebygges med benzodiazepiner.

En ulempe ved bruk av Ketamin var at pasientene hadde signifikant lengre emergence- og recovery time, og hadde noe lengre liggetid på postoperativ avdeling. Ut fra hva denne forskningen har vist egner det seg dårlig til dagkirurgiske pasienter og til operasjoner med stor pasientgjennomgang.

En anestesisykepleier utøver sykepleie på et avansert nivå, og har et stort ansvar overfor sine pasienter, kollegaer og seg selv å sikre høy kvalitet på tjenesten. Rollen som anestesisykepleier utøves både selvstendig og i samarbeid med andre profesjoner og beslutninger som tas gjøres ofte i samarbeid med anestesilege. Som kliniker forplikter man seg til å jobbe kunnskapsbasert, gjennom å skape eller anvende forskning. Studien vår har vist at Ketamin har mange fordeler og det foreligger ingen evidens som indikerer at bruken av Ketamin i forbindelse med total intravenøs anestesi utgjør noe dårligere alternativ for pasientene, enn de medikamentene vi allerede bruker i dag.

Dessverre behøves det mer forskning. I betraktning det lave antall studier som er gjort på dette området, anbefales det å utføre mer forskning. Det behøves mer forskning på Ketamin i forbindelse med samme type kirurgiske inngrep og hvilke Ketamin doseringer som egner seg til de ulike inngrepene med tanke på forlenget oppvåkningstid og liggetid postoperativt.

Referanseliste

- Abdalla, M. W., El Shal, S. M., El Sombaty, A. I., Abdalla, N. M., & Zeedan, R. B. (2015). Propofol dexmedetomidine versus propofol ketamine for anesthesia of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (A randomized comparative study). *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 31(2), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2014.12.008>
- Abitağaoğlu, S., Köksal, C., Alagöz, S., Karip, C. Ş., & Arı, D. E. (2021). Effect of ketamine on emergence agitation following septoplasty: A randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 71(4), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.027>
- Aboeldahab, H., Samir, R., Hosny, H., & Omar, A. (2011). Comparative study between propofol, ketamine and their combination (ketofol) as an induction agent. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 27(3), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2011.04.007>
- American Society of Anesthesiologists. (2020, desember 13). *ASA Physical Status Classification System. Approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014, and last amended December 13, 2020.* <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- Anestesisykepleierne NSF. (2020). *Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere.* <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>
- Arikan, M., Aslan, B., Arikan, O., But, A., & Horasanli, E. (2015). Comparison of propofol-remifentanil and propofol-ketamine combination for dilatation and currettage: A randomized double blind prospective trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(18), 3522–3527.
- Atashkhoyi, S., Negargar, S., & Hatami-Marandi, P. (2013). Effects of the addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia during diagnostic gynaecological laparoscopy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 170(1), 247–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.026>

- Aveyard, H. (2019). *Doing a literature review in health and social care: A practical guide* (4th ed.). Open University Press.
- Ayatollahi, V., Behdad, S., Kargar, S., & Yavari, T. (2012). Comparison of Effects of Ephedrine, Lidocaine and Ketamine with Placebo on Injection Pain, Hypotension and Bradycardia Due to Propofol Injection: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Acta Medica Iranica*, 50(9), 609–614.
- Bajwa, S. J. S., Bajwa, S. K., & Kaur, J. (2010). Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 4(2), 72–79. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.65132>
- Bell, R. F., Dahl, J. B., Moore, R. A., & Kalso, E. A. (2006). Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(1), i–37. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004603.pub2>
- Bettany-Saltikov, J., & McSherry, R. (2016). *How to do a Systematic Literature Review in Nursing: A step-by-step guide* (2nd ed.). Open University Press.
- Bjørndal, A., & Hofoss, D. (2004). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. utg.). Gyldendal akademisk.
- Bluhm, R. (2016). Evidence-based nursing and the generalizability of research results. I M. Lipscomb (Red.), *Exploring Evidence-based Practice* (s. 88–98). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315764559-7>
- Booth, A., Sutton, A., Clowes, M., & Martyn-St James, M. (2022). *Systematic approaches to a successful literature review* (3rd ed.). SAGE.
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Lundh, A., & Hróbjartsson, A. (2019). Considering bias and conflicts of interest among the included studies. 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* (2nd ed., s. 177–204). Wiley Blackwell.

- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 77–101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>
- Braun, V., & Clarke, V. (2022). *Thematic analysis: A practical guide*. SAGE.
- Brinck, E. C., Tiippana, E., Heesen, M., Bell, R. F., Straube, S., Moore, R. A., & Kontinen, V. (2018). Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12. Art.No.:CD012033*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012033.pub4>
- Bruun, A. M. G. (2021). Anestesisykepleierens identitet og kompetanse. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 21–34). Cappelen Damm Akademiske.
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2018a). Analgesic Agents. I J. F. Butterworth, D. C. Mackey, & J. D. Wasnick (Red.), *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* (6th ed., s. 187–197). McGraw Hill Education.
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2018b). Anesthesia for Patients with Cardiovascular Disease. I J. F. Butterworth, D. C. Mackey, & J. D. Wasnick (Red.), *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* (6th ed., s. 381–439). McGraw Hill Education.
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2018c). Intravenous Anesthetics. I J. F. Butterworth, D. C. Mackey, & J. D. Wasnick (Red.), *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* (6th ed., s. 171–185). McGraw Hill Education.
- Carrara, L., Nault, M., Morisson, L., Godin, N., Idrissi, M., Fortier, A., Guertin, M. C., Brulotte, V., Fortier, L.-P., Verdonck, O., & Richebe, P. (2021). The impact of bolus versus continuous infusion of intravenous ketamine on bispectral index variations and desflurane administration during major surgery: The KETABIS study. *European Journal of Anaesthesiology / EJA*, 38(11), 1168–1179. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001588>
- Casella, M., Bimonte, S., & Muzio, M. R. (2018). Towards a better understanding of anesthesia emergence mechanisms: Research and clinical implications. *World Journal of Methodology*, 8(2), 9–16. <https://doi.org/10.5662/wjm.v8.i2.9>

- Critical Appraisal Skills Programme. (2022). *CASP Randomised Controlled Trial Checklist* [Online]. <https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist/CASP-RCT-Checklist-PDF-Fillable-Form.pdf>
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6. utg.). Gyldendal akademisk.
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019, februar 10). *Generelle forskningsetiske retningslinjer*. Forskningsetikk. <https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>
- De Oliveira, G. S., Kendall, M. C., Marcus, R.-J., & McCarthy, R. J. (2016). The relationship between the Bispectral Index (BIS) and the Observer Alertness of Sedation Scale (OASS) scores during propofol sedation with and without ketamine: A randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(4), 495–501. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9745-0>
- Desousa, K. A. (2016). Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(6), 617–623. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.194845>
- Directory of Open Access Journals. (u.å.). *About DOAJ*. Hentet 6. november 2022, fra <https://doaj.org/about/>
- Direktoratet for høyere utdanning og kompetanse. (u.å.). *Om register for vitenskapelige publiseringskanaler*. Hentet 6. november 2022, fra <https://kanalregister.hkdir.no/publiseringskanaler/OmTellendeOpneTidsskrift>
- Dong, T. T., Mellin-Olsen, J., & Gelb, A. W. (2015). Ketamine: A growing global health-care need. *British Journal of Anaesthesia*, 115(4), 491–493. <https://doi.org/10.1093/bja/aev215>
- Ellingsen, S., & Mathisen, S. (2021). Obstretisk anestesi. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 381–395). Cappelen Damm Akademiske.
- Faraoni, D., Salengros, J.-C., Engelman, E., Ickx, B., & Barvais, L. (2009). Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol–remifentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 102(3), 336–339. <https://doi.org/10.1093/bja/aen403>

- Flynn, F. M. (2021). Å sikte mot «excellence». I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 26–28). Cappelen Damm Akademiske.
- Flynn, F. M., Valeberg, B. T., Bing-Jonsson, P. C., Lyberg, A. M., & Tønnessen, S. (2022). Experiences using an instrument for non-technical skills in nurse anaesthesia education: A focus group study. *BMC Medical Education*, 22(1), 243. <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03322-w>
- Forsberg, C., & Wengström, Y. (2015). *Att göra systematiska litteraturstudier: Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (4. utg.). Natur & kultur.
- Forskningsetikkloven. (2017). *Lov om organisering av forskningsetisk arbeid (LOV-2017-04-28-23)*. Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2017-04-28-23?q=forskningsetikk>
- Frölich, M. A. (2018). Obstetric Anesthesia. I J. F. Butterworth, D. C. Mackey, & J. D. Wasnick (Red.), *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* (6th ed., s. 861–896). McGraw Hill Education.
- Fu, D., Wang, D., Li, W., Han, Y., & Jia, J. (2022). Pretreatment with Low-Dose Esketamine for Reduction of Propofol Injection Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Research & Management*, 2022, 4289905, 7. <https://doi.org/10.1155/2022/4289905>
- Gales, D. A., & Maxwell, D. S. (2020). Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. *World Federation of Societies Anaesthesiologists*, 43–48.
- Garg, K., Grewal, G., Grewal, A., Singh, A., Mishra, A., Nar, A. S., & Bawa, A. (2013). Hemodynamic Responses with Different Dose of Ketamine and Propofol in Day Care Gynecological Surgeries. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(11), 2548–2550. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6860.3607>
- Goh, P. K., Chiu, C. L., Wang, C. Y., Chan, Y. K., & Loo, P. L. (2005). Randomized Double-blind Comparison of Ketamine-Propofol, Fentanyl-Propofol and Propofol-Saline on Haemodynamics and Laryngeal Mask Airway Insertion Conditions. *Anaesthesia and Intensive Care*, 33(2), 223–228. <https://doi.org/10.1177/0310057X0503300211>

- Goyal, R., Singh, M., & Sharma, J. (2012). Comparison of ketamine with fentanyl as co-induction in propofol anesthesia for short surgical procedures. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2(1), 17–20. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.94890>
- Gumelar, W., Hamzah, H., & Sumartono, C. (2021). The Effectiveness of Intraoperative Ketamine and Fentanyl as Preemptive Analgesia Assessed with qNOX Score. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*, 13(2), 67–77.
- Hailu, S., Getachew, H., Hailu, S., Abebe, T., Seifu, A., Regassa, T., Girma, T., Dastew, B., Zemedkun, A., Neme, D., Teshome, D., & Tadesse, M. (2021). Effectiveness of ketofol versus propofol induction on hemodynamic profiles in adult elective surgical patients: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Surgery Open*, 37, 9. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.100392>
- Hans, P., Dewandre, P.-Y., Brichant, J. F., & Bonhomme, V. (2005). Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 94(3), 336–340. <https://doi.org/10.1093/bja/aei047>
- Harding, K. (2013). Zotero. *Journal of the Canadian Health Libraries Association / Journal de l'Association Des Bibliothèques de La Santé Du Canada*, 34(1), Art. 1. <https://doi.org/10.5596/c13-003>
- Harper, L., Kalfa, N., Beckers, G. M. A., Kaefer, M., Nieuwhof-Leppink, A. J., Fossum, M., Herbst, K. W., Bagli, D., & Committee, T. E. R. (2020). The impact of COVID-19 on research. *Journal of Pediatric Urology*, 16(5), 715–716. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.07.002>
- Hart, C. (2005). *Doing your masters dissertation: Realizing your potential as a social scientist*. Sage.

- Haugen, A. S., & Leonardsen, A.-C. L. (2021). Pasientsikkerhet og anestesirelaterte komplikasjoner. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 65–87). Cappelen Damm Akademiske.
- Hazarika, A., & Gohain, B. B. (2020). Evaluation of the Efficacy of Intravenous Ketamine on Prevention of Hypotension During Spinal Anaesthesia in Patients with benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 7(3), C7–C12. <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2020.7.3.37>
- Helsebiblioteket. (2016, juni 3). *Sjekklistor*. Helsebiblioteket.no; Helsebiblioteket.no. <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>
- Helsedirektoratet. (2017). § 1. *Formålet med forskriften* [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 21. mars 2017, lest 01. november 2022). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjenesten/formal-og-virkeomrade/1-formalet-med-forskriften>
- Hemanth, N., Prasad, I. S. D., Samantaray, A., & Rao, M. H. (2021). A randomised Control Trial on the Effects of Fentanyl vs Subanaesthetic dose of Ketamine given along with Propofol on Anaesthetic Profile and Recovery Characteristics. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 15(2), UC22–UC26. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/44403.14509>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A. C., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Higgins, J. P. T., Eldridge, S., & Li, T. (2019). Including variants on randomized trials. 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* (2nd ed., s. 569–593). Wiley Blackwell.

- Hirota, K., & Lambert, D. G. (2011). Ketamine: New uses for an old drug? *British Journal of Anaesthesia*, *107*(2), 123–126. <https://doi.org/10.1093/bja/aer221>
- Hirsch, J., DePalma, G., Tsai, T. T., Sands, L. P., & Leung, J. M. (2015). Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery†‡. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *115*(3), 418–426. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu458>
- Hoogervorst-Schilp, J., Langelaan, M., Spreeuwenberg, P., de Bruijne, M. C., & Wagner, C. (2015). Excess length of stay and economic consequences of adverse events in Dutch hospital patients. *BMC Health Services Research*, *15*(1), 531. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1205-5>
- Høymork, S. C. (2010). Måling av narkosedybde. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0396>
- Iwata, M., Inoue, S., Kawaguchi, M., Kimura, T., Tojo, T., Taniguchi, S., & Furuya, H. (2010). Ketamine eliminates propofol pain but does not affect hemodynamics during induction with double-lumen tubes. *Journal of Anesthesia*, *24*(1), 31–37. <https://doi.org/10.1007/s00540-009-0833-5>
- Joshi, G. P., & Onajin-Obembe, B. (2016). The Role of Ketamine in Low- and Middle-Income Countries: What Would Happen if Ketamine Becomes a Scheduled Drug? *Anesthesia & Analgesia*, *122*(3), 908–910. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001104>
- Kawasaki, S., Kiyohara, C., Tokunaga, S., & Hoka, S. (2018). Prediction of hemodynamic fluctuations after induction of general anesthesia using propofol in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *BMC Anesthesiology*, *18*(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0633-2>
- Khafagy, H. F., Ebied, R. S., Osman, E. S., Ali, M. Z., & Samhan, Y. M. (2012). Perioperative effects of various anesthetic adjuvants with TIVA guided by bispectral index. *Korean Journal of Anesthesiology*, *63*(2), 113–119. <https://doi.org/10.4097/kjae.2012.63.2.113>

- Kirkebøen, K. A., Lindholm, E., & Ræder, J. (2010). Valg av anestesimetode og anestesimidler. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0370>
- Kronenberg, R. H. (2002). Ketamine as an analgesic: Parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 16(3), 27–35. https://doi.org/10.1080/j354v16n03_03
- Kunnskapsbasertpraksis.no. (2021a). *Kunnskapsbasert praksis*. Helsebiblioteket. (Sist oppdatert 17.09.2021). <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no>
- Kunnskapsbasertpraksis.no. (2021b). *Sjekklistor*. Helsebiblioteket (Sist oppdatert 17. september 2021). Hentet 06. februar 2022 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-41-sjekklistor>
- Kunnskapsdepartementet. (2021, oktober 3). *Etikk i forskningen*. Regjeringen.no. <https://www.regjeringen.no/no/tema/forskning/innsiktsartikler/etikk-i-forskningen/id2000710/>
- Kurdi, M. S., Theerth, K. A., & Deva, R. S. (2014). Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia: Essays and Researches*, 8(3), 283–290. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143110>
- Lasserson, T. J., Thomas, J., & Higgins, J. P. T. (2019). Starting a review. 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* (2nd ed., s. 3–12). Wiley Blackwell.
- Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M.-I., Noel-Storr, A., Rader, T., Shokraneh, F., Thomas, J., & Wieland, L. S. (2019). Searching for and selecting studies. 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* (2nd ed., s. 67–107). Wiley Blackwell.

- Li, T., Higgins, J. P. T., & Deeks, J. J. (2019). Collecting data. 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* (2nd ed., s. 109–141). Wiley Blackwell.
- Lian, S. I., & Næss, T. (2021). Farmakologi—Forståelse og klinisk utøvelse. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 121–165). Cappelen Damm Akademiske.
- Liebe, T., Li, S., Lord, A., Colic, L., Krause, A. L., Batra, A., Kretzschmar, M. A., Sweeney-Reed, C. M., Behnisch, G., Schott, B. H., & Walter, M. (2017). Factors Influencing the Cardiovascular Response to Subanesthetic Ketamine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *20*(11), 909–918.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx055>
- Lizano-Díez, I., Poteet, S., Burniol-Garcia, A., & Cerezales, M. (2022). The burden of perioperative hypertension/hypotension: A systematic review. *PLoS ONE*, *17*(2), e0263737.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263737>
- London, M. J. (2022). Hemodynamic management during anesthesia in adults. I G. P. Joshi, J. B. Mark, & N. A. Nussmeier (Red.), *UpToDate*. Hentet 02.11.2022, fra
<https://www.uptodate.com/contents/hemodynamic-management-during-anesthesia-in-adults>
- Marland, S., Ellerton, J., Andolfatto, G., Strapazzon, G., Thomassen, O., Brandner, B., Weatherall, A., & Paal, P. (2013). Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *19*(6), 381–389. <https://doi.org/10.1111/cns.12072>
- Mihaljević, S., Pavlović, M., Reiner, K., & Čačić, M. (2020). Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatria Danubina*, *32*(3–4), 325–333.
<https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325>
- Mofidi, M., Rouhi, R., Mahshidfar, B., Abbasi, S., Hafezimoghadam, P., Rezai, M., & Farsi, D. (2018). Propofol-Ketamine vs. Propofol-Fentanyl Combinations in Patients Undergoing Closed Reduction: A Randomized, Double-blind, Clinical Trial. *Advanced Journal of Emergency Medicine*, *2*(4), e44. <https://doi.org/10.22114/AJEM.v0i0.102>

- Monk, T. G., Bronsert, M. R., Henderson, W. G., Mangione, M. P., Sum-Ping, S. T. J., Bentt, D. R., Nguyen, J. D., Richman, J. S., Meguid, R. A., & Hammermeister, K. E. (2015). Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, *123*(2), 307–319.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000756>
- Nielsen, D. A., Hjørnholm, T. Q., & Jørgensen, P. S. (2021). *Oppgaveskriving og metode i helse- og sosialfag* (1. utgave.). Fagbokforlaget.
- Norsk anesthesiologiske forening. (2016). *Norsk standard for anestesi*.
https://www.nsf.no/sites/default/files/groups/subject_group/2019-12/norskstandardanestesi.pdf
- Norsk Legemiddelhåndbok. (2016a, januar 19). *L22.3.1.5 Esketamin* [Oppslagsverk]. Hentet 06.02.2022 fra:
https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.5/Legemidler_i_anestesiologien#Lk-22-anestesi-1338
- Norsk Legemiddelhåndbok. (2016b, desember 2). *L22.3.1.4 Ketamin* [Oppslagsverk]. Hentet 06.02.2022 fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>
- Norsk Legemiddelhåndbok. (2017, desember 20). *L22.3.1.3 Propofol* [Oppslagsverk]. Hentet 06.02.2022 fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.3/Propofol>
- Norsk senter for forskningsdata. (u.å.). *Vitenskapelige publiseringskanaler*. NSD. Hentet 6. november 2022, fra <https://nsd.no/publiseringskanaler>
- Nortvedt, M. W., Graverholt, B., Jamtvedt, G., & Gundersen, M. W. (2021). *Jobb kunnskapsbasert!: En arbeidsbok* (3. utg.). Cappelen Damm akademisk.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. (2022, januar 1). *DAC List of ODA Recipients: Effective for reporting on 2022 and 2023 flows*. OECD.org. Hentet 22.11.22 fra: <https://www.oecd.org/dac/financing-sustainable-development/development-finance-standards/DAC-List-of-ODA-Recipients-for-reporting-2022-23-flows.pdf>

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5:210.

<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

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., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Parish, M., Nikan, F., Shimia, M., Eslami, I., & Pourfathi, H. (2019). The Effect of Low-Dose Ketamine on Prevention of Hypotension Due to Positioning After Induction of General Anesthesia in Lumbar Disc Surgery. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 6(3), 388–392.

Polit, D., & Beck, C. (2020). *Nursing Research* (11 ed.). Wolters Kluwer Health.

<https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy2.usn.no/lib/ucsn-ebooks/detail.action?pq-origsite=primo&docID=6797142>

Pripp, A. H. (2018). Validitet. *Tidsskrift for Den norske legeforening*.

<https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0398>

Purssell, E., & McCrae, N. (2020). A Brief History of the Systematic Review. I *How to perform a systematic literature review: A guide for healthcare researchers, practitioners and students* (s. 5–17). Springer Cham. https://doi-org.ezproxy1.usn.no/10.1007/978-3-030-49672-2_2

Reine, E. (2021). Postoperativ anestesisykepleie. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 268–274). Cappelen Damm Akademiske.

Reine, E., Rustøen, T., Ræder, J., & Aase, K. (2019). Postoperative patient handovers—Variability in perceptions of quality: A qualitative focus group study. *Journal of Clinical Nursing*, 28(3–4), 663–676. <https://doi.org/10.1111/jocn.14662>

- Rosenbaum, S. B., Gupta, V., Patel, P., & Palacios, J. L. (2022). *Ketamine* [Internet]. (Updated 2022 Oct 10) In StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>
- Rosser, E., Neal, D., Reeve, J., Valentine, J., & Grey, R. (2016). Evidence-based practice as taught and experienced: Education, practice and context. I M. Lipscomb (Red.), *Exploring Evidence-based Practice* (s. 44–60). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315764559-4>
- Ruyter, K. W., Førde, R., & Solbakk, J. H. (2014). *Medisinsk og helsefaglig etikk* (3. utg.). Gyldendal Akademisk.
- Salah, D., & Alansary, A. M. (2019). Impact of Sub-Anesthetic Dose of Ketamine on Post Spinal Hypotension in Cesarean Delivery. *The Open Anesthesia Journal*, *13*(1), 86–92. <https://doi.org/10.2174/2589645801913010086>
- Shukla, K., & Kamath, S. S. (2020). Comparison of propofol ketamine versus propofol fentanyl as combination for total intravenous anesthesia on short gynecological procedures. *International Journal of Pharmaceutical Research*, *14*(4), 1591–1596. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP1.209>
- Sleigh, J. W. (2019). The Art of General Anesthesia: Juggling in a Multidimensional Space. *Anesthesiology*, *131*(6), 1199–1201. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002709>
- Slotfeldt-Ellingsen, D. (2020). *Forskningsetikk: Yrkesetikk ved forskningsvirksomhet*. Universitetsforlaget.
- Spreng, U. J. (2011). *Prevention of postoperative pain: A series of randomized clinical trials* [Doktorgradsavhandling, Universitetet i Oslo]. DUO Vitenarkiv. <https://www.duo.uio.no/handle/10852/27995>
- Støren, I. (2013). *Bare søk! : Praktisk veiledning i å gjennomføre litteraturstudie* (2. utg.). Cappelen Damm.
- Taylor, P., Nutt, D., Curran, V., Fortson, R., & Henderson, G. (2016). Ketamine—The real perspective. *The Lancet*, *387*(10025), 1271–1272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00681-4)

- Tusharbhair, D. M., Baliga, M., Kamath, S., & Mishra, A. (2022). Comparison of Propofol-Fentanyl Versus Propofol-Ketamine Combination as Total Intravenous Anesthesia in Maxillofacial Surgical Procedures – A Prospective Randomized Controlled Study. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 15(2), 935–944. <https://doi.org/10.13005/bpj/2428>
- Vadivelu, N., Mitra, S., Kaye, A. D., & Urman, R. D. (2014). Perioperative analgesia and challenges in the drug-addicted and drug-dependent patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 28(1), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.02.003>
- Valla, A. J., Fanghol, R., & Lian, S. I. (2021). Anestesi til barn. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 276–296). Cappelen Damm Akademiske.
- Wang, M., Wang, Q., Yu, Y. Y., & Wang, W. S. (2013). An effective dose of ketamine for eliminating pain during injection of propofol: A dose response study. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 32(9), e103–e106. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2013.06.013>
- Wesselink, E. M., Kappen, T. H., Torn, H. M., Slooter, A. J. C., & van Klei, W. A. (2018). Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: A systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 121(4), 706–721. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.036>
- Wilson, C. J., Mitchelson, A. J., Tzeng, T. H., El-Othmani, M. M., Saleh, J., Vasdev, S., LaMontagne, H. J., & Saleh, K. J. (2016). Caring for the surgically anxious patient: A review of the interventions and a guide to optimizing surgical outcomes. *The American Journal of Surgery*, 212(1), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.03.023>
- World Health Organization. (2021). *World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list, 2021* [Technical Document]. WHO. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
- World Medical Association. (2022, september 6). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. <https://www.wma.net/policies->

post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/

Wu, X., Li, Z., Cao, J., Jiao, J., Wang, Y., Liu, G., Liu, Y., Li, F., Song, B., Jin, J., Liu, Y., Wen, X., Cheng, S., & Wan, X. (2018). The association between major complications of immobility during hospitalization and quality of life among bedridden patients: A 3 month prospective multi-center study. *PLoS ONE*, *13*(10), e0205729.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205729>

Zhan, Y., Liang, S., Yang, Z., Luo, Q., Li, S., Li, J., Liang, Z., & Li, Y. (2022). Efficacy and safety of subanesthetic doses of esketamine combined with propofol in painless gastrointestinal endoscopy: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *BMC Gastroenterology*, *22*:391. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02467-8>

Zhou, Y., Liu, L., Fan, F., & Hong-Yun, Y. (2021). Relation between elevated first SBP from baseline (delta SBP) and postoperative outcome. *Journal of Hypertension*, *39*(10), 1982–1990. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002872>

Oversikt over tabeller og figurer

Tabell 1: PICO-skjema

Tabell 2: Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabell 3: Søkelogg i EMBASE

Tabell 4: Sjekkliste for randomiserte kontrollerte studier

Tabell 5: Litteraturmatrise

Tabell 6: Oversikt over tematikk som er felles for studiene

Figur 1: Trinnene i kunnskapsbasert praksis

Figur 2: PRISMA-flytdiagram

Figur 3: Temautviklingsmodell

Vedlegg 1: Søkelogg for de resterende databasene

PubMed		
Søkenummer	Søkeord	Søketreff
#1	Ketamine	23145
#2	Esketamine	586
#3	General anesthesia	119956
#4	Total intravenous anesthesia	36126
#5	TIVA	1161
#6	Hemodynamics	808789
#7	Mean arterial pressure	160545
#8	#1 OR #2	23145
#9	#4 OR #5	7243
#10	#3 OR #9	142804
#11	#6 OR #7	860234
#12	#8 AND #10 AND #11	1376
#13	#12 Filters: From 2010-2022 Danish, English, Norwegian, Swedish Humans	142

CINAHL (EBSCO)		
Søkenummer	Søkeord	Søketreff
S1	(MH "Ketamine")	3981
S2	"esketamine"	200
S3	(MH "Anesthesia, General+")	14518
S4	(MH "Anesthesia, Intrevanous")	2252
S5	"TIVA"	250
S6	(MH "Hemodynamics+")	132492
S7	(MH "Arterial Pressure+")	4893
S8	S1 OR S2	4067
S9	S4 OR S5	2391
S10	S3 OR S9	16354
S11	S6 OR S7	132492
S12	S8 AND S10 AND S11	67
S13	S12 Limits: 2010-2022 English, Danish, Swedish, Norwegian	13

MEDLINE (EBSCO)		
Søkenummer	Søkeord	Søketreff
S1	(MH "Ketamine")	14228
S2	"Esketamine"	507
S3	(MH "Anesthesia, General+")	61120
S4	(MH "Anesthesia, Intravenous")	11241
S5	"TIVA"	1152
S6	(MH "Hemodynamics+")	718530
S7	(MH "Arterial pressure")	6645
S8	S1 OR S2	14400
S9	S4 OR S5	11813
S10	S3 OR S9	70229
S11	S6 OR S7	718530
S12	S8 AND S10 AND S11	617
S13	S12 Limits: 2010-2022 English, Swedish, Norwegian, Danish Humans	22

Cochrane Trials (CENTRAL)		
Søkenummer	Søkeord	Søketreff
#1	MESH descriptor:[Ketamine] explode all trees	2498
#2	("Esketamine")ti,ab,kw	488
#3	MESH descriptor:[Anesthesia, General] explode all trees	7001
#4	MESH descriptor: [Anesthesia, Intravenous] explode all trees	1955
#5	("TIVA")ti,ab,kw	1009
#6	MESH descriptor:[Hemodynamics] explode all trees	53982
#7	MESH descriptor [Arterial Pressure] explode all trees	479
#8	#1 OR #2	2892
#9	#4 OR #5	2751
#10	#3 OR #9	9114
#11	#6 OR #7	53982
#12	#8 AND #10 AND #11	80
#13	#12 Limits: 2010-2022	14

Vedlegg 2: Eksempel på gjennomføring av CASP-RCT-sjekkliste



CASP Randomised Controlled Trial Standard Checklist:

11 questions to help you make sense of a randomised controlled trial (RCT)

Main issues for consideration: Several aspects need to be considered when appraising a randomised controlled trial:

- ▶ Is the basic study design valid for a randomised controlled trial? (Section A)
- ▶ Was the study methodologically sound? (Section B)
- ▶ What are the results? (Section C)
- ▶ Will the results help locally? (Section D)

The 11 questions in the checklist are designed to help you think about these aspects systematically.

How to use this appraisal tool: The first three questions (Section A) are screening questions about the validity of the basic study design and can be answered quickly. If, in light of your responses to Section A, you think the study design is valid, continue to Section B to assess whether the study was methodologically sound and if it is worth continuing with the appraisal by answering the remaining questions in Sections C and D.

Record 'Yes', 'No' or 'Can't tell' in response to the questions. Prompts below all but one of the questions highlight the issues it is important to consider. Record the reasons for your answers in the space provided. As CASP checklists were designed to be used as educational/teaching tools in a workshop setting, we do not recommend using a scoring system.

About CASP Checklists: The CASP RCT checklist was originally based on JAMA Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ), and piloted with healthcare practitioners. This version has been updated taking into account the CONSORT 2010 guideline (<http://www.consort-statement.org/consort-2010>, accessed 16 September 2020).

Citation: CASP recommends using the Harvard style, i.e. *Critical Appraisal Skills Programme (2020). CASP (insert name of checklist i.e. Randomised Controlled Trial) Checklist. [online] Available at: insert URL. Accessed: insert date accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial- Share A like. To view a copy of this licence, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Study and citation:

Section A: Is the basic study design valid for a randomised controlled trial?			
<p>1. Did the study address a clearly focused research question? <i>CONSIDER:</i> Was the study designed to assess the outcomes of an intervention? Is the research question 'focused' in terms of:</p> <ul style="list-style-type: none"> Population studied Intervention given Comparator chosen Outcomes measured? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>	<p>The aim of this trial was to evaluate the hemodynamic effects of the addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia in diagnostic gynaecological laparoscopy.</p> <p>60 healthy women, ASA I-II, age 20-40 years. The study was designed to assess the outcomes of an intervention.</p>	
<p>2. Was the assignment of participants to interventions randomised? <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> How was randomisation carried out? Was the method appropriate? Was randomisation sufficient to eliminate systematic bias? Was the allocation sequence concealed from investigators and participants? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>	<p>The patients were randomized into two equal groups using a computer-generated programme. Patients in the study group (n = 30) were anaesthetized with ketamine 0.5 mg/kg and propofol 1-2.5 mg/kg, and patients in the placebo group (n = 30) were anaesthetized with normal saline and propofol.</p> <p>The surgeons, second anaesthesiologist and patients were blinded to the study. All study-related measurements were taken by the same anaesthesiologist who was not aware of the treatment allocation of the patients.</p>	
<p>3. Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion? <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Were losses to follow-up and exclusions after randomisation accounted for? Were participants analysed in the study groups to which they were randomised (intention-to-treat analysis)? Was the study stopped early? If so, what was the reason? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>	<p>All participants was accounted for.</p>	
Section B: Was the study methodologically sound?			
<p>4.</p> <ul style="list-style-type: none"> Were the participants 'blind' to intervention they were given? Were the investigators 'blind' to the intervention they were giving to participants? Were the people assessing/analysing outcome/s 'blinded'? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>		
<p>5. Were the study groups similar at the start of the randomised controlled trial? <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Were the baseline characteristics of each study group (e.g. age, sex, socio-economic group) clearly set out? Were there any differences between the study groups that could affect the outcome/s? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>	<p>Both groups had no statistical significant differences in demographic data regarding gender, age, height, weight, ASA classification or duration of surgery/anaesthesia duration.</p>	

<p>6. Apart from the experimental intervention, did each study group receive the same level of care (that is, were they treated equally)?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Was there a clearly defined study protocol? If any additional interventions were given (e.g. tests or treatments), were they similar between the study groups? Were the follow-up intervals the same for each study group? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p> <p>Apart from the medications who ere given - The anaesthetic protocol was the same in the intervention group and the placebo group.</p> <p>The follow-up intervals was the same for both groups.</p>
--	--

Section C: What are the results?

<p>7. Were the effects of intervention reported comprehensively?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Was a power calculation undertaken? What outcomes were measured, and were they clearly specified? How were the results expressed? For binary outcomes, were relative and absolute effects reported? Were the results reported for each outcome in each study group at each follow-up interval? Was there any missing or incomplete data? Was there differential drop-out between the study groups that could affect the results? Were potential sources of bias identified? Which statistical tests were used? Were p values reported? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p> <p>The sample size was based on a power calculation which showed that 60 patients (30 patients in each group) were required to achieve 90% power to detect the rescue dose of propofol (1.0 mg/ kg) intra-operatively between patients treated with ketamine/ propofol or placebo/propofol with a of 0.05.</p> <p>Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Student's t-test was used to analyze group differences in patient demographics, and duration of surgery and anaesthesia. Chi-squared analysis and Fisher's exact test, when appropriate, were used to compare the incidence of variables. A p-value <0.05 was considered to indicate significance. All data are presented as mean standard deviation or n (%).</p>
<p>8. Was the precision of the estimate of the intervention or treatment effect reported?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Were confidence intervals (CIs) reported? 	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>9. Do the benefits of the experimental intervention outweigh the harms and costs?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> What was the size of the intervention or treatment effect? Were harms or unintended effects reported for each study group? Was a cost-effectiveness analysis undertaken? (Cost-effectiveness analysis allows a comparison to be made between different interventions used in the care of the same condition or problem.) 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p> <p>The incidence of local pain during propofol injection was significantly lower in the study group compared with the placebo group (13% vs 87 %; p < 0.0001).</p> <p>During induction of anaesthesia, 16 (53 %) patients in the placebo group and 3 (10%) patients in the study group experienced a decrease in heart rate (p < 0.0001).</p> <p>Mean arterial blood pressure decreased by 7 % in the study group and 37 % in the placebo group (p < 0.001).</p> <p>The mean total dose of propofol was significantly lower in the study group (p < 0.001).</p> <p>The study also shows postoperative variables in the two groups. All patients in the placebo group and 27 % of patients in the study group reported a pain score >= 4 in the PACU (p < 0.001). Time to first request for analgesia was significantly different between the two groups (17.0 ± 8.5 min vs 185.0 ± 28 min; p < 0.0001). The incidence of nausea was not significantly different between the two groups. Hallucination was not reported by any patients in either of the groups.</p> <p>The distribution and incidence of adverse events in each group are reported.</p> <p>No cost-effectiveness analysis were done.</p>

Section D: Will the results help locally?

<p>10. Can the results be applied to your local population/in your context?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Are the study participants similar to the people in your care? • Would any differences between your population and the study participants alter the outcomes reported in the study? • Are the outcomes important to your population? • Are there any outcomes you would have wanted information on that have not been studied or reported? • Are there any limitations of the study that would affect your decision? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p> <p>The study participants are similar to the patients in our care, and I do not think there are any differences between the study participants and our population that would alter the outcomes of the study.</p> <p>Yes - the outcomes are important to our population.</p> <p>No - this study tells me the things that I wanted information about.</p>
<p>11. Would the experimental intervention provide greater value to the people in your care than any of the existing interventions?</p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • What resources are needed to introduce this intervention taking into account time, finances, and skills development or training needs? • Are you able to disinvest resources in one or more existing interventions in order to be able to re-invest in the new intervention? 	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p> <p>This does not require more resources or time. The drugs are already something we use in practice, just not in these combinations, so it will require some training and possibly a new procedure.</p> <p>Low-dose ketamine is easy and convenient to be implemented.</p>

APPRAISAL SUMMARY: Record key points from your critical appraisal in this box. What is your conclusion about the paper? Would you use it to change your practice or to recommend changes to care/interventions used by your organisation? Could you judiciously implement this intervention without delay?

