

Melatonin mod kirurgisk stress

Læge Bülent Küçükakin, læge Ismail Gögenur & professor Jacob Rosenberg

Gentofte Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

Den postoperative periode efter både minimalt invasiv kirurgi og chirurgia major er forbundet med et klassisk metabolisk-endokrint og inflammatorisk stressrespons. Dette kirurgiske stressrespons opfattes at medføre et øget oxidativt stress, som er karakteriseret ved, at mængden af toksiske frie radikaler overstiger mængden af antioxidanter. Det oxidative stressniveau er afhængigt af det kirurgiske traume, og i kliniske forsøg har man påvist en sammenhæng mellem størrelsen af det oxidative stress og forekomsten af postoperativ myokardieskæmi samt organskade sekundært til sepsis [1]. Derfor er oxidativt stress i forskellige interventionsstudier søgt modificeret [2]. I denne sammenhæng er hormonet melatonins antioxidative effekt undersøgt. Melatonin har vist sig at være en potent antioxidant, der er sammenlignelig med og i nogle tilfælde bedre end de »klassiske« antioxidanter som f.eks. C-vitamin, E-vitamin, glutation, β-karotener osv. [2]. Selv om der er mange dyreeksperimentelle studier, der har bekræftet denne effekt, foreligger der kun få humane studier, hvor melatonins antioxidante effekt er søgt belyst [3-6]. Resultaterne af disse studier bekræfter dog, at melatonin i et miljø af betydelig oxidativt stress reducerer oxidative stressmarkører, men også har en klinisk effekt med reduceret morbiditet og formentlig også mortalitet [3-6]. Der foreligger endnu ingen studier med voksne, hvor melatonin er anvendt til at reducere oxidativt stress efter kirurgi. De mange dyreeksperimentelle og få humane studier indikerer dog, at melatonin er et interessant stof at undersøge i denne sammenhæng. I denne statusartikel vil vi søger at beskrive melatonins effekt som antioxidant og potentielle implikationer af dette efter kirurgi.

Oxidativ stress

Ilt danner grundlag for al metabolisme og energiproduktion. Mindre end 5% af ilt vil dog alligevel undvige denne og i

Faktaboks

Kirurgi er forbundet med forekomsten af oxidativt stress, som komplicerer det postoperative forløb

Oxidativt stress kan moduleres

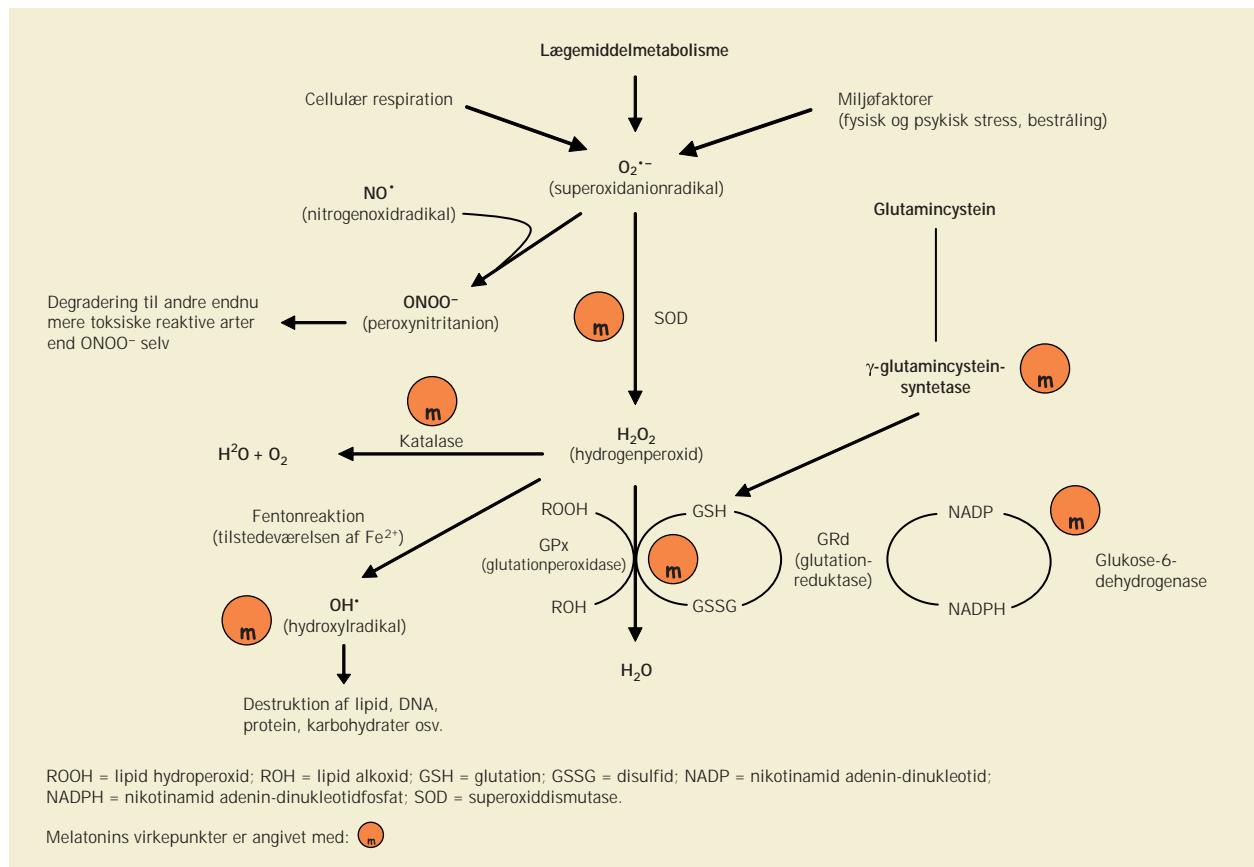
Melatonin er en potent antioxidant

stedet omdannes til biprodukter kaldet frie radikaler, som er toksiske for essentielle cellulære makromolekyler heriblandt lipider, proteiner og DNA. Tilstanden med fri radikal-dannelse kaldes oxidativt stress og den medfølgende skade for oxidativ skade. Skaden opstår som følge af, at de antioxidative mekanismer ikke kan overvinde dannelsen af frie radikaler. Oxidativt stress er derfor betegnelsen for en tilstand, hvor mængden af frie radikaler overstiger aktiviteten af antioxidanter. Oxidativt stress kan reduceres ved hjælp af eksogent tilførte antioxidanter. Gennem de seneste 15 år har der været opmærksomhed på melatonin som et potent antioxidant stof. Hormonet melatonin dannes overvejende i corpus pineale. Stoffet blev kendt første gang i 1958 og fik navnet *mela-tonin*, da det er et derivat til sero-*tonin*, og da det får *mela-nin*-kornene til at samle sig omkring cellekernen i melanocyterne i epidermis. Af de kliniske effekter af stoffet er den døgnrytmeregulerende egenskab af melatonin mest undersøgt. Ud over dette er melatonin som nævnt en potent antioxidant, har antihypertensiv virkning [7] og kræfthæmmende effekt [8]. Melatonins virke sker overvejende via stimulation af G-protein-koblede melatoninreceptorer, MT₁ og MT₂, som bl.a. findes i retina, nucleus suprachiasmaticus, pars tuberalis, i cerebrale såvel som i perifere arterier, nyrer, pancreas, testikler og immunceller. MT₁-melatonin-receptoren medierer effekter på arteriel tonus og celleproliferation i kræftceller og påvirker reproduktive og metaboliske funktioner. Aktivering af MT₂-melatonin-receptoren medfører faseskift i døgnrytmer reguleret fra nucleus suprachiasmaticus og forstærker bl.a. immunresponset.

Melatonin menes at have en antioxidativ effekt, der kan ligestilles med klassiske antioxidanter såsom C-vitamin, E-vitamin, glutation og β-karotener, og i enkelte studier er det vist at være mere effektivt end disse. Melatonins lipofilitet medfører en bredere vævpenetrations også over placenta og blod-hjerne-barrieren. Et andet karakteristikum er, at melatonin både fungerer som en direkte og indirekte antioxidant. Den direkte effekt, som ikke er receptorafhængig, skyldes, at melatonin neutraliserer skadelige frie ilttradikaler som hydroxyl-radikal og hydrogenperoxid (Figur 1). Den indirekte effekt, som er receptorafhængig, sker ved at fremme stimuleringen af genekspressionen for forskellige antioxidative enzymer og ved at fremme aktiviteten af de antioxidativt aktive enzymer som superoxiddismutase, glutationperoxidase, glutationreduktase og katalase (Figur 1) [2]. Biprodukter til melatonin synes også at være effektive til at modvirke oxidativt stress, noget, som de fleste antioxidanter ikke kan [2].

Oxidativt stress og kirurgiske indgreb

Minimalt invasiv kirurgi såvel som major kirurgi er forbundet



Figur 1. Oversigt over melatonins virkepunkter ved oxidativt stress. Melatonin opretholder glutationniveauet højt ved stimulering af enzymerne glutationperoxidase, glutationreduktase og glukose-6-dehydrogenase. Et højt niveau af glutation sikrer en kontinuerlig fjernelse af hydrogenperoxid. Ved melatonins stimulering af dannelsen af det hastighedsbestemende enzym γ -glutamylcystein-syntetase sikres tilstedevarelsen af glutation. Enzymerne katalase og superoxiddismutase stimuleres også af melatonin. Melatonin vil direkte omdanne det meget toksiske hydroxylradikal til cyklisk 3-hydroxymelatonin.

med oxidativt stress [3, 9]. Af disse studier fremgår det, at størrelsen af det kirurgiske indgreb spiller en væsentlig rolle for graden af det oxidative stress. Den kliniske betydning af det oxidative stress er ikke tilstrækkeligt belyst i litteraturen, men der er studier, der peger på, at kirurgisk oxidative stress blandt andet er korreleret til per- og postoperativ myokardieiskæmi. I humane studier er det vist, at fri radikal-dannelse under og efter kirurgiske indgreb er associeret til reduceret antioxidant-niveau i plasma. Behandling med antioxidanter – enten ved behandling med en enkelt potent antioxidant eller ved indgift af flere antioxidanter samtidigt – har medført reduceret morbiditet og muligvis også reduceret mortalitet i forskellige kliniske situationer med stress [3-6].

Melatonin og oxidativt stress – dyreexperimentelle studier

Ved oxidativt stress påført rotter, der mangler corpus pineale og dermed har et lavere endogent melatoninniveau, er den oxidative skade større end hos rotter, der har en fungerende corpus pineale. Okkludering af en koronararterie med efterfølgende reperfusionsøs hos rotter uden corpus pineale giver

også større risiko for arytmier og død [2]. Resultaterne tyder på, at den endogene fysiologiske melatoninkoncentration spiller en væsentlig rolle for bekæmpelse af akut oxidative stress. Eksogent tilført melatonin i suprafysiologiske farmakologiske doser giver yderligere effekt, hvilket bl.a. er vist i et studie af Lee *et al*, som i farmakologiske doser behandlede rotter med melatonin som bolusinjektion forud for venstresidig koronararteriekokklusion [10]. I dette og lignende studier reducerede melatonin arytmidannelsen og mortaliteten signifikant. Stofets virkning blev tilskrevet den antioxidante effekt og evnen til at reducere neutrofil infiltration til iskæmisk/reperfunderet væv [10]. Melatonins antioxidative effekt er ydermere påvist ved oxidative stress i lever, nyrer, hjerte, lunger, diaphragma og hjernevæv. Hvorvidt melatonin har en lignede effekt hos mennesker er ikke klarlagt.

Melatonin og oxidativt stress – humane studier

Oxidativt stress øges med alderen i takt med aldersbetinget faldende antioxidantaktivitet. Oxidativt stress er en central komponent i en lang række både akutte og kroniske medicinske sygdomme såsom kardiovaskulære lidelser hos patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med diabetes, neurodegenerative tilstande, akut respiratorisk *distress-syndrom* samt gastroenterologiske og nefrologiske sygdomme. Lav sekretion af melatonin om natten er associeret med iskæmisk hjertesygdom. Manglende sekretion af melatonin hos bestemte faggrupper, hvor natarbejde forekommer hyppigt, menes at øge risikoen for bryst- og coloncancer. Formentlig skyldes dette manglende antioxidantbeskyttelse af hormonet om natten, da udsættelse for lys om natten supprimerer melatoninindannelsen. Ved kirurgisk stress ses der som nævnt et øget akut oxidativt stressrespons. Det øgede postoperative stress menes at korrelere med forekomsten af myokardieiskæmi, lungeødem og sepsis. Hvis farmakologiske doser af melatonin kan påvises at have en effekt hos voksne, kan det tænkes, at melatonin i tilslutning til kirurgiske såvel som ikkekirurgiske tilstande kan reducere organskade ved iskæmiske tilstande og sepsis.

I litteraturen er der få humane studier, hvor man har forsøgt at modificere det oxidative stress ved behandling med melatonin. Nyfødte, der gennemgik operative indgreb for kongenitale gastrointestinale malformationer [3], blev således behandlet med melatonin. Denne behandlingsform medførte en signifikant bedring i inflammatoriske og oxidative stress-markører med klinisk bedring som resultat [3]. I andre studier har man påvist, at der hos nyfødte med sepsis, asfyksi og respiratorisk *distress-syndrom* findes en lignende positiv effekt af stoffet på oxidative og inflammatoriske mediatorer med forbedret overlevelse som resultat [4-6].

Konklusion

Oxidativt stress, der resulterer i organskade i varierende grad, øges i takt med størrelsen af det kirurgiske indgreb. I humane studier er postoperativt oxidative stress vist at korrelere med postoperativ myokardieiskæmi og sepsis. Grundet melatonins potente antioxidante effekt er stoffet anvendt i dyreeksperimentelle studier til at reducere oxidative stress. I disse studier har melatonin ikke alene reduceret morbiditeten, men også mortaliteten. Ligeledes er stoffets antioxidante betydning søgt belyst i få humane studier (på nyfødte). Der er til dato ikke foretaget undersøgelser med voksne med henblik på reduktion af oxidative stressrespons vha. melatoninbehandling. Det er heller aldrig tidligere vist, hvorvidt behandling med melatonin kan medføre en reduktion i forekomsten af peri- og postoperativ myokardieiskæmi. En mulig effekt af melatonin ved akut oxidative stress som f.eks. efter kirurgisk traume synes derfor at være nærliggende at undersøge.

Korrespondance: *Bülent Küçükakin*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup.
E-mail: bulkuc01@gentoftehosp.khambt.dk

Antaget: 10. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. Lancet 2005;366:2118-21.

2. Reiter RJ, Tan DX, Gitto E et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. Pol J Pharmacol 2004;56: 159-70.
3. Gitto E, Romeo C, Reiter RJ et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. J Pediatr Surg 2004;39:184-9.
4. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro S et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. Am J Perinatol 2004;21:209-16.
5. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. Pediatr Res 2001;50:756-60.
6. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. J Pineal Res 2001;31:343-9.
7. Scheer FA, van Montfrans GA, van Someren EJ et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. Hypertension 2004;43:192-7.
8. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. J Pineal Res 2004;37:213-4.
9. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF et al. Melatonin secretion after surgery. Lancet 2000;356:1244-5.
10. Lee YM, Chen HR, Hsiao G et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. J Pineal Res 2002;33:72-80.

Lægemiddelstyrelsen**Tilskud til lægemidler**

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 12. marts 2007 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(C-09-DA-03) Diovan Comp filmovertrukne tabletter*, Singad Pharma ApS
(J-01-XC-01) Fucidin filmovertrukne tabletter*, Abacus Medicine ApS
(J-01-XC-01) Fucidine filmovertrukne tabletter*, Abacus Medicine ApS
(A-02-BC-05) Inexium enterotabletter*, 2care4 ApS
(C-09-DA-04) Karvezide tabletter*, Bristol-Myers Squibb
(M-01-AX-01) Relifex filmovertrukne tabletter*, 2care4 ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme,

(C-10-AA-03) Pravastatin »Copyfarm« tabletter, Copyfarm A/S

gruppe klausuleret til bestemte sygdomme:
Sekundærprofilaktisk behandling af iskæmisk hjertesygdom, TCI, iskæmisk cerebralt insult eller perifer arteriel insufficiens. Yderligere omfattes patienter med diabetes mellitus uanset evt. tilstedeværelse af ovenstående sygdomme. I alle tilfælde gælder det, at total-kolesterol skal være (eller må forventes at være efter sufficient kostvejledning) > 3,5 mmol/l. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 12. marts 2007.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.