



Antibiotikafria behandlingsalternativ för endometrit hos ston

Astrid Gréus Cohlin

Självständigt arbete • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2025



Antibiotikafria behandlingsalternativ för endometrit hos ston

Non-antibiotic treatment alternatives for endometritis in mares

Astrid Gréus Cohlin

Handledare:	Olga Sajecka, SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare:	Jane Morrell, SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator:	Gunnar Carlsson, Institutionen för husdjurens biovetenskaper

Omfattning:	15 hp
Nivå och fördjupning:	Grundnivå, G2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX0862
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2025
Nyckelord:	Endometrit, häst, behandling, antibiotika, antibiotikaresistens

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Endometrit är en vanlig orsak till infertilitet hos ston och ett återkommande problem inom hästens reproduktionsmedicin. En fysiologiskt normal inflammationsprocess initieras i stoets livmoder efter betäckning i syfte att rensa ut eventuella kontaminanter från livmodern. Hos vissa ston läker inte inflammationen av sig själv tillräckligt snabbt för att miljön i livmodern ska möjliggöra implantation och överlevnad av embryot när det hamnat i uteruslumen, vilket försämrar chanserna för att dräktigheten ska kunna fortgå. Om den betäckningsinducerade inflammationen inte har läkt efter 48 timmar har stoet drabbats av persisterande betäckningsinducerad endometrit (PBIE), vilket i sin tur predisponerar för komplikationer orsakade av infektiösa agens och ökar risken för kroniska förändringar i endometriet (endometrios).

Behandlingsmetoder för PBIE kan i stort delas upp i de som riktar sig mot den mekaniska delen av patogenesen och de som riktar sig mot den immunologiska delen. Traditionellt har antibiotika använts rutinmässigt som behandlingsalternativ mot endometrit men för att undvika fortsatt resistensutveckling är det av stor vikt att utveckla och stärka evidensen för nya, antibiotikafria behandlingsalternativ.

Syftet med denna litteraturstudie var att sammanställa evidens, effektivitet och behandlingsrekommendationer för olika antibiotikafria behandlingsalternativ för endometrit hos ston. I litteraturstudien presenteras 17 olika behandlingsalternativ, däribland ozonterapi, platelet-rich plasma (PRP), livmodersköljning och hormonbehandlingar.

Det framgår tydligt från denna studie att det i dagsläget inte finns ett perfekt behandlingsalternativ som fungerar för alla ston som drabbas av PBIE. På grund av den komplexa patogenesen som involverar både mekaniska och immunologiska defekter behöver olika individer olika typer av behandling. Det framgår även att mer forskning behövs på området för att ytterligare undersöka den exakta etiologin och patogenesen bakom endometrit hos ston, samt för att utvärdera vissa behandlingsmetoder under en längre tidsperiod och på ett större antal individer.

Sammanfattningsvis finns ett stort antal antibiotikafria behandlingsalternativ för endometrit hos ston tillgängliga och fler är under utveckling. Dock behövs mer forskning för att stärka evidensen bakom både äldre och nya behandlingsmetoder samt för att vidare undersöka effektivitet och säkerhet. Utökad forskning på detta ämne är av vikt för att möjliggöra en minskning av antibiotikaanvändningen inom reproduktionsmedicinen och förebygga framtida resistensutveckling.

Nyckelord: Endometrit, häst, behandling, antibiotika, antibiotikaresistens

Abstract

Endometritis is a common cause of infertility in mares and a recurrent problem in equine reproductive medicine. A physiologically normal inflammatory process is initiated in the mare's uterus after breeding to clear the reproductive tract of contaminants. In some mares the inflammatory process does not heal in time for the uterine environment to allow implantation and survival of the embryo once it enters the uterine lumen. If the physiological inflammation persists after 48 hours, the condition is considered pathological and the mare has developed persistent breeding-induced endometritis (PBIE). Persistent breeding-induced endometritis predisposes to complications caused by infectious agents and increases the risk of chronic degenerative changes in the endometrium (endometriosis).

Treatments for PBIE can broadly be divided into those targeting the mechanical pathway of the pathogenesis and those targeting the immunological part. Antibiotics have traditionally been used as a routine treatment for endometritis in the mare but in order to avoid further development of antimicrobial resistance it is of great importance to develop new, non-antibiotic treatment options.

The aim of this literature review was to compile and summarize the evidence, efficacy and treatment recommendations for non-antibiotic treatment alternatives for endometritis in the mare. The review presents 17 different treatment options including ozone therapy, platelet-rich plasma (PRP), uterine lavage and hormone treatments.

It is clear from this study that currently there is no perfect treatment option that works for all affected mares. Due to the complex pathogenesis involving both mechanical and immunological reactions, different individuals need different types of treatment. It is also clear that more research is needed in this area of medicine to further investigate the exact etiology and pathogenesis of endometritis in the mare, as well as to evaluate certain treatments over a longer period of time and in a larger group of individuals.

In conclusion, there is a large number of non-antibiotic treatment options for endometritis available, and more are currently under development. However, more research is needed to strengthen the evidence base for both older and newer treatments, and to further evaluate their efficacy and safety. Further research on this topic is of importance to enable a reduction in antibiotic use in reproductive medicine and to prevent future development of antimicrobial resistance.

Keywords: Endometritis, horse, treatment, antibiotics, antimicrobial resistance

Innehållsförteckning

1.	Inledning	8
2.	Metod.....	11
3.	Litteraturöversikt.....	12
3.1	Livmodersköljning	12
3.1.1	Tillgänglig litteratur.....	12
3.1.2	Behandlingsrekommendationer	13
3.2	Hormonbehandlingar	14
3.2.1	Oxytocin	14
3.2.2	Prostaglandin F _{2α}	14
3.3	N-acetylcystein	15
3.3.1	Tillgänglig litteratur.....	15
3.3.2	Behandlingsrekommendationer	16
3.4	Dimetylsulfoxid	17
3.4.1	Tillgänglig litteratur.....	17
3.4.2	Behandlingsrekommendationer	19
3.5	Ozonterapi.....	20
3.5.1	Tillgänglig litteratur.....	21
3.5.2	Behandlingsrekommendationer	24
3.6	Glukokortikoider	25
3.6.1	Tillgänglig litteratur.....	26
3.6.2	Behandlingsrekommendationer	28
3.7	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel	29
3.7.1	Tillgänglig litteratur.....	30
3.7.2	Behandlingsrekommendationer	31
3.8	Bakteriella extrakt.....	31
3.8.1	Tillgänglig litteratur.....	32
3.8.2	Behandlingsrekommendationer	33
3.9	Platelet-rich plasma	34
3.9.1	Tillgänglig litteratur.....	34
3.9.2	Behandlingsrekommendationer	35
3.10	Mesenkymala stamceller	36
3.10.1	Tillgänglig litteratur.....	37
3.10.2	Behandlingsrekommendationer	40
3.11	Övriga behandlingsmetoder	40
3.11.1	Immunisering mot <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	41
3.11.1	Tris-EDTA	41
3.11.2	Botukiller	42
3.11.3	Antimikrobiella peptider	42

3.11.4D-vitamin.....	42
3.11.5Cellfri amnionprodukt.....	43
3.11.6Medicinsk honung.....	43
4. Diskussion	45
Referenser.....	47

1. Inledning

Endometrit är en av de vanligaste orsakerna till infertilitet hos ston och är ett återkommande problem inom reproduktionsmedicin hos häst (Morris et al. 2020). En inflammation i livmoderns endometrium uppstår normalt efter betäckning som stoets naturliga reaktion på deposition av spermier och eventuella kontaminanter i livmodern, och kallas då betäckningsinducerad endometrit. Denna reaktion är fysiologiskt normal hos alla ston efter betäckning, men tillståndet definieras som patologiskt om inflammationsreaktionen inte är läkt efter 48 timmar (Morris et al. 2020). Då har stoet drabbats av persisterande betäckningsinducerad endometrit (PBIE) vilket medför en ökad och förlängd inflammation i endometriet, predisponerar för komplikationer orsakade av infektiösa agens som bakterier eller svampar och ökar risken för kroniska förändringar som endometriell fibros/endometrios (Morris et al. 2020).

Ston brukar i litteraturen klassas som resistenta eller känsliga för persisterande betäckningsinducerad endometrit (Katila & Ferreira-Dias 2022). Resistenta ston avläker själva den normala betäckningsinducerade inflammationen inom 48 timmar vilket skapar en bra miljö för det befruktade embryot. Ston som bedöms som känsliga för PBIE har en eller flera predisponerande faktorer som gör att de inte kan läka inflammationen själva (Morris et al. 2020). Den inflammerade miljön i livmodern är ofördelaktig för embryot, och om inflammationen inte läker innan ett befruktat embryo hamnat i uterusrummet ökar risken för embryonal död och utebliven dräktighet (Woodward 2012).

Patogenesen bakom betäckningsinducerad endometrit är komplex men kan i huvudsak delas upp i en mekanisk och en immunologisk del (Morris et al. 2020). Den mekaniska delen är viktig för rensning och tömning av livmodern och utgörs av kontraktioner i myometriet, vars syfte är att avlägsna vätska och eventuella inflammatoriska partiklar. Känslighet för PBIE är förknippat med försenade och/eller svagare myometriella kontraktioner och därmed försämrade tömning (LeBlanc et al. 1994b). Detta kan orsakas av många olika faktorer, däribland anatomiska defekter i reproduktionsorganen, degenerativa förändringar i myometriet och/eller endometriet eller försämrade myometriella respons till hormoner som oxytocin och prostaglandin (Rigby et al. 2001; Morris et al. 2020).

Den immunologiska delen av inflammationsmekanismen består av det medfödda immunsvarets respons på deponeringen av spermier och eventuella kontaminanter i livmodern. En ospecifik immunrespons initieras inom 2 timmar efter betäckning (Woodward 2012) där polynukleära neutrofiler (PMN) infiltrerar livmodern och uttrycket av inflammatoriska cytokiner ökar (Troedsson 1999). De

inflammatoriska cellerna bidrar till att eliminera patogener och överflödiga spermier genom fagocytos och extracellulära fällor (NET) vilket bidrar till snabbare avläkning av inflammationen (Rebordão et al. 2014). Både pro- och antiinflammatoriska cytokiner ökar i uttryck och balansen mellan dessa är avgörande för att reglera inflammationens intensitet. Hos PBIE-känsliga ston uppstår en obalans mellan pro- och antiinflammatoriska cytokiner där uttrycket av antiinflammatoriska cytokiner som IL1RA, IL-10 och IL-6 är reducerat jämfört med resistenta ston (Woodward 2012). Sex timmar efter betäckningen sker en kraftig ökning av antiinflammatoriska cytokiner hos resistenta ston, men denna reaktion uteblir eller är svagare hos PBIE-känsliga ston. Det minskade uttrycket av antiinflammatoriska cytokiner leder i sin tur till ökat inflöde av PMN och nedsatt immunoreglering, vilket förlänger och förstärker den inflammatoriska reaktionen (Woodward 2012; Morris et al. 2020).

Försämrade rensning och tömning av livmodern leder till att intrauterin vätska ackumuleras, vilket ökar risken för degenerativa förändringar i endometriet (endometrios) och ökar känsligheten för sekundära uterina infektioner (infektiös endometrit) (Woodward 2012). Infektiös endometrit är oftast bakteriell men kan i ovanliga fall även orsakas av svampar. Bakterier som orsakar infektiös endometrit kan antingen vara opportunistiska eller direkt infektiösa. Vanliga bakteriella agens är *Escherichia coli* och betahemolyserande streptokocker som *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* och *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (Albihn et al. 2003; Frontoso et al. 2008). Andra bakterier som kan isoleras från bakteriell endometrit är *Pseudomonas aeruginosa* och *Klebsiella pneumoniae* (Davis et al. 2013). Vid svamporsakad endometrit är *Candida* spp. och *Aspergillus* spp. vanliga agens (McKinnon et al. 2011a).

En komplikation som kan uppstå vid bakteriell endometrit är biofilmformation. *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Klebsiella pneumoniae* är kända biofilmproducerande bakterier som isolerats från bakteriell endometrit hos ston (Ferris et al. 2014b). Bakterier i biofilm är svårbehandlade eftersom de kan undvika värdens immunförsvar och är mer motståndskraftiga än fritt växande bakterier, vilket försvårar både diagnostik och behandling (ThurLOW et al. 2011; Morris et al. 2020). På grund av bakteriernas ökade motståndskraft när de växer i biofilm besitter de en naturlig resistens mot antibiotika. Bakterier i biofilm kan vara mellan 10-1000 gånger mer resistenta till antimikrobiella substanser jämfört med frilevande kolonier (Mah & O'Toole 2001).

Antibiotika inom reproduktionsmedicin hos häst används bland annat som behandlingsmetod mot endometrit, där rutinmässig användning av både systemisk och lokal antibiotika beskrivits (Perkins 1999; LeBlanc 2009b). Antibiotika

används även i stor utsträckning som del av spädningssväska i semin som används vid artificiell insemination (Malaluang et al. 2021).

Antibiotikaresistens är ett av de största hoten mot den globala folkhälsan och orsakas av felaktig och överdriven antibiotikaanvändning bland människor, djur och växter (*Antimicrobial resistance* 2023). Inom veterinärmedicin är antimikrobiell resistens ett växande problem som riskerar att medföra stora konsekvenser för både djurvälstånd, djurskydd och ekonomi (Bengtsson & Greko 2014). Antibiotikaresistens hos både livsmedelsproducerande djur och sällskapsdjur utgör även en risk för människors hälsa eftersom bakteriella resistensgener och antibiotikaresistenta zoonoser kan överföras från djur till människa (Bhat 2021).

Livmodern hos ston har tidigare ansetts vara steril men nyare forskning har visat att det finns en intrauterin mikrobiota, och att resistens hos bakterier i normalfloran mot flertalet antibiotikum förekommer i olika delar av världen (Malaluang et al. 2021). Flertalet artiklar har beskrivit antibiotikaresistens hos bakterier isolerade från livmodern hos ston - bland annat har man funnit resistens hos stammar av betahemolyserande streptokocker, *E. coli*, *Pseudomonas* spp. och *Klebsiella* spp. (Albiñ et al. 2003; Benko et al. 2015; Thomson et al. 2023).

För att minska risken för resistensutveckling bör antibiotikaanvändning begränsas när det finns alternativa metoder (Caneschi et al. 2023). Syftet med denna litteraturöversikt är därför att presentera och systematisera tillgänglig information om antibiotikafria behandlingsmetoder mot endometrit hos häst.

2. Metod

Vid litteratursökningen användes sökningar i databaserna PubMed, Scopus, Web of Science och Primo. Sökningarna utfördes med hjälp av kombinationer av sökorden "(endometritis OR endometriosis) AND (equine OR horse OR mare) AND (treatment OR therapeutic OR therapy)". Sökord lades även till för specifika behandlingsmetoder, till exempel "(endometritis OR endometriosis) AND (equine OR horse OR mare) AND ozone". Vidare användes även referenslistor från granskade artiklar för litteratursökning.

Utöver litteratursökningar i databaser användes även boken *Equine Reproduction* skriven av Angus O. McKinnon, Edward L. Squires, Wendy E. Vaala och Dickson D. Varner (2011) som bakgrundsmaterial samt för informationssökning.

3. Litteraturöversikt

3.1 Livmodersköljning

Akkumulering av intrauterin vätska efter betäckning är förknippat med sämre dräktighetsresultat om vätskan inte avlägsnas innan embryot transporterats till uteruslumen (Troedsson 1997; Hurtgen 2006; Katila 2016). En metod för behandling av dessa ston är genom avlägsning av vätskan, tillsammans med inflammatoriska restprodukter och eventuella bakterier, med hjälp av livmodersköljning med koksaltlösning eller Ringer-Laktat (LeBlanc & Causey 2009). Denna metod återfinns för första gången i litteraturen 1938 och har sedan dess används i stor utsträckning (Watson, 2000). Enligt Watson (2000) är livmodersköljning "standard practice" bland många veterinärer för behandling mot endometrit, ofta i kombination med oxytocinbehandling. Livmodersköljning i kombination med oxytocinbehandling är den behandlingsstrategi som historiskt sett bidragit mest till behandlingen av PBIE och förbättringen av dräktighetsresultat hos känsliga ston jämfört med andra behandlingsmetoder, menar Liu & Troedsson (2008). I och med att livmodersköljning kan användas både före och efter betäckning är det enligt Vanderwall & Woods (2003) en flexibel behandlingsstrategi, som även kan användas vid seminering med fryst semin eller när flera inseminationer behöver utföras under samma brunstcykel (Liu & Troedsson 2008).

I Kajsa Björnsdotters enkätstudie där svenska veterinärer tillfrågades om deras behandlingsstrategier mot endometrit angav 70% av respondenterna att det var mycket vanligt att de inkorporerade livmodersköljning som behandling, och i en liknande enkätstudie utförd i Tyskland svarade 61,7% av de deltagande veterinärerna att de använde livmodersköljning som behandlingsstrategi hos ston med PBIE (Köhne et al. 2020; Björnsdotter 2025).

3.1.1 Tillgänglig litteratur

Livmodersköljning med koksaltlösning visades av Troedsson et al. (1995) minska antal neutrofiler samt bakterietillväxt i livmodern, vid behandling 12 timmar efter infusion av levande *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*.

Livmodersköljning kan efter behov utföras från en timme före insemination (Vanderwall & Woods 2003) och sedan 4 timmar efter insemination och framåt (Brinsko et al. 1991; Troedsson et al. 1995a) utan att påverka dräktigheten hos

stoet negativt. Dock visade (Brinsko et al. 1990) att livmoderssköljning 0,5–2 timmar efter inseminationen påverkade dräktigheten negativt, troligtvis för att sköljningen då bidrog till att spermatozoer avlägsnades från livmodern för tidigt eller skadades i äggledarna, enligt författarna.

Det är möjligt att tillsätta andra medel till sköljningsvätskan, till exempel jodlösning med låg koncentration (0,05%), som inte har visats påverka dräktigheten negativt jämfört med endast saline (Brinsko et al. 1990, 1991). Jod har en irriterande, baktericid och fungicid effekt även vid låga koncentrationer vilket bidragit till dess användning som intrauterin behandling vid endometrit (Perkins 1999). Dock har infusioner med 1% jodlösning visats orsaka en akut inflammationsreaktion med en efterföljande kronisk infamnation i endometriet (Olsen et al. 1992) och bidra till minskade progesteronkoncentrationer i endometriet, vilket kan påverka dräktigheten negativt (Kalpokas et al. 2010). Det finns teorier kring att enskilda hästar kan vara överkänsliga mot jodlösning, och att detta har orsakat kraftiga inflammationsreaktioner vid infusion av även låga koncentrationer (0,05%) (Perkins 1999). Även andra ämnen kan adderas till sköljvätska, däribland irriteranter som DMSO och N-acetylcystein (se kapitel 3.3 och 3.4).

Det finns inga vetenskapliga studier som jämför olika sköljvätskor och dess funktion (LeBlanc & Causey 2009), men många använder Ringer-Laktat eller koksaltlösning (LeBlanc & Causey 2009; Scoggin 2016; Köhne et al. 2020; Björnsdotter 2025), vilket även rekommenderas i Sveriges veterinärmedicinska sällskaps (SVS) riktlinjer för behandling av endometrit hos häst (Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap 2013).

3.1.2 Behandlingsrekommendationer

I SVS riktlinjer för behandling av endometrit rekommenderas livmoderssköljning som inledande behandlingsåtgärd. Troedsson (1997) rekommenderar att livmoderssköljning utförs mellan 6–12 timmar efter betäckning av PBIE-känsliga ston.

Det är dock viktigt att notera att en initial inflammationsreaktion är normal efter betäckning och att livmoderssköljning inte bör utföras på friska ston, enligt Terttu Katila (2016), eftersom mucus i livmodern, som har en viktig roll i skydd av livmoderslemhinnan, kan påverkas negativt av vätskeinfusion.

3.2 Hormonbehandlingar

3.2.1 Oxytocin

Hos ston med nedsatt kontraktionsförmåga i myometriet kan oxytocin administreras för att minska mängden ackumulerad intrauterin vätska (Troedsson & Møller Nielsen 2018). Denna behandling kan användas ensam eller i kombination med livmodersköljning (LeBlanc & Causey 2009). Oxytocin inducerar en kortvarig kontraktion av livmodern, vilket ökar intrauterint tryck (Goddard & Allen 1985) och därmed underlättar tömning av livmodern (LeBlanc et al. 1994a; Rasch et al. 1996), vilket i sin tur i flera fall bevisats leda till ökad dräktighet bland ston som ansamlar intrauterin vätska efter betäckning (LeBlanc et al. 1994a; Rasch et al. 1996).

Oxytocin har en dosberoende duration på mellan 10 och 99 minuter (Cadario et al. 1999). Enligt Katila (2016) är den optimala doseringen av oxytocin mellan 5 och 15 IU för optimal kontraktilitet. Doser på 20 IU eller högre rekommenderas inte då kontraktionerna i stället minskar och tömningen av livmodern påverkas negativt, vilket i sin tur resulterar i sämre dräktighetsresultat (Rasch et al. 1996; Katila 2016).

Ett vanligt behandlingsprotokoll är 10-20 IU oxytocin givet intravenöst eller intramuskulärt 4-6 timmar efter betäckning, med upprepade injektioner var sjätte till åtta timme tills vätskan har försvunnit (LeBlanc 2008; Troedsson & Møller Nielsen 2018).

En syntetisk oxytocinanalogue, carbetocin, är ett alternativ till oxytocinbehandling med ungefär 2,5 gånger längre halveringstid än oxytocin (Schramme et al. 2008). Behandling med carbetocin kan vara fördelaktigt när ston är i behov av en längre duration av livmoderkontraktioner (LeBlanc & Causey 2009).

3.2.2 Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) orsakar livmoderkontraktioner som är svagare men har längre duration än oxytocin (Troedsson et al. 1995b, 2001), och kan fungera som en alternativ behandling till ston som inte svarar på oxytocinbehandling (Katila 2016). Ofta används $PGF_{2\alpha}$ -analogen cloprostenol i detta syfte (Katila 2016), eftersom denna substans visats medföra effektivare tömning av livmodern än $PGF_{2\alpha}$ eller fenprostalen, en annan prostaglandinanalogue (Combs et al. 1996).

Den rekommenderade dosen cloprostenol är 250 µg intramuskulärt mellan 12 och 18 timmar efter betäckning (LeBlanc & Causey 2009). Det finns dock ingen

fastställd mest effektiva dos av $\text{PGF}_{2\alpha}$ för behandling mot endometrit (Troedsson & Møller Nielsen 2018). Prostaglandin bör inte ges till ston efter ovulation, eftersom det minskar progesteronkoncentrationer i plasma och fördröjer gulkroppsformation, och därmed påverkar dräktigheten negativt (Troedsson et al. 2001).

3.3 N-acetylcystein

N-acetylcystein (NAC) är ett derivat från aminosyran L-cystein som farmakologiskt har mukolytisk (Sheffner 1963) och antioxidativ (Bergamini et al. 2001; Cazzola et al. 2017) verkan. N-acetylcystein har även visats ha effekt mot ett antal patogener i biofilm (Zhao & Liu 2010; Ferris et al. 2016). Tack vare dess mukolytiska effekt har NAC framgångsrikt använts som behandling mot luftvägssjukdomar hos både häst (Tavanaeimanesh et al. 2024) och människa (Zuin et al. 2005).

3.3.1 Tillgänglig litteratur

Antibakteriell och mukolytisk effekt

N-Acetylcystein har i studier uppvisat antibakteriell och biofilmlösande effekt mot ett antal patogener. Zhao & Liu (2010) fann ett MIC-värde för NAC mot *Pseudomonas aeruginosa* på mellan 10–40 mg/ml och vid koncentrationer mellan 0.5 och 10 mg/ml kunde N-acetylcystein lösa upp biofilmer producerade av *P. aeruginosa*, med koncentrationsberoende effekt. Även Parry & Neu (1977) har påvisat bakteriostatisk effekt av NAC mot *P. aeruginosa*, då med koncentrationer under 10%.

I en studie användes NAC framgångsrikt för att inhibera biofilmproduktion av methicillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och kinolonresistenta *Pseudomonas aeruginosa* (QRPA). NAC löste effektivt upp preformerade biofilmer och inhiberade produktion av ny biofilm. De fann ett MIC-värde mot MRSA och QRPA vid NAC-koncentration på 20 mg/ml, och som i de tidigare studierna påvisades även en koncentrationsberoende effekt (Jun et al. 2019).

N-acetylcystein har även i studier visat biofilmlösande och -inhiberande effekt mot *E. coli* isolerade från ston med klinisk bakteriell endometrit (Ferris et al. 2016), samt mot *Staphylococcus epidermis* (Pérez-Giraldo et al. 1997).

Påverkan på endometriet

Studier som undersökt endometriets reaktion på behandling med NAC hos friska ston i östrus har observerat en antiinflammatorisk effekt, både vid administrering

intrauterint (Gores-Lindholm et al. 2013; Melkus et al. 2013) och peroralt (Witte et al. 2012). Koncentrationerna som använts vid intrauterin infusion har varit antingen 3.3% (Gores-Lindholm et al. 2013) eller 5% (Merkus et al. 2013). Den antiinflammatoriska effekten har påvisats genom mätning av COX2-nivåer samt antal PMN i endometrievävnaden. Gores-Lindholm et al. (2013) påvisade även en viss mukolytisk effekt på intrauterint mucus samt en inhiberande effekt på neutrofilernas frisättning av kväveoxid.

Caissie et al. (2019) tillförde en 3.3% NAC-lösning intrauterint till 10 PBIE-känsliga ston 12 timmar före artificiell insemination (AI). De fann inga signifikanta förändringar i NO-nivåer, kliniska tecken på PBIE (intrauterin vätska och ödem, undersökt via transrektalt ultraljud) eller genexpression av proinflammatoriska cytokiner vid tester tagna 12, 24 och 72 timmar efter AI. Gores-Lindholm et al. (2009) utförde en liknande studie där subfertila ston fick en intrauterin infusion av 0.6% NAC före naturlig betäckning, vilket associerades med högre dräktighet än förväntat (17 av 20 ston).

Merkus et al. (2011) undersökte effekten av peroral giva av NAC i samband med betäckning hos 15 ston (10 mg/kg, två gånger dagligen från början av östrus till en dag efter ovulation) och fann en trend för minskat antal PMN i endometrievävnaden efter ovulation och ökad dräktighet i behandlingsgruppen, men ett högre antal testindivider hade behövts för att uppnå statistisk signifikans.

Säkerhet och oönskade effekter

Vid intrauterin behandling med NAC hos reproduktivt friska och PBIE-resistenta ston har inga oönskade effekter rapporterats (Gores-Lindholm et al. 2009, 2013; Witte et al. 2012; Merkus et al. 2013). Däremot har Caissie et al. (2020) vid behandling med 3.3% NAC hos PBIE-känsliga ston 12 timmar före AI funnit att den inflammatoriska reaktionen blev värre efter betäckning jämfört med kontrollgruppen. De fann erosioner av livmoderslemhinnan i biopsier samt högre och mer diffus förekomst av neutrofiler i vävnaden, i kombination med en mer långvarig inflammationsreaktion än hos kontrollgruppen. I diskussionen jämför författarna effekten på livmoderslemhinnan med effekten som tidigare setts av intrauterin infusion av fotogen. Detta är den enda studien som granskats i denna litteraturöversikt som rapporterat oönskade effekter av NAC på endometriet, oavsett administreringsväg.

3.3.2 Behandlingsrekommendationer

Equine Reproduction Laboratory vid Colorado State University (2025) skriver i deras behandlingsrekommendationer att 30 ml 20% NAC-lösning kan spädas i

150 ml saltlösning och infuseras i livmodern för en mukolytisk effekt samt för hantering av kronisk endometrit. McKinnon et al. (2011b) rekommenderar samma spädning som Equine Reproduction Laboratory vid Colorado State University, antingen som en infusion 24–48 h före betäckning eller som behandling efter betäckning i syfte att avlägsna mucus och exsudat före antibiotikabehandling.

3.4 Dimetylsulfoxid

Dimetylsulfoxid (DMSO) är en organisk molekyl som ursprungligen använts som lösningsmedel och som ingrediens i bekämpningsmedel mot insekter, svampar och växter (Madruga et al. 2017), men som sedan 1960-talet använts inom human- och veterinärmedicin för dess farmakologiska egenskaper (Soma et al. 2018). DMSO har bland annat visat immunomodulerande och antiinflammatoriska effekter samt påverkan på kollagendeposition i vävnader hos ett antal arter (Madruga et al. 2017). Hos häst har farmakologiska egenskaper av DMSO studerats vid intraartikulär, topikal, intravenös och oral administrering, men kontrollerade vetenskapliga studier som påvisar terapeutisk effekt hos specifikt hästar saknas i nuläget (Soma et al. 2018).

3.4.1 Tillgänglig litteratur

Antibakteriell och mukolytisk effekt

Dimetylsulfoxid har påvisat antibakteriell effekt samt upplösande och/eller inhiberande effekt på bakteriell biofilm i ett antal studier.

Ferris et al. (2016) visade att 30% DMSO-lösning har inhiberande effekt på tillväxten av *E. coli*- och *Klebsiella pneumoniae*-isolat från ston med bakteriell endometrit, samt upplösande effekt mot biofilm producerad av de två bakteriearterna. 30% DMSO-lösning minskade biofilmmassan av *E. coli* med ca 75% och biofilmmassan av *Klebsiella pneumoniae* med ca 70%. I en studie utförd av Mazzuchini et al. (2023) hade 40% DMSO ett 90% MIC-värde på 21,7% för *Staphylococcus aureus*, 21% för *Escherichia coli*, 18,2% för *Pseudomonas aeruginosa* och 25,4% för *Klebsiella pneumoniae*, samt 25,3% för jästsvampen *Candida albicans*.

Summer et al. (2022) visade i deras studie att DMSO även kunde inhibera produktionen av biofilm med över 98% hos *Pseudomonas aeruginosa* vid en koncentration på över 12,5%. Dock visade samma studie att en lösning på 6,3% DMSO i stället ökade biofilmproduktionen hos samma bakterieart.

Påverkan på bindväv och kollagen

Dimetylsulfoxid har i studier visats ha påverkan på bindväv och kollagen, där höga koncentrationer av DMSO (99%) orsakade svullnad och destruktion av kollagenfibrer samt en distorsion av bindvävsstrukturen i ärrvävnad hos människor (Erk et al. 1983). Detta har utnyttjats i veterinärmedicinsk forskning där DMSO experimentellt använts som behandling mot kronisk endometrit med endometriell fibros hos häst, med förhoppningen att hitta en behandlingsmetod som kan reversera den annars kroniska depositionen av kollagen som uppstår vid endometriell fibros (Frazer et al. 1988b; Ley et al. 1989).

Påverkan på endometriet

Ett mindre antal publicerade studier har undersökt DMSO med varierande koncentrationer som behandlingsform mot endometrit och endometrios med kroniska fibrotiska förändringar.

Ley et al. (1989) undersökte histologiska förändringar i endometriet hos friska ston som fått en infusion av 10, 20 eller 30% DMSO en gång dagligen i 5 dagar. De fann inga histologiska bevis på skadlig verkan av DMSO på biopsier tagna 10 och 30 dagar efter den sista behandlingsdagen. De fann även minskad inflammation på biopsier tagna från ston med endometrit efter behandling med 30% DMSO intrauterint i 5 dagar, jämfört med ston som endast behandlats med intrauterin saltlösning.

Frazer et al. (1988) utförde en klinisk studie i två delar; i del 1 fick 6 friska ston en intrauterin infusion med 75% DMSO dag 1 och sedan med 25% DMSO dagligen i 6 dagar. Effekten på endometriet undersöktes histologiskt tre veckor senare samt makroskopiskt med hysteroskopi fem veckor senare. Stona visade inga tecken på att ulcerationer eller fibros hade uppstått. I del 2 av studien användes samma behandlingsregim till ston med kategori II-endometrium (klassat enligt Kenney, 1978), men behandlingarna medförde varken positiva eller negativa förändringar på nivån av fibros i endometriet.

De ovanstående studierna har endast undersökt effekten på endometriet efter en längre tid (> 10 dagar). De har inte undersökt eventuella tidigare vävnadsreaktioner av infusionen och inte heller eventuella akuta skador eller andra effekter.

Både kortsiktiga och långsiktiga effekter av intrauterina infusioner med DMSO undersöktes av Frazer et al. (1988a). De undersökte endometriets respons på intrauterin infusion av 25, 50 och 75% DMSO genom biopsier tagna 0, 1, 3, 7 och 21 dagar efter infusion samt hysteroskopi 35 dagar efter infusion. Efter infusionen

(dag 0) observerades förlust av endometriellt epitel, erosioner och ulcerationer i endometriet i samtliga behandlingsgrupper oavsett koncentration, vilka ökade i svårighetsgrad med ökande koncentration. Nekros och blödningar observerades i lamina propria hos alla behandlade ston oavsett koncentration och exsudat, celldebris och neutrofiler kunde ses i uterus lumen hos vissa behandlade ston. Alla dessa tecken på inflammation och epitelskada var avläkta dag 21 utan att vare sig periglandulär eller subepitelial fibros kunde detekteras. Alltså orsakade DMSO-behandlingen en kraftig skada i endometriet som läkte utan efterföljande fibros, vilket författarna diskuterar kan vara på grund av DMSOs påverkan på fibroblaster och bindvävssyntes.

Säkerhet och oönskade effekter

Med bakgrund av de ovanstående studierna verkar DMSO med koncentrationer mellan 25 och 75% orsaka akuta skador på endometriet (Frazer et al. 1988a). Kortsiktiga effekter av DMSO med lägre koncentrationer än 25% har inte undersökts.

Bestående negativa effekter har inte rapporterats av intrauterin administrering av DMSO vid histologiska och hysteroskopiska undersökningar utförda från 10 till 35 dagar efter sista behandlingsdag (Frazer et al. 1988b; a; Ley et al. 1989).

I och med att DMSO med koncentrationer ned till 12,5% har visat inhiberande effekter på biofilmproduktion (Summer et al. 2022) kan sannolikt lägre koncentrationer än de som presenterats i de kliniska studierna ovan användas intrauterint för att motverka biofilm och mukusproduktion. Det är möjligt att detta skulle föra med sig mindre akuta skador på endometriets epitel och vävnad än de höga koncentrationerna på mellan 25 och 75% som användes i (Frazer et al. 1988a). Mer forskning skulle dock behövas för att utvärdera säkerheten av intrauterin administrering av DMSO vid lägre koncentrationer.

3.4.2 Behandlingsrekommendationer

Equine Reproduction Laboratory vid Colorado State University (2025) rekommenderar i deras behandlingsrekommendationer livmoderssköljning med 50 till 200 ml DMSO per liter koksaltlösning efterföljt av sköljning med 1 liter koksaltlösning eller Ringer-Laktat för antiinflammatorisk effekt, minskad mukusproduktion och för upplösning av biofilm.

McKinnon et al. (2011c) skriver att 30% DMSO-lösning har tillsatts till koksaltlösning vid livmoderssköljning i syfte att minska mucus och eventuell biofilm, men rekommenderar inte rutinmässig användning av irriterande ämnen som

DMSO för behandling mot endometrit eftersom de riskerar att orsaka skada på livmoderslemhinnan.

LeBlanc (2008) rekommenderar livmoderssköljning med 50–100 ml DMSO per liter koksaltlösning i 2–3 dagar om en biofilmproducerande bakterie isolerats från ett sto med kronisk endometrit, detta för att lösa upp den eventuella biofilmen och avlägsna mucus från uteruslumen. Dock uppmanar LeBlanc i en annan artikel till försiktighet vid användning av DMSO, med hänvisning till att intrauterin behandling med irriterande medför risk för bieffekter som inflammation, nekros och sterilitet (LeBlanc 2009a).

McKinnon et al. (2011), LeBlanc (2009a) och Equine Reproduction Laboratory vid Colorado State University (2025) rekommenderar livmoderssköljning med DMSO som tillsats i låga koncentrationer, och inga behandlingsrekommendationer nämner intrauterin infusion med DMSO, i kontrast till de kliniska försök som presenterats tidigare där högre koncentrationer använts. Dessa relativt låga koncentrationer i kombination med att lösningen sköljs ut omedelbart och inte infuseras i livmodern medför sannolikt att den inflammatoriska reaktionen blir mindre potent jämfört med de som setts i studier där DMSO-lösning med höga koncentrationer infuseras i livmodern och inte sköljs ut. Inga kliniska studier har dock gjorts för att bekräfta detta. Dessutom har vissa bakteriearter som exponerats för DMSO i låga koncentrationer visat en ökning av biofilmproduktion, till exempel *Pseudomonas aeruginosa*, som i studien utförd av Guo et al. (2016) ökade biofilmproduktionen efter exponering för en lösning med 6,3% DMSO. Andra arter som ökat biofilmproduktionen efter exponering för låga koncentrationer DMSO är *Staphylococcus epidermis* (biofilmproduktion stimulerad av 0,0039-1% DMSO) (Wu et al. 2014) och uropatogen *E. coli* (biofilmproduktion stimulerad av 2-4% DMSO) (Lim et al. 2012). Detta kan vara värt att ta i beaktning vid intrauterin infusion med lägre koncentrationer DMSO, trots att inga kliniska försök har bekräftat att detta är en risk vid användning *in vivo*.

3.5 Ozonterapi

Ozon (O₃) är en gas som naturligt förekommer i atmosfären. Ozonmolekylen är en stark oxidant vilket möjliggör dess antimikrobiella, antiinflammatoriska och antioxidantiska effekt (Sciortti et al. 2020).

”Oxidant-antioxidant-paradoxen” förklarar att ozon har en antioxiderande effekt i kroppen, trots att det är en stark oxidant. När ozon reagerar med fettsyror i cellmembran bildas väteperoxid (H₂O₂) och aldehyd 4-hydroxynonenal (4-HNE),

som i sin tur aktiverar signalvägar i cellen som resulterar i syntes och frisättning av antioxidanter (Sciorsci et al. 2020).

Den antibakteriella effekten av ozon härstammar från dess starka oxiderande effekt. Exponering till ozon orsakar oxidering av fosfolipider och lipoproteiner i bakteriers cellvägg (Ugazio et al. 2020) vilket försvagar dess integritet och struktur och leder till baktericid och antifungal effekt (Smith et al. 2017). När olja ozoneras sänks pH-värdet på grund av att reaktionen mellan ozonet och fettsyror i oljan producerar karboxylsyror och peroxider. Det sänkta pH-värdet i ozonerad olja tillsammans med peroxiderna stärker den antimikrobiella och antifungala effekten (Ávila et al. 2022).

Beredningsformerna för ozonterapi varierar. Inom veterinärmedicin finns dokumenterad användning av O₂-O₃-gasblandningar, ozonerade oljeberedningar och ozonerat vatten/saltlösning. Ett stort antal administreringsvägar finns beskrivna, däribland topikal, intrauterin och intraartikulär administrering samt genom autohemoterapi (Sciorsci et al. 2020).

De två beredningsformer som visat störst effekt vid intrauterin administrering i publicerade studier är ozongas och ozonerad solrosolja. Det finns praktiska aspekter som gör ozonerade oljeberedningar mer fördelaktiga än ozongas och ozonerat vatten, speciellt i fältsituationer. Ozonerad olja kan köpas som färdiga beredningar som är billigare, enklare att förvara och mer praktiska att administrera jämfört med andra beredningsformer (Donato et al. 2023). Ozon har även en längre halveringstid i olja än i gas- och vattenblandningar, vilket innebär att ingen ozongenerator eller syretank behövs vid behandlingen (Donato et al. 2023, 2024).

3.5.1 Tillgänglig litteratur

Antibakteriell, fungicid och biofilmlösande effekt

Donato et al. (2024) undersökte effekten av olika ozonerade beredningar mot *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* och *Candida albicans* isolerade från ston med bakteriell endometrit. Användningen av O₂-O₃ -gasblandning med 15 respektive 40 µg/ml minskade mängden mikroorganismer med 99,9% för samtliga patogener, inklusive antibiotikaresistenta stammar av bakterierna. Även ozonerad solrosolja uppvisade baktericid och fungicid aktivitet mot alla patogener, inklusive antibiotikaresistenta stammar.

Varken ozonerat destillerat vatten (Donato et al. 2024), ozonerad saltlösning (Loncar et al. 2017) eller ozonerat Ringer-Laktat (Mazzuchini et al. 2023) har

visat signifikant antibakteriell aktivitet mot eller upplösande effekt på biofilm producerad av vanliga patogener isolerade från bakteriell endometrit. Däremot har ozonerad solrosolja visat upplösande effekt mot biofilm producerad av gramnegativa bakterier samt potent antibakteriell aktivitet mot bakterier isolerade från ston med bakteriell endometrit (Filho et al. 2023).

Effekt som behandling mot endometrit

Intrauterin ozonterapi har i publicerade studier antingen utförts med hjälp av O₂-O₃-gasblandning (Camargo Ferreira et al. 2021; Polesso Mazzuchini et al. 2022; Ávila et al. 2022; Köhne et al. 2023), med ozonerad saltlösning (Polesso Mazzuchini et al. 2022) eller med ozonerad olja (Ávila et al. 2022; Donato et al. 2023).

Daglig intrauterin behandling med ozongas i 7 dagar verkade inducera angiogenes och leda till ökat blodflöde i livmodern (Camargo Ferreira et al. 2021). Effekten var koncentrationsberoende, med större effekt vid högre koncentration. Ökad angiogenes kan vara fördelaktigt eftersom nedsatt blodflöde och vaskulär degeneration i livmodern har kopplats till sämre endometriell status och minskad fertilitet, framför allt hos ston som haft flera föl (Esteller-Vico et al. 2012).

Köhne et al. (2023) jämförde systemisk trimetoprim-sulfadimetoxin i 5 dagar med intrauterin ozongas två gånger med 48 timmars intervall som behandling mot bakteriell endometrit. Resultaten visade en minskning av positiva bakterieprov efter behandling i samtliga behandlingsgrupper. Författarna drog slutsatsen att båda behandlingsmetoderna är säkra och likvärdiga alternativ för behandling av bakteriell endometrit, men ingen av behandlingarna minskade bakterietillväxten helt. Graden av inflammation i endometriet påverkades inte i någon av grupperna.

År 2013 publicerades en fallstudie där två ston med bakteriell endometrit orsakad av methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) framgångsrikt behandlades med intrauterin ozongasbehandling. Stona genomgick antibiotikabehandling som misslyckades med att eliminera bakterierna. Sedan behandlades de med intrauterin ozongas med koncentrationen 80 µg/ml, och nästföljande bakterieprov var negativt. De genomgick artificiell insemination efter behandlingen, varpå båda blev dräktiga (Polesso Mazzuchini et al. 2022).

I en studie av Ávila et al. (2022) blev ston med tidigare historik av endometrit antingen behandlade med intrauterin ozongas 2 gånger med 24 timmars intervall, med intrauterin infusion av ozonerad solrosolja som 24 timmar senare avlägsnades genom livmoderssköljning, eller med endast Ringer-Laktat (kontrollgrupp). På biopsier tagna efter behandlingen minskade antalet neutrofiler

signifikant i gruppen som fått behandling med ozongas, men inte med ozonerad olja. Behandling med både ozongas och ozonerad olja minskade andelen ston med positiva bakterieprov, från 100% innan till 22% efter olja och 11% efter gas (Ávila et al. 2022).

Säkerheten av intrauterin användning av ett kommersiellt preparat för ozonbehandling, Riger Spray® (Novagen, Podenzano, Italien), testades av Donato et al. (2023) för första gången på ston. Preparatet är baserat på ozonerad solrosolja och har tidigare framgångsrikt använts på nötkreatur, getter och får för att behandla olika reproduktionspatologier. 24 timmar efter behandlingen sågs en ökning i endometriell inflammation, som en vecka efter behandlingen var helt reverserad (Donato et al. 2023).

Intrauterin ozonterapi med ozonerad solrosolja har även visat potential som behandling mot bakteriell och svamporsakad endometrit med *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter bugandensis*, *Staphylococcus chromogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus sciuri* och *Aspergillus* spp. som agens. Den ozonerade oljan infuserades i livmodern och avlägsnades genom livmoderssköljning 24 timmar senare, varpå 7/9 fall av bakteriell endometrit läkte (Oliveira et al. 2023).

Polesso Mazzuchini et al. (2022) administrerade ozonerad saltlösning intrauterint i syfte att testa säkerheten av behandlingen. Saltlösningen ozonerades med 50 µg O₃/ml i 7 minuter och användes vid livmoderssköljning där den ozonerade saltlösningen lämnades kvar i uterus i 10 minuter innan vätskan sköljdes ut. Resultaten visade en trend till viss ökning i PMN på cytologi- och biopsiprover men ingen kraftig eller långsiktig skada på endometriet och ingen negativ påverkan på dräktighetsresultat (9/10 ston blev dräktiga efter att de behandlats med ozon 4 timmar efter AI).

Säkerhet och oönskade effekter

Av de ovanstående studierna har endast Ávila et al. (2022) rapporterat påverkan på de behandlade hästarnas beteende efter behandling. De noterade att hästarna visade ett visst obehag direkt efter infusion av oljan genom lyft svansposition. Hästarna återgick till normalt beteende några minuter senare. Donato et al. (2023) såg inga tecken på obehag hos de behandlade hästarna och heller inga tecken på fibros, nekros eller endometriell degeneration varken på kort eller lång sikt efter behandling. En trend till viss ökning i inflammation 24 timmar efter behandling med ozonerad saltlösning observerades av Polesso Mazzuchini et al. (2022), men detta resulterade inte i någon långsiktig skada på endometriet (15, 30 och 60 dagar efter behandling) och hade ingen negativ påverkan på dräktighetsresultat.

Ozonerade oljebereidningar har ett lågt pH på grund av att ozonets reaktion med fettsyror resulterar i peroxider och H_2O_2 (Sciorsci et al. 2020; Ávila et al. 2022). Ávila et al. påpekar även att det är svårare att helt avlägsna oljan från livmodern genom uterusköljning, vilket medför att oljan kan bli kvar i livmodern under en längre tid och riskerar att förlänga inflammationsresponsen. Ozongas, till skillnad från ozonerad solrosolja, resulterade inte i ökning av inflammatoriska celler i endometriet efter behandling i studien utförd av Ávila et al. (2022). Med detta som bakgrund verkar ozongas vara ett säkrare alternativ för endometriet än ozonerad olja.

Den terapeutiska effekten av ozon är dosberoende och toxisk effekt kan uppstå när antioxidantsystemet överväldigas, vilket kan resultera i vävnadsskada (Mustafa 1990). Det är därför viktigt att uppnå en lämplig koncentration i ozonberedningar vid behandling (Sciorsci et al. 2020).

Ozongas är toxiskt vid inandning och kan leda till skador i det respiratoriska epitelet både vid lång- och kortvarig exponering (Mustafa 1990). Detta kan innebära en risk för den som utför ozongasbehandlingen. Symptom som kan uppstå vid inandning av ozongas är epifora, övre luftvägsirritation, rhinit, hosta, huvudvärk, illamående och kräkningar; därför bör försiktighet iaktas vid hantering av gasblandningar som innehåller ozon (Nogales et al. 2008).

3.5.2 Behandlingsrekommendationer

I dagsläget finns inga fastställda behandlingsprotokoll för ozongasbehandling vid endometrit.

Studier har uppnått antibakteriell effekt av ozongas med koncentrationer mellan 15 och 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ för en antibakteriell effekt (Polesso Mazzuchini et al. 2022; Donato et al. 2023; Köhne et al. 2023). Ozonkoncentration på 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ har resulterat i antiinflammatorisk effekt (Ávila et al. 2022).

Ozonerad olja med peroxidindex mellan 203,43 och 4000 mEq/kg har framgångsrikt använts för antibakteriell effekt ((Ávila et al. 2022; Donato et al. 2023). Det kommersiella preparatet som användes i Donato et al. (2023) har peroxidindex på över 1000 mEq, enligt producentens hemsida (*Riger Spray* 2023).

I de i denna litteraturöversikt granskade studierna har varken destillerat vatten som ozonerats med 40 $\mu\text{g O}_3/\text{ml}$ i 10 minuter (Donato et al. 2024), saltlösning

som ozonerats med 50 µg O₃/ml i 7 minuter (Loncar et al. 2017) eller Ringer-Laktat som ozonerats med 60 µg O₃/ml ozon i 10 minuter (Mazzuchini et al. 2023) visat signifikant antibakteriell effekt.

Donato et al. (2024) skriver att ingen minsta effektiv dos för ozongas vid topikal administrering har bestämts än, och påpekar vikten av en standardiserad metod för ozonering av vatten med hänvisning till att olika studier sett motsägande resultat i ozonerat vattens antibakteriella effekt. Författarna påpekar att de, tillsammans med de andra som har gjort tester med ozonerad saltlösning och Ringer-Laktat mot bakterier isolerade från ston med bakteriell endometrit, kan ha misslyckats med att komma upp i koncentrationen ozon i vattnet som krävs för att antibakteriell effekt ska uppnås.

Donato et al. (2024) diskuterar även med hänvisning till tidigare publicerade studier att det vid gasinfusion inte alltid verkar vara koncentrationen ozon i gasen som är viktigast utan att volymen och tiden av exponeringen också verkar ha en viktig roll i den antibakteriella effekten. De diskuterar därför att en lägre koncentration (upp till 15 µg/ml, som visade antibakteriell effekt i deras studie) med en högre volym och/eller längre tid skulle kunna vara en strategi för att minska den totala dosen ozon som måste administreras till stoet men ändå uppnå önskad effekt.

3.6 Glukokortikoider

Kortikosteroider är en grupp steroider som endogent produceras i binjurebarken från kolesterol. Glukokortikoider är en typ av kortikosteroider som har en viktig roll i bibehållande av homeostas i kroppen genom direkta och indirekta effekter på cellernas metabolism av bland annat kolhydrater och fetter. Exogena glukokortikoider i terapeutiska doser har potent antiinflammatorisk verkan och har använts på hästar sedan mitten av 1950-talet (Cuming et al. 2018). Idag används exogena glukokortikoider rutinmässigt som behandling mot bland annat inflammatorisk luftvägssjukdom, dermatit, CNS-inflammation, immunmedierad hemolytisk anemi och ögoninflammationer hos häst (Johnson et al. 2002).

Glukokortikoider har en komplex verkningsmekanism som involverar transkription och/eller transrepression av över 2000 gener involverade i immunförsvaret (Cuming et al. 2018). De antiinflammatoriska effekterna av glukokortikoider härstammar ur glukokortikoidernas påverkan på inflammatoriska celler och på syntesen av signalmolekyler som är involverade i immunförsvaret. Bland annat reducerar glukokortikoider mängden cirkulerande immunceller i blodet, inhiberar proliferation av lymfocyter och minskar kemotaxis till

inflammerade områden. De inhiberar även genom komplexa mekanismer biosyntesen av en mängd proinflammatoriska cytokiner som exempelvis TNF- α och IL-1 (Johnson et al. 2002). Glukokortikoider inducerar produktion av lipocortin, som verkar inhiberande på fosfolipas 2. Fosfolipas 2 är ett enzym som deltar i startreaktionen för arakidonsyrakaskaden, som resulterar i produktion av tromboxaner, leukotriener och prostaglandiner (Cuming et al. 2018).

3.6.1 Tillgänglig litteratur

Effekt som behandling mot endometrit

Immunomodulering med dexametason har visats öka genexpressionen av IL-6 och IL-10 och minska IL-8 och IL-1RA i endometriet vid behandling i samband med experimentellt inducerad bakteriell endometrit med *E. coli* (Christoffersen et al. 2012). Woodward et al. (2015) visade att 50 mg av dexametason i samband med induktion av endometrit med döda spermatozoer resulterade i reducerat genuttryck av den antiinflammatoriska cytokinen IL1B. Dock sågs ingen minskning av de proinflammatoriska cytokinerna som undersöktes.

Bucca et al. (2008) genomförde en studie med 347 ston över 513 brunstcykler där ston injicerades med 50 mg dexametason i samband med betäckning. De identifierade även riskfaktorer för PBIE, till exempel mer än 2 cm intrauterin vätska före betäckning, persisterande intrauterin vätska mer än 36 timmar efter betäckning, onormal cervixanatomy och abnormiteter i stoets reproduktionshistoria. De fann att behandlingen med dexametason inte påverkade dräktigheten för ston med 0–2 riskfaktorer men signifikant ökade andelen dräktiga ston med 3 eller fler riskfaktorer för PBIE, jämfört med en kontrollgrupp.

I upprepade studier har behandling med dexametason eller prednisolon i samband med betäckningstidpunkten visats öka andelen dräktiga ston som bedömts som känsliga för eller som tidigare drabbats av PBIE, men behandlingen har inte påverkat dräktigheten positivt eller negativt för resistent ston (Dell'Aqua et al. 2006; Bucca et al. 2008; Papa et al. 2008). Behandling med glukokortikoider i samband med betäckning har även förbättrat kliniska symptom på endometrit genom minskningar i mängden ackumulerad intrauterin vätska och endometriellt ödem (Dell'Aqua et al. 2006; Bucca et al. 2008; Ferris & McCue 2010; Christoffersen et al. 2012).

Vandaele et al. (2010) utförde en studie där dräktighetsresultat efter behandling med 10 eller 20 mg dexametason 6–12 timmar efter betäckning med AI eller FAI utvärderades. I studien deltog 359 ston över 774 cykler och resultaten visade att

behandlingen inte påverkade andelen ston som blev dräktiga vare sig positivt eller negativt, vilket står i kontrast till de tidigare studierna som använt sig av behandling med kortikosteroider efter betäckning. Författarna diskuterar att en möjlig anledning till detta är att behandlingen skedde för sent efter betäckningen och att den inflammatoriska processen därför redan hade hunnit initieras, och behandlingen därför inte hade någon effekt.

I en studie som utvärderade dexametason som behandling i kombination med antibiotika eller ensamt mot experimentellt inducerad bakteriell endometrit uppvisades ingen klinisk förbättring eller avlägsnande av patogener vid monoterapi med dexametason. I stället blev den inflammatoriska effekten kraftigare vid ensam behandling med dexametason i jämförelse med dexametason och antibiotika i kombination, eller med monoterapi med antibiotika. Därför dras slutsatsen att dexametason inte bör användas som behandling mot bakteriell endometrit, då inga fördelaktiga terapeutiska effekter kunde observeras (McDonnell & Watson 1993).

Säkerhet och oönskade effekter

En del av verkningsmekanismen av glukokortikoider är att de genom induktion av lipocortin förhindrar initieringen av arakidonsyrakaskaden, och därmed inhiberar syntesen av prostaglandinerna PGE_2 och $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Cuming et al. 2018).

Prostaglandiner har stor inverkan på ovulationen hos ston och spelar troligen en essentiell roll vid ruptur av follikeln (Reich et al. 1991; Bashir et al. 2016).

Produktionen av prostaglandinerna PGE_2 och $\text{PGF}_{2\alpha}$ i follikeln ökar gradvis före ovulationen, med hjälp av enzymet COX-2 (Sirois & Doré 1997). Då glukokortikoider påverkar produktionen av PGE_2 och $\text{PGF}_{2\alpha}$ finns en oro för att behandling i samband med ovulation skulle blockera frisläppningen av follikeln och leda till att stoet utvecklar en hemorragisk anovulatorisk follikel, vilket tidigare visats vid NSAID-behandling. Detta har undersökts bland annat av Martínez-Boví et al. (2023), som testade administrering dexametason 24 och 36 timmar efter inducering av ovulation genom hCG-injektion. I studien deltog 6 ston och ingen av dem utvecklade HAF efter behandlingen. Ferris & McCue (2010) utförde en studie där effekten av upprepade givor av dexametason och prednisolon på utvecklandet av hemorragiska anovulatoriska folliklar undersöktes. Ston fick 0.05 mg dexametason eller 0.5 mg prednisolon per kilo kroppsvikt två gånger om dagen i 5 dagar. I studien utvecklade 60% av stona (3/5) som behandlats med dexametason och 16% (1/6) av stona som behandlats med prednisolon HAF under brunstcyklen. Författarna drar av resultaten slutsatsen att behandling med dexametason bör begränsas till endast en eller två dagar och att en lägre dos bör övervägas vid behandling med glukokortikoider mot PBIE, för att minska risken för påverkan på stoets reproduktionsfysiologi.

Det finns en oro att behandling med exogena glukokortikoider ska kunna bidra till utvecklingen av fång hos hästar. Detta område är omdebatterat och, eftersom de bakomliggande orsakerna till fång inte är helt klarlagda, svårstuderat. Forskare har upprepade gånger försökt inducera fång genom administrering av glukokortikoider, utan resultat. Man har därför dragit slutsatsen att det inte är tillförseln av glukokortikoider i sig som orsakar sjukdomen (Johnson et al. 2002; Bailey 2010). Det finns dock en risk med att administrera glukokortikoider till hästar som har en förhöjd risk för fång eller som tidigare drabbats, då det har rapporterats enstaka fall där hästar drabbats av sjukdomen efter behandling med glukokortikoider (Cumming et al. 2018). Behandling med glukokortikoider till hästar som tidigare drabbats av fång bör utföras med stor försiktighet, enligt Johnson et al. (2002). Det finns dock inga klara vetenskapliga bevis som lyckats koppla behandling med glukokortikoider till fång, och verkningsmekanismen som i så fall skulle ligga bakom den ökade risken är i nuläget inte klarlagd (Johnson et al. 2002; Bailey 2010).

Biverkningar av systemiskt administrerade exogena glukokortikoider är främst kopplade till långvariga behandlingar eller behandlingar med höga doser. Möjliga biverkningar av sådan behandling är immunosuppression, långsam sårhäkning, magsår och binjureinsufficiens (Mora Pereira et al. 2018). De studier som granskats i denna litteraturöversikt som undersökt dexametason och prednisolon mot endometrit har endast gett en ensam behandling, och har inte observerat några biverkningar av detta.

3.6.2 Behandlingsrekommendationer

Equine Reproduction Laboratory vid Colorado State University (2025) rekommenderar 30 till 50 mg dexametason intramuskulärt eller intravenöst vid betäckningstillfället som en möjlig behandlingsmetod för PBIE.

De studier som granskats i denna litteraturöversikt har använt doseringar på 50 mg dexametason, 0.1 mg dexametason per kilo kroppsvikt, eller 0.1 mg prednisolon per kilo kroppsvikt.

Vandaele et al. (2010) använde en lägre dos (10 och 20 mg dexametason) och gav injektionen 6–12 timmar efter betäckning, och fann då ingen positiv effekt på dräktighetsresultat hos PBIE-känsliga ston. Författarna diskuterar att behandling så långt efter betäckning kan medföra sämre effekt då inflammationen i endometriet redan har hunnit initieras.

McKinnon et al. (2011d) nämner glukokortikoidbehandling som ett möjligt alternativ för behandling av ston med kronisk infertilitet. De rekommenderar 50 mg dexametason direkt före betäckning eller 0.1 mg prednisolon per kilo kroppsvikt två gånger dagligen från 24–48 timmar före betäckning i 3–5 dagar.

Ferris & McCue (2010) skriver i deras studie att deras rekommendation är att inte behandla med glukokortikoider i mer än en eller två dagar samt att överväga en lägre dosering, för att minska risken för påverkan på ovulationen och utvecklingen av hemorragiska anovulatoriska folliklar.

3.7 Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) är preparat som verkar genom inhibering av cyklooxygenas (COX), vilket förhindrar syntesen av prostaglandiner och tromboxaner (Vane & Botting 1998). Under början på 1990-talet upptäckte forskare att det finns två olika isoformer av cyklooxygenas; COX-1 och COX-2 (Vane & Botting 1998). COX-1 produceras kontinuerligt och har slemhinneskyddande effekter i bland annat mag-tarmkanalen och njurarna (Donnell & Frisbie 2014), och COX-2 är inducerbar och associeras med inflammation. COX-2-uttryck induceras av inflammatoriskt stimuli som bakteriella lipopolysackarider (LPS) och inflammatoriska cytokiner (Moses & Bertone 2002). Den antiinflammatoriska effekten av NSAID-preparat är främst kopplad till inhiberingen av COX-2-enzymet (Vane & Botting 1998), men det finns överlappande funktioner mellan COX-1 och COX-2 och även COX-1 kan spela en roll vid inflammation (Moses & Bertone 2002; Donnell & Frisbie 2014).

NSAID-preparat kan delas in i de preparat som inhiberar både COX-1 och COX-2 (icke-selektiva NSAID-preparat) och de som har selektivitet för COX-2-enzymet (COX-2-selektiva NSAID-preparat). Dock inhiberar även COX-2-selektiva preparat COX-1 till viss del (Vane & Botting 1998; Moses & Bertone 2002; Donnell & Frisbie 2014).

Användning av NSAID-preparat på ston i avel har varit omdebatterat då preparat som meloxicam och flunixin har visats kunna blockera ovulation och orsaka hemorragiska anovulatoriska folliklar (Cuervo-Arango 2011; Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz 2011; Lima et al. 2015; Canisso et al. 2020). Prostaglandin E₂ och F_{2α}, som syntetiseras med hjälp av COX-enzymerna, har visats ha påverkan på ovulation hos ston och spela en betydande roll vid ruptur av follikeln. Man tror därför att inhibering av cyklooxygenaser, och därmed minskad produktion av prostaglandiner, riskerar att leda till utebliven ovulation, och att en hemorragisk

anovulatorisk follikel (HAF) i stället utvecklas (Reich et al. 1991; Bashir et al. 2016).

3.7.1 Tillgänglig litteratur

Effekt som behandling mot endometrit

Vedaprofen, ett COX-2-selektivt NSAID-preparat, har visats öka dräktigheten hos PBIE-känsliga ston av Rojer & Aurich (2010). Detta var dock en studie med ett litet antal deltagande ston (9 i kontrollgrupp, 8 i behandlingsgrupp), vilket författarna själva påpekar i artikeln. Hos PBIE-känsliga ston har vedaprofen i kombination med oxytocin en annan studie även visats reducera ökningen av COX-2-uttryck samt minska inflammationen i endometriet efter betäckning. Behandlingen hade ingen signifikant effekt på mängden ackumulerad intrauterin vätska jämfört med behandlingsgruppen (Aurich et al. 2010).

Firocoxib hade i en studie utförd av Friso et al. (2019) ingen effekt på ovulationen hos friska ston och inget av de deltagande stona utvecklade HAF efter behandling. Behandling med firocoxib visades även minska COX-2-uttryck och antal PMN i endometriet hos PBIE-känsliga ston. Ston i behandlingsgruppen uppvisade fortfarande intrauterin vätska efter behandlingen, men mindre mängd än de i kontrollgruppen (Friso et al. 2019).

Koblischke et al. (2008) identifierade att mottagarston vid embryotransfer utvecklar subklinisk endometrit med ökning av COX-2 och $\text{PGF}_{2\alpha}$ efter implantering av embryot. De använde meklofenamsyra och flunixin framgångsrikt för att behandla mot detta, och inget av preparaten påverkade embryot eller endometriets histologi negativt. Författarna drar utifrån detta slutsatsen att NSAID skulle kunna användas i behandlingsprogram för mottagarston efter embryotransfer.

Säkerhet och oönskade effekter

Icke-selektiva NSAID-preparat som flunixin och fenylobutazon har i studier visats minska uterina kontraktioner (Risco et al. 2009) och försämra tömningen av livmodern (LeBlanc 1997). Flunixin ökade även mängden PMN i uterus-lumen 8 timmar efter AI hos PBIE-känsliga ston (Risco et al. 2009).

Mängden PGF som krävs för att ovulation ska kunna ske är idag okänd. Friso et al. (2019) diskuterar att anledningen till att starkt selektiva NSAID-preparat som firocoxib och vedaprofen inte har visats störa ovulationen hos ston, men icke-selektiva preparat som flunixin orsakar utveckling av HAF, kan vara att COX-2-selektiva preparat endast delvis blockerar prostaglandinproduktionen och att

tillräckligt med prostaglandiner fortfarande produceras för att ovulationen ska kunna ske normalt. Dock har meloxicam, en delvis selektiv NSAID (Furst 1997), också blockerat ovulation hos ston vid rekommenderade doser (0.6 mg per kilo kroppsvikt) (Lima et al. 2015), men COX-2-selektiviteten är lägre för meloxicam än för firocoxib (Ziegler et al. 2017).

Även flunixin (Cuervo-Arango 2011; Cuervo-Arango & Domingo-Ortiz 2011) och fenylbutazon (Lima et al. 2015) har i studier associerats med hemorragiska anovulatoriska folliklar hos reproduktivt friska ston. Studierna med flunixin som preparat använde sig av högre doseringar än rekommenderat, 1.7 respektive 2.0 mg per kilo kroppsvikt, men Lima et al. (2015) använde rekommenderade terapeutiska doser (4.4 mg fenylbutazon per kilo kroppsvikt).

Firocoxib, som är ett COX2-selektivt preparat, har i studier haft minimala biverkningar och anses vara säkert för hästar vid rekommenderad dosering (Donnell & Frisbie 2014). Även meloxicam har visats vara säkert för hästar vid rekommenderad dosering. Biverkningar vid högre doser var bland annat gastrointestinala skador, njurskador och benmärgsdyskrasi (Noble et al. 2012). Vanliga biverkningar av ickeselektiva NSAID-preparat vid långvarig behandling eller hög dosering är magsår och njurskador (Moses & Bertone 2002). Inga av dessa effekter har observerats i de studier som granskats i denna litteraturöversikt.

3.7.2 Behandlingsrekommendationer

Royer & Aurich (2010) och Aurich et al. (2010) använde i deras studier vedaprofen administrerat peroralt med doseringen 2 mg/kg dag 1 och därefter 1 mg/kg två gånger per dag. Behandlingen pågick från en dag före betäckning till en dag efter ovulation.

Friso et al. (2019) använde firocoxib administrerat peroralt med doseringen 0.2 mg/kg i tre dagar, från dagen då ovulation inducerades med hjälp av hCG-injektion till en dag efter betäckning.

3.8 Bakteriella extrakt

Inaktiverade bakteriella extrakt är en metod för immunomodulering som leder till icke-specifik aktivering av det medfödda immunförsvaret. Extrakten uppreglerar det medfödda immunförsvaret genom makrofagaktivering och cytokinfrisläppning. Denna typ av immunomodulering har bland annat använts som behandling mot luftvägssjukdomar och sarkoider hos hästar (Rush & Flaminio 2000).

För häst finns immunostimulerande läkemedel med bakteriella extrakt från cellväggen av *Mycobacterium phlei* samt från inaktiverade *Propionibacterium acnes* som aktiv substans.

Settle ® (Novavive Inc, Napanee, Kanada) är ett läkemedel som är godkänt i USA, Kanada, Nya Zeeland, Australien och Förenta Arabemiraten. Läkemedlet är baserat på extrakt från cellväggen av *Mycobacterium phlei* ("mycobacterial wall extract" (MCWE)) och har endometrit orsakad av *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* som indikation (Settle® 2025). I samtliga studier som granskats i denna litteraturöversikt som undersökt användningen av MCWE har detta preparat, eller en generika tillverkat av samma företag, använts.

EqStim ® (NeoGen, Lansing, USA) är ett annat immunomodulerande läkemedel som används på häst. Preparatet innehåller inaktiverade *Propionibacterium Acnes* och är godkänt i USA för behandling mot infektiösa luftvägssjukdomar. (Neogen®Vet EqStim® 2025)

3.8.1 Tillgänglig litteratur

Effekt som behandling mot endometrit

Behandling med MCWE-preparat i samband med insemination av PBIE-känsliga ston har visats vara effektivt för att motverka överdrivna inflammationsreaktioner efter betäckning. Behandlingen har hos känsliga ston modulerat den inflammatoriska reaktionen och gjort den mer lik reaktionen hos resistent ston efter betäckning (Fumuso et al. 2003, 2006, 2007). Till exempel har behandlingen lett till minskade genuttryck av IL-1 β , IL-6 (Fumuso et al. 2003), ökat genuttrycket av den antiinflammatoriska cytokinen IL-10 i östrus och minskat genuttrycket av IL-8 i diöstrus (Fumuso et al. 2006).

Efter experimentellt inducerad bakteriell endometrit med *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* minskade antalet ston med positiva bakteriekulturer 7 dagar efter ovulation med 75% i gruppen som behandlades med MCWE-extrakt. I behandlingsgruppen ingick 20 ston. I en kontrollgrupp med 10 icke-behandlade ston testade 100% av stona fortfarande positivt vid provtagningen (Rogan et al. 2007). Christoffersen et al. (2012) fann signifikant förbättring av kliniska symptom på endometrit efter behandling med MCWE, då vid behandling mot experimentellt inducerad bakteriell endometrit med *E. coli*. Detta är i linje med annan publicerad litteratur där bakteriella extrakt använts för att läka svårbehandlade bakteriella infektioner, både ensamt och som adjuvant till antibiotikabehandling (Al-Izzi et al. 1982; Becker et al. 1989).

1996 publicerades en artikel där ett preparat med inaktiverade *Propionibacterium acnes* användes som behandling mot endometrit. I studien administrerades preparatet EqStim® intravenöst till ston som cytologiskt diagnostiserats med endometrit. Efter behandlingen var endast 8,3% (1/12) av de diagnostiserade stona cytologiskt positiva för endometrit, jämfört med 93,8% (15/16) i kontrollgruppen (Zingher 1996).

En större studie med 95 ston publicerades 2007 där behandling med inaktiverade *P. acnes* (EqStim®) som adjuvant till traditionell behandling mot PBIE undersöktes. Resultaten visade att en högre andel ston blev dräktiga vid första betäckningen i gruppen som behandlats med *P. acnes* jämfört med ston som fått placebobehandling, samt att behandling med *P. acnes* i studien resulterade i en högre total andel dräktiga ston under en 2-årsperiod. Ston som behandlades med *P. acnes* hade signifikant större chans att föda ett levande föl jämfört med placebobehandlade ston; 73% av de behandlade stona födde levande föl efter behandlingen, jämfört med 43% i placebogruppen (Rohrbach et al. 2007).

Säkerhet och oönskade effekter

Inga oönskade effekter av vare sig MCWE eller inaktiverade *P. acnes* har beskrivits i de publicerade studierna. Herrera et al. (2020) undersökte histomorfologiska förändringar i endometriet efter en intravenös dos av MCWE (Settle®). De fann inga signifikanta positiva eller negativa skillnader på epitelhöjd, körteldiameter eller körteldensitet efter behandlingen.

Producenterna av Settle® anger mild feber, dåsighet och minskad aptit som möjliga biverkningar efter intravenös injektion (Settle® 2025). Enligt tillverkaren av EqStim® kan biverkningar som feber, darrningar, tillfälligt minskad aptit och trötthet uppstå efter behandling (Neogen®Vet EqStim® 2025).

3.8.2 Behandlingsrekommendationer

I den kliniska studien utförd av Rogan et al. (2007) jämfördes effekten av intravenös och intrauterin administrering av MCWE-extrakt. De fann ingen skillnad i effekt beroende på vilken administreringsväg som använts.

I samtliga publicerade studier har 1.5 mg MCWE-preparat använts, vilket är den rekommenderade dosen enligt företaget (Settle® 2025).

Den rekommenderade doseringen av EqStim ® är 1 ml per 250lbs (113,3 kg) intravenöst, 3 gånger med 3–4 dagars intervall. I de studier där EqStim ® använts har denna dosering tillämpats (Neogen®Vet EqStim® 2025).

3.9 Platelet-rich plasma

Platelet-rich plasma (PRP) är en autolog blodprodukt som framställs från helblod genom att med hjälp av upprepad centrifugering sortera ut trombocyter och andra plasmakomponenter i syfte att öka trombocytkoncentrationen i den kvarvarande plasman (Pavlovic et al. 2016). Det finns en mängd olika protokoll för tillverkning av PRP beroende på användningsområde, men det finns ingen standardiserad metod för tillverkning av PRP inom hästens reproduktionsmedicin.

Trombocytkoncentrationen i PRP är 3-5 gånger högre än i helblod (Knezevic et al. 2016). När trombocyter aktiveras frisätter de olika granula (alfa, delta och lambda). Dessa innehåller bioaktiva komponenter som påverkar inflammations- och läkningsprocessen, bland annat integriner, bioaktiva aminer som serotonin och histamin, och tillväxtfaktorer som vascular endothelial growth factor (VEGF) och insulin-like growth factor (IGF). Den terapeutiska effekten av PRP är främst kopplad till frisättningen av tillväxtfaktorer, som stimulerar mesenkymala och epiteliala celler att öka produktionen av kollagen och matrixkomponenter samt stimulerar aktivering av intracellulära signalvägar. Tillsammans bidrar detta till vävnadsregeneration (Pavlovic et al. 2016). PRP har även visats ha viss bakteriestatisk effekt *in vitro*, men forskningen inom ämnet är begränsad (Intravia et al. 2014; Mariani et al. 2014).

3.9.1 Tillgänglig litteratur

Effekt som behandling mot endometrit

Användning av platelet-rich plasma som behandling mot endometrit har undersökts vid upprepade tillfällen. I samtliga studier har PRP producerats från patientens egna blod och infuserats intrauterint. Behandlingen har främst skett efter artificiell insemination (AI) (Reghini et al. 2016; Carluccio et al. 2020; Andino et al. 2023), utom i en studie gjord av Segabinazzi et al. (2021), som även undersökte effekten av behandling både före och efter betäckning.

De publicerade studierna har haft övervägande positiv effekt på minskning av den inflammatoriska responsen på betäckning och intrauterin behandling med PRP efter artificiell insemination har i flertalet studier resulterat i minskad intrauterin vätskeansamling (Metcalf 2014; Reghini et al. 2016; Segabinazzi et al. 2021), samt minskat antalet PMN i cytologiprov (Metcalf 2014; Reghini et al. 2016;

Segabinazzi et al. 2017, 2021; Andino et al. 2023). I en studie (Metcalf et al. 2014) minskade uttrycket av de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 β , IL-6, IL-8 och iNOS i endometriet hos behandlade ston efter AI jämfört med en kontrollgrupp. Behandling med PRP har även i flertalet studier resulterat i ökad dräktighet hos ston som bedömts som känsliga för PBIE (Metcalf 2014; Carluccio et al. 2020). I studier utförda av Segabinazzi et al. (2017) och Andino et al. (2023) har den inflammatoriska responsen mätt som andelen PMN i cytologiprov minskat, men behandlingen har inte haft effekt på vätskeansamling i livmodern efter betäckning.

Segabinazzi et al. (2017) diskuterar att varierande resultat mellan studier rörande PRPs effekt på minskning av intrauterin vätskeansamling kan bero på individernas variabilitet i anatomi och kontraktionsförmåga i myometriet och/eller olika normalfördelning i studierna (Segabinazzi et al. 2017).

Säkerhet och oönskade effekter

Inga oönskade effekter har noterats i de studier som administrerat PRP intrauterint som granskats i denna litteraturstudie.

3.9.2 Behandlingsrekommendationer

Det finns inget enhetligt svar i litteraturen på vilken trombocytkoncentration som behövs för att uppnå terapeutisk effekt, varken inom human- eller veterinärmedicin (Qvarfort & Gullev Adlén 2019). Koncentrationen som behövs varierar även beroende på syfte och önskad effekt (Berrigan et al. 2024). De Oliveira et al. (2023) har påvisat behovet av en standardiserad metod för framställning av PRP inom reproduktionsmedicin hos häst och undersökte fyra olika metoder för PRP-framställning i syfte att utvärdera sammansättningen av blodkomponenter i slutprodukterna samt deras potential för användning inom reproduktionsmedicin. De fann två protokoll som ansågs fördelaktiga att använda inom detta syfte på grund av deras höga koncentration av trombocyter och relativt höga slutvolym. Protokollen involverade uppsamling av blod i ett öppet rörsystem och centrifugering i två steg - 215g i 10 minuter följt av 873g i 10 minuter (De Oliveira et al. 2023).

Majoriteten av de studier som granskats i denna litteraturöversikt tillämpar PRP-behandling mellan 4–24 timmar efter betäckning. Segabinazzi et al. (2017) undersökte skillnaden i effekt vid behandling före respektive efter artificiell insemination (AI). De fann inga signifikanta skillnader varken i vätskeansamling eller andel neutrofiler i cytologiprov mellan de olika grupperna, med undantag för

cytologiprov tagna från *Stratum compactum*, där andelen neutrofiler var mindre i gruppen som behandlades med PRP 24 timmar före artificiell insemination.

Volymerna som använts för intrauterin infusion med PRP varierar mellan 10 ml (Metcalf et al. 2012; Metcalf 2014), 15 ml (Carluccio et al. 2020) och 20 ml (Reghini et al. 2016; Segabinazzi et al. 2017). Även koncentrationen av trombocyter varierar; Reghini et al. (2016) och Segabinazzi et al. (2017) använde PRP med 250 000 trombocyter/ μ l, och Carluccio et al. (2020) använde PRP med 1–1.2 miljoner trombocyter/ μ l.

3.10 Mesenkymala stamceller

Mesenkymala stamceller (MSC) har använts inom regenerativ humanmedicin under flera årtionden och har under de senaste decennierna även visat potential inom veterinärmedicin (Ranera et al. 2011). Inom veterinärmedicin har mesenkymala stamceller främst använts som behandling av muskuloskeletala sjukdomar hos hundar och hästar, däribland ligamentskador, senskador och osteoartrit (Prządka et al. 2021), men nya studier har även utvärderat användningen av mesenkymala stamceller på flera djurslag inom bland annat sårhäkning och hudskador, ögonsjukdomar, njursjukdomar och reproduktion (Voga et al. 2020).

De terapeutiska effekterna av MSC uppstår främst genom dess immunomodulerande funktioner som uppnås genom interaktion med patientens egna immunceller. Mesenkymala stamcellers verkningsmekanismer inkluderar parakrin signalering till mottagarens celler, sekretion av extracellulära vesiklar, apoptosmedierad immunomodulering och mitokondriell överföring (Voga et al. 2020). MSC kan genom parakrin signalering påverka immuncellernas funktion hos mottagaren, bland annat genom frisättning av TGF- β , IL-10, prostaglandin E2 och indolamin-2,3-dioxygenas (IDO) (Voga et al. 2020). TGF- β är en signalmolekyl som påverkar en rad immunologiska faktorer, till exempel har det visats kunna reglera makrofagers funktion och stimulera polarisering av dem från M1-fenotypen som är proinflammatorisk till M2-fenotypen som är antiinflammatorisk (Liu et al. 2019).

Mesenkymala stamceller anses vara hypoallergena eftersom de saknar MHC klass II-antigener på cellytan och har bristande uttryck av MHC klass I. Forskare har därför hypotesen att mesenkymala stamceller är immunopriviligerade (Fortier 2005) och inte aktiverar immunförsvaret hos mottagaren, vilket möjliggör allogen stamcellstransplantation (Prządka et al. 2021).

Stamceller kan utvinnas från en rad olika vävnader. Ekvina stamceller utvinns oftast från benmärg eller fettväv (Rink et al. 2017) men utvinning från andra vävnader såsom fosterhinnor (Lange-Consiglio et al. 2012) och embryon (Tasma et al. 2022) är också möjligt. Rink et al. (2017) har visat att mesenkymala stamceller även kan utvinnas från endometriet hos häst, vilket är ett mindre invasivt alternativ jämfört med utvinning från exempelvis benmärg eller fettväv.

Conditioned media (CM) är ett potentiellt alternativ till behandling med mesenkymala stamceller. CM är det medium som de mesenkymala stamcellerna odlas fram i och innehåller cytokiner och kemokiner som cellerna släpper ut medan de odlas i mediet (Tongu et al. 2021). Forskningen inom detta ämne är ny och relativt småskalig men Tongu et al. diskuterar att användandet av CM kan ha praktiska fördelar jämfört med levande stamceller, eftersom mediet enkelt kan frysas, paketeras och transporteras vilket underlättar produktion och användning i större skala. De menar även att användandet av CM kan medföra mindre risk för bortstötning jämfört med allogena stamcellstransplantationer.

En av verkningsmekanismerna hos mesenkymala stamceller är sekretionen av extracellulära vesiklar, som är viktiga för cell-cellkommunikation och parakrin signalering. Dessa knoppas av från stamcellernas cytoplasmamembran och innehåller bioaktiva molekyler som lipider, proteiner, DNA, mRNA och miRNA (Lange-Consiglio et al. 2023). Även när MSC odlas i medium sekreterar de extracellulära vesiklar. Dessa kan isoleras från mediet och kategoriseras efter storlek som exosomer, mikrovesiklar eller apoptotiska kroppar (Doyle & Wang 2019), varpå de kan användas som alternativ till behandling med levande stamceller. Det finns forskning som pekar på att extracellulära vesiklar och deras parakrina verkan på kroppsegna celler är starkt kopplade till de regenerativa egenskaperna hos MSC (Hollinshead et al. 2024).

3.10.1 Tillgänglig litteratur

Mesenkymala stamceller

Falomo et al. publicerade 2015 en artikel där effekten av mesenkymala stamceller utvunna ur fettväv (ADSC) utvärderades på endometriumbiopsier *in vitro*. Biopsierna exponerades för stamcellerna under 3 dagar och undersöktes före och efter försöket med hjälp av realtids-PCR för att hitta genuttryck från ett utvalt antal cytokiner, däribland IL-10, IL-1, IL-6, IL-8 och TNF α . Viss förändring i cytokinnivåerna före och efter exponeringen observerades, men författarna drar slutsatsen att man med denna studie som grund inte kunde visa på en potentiell klinisk effekt av stamcellsbehandling med ADSC.

2014 publicerades en artikel av Ferris et al. som beskrev ett kliniskt försök *in vivo* där effekten av mesenkymala stamceller utvunna från benmärg på experimentellt inducerad inflammation i endometriet hos häst undersöktes.

Stamcellsbehandlingen resulterade i viss antiinflammatorisk effekt på endometriet - behandlingsgruppen uppvisade ett signifikant minskat antal neutrofiler per milliliter intrauterin vätska 6 timmar efter infusionen men ingen skillnad i mängden neutrofiler sågs 24 timmar senare. Stona i den behandlade gruppen visade även en trend för minskade IL-1Ra-nivåer efter 6 timmar och en trend för minskade IL-1-nivåer efter 24 timmar.

En liknande studie gjordes år 2020 av Navarrete et al., där den antiinflammatoriska effekten av mesenkymala stamceller vid experimentellt inducerad PBIE utvärderades. I studien användes 9 kliniskt friska ston som delades in i tre grupper - en grupp som behandlades med MSC från fettväv (aMSC), en grupp som behandlades med MSC från ekvint endometrium (eMSC) och en kontrollgrupp. I resultaten beskriver författarna en minskning av de proinflammatoriska cytokinerna IL-6 och IL-8 i båda de behandlade grupperna, samt en minskning i nivåerna av IL-1 α och TNF α i a-MSC-gruppen och ökning av den antiinflammatoriska cytokinen IL-10 i e-MSC-gruppen. Engraftment av MSC i endometriumvävnaden hittades hos alla behandlade ston, både 10 och 30 dagar efter behandling. Författarna drar från denna studie slutsatsen att infusion av MSC signifikant minskade inflammationsreaktionen i endometriet efter experimentellt inducerad PBIE och att engraftment av cellerna kunde observeras efter 30 dagar, oberoende av stamcellernas ursprung.

Conditioned media

Forskning på användandet av conditioned media från mesenkymala stamceller (MSC-CM) är relativt ny men det är ett snabbt växande forskningsområde inom humanmedicinen där MSC-CM visats ha effekt inom benregeneration (Benavides-Castellanos et al. 2020) och sårsläkning (Joseph et al. 2020). Inom hästens reproduktionsmedicin har tidiga forskningsresultat publicerats av tre forskningsgrupper:

Bernard et al. (2023) presenterade ett experiment utfört *in vitro* där conditioned media från mesenkymala stamceller applicerats på cellkulturer från ekvint endometrium. Efter att cellkulturerna exponerats för CM uttryckte de högre nivåer av inflammationsmarkörer och inflammatoriska cytokiner som CCL2, CCL3, IL-6, NF- κ B, PTGS2 och PTGES. Författarna påpekar potentialen för detta att användas som en metod för immunomodulering i endometriet hos häst.

Da Rocha et al. (2023) har utfört en studie *in vivo* där ston med endometriell fibros experimentellt behandlats intrauterint med 20 ml conditioned media från mesenkymala stamceller. Effekten mättes med histopatologisk undersökning av biopsier tagna före och 21 dagar efter behandlingen. Studien resulterade inte i några förändringar eller regeneration i vävnaden, men författarna påpekar utifrån resultaten att behandlingsmetoden var säker för stona och inte medförde några biverkningar eller andra negativa effekter, vilket möjliggör framtida forskning på området (da Rocha et al. 2023).

Tongu et al. (2021) testade behandling med MSC-CM och dess effekt på spermimotoilitet samt på tidig inflammationsrespons i endometriet efter artificiell insemination av PBIE-känsliga ston. De fann att CM inte påverkade spermimotoilitet eller fertilitet negativt, och de noterade även en uppreglering av den antiinflammatoriska cytokinen IL-10 samt nedreglering av IL-6 vid intrauterin behandling med MSC-CM före AI med kyld färsk semin.

Extracellulära vesiklar

Ett mindre antal kontrollerade studier finns publicerade på användandet av extracellulära vesiklar deriverade från mesenkymala stamceller (MSC-EV) och dess påverkan på endometriet hos häst.

I en studie undersöktes effekten av MSC-EV på organoider odlade av endometriumceller från häst. Organoiderna exponerades för de extracellulära vesiklarna i 24 timmar och sedan för inflammatoriskt stimuli. De fann att behandling med MSC-EV ökade nivåerna av antiinflammatoriska miRNA i organoiderna, vilket tyder på att de extracellulära vesiklarna hade antiinflammatorisk verkan på cellerna *in vitro* (Thompson et al. 2023).

I en studie isolerades extracellulära vesiklar från MSC utvunna ur fosterhinna (amnion) och tillsattes till semin före artificiell insemination av 8 PBIE-känsliga ston. De behandlade stona uppvisade ett lägre antal PMN i vävnaden och mindre mängd intrauterin vätska 6 och 24 timmar efter insemination samt lägre endometriella nivåer av IL-6 och högre nivåer av IL-10, jämfört med en kontrollgrupp (Lange-Consiglio et al. 2023).

Hollinshead et al. (2024) utförde en studie där effekten av MSC utvunna ur embryon jämfördes med effekten av endast stamcellernas extracellulära vesiklar vid experimentellt inducerad PBIE hos PBIE-känsliga ston. Resultaten visade en signifikant minskning av intrauterin vätska 24 timmar efter betäckning jämfört med mängden intrauterin vätska före betäckning, både vid behandling med MSC och med EV jämfört med kontrollgruppen (Hollinshead et al. 2024).

En publicerad fallrapport finns tillgänglig där ett sto med kronisk endometrit och historia av fertilitetsproblem behandlades med mikrovesiklar från MSC utvunna ur fosterhinna (amnion) under två brunstcykler innan insemination, vilket resulterade i ett positivt dräktighetsresultat vid det första insemineringsförsöket efter behandlingen (Lange-Consiglio et al. 2020).

Säkerhet och oönskade effekter

Intrauterin infusion av mesenkymala stamceller har vid upprepade tillfällen visats vara säkert för hästar (Alvarenga et al. 2016; Rink et al. 2018) och inga biverkningar av behandlingen har rapporterats i de studier som granskats i denna litteraturöversikt. Dock har stamcellsbehandling mot andra patologier förknippats med biverkningar; trots att man tidigare trott att MSC är immunopreviligerade och inte aktiverar mottagarens immunförsvar har forskare sett antikroppssvar och inflammatorisk respons på upprepade intraartikulära injektioner med MSC på häst (Pezzanite et al. 2015; Joswig et al. 2017). Detta tyder på att den tidigare hypotesen att allogena MSC inte ska aktivera mottagarens immunsvaret kanske inte stämmer, och att de i själva verket kan inducera antikropsproduktion hos mottagaren och en efterföljande immunreaktion vid upprepade behandlingar (Voga et al. 2020). Effekten av intrauterin behandling med mesenkymala stamceller har i de granskade studierna endast utvärderats efter en ensam infusion, och behandlingen har inte upprepats. Studier med upprepade infusioner skulle behövas för att kunna utvärdera om denna effekt är relevant även vid intrauterin administrering eller inte.

3.10.2 Behandlingsrekommendationer

Eftersom behandling med mesenkymala stamceller, deras extracellulära vesiklar och conditioned media (CM) fortfarande är ett nytt forskningsämne både inom veterinärmedicinen i stort och inom reproduktionsmedicin hos häst finns inga etablerade riktlinjer eller rekommendationer för användning av metoderna. I de *in vitro*-studier med mesenkymala stamceller som presenterats ovan har 20 miljoner allogena stamceller i steril saltlösning infuserats i livmodern (Ferris et al. 2014a; Navarrete et al. 2020).

3.11 Övriga behandlingsmetoder

Nya strategier för att underlätta behandling och diagnostik för endometrit är under utveckling. Flertalet av dessa metoder har hittills visat lovande resultat och potential men det är vid utveckling av nya metoder av stor vikt att utvärdera effektivitet och säkerhet, både för stoets reproduktiva hälsa och för de som utför

behandlingarna. Mer forskning behövs för att undersöka effektiviteten av dessa metoder på lång sikt samt för att vidare utvärdera strategiernas hållbarhet i klinisk miljö.

3.11.1 Immunisering mot *Streptococcus equi* subsp. *equi*

Streptococcus equi subsp. *zooepidemicus* är ett vanligt agens vid bakteriell endometrit och orsakar enligt Li et al. (2021) över hälften av fallen. Infektion med *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* kan vara problematiskt då bakterien kan orsaka en persistent subklinisk infektion djupt ner i endometriet som inte kan detekteras med traditionella intrauterina bakterie- och cytologiprov. Den persistenta infektionen tros kunna vara en orsak till subfertilitet hos persistent infekterade ston (Petersen et al. 2009, 2015).

Två kliniska studier har utförts där vaccin mot *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* har testats i syfte att skydda mot intrauterina infektioner. Ingen av studierna har dock resulterat i att kommersiella vacciner har sålts och studierna har inte upprepats på större populationer. Widders et al. (1995) tillverkade ett vaccin med ett bakteriellt protein isolerat från *S. equi* subsp. *zooepidemicus* tillsammans med en adjuvans och administrerade det både intramuskulärt och intrauterint. Immuniserade ston som blev utsatta för intrauterin infusion av *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* minskade utsöndringen av bakterier i reproduktionskanalen samt fick mildare kliniska symptom av infektionen. Dock var den intramuskulära injektionen med vaccinet förknippad med biverkningar som muskelstelhet, ödem och värme, och ett sto utvecklade en abscess vid injektionsstället som *S. equi* subsp. *zooepidemicus* kunde isoleras från i renkultur. Inga efterföljande studier gjordes för att testa vaccinet på en större population.

Ett annat kliniskt försök har gjorts med intranasal administrering av ett vaccin där en attenuerad form av *Salmonella enterica* använts som vektor för genen som kodar för det bakteriella proteinet M89 i *S. equi* subsp. *zooepidemicus*. Vaccinet orsakade färre biverkningar än det som testades i Widders et al. (1995) och ledde till en viss ökning av uterina IgA-antikroppar mot M89-proteinet samt IgG-antikroppar i serum. Efter infusion av intrauterin *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* minskade antalet isolerade CFU i den behandlade gruppen jämfört med kontrollgruppen (Causey et al. 2010).

3.11.1 Tris-EDTA

Studier har visat att kelatkomplexbildande ämnen som Tris-EDTA kan vara effektiva upplösare av biofilm och agera synergistiskt i kombination med olika

antibiotikum (Banin et al. 2006; LeBlanc 2010). Intrauterin användning av Tris-EDTA på ston har inte medfört några bieffekter jämfört med infusion av koksaltlösning (Youngquist et al. 1984) och har i studier visat antibakteriell effekt mot biofilmbundna och fria *P. aeruginosa* (Kirkland et al. 1983; Banin et al. 2006). LeBlanc (2010) rekommenderar användning av Tris-EDTA mot gramnegativa bakterier och jästsvampar genom en infusion av 250–500 ml tris-EDTA och en efterföljande livmoderssköljning med koksaltlösning 24 timmar senare. Kelatkomplexbildande ämnen som Tris-EDTA måste komma i direkt kontakt med bakteriers cellvägg för att ha effekt mot dem, därav krävs denna relativt stora volym för bästa effekt (Katila 2016).

3.11.2 Botukiller ®

Botukiller ® (Botupharma, Phoenix, USA) är ett godkänt preparat i Brasilien och USA som bland annat innehåller Tris-EDTA och väteperoxid som aktiva substanser. Preparatet används mot endometrit med anekdotiska positiva effekter, och har av Mazzuchini et al. (2024) visats ha *in vitro* inhibitorisk effekt mot bakterier av släktena *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* och *Pseudomonas*, samt mot jästsvamp ur släktet *Candida*. Dock har preparatets säkerhet för intrauterin användning inte undersökts i kontrollerade studier (Mazzuchini et al. 2024).

3.11.3 Antimikrobiella peptider

Antimikrobiella peptider produceras i och utsöndras från neutrofiler vilket resulterar i degradering av bakterier. Ceragyn ® (CSA BioTech, Utah, USA) är ett kommersiellt preparat innehållande en antimikrobiell peptidmimetika med anekdotiskt positiva effekter mot endometrit. Preparatet har visats ha baktericid effekt *in vitro* mot fria och biofilmbundna isolat av *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, *E. coli* och *K. pneumoniae* S samt viss effekt mot fria isolat av *P. aeruginosa* (Scoggin 2016). Preparatet kan användas både som en intrauterin infusion och som en tillsats till sköljvätska för livmoderssköljning (Scoggin 2016).

3.11.4 D-vitamin

Studier som undersöker D-vitamin som möjlig behandling vid PBIE pågår, där resultat av en preliminär studie visat lovande resultat. I studien tillsattes D-vitamin till döda spermatozoer och infuserades i livmodern hos 10 ston. Behandlingen bidrog i studien till en förbättrad tömning av livmodern hos PBIE-känsliga ston, minskad inflammation och en förändring av cytokiner i plasma, jämfört med en placebobehandlad kontrollgrupp. Behandlade ston hade signifikant lägre nivåer av IL-1 α och högre nivåer av de antiinflammatoriska cytokinerna IL-6 och IL-10. Vidare studier för att utvärdera eventuell effekt av D-vitaminbehandling på dräktighetsresultat pågår (Loux et al. 2023).

3.11.5 Cellfri amnionprodukt

År 2024 publicerades en studie utförd över 21 dagar som undersökte säkerheten vid intrauterin injektion av ett cellfritt matrixpreparat derivat från amnion (EquusCell StemWrap D™ (AniCell Bio Tech, Arizona, USA)) till friska ston. Amnionprodukten härstammar från donerade fosterhinnor som samlats in vid fölning (*The Collection of Amnion* 2021). Tillverkaren av produkten jämför cellfria amnionpreparat med stamcellsbehandling och menar att användning av cellfria preparat är mindre invasivt och förknippat med färre biverkningar jämfört med mesenkymala stamceller (*AniCell Biotech* u.å.). Författarna till studien diskuterar att produkten i framtiden skulle kunna ha potential som en behandlingsform mot endometrit, endometrios och adhesionser i livmodern hos ston på grund av dess antiinflammatoriska och läkande egenskaper. I studien undersöktes säkerheten av matrixpreparatet efter en injektion vid basen av det ena livmoderhornet. De observerade inga biverkningar av produkten och inga negativa effekter på endometriets histologi eller på inflammationsmarkörer i serum, varken initialt eller efter 21 dagar (Kelley et al. 2024). Bailey et al. (2023) visade att samma produkt vid intrauterin infusion i en koksaltlösning efter betäckning resulterade i liknande dräktighetsresultat som efter intrauterin antibiotikabehandling efter betäckning, både i ett kontrollerat kliniskt försök och i en fältstudie där veterinärer inkorporerat preparatet i sina normala behandlingsprotokoll.

3.11.6 Medicinsk honung

Intresset för medicinsk honung har ökat inom både human- och veterinärmedicinen i samband med att resistensutvecklingen bland bakterier blivit ett ökande problem inom sjukvården (Bava et al. 2025). Honung, speciellt Manukahonung, har antibakteriell effekt mot både grampositiva och gramnegativa bakterier och inducerar inte resistens hos bakterier lika snabbt som antibiotika (Blair et al. 2009). Medicinsk honung har bland annat haft positiv effekt på sårhäkning hos häst, där behandling med medicinsk honung resulterat i förbättrad läkning och lägre incidens av infektion jämfört med placebobehandlade hästar (Mandel et al. 2020; Gustafsson et al. 2021).

Allano et al. (2009) utförde en studie där effekten av 70% honung testades *in utero* med hjälp av en infusion i diöstrus. I denna studie resulterade infusionen i ökad endometriell inflammation och en snabb vätskeansamling i livmodern. Abidine & Bouabdellah (2018) utförde en liknande studie där infusioner med 70% honung utfördes dagligen i tre dagar till ston som diagnostiserats med endometrit. Stona visade initialt efter behandlingen ett ökat inflöde av intrauterin vätska med hög ekogenicitet, men i nästföljande brunstcykel uppvisade några av de behandlade stona färre tecken på inflammation i endometriet och mindre

intrauterin vätska. Enligt författarna kan detta tyda på att infusionen av honung hjälpte stona att läka inflammationen.

På grund av dess antibakteriella effekter skulle honung kunna vara ett potentiellt alternativ till antibiotika för att undvika resistensutveckling (Bava et al. 2025), men mer forskning behövs för att vidare undersöka säkerheten av honung *in utero* och för att undersöka dess effektivitet som behandlingsmetod mot endometrit.

4. Diskussion

Endometrit hos ston är ett komplext och multifaktoriellt problem inom hästaveln som medför stora förluster för uppfödare (LeBlanc & Causey 2009). I denna översikt har flertalet behandlingsalternativ till antibiotikabehandling presenterats, men med dagens forskning finns inte en given behandling som fungerar för samtliga ston som drabbas. Huruvida en behandlingsstrategi kommer att fungera beror även på faktorer som förekomst av bakterier, eventuella bakomliggande faktorer hos stoet (exempelvis anatomiska defekter) och var stoet befinner sig i brunstcykeln, vilket försvårar utvecklandet av en universell behandlingsmetod.

Vid valet av behandlingsmetod spelar även praktiska aspekter in. Till exempel kan det enligt Vandaele et al. (2010) vara mer praktiskt ur en klinisk synpunkt med en metod som går att använda efter betäckningen när symptom på endometrit har uppstått, eftersom känslighet för PBIE kan vara svårbedömt innan stoets första betäckning. Detta kan vara en anledning till att utesluta till exempel glukokortikoidbehandling eller bakteriella extrakt till ston som betäcks för första gången. Andra metoder som medför praktiska svårigheter i vissa fall är till exempel syre-ozongasberedningar, som inte lämpar sig för användning i fältförhållanden eftersom avancerad utrustning krävs för att tillverka gasen på plats (Donato et al. 2023, 2024).

Många av de presenterade behandlingsmetoderna har visat lovande resultat i publicerade studier men behöver mer forskning för att standardisera metoder, stärka evidens och undersöka säkerheten för stoet efter behandling. Till exempel så har bristen på standardiserade protokoll för tillverkning av PRP påpekats av De Oliveira et al. (2023). Detta kan enligt De Oliveira et al. ligga bakom de stundtals varierande resultaten i kliniska studier på ämnet. Vidare forskning krävs för att fastställa både ett effektivt protokoll för framställning samt den minsta koncentrationen av trombocyter som behövs för att uppnå terapeutisk effekt. Det finns även behov av standardisering av protokoll för behandling med mesenkymala stamceller och för isolering av extracellulära vesiklar (Voga et al. 2020; Prządka et al. 2021). Voga et al. (2020) menar att avsaknaden av standardmått för renhet hos extracellulära vesiklar kan leda till inkonsekventa metoder och att forskningen på området därmed begränsas.

Bakteriell endometrit orsakad av biofilmproducerande bakterier kan vara problematiskt ur en klinisk synpunkt då bakterierna i biofilmen blir mer resistenta och svårbehandlade än fria bakteriekolonier (Mah & O'Toole 2001). Vissa av behandlingsmetoderna som presenterats i denna översikt har visat god effekt mot

biofilmer både *in vitro* och *in vivo*, däribland N-acetylcystein, ozonerad solrosolja och DMSO vid tillräckligt höga koncentrationer. Det finns dock risker med infusion eller livmoderssköljning med irriterande och mukolytiska medel som DMSO och N-acetylcystein, menar LeBlanc (2009a), som uppmanar till försiktighet vid användning av mukolytiska medel intrauterint med hänvisning till bristande vetenskapliga bevis, risken för inkonsekventa resultat och biverkningar som inflammation, nekros och sterilitet. Exempel på detta kan ses i de två studierna utförda av Caissie et al. (2019, 2020) som fick olika resultat trots att samma metod användes där ston i en av studierna drabbades av kraftiga biverkningar efter en intrauterin infusion av N-acetylcystein, som inte upptäcktes i den tidigare studien. Även andra irriterande som till exempel jod kan orsaka kraftiga inflammatoriska reaktioner hos vissa ston - detta kan enligt Perkins (1999) bero på individuella skillnader och på överkänslighet hos enskilda individer. Mer forskning behövs kring effekten av irriterande på endometriet vid intrauterin behandling (Perkins 1999).

Det finns även behov av studier som undersöker säkerheten för stoet vid användning av vissa preparat. Till exempel så skriver Mazzuchini et al. (2024) att det kommersiella preparatet Botukiller® rutinmässigt används i Sydamerika och även är godkänt som läkemedel i USA, men studier som utvärderar eventuella bieffekter av preparatet saknas i nuläget.

Sammanfattningsvis finns ett antal antibiotikafria behandlingsmetoder mot endometrit hos häst tillgängliga och fler är under utveckling. Dock kvarstår behovet av mer forskning kring effektivitet, säkerhet och optimala behandlingsregimer för att kunna legitimera dessa metoder och fastställa dem i den kliniska verkligheten. Utveckling av dessa alternativa behandlingsmetoder är av vikt för att möjliggöra en minskning av antibiotikaanvändningen inom reproduktionsmedicin och förebygga framtida resistensutveckling.

Referenser

- Abidine, K.Z.E. & Bouabdellah, B. (2018). Diagnosis and Treatment of Endometritis with Intra-Uterine Infusion of a Solution of Honey 70% in Mares. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 09 (01).
<https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000499>
- Albihn, A., Båverud, V. & Magnusson, U. (2003). Uterine Microbiology and Antimicrobial Susceptibility in Isolated Bacteria from Mares with Fertility Problems. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 44 (3), 121.
<https://doi.org/10.1186/1751-0147-44-121>
- Al-Izzi, S.A., Maxie, M.G. & Savan, M. (1982). The pulmonary clearance of *Pasteurella haemolytica* in calves given *Corynebacterium parvum* and infected with parainfluenza-3 virus. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 46 (1), 85–90
- Allano, M., Doré, M. & Vaillancourt, D. (2009). Dynamic of uterine fluid following an intra-uterine infusion of a 70% honey solution and its innocuousness on the endometrium in mare in dioestrus | Request PDF. *Revue Med Vet.*
https://www.researchgate.net/publication/286347695_Dynamic_of_uterine_fluid_following_an_intra-uterine_infusion_of_a_70_honey_solution_and_its_innocuousness_on_the_endometrium_in_mare_in_dioestrus [2025-03-04]
- Alvarenga, M.A., do Carmo, M.T., Segabinazzi, L.G., Guastali, M.D., Maia, L. & Landim- Alvarenga, F.C. (2016). Feasibility and Safety of Endometrial Injection of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Mares. *Journal of equine veterinary science*, 42, 12–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2016.03.002>
- Andino, A.P., Cumbicus, A.M., Affonso, F.J. & Serrano-Recalde, E.C. (2023). Mitigation of post breeding endometritis in mares treated with platelet rich plasma. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104688.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104688>
- AniCell Biotech (u.å.). AniCell Biotech. <https://anicellbiotech.com/> [2025-03-24]
- Antimicrobial resistance (2023). World Health Organization.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [2025-03-19]
- Aurich, C., Rojer, H. & Walter, I. (2010). Treatment of estrous mares with the non-steroidal anti-inflammatory drug vedaprofen reduces the inflammatory response of the endometrium to insemination. *Animal Reproduction Science*, 121 (1, Supplement), 104–106.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.04.054>
- Ávila, A.C.A., Diniz, N.C., Serpa, R.T., Chaves, M.M.B. de C., Viu, M.A. de O. & de Oliveira, R.A. (2022). Effectiveness of Ozone Therapy in The Treatment of Endometritis in Mares. *Journal of equine veterinary science*, 112, 103900–103900. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.103900>
- Bailey, S.R. (2010). Corticosteroid-Associated Laminitis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26 (2), 277–285.
<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.04.001>
- Bailey, S.S., Schnobrich, M.P. & Wolfsdorf, K.E. (2023). Post-breeding intrauterine infusion of dehydrated amnion product produces similar pregnancy rates as antibiotics. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104691. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104691>
- Banin, E., Brady, K.M. & Greenberg, E.P. (2006). Chelator-Induced Dispersal and Killing of *Pseudomonas aeruginosa* Cells in a Biofilm. *Applied and*

- Environmental Microbiology*, 72 (3), 2064–2069.
<https://doi.org/10.1128/AEM.72.3.2064-2069.2006>
- Bashir, S.T., Gastal, M.O., Tazawa, S.P., Tarso, S.G.S., Hales, D.B., Cuervo-Arango, J., Baerwald, A.R. & Gastal, E.L. (2016). The mare as a model for luteinized unruptured follicle syndrome: intrafollicular endocrine milieu. <https://doi.org/10.1530/REP-15-0457>
- Bava, R., Puteo, C., Lombardi, R., Garcea, G., Lupia, C., Spano, A., Liguori, G., Palma, E., Britti, D. & Castagna, F. (2025a). Antimicrobial Properties of Hive Products and Their Potential Applications in Human and Veterinary Medicine. *Antibiotics*, 14 (2), 172.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics14020172>
- Bava, R., Puteo, C., Lombardi, R., Garcea, G., Lupia, C., Spano, A., Liguori, G., Palma, E., Britti, D. & Castagna, F. (2025b). Antimicrobial Properties of Hive Products and Their Potential Applications in Human and Veterinary Medicine. *Antibiotics*, 14 (2), 172.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics14020172>
- Becker, A.M., Janik, A., Smith, E.K., Sousa, C.A. & Peters, B.A. (1989). Propionibacterium acnes Immunotherapy in Chronic Recurrent Canine Pyoderma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3 (1), 26–30.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1989.tb00325.x>
- Benavides-Castellanos, M.P., Garzón-Orjuela, N. & Linero, I. (2020). Effectiveness of mesenchymal stem cell-conditioned medium in bone regeneration in animal and human models: a systematic review and meta-analysis. *Cell Regeneration*, 9, 5. <https://doi.org/10.1186/s13619-020-00047-3>
- Bengtsson, B. & Greko, C. (2014). Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119 (2), 96–102. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901445>
- Benko, T., Boldizar, M., Novotny, F., Hura, V., Valocky, I., Dudrikova, K., Karamanova, M. & Petrovic, V. (2015). Incidence of bacterial pathogens in equine uterine swabs, their antibiotic resistance patterns, and selected reproductive indices in English thoroughbred mares during the foal heat cycle. *Veterinární medicína*, 60 (11), 613–620.
<https://doi.org/10.17221/8529-VETMED>
- Bergamini, S., Rota, C., Canali, R., Staffieri, M., Daneri, F., Bini, A., Giovannini, F., Tomasi, A. & Iannone, A. (2001). N-Acetylcysteine Inhibits in Vivo Nitric Oxide Production by Inducible Nitric Oxide Synthase. *Nitric Oxide*, 5 (4), 349–360. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0356>
- Bernard, M., Byron, M., Rajesh, A., de Walle, G.V., Wagner, B. & de Amorim, M.D. (2023). Mesenchymal stromal cell conditioned media is immunomodulatory in the equine endometrium. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104693.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104693>
- Berrigan, W., Tao, F., Kopcow, J., Park, A.L., Allen, I., Tahir, P., Reddy, A. & Bailowitz, Z. (2024). The Effect of Platelet Dose on Outcomes after Platelet Rich Plasma Injections for Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 17 (12), 570–588.
<https://doi.org/10.1007/s12178-024-09922-x>
- Bhat, A.H. (2021). Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 155, 104891. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104891>
- Björnsdotter, K. (2025). Endometrit hos häst i Sverige. *Sveriges lantbruksuniversitet, SLU*,

- Blair, S.E., Cokcetin, N.N., Harry, E.J. & Carter, D.A. (2009). The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 28 (10), 1199–1208. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0763-z>
- Brinsko, S.P., Varner, D.D. & Blanchard, T.L. (1991). The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, 35 (6), 1111–1119. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(91\)90358-K](https://doi.org/10.1016/0093-691X(91)90358-K)
- Brinsko, S.P., Varner, D.D., Blanchard, T.L. & Meyers, S.A. (1990). The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, 33 (2), 465–475. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(90\)90504-M](https://doi.org/10.1016/0093-691X(90)90504-M)
- Bucca, S., Carli, A., Buckley, T., Dolci, G. & Fogarty, U. (2008). The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, 70 (7), 1093–1100. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.029>
- Cadario, M.E., Merritt, A.M., Archbald, L.F., Thatcher, W.W. & LeBlanc, M.M. (1999). Changes in intrauterine pressure after oxytocin administration in reproductively normal mares and in those with a delay in uterine clearance. *Theriogenology*, 51 (5), 1017–1025. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(99\)00047-3](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(99)00047-3)
- Camargo Ferreira, J., Silva Amaral, R., Mara Cardoso, L., Panelli Marchiό, S., Aldrovani Rodrigues, M., Fonseca Alves, C.E. & de Meira, C. (2021). Endometrial angiogenesis induced by uterine insufflation with an oxygen–ozone gas mixture in mares. *Reproduction in Domestic Animals*, 56 (9), 1176–1183. <https://doi.org/10.1111/rda.13958>
- Caneschi, A., Bardhi, A., Barbarossa, A. & Zaghini, A. (2023). The Use of Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine, a Complex Phenomenon: A Narrative Review. *Antibiotics*, 12 (3), 487. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030487>
- Canisso, I.F., Segabinazzi, L.G.T.M. & Fedorka, C.E. (2020). Persistent Breeding-Induced Endometritis in Mares—A Multifaceted Challenge: From Clinical Aspects to Immunopathogenesis and Pathobiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (4), 1432. <https://doi.org/10.3390/ijms21041432>
- Carluccio, A., Veronesi, M.C., Plenteda, D. & Mazzatenta, A. (2020). Platelet-rich plasma uterine infusion and pregnancy rate in barren mares with chronic degenerative endometritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23 (3), 431–438. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.134688>
- Causey, R.C., Artiushin, S.C., Crowley, I.F., Weber, J.A., Homola, A.D., Kelley, A., Stephenson, L.A., Opitz, H.M., Guilmain, S. & Timoney, J.F. (2010). Immunisation of the equine uterus against *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* using an intranasal attenuated *Salmonella* vector. *The Veterinary Journal*, 184 (2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.05.001>
- Cazzola, M., Calzetta, L., Facciolo, F., Rogliani, P. & Matera, M.G. (2017). Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respiratory Research*, 18 (1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0500-y>
- Christoffersen, M., Woodward, E.M., Bojesen, A.M., Petersen, M.R., Squires, E.L., Lehn-Jensen, H. & Troedsson, M.H.T. (2012). Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares. *Theriogenology*, 78 (5), 991–1004. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.04.016>

- Colorado State University (2025). *Equine Reproduction Formulary and Protocols*. CSU Equine Reproduction Laboratory.
<https://equinerepro.colostate.edu/formulary>
- Combs, G.B., LeBlanc, M.M., Neuwirth, L. & Tran, T.Q. (1996). Effects of prostaglandin F2 α , cloprostenol and fenprostalene on uterine clearance of radiocolloid in the mare. *Theriogenology*, 45 (8), 1449–1455.
[https://doi.org/10.1016/0093-691X\(96\)00112-4](https://doi.org/10.1016/0093-691X(96)00112-4)
- Cuervo-Arango, J. (2011). The effect of treatment with flunixin meglumine at different times relative to hCG administration on ovulation failure and luteal function in mares. *Animal Reproduction Science*, 127 (1), 84–90.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.07.008>
- Cuervo-Arango, J. & Domingo-Ortiz, R. (2011). Systemic treatment with high dose of flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by inducing hemorrhage and luteinisation of follicles. *Theriogenology*, 75 (4), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.10.011>
- Cuming, R.S., Groover, E.S., Wooldridge, A.A. & Caldwell, F.J. (2018). Review of glucocorticoid therapy in horses. Part 1: Pharmacology. *Equine Veterinary Education*, 30 (3), 141–150. <https://doi.org/10.1111/eve.12555>
- Davis, H.A., Stanton, M.B., Thungrat, K. & Boothe, D.M. (2013). Uterine bacterial isolates from mares and their resistance to antimicrobials: 8,296 cases (2003–2008). <https://doi.org/10.2460/javma.242.7.977>
- De Oliveira, J.N., Bastos, H.B., Bueno, V.L., Larentis, G.R., Mattos, R.C. & Neves, A.P. (2023). Evaluation of different platelet-rich plasma protocols for use in the equine reproductive clinic. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104707. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104707>
- Dell'Aqua, J.A., Papa, F.O., Lopes, M.D., Alvarenga, M.A., Macedo, L.P. & Melo, C.M. (2006). Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Animal Reproduction Science*, 94 (1–4), 270–273.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.03.061>
- Donato, G.G., Appino, S., Bertero, A., Poletto, M.L., Nebbia, P., Robino, P., Varello, K., Bozzetta, E., Vincenti, L. & Nervo, T. (2023). Safety and Effects of a Commercial Ozone Foam Preparation on Endometrial Environment and Fertility of Mares. *Journal of equine veterinary science*, 121, 104222–104222. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104222>
- Donato, G.G., Nebbia, P., Stella, M.C., Scalas, D., Necchi, D., Bertero, A., Romano, G., Bergamini, L., Poletto, M.L., Peano, A., Robino, P. & Nervo, T. (2024). In vitro effects of different ozone preparations on microorganisms responsible for endometritis in the mare. *Theriogenology*, 219, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.02.011>
- Donnell, J.R. & Frisbie, D.D. (2014). Use of firocoxib for the treatment of equine osteoarthritis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 159–168.
<https://doi.org/10.2147/VMRR.S70207>
- Doyle, L.M. & Wang, M.Z. (2019). Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells*, 8 (7), 727. <https://doi.org/10.3390/cells8070727>
- Erk, Y., Raskin, D.J., Mace Jr., M. & Spira, M. (1983). Dimethyl Sulfoxide Alteration of Collagen. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 411 (1), 364–368. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb47326.x>
- Esteller-Vico, A., Liu, I.K. & Couto, S. (2012). Uterine vascular degeneration is present throughout the uterine wall of multiparous mares. Colinearity between elastosis, endometrial grade, age and parity. *Theriogenology*, 78 (5), 1078–1084. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.04.014>
- Ferris, R.A., Frisbie, D.D. & McCue, P.M. (2014a). Use of mesenchymal stem cells or autologous conditioned serum to modulate the inflammatory

- response to spermatozoa in mares. *Theriogenology*, 82 (1), 36–42.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.02.015>
- Ferris, R.A. & McCue, P.M. (2010). The effects of dexamethasone and prednisolone on pituitary and ovarian function in the mare. *Equine Veterinary Journal*, 42 (5), 438–443. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00034.x>
- Ferris, R.A., McCue, P.M., Borlee, G.I., Loncar, K.D., Hennes, M.L. & Borlee, B.R. (2016). In Vitro Efficacy of Nonantibiotic Treatments on Biofilm Disruption of Gram-Negative Pathogens and an In Vivo Model of Infectious Endometritis Utilizing Isolates from the Equine Uterus. *Journal of Clinical Microbiology*, 54 (3), 631–639.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02861-15>
- Ferris, R.A., Wittstock, S.M., McCue, P.M. & Borlee, B.R. (2014b). Evaluation of biofilms in gram-negative bacteria isolated from the equine uterus. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34 (1), 121.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.10.082>
- Filho, A.B.S., Sobral, G.G., Freire, L.Q.B., Silva, E.R., Vazquez, J.J., Serres, C., Lorenzo, P.L., Gutiérrez-Cepeda, L. & Carneiro, G.F. (2023). Anti-biofilm action of ozonized sunflower oil against bacteria isolated from the uterus of mares susceptible to endometritis. *Journal of equine veterinary science*, 125, 104746-. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104746>
- Fortier, L.A. (2005). Stem Cells: Classifications, Controversies, and Clinical Applications. *Veterinary Surgery*, 34 (5), 415–423.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2005.00063.x>
- Frazer, G.S., Rosol, T., Threlfall, W.R. & Weisbrode, S.E. (1988a). Histopathologic effects of dimethyl sulfoxide on equine endometrium. *American Journal of Veterinary Research*,
https://www.researchgate.net/publication/19966292_Histopathologic_effects_of_dimethyl_sulfoxide_on_equine_endometrium?enrichId=rgreq-b3e6bdcb506c4d045596569257cd1661-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzE5OTY2MjkyO0FTOjkyMTE2MTY0NzAxNzk4NkAxNTk2NjMzNDU5Njk0&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf [2025-01-25]
- Frazer, G.S., Rosol, T.J. & Threlfall, W.R. (1988b). Effect of serial intrauterine dimethyl sulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology*, 29 (5), 1091–1098.
[https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(88\)80033-5](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(88)80033-5)
- Friso, A.M., Segabinazzi, L.G.T.M., Cyrino, M., Correia, S.B., Freitas-Dell'Aqua, C.P., Teoro do Carmo, M., Dell'Aqua Jr., J.A., Miró, J., Papa, F.O. & Alvarenga, M.A. (2019). Periovarian administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*, 138, 24–30.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.06.045>
- Frontoso, R., De Carlo, E., Pasolini, M.P., van der Meulen, K., Pagnini, U., Iovane, G. & De Martino, L. (2008). Retrospective study of bacterial isolates and their antimicrobial susceptibilities in equine uteri during fertility problems. *Research in Veterinary Science*, 84 (1), 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.02.008>
- Fumuso, E., Aguilar, J., Giguère, S., David, O., Wade, J. & Rogan, D. (2006). Interleukin-8 (IL-8) and 10 (IL-10) mRNA transcriptions in the endometrium of normal mares and mares susceptible to persistent post-breeding endometritis. *Animal Reproduction Science*, 94 (1), 282–285.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.04.006>
- Fumuso, E., Giguère, S., Wade, J., Rogan, D., Videla-Dorna, I. & Bowden, R.A. (2003). Endometrial IL-1 β , IL-6 and TNF- α , mRNA expression in mares

- resistant or susceptible to post-breeding endometritis: Effects of estrous cycle, artificial insemination and immunomodulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 96 (1), 31–41.
[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(03\)00137-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(03)00137-5)
- Fumuso, E.A., Aguilar, J., Giguère, S., Rivulgo, M., Wade, J. & Rogan, D. (2007). Immune parameters in mares resistant and susceptible to persistent post-breeding endometritis: Effects of immunomodulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 118 (1–2), 30–39.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2007.04.009>
- Furst, D.E. (1997). Meloxicam: Selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26, 21–27.
[https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(97\)80049-2](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(97)80049-2)
- Goddard, P.J. & Allen, W.E. (1985). Genital tract pressures in mares: II. Changes induced by oxytocin and prostaglandin F_{2α}. *Theriogenology*, 24 (1), 35–44. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(85\)90210-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(85)90210-9)
- Gores-Lindholm, A., Ahlschwede, S., Causey, R., Calderwood-Mays, M. & LeBlanc, M.M. (2009). Effect of Intra-Uterine Infusion of Diluted N-Acetylcysteine on Equine Endometrium. 2009
- Gores-Lindholm, A.R., LeBlanc, M.M., Causey, R., Hitchborn, A., Fayrer-Hosken, R.A., Kruger, M., Vandenplas, M.L., Flores, P. & Ahlschwede, S. (2013). Relationships between intrauterine infusion of N-acetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. *Theriogenology*, 80 (3), 218–227.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.03.026>
- Guo, Q., Wu, Q., Bai, D., Liu, Y., Chen, L., Jin, S., Wu, Y. & Duan, K. (2016). Potential Use of Dimethyl Sulfoxide in Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60 (12), 7159–7169. <https://doi.org/10.1128/AAC.01357-16>
- Gustafsson, K., Tatz, A.J., Slavin, R.A., Sutton, G.A., Dahan, R., Ahmad, W.A. & Kelmer, G. (2021). Intraincisional medical grade honey decreases the prevalence of incisional infection in horses undergoing colic surgery: A prospective randomised controlled study. *Equine Veterinary Journal*, 53 (6), 1112–1118. <https://doi.org/10.1111/evj.13407>
- Herrera, M.F., Otermin, M., Herrera, J.M., Simoy, M.V., Bianchi, C.P., Aguilar, J.J. & Fumuso, E.A. (2020). Effect of Mycobacterium cell wall fraction on endometrial histomorphometry of mares resistant and susceptible to persistent breeding-induced endometritis. *Theriogenology*, 156, 2–10.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.034>
- Hollinshead, F.K., Hanlon, D.W., Hou, W., Tasma, Z., Damani, T., Bouma, G.J., Murtazina, D.A. & Chamley, L. (2024). Use of equine embryo -derived mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles as a treatment for persistent breeding-induced endometritis in susceptible mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 139, 105079.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2024.105079>
- Hurtgen, J.P. (2006). Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review. *Theriogenology*, 66 (3), 560–566.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.006>
- Intravia, J., Allen, D.A., Durant, T.J.S., McCarthy, M.B.R., Russell, R., Beitzel, K., Cote, M.P., Dias, F. & Mazzocca, A.D. (2014). In vitro evaluation of the anti-bacterial effect of two preparations of platelet rich plasma compared with cefazolin and whole blood. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4 (1), 79–84
- Johnson, P.J., Slight, S.H., Ganjam, V.K. & Kreeger, J.M. (2002). Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Veterinary Clinics of North*

- America: Equine Practice*, 18 (2), 219–236.
[https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(02\)00015-9](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(02)00015-9)
- Joseph, A., Baiju, I., Bhat, I.A., Pandey, S., Bharti, M., Verma, M., Pratap Singh, A., Ansari, M.M., Chandra, V., Saikumar, G., Amarpal, null & Taru Sharma, G. (2020). Mesenchymal stem cell-conditioned media: A novel alternative of stem cell therapy for quality wound healing. *Journal of Cellular Physiology*, 235 (7–8), 5555–5569.
<https://doi.org/10.1002/jcp.29486>
- Joswig, A.-J., Mitchell, A., Cummings, K.J., Levine, G.J., Gregory, C.A., Smith, R. & Watts, A.E. (2017). Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. *Stem Cell Research & Therapy*, 8 (1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0503-8>
- Jun, Y., Youn, C.K., Jo, E.-R. & Cho, S.I. (2019). In vitro inhibitory activity of N-acetylcysteine on tympanostomy tube biofilms from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 126, 109622.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109622>
- Kalpokas, I., Perdigón, F., Rivero, R., Talmon, M., Sartore, I. & Viñoles, C. (2010). Effect of a povidone-iodine intrauterine infusion on progesterone levels and endometrial steroid receptor expression in mares. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52 (1), 66. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-66>
- Katila, T. (2016). Update on endometritis therapy. *ResearchGate*,
<https://doi.org/10.21836/PEM20160107>
- Katila, T. & Ferreira-Dias, G. (2022). Evolution of the Concepts of Endometrosis, Post Breeding Endometritis, and Susceptibility of Mares. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12 (6), 779.
<https://doi.org/10.3390/ani12060779>
- Kelley, D., Walbornn, S., Bartley, C., Kaczor, J., Premanandan, C., Newton, N., Holland, R. & Schnobrich, M. (2024). Intra-uterine injection of amnion-derived acellular bioscaffold product in mares, a description of systemic and intra-uterine effects over 21 days. *Journal of Equine Veterinary Science*, 142, 105180. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2024.105180>
- Kirkland, K.D., Fales, W.H., Blanchard, T.L., Youngquist, R.S. & Hurtgen, J.P. (1983). The in vitro effects of edta-tris, edta-tris-lysozyme, and antimicrobial agents on equine genital isolants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Theriogenology*, 20 (3), 287–295. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(83\)90062-6](https://doi.org/10.1016/0093-691X(83)90062-6)
- Knezevic, N.N., Candido, K.D., Desai, R. & Kaye, A.D. (2016). Is Platelet-Rich Plasma a Future Therapy in Pain Management? *Medical Clinics of North America*, 100 (1), 199–217. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.014>
- Koblischke, P., Kindahl, H., Budik, S., Aurich, J., Palm, F., Walter, I., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hoppen, H.-O. & Aurich, C. (2008). Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Theriogenology*, 70 (7), 1147–1158.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.037>
- Köhne, M., Hofbauer, L., Böttcher, D., Tönissen, A., Hegger, A., Görgens, A., Ulrich, R. & Sieme, H. (2023). Comparison of systemic trimethoprim-sulfadimethoxine treatment and intrauterine ozone application as possible therapies for bacterial endometritis in equine practice. *Frontiers in*

- veterinary science*, 10, 1102149–1102149.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1102149>
- Köhne, M., Kuhlmann, M., Tönißen, A., Martinsson, G. & Sieme, H. (2020). Diagnostic and Treatment Practices of Equine Endometritis—A Questionnaire. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 547.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00547>
- Lange-Consiglio, A., Corradetti, B., Bizzaro, D., Magatti, M., Ressel, L., Tassan, S., Parolini, O. & Cremonesi, F. (2012). Characterization and potential applications of progenitor-like cells isolated from horse amniotic membrane: Characterization and application of horse amnion-derived progenitor-like cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 6 (8), 622–635. <https://doi.org/10.1002/term.465>
- Lange-Consiglio, A., Funghi, F., Cantile, C., Idda, A., Cremonesi, F. & Riccaboni, P. (2020). Case Report: Use of Amniotic Microvesicles for Regenerative Medicine Treatment of a Mare With Chronic Endometritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 347.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00347>
- Lange-Consiglio, A., Gaspari, G., Funghi, F., Capra, E., Cretich, M., Frigerio, R., Bosi, G. & Cremonesi, F. (2023). Amniotic Mesenchymal-Derived Extracellular Vesicles and Their Role in the Prevention of Persistent Post-Breeding Induced Endometritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (6), 5166. <https://doi.org/10.3390/ijms24065166>
- LeBlanc, M. (2010). Advances in the Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious and Post-Mating-Induced Endometritis in the Mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 45 (s2), 21–27.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.01634.x>
- LeBlanc, M. & Causey, R. (2009). Clinical and Subclinical Endometritis in the Mare: Both Threats to Fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 44 (s3), 10–22. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01485.x>
- LeBlanc, M., Neuwirth, L., Mauragis, D., Klapstein, E. & Tran, T. (1994a). Oxytocin enhances clearance of radiocolloid from the uterine lumen of reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Equine Veterinary Journal*, 26 (4), 279–282.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04387.x>
- LeBlanc, M.M. (1997). Effects of oxytocin, prostaglandin and phenylbutazone on uterine clearance of radiocolloid: *Pferdeheilkunde Equine Medicine*, 13 (5), 483–485. <https://doi.org/10.21836/PEM19970509>
- LeBlanc, M.M. (2008). When to refer an infertile mare to a theriogenologist. *Theriogenology*, 70 (3), 421–429.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.021>
- LeBlanc, M.M. (2009a). The Chronically Infertile Mare. *AAEP Proceedings*,
 LeBlanc, M.M. (2009b). The current status of antibiotic use in equine reproduction. *Equine Veterinary Education*, 21 (3), 156–167.
<https://doi.org/10.2746/095777308X357621>
- LeBlanc, M.M., Neuwirth, L., Asbury, A.C., Tran, T., Mauragis, D. & Klapstein, E. (1994b). Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. *Equine Veterinary Journal*, 26 (2), 109–113. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04346.x>
- Ley, W.B., Bowen, J.M., Sponenberg, D.P. & Lessard, P.N. (1989). Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: Effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology*, 32 (2), 263–276. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(89\)90317-8](https://doi.org/10.1016/0093-691X(89)90317-8)
- Li, J., Zhao, Y., Gao, Y., Zhu, Y., Holyoak, G.R. & Zeng, S. (2021). Treatments for Endometritis in Mares Caused by *Streptococcus equi Subspecies zooepidemicus*: A Structured Literature Review. *Journal of Equine*

- Veterinary Science*, 102, 103430.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103430>
- Lim, J.Y., May, J.M. & Cegelski, L. (2012). Dimethyl Sulfoxide and Ethanol Elicit Increased Amyloid Biogenesis and Amyloid-Integrated Biofilm Formation in *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 78 (9), 3369–3378. <https://doi.org/10.1128/AEM.07743-11>
- Lima, A., Costa, L., Alvarenga, M. & Martins, C. (2015). Does Clinical Treatment with Phenylbutazone and Meloxicam in the Pre-ovulatory Period Influence the Ovulation Rate in Mares? *Reproduction in Domestic Animals*, 50 (5), 771–775. <https://doi.org/10.1111/rda.12586>
- Liu, F., Qiu, H., Xue, M., Zhang, S., Zhang, X., Xu, J., Chen, J., Yang, Y. & Xie, J. (2019). MSC-secreted TGF- β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, 10 (1), 345. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1447-y>
- Liu, I.K.M. & Troedsson, M.H.T. (2008). The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: Yesterday and today. *Theriogenology*, 70 (3), 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.040>
- Loncar, K.D., Ferris, R.A., McCue, P.M., Borlee, G.I., Hennet, M.L. & Borlee, B.R. (2017). In Vitro Biofilm Disruption and Bacterial Killing Using Nonantibiotic Compounds Against Gram-Negative Equine Uterine Pathogens. *Journal of equine veterinary science*, 53, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.02.003>
- Loux, S.C., Scoggin, K.E., Loynachan, A., Menarim, B., May, M.G., Muderspach, N., Fedorka, C.E., Troedsson, M.H. & Kalbfleisch, T.S. (2023). Intrauterine vitamin D3 improves inflammation resolution in mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104727. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104727>
- Madruga, G.M., Crivellenti, L.Z., Borin-Crivellenti, S., Cintra, C.A., Gomes, L.G. & Spiller, P.R. (2017). Comparative use of dimethyl sulphoxide (DMSO) in different animal species. *Veterinární medicína*, 62 (4), 179–185. <https://doi.org/10.17221/176/2015-VETMED>
- Mah, T.-F.C. & O'Toole, G.A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, 9 (1), 34–39. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01913-2](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01913-2)
- Malaluang, P., Wilén, E., Lindahl, J., Hansson, I. & Morrell, J.M. (2021). Antimicrobial Resistance in Equine Reproduction. *Animals (Basel)*, 11 (11), 3035-. <https://doi.org/10.3390/ani11113035>
- Mandel, H.H., Sutton, G.A., Abu, E. & Kelmer, G. (2020). Intralesional application of medical grade honey improves healing of surgically treated lacerations in horses. *Equine Veterinary Journal*, 52 (1), 41–45. <https://doi.org/10.1111/evj.13111>
- Mariani, E., Filardo, G., Canella, V., Berlingeri, A., Bielli, A., Cattini, L., Landini, M.P., Kon, E., Marcacci, M. & Facchini, A. (2014). Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro. *Cytotherapy*, 16 (9), 1294–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.06.003>
- Martínez-Boví, R., Plaza-Dávila, M. & Cuervo-Arango, J. (2023). The effect of dexamethasone and flunixin-meglumine on ovulation, endometrial oedema, and inter-ovulatory interval length in the mare. *Theriogenology*, 197, 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.11.042>
- Mazzuchini, M.P., Lisboa, F.P., Segabinazzi, L.G. & Canisso, I.F. (2024). Equine uterine sanitizer: *in vitro* inhibition of endometritis-causing microorganisms and its stability to dilute antibiotics. *Journal of Equine*

- Veterinary Science*, 141, 105163.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2024.105163>
- Mazzuchini, M.P., Segabinazzi, L.G. & Canisso, I.F. (2023). Antimicrobial activity of alternative therapies for microorganisms causing chronic endometritis in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104730. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104730>
- McDonnell, A.M. & Watson, E.D. (1993). The effects of dexamethasone sodium phosphate on mares with experimentally-induced endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 13 (4), 202–206. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(06\)81012-9](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(06)81012-9)
- McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (2011a). *Equine Reproduction*. 2. uppl. Blackwell Publishing Ltd.
- McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (2011b). *Equine Reproduction*. 2. uppl. Blackwell Publishing Ltd.
- McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (2011c). *Equine Reproduction*. 2. uppl. Blackwell Publishing Ltd.
- McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (2011d). *Equine Reproduction*. 2. uppl. Blackwell Publishing Ltd.
- Melkus, E., Witte, T., Walter, I., Heuwieser, W. & Aurich, C. (2013). Investigations on the Endometrial Response to Intrauterine Administration of N-Acetylcysteine in Oestrous Mares. *Reproduction in Domestic Animals*, 48 (4), 591–597. <https://doi.org/10.1111/rda.12131>
- Metcalf, E.S. (2014). The effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) on intraluminal fluid and pregnancy rates in mares susceptible to Persistent Mating-Induced Endometritis (PMIE). *Journal of Equine Veterinary Science*, 34 (1), 128. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.10.087>
- Metcalf, E.S., Scoggin, K. & Troedsson, M.H.T. (2012). The effect of platelet-rich plasma on endometrial pro-inflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. *Journal of Equine Veterinary Science*, 32 (8), 498. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2012.06.065>
- Mora Pereira, M., Groover, E., Wooldridge, A. & Caldwell, F. (2018). Review of glucocorticoid therapy in horses. Part 2: Clinical use of systemic glucocorticoids in horses. *Equine Veterinary Education*, 30 (4), 213–224. <https://doi.org/10.1111/eve.12624>
- Morris, L.H.A., McCue, P.M. & Aurich, C. (2020). Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0478>
- Moses, V.S. & Bertone, A.L. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18 (1), 21–37. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(01)00002-5)
- Mustafa, M.G. (1990). Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 9 (3), 245–265. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90035-H](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90035-H)
- Navarrete, F., Saravia, F., Cisterna, G., Rojas, F., Silva, P.P., Rodríguez-Alvarez, L., Rojas, D., Cabezas, J., Mançanares, A.C.F. & Castro, F.O. (2020). Assessment of the anti-inflammatory and engraftment potential of horse endometrial and adipose mesenchymal stem cells in an in vivo model of post breeding induced endometritis. *Theriogenology*, 155, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.010>
- Neogen®Vet EqStim® (2025). <https://www.neogen.com>.
https://www.neogen.com/categories/animal-health/propionibacterium-acnes-immunostimulant-neogenvet-eqstim/?utm_medium=SocialShare [2025-02-13]
- Noble, G., Edwards, S., Lievaart, J., Pippia, J., Boston, R. & Raidal, S. I. (2012). Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of

- Meloxicam in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26 (5), 1192–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00976.x>
- Nogales, C.G., Ferrari, P.H., Kantorovich, E.O. & Lage-Marques, J.L. (2008). Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9 (4), 75–84. <https://doi.org/10.5005/jcdp-9-4-75>
- Oliveira, N.F., Ferreira, C.S., Silva, L.F., Santos, I.P., Jacob, J.C., Penna, B.A. & Pinna, A.E. (2023). Use of ozonated sunflower oil in the treatment of infectious endometritis in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104735. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104735>
- Olsen, L.M., Al-Bagdadi, F.K., Richardson, G.F., Archbald, L.F., Braun, W.F., McCoy, D.J., Godke, R.A., Titkemeyer, C.W. & Thompson, D.L. (1992). A histological study of the effect of saline and povidone-iodine infusions on the equine endometrium. *Theriogenology*, 37 (6), 1311–1325. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(92\)90186-U](https://doi.org/10.1016/0093-691X(92)90186-U)
- Papa, F.O., Dell'Aqua Jr., J.A., Alvarenga, M.A., Melo, C.M., Zahn, F.S. & Lopes, M.D. (2008). Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde*, 24 (1), 79–82. <https://doi.org/10.21836/PEM20080116>
- Parry, M.F. & Neu, H.C. (1977). Effect of N-acetylcysteine on antibiotic activity and bacterial growth in vitro. *Journal of Clinical Microbiology*, 5 (1), 58–61. <https://doi.org/10.1128/jcm.5.1.58-61.1977>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V. & Stojanovic, P. (2016). Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*, 11 (1), 242–247. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>
- Pérez-Giraldo, C., Rodriguez-Benito, A., Morán, F.J., Hurtado, C., Blanco, M.T. & Gómez-García, A.C. (1997). Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 39 (5), 643–646. <https://doi.org/10.1093/jac/39.5.643>
- Perkins, N.R. (1999). Equine Reproductive Pharmacology. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 15 (3), 687–704. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30139-6)
- Petersen, M.R., Nielsen, J.M., Lehn-Jensen, H. & Bojesen, A.M. (2009). *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* resides deep in the chronically infected endometrium of mares.
- Petersen, M.R., Skive, B., Christoffersen, M., Lu, K., Nielsen, J.M., Troedsson, M.H.T. & Bojesen, A.M. (2015). Activation of persistent *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in mares with subclinical endometritis. *Veterinary Microbiology*, 179 (1), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.06.006>
- Pezzanite, L.M., Fortier, L.A., Antczak, D.F., Cassano, J.M., Brosnahan, M.M., Miller, D. & Schnabel, L.V. (2015). Equine allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells elicit antibody responses in vivo. *Stem Cell Research & Therapy*, 6 (1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0053-x>
- Polesso Mazzuchini, M., Garrido Teixeira Martini Segabinazzi, L., Akio Tongu, E., Tiemi Cardoso Okada, C., Fernandes Joaquim, J.G. & Alvarenga, M.A. (2022). SAFETY OF UTERINE LAVAGE WITH OZONATED SALINE IN MARES. *Archives of veterinary science (Curitiba, Brazil)*, 27 (1). <https://doi.org/10.5380/avs.v1i1.81197>
- Prządka, P., Buczak, K., Frejlich, E., Gąsior, L., Suliga, K. & Kielbowicz, Z. (2021). The Role of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Veterinary Medicine and Their Use in Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules*, 11 (8), 1141. <https://doi.org/10.3390/biom11081141>

- Qvarfort, A. & Gullev Adlén, A. (2019). Trombocytriik plasma (PRP) som behandlingsmetod av hudsår distalt på hästens ben.
- Ranera, B., Lyahyai, J., Romero, A., Vázquez, F.J., Remacha, A.R., Bernal, M.L., Zaragoza, P., Rodellar, C. & Martín-Burriel, I. (2011). Immunophenotype and gene expression profiles of cell surface markers of mesenchymal stem cells derived from equine bone marrow and adipose tissue. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144 (1), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.033>
- Rasch, K., Schoon, H.A., Sieme, H. & Klug, E. (1996). Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares. *Equine Veterinary Journal*, 28 (6), 455–460. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1996.tb01617.x>
- Rebordão, M.R., Carneiro, C., Alexandre-Pires, G., Brito, P., Pereira, C., Nunes, T., Galvão, A., Leitão, A., Vilela, C. & Ferreira-Dias, G. (2014). Neutrophil extracellular traps formation by bacteria causing endometritis in the mare. *Journal of Reproductive Immunology*, 106, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.08.003>
- Reghini, M.F.S., Ramires Neto, C., Segabinazzi, L.G., Castro Chaves, M.M.B., Dell'Aqua, C. de P.F., Bussiere, M.C.C., Dell'Aqua, J.A., Papa, F.O. & Alvarenga, M.A. (2016). Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology*, 86 (2), 516–522. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.01.029>
- Reich, R., DAPHNA-IKEN, D., CHUN, S.Y., POPLIKER, M., SLAGER, R., ADELMANN-GRILL, B.C. & TSAFRIRI, A. (1991). Preovulatory Changes in Ovarian Expression of Collagenases and Tissue Metalloproteinase Inhibitor Messenger Ribonucleic Acid: Role of Eicosanoids*. *Endocrinology*, 129 (4), 1869–1875. <https://doi.org/10.1210/endo-129-4-1869>
- Rigby, S.L., Barhoumi, R., Burghardt, R.C., Colleran, P., Thompson, J.A., Varner, D.D., Blanchard, T.L., Brinsko, S.P., Taylor, T., Wilkerson, M.K. & Delp, M.D. (2001). Mares with Delayed Uterine Clearance Have an Intrinsic Defect in Myometrial Function1. *Biology of Reproduction*, 65 (3), 740–747. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.3.740>
- Riger Spray (2023). *Ozone Vet Services Ltd.* <https://ozonevetservices.co.uk/products-2/riger-spray-details/> [2025-01-31]
- Rink, B.E., Amilon, K.R., Esteves, C.L., French, H.M., Watson, E., Aurich, C. & Donadeu, F.X. (2017). Isolation and characterization of equine endometrial mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 8 (1), 166. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0616-0>
- Rink, B.E., Beyer, T., French, H.M., Watson, E., Aurich, C. & Donadeu, F.X. (2018). The Fate of Autologous Endometrial Mesenchymal Stromal Cells After Application in the Healthy Equine Uterus. *Stem Cells and Development*, 27 (15), 1046–1052. <https://doi.org/10.1089/scd.2018.0056>
- Risco, A.M., Reilas, T., Muilu, L., Kareskoski, M. & Katila, T. (2009). Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares. *Theriogenology*, 72 (9), 1195–1201. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.07.012>
- da Rocha, F.T., Trentin, J.M., de Araújo Bastos, H.B., da Silva, R.O.F., de Freitas, M.S., Mattos, R.C., Filho, N.A.K. & Rubin, M.I.B. (2023). Conditioned medium of mesenchymal stem cells: application in mares with endometrial fibrosis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104705. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104705>
- Rogan, D., Fumuso, E., Rodríguez, E., Wade, J. & Sánchez Bruni, S.F. (2007). Use of a Mycobacterial Cell Wall Extract (MCWE) in Susceptible Mares

- to Clear Experimentally Induced Endometritis With *Streptococcus zooepidemicus*. *Journal of Equine Veterinary Science*, 27 (3), 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2007.01.010>
- Rohrbach, B.W., Sheerin, P.C., Cantrell, C.K., Matthews, P.M., Steiner, J.V. & Dodds, L.E. (2007). Effect of adjunctive treatment with intravenously administered *Propionibacterium acnes* on reproductive performance in mares with persistent endometritis. <https://doi.org/10.2460/javma.231.1.107>
- Rojer, H. & Aurich, C. (2010). Treatment of Persistent Mating-Induced Endometritis in Mares with the Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Vedaprofen. *Reproduction in Domestic Animals*, 45 (6), e458–e460. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01572.x>
- Rush, B.R. & Flaminio, M.J.B.F. (2000). Immunomodulation in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16 (1), 183–197. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30126-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30126-8)
- Schramme, A.R., Pinto, C.R.F., Davis, J., Whisnant, C.S. & Whitacre, M.D. (2008). Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, following intravenous administration in horses. *Equine Veterinary Journal*, 40 (7), 658–661. <https://doi.org/10.2746/042516408X334343>
- Sciorsci, R.L., Lillo, E., Occhiogrosso, L. & Rizzo, A. (2020). Ozone therapy in veterinary medicine: A review. *Research in Veterinary Science*, 130, 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.03.026>
- Scoggin, C.F. (2016). Endometritis: Nontraditional Therapies. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 32 (3), 499–511. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.08.002>
- Segabinazzi, L.G., Friso, A.M., Correal, S.B., Crespilho, A.M., Dell’Aqua, J.A., Miró, J., Papa, F.O. & Alvarenga, M.A. (2017). Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2 protein levels in the endometrial tissue of susceptible mares treated with platelet-rich plasma before and after AI. *Theriogenology*, 104, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.08.007>
- Segabinazzi, L.G.T.M., Canisso, I.F., Podico, G., Cunha, L.L., Novello, G., Rosser, M.F., Loux, S.C., Lima, F.S. & Alvarenga, M.A. (2021). Intrauterine Blood Plasma Platelet-Therapy Mitigates Persistent Breeding-Induced Endometritis, Reduces Uterine Infections, and Improves Embryo Recovery in Mares. *Antibiotics (Basel)*, 10 (5), 490-. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050490>
- Settle® (2025). NovaVive Inc. <http://novavive.ca/product/U.S.A./settle> [2025-02-13]
- Sheffner, A.L. (1963). The Reduction in Vitro in Viscosity of Mucoprotein Solutions by a New Mucolytic Agent, N-Acetyl-L-Cysteine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 106 (2), 298–310. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb16647.x>
- Sirois, J. & Doré, M. (1997). The Late Induction of Prostaglandin G/H Synthase-2 in Equine Preovulatory Follicles Supports Its Role as a Determinant of the Ovulatory Process*. *Endocrinology*, 138 (10), 4427–4434. <https://doi.org/10.1210/endo.138.10.5462>
- Smith, N.L., Wilson, A.L., Gandhi, J., Vatsia, S. & Khan, S.A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*, 7 (3), 212. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
- Soma, L.R., Robinson, M.A., You, Y., Boston, R.C. & Rudy, J. (2018). Pharmacokinetics, disposition, and plasma concentrations of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the horse following topical, oral, and intravenous

- administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41 (3), 384–392. <https://doi.org/10.1111/jvp.12476>
- Summer, K., Browne, J., Hollanders, M. & Benkendorff, K. (2022). Out of control: The need for standardised solvent approaches and data reporting in antibiofilm assays incorporating dimethyl-sulfoxide (DMSO). *Biofilm*, 4, 100081. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2022.100081>
- Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (2013). *Riktlinjer för användning av antibiotika inom hästsjukvård*. SVS. <https://www.svf.se/media/srudqbqh/svfs-riklinje-g%C3%A4llande-antibiotika-h%C3%A4st.pdf>
- Tasma, Z., Hou, W., Damani, T., Seddon, K., Kang, M., Ge, Y., Hanlon, D., Hollinshead, F., Hisey, C.L. & Chamley, L.W. (2022). Production of extracellular vesicles from equine embryo-derived mesenchymal stromal cells. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0215>
- Tavanaeimanesh, H., Alinia, Z., Sadeghian Chaleshtori, S., Moosavian, H., Mohebi, Z. & Daneshi, M. (2024). The efficacy of N-acetylcysteine in decreasing airway inflammation and mucus accumulation in horses with 18 hours of head confinement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38 (2), 1224–1231. <https://doi.org/10.1111/jvim.16976>
- The Collection of Amnion (2021). *AniCell Biotech*. <https://anicellbiotech.com/pet-owners/donor/> [2025-03-24]
- Thompson, R.E., Meyers, M.A., Gad, A., Bouma, G.J., Magee, C., Pukazhenth, B.S. & Hollinshead, F.K. (2023). Equine endometrial organoids treated with embryo-derived mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles as a treatment for endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 125, 104751. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104751>
- Thomson, P., García, P., Río, C. del, Castro, R., Núñez, A. & Miranda, C. (2023). Antimicrobial Resistance and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes in Enterobacterales, Pseudomonas and Acinetobacter Isolates from the Uterus of Healthy Mares. *Pathogens*, 12 (9), 1145. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091145>
- Thurlow, L.R., Hanke, M.L., Fritz, T., Angle, A., Aldrich, A., Williams, S.H., Engebretsen, I.L., Bayles, K.W., Horswill, A.R. & Kielian, T. (2011). Staphylococcus aureus Biofilms Prevent Macrophage Phagocytosis and Attenuate Inflammation In Vivo. *The Journal of Immunology*, 186 (11), 6585–6596. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002794>
- Tongu, E.A. de O., Segabinazzi, L.G.T.M., Alvarenga, M.L., Monteiro, A., Papa, F.O. & Alvarenga, M.A. (2021). Allogenic mesenchymal stem cell-conditioned medium does not affect sperm parameters and mitigates early endometrial inflammatory responses in mares. *Theriogenology*, 169, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.03.019>
- Troedsson, M.H., Scott, M.A. & Liu, I.K. (1995a). Comparative treatment of mares susceptible to chronic uterine infection. *American Journal of Veterinary Research*, 56 (4), 468–472
- Troedsson, M.H.T. (1997). Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*, 13 (5), 516–520. <https://doi.org/10.21836/PEM19970515>
- Troedsson, M.H.T. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 52 (3), 461–471. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(99\)00143-0](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(99)00143-0)
- Troedsson, M.H.T., Ababneh, M.M., Ohlgren, A.F., Madill, S., Vetscher, N. & Gregas, M. (2001). Effect of periovulatory prostaglandin F2 α on pregnancy rates and luteal function in the mare. *Theriogenology*, 55 (9), 1891–1899. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(01\)00530-1](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(01)00530-1)

- Troedsson, M.H.T., Liu, I.K.M., Ing, M. & Pascoe, J. (1995b). Smooth Muscle Electrical Activity in the Oviduct, and the Effect of Oxytocin, Prostaglandin F₂ α , and Prostaglandin E₂ on the Myometrium and the Oviduct of the Cycling Mare¹. *Biology of Reproduction*, 52 (monograph_series1), 475–488. https://doi.org/10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.475
- Troedsson, M.H.T. & Møller Nielsen, J. (2018). Non-antibiotic treatment of equine endometritis: *Pferdeheilkunde Equine Medicine*, 34 (1), 17–22. <https://doi.org/10.21836/PEM20180103>
- Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S. & Dosio, F. (2020). Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules*, 25 (2), 334. <https://doi.org/10.3390/molecules25020334>
- Vandaele, H., Daels, P., Piepers, S. & LeBlanc, M. (2010). Effect of post-insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Animal Reproduction Science*, 121 (1, Supplement), 110–112. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.04.074>
- Vanderwall, D.K. & Woods, G.L. (2003). Effect on fertility of uterine lavage performed immediately prior to insemination in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222 (8), 1108–1110. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.1108>
- Vane, J.R. & Botting, R.M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, 47 (2), 78–87. <https://doi.org/10.1007/s000110050284>
- Voga, M., Adamic, N., Vengust, M. & Majdic, G. (2020). Stem Cells in Veterinary Medicine—Current State and Treatment Options. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00278>
- Watson, E.D. (2000). Post-breeding endometritis in the mare. *Animal Reproduction Science*, 60–61, 221–232. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00110-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00110-X)
- Widders, P.R., Warner, S. & Huntington, P.J. (1995). Immunisation of mares to control endometritis caused by *Streptococcus zooepidemicus*. *Research in Veterinary Science*, 58 (1), 75–81. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90093-4](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90093-4)
- Witte, T.S., Melkus, E., Walter, I., Senge, B., Schwab, S., Aurich, C. & Heuwers, W. (2012). Effects of oral treatment with N-acetylcysteine on the viscosity of intrauterine mucus and endometrial function in estrous mares. *Theriogenology*, 78 (6), 1199–1208. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.05.013>
- Woodward, E.M. (2012). BREEDING INDUCED ENDOMETRITIS IN THE MARE: THE LOCAL INNATE IMMUNE RESPONSE.
- Woodward, E.M., Christoffersen, M., Horohov, D., Squires, E.L. & Troedsson, M.H.T. (2015). The effect of treatment with immune modulators on endometrial cytokine expression in mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis. *Equine Veterinary Journal*, 47 (2), 235–239. <https://doi.org/10.1111/evj.12266>
- Wu, X., Santos, R.R. & Fink-Gremmels, J. (2014). *Staphylococcus epidermidis* biofilm quantification: Effect of different solvents and dyes. *Journal of Microbiological Methods*, 101, 63–66. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2014.03.016>
- Youngquist, R.S., Blanchard, T.L., Lapin, D. & Klein, W. (1984). The effects of EDTA-Tris infusion on the equine endometrium. *Theriogenology*, 22 (5), 593–599. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(84\)90059-1](https://doi.org/10.1016/0093-691X(84)90059-1)

- Zhao, T. & Liu, Y. (2010). N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*, 10, 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140>
- Ziegler, A., Fogle, C. & Blikslager, A. (2017). Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. <https://doi.org/10.2460/javma.250.11.1271>
- Zingher, A.C. (1996). Effects of immunostimulation with *Propionibacterium acnes* (EQSTIM®) in mares cytologically positive for endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 16 (3), 100–103. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(96\)80042-6](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(96)80042-6)
- Zuin, R., Palamidese, A., Negrin, R., Catozzo, L., Scarda, A. & Balbinot, M. (2005). High-Dose N-Acetylcysteine in Patients with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Drug Investigation*, 25 (6), 401–408. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00005>

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU kan publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver i sådana fall godkänna publiceringen. I samband med att du godkänner publicering kommer SLU även att behandla dina personuppgifter (namn) för att göra arbetet sökbart på internet. Du kan närsomhelst återkalla ditt godkännande genom att kontakta biblioteket.

Även om du väljer att inte publicera arbetet eller återkallar ditt godkännande så kommer det arkiveras digitalt enligt arkivlagstiftningen.

Du hittar länkar till SLU:s publiceringsavtal och SLU:s behandling av personuppgifter och dina rättigheter på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>

☒ JA, jag, Astrid Gréus Cohlin, har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgiftsbehandling som sker i samband med detta

☐ NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse till att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.