



Medicinsk honung som ett behandlingsalternativ till juversår

En pilotstudie för att utvärdera om L-Mesitran är
bättre än zinksalva på juversår hos mjölkkor

Susanna Holmberg

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2025



Medicinsk honung som ett behandlingsalternativ till juversår – En pilotstudie för att utvärdera om L-Mesitran är bättre än zinksalva på juversår hos mjölkkor

Medical grade honey as a treatment option for udder cleft dermatitis – A pilot study to evaluate if L-Mesitran is better than zinc ointment on udder cleft dermatitis in dairy cows

Susanna Holmberg

Handledare:	Josef Dahlberg, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare:	Lisa Ekman, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper och Växa Sverige
Examinator:	Theodoros Ntallaris, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX1003
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2025
Upphovsrätt:	Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.
Nyckelord:	juversår, medicinsk honung, zinksalva, mjölkkor

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Juversår är en hudåkomma som drabbar mjölkkors kraniala juveranfästning, eller området mellan de främre juverhalvorna. Lesioner varierar från ytliga dermatiter till omfattande sår med krustor och varbildning. Dessa lesioner är relativt vanliga hos mjölkkor och kraftiga sår kan ta lång tid att läka ut. Det finns ingen behandling med bevisad effekt mot juversår på den svenska marknaden. Medicinsk honung har använts inom sårvård under en lång tid, tack vare dess antimikrobiella och antiinflammatoriska egenskaper samt förmåga att stimulera sårsläkning.

Syftet med denna studie var att undersöka om behandling med medicinsk honung kan vara ett effektivt alternativ för juversår. Detta undersöktes genom en behandlingsstudie där effekten av medicinsk honung jämfördes mot effekten av zinksalva på juversår. Kor med juversår matchades till par, och delades sedan slumpvis in i en behandlingsgrupp (medicinsk honung, $n = 9$) respektive kontrollgrupp (zinksalva, $n = 9$). Behandling genomfördes under 8 veckor, juversår graderades baserat på ett bedömningsprotokoll vid tre tillfällen under studiens gång. Vid studiens slut jämfördes förbättringsfrekvensen mellan behandlingsgrupperna. Behandling med honung gav en numerisk högre förbättringsfrekvens (44,4 %) jämfört med zinksalva (22,2 %), men detta samband var inte statistiskt signifikant ($p = 0,6199$). Vidare studier med en större studiepopulation, längre studietid samt blindad bedömning är nödvändigt för statistiskt säkra resultat. Vidare studier är motiverat då medicinsk honung eventuellt är ett behandlingsalternativ för juversår.

Nyckelord: juversår, medicinsk honung, zinksalva, mjölkkor

Abstract

Udder cleft dermatitis (UCD) is a skin condition in dairy cows, localized at the fore udder attachment or between the front udder halves. Lesions range from superficial dermatitis to extensive wounds with crusts and pus. These lesions are relatively common in dairy cows, and severe wounds may take a long time to heal. Currently, there is no proven treatment for UCD available on the Swedish market. Medical grade honey has been used in wound care for a long time due to its antimicrobial and anti-inflammatory properties, as well as its ability to promote wound healing.

The aim of this study was to investigate if treatment with medical grade honey could be an effective alternative for UCD. This was investigated through a treatment study where the effect of medical grade honey was compared to the effect of zinc ointment on UCD. Cows with udder wounds were matched into pairs and then randomly assigned to either a treatment group (medical grade honey, $n = 9$) or a control group (zinc ointment, $n = 9$). Treatment continued for 8 weeks, and UCD was graded based on an assessment protocol at three different time points during the study. At the end of the study, the improvement rates between the treatment groups were compared. Treatment with honey resulted in a higher improvement rate (44,4%) compared to zinc ointment (22,2%), although this result was not statistically significant ($p = 0,6199$). Further studies with a larger sample size, a longer study period, and blinded assessment are necessary for statistically reliable results. Additional studies are motivated as medical grade honey may be a potentially effective treatment option for UCD.

Keywords: udder cleft dermatitis, medical grade honey, zinc ointment, dairy cows

Innehållsförteckning

1.	Inledning	9
2.	Litteraturöversikt.....	10
2.1	Juversår	10
2.1.1	Bakgrund.....	10
2.1.2	Riskfaktorer.....	10
2.1.3	Etiologi och patogenes	12
2.1.4	Behandling	13
2.2	Honung.....	14
2.2.1	Bakgrund.....	14
2.2.2	Honungs egenskaper i sårläggning	14
2.2.3	Resultat av behandling med honung på kroniska sår	16
2.2.4	Om medicinsk honung och L-Mesitran	17
2.3	Om zinksalva.....	18
3.	Material och metoder	19
3.1	Gård samt val av kontrollbehandling.....	19
3.2	Rekrytering av kor	20
3.3	Klassifikation av juversår	20
3.4	Matchning.....	23
3.5	Behandling	23
3.6	Statistik analys	25
3.7	Etiskt tillstånd	25
3.8	Artificiell intelligens.....	25
4.	Resultat	26
4.1	Kor och gradering av sår vid studiens start	26
4.2	Resultat efter behandling under 8 veckor	27
4.3	Statistisk analys	27
5.	Diskussion	28
5.1	Om resultatet.....	28
5.2	Behandlingsmetoden i praktiken.....	28
5.3	Aspekter av metoden att överväga	29
5.4	Konklusion.....	31
	Referenser.....	32
	Populärvetenskaplig sammanfattning	35
	Tack.....	37

1. Inledning

Juversår är en hudåkomma som drabbar mjölkkor, lesionerna ses framför allt i den kraniala juveranfästningen, men de kan även förekomma mellan de främre juverhalvorna (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman 2020). Såren varierar i allvarlighetsgrad, från ytliga dermatiter till omfattande öppna sår med krutor och varbildning. Det finns studier som indikerat en möjlig koppling mellan mastit och juversår (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2020b), samt även ett samband mellan juversår och embolisk pneumoni (Millar *et al.* 2017). Juversår är relativt vanligt i svenska besättningar, prevalensen som rapporterats ligger mellan 18,4 % och 28 % (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2018), vilket visar vikten av att kunna förebygga och behandla dem. Trots detta saknar de metoder som används i Sverige idag för att behandla juversår evidens (van Werven *et al.* 2018; Ekman *et al.* 2021). Det finns en produkt med bevisad effekt mot åkomman, men den är inte registrerad för användning på mjölkkor i Sverige. Istället baseras behandlingsrekommendationerna för juversår på nuvarande kunskap om juversår, samt på behandlingsmetoder av liknande sår på humansidan (Ekman 2020). Rekommendationerna är att man först bör tvätta och debridera såren ordentligt, sedan kan eventuellt en salva eller sårpray med en antimikrobiell och mjukgörande effekt appliceras till såren.

Honung har använts inom sårvård under lång tid tack vare dess antimikrobiella och antiinflammatoriska egenskaper, samt dess förmåga att stimulera sårhäkning (Oryan *et al.* 2016). Milda juversår kan liknas vid intertrigo (hudvecksdermatit), de kraftiga juversåren har liknande morfologi och häkning som humana trycksår (van Werven *et al.* 2018). Honung har rapporterats vara en effektiv behandling för både human intertrigo och humana trycksår (Yapucu Günes & Eser 2007; Nijhuis *et al.* 2012). En annan behandling som används för juversår är zinksalva, vilket även har visats vara en effektiv behandling för human intertrigo (Nijhuis *et al.* 2012). Syftet med denna studie var att undersöka om medicinsk honung kan vara ett potentiellt behandlingsalternativ för juversår på mjölkkor. Detta undersöktes genom att jämföra en behandling med medicinsk honung mot en behandling med zinksalva. Frågeställningen var om behandling av juversår med medicinsk honung ger en högre, lägre eller lika stor förbättringsfrekvens, jämfört en behandling med zinksalva, vilket är den behandling som gården där studien utfördes normalt använder för juversår.

2. Litteraturöversikt

2.1 Juversår

2.1.1 Bakgrund

Juversår är en hudåkomma med varierande allvarlighetsgrad som drabbar mjölkkor (Ekman 2020). Lesionerna är oftast placerade framför den kraniala juveranfästningen, men kan även förekomma mellan de främre juverhalvorna. Olika forskare har presenterat olika metoder för att klassificera allvarlighetsgraden på såren, men gemensamt för de flesta definitionerna är att milda och kraftiga juversår kan skiljas baserat på om huden förblir intakt eller inte (Persson Waller *et al.* 2014; Bouma *et al.* 2016; van Werven *et al.* 2018; Ekman *et al.* 2021). Milda sår betraktas som ytliga dermatiter som kan inkludera pustler, palper och krustor, men där huden förblir intakt (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman 2020). Kraftiga juversår kännetecknas av öppna sår av olika omfattning. De kraftiga såren kan vara lättblödande, varutsöndrande och illaluktande, samt ofta uppvisa omfattande krustbildningar och närvaro av nekrotisk vävnad.

Juversår tar lång tid att läka ut, medeldurationen har rapporterats vara mellan 12 (Ekman *et al.* 2020b) och 16 veckor (Bouma *et al.* 2016). Risken för återfall efter tillfrisknande har även rapporterats vara så hög som 47 % (Ekman *et al.* 2021). Kraftiga juversår kan potentiellt bryta sig in till mjölkvenen och leda till en sekundär embolisk pneumoni och död (Millar *et al.* 2017).

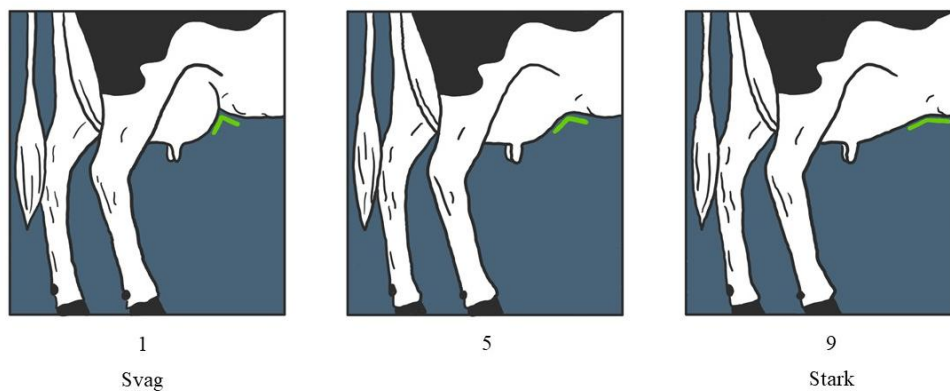
2.1.2 Riskfaktorer

Flera riskfaktorer för juversår har identifierats, de som är mest framstående i litteraturen är juverkonformation, ras och laktationsnummer (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2018, 2020b). Studier har identifierat vissa egenskaper hos kornas juverform och juvrets anfästning till buken som ökar risken för juversår, främst en svag främre juveranfästning (Figur 1) och närvaro av ett hudveck kranialt om juvret (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2018). En teori som förklarar detta är att en svag juveranfästning skapar fler hudveck, i vecken kan det uppstå friktion och minskat luftflöde (Bouma *et al.* 2016; Ekman *et al.* 2018). Detta kan i sin tur skada hudens barriär och predisponera för hudinfektioner, likt intertrigo på andra djurslag.

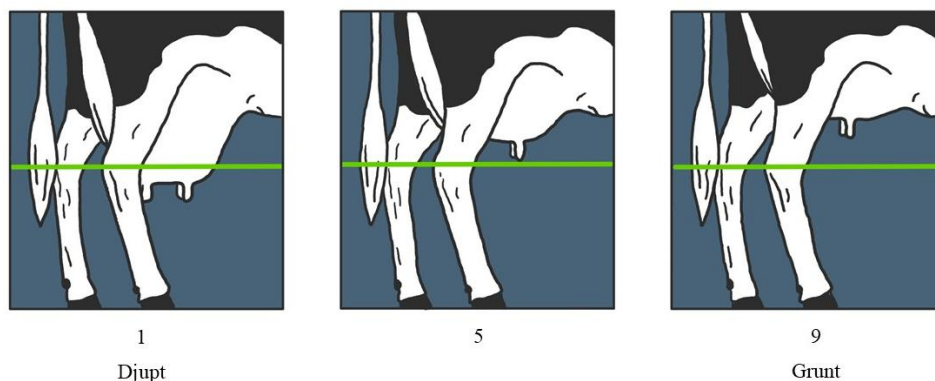
Kor av rasen svensk röd och vit boskap (SRB) har visats ha högre risk för juversår jämfört rasen svensk holstein (SH) (Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2018). En hypotes bakom detta är att SH generellt har en mer gynnsam juverkonformation jämfört SRB när det gäller juversår (Ekman 2020). Ett fynd som stödjer detta är att man i en studie observerade att risken för att utveckla juversår, bland

kor utan ett hudveck vid den främre juveranfästningen, var högre för SRB än för SH (Ekman *et al.* 2020b). I samma studie sågs att närvaro av ett hudveck ökade risken för juversår hos SH, medan risken hos SRB inte påverkades av närvaron av ett sådant veck. Detta indikerar att SRB generellt sätt har en större risk att utveckla juversår jämfört SH, därmed påverkas SRB även mindre av förändringar i juverkonformationen jämfört SH.

Juverkonformationen förändras även med ökat laktationsnummer, med stigande ålder får kor en svagare främre juveranfästning och ett ökat djup på juvret (Figur 2) (Ekman *et al.* 2018). Dessa förändringar skulle förklara att ökat laktationsnummer ger en ökad risk för juversår. Utöver detta är det möjligt att äldre kor är mer mottagliga för juversår då hudens elasticitet försämras med åldern.



Figur 1. Illustration som visar hur man bedömer styrkan på juvrets främre anförstning. En svag anförstning bedöms till en 1:a, en stark anförstning mellan kropp och juver bedöms till en 9:a. Illustration av S. Holmberg, baserad på material från ICAR (u.å.).



Figur 2. Illustration som visar hur man bedömer juvrets djup där hasen används som referenspunkt. Ett djupt juver bedöms till en 1:a, ett grunt till en 9:a. Illustration av S. Holmberg, baserad på material från ICAR (u.å.).

2.1.3 Etiologi och patogenes

Etiologin bakom juversår är inte helt klarlagd, men forskning indikerar att det är en multifaktoriell sjukdom (Ekman 2020). Tidigare studier har presenterat teorier om infektiösa orsaker, som till exempel skabb, men detta har inte kunnat bekräftas i uppföljande studier (Warnick *et al.* 2002; Ekman *et al.* 2020a). Även bakterier inom genus *Treponema* har lagts fram som en möjlig etiologi till juversår, men även om de isolerats i såren har en definitiv konklusion om deras roll i patogenesen inte kunnat fastläs (Stamm *et al.* 2009; Evans *et al.* 2010; Vermeersch *et al.* 2024).

En teori om etiologin för juversår som har presenterats, baserat på identifierade riskfaktorer, är att såren initieras av en ischemi i det drabbade området. Ekman *et al.* (2018) diskuterar att en hög mjölkproduktion kan leda till ökat tryck i juvret samt juverödem, detta kan i sin tur minska blodcirkulationen till huden vid juvret och därigenom orsaka en lokal ischemi och vävnadsnekros. Ett fynd som stödjer denna teori är att man i samma studie fann att risken för att kor drabbas av kraftiga juversår minskade signifikant om de mjölkades tre gånger per dag, jämfört två gånger per dag. Täta urmjölkningar minskar trycket i juvret och kan därmed minska risken för ischemi. Hög mjölkproduktion har även presenterats som en riskfaktor för juversår i andra studier (Olde Riekerink *et al.* 2014; Persson Waller *et al.* 2014; Ekman *et al.* 2020b).

Utifrån nuvarande kunskapsläge finns inga starka indikationer på att juversår orsakas av en specifik bakterie, men den mikrobiella sammansättningen (mikrobiotan) har undersökts i flera studier. Ekman *et al.* (2020a) identifierade en tydlig skillnad i mikrobiotan mellan kor med juversår jämfört med friska kontroller, med hjälp av metagenomisk sekvensering. I juversåren observerades en dysbios, det vill säga en minskad bakteriell diversitet och ökad förekomst av vissa bakteriefamiljer och arter. De största undergrupperna av bakterier som sågs ha en ökad förekomst i juversår jämfört med frisk hud hörde till genus *Corynebacterium* och *Staphylococcus* spp. Författarna såg även att de kraftiga juversåren hade en ökad proportion av anaeroba bakterier jämfört de milda såren och frisk hud, exempel på anaeroba bakterier som hittades var *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* och *Porphyromonas asaccharolytica*. En dysbios har även identifierats föreligga i kraftiga juversår i en studie av Vermeersch *et al.* (2024). I den studien var dock de mest framträdande bakterierna i juversåren från genus *Porphyromonas* spp. och *Corynebacterium* spp. Författarna såg även att närvaron av patogena *Treponema* var signifikant högre i prov från juversår jämfört frisk juverhud. I samma studie undersökte även författarna förekomsten av virulensfaktorer hos bakterier i juversår jämfört mot bakterier från frisk hud. De redovisar att förekomsten av virulensfaktorer hos bakterier i juversår skapar en mikromiljö som gynnar en mikrobiota associerad med hudlesioner. Författarna för båda tidigare

nämnda studier (Ekman *et al.* 2020a; Vermeersch *et al.* 2024) konstaterade en dys-bios i juversår med en noterbar minskning av diversitet i bakteriefloran, där en förlust av gynnsamma hudbakterier gör plats för främst anaerobes och fakultativa patogener. Ingen av studierna kan peka ut någon enskild patogen som en primär orsak till att juversår utvecklas, de kan heller inte avgöra om dysbiosen är en orsak till, eller ett resultat av juversåren.

Vermeersch *et al.* (2023) undersökte genuttrycket i kroppsegna celler i kraftiga juversår jämfört med frisk hud, genom RNA-sekvenseringsteknik, för att närmare förstå patogenesen för åkomman. Författarna identifierade en tydlig skillnad i genuttryck mellan frisk hud och juversår. De såg att gener som kodar för pro-inflammatoriska molekyler var signifikant uppreglerade, medan de mest nedreglerade generna inkluderade de som kodar för keratin och keratin-associerade molekyler. Författarna redovisar att resultatet pekar på ett dysreglerat inflammatoriskt tillstånd som potentiellt hämmar sår-läkningen, samtidigt som en minskad migration och differentiering av keratinocyter kan försena en re-epitelialisering. Forskargruppen presenterade inte en självklar behandling baserat på deras fynd, men de föreslår att produkter som hämmar det överdrivna inflammatoriska tillståndet, samtidigt som de stimulerar keratinocyters funktion torde vara av värde.

2.1.4 Behandling

Idag finns ingen behandling med bevisad effekt mot juversår i Sverige (Ekman *et al.* 2021). De behandlingsrekommendationer som finns tillgängliga för lantbrukare och veterinärer är istället baserade på en doktorsavhandling om juversår skriven av Ekman (2020). I denna doktorsavhandling presenterar författaren ett möjligt förslag till behandling, vilket baseras på en kombination av kunskapsläget inom juversår samt nuvarande behandlingsrekommendationer för kroniska sår på humansidan. Författaren rekommenderar först en noggrann rengöring och borttagande av nekrotisk vävnad, krustor och fibrin i största möjliga mån. Sedan applicering av en topikal behandling beroende på hur såret ser ut. Ett förslag som författaren presenterar för kraftiga sår är medicinsk honung. För milda sår, särskilt lokaliserade till hudveck, föreslås en skyddande kräm som zinksalva. Då både honung och zinksalva visats vara effektiva för att behandla human intertrigo (Nijhuis *et al.* 2012), menar författaren att de kan vara ett möjligt alternativ för juversår, men betonar även att produkterna inte testats på åkomman ännu (Ekman 2020). Utöver det föreslår författaren att om där finns tecken på infektion, som om såren är illaluktande, kan det vara värt att testa en produkt med antibakteriell effekt, inkluderande produkter innehållande jod eller koppar. Författaren poängterar även att ett villkor för topikal behandling är att produkten är godkänt för användning på mjölkproducerande djur, samt betonar att vidare studier för behandlingsstrategier är nödvändiga.

I en holländsk studie undersöktes effektiviteten av behandling för kraftiga juversår med en produkt innehållande alginat och ett antimikrobiellt enzymsystem, som visats ha goda effekter på kroniska sår på humansidan (van Werven *et al.* 2018). Resultatet blev en signifikant förbättring av de kraftiga såren som behandlades, jämfört med kontrollgruppen som inte fick någon behandling. Denna behandlingsstrategi är dock inte applicerbar under svenska förhållanden då enzymalginatprodukter inte är godkända för användning på nötkreatur (Ekman *et al.* 2021). Andra produkter har i stället undersökts för behandling av juversår, som sårpray innehållande zink och koppar, då dessa produkter kan ha god effekt på andra typer av sår på nötkreatur (Ekman *et al.* 2021). Författarna såg dock ingen förbättring i läkning av juversåren mellan den behandlade gruppen jämfört kontrollgruppen under de 8 veckor som behandlingsstudien pågick. En produkt med bevisad effekt mot juversår saknas därmed på den svenska marknaden.

2.2 Honung

2.2.1 Bakgrund

Honung har använts som ett läkemedel i tusentalsår, både inom sårvård och för andra åkommor. Oryan *et al.* (2016) hänvisar till historiska källor som rapporterar att honungen använts inom medicinen i antika Grekland, Egypten, Kina och flera andra länder och nationer. Under 1920-talet kom den första moderna rapporten om honungs antimikrobiella egenskaper och dess effektivitet vid behandling av infekterade sår (Lee *et al.* 2011). Användningen av honung minskade dock under 30- och 40-talet efter introduktionen av antibiotika. Hotet om antibiotikaresistens har återigen gjort honungen till ett högst relevant alternativ till antibiotika, tack vare dess breda spektriga antimikrobiella egenskaper (Oryan *et al.* 2016).

2.2.2 Honungs egenskaper i sårsläkning

Förutom att vara antimikrobiellt har honung flera goda egenskaper som bidrar till en förbättrad sårsläkning, honung är antiinflammatoriskt, antioxidativ, förstärker immunförsvaret, debriderar och stimulerar sårsläkning (Oryan *et al.* 2016). Det är dock viktigt att ha i åtanke att beroende på vilken växt bina samlat nektar från, kan honungen som de skapar få olika kompositioner, olika typer av honung kan därmed ha olika medicinskt värde (Cutting 2007).

Antimikrobiell aktivitet

Honungs antimikrobiella aktivitet beror på flera egenskaper, däribland osmolalitet, väteperoxid och surhet (Molan 2002; Simon *et al.* 2009; Oryan *et al.* 2016). Honung har en hög andel kolhydrater vilket ger den en hög osmolalitet, detta binder upp vattenmolekyler och gör de oåtkomliga för bakterierna, deras tillväxt hämmas och de blir dehydrerade. Utöver detta innehåller honung enzymet glu-

kosoxidas som i sårytor producerar glukonsyra och låga halter väteperoxid från glukos och syre (Molan 2002; Bang *et al.* 2003; Oryan *et al.* 2016). Väteperoxiden kan döda bakterier och motverkar infektion, det bildas relativt konstant från honung i sårytor, men uppnår aldrig så höga nivåer att det blir skadligt för vävnaden. Bildandet av glukonsyra adderar även till honungens låga pH-värde, som normalt ligger mellan 3,2 och 4,5, detta skapar en sur miljö i såret (Oryan *et al.* 2016). Den sura miljön hämmar bakteriell tillväxt och är ofördelaktig för många mikroorganismer, det underlättar även frisättning av syremolekyler från hemoglobin i kapillärer vilket gynnar sårhäkningen. I tillägg till detta hämmar en sur miljö överdriven aktivitet hos proteaser vilket därmed minskar nedbrytningen av regenererade kollagenmatrix och tillväxtfaktorer.

Debridering

Debridering av sår är en viktig del av sårhäkningsprocessen och innebär avlägsnande av nekrotisk vävnad, infekterat material och främmande kroppar (Munter & Andersson 2024). Utan debridering riskerar sårhäkningen ta längre tid och risken för infektion och bildande av biofilm ökar. De vanligaste debrideringsmetoderna innefattar mekanisk debridering, med mekanisk rengöring, kemikalier och/eller kirurgi. Alternativt kan fuktbevarande förband användas för en autolytisk debridering, vilket nyttjar kroppens egna system för att rensa såret under inflammationsfasen. Likt andra sårförband skapar honung en fuktig sårmiljö vilket bidrar till autolytisk debridering av sår via vävnadsproteaser, skillnaden gentemot klassiska fuktbevarande förband är att honungen skapar en fuktig miljö via osmos (Molan 2002). Honungens höga osmotiska tryck drar vätska till sårvävnaden, detta ger en konstant påfyllning av bland annat proteaser till såret och tvättar såret underifrån och upp. Detta bidrar till en snabb debridering och ett smärtfritt borttagande av nekrotisk vävnad och slamprodukter. Utöver detta är en annan bidragande förklaring till honungens goda debridering att väteperoxiden som bildas från honungen aktiverar proteaser och matrixmetalloproteinaser (MMP), utan att ge en överdriven nedbrytning av vävnaden (Molan 2002; Oryan *et al.* 2016).

Antiinflammatorisk aktivitet

Inflammation är som känt en nödvändig del av sårhäkning, men en överdriven eller förlängd inflammationsfas kan göra mer skada än nytta, något som verkar vara en förklaring till varför juversår är så svåråtkta (Vermeersch *et al.* 2023). En negativ effekt av inflammation är skapandet av ödem vilket orsakar ett tryck på blodkärl och minskar syre- och näringstillförseln lokalt, inflammation är även smärtsamt. I en review-artikel av Majtan (2014) sammanställdes en stor del av forskningen inom honungs påverkan på inflammation och immunsystemet. Baserat på underlaget drog författaren slutsatsen att honungen verkar kunna stimulera produktionen av inflammatoriska cytokiner och MMP-9 från keratino-

cyter när inflammatoriska/stimulatoriska mediatorer finns i låga koncentrationer. I kontrast till detta verkar honungen hämma produktionen av inflammatoriska cytokiner och MMP-9 när miljön är inflammerad och infekterad. Mekanismerna är inte helt klarlagda, men hypotesen är alltså att honung kan agera som en immunmodulator med både proinflammatoriska och antiinflammatoriska egenskaper, baserat på miljön i såret.

En annan allvarlig komplikation av överdriven inflammation är hög produktion av fria syreradikaler, dessa bildas som biprodukter av fagocytaktivitet och cellskador under inflammationsprocessen (Molan 2002). Fria syreradikaler kan skada och bryta ned proteiner, nukleinsyror och lipider vilka alla är essentiella för god sår-läkning. Honung innehåller antioxidanter vilket minimerar skadan av fria syreradikaler.

Stimulering av sårlekning

Utöver tidigare nämnda egenskaper finns flera andra faktorer hos honung som stimulerar sårlekning (Molan 2002). Honung stimulerar angiogenes (bildandet av blodkärl) vilket är viktigt för att förse vävnad under läkning med både syre och näring. Honungen förser även celler med sockerarter och andra näringsämnen som aminosyror, vitaminer och mineraler, vilket bland annat hjälper fibroblastproliferation. Det tidigare nämnda osmotiska trycket från honungen förser även celler med ett konstant flöde av näring från underliggande vävnad. Honungen bidrar även till läkningen genom att förse epitelceller med energi, i form av sockerarter, vilket de kräver för att kunna migrera över sårytan och regenerera skadad hud. Sammantaget verkar honungen bidra till god sårlekning och det finns många rapporter om att honungsförband ger en snabb läkning av sår, bidrar till formationen av frisk granulationsvävnad och påskyndar re-epitelialisering.

2.2.3 Resultat av behandling med honung på kroniska sår

Enligt nuvarande kännedom har ingen behandlingsstudie med medicinsk honung utförts på juversår, men det finns flera studier på andra typer av kroniska sår på humansidan. Juversår har jämförts med humana trycksår då båda såren uppvisar försenad sårlekning, vilket ofta orsakas av cellulära och molekylära obalanser i sårytan (van Werven *et al.* 2018). I en klinisk, randomiserad studie jämfördes behandling med honungsförband mot ethoxydiaminoaridine plus nitrofurazoneförband för att behandla humana trycksår av klass II och III (Yapucu Günes & Eser 2007). Behandlingen skedde under fem veckors tid och läkningshastigheten på såren mättes och graderades med ett PUSH-instrument. Detta instrument visar ett numeriskt värde för storlek av såret, sårsekret och vävnadstyp. Vid studiens slut hade patienter behandlade med honung en signifikant minskning av sårstorlek jämfört kontrollgruppen (56 % minskning vs. 13 % minskning, $p < 0,001$). De

observerade även att fem trycksår i honungsgruppen hade läkt helt efter fem veckor jämfört kontrollgruppen där inget sår läkt helt (20 % vs. 0 %, $p < 0,05$).

En typ av kroniska sår på humansidan där fler honungsstudier utförts är diabetesfot, det vill säga svårläkta fotsår hos personer med diabetes. Två kliniska randomiserade studier har jämfört behandling av diabetesfotsår med honung jämfört povodinjod (Shukrimi *et al.* 2008) respektive natriumkloridfuktade förband (Kamaratos *et al.* 2014). Minskad läkningstid vid behandling med honung jämfört kontrollgruppen observerades i båda studierna, men de observerade ingen signifikant skillnad i antal sår som var läkta vid studiernas slut. Båda studierna indikerar dock att behandling med honung ger en snabb desinfektion av såren och att det kan minska ödem och illa lukt från såren.

2.2.4 Om medicinsk honung och L-Mesitran

Honungen som används i köket har tyvärr inte samma värde för att påskynda sårhäkningsen som en medicinsk framtagen honung (Cutting 2007). Som tidigare nämnt har honungen olika komposition, och därmed olika egenskaper, beroende på vilken växt bin samlar nektar från. Utöver detta kan honungens egenskaper påverkas av väder och klimat. Honung kan även innehålla sporer från *Clostridium botulinum*, vilket visar vikten av att använda en steril honung vid sårvård (Overgaauw & Kirpensteijn 2005; Simon *et al.* 2009). Det är alltså viktigt att använda en honung som, genom standardiserade metoder och under hygieniska förhållanden, är framtagen för just medicinskt bruk (Overgaauw & Kirpensteijn 2005; Cutting 2007). Medicinsk honung steriliseras genom gamma-strålning, vilket avdödar bakterier och sporer utan att minska produktens bioaktivitet (Overgaauw & Kirpensteijn 2005; Simon *et al.* 2009).

L-Mesitran är en honungsbaserad sårvårdsprodukt som är CE-märkt, vilket innebär att tillverkaren eller importören intygar att produkten uppfyller EU:s grundläggande hälso-, miljö- och säkerhetskrav (Arbetsmiljöverket 2023). Tillverkaren av L-Mesitran försäkrar på sin hemsida att produktionen följer en noggrann och kontrollerad process, för att säkerställa en effektiv och säker produkt (L-Mesitran u.å.). Honungen steriliseras även med gammastrålning. L-Mesitran var till en början framtagen för humanmedicin, men används nu även inom veterinärmedicinen. Det finns flera företag som distribuerar L-Mesitran, på veterinärsidan i Sverige är det företaget Omnidea.

L-Mesitran saluförs i flera olika former, från honungsindränkta förband till sår-salvor av olika typer (L-Mesitran u.å.). L-Mesitran soft är en av dessa sår-salvor, tillverkaren menar att produkten kan användas på flera typer av sårskador, som brännskador men även korniska, onkologiska samt akuta sårskador. L-Mesitran

soft innehåller 40 % medicinsk honung, övriga komponenter inkluderar hypoallergen lanolin, propylenglykol samt vitamin C och E.

2.3 Om zinksalva

Zinksalva är som tidigare nämnt en av de möjliga topikala behandlingarna för milda juversår som Ekman (2020) presenterade i sin doktorsavhandling. Zinksalva har visats vara effektiv i behandlingen av human intertrigo (Nijhuis *et al.* 2012) och är anekdotiskt ett av de behandlingsalternativen lantbrukare väljer för juversår. Zinkoxid i salvor beskrivs vara ett mildt antiseptisk, sårsammandragande och skyddande preparat som har särskilt värde i behandling av inflammatoriska hudåkommor och ytliga sårskador (Lansdown *et al.* 2007). Behandling med topikal zinkoxid har rapporterats öka lokala, bioaktiva zinkkoncentrationer till en relativt konstant nivå som är tillräckligt hög för att ha verkan men inte hög nog för att vara cytotoxiska. Zinkoxiden beskrivs kunna förstärka antimikrobiella mekanismer och har visats hämma växt av framför allt grampositiva bakterier som *Staphylococcus aureus*. Utöver detta har topikal zink en debriderande effekt genom att förstärka den MMP-medierade elimineringen av nekrotisk vävnad och underlättar även kreatinocytmigration vid sårsläkning.

3. Material och metoder

3.1 Gård samt val av kontrollbehandling

Lövsta forskningscenter

Studien genomfördes på Lövsta forskningscenter. Forskningscentret ägs av Sveriges lantbruksuniversitet och korna på gården är med i olika försök eller används inom undervisningen, i övrigt fungerar gården som en konventionell mjölkgård med lösdrift och robotmjölkning av ca 270 kor.

Gården har, enligt samtal med personalen vid studiens början, relativt ofta en eller flera kor som behandlas för juversår. Vissa perioder är det fler sår att behandla, andra perioder färre. Gårdens vanliga behandlingsrutiner för juversår varierar med omfattningen av såret. Ett kraftigt juversår behandlas ungefär en gång om dagen, genom tvätt med mild tvål och ljummet vatten, följt av påstrykning med zinksalva eller sårpray innehållande zink och koppar (Repiderma). Mindre kraftiga juversår eller juversår som är på väg att läka behandlas vid behov med zinksalva. Milda juversår, det vill säga hudförändringar men med en intakt hudbarriär, behandlas normalt inte.

Val av kontrollbehandling

Val av kontrollbehandling baserades på den behandlingsrutin som gården normalt använder för juversår vilket har beskrivits ovan. Då det inte finns en produkt med bevisad effekt mot juversår i Sverige (Ekman *et al.* 2021) försvårades valet av kontrollbehandling i denna studie. Därav beslutades det att jämföra effekten av medicinsk honung mot Lövstas normala behandlingsrutin, för att undersöka om medicinsk honung har en bättre effekt vid behandling av juversår, jämfört den standardbehandling som gården använder idag. Kraftiga och milda juversår behandlas olika på gården, därav valdes två olika kontrollbehandlingar för kraftiga respektive milda juversår.

Valet av kontrollbehandling för kraftiga juversår blev zinksalva. Det är som tidigare nämnt en av de behandlingar gården använder för kraftiga juversår. Behandlingen med sårpray exkluderades för att få färre behandlingsgrupper och öka sannolikheten för signifikanta resultat. Dessutom har sårpray innehållande zink och koppar visats vara en ineffektiv behandling mot juversår i tidigare studier (Ekman *et al.* 2021). En annan anledning till att zinksalva valdes som kontrollbehandling är att det, som tidigare nämnts, är en av de potentiella topikala behandlingarna för juversår som Ekman (2020) presenterade i sin doktorsavhandling.

Valet av kontrollbehandling för milda juversårsår blev endast tvätt vid tre tillfällen under studiens gång. Detta baserades på att milda juversår normalt inte behandlas inte på gården, tvätt av juversåren var dock nödvändigt för klassifikation av juversår vilket beskrivs mer utförligt nedan. Därav valdes just ingen behandling förutom tvätt, som kontroll vid jämförelse av behandling med medicinsk honung på milda juversår.

3.2 Rekrytering av kor

Kor rekryterades dels genom information från personalen på Lövsta om kor med kända juversår vid studiens start ($n = 6$), dels genom att aktivt leta efter juversår bland lakterande kor i lösdriften ($n = 12$). Av praktiska skäl var det inte möjligt att undersöka samtliga lakterande kor på gården, men en majoritet undersöktes. Lakterande kor på gården är delade i 5 grupper vilka går i 5 separata lösdrifter. En av grupperna med kor var med i ett annat försök vid studiens början, varav denna grupp exkluderades i denna studie, resterande 4 grupper undersöktes för att rekrytera kor med juversår. Alla kor i en grupp undersöktes inte då korna gick lösa i grupperna, vilket försvårade en systematisk undersökning, istället undersöktes en slumpmässigt utvald majoritet av korna i varje grupp. Undersökningen skedde genom visuell inspektion, med hjälp av en spegel fäst vid en stekspade, samt palpation, av den kraniala juveranfästningen och de främre juverhalvorna. Kor med misstänkta juversår ($n = 18$) noterades för att sedan undersökas mer grundligt i verkstol.

3.3 Klassifikation av juversår

Efter den initiala undersökningen togs kor med misstänkta juversår upp i en verkstol för att underlätta en noggrannare undersökning och klassificering av juversåren. I verkstolen rakades först juvren. Efter rakning tvättades såren med vatten och mild tvål (Lactacyd) tills de var okulärt rena. Efter tvätt rengjordes såren med tvättlappar blötta med endast vatten och till sist torkades de torra med en ren tvättlapp. Under rengöringen avlägsnades krutor, nekrotisk vävnad och var i största möjliga utsträckning. Rena engångshandskar användes för alla kor för att minska risken för smittspridning.

Direkt efter tvätt mättes såren med måttband och fotograferades. Såren klassificerades enligt en skala mellan 0 och 5 baserat ett bedömningsprotokoll framtaget av Ekman *et al.* (2021) (Figur 3). Grad 0–1 klassas som inget juversår, där det inte finns några tecken på juversår eller endast mycket milda förändringar som lindrig rodnad eller en enstaka pustel eller papel i området. Grad 2 klassas som mildt juversår, där inkluderas små papler/pustler eller krutor som inte överstiger en storlek på 5 x 5 cm. Grad 3 till 5 räknas som kraftigt juversår. Grad 3 innebär

stora krustor som överstiger 5 x 5 cm men utan ett öppet sår. Grad 4 infattar ett öppet sår, med eller utan krustor, där total area på hudförändringarna är mindre än 5 x 5 cm. Grad 5 är ett öppet sår, med eller utan krustor, där total area på hudförändringarna överstiger 5 x 5 cm. Sårens klass, grad, storlek och övrig information antecknades i ett protokoll som sedan sammanställdes i ett Exceldokument.

Lakterande kor med juversår klassificerade som milda eller kraftiga (grad 2–5), uppfyllde inklusionskriteriet för studien. Totalt inkluderades 18 mjölkkor med juversår i denna kliniska pilotstudie.

Classification	Clinical appearance	Example
Score 0-1 No UCD	No signs of UCD or very mild skin changes, such as redness of the skin, or a single papule or pustule in the area of the fore udder attachment.	
Score 2 Mild UCD	Small papules/pustules or crusts, redness of the skin, serum exudation and/or hyperkeratosis, total size of crusts < 5 × 5 cm	
Score 3 Severe UCD	Large crusts, with or without signs of score 1 – 2, total size of crusts ≥ 5 × 5 cm. No open wound.	
Score 4 Severe UCD	Open wound, with or without signs of score 1 – 3, total size of wound and crusts < 5 × 5 cm.	
Score 5 Severe UCD	Open wound, with or without signs of score 1 – 3, total size of wound and crusts ≥ 5 × 5 cm.	

Figur 3. Klassifikationsprotokoll för juversår framtaget av Ekman et al. (2021).

3.4 Matchning

För att minska effekten av confounders matchades kor till par, där den ena kon i paret behandlades med medicinsk honung ($n = 9$) och hennes kontroll med zinksalva vid ett kraftigt juversår ($n = 7$) alternativt lämnades obehandlad vid ett mildt juversår ($n = 2$). Matchningen baserades på gradering av juversår, ålder och antal dagar i mjölk. Att korna i varje par hade samma gradering av juversår prioriterades högst för att paren skulle ha så lika juversår som möjligt. Därefter prioriterades ålder då det har visats kunna påverka hur väl juversår läker (Ekman *et al.* 2021). Till sist matchades även par i största möjliga mån efter antal dagar i mjölk då det kan påverka juverkonformationen (Ekman *et al.* 2018) och därmed eventuellt även förutsättningarna för sårhäkning. Efter matchning användes lottning för att välja vilken ko i varje par som tillhörde behandlingsgruppen (medicinsk honung) respektive kontrollgruppen (zinksalva eller ingen behandling).

3.5 Behandling

Första behandlingen av juversåren skedde efter tvätt och klassifikation, samt efter tilldelning till behandlingsgrupp eller kontrollgrupp. Val av behandling baserades på grupptillhörighet samt klassifikation av juversåret som kraftigt (grad 3–5) eller mildt (grad 2). Kraftiga juversår tillhörande behandlingsgruppen ($n = 7$) behandlades med ett tunt, heltäckande lager av medicinsk honung (L-Mesitran soft, figur 4). Kraftiga juversår tillhörande kontrollgruppen ($n = 7$) behandlades med ett tunt, heltäckande lager av zinksalva (KRUSAN Zinksalva, figur 5). Kor med milda juversår (grad 2) tillhörande behandlingsgruppen behandlades med ett tunt lager medicinsk honung (L-Mesitran soft). Milda juversår tillhörande kontrollgruppen ($n = 2$) behandlades inte efter tvätten.



Figur 4. Kraftigt juversår (grad 5) efter tvätt (vänster) samt efter behandling med medicinsk honung (höger).



Figur 5. Kraftigt juversår (grad 4) innan tvätt (vänster), efter tvätt (mitten), samt efter behandling med zinksalva (höger).

Uppföljande behandlingar av juversår skedde i lösdriften av personal på gården eller någon ur forskargruppen. Behandling av kraftiga och milda sår i behandlingsgruppen, samt kraftiga sår i kontrollgruppen, skedde 3 gånger i veckan, på måndagar, onsdagar och fredagar. Inför de uppföljande behandlingarna tvättades först juversåren med rent papper och vatten samt Lactacyd. Efter tvätt torkades juversåren torra med rent papper. Därefter behandlades kor i behandlingsgruppen med medicinsk honung och kontrollgruppen med zinksalva, såren täcktes helt med ett tunt lager av respektive salva. Rena engångshandskar användes för varje ko som behandlades. Skriftliga samt muntliga instruktioner över hur behandlingen skulle utföras lämnades till personal på gården. Ett behandlingsschema, där varje ko inkluderad i studien kryssas av efter varje behandling, lämnades även på gården för att minska risken att en behandling uteblev. Milda sår i kontrollgruppen behandlades inte utöver tvätten som skedde inför klassifikation av juversåren vid besöken i verkstol.

Uppföljande undersökningar skedde två gånger efter studiens start, på dag 29 respektive dag 57. Dessa dagar valdes av praktiska skäl samt på grund av att dag 29 inföll ungefär vid studiens mittpunkt. Vid dessa besök togs åter alla kor som inkluderats vid studiens start upp i en verkstol för noggrann undersökning. Såren tvättades och klassificerades på samma sätt som vid det första besöket i verkstolen. Om såren klassades som en grad 0–1 på dag 29, avslutades behandlingen av dessa kor då såren ansågs läkta. Resterande kor fortsatte sin behandling som beskrivet ovan till den sista uppföljningen vid dag 57. En översikt av studiens utformning kan ses i tabell 1.

Tabell 1. Översikt av studiens utformning.

Dag i studien	Behandlingsprotokoll
1	Tvätt samt klassifikation av juversår och tilldelning till kontrollgrupp eller behandlingsgrupp. Behandling av juversår (förklaras i texten ovan).
2-28	Behandling av juversår måndagar, onsdagar och fredagar av stallpersonal eller någon ur forskargruppen.
29	Uppföljande besök. Tvätt samt klassifikation av alla juversår. Behandling avslutas på juversår som klassificeras som grad 0 eller 1. Resterande juversår behandlas som beskrivet ovan.
30-56	Behandling av juversår måndagar, onsdagar och fredagar av stallpersonal eller någon ur forskargruppen.
57	Uppföljande besök. Tvätt samt klassifikation av alla juversår. Studiens avslut.

3.6 Statistik analys

Graderingen av juversåren vid studiens start samt efter avslutad behandling jämfördes mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen med Fisher's Exact test.

3.7 Etiskt tillstånd

Denna studie genomfördes under SLUs etiska tillstånd för användning av försöksdjur i undervisning (SLU-ID: Dnr: 5.8.18-06784/2020).

3.8 Artificiell intelligens

Artificiell intelligens (AI) har använts vid enstaka tillfällen, för språkgranskning och förslag till synonymer under författandet av arbetet. AI har inte använts för att generera text.

4. Resultat

4.1 Kor och gradering av sår vid studiens start

Totalt inkluderades 18 kor i studien. Åldern på korna varierade från 3,5 år till 8 år, med en medelålder på 5,0 år. Av de inkluderade juversår klassificerades 14 som kraftiga vid den första undersökningen, dessa var av grad 5 (n = 4) samt grad 4 (n = 10). Resterande sår klassificerades som milda där alla var av grad 2 (n = 4).

Matchning

Korna matchades i par med samma gradering av juversår vid studiens start. De flesta paren hade en liknande ålder. Lägst grad av matchning uppnåddes gällande antal dagar i mjölk, då gradering av juversår samt ålder prioriterades högre. Kor lottades till behandlingsgrupp och kontrollgrupp efter matchning. Olika grader av juversår blev jämnt fördelade mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp (Tabell 2). I både behandlingsgruppen och i kontrollgruppen inkluderades två sår av grad 5, fem sår av grad 4 samt två sår av grad 2. Medelåldern i behandlingsgruppen uppnådde 5,1 år och medelåldern i kontrollgruppen 4,8 år vid försökets start. Medelvärde för dagar i mjölk uppnådde 222 dagar i behandlingsgruppen, respektive 169 dagar i kontrollgruppen vid försöksstart.

Tabell 2. Översikt av inkluderade kor vid studiens start samt matchning mellan par.

Par	Individ	Behandling	Grad av juversår	Ålder	Dagar i mjölk
1	1	Honung	5	7,6 år	310
	2	Zinksalva	5	8,0 år	31
2	3	Honung	5	4,9 år	308
	4	Zinksalva	5	4,8 år	201
3	5	Honung	4	4,3 år	322
	6	Zinksalva	4	4,0 år	276
4	7	Honung	4	6,3 år	34
	8	Zinksalva	4	6,8 år	208
5	9	Honung	4	6,0 år	263
	10	Zinksalva	4	4,7 år	195
6	11	Honung	4	3,6 år	80
	12	Zinksalva	4	3,3 år	88
7	13	Honung	4	3,3 år	77
	14	Zinksalva	4	3,8 år	169
8	15	Honung	2	4,1 år	304
	16	Ej behandlad	2	4,0 år	221
9	17	Honung	2	6,1 år	302
	18	Ej behandlad	2	3,5 år	128

4.2 Resultat efter behandling under 8 veckor

Tolv sår hade samma grad vid studiens start som vid studiens slut. Sex sår förbättrades efter behandlingsperioden, det vill säga att graderingen av såren minskade med en eller flera grader. Av de sex såren som förbättrades tillhörde fyra behandlingsgruppen och två kontrollgruppen. Tre av såren som förbättrades ansågs vara läkta vid studiens slut (det vill säga klassificerades som grad 1 eller 0). Av de utläkta såren tillhörde två behandlingsgruppen och ett kontrollgruppen. Inget av såren förvärrades under studiens gång, det vill säga ökade i gradering (Tabell 3).

Tabell 3. Översikt av graderingen av juversår under studiens gång.

Par	Individ	Behandling	Grad av juversår dag 1	Grad av juversår dag 29	Grad av juversår dag 57
1	1	Honung	5	5	5
	2	Zinksalva	5	5	5
2	3	Honung	5	5	5
	4	Zinksalva	5	5	5
3	5	Honung	4	4	4
	6	Zinksalva	4	4	4
4	7	Honung	4	4	2
	8	Zinksalva	4	4	4
5	9	Honung	4	2	2
	10	Zinksalva	4	4	4
6	11	Honung	4	1	0
	12	Zinksalva	4	3	3
7	13	Honung	4	4	4
	14	Zinksalva	4	4	4
8	15	Honung	2	2	1
	16	Ej behandlat	2	1	0
9	17	Honung	2	2	2
	18	Ej behandlat	2	2	2

4.3 Statistisk analys

I behandlingsgruppen förbättrades 4 av 9 sår (44,4 %), jämfört mot kontrollgruppen där 2 av 9 sår förbättrades (22,2 %). Detta samband var inte statistiskt signifikant efter uträkning med Fisher's Exact test ($p = 0,6199$), med ett signifikansvärde på 0,05 (Figur 6).

5. Diskussion

5.1 Om resultatet

Enligt vår vetenskap är detta den första kliniska behandlingsstudien som undersöker medicinsk honung som ett behandlingsalternativ till juversår. Resultaten av den deskriptiva statistiken antyder att medicinsk honung eventuellt kan vara en bättre behandling jämfört med zinksalva, men sambandet är inte statistiskt signifikant. Behandling med medicinsk honung gav dock en dubbelt så hög förbättringsfrekvens jämfört med behandlingen med zinksalva (44,4 % respektive 22,2 %). Därav vore det av stort värde att utföra vidare studier inom området, med större behandlingsgrupper och längre behandlingstid, för att uppnå statistiskt säkra resultat.

Inget av sårerna som graderades till grad 5 ($n = 4$) vid studiens början förbättrades under studiens gång. Detta är i linje med tidigare forskning om juversår som visat att en större storlek på såret minskar chansen för läkning (van Werven *et al.* 2018; Ekman *et al.* 2021). I denna studie var sårerna som förbättrades av grad 4 eller lägre, det visar på vikten av att upptäcka sårerna i ett tidigt skede för bästa chans till läkning. Lantbrukare med en hög prevalens av juversår skulle därmed troligtvis gynnas av att undersöka sina kor, med exempelvis ett två veckors-intervall, för att tidigt hitta nya juversår och kunna sätta in behandling innan sårerna blir större och har svårare att läka.

5.2 Behandlingsmetoden i praktiken

Förutom graderingen av juversårerna finns subjektiva observationer som gjordes av författaren under behandlingen av sårerna. En fördel med honungsbehandlingen var att, under studiens gång, uppfattades dessa sår som lättare att tvätta innan behandling jämfört med sårerna som behandlats med zinksalva. Sår behandlade med zinksalva hade ofta torra och hårda krustbildningar, innehållande både zinksalva och nekrotisk vävnad, vilka var svåra att tvätta bort ordentligt innan behandlingen. I kontrast hade sårerna behandlade med honung ofta mindre av dessa krustor och ansågs lättare att hålla rena. Zinksalvan var dock lättare att applicera på öppna, blödande sår, då salvan fastnade väl. Honungssalvan var svårare att applicera till de öppna sårerna då den lätt gled av fuktiga sårytor. Ingen av behandlingarna gav några tydliga bieffekter eller tydliga obehagsreaktioner hos korna som behandlades.

Två kor sparkades vid vissa tillfällen under behandlingen i lösdriften, båda tillhörde honungsgruppen. Det uppfattas dock som osannolikt att sparkandet var till följd av obehag från honungssalvan specifikt, då korna sparkade under hela behandlingen, inte bara vid applicering av salvan. Det är dock av värde att nämna att dessa två kor eventuellt fått en mindre noggrann tvätt av sina sår och applicering

av honungssalva, på grund av säkerhetsskäl vid behandling. Inget av dessa två kors sår förbättrades vid studiens slut. Det är möjligt att resultatet av behandlingen skulle varit bättre om korna inte sparkade, då behandlingen kunde genomföras mer noggrant, men det är svårt att spekulera i hur stor skillnad det faktiskt skulle göra. I slutändan bedömdes behandlingen kunna genomföras tillräckligt bra och säkert för att inte utesluta dessa kor ur studien.

5.3 Aspekter av metoden att överväga

Vid inklusion i studien (Dag 1) förelåg en jämn fördelning mellan de båda behandlingsgrupperna avseende gradering på sår samt medelålder. Denna fördelning uppnåddes genom matchning av kor till par. Matchning blev en viktig del i studien, eftersom studiepopulationen var så begränsad ($n = 18$), för att minska effekten av confounders. Det finns dock en risk att andra aspekter som inte togs hänsyn till vid studiens start, exempelvis juverkonformation och ras, påverkade resultatet. Andra behandlingsstudier på juversår har å andra sidan inte matchat sina behandlingsgrupper utöver gradering av juversår, men de studierna har istället haft en avsevärt större studiepopulation (van Werven *et al.* 2018; Ekman *et al.* 2021).

Inget av juversåren ($n = 18$) som inkluderades i studien hade en säkert känd startpunkt. Därav kunde inte juversåren matchas baserat på sårduration, det utgör en confounder i studien då en lång duration av juversår har visats minska chansen till läkning (Ekman *et al.* 2021). Därav vore det fördelaktigt om framtida behandlingsstudier på juversår tar hänsyn till sårens duration.

En svaghet med denna studie att ta hänsyn till är att det är svårt att avgöra om den förbättring som sågs i de båda behandlingsgrupperna berodde på behandlingen i sig, eller berodde på spontan sårhäkning. I en longitudinell studie som undersökte spontan läkning av juversår, observerades att 71 % av de milda såren läkte spontant inom ungefär 4 till 8 veckor från att såren först observerades (Ekman *et al.* 2021). I samma studie sågs endast 6,5 % av de kraftiga juversåren, med en känd startpunkt, läka inom 4 till 8 veckor från den första observationen. Baserat på detta verkar det vara en hög sannolikhet att förbättringen av de milda juversåren som observerades i denna studie berodde på en spontan sårhäkning. Det är mindre sannolikt att förbättringen som sågs bland de kraftiga juversåren i denna studie berodde på en spontan sårhäkning, baserat på att endast 6,5 % av de kraftiga juversåren läkte inom 8 veckor utan behandling i den tidigare nämnda studien (Ekman *et al.* 2021). Detta samband bör dock tolkas med stor försiktighet då studien av Ekman *et al.* (2021) undersökte komplett utläkning av juversår, medan denna studie endast undersökte förbättring av juversår, vilket gör resultaten av dessa studier svåra att jämföra. I stället är det värdefullt att diskutera hur framtida studier kan utformas för att minska effekten av spontan sårhäkning som en confounder till

resultatet. Förslagsvis kan negativa kontroller, det vill säga kontroller som inte behandlas, användas i framtida behandlingsstudier. Med negativa kontroller som jämförelse mot en behandling med medicinsk honung är det lättare att tolka om den förbättring som ses i behandlingsgruppen beror på behandlingen eller spontan sår-läkning, då resultaten kan jämföras mot en obehandlad kontrollgrupp. I denna pilotstudie valdes zinksalva som en kontrollbehandling av de kraftiga juversåren av etiska skäl, men användning av negativa kontroller för mer omfattande, framtida studier inom området bör övervägas för säkrare resultat.

Av praktiska skäl sattes behandlingstiden till 8 veckor i denna studie, detta är en begränsning i studiens utformning. Forskning har visat att juversår tar lång tid att läka ut, med en medelduration mellan 12 (Ekman *et al.* 2020b) och 16 veckor (Bouma *et al.* 2016). I en annan behandlingsstudie som pågick under 12 veckor konstaterade även författarna att den behandlingstiden inte var tillräckligt lång, då komplett läkning bara observerades i 10 % av de kraftiga juversåren i studien (van Werven *et al.* 2018). Baserat på detta hade därmed en studietid på 16 veckor varit indikerat, om en komplett utläkning av även kraftiga juversår önskas undersökas.

Trots att behandling med medicinsk honung gav ett numeriskt bättre resultat jämfört med zinksalva, så var det färre än hälften av juversåren behandlade med L-Mesitran som hade förbättrats vid studiens slut. Baserat på honungens goda sår-läkande egenskaper, som nämnts i litteraturöversikten ovan, hade man kunnat förvänta sig ett ännu bättre resultat. Det finns flera olika anledningar som kan ligga till grund för att så inte var fallet. Dels juverssårens kronicitet och störda läkning som nämnades i litteraturöversikten, vilket skulle innebära att 8 veckor är en för kort behandlingstid. En annan aspekt är behandlingsintervallet som användes i studien. Ett kortare behandlingsintervall kan potentiellt främja läkningen, enligt behandlingsprotokollet för L-Mesitran soft bör salvan bytas ut mellan varje dag till var tredje dag. I denna studie var behandlingsintervallet måndagar, onsdagar och fredagar, vilket betyder att salvan re-applicerades med ett intervall på två dagar majoriteten av tiden, men en gång i veckan blev intervallet tre dagar. Ett bättre behandlingsresultat kan ha uppnåtts med ett tätare behandlingsintervall. Det kan dock tänkas att en mer regelbunden behandling blir utmanande för lantbrukare, särskilt om de håller korna i lösdrift, då det är tidskrävande att leta upp kor för behandling varje dag. En annan möjlig svaghet i behandlingen är att förband är omöjliga att använda för att täcka juversår på grund av deras placering. Enligt behandlingsprotokollet för L-Mesitran soft ska salvan täckas med ett förband eller kompress för bästa resultat. Det var inte en möjlighet i studien, därmed är det sannolikt att behandlingen minskade i effektivitet i frånvaro av ett lämpligt skyddande sårförband. Det är inte känt hur länge honungssalvan fanns kvar över såret och hade verkan, det är möjligt att salvan skavdes bort när korna exempelvis låg ned i liggbåsen.

Det var samma person som utförde klassifikationen och graderingen av juversåren vid alla besök, detta minskade risken för en ojämn/varierande gradering. Noggrann användning av ett definierat behandlingsprotokoll minskar även risken för ojämn gradering något, men det återstår trots det en viss subjektivitet i graderingen vilket är viktigt att ta hänsyn till. Det går inte att utesluta att graderingen varierat om en annan person gjort samma observationer.

Studien var inte blindad vilket ger risk för bias. Effekten av bias minskades genom att försöka bedöma juversåren så objektivt som möjligt vid varje undersökning i verkstol, utan att ta hänsyn till behandlingsgrupp eller hur såret graderats vid tidigare besök. De fyra veckorna som gick mellan besöken i verkstol underlättade detta då personen som klassificerade såren inte kom ihåg tidigare graderingar. Även grupptillhörighet var okänt för vissa kor, men zinksalvan lämnade ofta vita rester i såren, så det kan inte uteslutas att vetskapen om vilken typ av behandling såren fått kan ha påverkat bedömningen. Det tydliga bedömningsprotokollet med noggrann beskrivning av samtliga graderingar ansågs dock minska risken för bias. En möjlig studieutformning som skulle öka objektiviteten i bedömningen är att, likt van Werven *et al.* (2018), fotografera såren för en blindad bedömning av en extern sårexpert. Det finns dock även vissa utmaningar med en sådan metod. Till exempel kan de milda såren vara svåra att visualisera på bild, men kännas tydligt vid palpation, vilket riskerar en inkorrekt bedömning.

5.4 Konklusion

Sammanfattningsvis visar denna studie att medicinsk honung inte är sämre än zinksalva vid behandling av juversår. Fler studier inom området är därmed motiverat, då vi fortfarande saknar en behandling för juversår med bevisad effekt på den svenska marknaden. Framtida studier bör inkludera en större studiepopulation, längre behandlingstid samt en blindad bedömning för statistiskt säkra resultat.

Referenser

- Arbetsmiljöverket (2023). *CE-märkning - Arbetsmiljöverket*. [Webbsida].
<https://www.av.se/produktion-industri-och-logistik/produktutformning-och-ce-markning/> [2024-11-06]
- Bang, L.M., Bunting, C. & Molan, P. (2003). The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9 (2), 267–273.
<https://doi.org/10.1089/10755530360623383>
- Bouma, A., Nielen, M., van Soest, E., Sietsma, S., van den Broek, J., Dijkstra, T. & van Werven, T. (2016). Longitudinal study of udder cleft dermatitis in 5 Dutch dairy cattle herds. *Journal of Dairy Science*, 99 (6), 4487–4495.
<https://doi.org/10.3168/jds.2015-9774>
- Cutting, K.F. (2007). Honey and contemporary wound care: an overview. *Ostomy/Wound Management*, 53 (11), 49–54
- Ekman, L. (2020). Udder cleft dermatitis in dairy cows. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae*, (2020:23). <https://res.slu.se/id/publ/105167> [2024-10-16]
- Ekman, L., Bagge, E., Nyman, A., Waller, K.P., Pringle, M. & Segerman, B. (2020a). A shotgun metagenomic investigation of the microbiota of udder cleft dermatitis in comparison to healthy skin in dairy cows. *PLoS One*, 15 (12), e0242880.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242880>
- Ekman, L., Nyman, A. & Persson Waller, K. (2021). Recovery from udder cleft dermatitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 104 (3), 3532–3546.
<https://doi.org/10.3168/jds.2020-19046>
- Ekman, L., Nyman, A.-K., Landin, H., Magnusson, U. & Waller, K.P. (2018). Mild and severe udder cleft dermatitis—Prevalence and risk factors in Swedish dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 101 (1), 556–571. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13133>
- Ekman, L., Nyman, A.-K. & Persson Waller, K. (2020b). Incidence of udder cleft dermatitis (UCD) in dairy cows and risk factors for transitions to UCD. *Journal of Dairy Science*, 103 (12), 11736–11749. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17935>
- Evans, N.J., Timofte, D., Carter, S.D., Brown, J.M., Scholey, R., Read, D.H. & Blowey, R.W. (2010). Association of treponemes with bovine ulcerative mammary dermatitis. *Veterinary Record*, 166 (17), 532–533. <https://doi.org/10.1136/vr.b4822>
- ICAR (u.å.). *Conformation Recording of Dairy Cattle*. International Committee for Animal Recording. https://www.nordicebv.info/wp-content/uploads/2015/05/Conformation_recording_pictures.pdf [2024-01-22]
- Kamaratos, A.V., Tzirogiannis, K.N., Iraklianiou, S.A., Panoutsopoulos, G.I., Kanellos, I.E. & Melidonis, A.I. (2014). Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 11 (3), 259–263. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x>

- Lansdown, A.B.G., Mirastschijski, U., Stubbs, N., Scanlon, E. & Ågren, M.S. (2007). Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair and Regeneration*, 15 (1), 2–16. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x>
- Lee, D.S., Sinno, S. & Khachemoune, A. (2011). Honey and wound healing. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12 (3), 181–190. <https://doi.org/10.2165/11538930-000000000-00000>
- L-Mesitrán (u.å.). *What is L-Mesitrán?* [Webbsida]. <https://mesitrán.com/> [2024-11-06]
- Majtan, J. (2014). Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22 (2), 187–192. <https://doi.org/10.1111/wrr.12117>
- Millar, M., Foster, A., Bradshaw, J., Turner, A., Blowey, R., Evans, N. & Hateley, G. (2017). Embolic pneumonia in adult dairy cattle associated with udder cleft dermatitis. *Veterinary Record*, 180 (8), 205–206. <https://doi.org/10.1136/vr.j954>
- Molan, P.C. (2002). Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers – Theory and practice. *Ostomy/Wound Management*, 48 (11), 28–40.
- Munter, M. & Andersson, H. (2024). *Rengöring och debridering - Vårdhandboken*. <https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/hud-och-sar/sarbehandling/rengoring-och-debridering/> [2024-11-05]
- Nijhuis, W.A., Houwing, R.H., Van der Zwet, W.C. & Jansman, F.G.A. (2012). A randomised trial of honey barrier cream versus zinc oxide ointment. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 21 (20), 9–10, 12–13
- Olde Riekerink, R.G.M., van Amersfort, K., Sampimon, O.C., Hooijer, G.A. & Lam, T.J.G.M. (2014). *Short communication*: Prevalence, risk factors, and a field scoring system for udder cleft dermatitis in Dutch dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97 (8), 5007–5011. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7651>
- Oryan, A., Alemzadeh, E. & Moshiri, A. (2016). Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*, 25 (2), 98–118. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2015.12.002>
- Overgaauw, P. & Kirpensteijn, J. (2005). [Honey in treatment of skin wounds]. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 130 (4), 115–116.
- Persson Waller, K., Bengtsson, M. & Nyman, A.-K. (2014). Prevalence and risk factors for udder cleft dermatitis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 97 (1), 310–318. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7186>
- Shukrimi, A., Sulaiman, A., Yusof, A.H. & Azril, A. (2008). A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *The Medical Journal of Malaysia*, 63, 44–6
- Simon, A., Traynor, K., Santos, K., Blaser, G., Bode, U. & Molan, P. (2009). Medical honey for wound care—Still the ‘Latest Resort’? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 6 (2), 165–173. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem175>

- Stamm, L.V., Walker, R.L. & Read, D.H. (2009). Genetic diversity of bovine ulcerative mammary dermatitis-associated *Treponema*. *Veterinary Microbiology*, 136 (1), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.10.022>
- Vermeersch, A.S., Ali, M., Gansemans, Y., Nieuwerburgh, F.V., Geldhof, P., Ducatelle, R., Deforce, D., Callens, J. & Opsomer, G. (2023). Severe udder cleft dermatitis lesion transcriptomics points to an impaired skin barrier, defective wound repair and a dysregulated inflammatory response as key elements in the pathogenesis. *PLoS One*, 18 (7), e0288347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288347>
- Vermeersch, A.S., Ali, M., Gansemans, Y., Van Nieuwerburgh, F., Ducatelle, R., Geldhof, P., Deforce, D., Callens, J. & Opsomer, G. (2024). An in-depth investigation of the microbiota and its virulence factors associated with severe udder cleft dermatitis lesions. *Journal of Dairy Science*, 107 (5), 3219–3234. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24180>
- Warnick, L.D., Nydam, D., Maciel, A., Guard, C.L. & Wade, S.E. (2002). Udder cleft dermatitis and sarcoptic mange in a dairy herd. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (2), 273–276. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.273>
- van Werven, T., Wilmink, J., Sietsma, S., van den Broek, J. & Nielen, M. (2018). A randomized clinical trial of topical treatments for mild and severe udder cleft dermatitis in Dutch dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101 (9), 8259–8268. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13778>
- Yapucu Günes, Ü. & Eser, I. (2007). Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 34 (2), 184. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000264833.11108.35>

Populärvetenskaplig sammanfattning

Mjölkkor kan drabbas av så kallade juversår. Det innebär att korna får en form av eksem som kan utvecklas till stora öppna sår, i huden placerad precis framför juvret eller mellan deras främre juverhalvor. Man delar upp juversår i kraftiga och milda, till milda räknas hudförändringar som eksem och ytliga hudinfektioner. Till kraftiga juversår räknas öppna sår, dessa kan ofta utsöndra var och innefatta omfattande krustbildningar i och runt såret.

Juversår är relativt vanligt hos svenska mjölkkor. Såren kan även ta lång tid att läka ut, forskning har visat att medeltiden för läkning är mellan 12 och 16 veckor. Det finns även en hög risk för att en ko med ett utläkt juversår drabbas av ett återfall senare i livet. Ett annat problem med åkomman är att studier har visat på en möjlig koppling mellan juversår och juverinflammation. Trots detta finns ingen behandling idag med bevisad effekt mot juversår på den svenska marknaden.

Honung har använts som ett läkemedel i tusentals år, idag används det främst inom sårvård. Anledningen är att honungen har visats ha antibakteriella och antiinflammatoriska egenskaper, samt även andra effekter som stimulerar sårhäkning. Medicinsk honung är en typ av honung, som genom standardiserade och hygieniska processer, är framtagen specifikt för sårvård.

Syftet med denna studie var att undersöka om medicinsk honung kan vara ett behandlingsalternativ för juversår. Detta undersöktes genom att utföra en behandlingsstudie där den medicinska honungen jämfördes mot en behandling med zinksalva. Zinksalva är en form av skyddande sårsalva vilket används vid behandling av juversår på gården där denna studie utfördes. Därför valdes zinksalva som kontrollbehandling i denna studie, för att undersöka om behandling med medicinsk honung fungerar bättre eller sämre, jämfört gårdens normala behandlingsrutin.

Studien genomfördes i mjölkkobesättningen på Lövsta forskningscenter. 18 kor med juversår av olika allvarlighetsgrader inkluderades i studien. Dessa kor delades jämnt in i en behandlingsgrupp och i en kontrollgrupp. Behandlingsgruppens juversår behandlades med medicinsk honung, kontrollgruppens sår behandlades med zinksalva. Båda grupperna av kor behandlades i totalt 8 veckor. Behandlingen var utformad på samma sätt för båda grupperna, såren tvättades innan behandling med sårsalva och såren behandlades tre gånger i veckan.

Under de 8 veckor som behandlingen fortskred undersöktes och klassificerades alla juversår vid tre tillfällen, en gång vid studiens start, en gång i mitten och en gång vid studiens slut. Klassificeringen baserades på ett bedömningsprotokoll

framtaget för just juversår, och varje sår graderades på en skala mellan 0 och 5. En grad av 0 innebär inget sår, grad 5 är ett kraftigt och stort juversår.

Vid studiens slut hade fyra av nio juversår i behandlingsgruppen förbättrats, jämfört mot kontrollgruppen där två av nio juversår förbättrades. Resultatet i denna studie visade alltså en numerisk högre förbättringsfrekvens av såren behandlade med medicinsk honung jämfört med zinksalva. I behandlingsgruppen förbättrades 44,4 % av såren, jämfört kontrollgruppen där 22,2 % förbättrades. Detta samband var dock inte signifikant efter statistisk analys, vilket betyder att det inte går att avgöra om förbättringen av behandling med medicinsk honung beror på att det är en bättre behandling, eller beror på slumpen. För att avgöra detta hade en större studiegrupp av kor med juversår behövts undersökas.

Slutsatsen av denna studie blev därmed att behandling med medicinsk honung eventuellt är ett bättre alternativ för juversår, jämfört behandling med zinksalva, men det går inte att veta säkert baserat på resultaten i studien. För att veta detta krävs vidare studier med större behandlingsgrupper och längre behandlingstid för att uppnå statistiskt säkra resultat. Med hänsyn till att det idag inte finns en behandling för juversår med bevisad effekt på den svenska marknaden, vore det dock mycket värdefullt att fortsätta forska inom området.

Tack

Jag vill rikta ett stort tack till mina handledare Josef Dahlberg och Lisa Ekman för all er hjälp och stöttning under arbetet. Tack för alla timmar ni spenderade på Lövsta med att tvätta juversår och uppmuntra envisa kor att gå in i verkstolen. Ett stort tack till personalen på Lövsta, för er hjälp med att planera arbetet, behandla juversåren och besöken i verkstol. Tack till Caroline Pérez och Claes Thulin på Omnidea som bidrog med L-Mesitran och sponsrade omkostnader för personalen på Lövsta.

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 har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgiftsbehandling som sker i samband med detta

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