



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antiinflammatoriska och analgetiska effekter av växtextrakt i hästliniment

Sofia Eklund



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 43

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antiinflammatoriska och analgetiska effekter av växtextrakt i hästliniment

Anti-inflammatory and analgesic effects of plant extracts in horse liniments

Sofia Eklund

Handledare:

Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: Sofia Eklund

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 43
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: inflammation, analgesi, smärtstillande, liniment, växtextrakt, örter, häst

Key words: inflammation, analgesia, pain relief, liniment, plant extract, herbs, horse, equine

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Aloe vera	4
Jojobavax.....	4
Kamomill.....	5
Kryddnejlika.....	6
Lavendel	6
Propolis.....	7
Sheafett.....	8
Tea tree olja.....	8
DISKUSSION	9
REFERENSER	13

SAMMANFATTNING

Liniment används idag både på tävlings- och hobbyhästar. Det smörjs oftast in på hästens ben eller rygg och påstås kunna motverka överansträngning genom att mjuka upp muskulaturen innan ansträngning, påskynda dess återhämtning efter träning samt motverka inflammation och ödem. Liniment kan innehålla extrakt från växter som traditionellt inom folkmedicinen har använts som medicinalväxter och anses ha effekt på en rad olika besvär såsom t.ex. muskelsmärk och svullnader. Denna litteraturstudie syftar till att undersöka om några växtextrakt som kan förekomma i hästliniment har antiinflammatoriska och/eller analgetiska egenskaper. Växtextrakten som undersöks är aloe vera (*Aloe barbadensis*), jojobavax (*Simmondsia chinensis*), kamomill (*Matriarcaria chamomilla*, syn. *Matriarcaria recutita*), kryddnejlika (*Syzygium aromaticum*), lavendel (*Lavandula spp.*), propolis (bikitt), sheafett (*Vitellaria paradoxa*, syn. *Butyrospermum paradoxum*, *Butyrospermum parkii*) och tea tree olja (*Melaleuca alternifolia*). Den här litteraturstudien har inte funnit några studier gjorda på häst, men det finns flertalet *in vitro* studier och studier på gnagare och människa. Alla undersökta växtextrakt, utom kryddnejlika, verkar ha antiinflammatoriska effekter. De kan reducera inflammatoriska ödem, hämma prostaglandin E₂ (PGE₂), cyklooxygenas-2 (COX-2) samt *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). De har även egenskaper som hämmar proinflammatoriska interleukiner och ökar de antiinflammatoriska. Extrakt från kryddnejlika, kamomill och lavendel och propolis har också analgetiska effekter. De verksamma ämnena i växtextrakten är i många fall okända men bl.a. terpenier och flavonoider tros kunna åstadkomma de antiinflammatoriska och analgetiska effekterna. Eftersom resultatet i denna litteraturstudie enbart baseras på studier gjorda på andra djurslag än häst, samt huvudsakligen andra administrationsvägar än den topikala, blir slutsatserna om liniments effekter på häst begränsade. Mer forskning på ämnet är nödvändigt för att kunna säga hur mycket växtextrakt som kan tas upp från liniment använda på häst och om de extrakten har någon effekt på häst. Det går dock att fastslå att växtextrakt som kan finnas i hästliniment har antiinflammatoriska och analgetiska effekter.

SUMMARY

Nowadays, liniments are used on sports horses as well as hobby horses. Usually the liniment is applied on the horse's legs and back and is alleged to counter overwork by unstiffening the musculature before exercise, accelerate its recovery after exercise and also counter inflammation and edema. Liniments may contain extract from plants that traditionally have been used in folk medicine. The plants are considered to effect several ailments such as muscle ache and swellings. This literature review aims to evaluate if some plant extracts which can occur in horse liniments have anti-inflammatory and/or analgesic properties. The plant extracts that have been included in the literature review are aloe vera (*Aloe Barbadensis*), jojoba wax (*Simmondsia chinensis*), chamomile (*Matriarcaria chamomilla*, syn. *Matriarcaria recutita*), clove (*Syzgium aromaticum*), lavender (*Lavandula spp.*), propolis (bee glue), shea fat (*Vitellaria paradoxa*, syn. *Butyrospermum paradoxum*, *Bytyrospermum parkii*) and tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). This literature review hasn't found any studies on horses but there are several studies performed *in vitro* as well as *in vivo* on rodents and humans. All the examined plant extracts, except clove, appears to have anti-inflammatory properties. They can reduce inflammatory edemas and inhibit prostaglandin E₂ (PGE₂), cyclooxygenase-2 (COX-2) as well as tumor necrosis factor alpha (TNF- α). They also have properties that inhibit pro-inflammatory interleukins and promote anti-inflammatory interleukins. Extracts from chamomile, clove, lavender and propolis also have analgesic properties. The active constituents in the plant extracts are mostly unknown but terpenes and flavonoids, inter alia, are believed to possess anti-inflammatory and/or analgesic properties. Since the outcomes of this literature review are solely based on studies performed on other species than the horse and mainly systemic administration, the conclusions about the effects of liniments on horses are limited. More research on this subject is required to investigate how much plant extract that actually may be absorbed from liniments and if these extracts have any effects on horses. Anyhow, plant extracts that may occur in liniment to horses have anti-inflammatory and analgesic effects.

INLEDNING

Idag används liniment både på tävlings- och hobbyhästar. Liniment smörjs oftast in på hästens ben eller rygg och kan användas i förebyggande syfte där effekten påstås vara att motverka överansträngning genom att mjuka upp muskulaturen innan ansträngning, påskynda dess återhämtning efter träningen samt motverka inflammation och ödem. Linimenten används ofta också "vid behov" och anses kunna reducera uppkomna ödem och lindra smärta vid överansträngning. Det finns en uppsjö olika liniment på marknaden, där en del ger en värmande effekt och andra en kylande. Liniment kan innehålla extrakt från växter som traditionellt inom folkmedicinen har använts som medicinalväxter och anses ha en effekt på en rad olika besvär så som t.ex. muskelsmärta och svullnader. Många av dessa växtextrakt är inte godkända som läkemedel och därför regleras användandet inte heller med karenstider. Om det dock går att bevisa att växtextrakten som finns i liniment har farmakologiska effekter som är smärtlindrande och antiinflammatoriska borde de kunna jämföras med registrerade läkemedel med motsvarande användningsområden och effekter och därför också regleras med karenstider.

Antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel kan öka hästens prestation och även dölja eventuella åkommor. Det kan dessutom vara ett djurskyddsproblem eftersom hästar som är överansträngda och kanske halta ändå kan tänkas gå att träna om de behandlas med antiinflammatoriska eller analgetiska läkemedel. Hästen känner då inte av smärtan lika mycket men skadan finns kvar och kan förvärras av ansträngningen. Därför är dessa läkemedels användning vid tävling och tävlingsinriktad träning reglerad med karenstider och den som bryter mot regleringen kan fällas för dopingbrott.

Växtextrakt som kan ingå i hästliniment är t.ex. aloe vera (*Aloe barbadensis*), jojobavax (*Simmondsia chinensis*), kamomill (*Matriarcaria chamomilla*, syn. *Matriarcaria recutita*), kryddnejlika (*Syzygium aromaticum*), lavendel (*Lavandula spp.*), propolis (bikitt), sheafett (*Vitellaria paradoxa*, syn. *Butyrospermum paradoxum*, *Butyrospermum parkii*) och tea tree olja (*Melaleuca alternifolia*). Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om det finns någon vetenskaplig grund för att dessa växtextrakt har någon antiinflammatorisk och/eller analgetisk effekt.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har gjorts i databaserna Web of Knowledge och PubMed. Sökord som har använts har varit olika kombinationer av engelskt eller latinskt namn på de olika växterna eller växtextrakten och *inflammation OR inflammatory, anesthetic OR anaesthetic OR analgesic OR nociceptive*. Vidare undersöktes de funna artiklarnas referenser och där hittades fler artiklar genom att söka på referensartiklarnas titel i Googles sökmotor. Tillgången på relevant material har varit begränsad och därför har artiklar som behandlar nämnda växtextrakt och antiinflammatorisk och/eller analgetisk effekt valts i princip utan att göra något ytterligare urval. Artiklar där topikal applicering av extrakten har undersökts, har dock speciellt valts ut för de växtextrakt där det finns några sådana studier.

LITTERATURÖVERSIKT

Aloe vera

Aloe vera (*Aloe Barbadensis*) har traditionellt använts mot främst hudåkommor, t.ex. brännskador, seborré och psoriasis men även för att hålla matsmältningen i skick (Wynn et al., 2007). Denna litteraturstudie har funnit några få studier som undersöker aloe veras antiinflammatoriska effekt. Vázquez et al. (1996) undersökte den antiinflammatoriska effekten av vatten-, etanol och kloroformbaserade extrakt från aloe vera gel. De vatten- och kloroformbaserade extrakten reducerade carrageenaninducerade tassödem. Resultatet var jämförbart med effekten av de antiinflammatoriska substanserna indometacin och dexametason. Extrakten minskade även neutrofilinfiltrationen i bukhålan vid intraperitoneal injektion av carrageenan. Det etanolbaserade extraktet däremot minskade enbart neutrofilinfiltrationen. Minskningen var dosberoende. Det vattenbaserade extraktet hämmade även produktionen av prostaglandin E₂ (PGE₂) från arakidonsyra och därför tror Vázquez et al. (1996) att dess antiinflammatoriska effekt kan ha med hämningen av cyklooxygenas-2 (COX-2) att göra.

Senare undersökte Langmead et al. (2004) aloe vera gelens antiinflammatoriska egenskaper *in vitro*. Aloe vera gel spädd 1:50, som tillsattes i cellkulturer baserade på biopsier från tarmslemhinnan på människor, minskade PGE₂ frisättningen med 30 % jämfört med kontrollgrupperna. Dock visade spädningsarna 1:10 eller 1:5 inte någon skillnad i PGE₂ frisättningen jämfört med kontrollgrupperna. En 1:100 spädnings av aloe vera gel hämmade även den proinflammatoriska cytokinen interleukin-8 (IL-8) med 20 % jämfört med kontrollgrupperna. I 1:10 och 1:1000 spädningsarna sågs dock ingen effekt. Langmead et al. (2004) konstaterade att effekterna som sågs var små och att deras biologiska betydelse är osäker.

Jobabavax

Jobabavax utvinns ur frön från busken *Simmondsia chinensis*. Växten härstamar från Kalifornien och vaxets användning har främst varit kosmetisk. Habashy et al. (2004) visade i flera inflammationsmodeller att flytande jobabavax har en antiinflammatorisk effekt. Flytande jobabavax reducerade carrageenaninducerade tassödem och krontonoljeinducerade öronödem hos råttor mer än placebobehandlingen. Vaxet hämmade även PGE₂ koncentrationen hos råttorna med tassödem och en hög dos av flytande jobabavax gav nästan oförändrade PGE₂ koncentrationer, vilket även indometacin gav. Hos råttorna med öronödem minskade jobabavaxet antalet neutrofiler och gav mindre hyperemi i dermis. Även här var PGE₂-värdena hos de råttor som behandlats med en hög dos flytande jobabavax och de som behandlats med indometacin nästan oförändrade. I en inflammationsmodell på kycklingembryon där små pappersbitar inplanterades på chorioallantiosmembranet uppvisade flytande jobabavax också en antiinflammatorisk effekt. Hos äggen som behandlades med jobabavax bildades mindre granulationsvävnad på membranet, vilket tyder på minskad inflammation. Habashy et al. (2004) utförde även ett försök där inflammation inducerades med lipopolysackarider (LPS) i subkutana luftsäckar på råttornas ryggar. Inflammationen orsakade en stor ökning av

kväveoxid och *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) i luftsäckarna. Flytande jobobavax injicerades också i luftsäckarna på en del råttor och de hade mindre kväveoxid i luftsäckarna och även frisättningen av TNF- α var upp till 75,8 % lägre i den gruppen än i placebogruppen. Råttorna som hade behandlats med indometacin visade 43,4 % lägre frisättning av TNF- α än placebogruppen, vilket indikerar att flytande jobobavax har minst lika stor antiinflammatorisk effekt som indometacin.

Kamomill

Kamomill (*Matriarcaria chamomilla*, syn. *Matriarcaria recutita*) är en växt som traditionellt har använts till att bl.a. lindra inflammation i tarmen, tvätta rinnande ögon samt behandla urinvägsinfektion och diarré (Wynn et al., 2007). Essentiell olja av kamomill kan innehålla upp till 50 % α -bisabolol som tros ha antiinflammatoriska egenskaper.

Kamomill har både antiinflammatorisk och analgetisk effekt (Srivastava et al., 2009; Fabian et al., 2011; Khayate Nouri et al., 2011). Srivastava et al. (2009) visade att kamomillextrakt verkar antiinflammatoriskt genom att hämma COX-2 och därigenom även hämma frisättningen av PGE₂. Effekten utvärderades genom *in vitro*-studier där inflammation inducerades av LPS i cellkulturer med makrofager. Kamomillextraktet hämmade uttrycket av COX-2 i makrofagerna, utan att signifikant hämma uttrycket av COX-1, och effekten var dosberoende. Fabian et al. (2011) visade i inflammationsmodeller på mus att även essentiell olja av kamomill har en antiinflammatorisk effekt. Oljan, som innehöll ca 25 % α -bisabolol, gavs oralt och visade antiinflammatorisk effekt, snarlik den av dexametason, genom att minska ödem i tassen efter en carrageenaninjektion. Den essentiella oljan påvisades även kunna hämma inflammation i tjockarmen på mus. Fabian et al. (2011) kunde dock inte tydligt visa att de antiinflammatoriska effekterna var dosberoende. Leite et al. (2010) undersökte α -bisabolols antiinflammatoriska effekter i inflammationsmodeller på mus. α -bisabolol minskade ödembildningen i mössens öron vid inducering av inflammation med krotonolja, ättiksyra och fenol. Dock minskade inte ödem inducerade av capsaicin, vilket Leite et al. (2010) hävdar att är en indikation på att α -bisabolol hämmar prostaglandinsyntesen.

Khayate Nouri et al. (2011) undersökte kamomillens analgetiska effekt på vincristine-inducerad neuropati hos möss. Mössen injicerades intraperitonealt med vincristine (cytostatika), formalin och kamomillextrakt och den analgetiska effekten utvärderades i beteendestudier. Vincristinet ökade den kroniska smärtan i formalintestet, men när kamomillextrakt gavs samtidigt ökade inte smärtan. Kamomillextraktet gav inte lika bra analgesi som morfin men lindrade även vincristinets inflammatoriska effekter. Leite et al. (2010) undersökte α -bisabolols analgetiska effekt genom att administrera cyklofosamid intraperitonealt eller senapssyra intrakolonalt. Möss behandlade med α -bisabolol uppvisade färre smärtrelaterade beteendestörningar än placebobehandlade möss.

Kryddnejlika

Kryddnejlika (*Syzygium aromaticum*) kommer från Indonesien och har länge använts till att smaksätta mat. Vad som är mindre känt är att den även har använts till att lindra tandvärk. Kryddnejlika innehåller en substans som kallas eugenol. Eugenol används för att söva fiskar och även som smärtlindring inom tandvården (Sell et al., 1976; Wynn et al., 2007).

Alqareer et al. (2006) visade i en studie att kryddnejlika verkar ha så bra analgetiska egenskaper att den skulle kunna ersätta, det inom tandvården vanligen förekommande, bensokainet, när det gäller smärtlindring före nålstick. En jämförande studie genomfördes där den analgetiska effekten av hemlagad kryddnejlikegel, bensokaingel 20 % och placebo testades. Kryddnejlikegelen skapades genom att mortla vanlig kryddnejlika till ett pulver som sedan blandades med glycerin. Försökspersonerna fick, omedvetna om vilket, kryddnejlikegel och kryddnejlikegelplacebo eller bensokaingel och bensokaingelplacebo på olika ställen på tandköttet innan nålsticken. Kryddnejlikegel och bensokaingel gav båda smärtlindring och ingen skillnad i smärtlindring mellan de två gelerna noterades. Därför antogs att kryddnejlikegel ger lika effektiv ytlig smärtlindring som bensokaingel.

Lavendel

Lavendel (*Lavandula spp.*) är en medicinalväxt som traditionellt har använts för att behandla ett flertal olika åkommor, exempelvis acne, löss, kramper och nervsmärta (Wynn et al., 2007). Det finns studier som visar att extrakt från lavendel har en antiinflammatorisk och analgetisk effekt (Hajhashemi et al., 2003; Sosa et al., 2004). Olika typer av lavendelextrakt har jämförts mot både placebo och kända antiinflammatoriska substanser i inflammations- och smärtmodeller på möss. Hajhashemi et al. (2003) visade att essentiell olja från *Lavandula angustifolia* Miller (bestående av 65 % av terpenoxiden 1,8 cineol samt borneol och kamfer) har både antiinflammatorisk och analgetisk effekt. Den analgetiska effekten utvärderades genom beteendestudier och jämfördes med placebobehandling. Mössen som fått lavendelolja oralt uttryckte mindre smärta vid smärtprovokation med ättiksyra injicerat intraperitonealt samt formalin injicerat i en av tassarna.

Samtidigt prövade Hajhashemi et al. (2003) lavendeloljans antiinflammatoriska effekt på carrageenaninducerade öronödem på möss. Oljan hade en antiinflammatorisk effekt som jämfördes med effekten av placebo samt dexametason. Lavendelbehandlingen gav mindre ödem än placebobehandlingen efter carrageenanprovokation men dexametason var mer effektiv än lavendeloljan (61 % respektive 48 % ödemreduktion). Även extrakt från *Lavandula multifida* verkar ha en antiinflammatorisk effekt (Sosa et al., 2004). Den antiinflammatoriska effekten av vatten- respektive etanolbaserade levendelextrakt undersöktes på öronödem hos möss inducerade av krotonolja. Båda formuleringarna reducerade ödemen men den etanolbaserade formuleringen var mer effektiv. Sosa et al. (2004) misstänker att de aktiva substanserna i extrakten är terpenener av olika slag som utvinns bäst med hjälp av etanol.

Propolis

Propolis, eller bikitt, är en substans som tillverkas av bin och liknar kåda. Det används till att bygga bikupan och även för att skydda den mot patogener (Du Toit et al., 2009). Propolis innehåller mer än 300 olika komponenter, däribland biologiskt aktiva flavonoider och derivat av hydroxykanelnsyra och dess sammansättning beror på vilket geografiskt område den finns i och de växter som finns där och det kan förstås inverka på eventuella biologiska effekter (Bankova et al., 2000). Flavonoider och fenolsyror tros vara de beståndsdelar i propolis som orsakar dess antiinflammatoriska egenskaper (Paulino et al., 2006).

Paulino et al. (2006) undersökte den gröna brasilianska propolisens analgetiska och antiinflammatoriska egenskaper. De analgetiska egenskaperna undersöktes i smärtmodeller på mus. Möss injicerades intraperitonealt med propolis löst i 96 % etanol innan de injicerades med ättiksyra. Propolislösningen gav då en lägre andel (66.9%) magmuskelsammandragningar (ett tecken på smärta) jämfört med placebo. Möss injicerades även med propolislösning i tassarna innan de injicerades med formalin där. Även i detta test tycks propolislösningen lindra den direkta smärtan och även lindra inflammationen som uppstår senare. Mössen som fick propolislösning slickade sig mindre på tassarna. Paulino et al. (2006) misstänker att den analgetiska effekten beror på att propolis genom sin antiinflammatoriska effekt minskar ödem.

Propolis antiinflammatoriska effekter undersöktes av Paulino et al. (2006) i flera försök där både tassödem orsakat av en serotonin injektion och öronödem orsakat av capsaicin reducerades vid behandling med propolislösning. En modell testades även där carrageenan injicerades intraperitonealt och orsakade peritonit. I det testet gav både propolislösning och den positiva kontrollen indometacin ett lägre totalantal inflammatoriska celler i bukhålan än placebo. Även brasiliansk propolis löst i vatten har antiinflammatorisk effekt (Lopes Machado et al., 2012). När lunginflammation inducerades med LPS och även när inflammation inducerades genom att bomullspelletts opererades in subkutant på möss minskade den vattenbaserade propolislösningen inflammationen. Totalantalet inflammatoriska celler i bronkerna var lägre hos de propolisbehandlade mössen och propolis hämmade utsöndringen av IL-6 och TNF- α , medan det gav en ökning av *transforming growth factor beta* (TGF- β) och IL-10. Vidare diskuterar Paulino et al. (2006) att propolis antiinflammatoriska egenskaper eventuellt beror på att flavonoider hämmar genuttrycket för inducerbart kväveoxidsyntas (iNOS) i makrofager, genom att störa nukleär faktor κ B (NF- κ B) siter i iNOS promotorn.

Sheafett

Sheafett, även kallat sheasmör, kommer från det afrikanska shea trädet (*Vitellaria paradoxa*; synonymer *Butyrospermum paradoxum*, *Butyrospermum parkii*). Sheafettet utvinns ur frukternas kärnor och används delvis till förtäring men framför allt i kosmetiska produkter (Masters et al., 2004). I en studie av Akihisa et al. (2010) undersöktes de eventuella antiinflammatoriska egenskaperna hos fyra triterpenacetater och fyra triterpencinnamater från sheafett. En inflammation inducerades genom att applicera 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetat (TPA) på försöksmössens öron efter att de olika triterpenerna hade applicerats topiskt. Samtliga triterpener visade sig ha en inflammationshämmande effekt som översteg effekten hos indometacin. Lupeol cinnamat var den triterpen som gav störst antiinflammatorisk effekt. Triterpenerna från sheafett tros vara antiinflammatoriska genom att hämma uttrycket av PGE₂ genom att även hämma COX-2.

Cheras et al. (2010) undersökte i en dubbelblindad, parallell och placebokontrollerad studie effekten av ett extrakt från *Vitellaria paradoxa* på patienter med osteoartrit. Extraktet innehöll ca 75 % triterpener från sheafett, framför allt butyrospermol, lupeol och α - och β -amyrin. Försökspersonerna fick, ovetandes om vilket, antingen sheaextraktet eller placebo oralt i 15 veckor och fick svara på frågor om bl.a. smärta och stelhet. Halten TNF- α mättes genom blod- och urinprov. Det var ingen skillnad mellan sheaextraktet och placebo när det gällde smärta och stelhet. Däremot sjönk halten TNF- α samt IL-6 i plasma med över 20 % hos patienterna som behandlades med extraktet, vilket indikerar att inflammationen minskade.

Tea tree olja

Tea tree olja utvinns ur bladen på trädet *Melaleuca alternifolia*. Tea tree olja har traditionellt använts till att behandla många olika åkommor som t.ex. acne, insektsbett, löss, vårtor, halsinfektioner, reumatism och ömma muskler (Wynn et al., 2007). Brand et al. (2002) konstaterade i en studie på gnagare att tea tree olja reducerade histamininducerade öronödem när den applicerades samtidigt som histaminet. Tea tree oljan i sig gav dock också en liten ödembildning. Det konstaterades att det var terpenen, framför allt terpinen-4-ol, som reducerade ödemen. Terpinen-4-ol gav i sig heller ingen ödembildning. Hart et al. (2000) visade i en *in vitro* studie att tea tree oljans vattenlösliga beståndsdelar hämmade produktionen av TNF- α och IL-1 β med ca 50 % och PGE₂ med ca 30 % i monocytter från människa där inflammation inducerats med LPS. Effekten var dosberoende. Även här var det framför allt terpinen-4-ol som stod för den antiinflammatoriska effekten. Vidare konstaterades att terpinen-4-ol och andra vattenlösliga komponenter i tea tree olja troligen kan gå in i dermis och där hämma inflammationsprocessen. Även Caldefie-Chézet et al. (2006) visade att tea tree olja har antiinflammatoriska egenskaper *in vitro*. Essentiell olja av *Melaleuca alternifolia* i låg dos (0,1 %) minskade utsöndringen av den proinflammatoriska cytokinen IL-2 medan den ökade utsöndringen av de antiinflammatoriska cytokinerna IL-4 och IL-10 hos lymfocyter från människa. Oljan hämmade också prolifereringen av lymfocyterna utan att för den delen hämma deras förmåga att utsöndra antiinflammatoriska cytokiner.

DISKUSSION

Det finns idag ingen forskning på om liniment, innehållande växtextrakt, som används på hästar faktiskt har en smärtlindrande och/eller antiinflammatorisk effekt. Däremot finns det en hel del studier på just extrakten i sig. Resultaten i både *in vitro* och *in vivo* studier tyder på att alla växtextrakt som tas upp i denna litteraturstudie har antiinflammatoriska effekter. Några få av växtextrakten har också analgetiska effekter, men det verkar som att de oftast är sekundära till de antiinflammatoriska effekterna. När inflammationen hämmas minskar tillströmningen av inflammatoriska celler och då reduceras även uppkomsten av ödem. Ödem trycker på vävnader och orsakar på så sätt smärta. När ödemet minskar, minskar också smärtan.

I de flesta fall är det relativt oklart vilka komponenter i växtextrakten som verkar antiinflammatoriskt och/eller analgetiskt och på vilket sätt de verkar. Det mesta tyder dock på att terpenener och flavonoider har antiinflammatoriska och analgetiska effekter (Brand et al., 2002; Sosa et al., 2004; Paulino et al., 2006; Akihisa et al., 2010). Terpenener finns i lavendel, sheafett och tea tree olja som alla har visat antiinflammatoriska egenskaper (Brand et al., 2002; Hajhashemi et al., 2003; Sosa et al., 2004; Caldefie-Chézet et al., 2006; Akihisa et al., 2010). Dessutom verkar både flytande jojobavax, sheafett och propolis kunna hämma uttrycket av TNF- α vars huvudsakliga funktion är att sätta igång inflammation (Hart et al., 2000; Habashy et al., 2004; Cheras et al., 2010; Lopes Machado et al., 2012). PGE₂, som också är en inflammationsmediator, hämmas av aloe vera, jojoba, kamomill, sheafett och tea tree olja (Vázquez et al., 1996; Hart et al., 2000; Habashy et al., 2004; Langmead et al., 2004; Srivastava et al., 2009; Akihisa et al., 2010). Kamomill och sheafett kan även hämma uttrycket av COX-2 (Srivastava et al., 2009; Akihisa et al., 2010).

Resultatet från studierna på aloe vera som Vázquez et al. (1996) och Langmead et al. (2004) utfört tyder på att aloe vera har en liten antiinflammatorisk effekt. Båda påvisade att aloe vera hämmar PGE₂. Resultaten som Langmead et al. (2004) redovisar är dock väldigt osäkra. Aloe vera gel spädd 1:50 hämmade frisättningen av PGE₂ med 30 % men 1:10 och 1:5 spädningarna visade ingen skillnad i PGE₂ frisättningen jämfört med placebo. 1:100 spädningen hämmade IL-8 med 20 %, men varken 1:1000 eller 1:10 spädningarna visade någon effekt. Det är underligt att de starkare spädningarna inte visade någon effekt. Det kan dock tänkas att det blev en överdosering av aloe vera och att aloe veran i sig framkallade en inflammatorisk reaktion som överskuggade dess antiinflammatoriska egenskaper. Langmead et al (2004) konstaterar också själva att effekterna som sågs var små och deras betydelse osäker. Därtill var dessa två studier de enda som denna litteraturstudie hittade som handlade om aloe veras potentiellt antiinflammatoriska egenskaper och ingen studie om aloe vera och analgesi hittades.

Denna litteraturstudie inkluderar bara en studie om jobavax. Habashy et al. (2004) testade dock det flytande jobavaxets antiinflammatoriska effekter i ett flertal inflammationsmodeller både *in vivo* och *in vitro* och samtliga försök visade på antiinflammatoriska effekter. Det är intressant att jobavax som ändå måste betraktas som ganska okänt i dessa sammanhang visade lika stor, eller rent av större, antiinflammatorisk effekt som indometacin. Detta gör flytande jobavax potentiellt användbart för antiinflammatorisk behandling även om fler studier är nödvändiga. Det gör också att jobavax i hästliniment kan misstänkas ha en antiinflammatorisk effekt på behandlade djur även vid topikal behandling.

De finns många studier gjorda på extrakt av kamomill och resultaten visar tydligt att kamomill är både antiinflammatoriskt och analgetiskt (Srivastava et al., 2009; Fabian et al., 2011; Khayate Nouri et al., 2011). Det finns indikationer på att det är bl.a. α -bisabolol som är den verksamma substansen som ger kamomill dessa egenskaper (Wynn et al., 2007; Leite et al., 2010). Något speciellt intressant med kamomill är att det verkar kunna hämma COX-2 utan att hämma COX-1 (Srivastava et al., 2009). Detta är intressant då COX-2 induceras i inflammatoriska celler vid skada och ger de karaktäristiska inflammationstecknen smärta, rodnad, värme och svullnad i vävnaden som det eftersträvas att hämma när antiinflammatoriska preparat används (Rang et al., 2012). COX-1 uttrycks däremot konstitutivt och är även involverat i andra processer än den inflammatoriska som t.ex. mucusproduktionen i magsäcken. Vanliga NSAIDs som ibuprofen och fenylobutazon är inte selektiva utan hämmar både COX-1 och -2, vilket gör att de kan orsaka biverkningar i mag-tarmkanalen.

Det finns starka indikationer på att kryddnejlika är analgetiskt och det är eugenol som ger den egenskapen (Alqareer et al., 2006; Wynn et al., 2007). Sannolikheten är hög att kryddnejlika i hästliniment är analgetisk och har effekt på hästar. Eftersom eugenol kan användas som bedövning inom tandvården genom topikal applicering och även används för att söva fiskar, ter det sig otroligt att kryddnejlika i liniment inte skulle ha någon som helst effekt på häst. Mer forskning är dock nödvändigt för att kunna fastställa detta.

Även sheafett har konstaterats besitta antiinflammatoriska egenskaper (Akihisa et al., 2010; Cheras et al., 2010). Terpener misstänks vara de verksamma substanser som är orsaken till dessa egenskaper. Vid topikal applicering av olika terpenier från sheafett i en inflammationsmodell på möss visade sig samtliga terpenier ha en inflammationshämmande effekt som översteg effekten hos indometacin (Akihisa et al., 2010). Cheras et al. (2010) konstaterade att ett extrakt från *Vitellaria paradoxa* innehållande ca 75 % triterpener hämmade TNF- α och proinflammatoriska IL-6 hos människor med osteoartrit. Detta är intressant eftersom osteoartrit ofta drabbar hästar. Extraktet verkade också hämma nedbrytningen av ledbrosk och även förbeningen. Detta indikerar att sheafett kanske skulle kunna ha flera effekter även på hästar med osteoartrit. Extraktet administrerades dock *per os* till försökspersonerna, vilket det även skulle kunna göras till hästar, men det är okänt vilka resultat en topikal applicering av extraktet skulle kunna ge.

Tea tree olja har också antiinflammatoriska egenskaper där terpinen-4-ol förmodligen är den viktigaste verksamma substansen (Hart et al., 2000; Brand et al., 2002). Terpinen-4-ol och andra vattenlösliga komponenter i tea tree olja kan troligen vid topikal applicering gå in i dermis och där hämma inflammationsprocessen (Hart et al., 2000). Detta är intressant med hänseende på liniment. Vattenlösliga komponenter i tea tree olja i liniment skulle då kunna tänkas hämma lokala inflammationer om det används topikalt på hästar. Tea tree olja i sig är dock irriterande för huden och kan ge upphov till inflammation (Brand et al., 2002). Vid applikation av liniment innehållande vanlig tea tree olja (inklusive alla dess komponenter) skulle den antiinflammatoriska effekten av terpinen-4-ol sannolikt överröstas av inflammationen som tea tree oljan i sig ger upphov till.

Som tidigare nämnts finns det, som författaren känner till, inga studier i detta ämne på häst och materialet till denna litteraturstudie inkluderar experiment *in vitro* samt på laboratoriedjur eller försökspersoner. Inte heller är det främst topikal applicering som har undersöks. Detta gör att det är svårt att uppskatta de eventuella effekterna vid topikal användning och det är även svårt att extrapolera resultaten till häst. Det är oklart hur mycket som egentligen skulle kunna tas upp genom hästens hud och faktiskt ta sig in till muskler, senor och leder. Trots det finns det så pass många olika studier som alla visar att extrakten har främst en antiinflammatorisk effekt, men även delvis en analgetisk effekt. Det är därför möjligt att de även skulle ha den effekten vid topikal användning på häst. Vidare har denna litteraturstudie inte funnit några uppgifter som exakt hur mycket växtextrakt som faktiskt ingår i hästlinimenten och det bör nämnas att det i vissa studerade försök krävdes en hög dos extrakt för få någon effekt.

Efter denna litteraturstudie kan det konstateras att mer forskning krävs. Kunskapen om effekterna av växtextrakt i hästliniment måste ökas för att förbättra djurvälståndet. Annars kan användningen i värsta fall resultera i att hästar som har ont och inte borde ansträngas ändå gör det, eftersom användning av liniment innehållande antiinflammatoriskt eller analgetiskt verkande växtextrakt eventuellt skulle kunna dölja de kliniska symptomen. Det är nödvändigt att forska vidare på växtextrakten för att undersöka vilka komponenter som är biologiskt aktiva och även genom vilka mekanismer de verkar. Det är även nödvändigt att ta reda på vad linimenten på marknaden egentligen innehåller och hur potenta de är. Specifika studier bör även göras på häst där effekterna av växtextrakten och linimenten jämförs med kontrollgrupper för att utröna hurdan effekt de har vid topikal applicering. Det råder dock inga tvivel om att växtextrakt som kan ingå i hästliniment kan ha antiinflammatoriska och/eller analgetiska effekter.

REFERENSR

- Akihisa, T., Kojima, N., Kikuchi, T., Yasukawa, K., Tokuda, H., Masters, E. T., Manosroi, A., Manosroi, J. (2010). Anti-inflammatory and chemopreventive effects of triterpene cinnamates and acetates from shea fat. *Journal of Oleoscience*, 59, (6) 273-280.
- Alqareer, A., Alyahya, A., Andersson, L. (2006). The effect of clove and benzocaine versus placebo as topical anesthetics. *Journal of Dentistry*, 34, 747-750.
- Bankova, V. S., de Castro, S. L., Marucci, M. C. (2000). Propolis: recent advantages in chemistry and plant origin. *Apidologie*, vol. 31, nr. 1, 3-15.
- Brand, C., Townley, S. L., Finlay-Jones, J. J., Hart, P. H. (2002). Tea tree oil reduces histamine-induced oedema in murine ears. *Inflammation Research*, 51, 283-289.
- Caldefie-Chézet, F., Fusillier, C., Jarde, T., Laroye, H., Damez, M., Vasson, M-P., Guillot, J. (2006). Potential anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human peripheral blood leukocytes. *Phytotherapy Research*, 20, 364-370.
- Cheras, P. A., Myers, S. P., Paul-Brent, P-A., Outerbridge, K. H., Nielsen, G. V. L. (2010). Randomized double-blind placebo-controlled trial on the potential modes of action of SheaFlex70TM in osteoarthritis. *Phytotherapy Research*, 24, 1126-1131.
- Du Toit, K., Buthelezi, S., Bodenstein, J. (2009). Anti-inflammatory and antibacterial profiles of selected compounds found in South African propolis. *South African Journal of Science*, 105, 470-472.
- Fabian, D., Juhás, Š., Bukovská, A., Bujňáková, D, Grešáková, L', Koppel, J. (2011). Anti-inflammatory effects of chamomille essential oil in mice. *Slovak Journal of Animal Science*, 44, 111-116.
- Habashy, R.R, Abdel-Naim, A.B., Khalifa, A.E., Al-Azizi, M.M. (2004). Anti-inflammatory effects of jojoba liquid wax in experimental models. *Pharmacological Research*, 51, 95-105.
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., Sharif, B. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 67-71.
- Hart, P. H., Brand, C., Carson, C. F., Riley, T. V., Prager, R. H., Finlay-Jones, J. J. (2000). Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflammation Research*, 49, 619-626.
- Khayate Nouri, M. H., Namvaran Abbas Abad, A. (2011). Antinociceptive effect of *Matriarcaria chamomilla* on vincristine-induced peripheral neuropathy in mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 6(1), 24-29.
- Langmead, L., Makins, R. J., Rampton, D. S. (2004). Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 19, 521-527.
- Leite, G. O., Leite, L. H. I., Sampaio, R. S., Araruna, M. K. A., de Menezes, I. R. A., da Costa, J. G. M., Campos, A. R. (2010). (-)- α -bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*, 82, 208-211.
- Lopes Machado, J., Martins Assunção, A. K., Pinto da Silva, M. C., Silva dos Reis, A., Conceição Costa, G., de Sousa Arruda, D., Alves Rocha, B., de Oliveira Lima Leite Vaz, M. M., de Andrade Paes, A. M., Nassar Meireles Guerra, R., Aparecida Berretta, A., Fernandes do Nascimento, F. R. (2012). Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012.
- Masters, E. T., Yidana, J. A., Lovett, P. N. (2004). Reinforcing sound management through trade: Shea tree products in Africa. *Unasylva*, 219, 46-52.

- Paulino, N., Teixeira, C., Martins, R., Scremin, A., Dirsch, V. M., Vollmar, A. M., Abreu, S. R. L., de Castro, S. L., Marucci, M. C. (2006). Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a brazilian green propolis. *Planta Medica*, 72, 899-906.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R., Henderson, G. (2012) *Rang and Dale's Pharmacology*. 7 uppl. Edinburgh. Churchill Livingstone.
- Sell, A.B., Carlini, E. A. (1976). Anesthetic action of methyleugenol and other eugenol derivates. *Pharmacology*, 14, 367-377.
- Sosa, S., Altinier, G., Politi, A., Braca, A., Morelli, I., Della Loggia, R. (2004). Extracts and constituents of *Lavandula multifida* with topical anti-inflammatory activity. *Phytomedicine* 12, 271-277.
- Srivastava, J. K., Pandey, M., Gupta, S. (2009). Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sciences*, 85, 663-669.
- Vázquez, B., Ávila, G., Segura, D., Escalante, B. (1996). Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. *Journal of Ethnopharmacology*, 55, 69-75.
- Wynn, S. G., Fougère, B. J. (2007) *Veterinary Herbal Medicine*. 1. uppl. Philadelphia. Mosby.

