



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Manukahonung vid sårbehandling på hund och katt

Sofia Ekoutsidou



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 66

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Manukahonung vid sårbehandling på hund och katt

Manuka honey in small animal wound care

Sofia Ekoutsidou

Handledare:

Lars-Erik Appelgren, 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: 2014

Omslagsbild: foto Sofia Ekoutsidou

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 66
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Manukahonung, *Leptospermum scoparium*, sårvård, sårhäkning, antibakteriell, antiinflammatorisk, hund, katt

Key words: Manuka honey, *Leptospermum scoparium*, wound care, wound healing, antibacterial, anti-inflammatory, dog, cat

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Honung	3
Manukahonung.....	3
Medihoney™.....	3
Antibakteriell aktivitet.....	4
Mekanismer bakom den antibakteriella aktiviteten	5
Snabbare sårhäkning	6
Sårhäkningsprocessen	6
Observerade effekter av Manukahonung på sårhäkningshastigheten	7
Mekanismer bakom den påskyndade sårhäkningen	7
Antiinflammatorisk effekt	9
Mekanismer bakom den antiinflammatoriska effekten	9
Potentiellt ogynnsamma effekter av Manukahonung	10
Bakteriesporer	10
Smärta.....	10
Diskussion	10
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Honung har en historia inom sårvård som går långt tillbaka i tiden. Idag används honung både inom veterinär- och humanmedicinsk vård. Den honung som används är framförallt Manukahonung från växten *Leptospermum scoparium* i Nya Zeeland. Honung anses ha ett flertal positiva effekter på sårhäkning och här fokuseras på tre av dem: antibakteriell effekt, påskyndad sårhäkning samt antiinflammatorisk effekt. Syftet med denna litteraturoversikt är att se vad det finns för vetenskaplig grund till Manukahonungs påstådda effekter och för att få en uppfattning om användbarheten inom veterinärmedicinsk sårvård för hund och katt.

Den allmänna uppfattningen är att den antibakteriella effekten hos Manukahonung är bekräftad då flertalet studier har visat detta, även på multiresistenta bakterier. Det finns flera egenskaper hos honung som förklarar den antibakteriella aktiviteten såsom osmolaritet, låg vattenaktivitet, lågt pH och innehåll av väteperoxid. Specifikt för Manukahonungs antimikrobiella effekt är dess innehåll av metylglyoxal (MGO).

Resultat från studier av Manukahonungs effekt på sårhäkningshastighet och inflammation är inte lika entydiga. Kliniska studier av sårhäkningshastighet har fått både bekräftande och motsägande resultat. *In vitro* har man sett att honungen har en positiv effekt på keratinocyter från människor, dock verkar andra honungssorter ha en bättre effekt än Manukahonung. Manukahonungs effekt på sårhäkning har förklarats av frisättning av cytokiner, sänkning av yt-pH samt att honung skapar en fuktig sårmiljö.

Den antiinflammatoriska effekten har kopplats ihop med att Manukahonung minskar koncentrationen av reaktiva syreradikaler. Förklaringen till varför koncentrationen minskar är dock omtvistad, en del författare sammankopplar det med innehåll av antioxidanter medan andra anser att det beror på hämning av ”respiratory burst” hos neutrofiler.

Man kan konstatera att det finns en del studier som tyder på att Manukahonung kan ha en antibakteriell aktivitet, viss inverkan på sårhäkningshastighet och en antiinflammatorisk effekt. Då flera av de kliniska studier som finns att tillgå är av varierande kvalitet måste man dock tolka resultaten med viss försiktighet. Dessutom är de flesta av dessa studier humanbaserade. Flera veterinärmedicinska studier behövs därför för att man skall kunna uttala sig om användbarheten av Manukahonung inom sårvård för hund och katt.

SUMMARY

Honey is used in both veterinary and human wound care. Manuka honey from *Leptospermum scoparium* in New Zealand is most common in wound care since it has a superior antibacterial effect. Honey has been ascribed several positive effects on wound healing. The aim of this literature review is to study the scientific base for the alleged effects of Manuka honey and to get an understanding of its usefulness in veterinary wound care of dogs and cats. This review is focused on the antibacterial effect, the effect on wound healing rate and the anti-inflammatory effect of honey.

The general opinion among most authors is that the antibacterial effect of Manuka honey is confirmed, even in multiresistant strains of bacteria. There are several mechanisms in honey that explain the antibacterial activity such as osmolarity, low water activity, low pH and content of hydrogen peroxide. The explanation of the unique antibacterial effect of Manuka honey has been attributed to its content of methylglyoxal (MGO).

Clinical studies of the effect of Manuka honey on wound healing have shown both positive and negative results. *In vitro* it has been observed that honey has a positive effect on human keratinocytes in scratch wounds. However the results of the study indicate that honeys from other floral sources may have a better effect on wound healing than Manuka honey. The effects of increased wound healing rate have been explained by the release of cytokines, a reduction of surface pH and the fact that honey creates a moist wound environment.

The anti-inflammatory effect of Manuka honey has been linked to the reduction of reactive oxygen species *in vitro*. Why the concentration of reactive oxygen species decreases in the presence of Manuka honey is however debated.

It seems possible that Manuka honey has an effect on wound healing. Nevertheless the results of the clinical studies should be interpreted with caution since the quality of the studies are varying. Also most of these studies are based on human patients and human cells. More veterinary studies on the effects of Manuka honey in small animals are therefore needed.

INLEDNING

Användningen av honung inom sårvård går långt tillbaka i den mänskliga historien. Honung har använts vid behandling av både infekterade och icke infekterade sår, kroniska sår samt brännsår. Honung sägs ha antibakteriell aktivitet, minska tiden för sårhäkning, reducera inflammation, minska behov av kirurgisk debridering, minska sårsmärta samt neutralisera dålig lukt från sår.

På senare år har intresset för medicinsk honung ökat, framförallt då fler och fler studier visat dess antibakteriella potential. Med dagens resistensproblematik bland antibiotika har behoven av alternativ ökat och visst fokus har då riktats mot medicinsk honung.

Idag används medicinsk honung kliniskt, både inom veterinärmedicinsk och human sårvård. Den honung som framförallt används är Manukahonung från växten *Leptospermum scoparium* från Nya Zeeland (Biglari *et al.*, 2013).

Det förekommer många konferensrapporter som beskriver och rekommenderar användning av honung för sårvård på smådjur (t.ex. Mathews, 2010; Stanley, 2011). Dessa håller dock inte den vetenskapliga kvalitén som krävs för att bedöma honungens effekt på sårbehandling. Syftet med denna litteraturoversikt är därför att få en uppfattning om Manukahonungs användbarhet inom sårvård på hund och katt genom att granska vad forskningen säger om dess antibakteriella aktivitet, dess effekt på sårhäkningshastighet och dess antiinflammatoriska effekt. Denna litteraturoversikt är begränsad till studier där Manukahonung och Medihoney™ har använts.

MATERIAL OCH METODER

Sökning med hjälp av PubMed, Web of science och Google Scholar med sökorden medihoney/medical honey*/manuka honey/leptospermum i kombination med wound*, antibacterial* eller anti-inflammatory. Vid läsning av artiklar hittades även andra publikationer i referenslistorna som var relevanta för ämnesområdet.

LITTERATURÖVERSIKT

Honung

Manukahonung

Beroende på var i världen honung kommer ifrån samt vilken typ av växt som bina har ätit från, varierar kompositionen av dess innehåll. Variationen i honungens komposition påverkar dess egenskaper (Biglari *et al.*, 2013). I en jämförelse av honungssorter från 26 olika florala källor visades att Manukahonung från *Leptospermum scoparium* i Nya Zeeland var en av ett visst urval av honungssorter med högst antibakteriell förmåga (Allen *et al.*, 1991). Detta är anledningen till att just Manukahonung fått genomslag inom sårvård (Allen *et al.*, 1991; Biglari *et al.*, 2013; Mavric *et al.*, 2008).

Medihoney™

Medihoney™ är ett varumärke för medicinska preparat för sårvård i olika beredningsformer med gammastrålad Manukahonung. För våra husdjur finns Medihoney™ antibakteriell medicinsk honung, Medihoney™ antibakteriell medicinsk sårgel, Medihoney™ Gel Sheet, Medihoney™ Dermakräm, Medihoney™ Barriärkräm och Apinate™ antibakteriellt honungsförband att tillgå. I reklambroschyrer anges Medihoney™ vara bra för akuta och

kroniska sår, infekterade sår, brännskador av första och andra graden, operationssår, trycksår och svårläkta sår (t.ex. Swevet, 2014).

Antibakteriell aktivitet

Många studier har visat att honung har en antibakteriell förmåga och många författare menar att den antibakteriella aktiviteten i honung kan anses vara bekräftad (Biglari *et al.*, 2013; Blair *et al.*, 2009; Mavric *et al.*, 2008). Dessa studier baserar sig på isolat av humana sårpatogener.

I en *in vitro*-studie visade Blair *et al.* (2009) att MedihoneyTM har antibakteriell aktivitet mot 8 kliniska isolat av grampositiva och gramnegativa humana sårpatogener. Av dessa var två av klinisk relevans för hund och katt: *Staphylococcus aureus* och *Escherichia coli*. Studien visade att MedihoneyTM var särskilt potent mot *S. aureus* med ett genomsnittligt MIC (Minimum Inhibitory Concentration; minsta inhibitoriska koncentration) på 4,2 % (w/v) vilket kan jämföras med MIC > 25 % (w/v) för artificiell honung (kontroll). Motsvarande siffror för *E. coli* var 6,3–8,5 % (w/v) för MedihoneyTM och 20–25 % (w/v) för kontrollen. Effekten på bakterierna tolkades som baktericid.

Vidare visade Blair *et al.* (2009) att MedihoneyTM hade likartad effekt mot antibiotikaresistenta och icke-antibiotikaresistenta isolat av *S. aureus*, inklusive MRSA (Meticillinresistent *S. aureus*) då det inte fanns någon signifikant skillnad mellan MIC för respektive isolat.

I studien undersöktes också om det gick att utveckla honungsresistens hos bakterieisolaten. Den övergripande antibakteriella aktiviteten i Manukahonung verkar vara en synergistisk effekt av lågt pH, högt sockernehåll, väteperoxid (Blair *et al.*, 2009) och metylglyoxal (Mavric *et al.*, 2008). En fördel med ett flertal antimikrobiella verkningsmekanismer i ett antimikrobiellt medel är att risken för resistensutveckling reduceras (Blair *et al.*, 2009). Författarna utsatte isolaten för upprepad exponering av sub-letala koncentrationer av MedihoneyTM utan att de utvecklade honungsresistens. I studien ändrades även pH, sockernehåll och innehåll av väteperoxid utan att en resistens mot honung utvecklades.

Även andra studier har fått positiva resultat av MedihoneyTM på sårpatogener. Merckoll *et al.* (2009) fick resultat som visade på att MedihoneyTM och en ”norsk skogshonung” har baktericid effekt på MRSE (Meticillinresistent *S. epidermidis*), MRSA, ESBL *Klebsiella pneumoniae* (Extended Spectrum Betalactamase; betalaktamas med utvidgat spektrum) och *Pseudomonas aeruginosa*. I denna studie testades sårpatogenerna både i sin planktoniska (fria) form samt fastsittande i biofilm. Biofilm är ett kletigt lager av polysackarider som skyddar bakterierna mot värdjurets försvarsmekanismer och antimikrobiella läkemedel (Quinn *et al.*, 2011). I kroniska infektioner återfinns ofta bakterierna i biofilm (Merckoll *et al.* 2009). Författarna rapporterar att honung kan diffundera genom biofilmen och utöva baktericid effekt, men att biofilm verkar ge ett visst skydd för MRSA, MRSE och ESBL *K. pneumoniae* då högre koncentration av honung krävdes. MedihoneyTM verkade i samma koncentration mot *P. aeruginosa* oavsett om bakterien var i planktonisk form eller i biofilm. Merckoll *et al.* (2009) påpekar betydelsen av deras studie och menar att det är svårt att generalisera resultat från andra *in vitro*-studier som undersöker bakterier i sin planktoniska form, eftersom man då inte tar hänsyn till tendensen att bilda biofilm i naturlig sårmiljö.

Mekanismer bakom den antibakteriella aktiviteten

Osmolaritet

Det höga sockerinnehållet i honung skapar en osmotisk effekt som leder till att exsudat dras ut ur såret, vilket hjälper till att rena sårbedden från patogener (Molan, 1992; Pavletic, 2010).

Vattenaktivitet

En del av honungs antimikrobiella förmåga har också tillskrivits dess låga vattenaktivitet (a_w) (Pavletic, 2010). Att honung har låg vattenaktivitet innebär att sockermolekylerna binder upp vatten och skapar en ogynnsam miljö för många mikroorganismer.

Den osmotiska effekten leder dock till att honungen späds ut och vattenaktiviteten ökar (Molan, 1992). Utspädd honung har ändå visats ha en hämmande effekt på *S. aureus* med MIC = 4,2 % (w/v) (Blair *et al.*, 2009), vilket tyder på att det är fler mekanismer bakom den antibakteriella förmågan hos honung (Molan, 1992).

pH

Honung har pH runt 3,5–4,5, vilket är tillräckligt lågt för att kunna reducera eller hämma tillväxt av många bakteriearter (Molan, 1992; Pavletic, 2010). Honungens sura pH neutraliseras dock om den späds ut med buffrande lösningar såsom kroppsvätskor. Honungens surhet bidrar till den antimikrobiella förmågan, men det finns fler förklaringar till den antibakteriella aktiviteten än så (Molan, 1992).

Väteperoxid

Innan det var känt vad det var i honung som orsakade den antibakteriella effekten kallade man det okända ämnet för inhibin (Dold *et al.*, 1937 citerad från Mavric *et al.*, 2008). White *et al.* (1963) visade att honungs antibakteriella effekt, som man tidigare tillskrivit inhibin, delvis kan förklaras av att honung innehåller väteperoxid. Väteperoxiden bildas av enzymet glukosoxidase vid utspädning av honung (White *et al.*, 1963).

Jämförelser har gjorts mellan olika typer av honung. Allen *et al.* (1991) testade 345 prover av honungssorter från 26 olika florala källor och visade att honungens ursprung är sammankopplat med dess antibakteriella aktivitet. Bland annat Manukahonung från växten *Leptospermum scoparium* visades ha en högre antibakteriell förmåga än de honungssorter som man jämförde med. Vidare visades att Manukahonung behöll sin antibakteriella aktivitet efter tillsats av katalas (Allen *et al.*, 1991). Katalas katalyserar sönderfall av väteperoxid, vilket indikerar att det finns något annat än väteperoxid i Manukahonung som förklarar den i jämförelse höga antibakteriella aktiviteten.

Metylglyoxal

Mavric *et al.* (2008) visade att 1,2-dikarbonylföreningen metyglyoxal (MGO) i Manukahonung är förklaringen till dess uttalade antibakteriella förmåga. Olika honungssorter innehåller varierande grad av 1,2-dikarbonylföreningar såsom MGO, glyoxal (GO), och 3-deoxyglucosulose (3-DG). Femtio prover av honung från olika lokala matbutiker undersöktes och jämfördes med 6 prover av Manukahonung från Nya Zeeland med avseende på innehåll av 1,2-dikarbonylföreningar. Manukahonung visades innehålla upp till 1000 gånger mer MGO än de jämförda honungssorterna. Studien visade även att MGO är en effektiv inhibitor för bakteriell tillväxt, signifikant effektivare än GO och 3-DG (Mavric *et al.*, 2008). Adams *et al.* (2009) visade att MGO har sitt ursprung i dihydroxyaceton, vilket i sin tur finns i varierande mängd i *Leptospermum scopariums* nektar.

Snabbare sårhäkning

För att kunna beskriva hur sårhäkning potentiellt påskyndas samt förklara de mekanismer som skulle kunna ligga bakom behöver sårhäkningsprocessen kort beskrivas.

Sårhäkningsprocessen

Sårhäkning kan delas in i tre på varandra följande faser, som går in i varandra utan klara gränslinjer. Dessa kan ha olika intensitet och duration, vilket påverkas av olika faktorer såsom vävnadsskadans storlek, lokal blodcirkulation, patientens ålder och näringstillstånd (Adehed, 2013).

Inflammationsfasen

Inflammationsfasen är sårhäkningens första fas och har till syfte att rena såret genom att avlägsna döda celler, föroreningar och patogener. Denna fas initieras omedelbart efter vävnadsskadan och beroende på hur komplicerat såret är kan det sträcka sig från 3-4 dygn till att pågå under hela läkningsprocessen (Adehed, 2013).

Kapillärer dilateras och kärlpermeabiliteten ökar vid en vävnadsskada, vilket släpper igenom neutrofiler från blodbanan som tar sig till det skadade området. Dessa dödar patogener och fagocyterar debris. Efter ett tag kommer även monocyter och lymfocyter till vävnadsskadan från blodet. Lymfocyterna utsöndrar cytokiner som verkar kemotaktiskt för fibroblaster, vilka är nödvändiga under nybildningsfasen. Monocyterna omvandlas i vävnaden till makrofager som renar vävnaden genom fagocytos och verkar även kemotaktiskt för fibroblaster genom att utsöndra PDGF (Platelet Derived Growth Factor) och TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta) (Adehed, 2013).

Nybildningsfasen

Nybildningsfasen har till syfte att regenerera eller reparera skadad vävnad. Våra husdjur har högt differentierade celler, vilket medför att det i såret endast är epitelet som kan regenereras. Underliggande vävnad kan bara repareras, vilket innebär att defekten fylls ut av granulationsvävnad. Detta leder till ärrbildning vid större sår (Adehed, 2013).

Fibroblaster spelar en central roll för reparation av vävnaden under nybildningsfasen. De bildar och deponerar komponenter för ECM (Extra Cellulärt Matrix) (Adehed, 2013; Stadelmann *et al.*, 1998). Fibroblaster producerar även tillväxtfaktorer för cellnybildning och angiogenetiska faktorer för kärlnybildning (Adehed, 2013). En del av fibroblasterna omvandlas efter ett tag till myofibroblaster och ger en kontraktion av såret (Stadelmann *et al.*, 1998).

Ett viktigt steg i sårhäkningsprocessen är epitelialisering, vilket innebär att ytliga epitelceller som skadats eller förlorats på sårytan ersätts av nya celler. Keratinocyter – specialiserade epitelceller som ger upphov till det yttersta hudlagret – släpper sitt fäste, får motilitet och rör sig från sårkanterna ut över sårytan (Zachary & McGavin, 2012). Detta är en process som kallas EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition; epitelial-mesenchymal övergång) (Ranzato *et al.*, 2012). Denna process initieras inom 12 h efter skadans uppkomst och blir synligt efter 4-6 dagar (Adehed, 2013).

Mognadsfasen

Mognadsfasen är en process som kan ta lång tid, upp till 2 år och som har till syfte att återställa hållfasthet i vävnaden. Kollagen i ECM utvecklas under mognadsfasen till fibrer

som vrider sig, för att ge hållfasthet och styrka i den reparerade vävnaden (Adehed, 2013; Stadelmann *et al.*, 1998). Denna process regleras av flertalet tillväxtfaktorer såsom exempelvis TGF- β och PDGF. Sedan sker en kollagenolys för att skapa en ärrektion (Adehed, 2013).

Observerade effekter av Manukahonung på sårhäkningshastigheten

Vid klinisk användning av Manukahonung vid sårbehandling har allt fler rapporterat att en ökad sårhäkningshastighet observerats. Robson *et al.* (2009) undersökte denna hypotes om honung och jämförde MedihoneyTM med lokal praxis för sårbehandling. De utförde en icke-blindad, randomiserad och kontrollerad studie av 105 humanpatienter med sår av varierande etiologi och kom fram till att tiden för sårhäkning reduceras vid behandling med MedihoneyTM. Studien visade på en median av 100 dagar till sårhäkning med honung, jämfört med 140 dagar med konventionell behandling. Författarna rapporterade dock att studien saknade statistisk signifikans pga. att de hade för få deltagande patienter, men påpekade att resultaten ändå var av klinisk signifikans och att man bör undersöka detta vidare.

I en *in vitro*-studie kunde Ranzato *et al.* (2012) också visa att honung inducerar sårhäkning. I studien användes en cellkultur med keratinocyter från människor, där man skapade standardiserade rivsår på ytan som sedan exponerades för olika sorters honung, bl.a. Manukahonung. I jämförelse med kontrollen (ingen exponering) visade celler som exponerats för honung en signifikant högre cellmigration och sårslutningsgrad vid 24 h, oavsett ursprung hos honungen. Man kom även fram till att Manukahonung har en lägre förmåga att aktivera EMT än övrig honungssorter.

I kontrast till dessa studier kunde Jull *et al.* (2008) däremot inte finna att Manukahonung resulterade i en förbättring av sårhäkningshastighet av venösa sår i jämförelse med konventionell behandling. I denna kontrollerade, icke-blindade och randomiserade studie undersöktes totalt 368 humanpatienter.

Mekanismer bakom den påskyndade sårhäkningen

Frisättning av TNF- α , IL-1 β och IL-6

I ett försök med mänskliga monocytter kunde Tonks *et al.* (2003) visa att Manukahonung orsakar en ökad frisättning av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- α , IL-1 β och den både pro- och antiinflammatoriska cytokinen IL-6. TNF- α och IL-1 β attraherar neutrofiler och förstärker deras förmåga att avdöda mikrober (Tizard, 2009). IL-6 verkar proinflammatoriskt genom att exempelvis stimulera neutrofiler att frisätta peptider som attraherar monocytter (Tizard, 2009) samt antiinflammatoriskt genom att hämma TNF- α (Tonks *et al.*, 2003). Tonks *et al.* (2003) menar att frisättningen av dessa cytokiner kan hjälpa till att förklara honungens effekt på sårhäkning.

TNF- α och IL-1 β stimulerar frisättning av tillväxtfaktorer såsom PDGF och TGF- β (Tonks *et al.*, 2003). Dessa verkar kemotaktiskt för fibroblaster vilka spelar en central roll för reparation av vävnaden (Adehed, 2013). Fibroblaster tar sig till vävnadsskadan och utsöndrar kollagen (Tizard, 2009). De producerar även tillväxtfaktorer och angiogenetiska faktorer (Adehed, 2013). IL-6 spelar också en viktig roll vid sårhäkning då den bidrar till epitelialisering (Gallucci *et al.*, 2000).

Som tidigare beskrivits fann Jull *et al.* (2008) att Manukahonung inte gav en förbättring i sårhäkning i jämförelse med konventionell behandling av venösa sår. De beskriver att nivåer av TNF- α och IL-1 β är mycket högre i icke-läkande venösa sår i jämförelse med läkande

venösa sår. Jull *et al.* (2008) menar att fynden av Tonks *et al.* (2003) att Manukahonung ökar uttrycket av TNF- α och IL-1 β skulle kunna orsaka en fördröjning av läkningen i kroniska venösa sår vid behandling med Manukahonung, då dessa cytokiner redan är överuttryckta. Många av de studier som visat positiva resultat för Manukahonung vid sårsläkning har baserats på akuta sår, och detta skulle kunna vara en av möjliga förklaringar att resultaten från denna studie skiljer sig åt (Jull *et al.*, 2008).

Angiogenes

Rossiter *et al.* (2010) undersökte ActivonTM (Manukahonung), RowseTM (livsmedel), MesitranTM (en honungsbaserad salva) och en artificiell honung (kontroll) med avseende på förmågan att stimulera angiogenes hos endotelceller från råttor *in vitro*. I studien visades att alla honungspreparat förutom den artificiella honungen hade angiogenetisk effekt vid koncentrationer på 0,1–1,0 % (v/v). Manukahonung visade störst effekt (Rossiter *et al.*, 2010). Angiogenes utgör en viktig del i sårsläkningsprocessen. Bra cirkulation krävs i den läkande vävnaden för epitelialisering och för att fibroblaster ska överleva (Pavletic, 2010). Rossiter *et al.* (2010) menar att dessa resultat bidrar till förståelsen av de egenskaper som honung anses ha vid sårsläkning, men påpekar att det krävs mer forskning för att förstå vilka mekanismer som kan ligga bakom detta.

Fuktig sårmiljö

Ett honungsbaserat sårförband skapar en fuktig sårmiljö, vilket är till fördel för läkningsprocessen (Adehed, 2013; Molan, 2001). Epitelialiseringen går snabbare om sårytan är fuktig (Pavletic, 2010). Det fuktiga honungsförbandet minskar även risken för att dra bort nybildad vävnad som kan fastna i ett torrt förband och därigenom påverka läkningen (Molan, 2001).

pH

En teori är också att det låga pH:et i honung hjälper till att läka sår genom att sänka den alkaliska sårmiljön till en mer sur miljö. Gethin *et al.* (2008) återger olika teorier för de positiva effekter en sänkning av pH har för sårsläkning: det ska leda till en ökad syrefrisättning, minskad toxicitet av ammoniak från bakterier, ökad nedbrytning av onormal bildning av kollagen, minskad proteasaktivitet, befrämjande av angiogenes, ökad makrofag- och fibroblastaktivitet samt kontroll av enzymaktivitet. Gethin *et al.* (2008) återger att det har argumenterats för att effekten av det låga pH:et kan vara begränsat då honungen späds ut av exsudat på grund av sin osmotiska effekt. Därför undersökte författarna hur yt-pH och sårstorlek i kroniska sår påverkades under en 2-veckors period då ApinateTM antibakteriellt honungsförband (MedihoneyTM) applicerades, i en icke-blindad och icke-randomiserad studie. I undersökningen ingick 17 humanpatienter med olika typer av bensår. Användningen av ApinateTM antibakteriellt honungsförband gav en statistiskt signifikant sänkning i yt-pH. Dessutom sågs en reduktion i sårens storlek av klinisk signifikans, men dock ej statistiskt. Man såg även att en reduktion av yt-pH med 0,1 enhet gav en reduktion av såryta med 8,1 %. Denna effekt var statistiskt oberoende av sårens etiologi och initial sårstorlek. Det initiala pH-värdet i såret utpekades som ett möjligt viktigt tröskelvärde för honungens effekt på sårminskning, då sår med pH < 7,6 hade en ungefärlig reduktion på 30 % medan sår med pH > 7,6 endast fick en minimal reduktion eller ökning av sårytan efter 2 veckor.

Gethin *et al.* (2008) menar dock att fler studier behövs göras på området på grund av begränsningar i den aktuella studien. De påpekar också att man saknade kontrollgrupp, vilket påverkar validiteten av resultaten. Studien var även begränsad till icke läkande kroniska sår, vilket gör det svårt att applicera resultaten på andra typer av sår. Perioden på 2 veckor ansågs

relativt kort, och författarna föreslår att man i andra studier tittar på effekter över en ännu längre tid.

Antiinflammatorisk effekt

In vivo har man visat Manukahonungs antiinflammatoriska effekt i en råttmodell med inflammatorisk tarmsjukdom (Prakash *et al.*, 2008). Resultaten baseras på morfologiska och histopatologiska observationer tillsammans med analys av biokemiska parametrar. Bl.a. observerades att behandling med Manukahonung minskade aktiviteten av myeloperoxidase (MPO), vilket anses vara en markör för inflammation och vävnadsskada. En annan observation som gjordes var att Manukahonung signifikant reducerade lipidperoxidation, vilket hade inducerats av tarmsjukdomen.

Mekanismer bakom den antiinflammatoriska effekten

Leukocytinfiltration

Leong *et al.* (2012) applicerade Manuka-, Kanuka- och Rewarewahonung i en *in vivo*-musmodell med en inducerad, akut topikal inflammation. Vid den initiala inflammationsfasen vid sårsläkning attraheras neutrofiler och monocyter till vävnadsskadan. Här visades att Manuka- och Rewarewahonung reducerade mängden infiltrerande neutrofiler signifikant efter 4 h. Alla tre honungssorterna reducerade även mängden infiltrerande monocyter – dock inte mer än den positiva kontrollen (dexametason, en syntetisk glukokortikoid). Leong *et al.* (2012) menar att Manuka- och Rewarewahonungs förmåga att reducera neutrofiler tyder på antiinflammatorisk förmåga då leukocytinfiltration i en vävnad korrelerar starkt till inflammation. Dock anser de att man i fortsatta studier bör titta mer på Rewarewahonung då denna honung var den enda som signifikant kunde reducera ödem i jämförelse med negativ kontroll (ingen behandling).

ROS-scavenging

Henriques *et al.* (2006) visade i en studie att Manukahonung har antioxiderande egenskaper genom *ROS-scavenging* (ROS = Reactive Oxygen Species; reaktiva syreföreningar). *ROS-scavenging* återspeglar en förmåga att "fånga upp" reaktiva syreföreningar. Vid en akut inflammation frisätter neutrofiler och makrofager ROS som svar på kemokiner och immunkomplex. ROS spelar en viktig roll i immunförsvaret genom att påverka aktiviteten hos andra celler såsom monocyter och trombocyter (Henriques *et al.*, 2006), men orsakar också cellskador och celldöd (Zachary & McGavin, 2012). Vid ett kroniskt infekterat sår är responsen hos neutrofiler och makrofager att frisätta ROS förlängd och Henriques *et al.* (2006) menar att förmågan att dämpa fria radikaler skulle kunna bidra till de komplexa interaktioner som läker kroniska inflammationer.

Inoue *et al.* (2005) jämförde fyra honungssorter av olika florala ursprung med avseende på deras förmåga till *ROS-scavenging*, och visade att Manukahonung och Bovetehonung hade högst förmåga. Manukahonung hade en högre förmåga att fånga upp superoxidradikaler än övriga honungssorter, vilket även visats av Henriques *et al.* (2006). Inoue *et al.* (2005) menar att den antioxiderande aktiviteten man kan se hos honung beror på fenolföreningar (antioxidanter). I studien visades att Manukahonung innehåller fenolföreningen metylsyringat till skillnad från de andra honungssorterna som testades, vilket kopplades samman med att Manukahonung hade högre effekt på superoxidradikaler (Inoue *et al.*, 2005).

De studier som beskrivits ovan har visat att Manukahonungs förmåga att minska superoxidkoncentration beror på att honungen fångar upp fria radikaler (*ROS-scavenging*).

Leong *et al.* (2012) kom dock fram till att så inte var fallet för Manukahonung i deras studie. Författarna fann heller ingen korrelation mellan förmågan att minska superoxidkoncentration och innehåll av metylsyringat såsom Inoue *et al.* (2005) gjorde. De menar att hämningen av superoxidproduktion förmodligen beror på att honung hämmar ”respiratory burst” (snabb frisättning av ROS) hos neutrofiler.

Potentiellt ogynnsamma effekter av Manukahonung

Bakteriesporer

Man har funnit sporer av Bacillus-arter i vissa tillverkningsomgångar av Manukahonung, vilket visar på vikten av att behandla honungen innan den används i sårvård (Tonks *et al.*, 2007). Molan och Allen (1996) återger också att flera andra författare funnit *Clostridium botulinum* i honung. Vanlig värmebehandling har visat att honungen förlorar sin antibakteriella aktivitet (Molan & Allen, 1996) och sin förmåga att inducera cytokinsvar hos immunceller (Tonks *et al.*, 2007). Därför rekommenderas gammastrålning av honungen då det dödar bakteriesporer utan att påverka honungens egenskaper (Molan & Allen, 1996).

Smärta

Jull *et al.* (2008) fann i en klinisk, kontrollerad studie av 368 humanpatienter med venösa sår att 25 % av patienterna i honungsgruppen rapporterade ett eller flera tillfällen av upplevd smärta. Endast fyra av patienterna i honungsgruppen angav smärta som anledning till att avsluta deltagandet i studien, vilket tolkades som att den upplevda smärtan hos honungsgruppen till stor del var kortlivad eller tolerabel (Jull *et al.*, 2008). Författarna menar att smärta är en känd bieffekt hos honung och beror på dess sura pH.

DISKUSSION

Det verkar finnas en potential för användning av Manukahonung inom sårvård. Dagens resistensproblematik har utvecklat ett stort behov av alternativ till antibiotika. Manukahonung verkar vara en möjlig kandidat till detta då man i flera *in vitro*-studier visat dess antibakteriella effekt, även mot multiresistenta bakterier (Blair *et al.*, 2009; Merckoll *et al.*, 2009). Dessa fynd i kombination med att man hittills inte lyckats utveckla honungsresistens *in vitro* (Blair *et al.*, 2009) gör Manukahonung extra intressant. Det skulle dock behövas kliniska studier på smådjur för att se om man uppnår lika lovande resultat *in vivo*.

Manukahonung sägs ha en påskyndande effekt på sårhäkning och de studier som gjorts indikerar att honungen kan ha en viss effekt. *In vitro* har man observerat Manukahonungs påverkan på monocytter att utsöndra cytokiner som indirekt påverkar fibroblaster, vilka spelar en central roll i sårhäkningen (Tonks *et al.*, 2003). Även dess förmåga att stimulera angiogenes har setts *in vitro* (Rossiter *et al.*, 2010). Ranzato *et al.* (2012) visade att Manukahonung stimulerade cellmigration och sårslutningsgrad hos keratinocyter *in vitro*, men att Manukahonung har en lägre förmåga att aktivera EMT än de andra honungssorterna i studien. Detta tyder på att det kan finnas honungssorter som har en bättre effekt på sårhäkningshastighet än vad Manukahonung har, men samtidigt bör man ha i åtanke att aktivering av EMT endast är en del av sårhäkningsprocessen.

Jull *et al.* (2008) kunde däremot inte finna att Manukahonung minskade sårhäkningshastighet i en klinisk studie av 368 humanpatienter. Författarna studerade kroniska venösa bensår, vilket i ett veterinärmedicinskt perspektiv kanske inte är relevant. Dock är det ett intressant resultat då majoriteten av publicerade kliniska vetenskapliga studier rapporterar positiva resultat för honung. En svårighet i denna litteraturgenomgång har dock varit att finna kliniska studier av

hög kvalitet, vilket gör att man måste vara försiktig i de slutsatser man drar av dessa positiva resultat. Ett problem vid studier av honung är att det är svårt att blinda dem, då honung har en karaktäristisk lukt och ett karaktäristiskt utseende. Andra begränsningar i många kliniska studier är små studiegrupper, avsaknad av kontrollgrupp och randomisering, avsaknad av standardisering av de sår som undersöks samt avsaknad av definition av vilken typ av honung som använts i studierna. I en översiktsartikel av Jull *et al.* (2013) granskas 19 kliniska studier av akuta och kroniska sår av varierande etiologi och som säger sig ha stöd för honungs effekt på sår. Författarnas slutsats är att även om dessa studier visar en effekt vid användning av honung på sår är kvalitén hos många studier så låg att man måste tolka resultaten med försiktighet (Jull *et al.*, 2013).

Man bör ha i åtanke att de studier som återges i denna litteraturöversikt avseende effekt på sårsläkningshastighet har väldigt olika utgångspunkter. Ranzato *et al.* (2012) visade i en cellkultur att Manukahonung påskyndar sårsläkning på rivsår i jämförelse med ingen behandling. Jull *et al.* (2008) som inte kunde visa en effekt för Manukahonung tittade på en mer komplicerad etiologi såsom kroniska venösa bensår och jämförde med konventionell behandling. Resultaten av dessa studier säger nödvändigtvis inte emot varandra. Att Jull *et al.* (2008) inte kunde se en effekt på kroniska venösa bensår betyder inte att Manukahonung inte kan ha en effekt på andra typer av sår. Dessutom visar Ranzato *et al.* (2012) en effekt på sårsläkning i jämförelse med ingen behandling. Relevansen av detta resultat beror på vad man är ute efter; söker man efter en behandlingsmetod som är bättre än ingen behandlingsmetod alls, eller är man ute efter en behandling som är effektivare än rådande praxis för sårvård?

Manukahonung verkar även kunna ha en antiinflammatorisk effekt, vilket har visats i rått- och musmodeller *in vivo* (Leong *et al.*, 2012; Prakash *et al.*, 2008). Man är överens om att en del av förklaringen till den antiinflammatoriska effekten är kopplad till att applicering av honungen leder till minskad koncentration av ROS i den inflammerade vävnaden (Henriques *et al.*, 2006; Inoue *et al.*, 2005; Leong *et al.*, 2012). Vad detta beror på har dock olika författare funnit olika förklaringar till.

Medan författare såsom Henriques *et al.* (2006) och Inoue *et al.* (2005) visat att Manukahonungen har bäst antiinflammatorisk aktivitet vid jämförelse av olika honungssorter, ser Leong *et al.* (2012) en större antiinflammatorisk potential i Rewarewahonung än i Manukahonung. Dessa tre studier har dock inte jämfört samma honungssorter. Det här tyder på att det är möjligt att det finns andra honungssorter som har en högre antiinflammatorisk förmåga.

Syftet med denna litteraturöversikt har varit att få en uppfattning om användbarheten av Manukahonung för sårvård på hund och katt. Under genomgången av den litteratur som finns på området har insikten blivit att det i skrivande stund inte verkar finnas vetenskapliga studier gjorda på hund och katt med Manukahonung eller produkter innehållande denna honung. Detta trots att Manukahonung säljs som veterinärmedicinska preparat och används för sårvård på smådjur, samt att rekommendationer att använda Manukahonung på sår hos smådjur frekvent förekommer i bl.a. konferensrapporter. Därför har litteraturöversikten utgått från human- samt till viss del försöksdjursbaserade studier. En svårighet som då uppstår är överförbarheten av resultaten från dessa studier till hund och katt. Det finns uppenbara skillnader i fysiologi, etiologi, och typer av sår som uppstår. Även patogener som infekterar sår hos smådjur kan vara av andra arter än dem som drabbar människor. För att helt säkert kunna uttala sig om Manukahonungs effekt på smådjur skulle det dock behövas specifika veterinärmedicinska studier.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att Manukahonung kan ha en potential inom sårvård då det finns en del vetenskapliga studier som tyder på att honungen har en antibakteriell aktivitet, viss inverkan på sårhelingshastighet och en möjlig antiinflammatorisk effekt. Dock måste man tolka resultaten av dessa studier med viss försiktighet. Dessutom bör man ha i åtanke att dessa studier framförallt är humanbaserade. Därför behövs kontrollerade, kliniska studier på hund och katt avseende sårvård för att man ska kunna uttala sig om användbarheten om Manukahonung i detta sammanhang.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams, C., Manley-Harris, M. & Molan, P. (2009). The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research*, vol. 344, ss. 1050-1053.
- Adehed, S. (2013) revidering av Funkquist, B. (1971). *Kompendium i allmän kirurg*. Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU.
- Allen, K., Molan, P. & Reid, G. (1991). A survey of the antibacterial activity of some New-Zealand honeys. *Journal of pharmacy and pharmacology*, vol. 43, ss. 817-822.
- Biglari, B., Moghaddam, A., Santos, K., Blaser, G., Buchler, A., Jansen, G., Langler, A., Graf, N., Weiler, U., Licht, V., Strolin, A., Keck, B., Lauf, V., Bode, U., Swing, T., Hanano, R., Schwarz, N. & Simon, A. (2013). Multicentre prospective observational study on professional wound care using honey (Medihoney™). *International Wound Journal*, vol. 10, ss. 252-259.
- Blair, S., Cokcetin, N., Harry, E. & Carter, D. (2009). The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 28, ss. 1199-1208.
- Gallucci, R., Simeonova, P., Matheson, J., Kommineni, C., Guriel, J., Sugawara, T. & Luster, M. (2000). Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *Faseb Journal*, vol. 14, ss. 2525-2531.
- Gethin, G., Cowman, S. & Conroy, R. (2008). The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*, vol. 5, ss. 185-194.
- Henriques, A., Jackson, S., Cooper, R. & Burton, N. (2006). Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 58, ss. 773-777.
- Inoue, K., Murayama, S., Seshimo, F., Takeba, K., Yoshimura, Y. & Nakazawa, H. (2005). Identification of phenolic compound in manuka honey as specific superoxide anion radical scavenger using electron spin resonance (ESR) and liquid chromatography with coulometric array detection. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 85, ss. 872-878.
- Jull, A., Walker, N. & Deshpande, S. (2013). Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub3.
- Jull, A., Walker, N., Parag, V., Molan, P. & Rodgers, A. (2008). Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *British Journal of Surgery*, vol. 95, ss. 175-182.
- Leong, A., Herst, P. & Harper, J. (2012). Indigenous New Zealand honeys exhibit multiple anti-inflammatory activities. *Innate Immunity*, vol. 18, ss. 459-466.
- Mathews, K.A. (2010). Honey or sugar dressings for managing wounds: how sweet it is. Conference: Small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference Orlando, Florida, USA, 16-20 January 2010, ss. 1559-1561.
- Mavric, E., Wittmann, S., Barth, G. & Henle, T. (2008). Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 52, ss. 483-489.
- Merckoll, P., Jonassen, T., Vad, M., Jeansson, S. & Melby, K. (2009). Bacteria, biofilm and honey: A study of the effects of honey on 'planktonic' and biofilm-embedded chronic wound bacteria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 41, ss. 341-347.
- Molan, P. & Allen, K. (1996). The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 48, ss. 1206-1209.
- Molan, P. (1992). The antibacterial activity of honey .1. The nature of the antibacterial activity. *Bee World*, vol. 73, ss. 5-28.

- Molan, P. (2001). Why honey is effective as a medicine - 2. The scientific explanation of its effects. *Bee World*, vol. 82, ss. 22-40.
- Pavletic, M.M. (2010). *Atlas of small animal wound management & reconstructive surgery*. 3. ed. Iowa: Wiley-Blackwell.
- Prakash, A., Medhi, B., Avti, P., Saikia, U., Pandhi, P. & Khanduja, K. (2008). Effect of Different Doses of Manuka Honey in Experimentally Induced Inflammatory Bowel Disease in Rats. *Phytotherapy Research*, vol. 22, ss. 1511-1519.
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., Fanning, S. & Hartigan, P.J. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*. 2. ed. West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Ranzato, E., Martinotti, S. & Burlando, B. (2012). Epithelial mesenchymal transition traits in honey-driven keratinocyte wound healing: Comparison among different honeys. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 20, ss. 778-785.
- Robson, V., Dodd, S. & Thomas, S. (2009). Standardized antibacterial honey (Medihoney™) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *Journal of Advanced Nursing*, vol. 65, ss. 565-575.
- Rossiter, K., Cooper, A., Voegeli, D. & Lwaleed, B. (2010). Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay. *Journal of Wound Care*, vol. 19, ss. 440-446.
- Stadelmann, W.K., Digenis, A.G. & Tobin, G.R. (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*, vol. 176, ss. 26-38.
- Stanley, B. J. (2011). Topical wound treatments. Conference: Small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference Orlando, Florida, USA, 15-19 January 2011, ss. 1520-1523.
- Swevet (2014) <http://shop.swevet.se/se/search.php> [2014-03-13]
- Tizard, I.R. (2009). *Veterinary immunology*. 8. ed. Missouri: Saunders-Elsevier.
- Tonks, A., Cooper, R., Jones, K., Blair, S., Parton, J. & Tonks, A. (2003). Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*, vol. 21, ss. 242-247.
- Tonks, A., Dudley, E., Porter, N., Parton, J., Brazier, J., Smith, E. & Tonks, A. (2007). A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 82, ss. 1147-1155.
- White, J., Subers, M., & Schepartz, A. (1963). The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochem. Biophys*, vol. 73, ss. 57-79.
- Zachary, J.F. & McGavin, M.D. (2012). *Pathologic basis of veterinary disease*. 5. ed. Missouri: Elsevier.