

Review article

Effects of Maggot Therapy as a Novel Treatment Method for Cutaneous Leishmaniasis Lesions: A Review Study

Fereshteh Mohammad Nejjad¹
Seyed Hassan Nikookar²
Nasibeh Hosseini-Vasoukolaei^{3*}

1. MSc Student, Department of Medical Entomology and Vector Control, Student Research Committee, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2. Assistant Professor, Health Sciences Research Center, Department of Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3. Associate Professor, Department of Medical Entomology and Vector Control, Health Science Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

***Corresponding author:** Nasibeh Hosseini-Vasoukolaei, Department of Medical Entomology and Vector Control, Health Science Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Email: nasibeh.hoseini@gmail.com

Received: 08 January 2024

Accepted: 17 February 2024

ABSTRACT

Introduction and purpose: Leishmaniasis is classified as a neglected tropical disease caused by *Leishmania* protozoa and transmitted to humans by sandfly bites. The frequency of vectors, the high cost of drugs, long-term treatments, and drug resistance are some of the most serious obstacles to controlling this disease. In this regard, the present study investigated the effect of maggot therapy as a new method in the treatment of cutaneous leishmaniasis wounds. In maggot therapy, larvae of calliphoridae flies are used to treat chronic wounds.

Methods: The present study was a non-systematic review. Data were collected using the keywords “leishmaniasis”, “*leishmania*”, “maggot therapy” and “fly larvae” from PubMed, Ovid Medline, Web of Science, SID, and Scopus databases as well as Google Scholar search engine from 2008 to 2023. In this research, all published studies related to maggot therapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis wounds were included and examined.

Results: Larvae can help generate healthy new skin through tissue granulation in the wound bed. These larvae mechanically reduce the microbial load in the wounds through the movement of the oral appendages on the wound and at the same time by secreting proteolytic and anti-parasitic compounds, leading to wound healing.

Conclusion: Maggot therapy is used to treat chronic wounds and has a healing effect. Since maggot therapy is a natural and low-cost option, it can be used as an alternative treatment method for patients with cutaneous leishmaniasis resistant to common drugs.

Keywords: Fly larvae, *Leishmania*, Leishmaniasis, Maggot therapy

► **Citation:** Mohammad Nejjad F, Nikookar SH, Hosseini-Vasoukolaei N. Effects of Maggot Therapy as a Novel Treatment Method for Cutaneous Leishmaniasis Lesions: A Review Study. Journal of Health Research in Community. Spring 2024;10 (1): 109-120.

مقاله مروری

اثرهای ماگوت تراپی به عنوان راهکاری نوین برای درمان ضایعات لیشمانیوز جلدی: مطالعه‌ی مروری

چکیده

فرشته محمدنژاد^۱
سید حسن نیکوکار^۲
نصیبه حسینی واسوکلایی^{۳*}

مقدمه و هدف: لیشمانیوز نوعی بیماری گرم‌سیری نادیده گرفته شده طبقه‌بندی شده است که تک‌یاخته‌های لیشمانیا آن را ایجاد می‌کنند و گزش پشه‌های خاکی باعث انتقال آلودگی به انسان می‌شود. فراوانی ناقلان، هزینه‌ی بالای داروها، درمان‌های طولانی‌مدت و مقاومت دارویی از موانع جدی برای کنترل این بیماری است. در این راستا، مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر لارودرمانی به عنوان روشی جدید در درمان زخم‌های لیشمانیوز پوستی پرداخته است. در ماگوت تراپی از لارو مگس‌های کالیفورمیده برای درمان زخم‌های مزمن استفاده می‌شود.

روش کار: مطالعه‌ی حاضر مروری غیرنظام‌مند است. داده‌ها با استفاده از کلمات کلیدی «لیشمانیوز»، «لیشمانیا»، «ماگوت تراپی» و «لارو مگس» از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Ovid Medline، Web of Science، Scopus، SID و موتور جست‌وجوگر Google Scholar در محدوده‌ی زمانی ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۳ جمع‌آوری شدند. در این پژوهش، تمام مطالعات منتشرشده‌ی مربوط به لارودرمانی برای درمان زخم‌های لیشمانیوز پوستی وارد مطالعه و بررسی شدند.

یافته‌ها: لاروها از طریق گرانولاسیون بافت در بستر زخم می‌توانند به ایجاد پوست جدید سالم کمک کنند. این لاروها به‌طور مکانیکی، از طریق حرکت ضمام‌دهانی روی زخم و به‌طور هم‌زمان، با ترشح ترکیبات پروتئولیتیک و ضدانگلی، بار میکروبی را در زخم‌ها کاهش می‌دهند و به بهبود زخم منجر می‌شوند.

نتیجه‌گیری: لارودرمانی برای درمان زخم‌های مزمن استفاده می‌شود و اثر ترمیم‌کنندگی دارد. از آنجایی‌که لارودرمانی گزینه‌ای طبیعی و کم‌هزینه است، می‌توان از آن به عنوان روش درمانی جایگزین برای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به داروهای رایج استفاده کرد.

کلمات کلیدی: لیشمانیوز، انگل لیشمانیا، ماگوت تراپی، لارو مگس

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

* نویسنده مسئول: نصیبه حسینی واسوکلایی، گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

Email: nasibeh.hoseini@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸

◀ **استناد:** محمدنژاد، فرشته؛ نیکوکار، سیدحسن؛ حسینی واسوکلایی، نصیبه. اثرهای ماگوت تراپی به عنوان راهکاری نوین برای درمان ضایعات لیشمانیوز جلدی: مطالعه‌ی مروری. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، بهار ۱۴۰۳؛ ۱۰(۱): ۱۲۰-۱۰۹.

مقدمه

لیشمانیوز نوعی بیماری انگلی نادیده گرفته شده است که گونه‌های مختلف تک‌یاخته‌ی لیشمانیا آن را ایجاد می‌کنند.

مجله تحقیقات سلامت در جامعه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، بهار ۱۴۰۳، دوره ۱۰، شماره ۱، ۱۲۰-۱۰۹

تخمین زده می‌شود که حدود ۳۵۰ میلیون نفر که در مناطق بومی زندگی می‌کنند، در معرض خطر انواع مختلف لیشمانیوز هستند [۱]. بیش از ۲۰ گونه انگل لیشمانیا باعث ایجاد لیشمانیوز می‌شوند. بیماری به سه شکل اصلی شامل لیشمانیوز احشایی (VL: Visceral leishmaniasis)، لیشمانیوز جلدی (CL: Cutaneous leishmaniasis) و لیشمانیوز جلدی مخاطی (MCL: Mucocutaneous leishmaniasis) گزارش شده است [۲]. گزش آلوده‌ی پشه‌ی خاکی ماده‌ی فلبوتوموس و لوترومیا به ترتیب مسیرهای اصلی انتقال لیشمانیوز در دنیای قدیم و دنیای جدید هستند. لیشمانیوز جلدی شایع‌ترین شکل این بیماری است که باعث ایجاد ضایعات پوستی بدشکل می‌شود که این ضایعات اغلب حدود یک سال به شکل حاد هستند و بعد از بهبود، به ایجاد اسکارهای مادام‌العمر روی دست‌ها و صورت منجر می‌شوند [۳]. در سطح جهانی، سالک سالانه سال‌های زندگی تعدیل‌شده با ناتوانی (DALYs) و زیان اقتصادی زیادی را تحمیل می‌کند. نبود واکسن انسانی، افزایش مقاومت به داروهایی که در حال حاضر استفاده می‌شوند و عوارض جانبی داروها در واقع، بر نیاز به تحقیقات بیشتر در این راستا تأکید می‌کند [۴].

انگل دارای چرخه‌ی زندگی انسانی است که در بین میزبان پستان‌دار و پشه‌ی خاکی ناقل (زیرخانواده‌ی فلبوتومینه (Diptera: Psychodidae) در گردش است. پشه‌های خاکی حشرات کوچکی (معمولاً با طول بدن ۲ تا ۱/۵ میلی‌متر) هستند که به‌طور عمده، در مناطق گرم‌سیری و نیمه‌گرم‌سیری یافت می‌شوند [۵]. در خارج از بدن میزبان مهره‌دار، چرخه‌ی زندگی لیشمانیا محدود به دستگاه گوارش پشه‌ی خاکی است. محل دقیق گذاردن چرخه‌ی زندگی انگل در دستگاه گوارش پشه‌ی خاکی در دو زیرجنس انگل لیشمانیا (دنیای قدیم) و ویانیا (دنیای جدید) متفاوت است. در زیرجنس ویانیا (مثل لیشمانیا برازیلینسیس (*Leishmania braziliensis*)) انگل قبل از مهاجرت به معده‌ی میانی پشه‌ی خاکی (Midgut)، به معده‌ی عقبی (Hindgut) وارد می‌شود

که این انگل را پری‌پیلارین (Peripylarian) می‌نامند. با وجود این، بیشتر گونه‌های زیرجنس لیشمانیا، انگل‌های سوپراپیلارین (Suprapylarian) هستند؛ زیرا رشد آن‌ها محدود به معده‌ی میانی و قسمت‌های جلویی دستگاه گوارش پشه‌ی خاکی است [۶]. زندگی با زخمی مزمن همانند زخم‌های پوستی لیشمانیوز که اسکار مادام‌العمر از خود به جای می‌گذارند، می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر سلامت جسمی، روانی، اجتماعی و معنوی فرد داشته باشد. هزینه‌های مالی نیز می‌تواند بر افراد دارای زخم و خانواده‌هایشان فشارهای سنگینی را تحمیل کند.

امروزه، با توجه به سمیت داروهای فعلی ضدلیشمانیا، از جمله آنتی‌مونال‌ها (داروهای خط اول)، آمفوتریسین B (AmB) (داروهای خط دوم)، ایمیدازول‌ها، میلنفوسین، پاروموماکسین و لیپوزوم آمفوتریسین B و همچنین، مقاومت‌های در حال ظهور، هزینه‌ی بالای داروها و طولانی بودن رژیم درمانی، درخواست‌هایی برای توسعه‌ی روش‌های نوین و داروهای جدید و مؤثر وجود دارد. لارودرمانی (Maggot Therapy) می‌تواند به‌عنوان کاندیدی امیدوارکننده در توسعه‌ی روش‌های نوین درمانی و مدیریت بهتر زخم‌های مزمن در نظر گرفته شود و در نتیجه، سلامت افرادی را که با زخم‌های مزمن زندگی می‌کنند، بهبود بخشد [۷].

در دهه‌ی ۱۵۰۰، بومیان قبیله‌ی مایا زخم عفونی را با خون گاو که در آفتاب خشک شده بود، می‌پچیدند. با این عمل، لاروها با تغذیه از بافت‌های نکروزشده، آن‌ها را درمان می‌کردند [۸]. طبق اولین اسناد مکتوب در مورد لارودرمانی، دکتر Ambroise Pare را که پزشکی فرانسوی بود، پیشگام پزشکی در میدان نبرد، به‌ویژه در درمان زخم‌ها می‌دانستند [۹]. در طول جنگ‌ها، از لاروها در درمان زخم سربازان استفاده می‌کردند. آن‌ها در میدان نبرد مشاهده می‌کردند که لاروها فقط به بافت نکروزشده حمله می‌کنند و بهبود زخم عفونی را تسریع می‌کنند [۱۰]. دکتر W.S Baer گزارش کرد که طی دهه‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰، بیش از ۹۰ بیمار مبتلا به استئومیلیت و زخم‌های مزمن پا با استفاده از لارو درمان شدند. در دهه‌ی ۱۹۴۰،

زیستی است که به پانسما BioBag (بایوبگ) مشهور هستند. این پانسماها حالت توری دارند و درون آن‌ها تکه‌های کوچک فوم را خواهید دید. این پانسماها در اندازه‌های متفاوت طراحی شده‌اند. در طی مدت درمان، لاروها از کیسه خارج نمی‌شوند. این پانسماها ۴ تا ۵ روز روی زخم قرار می‌گیرند. البته، پزشک می‌تواند با برداشتن آن، وضعیت زخم را بررسی کند.

روش دوم این گونه است که لاروها مستقیم روی زخم قرار می‌گیرند و به‌طور خاص، پانسما می‌شوند. در این حالت، لاروها به مدت ۳ روز روی زخم باقی می‌مانند.

در لارودرمانی، لاروها بافت‌های مرده را می‌خورند و درعین حال، به بافت‌های سالم آسیبی نمی‌رسانند. این تکنیک را اولین بار در میدان‌های جنگ، سربازان به کار گرفتند. علت استفاده از آن در علم پزشکی نوین، به مقاوم شدن باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها بازمی‌گردد. در حال حاضر، لارودرمانی شیوه‌ای مناسب برای درمان زخم‌های دیابتی و زخم‌های فشاری است [۱۴].

اکثر داروهای ضدلشمانیا بسیار سمی هستند، مقاومت به دارو وجود دارد، هزینه‌ی درمان زیاد است و برای درمان سیستمیک به بستری شدن در بیمارستان نیاز است [۱۵]. دلایلی مانند این به گسترش تحقیق در مورد روش‌های درمانی جایگزین منجر شده است. لارودرمانی به‌عنوان گزینه‌ی درمانی جایگزین، موفقیت خود را در مطالعات آزمایشگاهی و درون‌تنی ثابت کرده است. شکست درمان لیشمانیوز به ضرورت انجام مطالعه برای به دست آوردن روش‌های نوین کنترل و درمان این بیماری منجر شده است. ماگوت‌تراپی با استفاده از لارو مگس‌ها که دارای خاصیت ضدانگلی و ضدقارچی هستند، به بهبود زخم لیشمانیوز منجر می‌شود [۱۵].

روش کار

جست‌وجو و استخراج مقالات

در این مطالعه که به روش مروری غیرنظام‌مند (Narrative

با استفاده‌ی گسترده از آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین و سولفامید، لارودرمانی کاهش یافت. در پایان دهه‌ی ۱۹۸۰، به دلیل افزایش میزان مقاومت داروهای ضد میکروبی، به لارودرمانی دوباره توجه شد [۱۱]. در حال حاضر، «ماگوت‌تراپی» یا همان لارودرمانی در سراسر جهان پذیرفته شده است و مقامات بهداشت ملی آن را تأیید کرده‌اند. در آغاز دهه‌ی ۱۹۹۰، بیش از ۸۰۰۰ درمان در ۶۰۰ مرکز انجام شد [۱۲]. لارودرمانی را در سال ۲۰۰۴، FDA تأیید کرد و انطباق آن در سراسر جهان به دلیل کارایی، ایمنی و سادگی در حال افزایش است [۱۳].

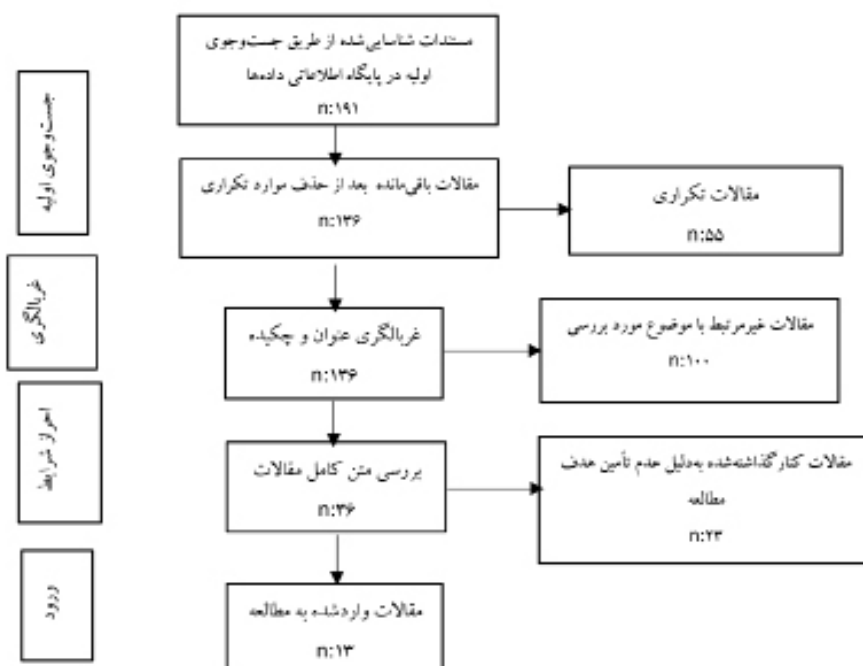
برای لارودرمانی از لارو گونه‌ی خاصی از مگس به نام *Lucilia sericata* استفاده می‌شود که اولین بار، Meigen در سال ۱۸۲۶ آن را توصیف کرد و به دلیل رنگ سبز متالیک آن، مگس سبز نامیده شد. مشاهده شده است که اگر لارو *L. sericata* در بافت گرانوله‌ی سالم رها شود، از گرسنگی می‌میرد. همچنین، این لارو به دلیل تغذیه‌ی نکروفاز، گونه‌ای مناسب برای از بین بردن انگل است [۱۲]. مکانیسم عمل لاروها به سه قسمت اصلی دبریدمان (تمیز کردن)، ضد عفونی کردن و التیام زخم تقسیم می‌شود. همچنین، لاروها از طریق مکانیسم‌هایی غیر از دبریدمان باعث بهبود زخم می‌شوند. تحقیقات مختلف نشان داده است که ترشحات لارو ممکن است در مهار مکانیسم‌ها و فرایندهایی که وضعیت مزمن زخم را تداوم می‌بخشند، نقش داشته باشند و در نتیجه، به بهبود زخم کمک کنند. مواد دفعی و ترشحات لارو (ES: excretions and secretions) گونه‌های مختلف شامل چندین نوع پپتید ضد میکروبی (AMPs)، مانند دفن‌سین‌ها، دیپتریسین‌ها، سکوپرین‌ها و پرولین‌ها) است. علاوه بر این، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که AMP‌های موجود در لاروهای یکی از اعضای مهم خانواده‌ی Calliphoridae، به نام *Lucilia cuprina* عمدتاً پروتئازهایی از رده‌ی پروتئازهای سرین هستند که می‌توانند به دیواره‌ی سلولی آسیب برسانند و سنتز DNA در میکروارگانیسم‌ها را بدون ایجاد مقاومت مختل کنند [۷].

لارودرمانی با دو روش انجام می‌شود: روش اول کیسه‌های

استخراج مقالات و جمع‌آوری اطلاعات

طی این مطالعه در نتیجه‌ی جست‌وجو در پایگاه‌های مختلف با استفاده از کلیدواژه‌های فارسی و انگلیسی، تعداد ۱۹۱ مقاله به دست آمد. در مرحله‌ی بعد، مطالعات تکراری حذف شد که از بین ۱۹۱ مقاله‌ی یافته‌شده در جست‌وجوی اولیه، تعداد ۱۳۶ مقاله بعد از حذف موارد تکراری باقی ماندند. در مرحله‌ی بعدی، با مطالعه‌ی دقیق عنوان و چکیده، مقالاتی که معیار ورود را داشتند، انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه مقالاتی بودند که دسترسی به متن کامل انگلیسی یا فارسی آن‌ها مقدور بود و نتایج آن با اهداف مطالعه همخوانی داشت. مطالعاتی که موضوع غیرمرتبط داشتند و هدف مطالعه را تأمین نمی‌کردند، از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۱۳ مطالعه انتخاب و بررسی شدند (تصویر ۱). از این تعداد، ۹ مطالعه اثر لارو *L. sericata* بر انگل‌های *L. major* و *L. tropica* را بررسی کرده بودند، ۴ مطالعه‌ی دیگر نیز علاوه بر *L. sericata*، اثر لارو مگس‌های دیگری شامل *S. C. vicina* و *L. cuprina magellanica* بر انگل‌های

(Review) انجام شد، با استفاده از کلیدواژه‌های *Leishmaniasis*, *maggot therapy*, *fly larvae* برای نشریات انگلیسی و کلیدواژه‌های لیشمانیوز، لیشمانیا، ماگوت‌تراپی، لارودرمانی، لارو مگس برای نشریات فارسی از طریق جست‌وجو در پایگاه‌های علمی بین‌المللی شامل PubMed، Elsevier، Scopus، Web of Science، Google Scholar و پایگاه‌های علمی داخلی شامل سامانه‌ی دانش گستر برکت (Barakatks)، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، کتابخانه‌ی پزشکی ایرانی (Medlib)، بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran) و مرجع دانش (Civilica) و جست‌وجو در سایت سازمان جهانی بهداشت، اطلاعات گردآوری شد. در نهایت، تمام مقالات مجلات علمی منتشرشده در محدوده‌ی زمانی ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۳ که به زبان فارسی و انگلیسی در مورد لارودرمانی برای درمان زخم‌های پوستی بیماری لیشمانیوز منتشر شده بودند، جمع‌آوری شدند. شایان ذکر است که در فرایند بررسی و انتخاب مقالات، منابع و مقالات غیرمرتبط حذف شدند و نتایج مقالات بررسی شده جمع‌بندی شدند.



تصویر ۱: فلوچارت مراحل بررسی و ورود مطالعات

L. amazonensis و *panamensis* بررسی کرده بوند.

یافته ها

علی‌رغم اینکه لیشمانیوز جلدی در اکثر موارد خود بهبودشونده است، اسکارهای دائمی روی پوست ایجاد می‌کند که حتی پس از بهبود کامل، می‌تواند تأثیرات اجتماعی زیادی بر زندگی بیمار داشته باشد. داروهای خط اول در درمان لیشمانیوز شامل ترکیبات آنتی‌مونیل پنج‌ظرفیتی (SbV)، از جمله مگلو مین آنتی‌مونات (گلوکانتیم) و استیوگلوکونات سدیم (پنتوستام) هستند. علاوه بر این، دیگر ترکیبات شامل آمفوتریسین B، دی‌آمیدین‌های معطر و پارومومایسین (آمینوسیدین) نیز گزارش شده‌اند [۱۳]. برای مؤثر بودن درمان، به تزریق‌های دردناک مکرر داروها نیاز است. با این حال، در صورت استفاده‌ی طولانی‌مدت از داروها، ممکن است داروها با عوارض بالینی مانند آریتمی قلبی، کم‌خونی، مسمومیت و نارسایی کلیوی همراه باشند [۱۷، ۱۶]. اخیراً افزایش موارد جدید لیشمانیوز جلدی را به گسترش مهاجرت از روستا به شهر، جابه‌جایی جمعیتی، افزایش مواجهه‌ی افراد حساس با بیماری، تخریب محیط‌زیست و عدم تعادل اکولوژیکی نسبت می‌دهند. درمان دارویی ضدلیشمانیایی کنونی عمدتاً به آنتی‌مونیل‌های پنج‌ظرفیتی با محدودیت‌های جدی مانند مقاومت دارویی، سمیت، عدم کارایی و عود بیماری متکی است. بنابراین، تلاش‌هایی برای دستیابی به درمان‌های ضدانگلی جدید با حداقل عوارض جانبی در حال انجام است که باعث بهبود سریع‌تر زخم بدون تغییر شکل می‌شود [۱۸].

لارودرمانی به‌طور گسترده‌ای در درمان زخم‌های مزمن به کار رفته است که بیشترین موفقیت در موارد فاشیای نکروزان، قانقاریای پری‌مقعدی، جراحی، سوختگی، زخم‌های وریدی و شریانی، زخم‌های پوستی لیشمانیوز و موارد مربوط به پای دیابتی به دست آمده است [۱۹].

مگس‌های مورد استفاده برای لارودرمانی

لارو مگس‌هایی که برای چنین اهدافی استفاده می‌شوند، معمولاً از خانواده‌ی Calliphoridae هستند. *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) شناخته‌شده‌ترین گونه معرفی شده است. گونه‌های دیگری از مگس‌ها مانند *Lucilia caesar*، *Phornia regina*، *Calliphora erythrocephala* و *Cynomyia eachverina* و اخیراً، *Lucilia cuprina* و *Lucilia eximia* نیز در لارودرمانی مؤثر بوده‌اند. بنابراین، این فناوری امیدوارکننده‌ای است که می‌تواند تأثیر زیادی در درمان دبریدمان زخم داشته باشد و احتمالاً دارای طیف وسیع‌تری از کاربردها در تسریع بهبود انواع مختلف زخم است [۱۹].

بیولوژی مگس *Lucilia sericata*

این گونه از مگس‌ها از نظر ساختار، زیست‌شناسی و اکولوژی متفاوت هستند. مگس‌های بالغ معمولاً سبز متالیک هستند و همچنین، می‌توانند رنگ سبز مسی داشته باشند. قسمت‌های دهانی معمولاً زردرنگ است. سطح پشتی بدن مودار است و قطر کلی آن حدود ۸ تا ۱۰ میلی‌متر است. اسکوما (squamae) در پایه‌ی بال‌ها بدون مو است [۷]. تخم‌های *L. sericata* معمولاً سفید هستند؛ اما می‌توانند زرد کم‌رنگ هم باشند. تخم‌ها اغلب به‌صورت دسته‌ای یا توده‌ای گذاشته می‌شوند. تخم‌ها معمولاً دراز با انتهای کمی مخروطی هستند که ۱/۵ میلی‌متر طول دارند.

این مگس‌ها سه مرحله‌ی لاروی دارند و در تمام مراحل رشد لاروی صاف، سفید یا زرد و مخروطی شکل هستند و دارای یک پری‌ترم کامل (ناحیه‌ی احاطه‌کننده‌ی اسپیراکول‌ها) روی اسپیراکل خلفی خود (ساختارهایی که شبیه چشم‌ها هستند و در قسمت پشتی لاروها قرار دارند که برای تنفس استفاده می‌شوند) هستند. لارو سن آخر حداکثر به طول ۱۲-۱۸ میلی‌متر می‌رسد [۷]. شفیره‌ها در پوسته‌ای سفت‌شده قرار دارند که معمولاً به رنگ قهوه‌ای مایل به قرمز، قهوه‌ای روشن یا سیاه است. طول آن‌ها ۹

تا ۱۰ میلی متر و عرض آن‌ها بین ۳ تا ۴ میلی متر است. در ابتدا، پوست شفیره سفید است؛ اما به سرعت، در عرض چند ساعت، تیره می شود [۷].

مگس ماده در گوشت، ماهی، اجساد حیوانات، زخم‌های عفونی انسان‌ها و حیوانات، لاشه یا جسد یا بافت نکروز شده و مدفوع تخم‌گذاری می کنند. در واقع، آن‌ها بیشتر در مناطق غیربهداشتی و در محل‌هایی که گوشت و لاشه‌های در حال پوسیدن وجود دارد، به‌ویژه نزدیک قصابی‌ها و کشتارگاه‌ها یافت می شوند. تخم‌ها تقریباً در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی گراد، حدود ۲۱ ساعت طول می کشد تا تفریخ شوند و در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی گراد، این زمان به حدود ۱۸ ساعت می رسد. رشد لارو تقریباً به چهار روز در دمای ۲۰ درجه‌ی سانتی گراد و سه روز در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی گراد نیاز دارد. علاوه بر این، عوامل دیگری در تکامل لاروها می تواند تأثیرگذار باشد؛ از جمله منبع غذایی و رطوبت. پس از رشد کامل، لاروهای سن ۳، میزبان یا لاشه را ترک می کنند و در خاک یا بستر اطراف آن تونل حفر می کنند و به شفیره تبدیل می شوند. رشد شفیرگی تقریباً ۱۰ روز در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی گراد و هفت روز در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی گراد طول می کشد و پس از آن، مگس بالغ ظاهر می شود. پس از جفت گیری، ماده‌های بالغ دسته‌هایی از ۲۰۰ تخم را هر بار روی میزبان یا لاشه می گذارند. ممکن است چندین نسل در سال داشته باشد. گفتنی است که آلودگی به لارو این مگس‌ها معمولاً آزار و خسارت مهمی نمی رساند؛ زیرا لاروها عمدتاً از چرک و بافت مرده تغذیه می کنند [۷، ۱۲].

لاروها فاقد قطعات دهانی فک پایین هستند؛ اما قلاب‌های دهان برای جدا کردن ذرات غذا و خزیدن استفاده می شوند. لاروها با ترشح آنزیم‌ها و باکتری‌ها، غذا را در خارج از بدن به مایع تبدیل می کنند و سپس، آن را می بلعند. این موضوع با توجه به سادگی قطعات دهانی آن‌ها و تغییر سیستم گوارش آن‌ها به ساختاری مستقیم و لوله‌مانند، بسیار مهم است. لاروها به عمق

گوشت، بافت نکروزه یا سایر بسترها فشار می آورند، درحالی که انتهای پستی آن‌ها بیرون می ماند. این به آن‌ها اجازه می دهد در حین تغذیه، در بسترهای بدون اکسیژن مایع از طریق ماریپچ‌های خلفی تنفس کنند. همچنین، به‌خوبی ثابت شده است که لاروها مواد ضد میکروبی تولید می کنند که رشد میکروب‌ها را مهار می کند [۷].

مکانیسم عمل لاروها در فرایند لارودرمانی

لارودرمانی با استفاده از دو مکانیسم اصلی مکانیکی و شیمیایی به ضد عفونی شدن و بهبود زخم‌های پوستی لیشمانیوز منجر می شوند. لاروها بافت‌های نکروز شده‌ی زخم لیشمانیوز را با قلاب‌های دهان و خارهای ظریف بدن (اسپیکول) خراش می دهند. همچنین، لاروها آنزیم‌های پروتولیتیک ترشح می کنند که بافت‌های مرده‌ی زخم را به چرکی نیمه‌مایع تبدیل می کند و سپس، آن‌ها را می بلعند [۲۰]. علاوه بر این، لاروها با تولید موادی مانند آلانتوئین، بی کربنات کلسیم و آمونیاک، pH زخم را قلیایی می کنند و انگل‌ها را از بین می برند و همچنین، بهبود زخم را تسریع می کنند. Peck and Kirkup نشان دادند که لاروهای *L. sericata* می توانند در برابر دوزهای بالایی از داروهای رایج ضد لیشمانیا، ضد قارچی و ضد باکتریایی زنده بمانند که این ویژگی استفاده‌ی هم‌زمان این لاروها و داروهای رایج ضد میکروبی را برای درمان زخم ممکن می سازد [۱۸].

نوتروفیل‌ها اولین خط دفاعی در برابر عفونت‌ها هستند. پس از فاگوسیتوز یک پاتوژن، انفجار تنفسی رخ می دهد که باعث کاهش اکسیژن برای تشکیل سوپراکسید، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروکسیل می شود که می تواند نقش مؤثری در از بین بردن انگل ایفا کند [۲۱]. مطالعه‌ای به بررسی تأثیر ترشحات لارو بر پاسخ‌های پیش‌التهابی نوتروفیل‌ها پرداخته است که نتایج این مطالعه نشان داد حضور ترشحات لارو در زخم‌ها باعث تحریک نوتروفیل‌ها و متعاقباً از بین رفتن انگل می شود. نویسندگان به این

نتیجه رسیدند که ترشحات لارو همچنین، از تولید و بیان واسطه‌های التهابی جلوگیری می‌کند [۲۲].

لاروهای سن ۲ در هنگام طی مراحل تکاملی و تبدیل شدن به لارو سن ۳، ترشحات ضدباکتریایی، آنزیم‌های پروتولیتیک و برخی مواد دیگر را ترشح می‌کنند که گرانولاسیون را در بافت‌های نکروزه تحریک می‌کند و باعث مهار یا از بین رفتن باکتری‌ها و ضدعفونی کردن زخم‌ها می‌شود. علاوه بر این، باکتری‌هایی که هنوز زنده مانده‌اند، بعد از بلعیده شدن توسط لاروها، در دستگاه گوارش آن‌ها از بین خواهند رفت [۱۸]. برای اینکه روند درمان با موفقیت انجام شود، به‌عنوان استاندارد، استفاده از لاروهای مگس استریل به تعداد ۵ تا ۸ در هر سانتی‌متر مربع زخم توصیه می‌شود [۲۳].

لارودرمانی برای درمان زخم‌های لیشمانیوز پوستی

استفاده از لارودرمانی در درمان زخم‌های مزمن نتیجه‌بخش است. با توجه به خاصیت ضد میکروبی این لاروها، اخیراً از این روش در درمان زخم‌های ناشی از لیشمانیوز پوستی هم استفاده شده است که خلاصه‌ی این مطالعات در جدول ۱ آمده است. گونه‌ی *Sarconesiopsis magellanica* در کلمبیا به‌عنوان گونه‌ی مدنظر در لارودرمانی استفاده شده است (جدول ۱). مواد دفعی و ترشحات لارو (ES: Excretion/Secretion) دارای خواص ضدباکتریایی هستند که در مدل‌های حیوانی ارزیابی شده‌اند و اثرهای مثبت آن گزارش شده است [۲۴].

بحث و نتیجه‌گیری

اخیراً اثربخشی لارودرمانی در درمان لیشمانیوز جلدی در مدل موش و همستر گزارش شده است. این مطالعه‌ی آزمایشی درباره‌ی همسترهای سوری (*Mesocricetus aureatus*) که در آن *L. amazonensis* به بالشتک پاهای عقب یکی از حیوانات تلقیح شده بود، انجام شد [۲۵]. کاهش اندازه‌ی زخم و سیکاتریزاسیون

مشاهده شد و همچنین، هیچ علامت جدیدی از ایجاد مجدد ضایعه مشاهده نشده بود [۲۵]. همچنین، در مطالعه‌ای دیگر، اثرهای ES یا مواد دفعی و ترشحات حاصل از گذراندن مراحل تکاملی لارو سن دوم به سوم *L. sericata* را روی پروماستیگوت‌ها و آماسیتیگوت‌های *L. tropica* آزمایش کردند و نشان داده شد که این مواد در برابر پروماستیگوت‌ها بی‌ضرر هستند. با وجود این، در موش‌های آزمایشگاهی که ۳ دوز از مواد فوق‌الذکر را قبل از ظهور تظاهرات بالینی مصرف کرده بودند، از ظهور ضایعات اجتناب شد. به همین ترتیب، در حیواناتی که پس از ظهور ضایعه تحت درمان قرار گرفتند، واکنش مؤثری در خصوص از بین بردن ضایعات ثبت شد [۲۶]. در مطالعه‌ی بعدی همان گروه، اثربخشی لارودرمانی در بیماران انسانی که در مقابل درمان با گلوکانتیم مقاومت نشان دادند، ارزیابی شد. نتایج مشخص کرد که پاسخ بهتری در بهبود ضایعات پوستی در بازه‌ی زمانی کمتری در بیماران مشاهده شد [۱۹].

همان‌طور که ذکر شد، ترشحات لارو مگس در طی مراحل تکاملی خود از مرحله‌ی دوم به مرحله‌ی سوم برای باکتری‌ها نقش مهارکنندگی یا کشندگی دارد و می‌تواند ضایعات را ضدعفونی کند. در مطالعات Polat و همکاران، ترشحات لارو مرحله‌ی دوم و سوم *L. sericata* علیه *L. tropica* در شرایط آزمایشگاهی و در محیط ارزیابی شد. نتایج آزمایش اثربخشی آن را گزارش کرده است [۲۷].

فعالیت انگل‌کشی ES لارو *L. sericata* و *S. magellanica* علیه پروماستیگوت‌ها و آماسیتیگوت‌های *L. panamensis* در محیط کشت و همچنین، در مدل حیوانی نشان داد که ES باعث افزایش پاسخ التهابی و بهبود زخم‌های ناشی از آن می‌شود [۲۸]. در مطالعه‌ای دیگر، اثرهای ES خام و تفکیک‌شده‌ی (بخش‌هایی از ترشحات لارو) *L. sericata* به‌طور مقایسه‌ای علیه *L. major* با استفاده از مدل‌های *in vitro* و *in vivo* بررسی شد. اندازه‌گیری ماکروسکوپی ضایعه نشان داد در موش‌هایی که با ES

جدول ۱: مطالعات انجام شده در زمینه‌ی استفاده از لارو مگس‌های کالیفریده برای بهبود زخم‌های لیشمانیوز جلدی

ردیف	محل انجام مطالعه	سال انجام مطالعه	گونه‌ی مگس برای ماگوت تراپی	گونه‌ی انگل لیشمانیا	نتایج مطالعه	رفرنس
۱	ایران (اصفهان)	۲۰۲۰	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- میانگین تعداد آماستیگوت در نمونه‌های تحت آزمایش برخلاف کنترل منفی با افزایش غلظت ES کاهش یافت. این مطالعه نشان داد که ES لارو <i>L. sericata</i> در پاک‌سازی انگل مؤثر است.	[۱۳]
۲	ایران (کرمان)	۲۰۱۷	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- زخم‌های درمان شده با ماگوت به تنهایی یا همراه با گلوکانتیم از طریق ایجاد بافت‌های تازه و توقف تولید چرک و التهاب ثانویه، بهبود ظاهری را نشان دادند.	[۱۸]
۳	کلمبیا (مجمع‌الجزایر سن آندرس، پروویدنسیا)	۲۰۱۶	<i>Sarconesiopsis magellanica</i> <i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania panamensis</i>	- حیواناتی که LT دریافت کردند، اندازه‌ی ندول و بافت نکروزه را به طور قابل توجهی کاهش دادند و همچنین، درصد موفقیت LT در مورد <i>L. sericata</i> در مقایسه با استفاده از <i>S. magellanica</i> بهتر بود.	[۱۹]
۴	ایران (اهواز)	۲۰۲۲	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- زخم‌ها بدون ایجاد اسکار در مدت زمان ۳۰-۴۵ روز بهبود می‌یابند.	[۲۳]
۵	ترکیه (استانبول)	۲۰۱۶	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania tropica</i> <i>Leishmania major</i>	- پس از یک دوره درمان ۱-۲ ماهه، گونه‌های لیشمانیا با استفاده از روش PCR در نمونه‌ها شناسایی نشد. علاوه بر این، هیچ بافت اسکاری در ضایعه مشاهده نشد.	[۲۷]
۶	انگلستان (لندن)	۲۰۲۱	<i>Lucilia cuprina</i>	<i>Leishmania amazonensis</i>	- غلظت‌های آزمایش شده‌ی ES قادر به کاهش قابل توجه تعداد آماستیگوت‌ها در هر ماکروفاژ تا بیش از ۵۰ درصد بودند.	[۲۸]
۷	ایران (تهران)	۲۰۲۲	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- غلظت‌های بالاتر ES و زمان‌های مواجهه‌ی طولانی‌تر به سمیت بیشتر برای پروماستیگوت‌ها منجر می‌شود. بنابراین، اثر سمی ES هم وابسته به دوز و هم وابسته به زمان بود.	[۲۹]
۸	ایران (تهران)	۲۰۱۶	<i>Lucilia sericata</i> <i>Calliphora vicina</i>	<i>Leishmania major</i>	- غلظت ۴۰ درصد ES برای آماستیگوت‌ها سمی بود، درحالی‌که غلظت ۵ درصد آن برای آماستیگوت‌ها اثر سمی نداشت.	[۳۰]
۹	ایران (تهران)	۲۰۲۱	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania tropica</i>	- تفاوت‌های آماری معنی‌داری در درصد زنده ماندن پروماستیگوت‌ها برای بزاق لارو و همولنف در دوزهای مختلف در مقایسه با کنترل منفی مشاهده شد. کمترین درصد زنده ماندن برای پروماستیگوت‌های تحت درمان با بزاق ۲۴ درصد و ۱۱ درصد بود.	[۳۱]
۱۰	ایران (تهران)	۲۰۲۳	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که زنده‌مانی پروماستیگوت‌های <i>L. major</i> درمان شده با هر دو محصول لارو (بزاق و همولنف) به طور معنی‌داری کمتر از پروماستیگوت‌ها در کنترل منفی بود.	[۳۲]
۱۱	برزیل	۲۰۲۱	<i>Lucilia cuprina</i>	<i>Leishmania amazonensis</i>	- داده‌های به دست آمده در ارزیابی فعالیت ضدانگلی ترشحات لارو در شرایط آزمایشگاهی، ظرفیت آن را برای کاهش زنده‌مانی پروماستیگوت‌های <i>L. amazonensis</i> در دوره‌ی ۲۴ ساعته نشان داد.	[۳۳]
۱۲	ایران (تهران)	۲۰۲۳	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- صرف‌نظر از دوزهای اعمال شده، درصد زنده ماندن پروماستیگوت‌ها در گروه‌های تحت درمان به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل منفی بود.	[۳۴]
۱۳	ایران (شیراز)	۲۰۲۳	<i>Lucilia sericata</i>	<i>Leishmania major</i>	- این مطالعه اثرهای بازدارندگی قابل قبول ترشح لارو <i>L. sericata</i> را بر آماستیگوت‌های <i>L. major</i> و پیشرفت ضایعات CL نشان داد.	[۳۵]

قابل توجهی بر سلامت افراد تأثیر می‌گذارد [۷]. کسانی که زخم‌های بدخیم دارند، از دست دادن کنترل بر بدن و زندگی خود را احساس می‌کنند که پیامدهای اجتماعی (کناره‌گیری از افراد جامعه)، درد، اضطراب و ناامیدی را به همراه دارد. پژوهش حاضر نشان می‌دهد که لارودرمانی به‌عنوان راهکاری نوین و در حال گسترش می‌تواند در مقایسه با درمان‌های معمولی در پاک‌سازی زخم‌های مزمن لیشرمانیوز مؤثرتر و کارآمدتر باشد و همچنین، می‌تواند در کوتاه‌تر شدن زمان بهبود، استفاده‌ی کمتر از آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش امید به زندگی و ارتقای کیفیت زندگی نتیجه‌بخش باشد.

قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله، مراتب سپاس و قدردانی خود را از معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ابراز می‌کنند. همچنین، از همه‌ی افرادی که در این پژوهش همکاری کردند، کمال تشکر را دارند.

تضاد در منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضادی در انتشار مقاله وجود ندارد.

References

1. Jalali H, Nikookar S, Hosseini N, Jahanifard E, Enayati A, MotevalliHaghi F, et al. Ecology of sand flies (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) in Jajarm County, an area with high risk of cutaneous leishmaniasis, in North Khorasan, Iran. BMC Zoology 2022; 7: 14.
2. Jalali H, Enayati A, Fakhar M, Motevalli-Haghi F, Yazdani Charati J, Dehghan O, Hosseini-Vasoukolaei

خام درمان شده‌اند، نسبت به موش‌هایی که با ES تفکیک‌شده درمان شده‌اند، اندازه‌ی ضایعه کاهش یافته و همچنین، بهبود بیشتری حاصل شده است. همچنین، در تلاش برای یافتن درمانی جایگزین برای زخم‌های لیشرمانیوز پوستی، ES فرموله شد و در برابر ضایعات پوستی موش‌های آلوده به *L. major* آزمایش شد. در پایان مطالعه، حساسیت آماستیگوت به ES نشان می‌دهد که میزان آلودگی ماکروفاژها و درصد آماستیگوت‌های زنده‌ی درون آن‌ها پس از ۷۲ ساعت قرار گرفتن در معرض ES لارو در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. کمترین میزان مرگ‌ومیر در گروه تیمار شده با ES خام و گروه تحت درمان با گلوکانتیم نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت [۲۹]. همچنین، در مطالعه‌ای، اثر ES لارو *L. sericata* و *C. vicina* بر سرعت رشد آماستیگوت‌های *L. major* بررسی شد. علاوه بر این، در داخل بدن اثر ES لارو *L. sericata* و *C. vicina* بر اندازه‌ی ضایعه‌ی پوستی ناشی از عفونت *L. major* در Balb/c بررسی شد. نتایج آزمایش‌های سمیت سلولی ES برای هر دو گونه‌ی مگس، نشان داد که غلظت ۴۰ درصد برای رده‌ی سلولی J۷۷۴A بسیار سمی است، در غلظت کمتر از ۲۰ درصد آماستیگوت‌ها زنده ماندند و در غلظت ۵ درصد هیچ‌گونه اثر سمی روی سلول‌ها مشاهده نشد و در غلظت بیشتر از ۹۸ درصد آماستیگوت‌ها زنده ماندند [۳۰].

وجود زخم مزمن، مانند زخم‌های پوستی لیشرمانیوز، به‌طور

N. Reemergence of zoonotic cutaneous leishmaniasis in an endemic focus, northeastern Iran. Parasite Epidemiol Control 2021; 13: e00206.

3. Hosseini-Vasoukolaei N, Ghavibazou L, Akhavan A, Enayati A, Jahanifard E, Fazeli-Dinan M, et al. Bioecological Study on the Sand Flies (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) in Sari County, North of Ira. J Arthropod Borne Dis 2022; 16(2): 159-172.

4. Esra GÜ, Nurullazade Y, Ertuğrul KA. Larva treatment from past to present in chronic wounds. *International Journal of Traditional and Complementary Medicine Research*. 2020; 1(3): 154-61.
5. Yaghoobi-Ershadi MR. Control of phlebotomine sand flies in Iran: a review article. *J Arthropod Borne Dis* 2016; 10(4):429-44.
6. Hosseini-Vasoukolaei N, Jafari F. Development of Leishmania Parasite in Interaction with Sand Fly Vectors of Leishmaniasis. *J Health Res Commun* 2018; 4 (2) :68-77.
7. Stadler, Frank. A complete guide to maggot therapy: clinical practice, therapeutic principles, production, distribution, and ethics. Open Book Publishers. 2022.
8. Wolff H, Hansson C. Larval therapy - an effective method of ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(2):134- 7.
9. Pechter EA, Sherman RA. Maggot therapy: the surgical metamorphosis. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72(4): 567-70.
10. Mumcuoğlu K, Özkan AT. Supuratif Kronik Yaraların Maggot Debridman Tedavisi, *Türkiye Parazitoloj Derg* 2009; 33(4): 307-15.
11. Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Med J* 2007; 83(980): 409-13.
12. Polat N, Koç M, Ayhan H, Mollahaliloglu S. A systematic review of effective bioagent in chronic wounds: The maggot biotherapy pyramid. *Ankara Medical Journal* 2022; 22(2).
13. Tahmasebi M, Soleimanifard S, Sanei A, Karimy A, Abtahi SM. A Survey on Inhibitory Effect of Whole-Body Extraction and Secretions of *Lucilia sericata*'s Larvae on *Leishmania major* In vitro. *Adv Biomed Res* 2020; 9: 12.
14. darmankade. Larvae therapy.2023. <https://www.darmankade.com/blog/larval-therapy>.
15. Kaya, Özlem Makbule, Şerife Akkucuk, and Mehmet Yaman. Alternative treatment studies for leishmaniasis. *TJVR* 2019; 3(1):45-50.
16. Singh N, Kumar M, Singh RK. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5(6): 485-97.
17. Omidian M, Jadbabaei M, Omidian E, Omidian Z. The effect of Nd:YAG laser therapy on cutaneous leishmaniasis compared to intralesional meglumine antimoniate. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36(2): 227-31.
18. Kabiri, Mohadese, Mohammad Saaid Dayer, and Fatemeh Ghaffarifar. Therapeutic effects of *Lucilia sericata* larvae on cutaneous leishmaniasis wounds caused by *Leishmania major* using BALB/c mice as animal model. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2017; 24(5): 389-96.
19. Cruz-Saavedra L, Díaz-Roa A, Gaona MA, Cruz ML, Ayala M, Cortés-Vecino JA, Patarroyo MA, Bello FJ. The effect of *Lucilia sericata*-and *Sarconesiopsis magellanica*-derived larval therapy on *Leishmania panamensis*. *Acta tropica* 2016; 164: 280-9.
20. Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA-the role of biosurgery in hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 2004; 56(1): 6-9.
21. Uhlinger DJ, Tyagi SR, Inge KL, Lambeth JD. The respiratory burst oxidase of human neutrophils. Guanine nucleotides and arachidonate regulate the assembly of a multicomponent complex in a semirecombinant cell-free system. *Journal of Biological Chemistry* 1993; 268(12): 8624-31.
22. van der Plas MJ, van der Does AM, Baldry M, Dogterom-Ballering HC, van Gulpen C, van Dissel JT, et al. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses. *Microbes Infect* 2007; 9(4): 507-14.
23. Nasiri A, Jahanifard E, Sharififard M, Arjmand R, Rasai S, Haeri T. Maggot debridement therapy (mdt) for treatment of cutaneous leishmaniasis wound using *lucilia serricata* larvae in Iran. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* 2022; 30(138): 69-72.
24. Díaz-Roa A, Gaona MA, Segura NA, Suárez D, Patarroyo MA, Bello FJ. *Sarconesiopsis magellanica* (Diptera: Calliphoridae) excretions and secretions have potent antibacterial activity. *Acta tropica* 2014; 136: 37-43.
25. Arrivillaga J, Rodríguez J, Oviedo M. Preliminary evaluation of maggot (Diptera: Calliphoridae) therapy as a potential treatment for leishmaniasis ulcers. *Biomedica* 2008; 28(2): 305-10.
26. Polat E, Cakan H, Aslan M, Sirekbasan S, Kutlubay Z, Ipek T, Ozbilgin A. Detection of anti-leishmanial effect of the *Lucilia sericata* larval secretions in vitro and in vivo on *Leishmania tropica*: first work. *Experimental parasitology* 2012; 132(2):129-34.
27. Polat E, Kutlubay Z, Sirekbasan S. Treatment of Glucantime-resistant/tolerant cutaneous leishmaniasis with *Lucilia sericata* larvae and its larval secretions: The first study in the world. *Trop. Biomed* 2016; 33(4): 668-74.

28. Rodrigues ACJ, Bortoleti BTDS, Carloto ACM, Silva TF, Concato VM, Gonçalves MD, et al. Larval excretion/secretion of dipters of *Lucilia cuprina* species induces death in promastigote and amastigote forms of *Leishmania amazonensis*. *Pathog Dis* 2021; 79(6): ftab040.
29. Sherafati J, Dayer MS, Ghaffarifar F. Therapeutic effects of *Lucilia sericata* larval excretion/secretion products on *Leishmania major* under in vitro and in vivo conditions. *Parasites & Vectors* 2022; 15(1): 212.
30. Sanei-Dehkordi A, Khamesipour A, Akbarzadeh K, Akhavan AA, Mir Amin Mohammadi A, Mohammadi Y, et al. Anti *Leishmania* activity of *Lucilia sericata* and *Calliphora vicina* maggots in laboratory models. *Exp Parasitol* 2016; 170: 59-65.
31. Rahimi S, Khamesipour A, Akhavan AA, Rafinejad J, Ahmadkhaniha R, Bakhtiyari M, et al. The leishmanicidal effect of *Lucilia sericata* larval saliva and hemolymph on in vitro *Leishmania tropica*. *Parasit Vectors* 2021; 14: 1-2.
32. Rahimi S, Rafinejad J, Akhavan AA, Ahmadkhaniha R, Bakhtiyari M, Khamesipour A, Akbarzadeh K. The therapeutic effect of larval saliva and hemolymph of *Lucilia sericata* on the treatment of *Leishmania major* lesion in BALB/c mice. *Parasit Vectors* 2023; 16(1): 72.
33. Garzon LR, Fracasso M, Viana AR, Giacometti M, Samoel GV, Souza L, et al. In vitro activity of larval secretions from *Lucilia cuprina* against *Leishmania amazonensis*, *Trypanosoma cruzi* and cell lines. *Brazilian J Develop* 2021; 7: 82837-58.
34. Sherafati J, Dayer MS, Ghaffarifar F, Akbarzadeh K, Pirestani M. Evaluating leishmanicidal effects of *Lucilia sericata* products in combination with *Apis mellifera* honey using an in vitro model. *Plos one* 2023; 18(8): e0283355.
35. Baghbani MR, Rashidi S, Naderi Shahabadi S, Ebrahimi S, Alipour S, Asgari Q, Motazedian MH. The in vitro and in vivo effects of *Lucilia sericata* larval secretions on *Leishmania major*. *J Parasit Dis* 2023; 47(2): 363-68.