

Review article

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

Fereshteh Mohammad Nejhadi¹
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.hosseini@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 Nejhadi 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.

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

چکیده

مقدمه و هدف: لیشمانیوز نوعی بیماری گرم‌سیری نادیده‌گرفته‌شده 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 به‌عنوان روشی جدید در درمان زخم‌های لیشمانیوز پوستی پرداخته است. در ماگوت تراپی از لارو مگس‌های کالیفورنیه 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 ضمامم دهانی 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 به‌عنوان روش درمانی جایگزین برای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به داروهای رایج استفاده کرد.

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

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

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

* نویسنده مسئول: نصیبه حسینی واسوکلایی، گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده 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 به‌عنوان راهکاری نوین برای درمان ضایعات لیشمانیوز جلدی: مطالعه‌ی مروری. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، بهار ۱۴۰۳؛ ۱(۱): ۱۲۰-۱۰۹.

مقدمه

لیشمانیوز نوعی بیماری انگلی نادیده‌گرفته‌شده است که گونه‌های مختلف تک‌یاخته‌ی لیشمانیا آن را ایجاد می‌کنند.

که این انگل را پری پیلارین (Peripylarian) می نامند. با وجود این، بیشتر گونه های زیرجنس لیشمانیا، انگل های سوپرپیلارین (Suprapylarian) هستند؛ زیرا رشد آن ها محدود به معده میانی و قسمت های جلویی دستگاه گوارش پشه ی خاکی است [۶]. زندگی با زخمی مزمن همانند زخم های پوستی لیشمانیوز که اسکار مادام العمر از خود به جای می گذارند، می تواند تأثیر قابل توجهی بر سلامت جسمی، روانی، اجتماعی و معنوی فرد داشته باشد. هزینه های مالی نیز می تواند بر افراد دارای زخم و خانواده هایشان فشارهای سنگینی را تحمیل کند.

امروزه، با توجه به سمیت داروهای فعلی ضد لیشمانیا، از جمله آنتی مونال ها (داروهای خط اول)، آمفوتریسین B (AmB) (داروهای خط دوم)، ایمیدازول ها، میلنفوسین، پارومومایسین و لیپوزوم آمفوتریسین B و همچنین، مقاومت های در حال ظهور، هزینه ی بالای داروها و طولانی بودن رژیم درمانی، درخواست هایی برای توسعه ی روش های نوین و داروهای جدید و مؤثر وجود دارد. لارودرمانی (Maggot Thrapy) می تواند به عنوان کاندیدی امیدوارکننده در توسعه ی روش های نوین درمانی و مدیریت بهتر زخم های مزمن در نظر گرفته شود و در نتیجه، سلامت افرادی را که با زخم های مزمن زندگی می کنند، بهبود بخشد [۷].

در دهه ی ۱۵۰۰، بومیان قبیله ی مایا زخم عفونی را با خون گاو که در آفتاب خشک شده بود، می پیچیدند. با این عمل، لاروها با تغذیه از بافت های نکروز شده، آن ها را درمان می کردند [۸]. طبق اولین اسناد مکتوب در مورد لارودرمانی، دکتر Ambroise Pare را که پزشکی فرانسوی بود، پیشگام پزشکی در میدان نبرد، به ویژه در درمان زخم ها می دانستند [۹]. در طول جنگ ها، از لاروها در درمان زخم سربازان استفاده می کردند. آن ها در میدان نبرد مشاهده می کردند که لاروها فقط به بافت نکروز شده حمله می کنند و بهبود زخم عفونی را تسریع می کنند [۱۰]. دکتر W.S Baer گزارش کرد که طی دهه های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰، بیش از ۹۰ بیمار مبتلا به استئومیلیت و زخم های مزمن پا با استفاده از لارو درمان شدند. در دهه ی ۱۹۴۰،

تخمین زده می شود که حدود ۳۵۰ میلیون نفر که در مناطق بومی زندگی می کنند، در معرض خطر انواع مختلف لیشمانیوز هستند [۱]. بیش از ۲۰ گونه انگل لیشمانیا باعث ایجاد لیشمانیوز می شوند. 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 آلوده ی پشه ی خاکی ماده ی فلبوتوموس و لوترومیا به ترتیب مسیرهای اصلی انتقال لیشمانیوز در دنیای قدیم و دنیای جدید هستند. لیشمانیوز جلدی شایع ترین شکل این بیماری است که باعث ایجاد ضایعات پوستی بدشکل می شود که این ضایعات اغلب حدود یک سال به شکل حاد هستند و بعد از بهبود، به ایجاد اسکارهای مادام العمر روی دست ها و صورت منجر می شوند [۳]. در سطح جهانی، سالک سالانه سال های زندگی تعدیل شده با ناتوانی (DALYs) و زیان اقتصادی زیادی را تحمیل می کند. نبود واکسن انسانی، افزایش مقاومت به داروهایی که در حال حاضر استفاده می شوند و عوارض جانبی داروها در واقع، بر نیاز به تحقیقات بیشتر در این راستا تأکید می کند [۴].

انگل دارای چرخه ی زندگی انسانی است که در بین میزبان پستاندار و پشه ی خاکی ناقل (زیرخانواده ی فلبوتومینه (Diptera: Psychodidae) در گردش است. پشه های خاکی حشرات کوچکی (معمولاً با طول بدن ۲ تا ۱/۵ میلی متر) هستند که به طور عمده، در مناطق گرم سیری و نیمه گرم سیری یافت می شوند [۵]. در خارج از بدن میزبان مهره دار، چرخه ی زندگی لیشمانیا محدود به دستگاه گوارش پشه ی خاکی است. محل دقیق گذاردن چرخه ی زندگی انگل در دستگاه گوارش پشه ی 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 معده میانی پشه ی خاکی (Midgut)، به معده ی عقبی (Hindgut) وارد می شود

زیستی است که به پانسما BioBag (با یو بی گ) 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 در عین 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 میگس‌ها 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].

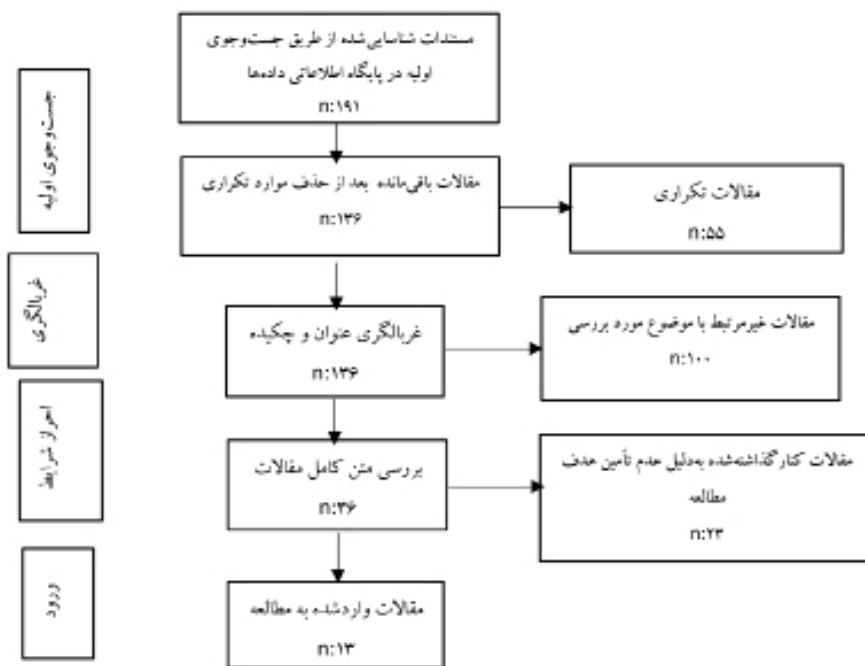
برای لارودرمانی از لارو گونه‌ی خاصی از مگس به نام *Lucilia sericata* استفاده می‌شود که اولین بار، Meigen در سال ۱۸۲۶ آن را توصیف کرد و به دلیل رنگ سبز متالیک آن، مگس سبز نامیده شد. مشاهده شده است که اگر لارو *L. sericata* در بافت گرانوله‌ی سالم رها شود، از گرسنگی می‌میرد. همچنین، این لارو به دلیل تغذیه‌ی 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 میکروارگانیزم‌ها 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*، *Leishmania*، *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، Scopus، Elsevier، 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 بررسی‌شده جمع‌بندی شدند.



تصویر ۱: فلوجارت مراحل بررسی و ورود مطالعات

یافته‌ها

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 *Cynomyiaeachverina* 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 میلی‌متر و عرض آن‌ها بین ۳ تا ۴ میلی‌متر است. در ابتدا، پوست شفیره سفید است؛ اما به سرعت، در عرض چند ساعت، تیره می‌شود [۷].

مگس ماده در گوشت، ماهی، اجساد حیوانات، زخم‌های عفونی انسان‌ها و حیوانات، لاشه یا جسد یا بافت نکروز شده و مدفوع تخم‌گذاری می‌کنند. 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 می‌شوند. تخم‌ها تقریباً در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد، حدود ۲۱ ساعت طول می‌کشد تا تفریخ شوند و در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، این زمان به حدود ۱۸ ساعت می‌رسد. رشد لارو تقریباً به چهار روز در دمای ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و سه روز در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد نیاز دارد. علاوه بر این، عوامل دیگری در تکامل لاروها می‌تواند تأثیرگذار باشد؛ از جمله منبع غذایی و رطوبت. پس از رشد کامل، لاروهای سن ۳، میزبان یا لاشه را ترک می‌کنند و در خاک یا بستر اطراف آن تونل حفر می‌کنند و به شفیره تبدیل می‌شوند. رشد شفیرگی تقریباً ۱۰ روز در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد و هفت روز در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد طول می‌کشد و پس از آن، مگس بالغ ظاهر می‌شود. پس از جفت‌گیری، ماده‌های بالغ دسته‌هایی از ۲۰۰ تخم را هر بار روی میزبان یا لاشه می‌گذارند. ممکن است چندین نسل در سال داشته باشد. گفتنی است که آلودگی به لارو این مگس‌ها معمولاً آزار و خسارت مهمی نمی‌رساند؛ زیرا لاروها عمدتاً از چرک و بافت مرده تغذیه می‌کنند [۷، ۱۲].

لاروها فاقد قطعات دهانی فک پایین هستند؛ اما قلاب‌های دهان برای جدا کردن ذرات غذا و خزیدن استفاده می‌شوند. لاروها با ترشح آنزیم‌ها و باکتری‌ها، غذا را در خارج از بدن به مایع تبدیل می‌کنند و سپس، آن را می‌بلعند. 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 می‌آورند، درحالی‌که انتهای پشتی آن‌ها بیرون می‌ماند. این به آن‌ها اجازه می‌دهد 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 می‌کنند که رشد میکروب‌ها را مهار می‌کند [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 می‌شوند. لاروها بافت‌های نکروز شده‌ی زخم لیشمانیوز را با قلاب‌های دهان و خارهای ظریف بدن (اسپیکول) خراش می‌دهند. همچنین، لاروها آنزیم‌های پروتولیتیک ترشح می‌کنند که بافت‌های مرده‌ی زخم را به چرکی نیمه‌مایع تبدیل می‌کند و سپس، آن‌ها را می‌بلعند [۲۰]. علاوه بر این، لاروها با تولید موادی مانند آلانتوئین، بی‌کربنات کلسیم و آمونیاک، pH زخم را قلیایی می‌کنند و انگل‌ها را از بین می‌برند و همچنین، بهبود زخم را تسریع می‌کنند. Peck and Kirkup نشان دادند که لاروهای *L. sericata* می‌توانند در برابر دوزهای بالای 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 می‌سازد [۱۸].

نوتروفیل‌ها اولین خط دفاعی در برابر عفونت‌ها هستند. پس از فاگوسیتوز یک پاتوژن، انفجار تنفسی رخ می‌دهد که باعث کاهش اکسیژن برای تشکیل سوپراکسید، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروکسیل می‌شود که می‌تواند 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 می‌شود. نویسندگان به این

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 آماستیگوت‌های *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 آماستیگوت‌های *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

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 پروتئولیتیک 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 *Sarconesiosis 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

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 ماگوت‌تراپی	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 مدت‌زمان 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، در حالی که 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 لیشمانیوز 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

- 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.
- Jalali H, Enayati A, Fakhari M, Motevalli-Haghi F, Yazdani Charati J, Dehghan O, Hosseini-Vasoukolaei N. Reemergence of zoonotic cutaneous leishmaniasis in an endemic focus, northeastern Iran. Parasite Epidemiol Control 2021; 13: e00206.
- 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, *Turkiye 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.