

استفاده از لارو درمانی و مهندسی بافت برای درمان زخم‌های مزمن

دکتر اصغر صادق آبادی*، دکتر نجمه نجم الدین**، دکتر آزاده آصف نژاد**

چکیده:

در کتاب‌های آسمانی به لارو درمانی اشاره شده است. با ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به بازار یک وقفه طولانی در استفاده از لارو درمانی بوجود آمد. در سال‌های اخیر با توجه به مقاومت عوامل عفونی به آنتی‌بیوتیک‌ها بازگشت خوبی به این علم پیدا شده است. در سال 1999 سازمان بهداشت جهانی این علم را تأیید کرده و آن را جزء سیاست‌های درمانی خود قرار داده است. لارو درمانی در سال 2004 توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. مهندسی بافت به معنی توسعه و تغییر در زمینه رشد آزمایشگاهی سلول‌ها در بافت و یا عضو، برای جایگزینی یا ترمیم قسمت آسیب دیده بدن است. مشکل اصلی زخم‌های سخت خطر عفونت، عمق آنها و از دست رفتن بافت می‌باشد. استفاده تلفیقی از لارو درمانی و مهندسی بافت پلی میان دو روش درمانی باستانی و مدرن است که برای درمان زخم‌های دیابتی و زخم بستر بسیار مؤثر می‌باشد. با توجه به درصد موفقیت بالای این روش توسعه و استفاده از روش فوق به طور جدی توصیه می‌شود و لازم است به طور وسیع در کشور مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: لارو درمانی، مهندسی بافت، عفونت، زخم دیابتی، زخم بستر

مقدمه و سابقه تاریخی

زخم‌ها عفونت ندارند، بدن سربازها تب ندارد و زخم‌ها به سرعت در حال بهبودی است. پزشک مذکور با استفاده از این روش زخم‌های 60 بیمار را مداوا نمود. با ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به بازار از سال 1940 تا 1987 یک وقفه طولانی در استفاده از این روش به وجود آمد.¹ در سال 1987 میلادی دکتر شرمین این روش را مجدداً در آمریکا بنیان گذاشت. در سال‌های اخیر با توجه به مقاومت میکروب‌ها به

اولین نوشته‌هایی که در مورد لارو درمانی در دسترس است به کتاب‌های آسمانی برمی‌گردد و درمان درمان زخم‌های حضرت ایوب(ع) را توسط لارو شرح می‌دهد. در گذشته اقوام استرالیایی، برمه و قوم مایا از روش لارو درمانی استفاده می‌کرده‌اند. در جنگ جهانی اول پزشکی از ارتش آمریکا که به فرانسه اعزام شده بود، متوجه شد که در زخم‌های دو سرباز لارو مگس وجود دارد و ملاحظه کرد که

* نویسنده پاسخگو: دکتر اصغر صادق آبادی

تلفن: 06134146759

E-mail: sadeghabadi89@gmail.com

* پژوهشگر مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی
** استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم و فن آوری‌های پزشکی

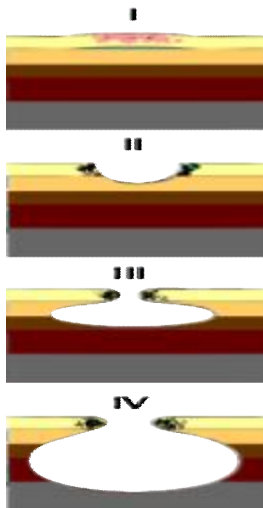
تاریخ وصول: 1398/01/25

تاریخ پذیرش: 1398/05/10

انجمن دیابت ایران بیش از نیمی از بیماران دیابتی که در بیمارستان‌ها بستری می‌شوند، به علت زخم پای دیابتی است. در حال حاضر پزشکی که با لارو درمانی آشنا هستند، تأکید می‌کنند که اگر از این علم در درمان عفونت زخم پا در بیماران دیابتی استفاده کنیم، می‌توانیم از قطع پا به مقدار زیادی در بیماران دیابتی جلوگیری کنیم. نخستین بار دکتر Mumcuglu روش لارو درمانی را برای درمان زخم دیابتی و جلوگیری از قطع عضو با موفقیت انجام داد.⁵

زخم‌های بستر

مورد دیگر استفاده از لارو مگس، معالجه زخم بستر است. افرادی که سخته کرده‌اند و به طور دائم در بستر به سر می‌برند یا در افراد فلج و با ضایعات نخاعی زخم‌های عفونی بزرگ و وحشتناکی ایجاد می‌شود (به دلیل ظاهر بسیار ناخوشایند این نوع زخم‌ها از آوردن تصویر خودداری می‌شود). علیرغم شایع بودن این نوع آسیب در ایران متأسفانه آمار دقیقی موجود نمی‌باشد. استفاده از لارو مگس سبز به همراه مهندسی بافت به طور سریع و معجزه آسا انواع زخم‌های بستر را درمان می‌کند.^{7,6}



تصویر 2- مراحل پیشرفت زخم بستر

موارد دیگر

به غیر از موارد بالا این علم برای درمان آبسه، زخم‌های پوستی، زخم‌های سرطانی، عفونت استخوان، زخم‌های سوختگی، قانقاریا و آسیب‌های جنگی قابل استفاده است.⁸

آنتی‌بیوتیک‌ها بازگشت خوبی به این علم پیدا شده است. در 1995 این علم در انگلستان توسط دکتر Thomas و در سال 1997 توسط دکتر Mumcuglu در فلسطین اشغالی آغاز گشت.² در حال حاضر لارو درمانی در بیمارستان‌های زیادی در جهان با موفقیت در حال اجرا است. در ایران دکتر جان نثاری فعالیت‌های مؤثری در این خصوص انجام داده است. در سال 1999 سازمان بهداشت جهانی این علم را تأیید کرده و آن را جزو سیاست‌های درمانی خود قرار داده است. در سال 1996 انجمن بین‌المللی Biotherapy توسط دانشمندان کشورهای مختلف تأسیس شد. یکی از محورهای اصلی این انجمن موضوع درمان با لارو مگس سبز است. لارو درمانی در سال 2004 توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت. موارد اصلی استفاده از لارو درمانی برای درمان زخم‌های دیابتی و زخم‌های بستر می‌باشد.^{3,2}



تصویر 1- تصویری تاریخی از شفای بیمار توسط مگس سبز

زخم‌های دیابتی

در افراد دیابتی در اثر حادثه‌های خیلی کوچک زخم ایجاد می‌شود که منجر به زخم‌های عفونی و بزرگ می‌شود. در این افراد به علت گردش خون ضعیف در پا و سیستم ایمنی ضعیف بدن این زخم‌ها تا 3 الی 4 سال به روش‌های معمول پزشکی جواب نمی‌دهند و در موارد متعددی به علت عفونت شدید پزشکان ناچار به قطع پا می‌گردند. سالانه در کشور آمریکا 80 هزار مورد قطع پا به علت زخم دیابتی صورت می‌گیرد. این رقم در آلمان 27 هزار و در فلسطین اشغالی 1000 مورد است.⁴ متأسفانه آمار دقیقی از قطع پا در ایران به علت زخم‌های دیابتی وجود ندارد، فقط طبق گزارش

از بین بردن میکروبها می‌شود. همچنین این لاروها موقع حرکت در زخم ماساژ خفیفی به موضع زخم می‌دهند و خون‌رسانی در بافت را تسریع می‌کنند.¹⁰ بسته به اندازه و عمق زخم، تعداد مورد نیاز لارو متغیر است. در این روش نیاز به بیهوشی نیست و نیاز به بستری شدن بیمار نمی‌باشد. همچنین به جراحی نیاز نیست. لذا بسیار ارزانتر از روش‌های معمول پزشکی است، ولی تأثیر آن به مراتب از روش‌های پزشکی شامل جراحی و آنتی‌بیوتیک‌تراپی بیشتر است. محققینی که روی این لاروها کار کرده‌اند، اظهار می‌دارند که حداقل تا 2 سال زخم بر نمی‌گردد، در صورتی که در روش‌های معمول پزشکی زخم بعد از مدت 6 ماه بر می‌گردد.¹¹



تصویر 4- تصویری از لارو *Lucilia Sericata*

سازوکار فالیته لاروها

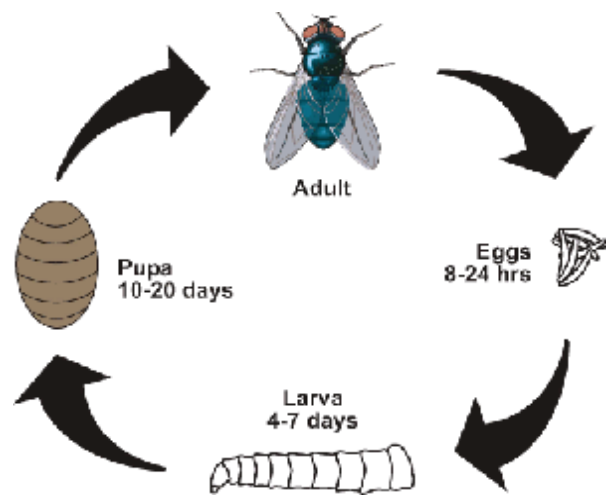
لاروها سه فعالیت اساسی بر عهده دارند:

1. برداشتن بافت مرده

این عمل پیش‌نیازی برای بهبود موفقیت‌آمیز زخم است. در غیر این صورت بهبود زخم متوقف می‌شود. بافت مرده نه تنها یک مانع مکانیکی است که از قرار گرفتن پانسمان روی زخم جلوگیری می‌کند، بلکه زمینه رشد باکتری‌ها را نیز فراهم می‌کند که باعث قانقاریا و یا قطع عضو، عفونت خونی و در نتیجه مرگ خواهد شد. جراحان نمی‌توانند بافت مرده را از بافت زنده اطراف به طور دقیق تشخیص داده و آن را جدا کنند و وقت محدودی نیز برای

مگس سبز موسوم به *Lucilia Sericata*

در لارو درمانی از گونه‌ای مگس موسوم به *Lucilia Sericata* استفاده می‌شود. این نوع مگس با دارا بودن رنگ سبز متالیک شناسایی می‌شود. سیکل زندگی مگس بسیار کوتاه بوده و دارای سه مرحله است. این مگس در محیط‌های بسته دیده نمی‌شود. پرورش لارو این مگس راحت است و می‌توان آن را به سهولت در آزمایشگاه پرورش داد. تحقیقات انجام شده نشان داده که کاربرد آنتی‌بیوتیک و اشعه X مورد استفاده در رادیولوژی روی لاروها اثر بدی ندارد.⁹



تصویر 3- دوره زندگی مگس سبز

برای درمان زخم‌هایی که حالت نکروزه و عفونت شدید دارند، از روش‌های متداول پزشکی که انجام جراحی و خارج کردن بافت‌های عفونی و بافت نکروزه است، استفاده می‌شود. در این روش جراح هر قدر که تلاش نماید همراه با برداشتن بافت نکروزه قسمتی از بافت سالم را هم برمی‌دارد یعنی به جای اینکه زخم کوچک شود، زخم بزرگ‌تر می‌گردد.⁹ اما در روش لارو درمانی، لاروها فقط به بافت‌های مرده حمله می‌کنند. این لاروها با ترشح آنزیم *Proteolitic* بافت‌های مرده را به حالت نیمه مایع یا سوپی شکل در آورده و سپس آن را می‌مکنند. از بزاق آنها *Allantoin* استخراج شده است. این لاروها ترشحات آمونیاکی دارند و PH زخم را به حدود 8 می‌رسانند که در این PH کلونیزه شدن باکتری‌ها دچار مشکل می‌شود. بعلاوه در این PH بهبود زخم سریع‌تر است. از نکات مهم دیگر در مورد این لارو وجود موهای کوچک نوک تیز در سر لارو است که به طور فیزیکی سبب نابودی و

تصویر 6- تصویری از لارو *Lucilia Sericata*

2. گند زدایی

عفونی شدن هر زخمی از خطرات جدی است. بافت زنده عفونی بهبود نمی‌یابد. اگر زخم با باکتری مقاوم به آنتی‌بیوتیک عفونی شود، درمان ناحیه عفونی بسیار سخت خواهد بود. زمانی که لاروها با موفقیت بافت مرده را از بین می‌برند، منبع عفونت زخم نیز از بین می‌رود. برای بافت‌های عفونی نیز لارو درمانی حتی برای باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و جهش یافته مؤثر است. در سال 1957 فاکتور ضد زیستی مخصوصی در ترشحات لارو یافت شد و در مجله نیچر منتشر گردید. ترشحات لارو شامل مواد ضد میکروبی آلانتونین، اسید فنیل استیک، فنیل استالدئید، کربنات کلسیم و آنزیم پروتئولیک است. باکتری‌هایی که توسط این ترشحات کشته نمی‌شوند، توسط لارو بلعیده شده و از بین می‌روند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که لاروها بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا از جمله: استافیلوکوکوس مقاوم به متاسیلین (MRSA)، استرپتوکوکسی‌های گروه A و B، باکتری‌های زنجیری هوازی و غیر هوازی گرم مثبت را تخریب می‌کنند. به طور مثال چهار بیمار که 18 ماه تحت درمان برای از بین بردن عفونت MRSA بودند طی مدت 4 روز با لارو درمان شدند.¹⁴ و¹⁵

انجام عمل جراحی دارند. در نتیجه زخمی بزرگ‌تر به وجود می‌آید که خونریزی را زیادتر می‌کند و احتمال عفونت بیشتر می‌شود. بیمار نیز مجبور به تحمل درد و پرداخت هزینه بیشتری می‌شود. مراقبت شدیدی از زخمی که هر روز عمیق و عمیق‌تر می‌شود، نیاز است و جراح نیز نمی‌تواند بیش از 1 تا 2 عمل برداشتن بافت مرده را در هفته انجام دهد. لارو در مقایسه با وسیله جراح بسیار کوچک‌تر است و می‌تواند به طور ذاتی بافت مرده را شناسایی و به طور دقیق آن را از برداشت کند. لاروها آنزیم‌های پروتئولیتیک مختلف را ترشح می‌کنند که بافت مرده را هضم می‌کند. این فرایند به لاروها اجازه می‌دهد که بافت نیمه مایع را طی فرایندی چند روزه جذب کنند.



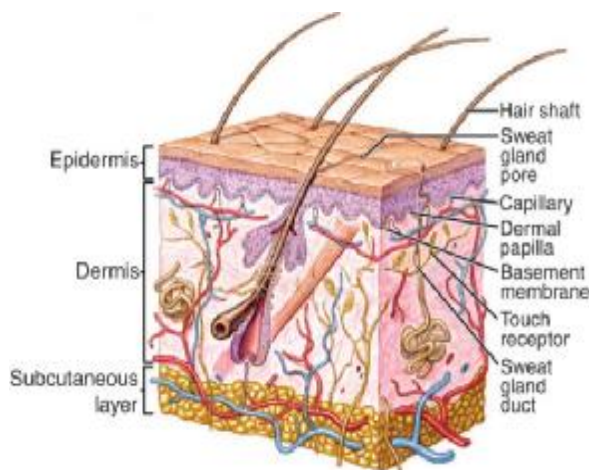
تصویر 5- لارو پزشکی

در محیط بهینه زخم اندازه لاروها در زمان 3 تا 4 روز تقریباً چند برابر می‌شود و از 1 تا 2 میلی‌متر به 8 تا 10 میلی‌متر می‌رسند. این لاروها به بافت سالم آسیب نمی‌رسانند و بافت سالم را از بافت مرده به طور دقیق تشخیص و به طور کامل آن را بر می‌دارند.¹² و¹³

دومین محدودیت ظاهر نازیبای لاروهاست که باعث ممانعت برخی بیماران و کارکنان از انجام این عمل می‌شود. برای این محدودیت لاروها را می‌توان در بسته‌های پلیمری بسته‌بندی کرد تا توسط بیمار مشاهده نشود. بوی نامطبوع ناشی از فعالیت لاروها یکی دیگر از محدودیت‌ها می‌باشد که البته قابل رفع است.^{18 و 19}

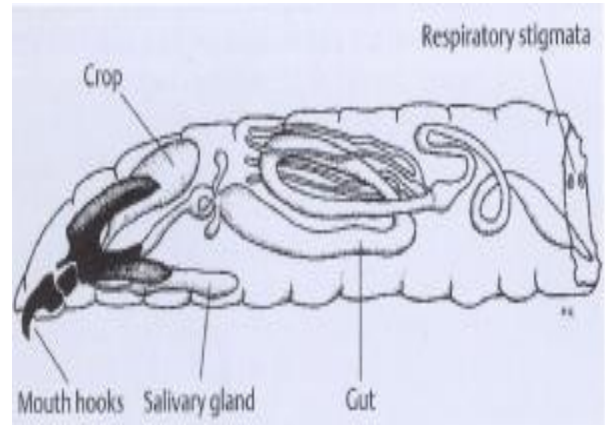
مهندسی بافت پوست

پوست بزرگترین ارگان در بدن انسان‌ها است و از سه لایه تشکیل شده است. اپیدرم لایه بیرونی پوست است که مایعات حیاتی درون بدن را از باکتری‌های خطرناک بیرون از بدن محافظت می‌کند. درم لایه درونی پوست است که شامل رگ‌های خونی، اعصاب، پیاز مو، چربی و غده‌های عرق است. آسیب شدید به قسمت زیادی از پوست باعث دهیدراسیون و عفونت می‌شود که ممکن است باعث مرگ انسان شود.²⁰



تصویر 8- شماتیک پوست انسان

راه‌های مرسوم برای مقابله با از دست رفتن بخش زیادی از پوست، پیوند از پوست فرد دیگری یا یک جسد است. نقطه ضعف این روش نبود پوست کافی برای این کار است، در حالی که احتمال موفق نبودن عمل و نپذیرفتن پوست جدید توسط بدن یا عفونت نیز وجود دارد. زمانی که مقدار بسیار زیادی از پوست فرد آسیب دیده، این روش با مشکل مواجه می‌شود.²¹



تصویر 7- دستگاه گوارش لارو مگس سبز

3. بهبود زخم

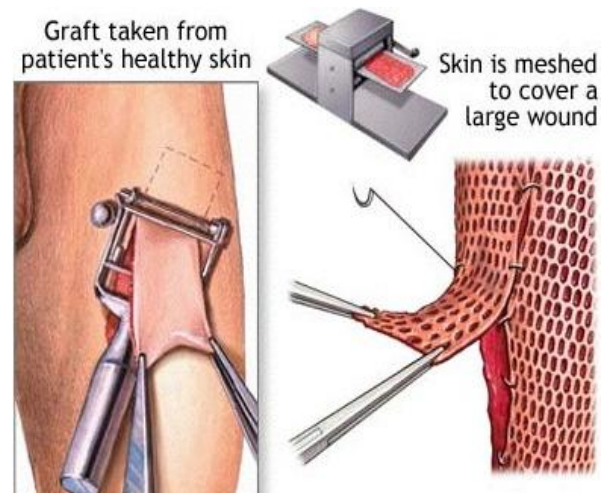
ترشحات لاروها با تأثیرگذاری بر فاکتور رشد پوستی و اینترلوکین 6، دامنه بهبود زخم را افزایش می‌دهد. مطالعات جدید نشان داده که ترشحات لاروها قادر است رشد فیبروبلاست‌های انسانی و کندروسیت‌های کند کننده رشد را تکامل ببخشد. تکثیر کندروسیت‌ها مانند سنتز کلاژن نوع I مخصوص غضروف در محیط ترشحات لاروها افزایش می‌یابد. ماساژهای کوچک که توسط حرکت لاروها در زخم ایجاد می‌شود در تکامل و شکل‌گیری بافت دانه‌ای و رگ‌زایی تأثیر دارد. ترشحات لارو همچنین شامل ماده‌ای به نام آلانتوئین است که این ماده در بسیاری از ژل‌های اصلاح صورت بکار می‌رود و اثر نرم کننده دارد.^{16 و 17}

مزایا و محدودیت‌های لارو درمانی

در این روش نیازی به استفاده از آنتی‌بیوتیک، جراحی، بستری شدن در بیمارستان، بی‌هوشی و صرف هزینه‌های گزاف نیست. فعالیت لاروها لحظه به لحظه زخم را کوچک‌تر می‌کند در حالی که با روش جراحی به علت اینکه همراه با برداشتن قسمت عفونی و مرده قسمتی از بافت سالم هم توسط جراح برداشته می‌شود، زخم بزرگ‌تر می‌شود. لارو درمانی چندین محدودیت دارد. اولین محدودیت این است که لاروها نیمه عمر کوتاهی دارند که باعث می‌شود برای مدت طولانی قابل ذخیره‌سازی نباشند.

به تدریج رگ‌ها به داربست نفوذ می‌کنند تا بتوانند سلول‌ها را تغذیه نمایند. در بافت‌های نرم بدن الزاماً داربست تخریب شده و بافت جدید جایگزین آن می‌شود ولی در بافت‌های سخت، می‌توان از موادی بهره گرفت، که لزوماً تخریب‌پذیر نباشند. در مهندسی بافت از بسیاری از علوم مهندسی برای نیل به این هدف استفاده می‌شود.

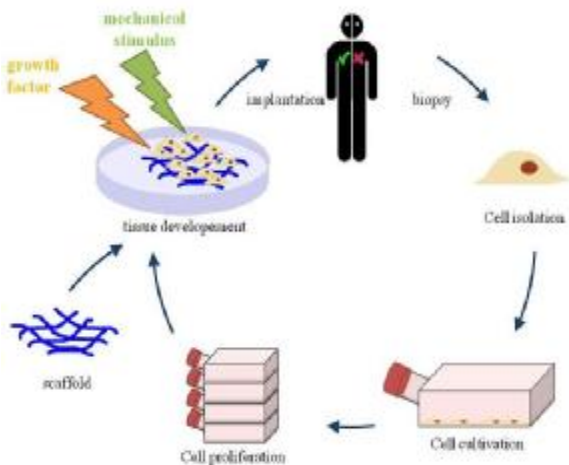
بیولوژیست‌های سلولی و مولکولی، مهندسی مواد پزشکی، طراحان شبیه‌ساز کامپیوتر، متخصصان تصویر برداری میکروسکوپی و مهندسی رباتیک و نیز بسیاری تجهیزات پیشرفته نظیر بیوراکتورها که بافت‌ها در آنجا رشد نموده و تغذیه می‌شوند، همگی به نوعی در تحقیقات مهندسی بافت سهیم هستند. بافت‌های مصنوعی انسانی نظیر پوست، کبد، استخوان، ماهیچه، غضروف، تاندون، رگ‌های خونی از جمله مواردی هستند که تاکنون بررسی شده‌اند. هدف اولیه کاشتنی‌های مهندسی بافت، ترمیم و بازسازی عیوب و نارسایی‌های بافتی است که برای آن اصول مهندسی و اصول بیولوژیک با هدف تولید جایگزین‌های کامل بافت‌های انسانی ترکیب می‌شوند. برای تهیه بافت پوست از روش طراحی و رشد بافت انسانی مصنوعی در خارج از بدن برای کاشت بعدی جهت جایگزینی بافت‌های پوستی ناسالم استفاده می‌شود.²²



تصویر 9- تهیه گرافت از پوست بیمار (1). در اکثر موارد به اندازه کافی نیست 2. باعث ایجاد زخم جدید می‌شود 3. در صورت تهیه از منبعی غیر از خود بیمار امکان پس زنی پیوند هست

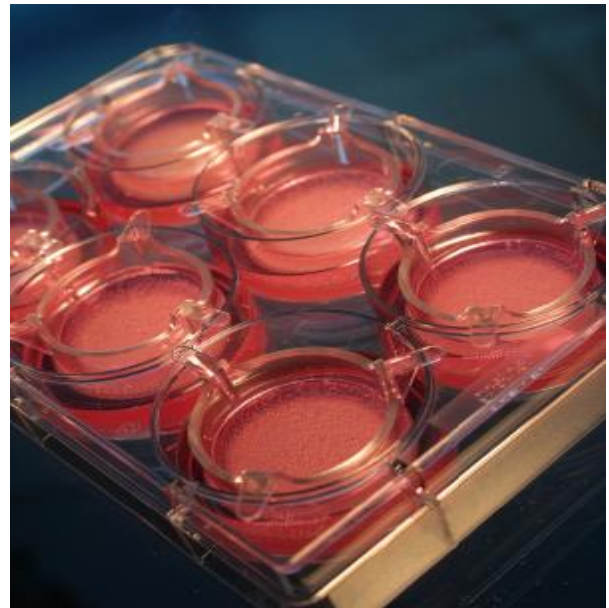
مهندسی بافت به معنی توسعه و تغییر در زمینه رشد آزمایشگاهی سلول‌ها در بافت و یا عضو، برای جایگزینی یا ترمیم قسمت آسیب دیده بدن است. دانشمندان از سال‌ها قبل قادر به کشت سلول‌ها در خارج از بدن بودند، ولی فناوری رشد شبکه‌های پیچیده و سه‌بعدی سلولی برای جایگزینی بافت آسیب دیده اخیراً توسعه یافته است.

بر اساس تعریف برای ساخت یک بافت به شیوه‌های مهندسی، نیاز به طراحی یک داربست با ساختار فیزیکی مناسب با امکان چسبندگی سلول‌ها به آن، مهاجرت سلولی، تکثیر سلولی و تمایز سلولی و در نهایت رشد و جایگزینی بافت جدید است. در مهندسی بافت ابتدا یک ماده متخلخل به عنوان ماتریکس خارج سلولی یا داربست برای رشد سلول‌ها تهیه شده و سپس عوامل رشد بر روی آن قرار می‌گیرد. پس از رشد مناسب سلول‌ها در فضای تخلخل‌ها، داربست از محیط آزمایشگاه به درون بدن موجود زنده منتقل می‌شود.



تصویر 10- اصول مهندسی بافت

آنچنان شدید و گسترده می‌شوند که منطقه وسیعی از پوست از بین رفته و بافت‌های زیرین آن مانند استخوان، تاندون‌ها و ماهیچه‌ها بدون حفاظ می‌مانند. در این موارد ممکن است بدن نتواند بافت جدیدی را برای حفاظت جایگزین نماید، لذا بهترین روش برای درمان زخم‌های سخت استفاده تلفیقی از لارو درمانی برای پاک کردن زخم از بافت‌های مرده و عفونی - استفاده از پوست تهیه شده توسط مهندسی بافت برای ترمیم و حفاظت می‌باشد. به این صورت که از قبل پوست مصنوعی توسط مهندسی بافت ساخته شده و به طور موازی مراحل لارو درمانی انجام می‌شود و پس از پایان عملیات لارو درمانی پیوند پوست با استفاده از پوست ساخته شده به روش مهندسی بافت انجام می‌شود.



تصویر 11- تولید پوست به روش مهندسی بافت

این روش پلی میان دو روش درمانی باستانی و مدرن است. با توجه به درصد موفقیت بالای این روش توسعه و استفاده از روش فوق به طور جدی توصیه می‌شود و لازم است به طور وسیع در کشور مورد استفاده قرار گیرد. واضح است که این مهم حمایت و برنامه‌ریزی مسئولین و کار تیمی متخصصین رشته‌های مختلف را می‌طلبد.

نتیجه‌گیری

مشکل اصلی زخم‌های سخت خطر عفونت، عمق آنها و از دست رفتن بافت می‌باشد به طوری که گاهی اوقات



Before treatment

During treatment

After treatment



Before treatment

During treatment

After treatment

تصویر 12- دو نمونه از استفاده تلفیقی لارو درمانی و پوست تولید شده توسط مهندسی بافت

Abstract:

The Use of Maggot Therapy and Tissue Engineering for Wound Chronic Treatment

Sadeghabadi A. Ph.D^{}, Najmedin N. Ph.D^{**}, Asefneghad A. Ph.D^{**}*

(Received: 14 April 2019 Accepted: 1 Aug 2019)

Maggot therapy is mentioned in holy books. After the introduction of antibiotics to the market, a long period of delay occurred in using maggot therapy method. In recent years, due to resistance of infectious agents against antibiotics, there has been a good return to this method. In 1999, WHO confirmed this science and included it in its remedial policies. Maggot therapy was approved by FDA in 2004. Tissue engineering means development and change in experimental growth of cells in tissues or limbs, in order to substitute or heal the damaged part of the body. The main problem of serious wounds is the risk of infection, their depths and loss of tissue. Integrated use of maggot therapy and tissues engineering is a bridge between two ancient and modern methods which is very effective for curing diabetic wounds and bedsores. Due to high probability of success in this method, development and use of the above-mentioned method is highly recommended and it is necessary to use this method in our country widely.

Key Words: Maggot Therapy, Tissue Engineering, Infection, Diabetic Wound, Bedsores

** Researcher of Medical Engineering, Department of Medical Science and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

*** Assistant Professor of Medical Engineering, Department of Medical Science and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

References:

1. Sherman RA, Hall MJR, Thomas S: Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol.* 45: 55-81. 2000.
2. Ronald A. sherman" Maggot Therapy Takes US back to the future of wound care: New and improved Maggot Therapy for the 21st century" *Journal of Diabetes Science and Technology.* Mar 2009.
3. Gemma Jones" Maggot-therapy in veterinary medicine" *Research in Veterinary Science,* volume 85, October 2008. ELSEVIER.
4. Ronald A. Sherman "Maggot Therapy for Treating Diabetic foot ulcers unresponsive to conventional Therapy" *Diabetes care.* August 2016.
5. Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I: Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 21(11): 2030-31. 1998.
6. Sherman RA, Wyle F, Vulpe M.1995. Maggot debridement therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury, patients. *J. Spinal cord, Md.* 18: 71-74. 7.
7. Sherman, RA, Wyle, F, Vulpe, M: Maggot Debridement Therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. *Journal of Spinal Cord Medicine,* 18(2): 71-74. 1995.
8. Mumcuoglu KY, Lipo M, Ioffe Uspensky I, Miller J, Galun R. [Maggot therapy for gangrene and osteomyelitis] (in Hebrew). *Harefuah* 1997; 132: 323-5, 382.
9. Xinjuan sun "A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers" *International Journal of Infections Diseases.* Volume 25, August 2014. ELSEVIER.
10. Sherman RA, Peehter EA.1988.maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larve in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med. vet. Entomol.* 2: 225-30.
11. Cazander G, van Veen KE, Bernards AT, Jukema GN (April 2009). "Do maggots have an influence on bacterial growth? A study on the susceptibility of strains of six different bacterial species to maggots of *Lucilia sericata* and their excretions/secretions". *J Tissue Viability.* doi: 10.1016/j.jtv.2009.02.005. PMID 19362001.
12. Daeschlein G, Mumcuoglu KY, Assadian O, Hoffmeister B, Kramer A (2007). "In vitro antibacterial activity of *Lucilia sericata* maggot secretions". *Skin Pharmacol Physiol* 20 (2): 112-5. doi: 10.1159/000097983. PMID 17167275.
13. Jaklic D, Lapanje A, Zupancic K, Smrke D, Gunde-Cimerman N (May 2008). "Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria". *J. Med. Microbiol.* 57 (Pt 5): 617-25. doi: 10.1099/jmm.0.47515-0. PMID 18436596.
14. Reames MK, et al. The use of maggots in wound debridement. *Annals of Plastic Surgery.* 21: 388, 1988.
15. Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *American Journal of Clinical Dermatology* 2: 219-227, 2001.
16. Sherman RA: Maggot Therapy. *Infection Control in Long-Term Care Facilities Newsletter (APIC).* 6(3): 5. 1995.
17. Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S. Using larvae in modern wound management. *J Wound Care* 1996; 5:60-9.
18. Sherman RA: Maggot therapy: the last five years. *Bulletin of the European Tissue Repair Society.* 7(3): 97-98; 2000.
19. Namias N, Varela E, Varas RP, Quintana O, and Ward CG: Biodebridement: a case report of maggot therapy for limb salvage after fourth-degree burns. *J Burn Care Rehabil* 21 (3): 254-257, 2000.
20. Sheila Macneil "Biomaterials for tissue engineering of skin" *Materialstoday,* Voiume 11, May 2008.
21. Sophie Bottcher-Haberzeth "Tissue engineering of skin" *BURNS,* volume 36, June 2010.
22. Steven T. Boyce and Andrea L. Lalley, *Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care,* Burns & Trauma (2018).