

Süpüratif Kronik Yaraların Maggot Debridman Tedavisi

Kosta Y. MUMCUOĞLU¹, Ayşegül TAYLAN ÖZKAN²

¹Hebrew University-Hadassah Medical School, Department of Parasitology, Jerusalem, İsrail;

²Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Parazitoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

ÖZET: Maggot debridman tedavisi (MDT), süpüratif deri enfeksiyonlarının *Lucilia sericata* sineğinin larvalarıyla tedavi edilmesidir. Günümüzde bu tedavi yaklaşımı dünyada 30'un üzerinde ülkede kullanılmaktadır. Son 20 yıldır 2000 sağlık kurumunda 60.000'den fazla hasta bu yolla tedavi edilmiştir. Üniversite laboratuvarlarında veya ticari firmalarca üretilen steril larvalar, genellikle kafes tarzındaki pansumanlarla yada çay-poşeti benzeri yapılarla sınırlandırılarak yaraya uygulanmaktadır. Tedavi süresince yaranın debride ve dezenfekte olması, altından yeni sağlıklı bir dokunun gelişmesi ve doku oksijenlenmesinde artış sağlanmakta; olguların büyük bir çoğunluğunda bulunan nekrotik doku kaynaklı kötü koku önemli derecede azalmaktadır. Yöntemin dezavantajlarından birisi tedavi esnasında ağrıdır artış olmasıdır. Ayrıca steril olmayan maggotların kullanımı sepsise yol açabilir. MDT İsrail'de 1996'da ve Türkiye'de de 2002'de ilk kez uygulanmıştır. Halen İsrail'in 16 hastanesi ile İstanbul ve Ankara'da kullanılmaya devam etmektedir. İsrail'de, %87,3'ü bacak ya da ayakta, %22,7'si ise sakral bölgede yer alan 750 civarında yarası bulunan ve 1/3'ü amputasyon yada büyük cerrahi girişim adayı olan 500'den fazla hasta, MDT ile tedavi edilmiştir. Yüzeysel, ağrılı yarası olan hastaların yaklaşık %25-30'unda ağrılarında artış şikayeti olmuş ve analjezik uygulanmıştır. Tam yara debridmanına olguların yaklaşık %80'inde ulaşılmıştır. Dünya çapındaki çalışmalar göstermektedir ki MDT, konvansiyonel tedavilere ve cerrahi girişimlere yanıt vermeyen yaraların tedavisinde etkili, basit, kolay ve maliyet-etkili bir seçenektir.

Anahtar Sözcükler: *Lucilia sericata*, maggot debridman tedavisi, kronik yara, tedavi, Türkiye, İsrail

The Treatment of Suppurative Chronic Wounds with Maggot Debridement Therapy

SUMMARY: Maggot debridement therapy (MDT) is the intentional treatment of suppurative skin infections with the larvae of the fly, *Lucilia sericata*. Today, this treatment modality is being used in over 30 countries and during the last 20 years, more than 60,000 patients have been treated in 2,000 medical institutions. Sterile maggots, produced in university laboratories and by private industry, are usually applied to the wound either by using a cage-like dressing or a tea bag-like cage. During the therapy, the wound is debrided and disinfected. New layers of healthy tissue are formed and the tissue oxygenization improved. In the majority, the offensive odor emanating from the necrotic tissue decreased significantly. One of the side-effects is increased pain during the treatment. The use of non-sterile maggots could lead to septicemia. MDT was first introduced in Israel in 1996 and in 2002 in Turkey. Today, this method is being used in 16 hospitals in Israel and in Istanbul and Ankara in Turkey. In Israel, over 500 patients with approximately 750 wounds were treated; 87.3% of the wounds were located on the legs and 22.7% in the sacral region. One third of the patients were candidates for either an amputation or an important surgical intervention. Approximately 25-30% of cases with superficial, painful wounds complained of increased pain and they were treated with analgesics. A thorough debridement of the wound was achieved in about 80% of the cases. Studies conducted worldwide have shown that MDT is an effective, simple, quick and cost-effective treatment modality for the chronic wounds, unresponsive to surgical and other conventional methods.

Key Words: *Lucilia sericata*, maggot debridement therapy, chronic wound, treatment, Turkey, Israel

TARİHÇE

Sinek larvalarının yaraları temizlediği ve iyileştirdiği yüzülardır bilinmektedir. Bu larvaların yara üzerindeki yararlı etkileri ilk olarak Ambroise Pare tarafından 16. yüzyılda keşfedilmiştir. Napolyon'un ordusunda başhekim olarak görev ya-

pan Baron Larrey ve Amerikan İç Savaşında görevli olan Dr. Joseph Jones savaş alanında günlerce kalan askerlerin yaralarındaki maggotların yalnızca ölü dokuları tahrip ettiklerini canlı dokulara ise zarar vermediklerini fark etmişlerdir (5).

Makale türü/Article type: **Derleme / Review**

Geliş tarihi/Submission date: 25 Mayıs/25 May 2009

Düzeltilme tarihi/Revision date: 24 Eylül/24 September 2009

Kabul tarihi/Accepted date: 06 Ekim/06 October 2009

Yazışma /Corresponding Author: Kosta Mumcuoğlu

Tel: -

Fax: -

E-mail: kostam@ac.huji.ac.il

İlk kez 1931 yılında Baer tarafından tanımlanan ve larva tedavisi olarak da bilinen **Maggot Debridman Tedavisi (MDT)**, calliphorid sineklerin larvaları aracılığıyla süpüratif deri enfeksiyonlarının tedavisidir (3). Bu yöntem 1930'lar ve 1940'lı yılların başında, Amerika'da bile 300'ün üzerinde hastanede uygulanmıştır (17, 31, 41). Antibiyotiklerin ve yoğun cerrahi

debridmanın gündeme gelmesiyle terk edilen MDT 1950-1980'li yıllarda yalnızca tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt vermeyen deri ve yumuşak doku yaralarında kullanılmıştır (4, 13, 26, 51, 56). 1989'da Amerika'da (39, 43, 47), 1990'ların ortalarında ise İsrail (20, 23, 24), İngiltere (54, 55) ve İsveç'te (60) inatçı yaraların tedavisinde yeniden uygulanmaya başlanmıştır. MDT'ye, Amerika, İngiltere, Almanya, Avusturya ve İsrail'de ulusal sağlık otoriteleri tarafından da onay verilmiştir.

Bu yöntem özellikle antibiyotik, cerrahi debridman, hidrokolloid pansuman, direnaj ve diğer geleneksel tedavi yöntemlerinin ilerleyen doku kaybını engelleyemediği durumlarda tercih edilmektedir. Derin yaralarda azalan kan akımı, enfekte bölgeye sistematik antibiyotiklerin ulaşmasını ve immunolojik medyatörlerin iş görmesini engelleyerek, iyileşmeyi geciktirmektedir. MDT ile ilgili detaylı bilgiler daha önce yazılmış derlemelerden edinilebilir (19, 38, 49, 55).

MDT'nin yaygınlaştırılması amacıyla 1996'da International Biotherapy Society (Uluslararası Biyoterapi Derneği) kurulmuş ve bu tarihten itibaren bir tanesi Türkiye'de olmak üzere altı uluslararası kongre gerçekleştirilmiştir. 2003 yılında Cumhuriyet Üniversite'si işbirliğiyle Sivas'da düzenlenen, VI. Biyoterapi Kongresine yüzden fazla ulusal ve uluslararası bilim adamı katılmıştır. Dernek, konferanslar ve biyoterapi uygulayan kuruluşlarla ilgili bilgilere <http://biotherapy.md.huji.ac.il> web adresinden ulaşılabilir.

Bu derlemede MDT'nin tarihçesi, steril maggot üretimi, yara-ya uygulanması, yarayı temizleme mekanizmaları, yöntemin avantaj ve yan etkileriyle ilgili genel bilgilerin verilmesi yanı sıra Türkiye, İsrail ve diğer ülkelerdeki tedavi sonuçlarının tartışılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A). Steril Maggotların Üretimi

MDT'de yeşil şişe camı sineği olarak adlandırılan *Lucilia sericata* (Şekil 1) larvaları (Şekil 2) kullanılır. Steril larva eldesinde farklı teknikler uygulanmaktaysa da genellikle sineklere beslenmeleri için %20 şeker solüsyonu verilir ve yumurtlamayı uyarmak için de et veya ciğer parçaları kullanılır (44, 45, 59). Ciğerin üzerinden toplanan yumurtalar birbirinden ayrıldıktan ve yüzeyleri dezenfekte edildikten sonra steril besiyerlerine aktarılır. 2-36 saat sonra yumurtadan çıkan larvalar besiyerinden alınarak, tedavide kullanılmak üzere steril kaplara konulur. 5-8°C saklanan steril larvalar canlılıklarını kaybetmeden beş gün kadar yaşayabilir (23).

Günümüzde steril larvalar İngiltere, Almanya ve Amerika'da bir çok özel şirket tarafından ticari olarak üretilmekte ve piyasaya sunulmaktadır (Şekil 3).

B). MDT'nin Uygulanması

MDT'de genellikle kafes şeklinde pansuman uygulanması tercih edilir (Şekil 4 ve 5). Bu amaçla, yapışkan hidrokolloid

malzemeler yara-ya göre kesilir ve yara açıkta kalacak şekilde kenarları bu madde ile çerçevesizdir. Steril bir parça naylon veya dakron ince tül yaradan biraz geniş, fakat hidrokolloid çerçeveden de biraz küçük olacak şekilde kesilir. Bu tül hidrokolloid çerçeveye bir ucu açıkta kalacak şekilde yapışkan bantlarla tutturulur. Larvalar tülün açıkta kalan ucundan yara-ya bırakıldıktan sonra bu kısım da kapatılır. Direnaji sağlamak amacıyla tülün üzerine steril tamponlar yerleştirilir. Tül, larvaların hava almasına olanak sağladığı gibi eriyen nekroze dokunun direnajını da kolaylaştırır (35).

Son yıllarda MDT uygulamalarında "Biobag®" adlı bir yöntem kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 6). Bu yöntemde maggotlar çay poşetinde olduğu gibi, 0.5 mm kalınlığında özel bir materyalden (polyvinylalcohol-hydro-sponge) yapılmış iki tül parçası arasına konur ve poşetin ağzı yapılandırılır. Poşetlerin geçirgen olması nedeniyle larvalar kolaylıkla beslenebildikleri gibi salgıları da yara-ya nüfuz eder böylelikle enfeksiyonun kontrolü ve iyileşme sağlanabilir. Bu yöntemde kafes tarzındaki pansumana ihtiyaç duyulmaz. Poşetler doğrudan yara yerine konduktan sonra sabit kalması amacıyla gazlı bez ya da bandajla sarılır.

Bu yöntemin çeşitli avantajları bulunmaktadır: **a)** Maggotlar yara üzerinde doğrudan gezinemediğinden yara kenarlarındaki mekanik irritasyonun önlenmesi ve ağrının daha az olması; **b)** Maggotlar poşet içinden kaçamadığından daha hijyenik bir ortam sağlanması ve hastaların tedaviyi kabulünü kolaylaştırması (9). Ancak laboratuvarımızda yapılan başlangıç çalışmalarında, maggotların yara üzerindeki hareketini kısıtlayan bu yöntemde debridmanın daha az olduğu gözlenmiştir

MDT doktor yanı sıra hemşire, fizyoterapist ve entomologlar tarafından da uygulanabilir. Eğer MDT doğrudan bir doktor tarafından uygulanmayacaksa, mutlaka hastadan sorumlu olan doktorun bilgisi dahilinde ve onun gözetiminde yapılmalıdır. MDT hastanenin her hangi bir servisinde uygulanabilirse de hastaların çoğunluğu geriartri, ortopedi ve dermatoloji kliniklerindedir (14, 23, 39, 43).

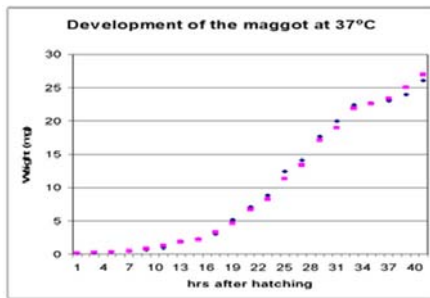
MDT'de önemli sorunsallardan birisi de yara-ya ne kadar ve ne süre ile tedavi uygulanacağıdır. Ticari firmalar yaklaşık 300 maggot içeren tüplerde satış yapmaktadır. Küçük yaralarda 200'den az larva kullanılmalıdır; geniş yaralarda ise 1000 kadar larva uygulanabilir (14, 23). Genel olarak nekroze alanlar için 10 maggot/cm² önerilmekteyse de, (55) bazı yaraların yüzeyini ve derinliğini ölçmek oldukça zordur.

Her tedavi periyodundan sonra, maggotlar steril serum fizyolojik sıklı olarak yaradan uzaklaştırılmalı, gerektiğinde forseps yardımı ile toplanmalıdır. Genellikle büyük maggotlar nemli yarayı terkedip kuru bir yerde pupa olmaya hazırlandıkları için kolaylıkla toplanabilirler. Yine de yaranın içinde maggot kaldığından şüphelenildiğinde ertesi gün yara tekrar kontrol edilmeli varsa kalan maggotlar toplanmalıdır.



Şekil 1. *Lucilia sericata*; 2. Maggotlar; 3. Ticari maggotlar; 4. MDT'de kullanılan malzemeler; 5. Kafes benzeri pansuman; 6. Biobag

Larvaların yumurtadan çıktıktan sonra en hızlı 16. ile 40. saatler arasında gelişmesi ve bu dönemde yaklaşık 20-25 mg besin alması nedeniyle, laboratuvarımızda maggotların kendi substratları içerisinde 14-16 saat bekletildikten sonra yaraaya uygulanması tercih edilmektedir (Şekil 7). 16 saatlik 400-600 maggot, 24 saatte, 10-15 gr nekroze doku tüketebilir. Her ne kadar genç maggotları yara üzerinde 2-3 gün bırakmak daha pratik ise de, her gün değiştirilen büyük maggotlarla yaralar daha hızlı ve daha etkili bir şekilde sağaltılmaktadır. Larvalar yarada 24 saat uzun bir süre bırakılacaksa, emici pansuman tabakası sık sık değiştirilmelidir. "Biobag®" yöntemi tercih edilecekse kendi substratları içerisinde 24-36 saat bekletilen maggotlar poşetlere konmalı ve yaranın üstünde 2-3 gün kadar tutulmalı ancak emici pansuman tabakası günde bir kez değiştirilmelidir.



Şekil 7. Maggotların 37 °C'de yumurtadan çıktıktan sonra ortalama vücut ağırlıklarındaki değişim

MDT'nin en önemli avantajlarından birisi, larvaların nekroze dokuyu canlı dokudan ayırarak cerrahi debridmanı kolaylaştırmasıdır (Şekil 8a ve 8b). Tedavinin hızla ilerlemesi için büyük nekroze dokular cerrahi debridman ile sık sık temizlenmeli, canlı dokuların üzerinde bulunan ince pürülan materyalin debridmanı ise maggotlara bırakılmalıdır.

Her ziyarette yaranın durumu, nekroz, drenaj, pürülen akıntı, kötü koku gibi bulgular kayıt altına alınmalı, hastanın ağrısı olup olmadığı not edilmelidir. Tedavi sürecinde her uygulamadan sonra ya da en azından haftada bir resim çekilmesi önerilir.

C). Yara İyileşme Mekanizmaları

Maggotların yara iyileşmesini nasıl sağladığına ilişkin birçok mekanizma öne sürülmektedir:

i) Debridman: Tıbbi maggotlar, temel olarak ülserde bulunan nekroze ya da kısmen erimiş materyal ile beslenirler. Çok ücre noktalara ulaşır, sağlıklı dokuya zarar vermeksizin adeta mikro cerrahi uygulayarak yarası debride ederler. Larvalar kendilerini ağızda bulunan çengeller yardımıyla substratlara kenetleyerek küçük partiküller ayırırlar ve yaraaya nekroze materyali eriten tükrük enzimleri salırlar. Bakterileri de kapsayan yarı sindirilmiş materyel larvalar tarafından alındığında, Bağırsaklardan proteolitik enzimler salınır (12, 34). Büyük bir olasılıkla nekroze dokuların kısmi sindiriminden de bu enzimler sorumludur.



Şekil 8a. MDT öncesi yaranın durumu; **8b.** MDT ile nekroze dokunun canlı dokudan ayrılması
Şekil 10a. 57 yaşında, erkek, diyabetik ayak ülserli hasta. MDT öncesi yara pürülan materyal ile kaplı; **10b.** Aynı yaranın 19 saat, 100 maggot uygulanmasından sonraki görünümü

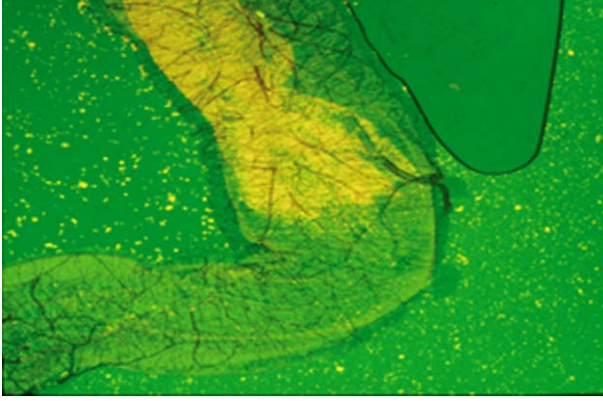
Maggotlar salgıladıkları kollajenaz yardımıyla kas fibrillerini destekleyen ince konnektif dokuyu da sindirirler. Kollajenazın çalışabilmesi için gereken optimum pH:8-9 ise, maggotların çıkartılarındaki amonyum ve tuzlar yardımıyla sağlanır (62).

ii) Dezenfeksiyon: Hem maggotların yara üzerinde gezinmesinin irrite edici etkisi hem de maggotların kendi çıkartıları seröz eksuda gelişimine yol açar. Yaranın mekanik olarak yıkanmasını sağlayan bu eksuda, özellikle bol miktarda pedle hazırlanmış uygun bir pansumanla sürekli direnaj sağlanması halinde daha da etkilidir.

MDT başlamadan önce ve her tedavi sonrasında yapılan bakteriyel kültürler, tedavi ilerledikçe enfeksiyonun belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir (58). Simmons, larvaları periyodik olarak su ile ıslattığında, antibakteriyel maddeler çıkartıklarını bulmuştur (46). Bu maddeler piyojenik enfeksiyonların etyolojisinde önemli olan yedi tür bakteri üzerinde denenmiş; 5-10 dakikalık bir uygulamanın mikroorganizmaları öldürmeye yeterli olduğu gösterilmiştir (25). Lappin-Scott maggotların dirençli *Staphylococcus aureus* kültürlerindeki bakteri miktarını beş günde azalttığını belirlemiştir (15). Maggot çıkartılarının *Streptococcus A*, *Streptococcus B* ve *S. aureus A*'ya karşı belirgin bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği de saptanmıştır (53).

Maggotların sindirim sistemindeki bakterileri nasıl yok ettiği lazer scanning konfokal mikroskop ve yeşil flüoresanslı protein üreten *Escherichia coli* kullanılarak incelenmiştir. Özel bir bilgisayar programıyla flüoresans yoğunluğu ve bakteri sayısı tespit edilmiş, en fazla kursak ve ön ortabarsağın enfekte olduğu, ortabarsağın arka ucunda bakteri miktarının önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Arkabarsağın ön ucundaki bakteri sayısı daha da düşmüş ve arka ucunda ve anüste ise hemen hemen hiç bakteri kalmamıştır (Şekil 9). Kursakta %66,7, ortaBağırsakta % 55,6 ve arkaBağırsakta ise %17,8 canlı bakteri bulunmuştur. Bu çalışma ile larvaların barsağından geçerken *E.coli*'nin büyük bir kısmının ortaBağırsakta, kalanının ise arkaBağırsakta yok edildiği; larvaların dışkısının hemen hemen steril olduğu ya da son derece az bakteri içerdiği saptanmıştır (22).

Maggotlar antibakteriyel maddeler yanı sıra, bakterileri sindirebilen çeşitli proteolitik enzimlere de sahiptir (11, 12, 62). Sindirim kanalının değişen pH'sının da bakterilerin lizisinde rolü bulunmaktadır (8, 10). Bağırsaklardaki antibakteriyel maddeler ve proteolitik enzimler dış ortama da salındıkları için, bakteriler yarada da tahrip edilebilmektedir.



Şekil 9. Floresanslı *E.coli* ile beslenmiş larvalar

iii) **Granülasyonun başlaması:** Maggotların çıkartılarında amonyum, üre, allantoin gibi granülasyonu uyaran ürünler bulunmaktadır (16, 28-30, 46). Ayrıca maggot çıkartılarında bulunan kalsiyum karbonat, yaranın pH'sını asitten nötral ya da hafif alkaliye çevirerek (26, 56) granülasyonu uyarıcı bir etki gösterir (25). Maggotların yara üzerinde sürekli gezinmesi de canlı dokuları mekanik olarak uyararak, granülasyon gelişimine yardımcı olur. Maggotların hastanın immun sistemine de etkili olabileceği bildirilmiştir (21).

iv) **Kan akımının iyileşmesi:** MDT ile doku oksijenlenmesinde belirgin bir artış ve ödemde azalma saptanmıştır (61).

D). MDT'nin Yan Etkileri

Tedavi sırasında genellikle hastalardan önemli bir şikayet alınmamaktadır. Daha çok psikolojik ve estetik kaygılar ön plandadır. Doktorlar, hemşireler ve hastalar sinek larvalarıyla tedavi fikrini ilk duyduklarında oldukça yadırgamaktadırlar. Hastaların çoğu daha önce tedavi edilenlerin fotoğrafları gösterilerek, yöntemin avantaj/dezavantajları hakkında doğru bilgilendirilerek ve konu ile ilgili kaynak gösterilerek kolaylıkla ikna edilebilirler. Tedaviyi uygulayan ekip, 24 saat ulaşılacak telefon numaraları vererek hastaların anksiyetesini azaltabilir (41).

Yara dışına kaçan larvalar, gerek hasta ve yakınları gerekse sağlık personeli için rahatsızlık vericidir. Anüs çevresine yakın bası yaralarında, dışkı ve idrarla bulaşan bantların yapışkanlığının azaldığı ve açılan pansumandan larvaların kaçabildikleri gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle bu bölgede uygun pansuman yöntemleri kullanılmalı ve maggotların yara alanında kısıtlı kalmasına özen gösterilmelidir. Maggotların sindirim enzimleri eritem ve selülitte neden olabildiğinden yara kenarları plaster ya da hidrokolloid malzemelerle korunmalı ve larvaların yalnızca yara üzerinde kalmaları sağlanmalıdır. Maggotlar her zaman besin kaynağı olarak nekroze doku ve irin ararlarsa da, başka seçenekleri olmadığında canlı dokulara zarar verebilecekleri çekincesiyle tamamen debride olmuş dokular üzerinde bırakılmamalıdır. Hastaneye yatmadan tedavi uygulanan ve ayakaltında ülseri olan hastaların maggotları ezme-

sini engellemek için de özel aletler tasarlanmalıdır. Yarada gezinen maggotlar, bazen gıdıklanma ya da kaşınma hissi uyandırabilirler. Yüzeysel ve ağırlı yarası olan hastaların yaklaşık %20-25'i MDT ile tedavi sırasında ağrılarındaki artıştan şikayetçi olmuş ve analjeziklerle tedavi edilmişlerdir. Ağrı nedeniyle tedavinin kesilmesi nadirdir (23).

Şimdiye kadar, maggotlara ilişkin herhangi bir allerjik reaksiyon bildirilmemiştir. Uygun pansumanla emilim sağlanmadığı takdirde larvaların çıkarttığı amonyum tuzları hastanın vücut ısısını artırabilir (18). Pansumanda kullanılan maddelere allerjisi olan hastalara da özel önem verilmelidir. Nadiren yarada kanama olduğu gözlenmiştir. Steril olmayan maggotların kullanılması durumunda septisemi tehlikesi bulunmaktadır (3, 32).

Bazı hastalar ve terapistler tedavi sırasında kötü koku oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu olayın nekroze dokunun likefaksiyonu ve pütrifikasyonuna bağlı gaz oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (41). Larvalardan salınan amonyum tuzları ve *Pseudomonas* gibi bakteriler de buna neden olabilir. Kötü koku, pansumanın ve emici pedlerin sık sık değiştirilmesiyle önlenir.

SÜPÜRATİF KRONİK YARALI HASTALARDA MDT VE ÜLKE ÖRNEKLERİ

Günümüzde 30'dan fazla ülkede uygulanmakta olan MDT ile son 20 yılda, 2 000 tedavi kurumunda, 60 000'den fazla hasta sağaltılmıştır (1, 6, 33).

MDT alta yatan hastalığa ya da vücuttaki yerleşimine bakmaksızın deri üzerindeki her türlü pürülan ve irinli yaraya uygulanabilir. Yatarak ya da ayakta tedavi gören yaşları 65-75 arasında değişen hastaların bu yöntemle sağaltılabildiği bildirilmiştir (14, 23, 41). MDT ile abse, yanık, selülit, gangren yanı sıra arteriyel, venöz ve lenfal stazlara bağlı ülserlerde de başarılı sonuçlar alınmıştır. Ayrıca Burger hastalığı, nöropati, prapleji, hemipleji, osteomyelit, mastoidit, talassemi, polisitemi, demans ve bazal hücreli karsinoma gibi alta yatan hastalıklar sonucu oluşan ülserler de tedavi edilebilmiştir (3, 13, 20, 40). MDT, özellikle diyabetik ayak veya bası nedeniyle ülser gelişen hastalara önerilmektedir (23, 39, 43).

Bir çok hasta MDT sayesinde amputasyondan kurtulmuş (14, 20, 23, 24, 41), bazılarında da amputasyonun daha proksimal yapılması önlenmiştir (14). Ayrıca derin yarası olan hastalarda olası sepsis riski de MDT ile önlenir. Pürülan ve nekrotize dokudan temizlenen yaraya MDT sonrasında greft, hidrokolloid pansuman ve dezenfektanlar uygulanarak tam olarak kapanması sağlanır.

A). İsrail'de MDT

MDT İsrail'de ilk kez 1996 yılında uygulanmıştır. O dönemden itibaren yaklaşık 675 yaralı olan 450'nin üzerinde hasta tedavi edilmiştir. Hastaların çoğunluğu Kudüs'deki Hadassah

Tıp Merkezinde, geri kalanı ise ülkenin farklı yerlerindeki 15 hastanede sağaltılmıştır. MDT, hastalarının yarısına ayakta, yarısına ise hastanede yatırılarak uygulanmış, tedaviye başlamadan önce hastanın kendisinden ya da yasal vasisinden izin alınmıştır. Yaraların 1 ay ila 20 yıldır mevcut olduğu, MDT uygulanmadan önce en az üç kez farklı yöntemlerle tedavi denendiği belirlenmiştir. Bu yaraların %87,3'ünün bacak ya da ayakta, %22,7'sinin ise sakral bölgede yer aldığı bacağına ülser olan hastaların yaklaşık 1/3'ünün ise amputasyon ya da büyük cerrahi girişim riski taşıdığı saptanmıştır. Hastaların %50'sinden fazlasında diyabetik ayak ülseri, kalanların büyük çoğunluğunda da venöz veya arteriyel staza ya da basıya bağlı yaralar olduğu gözlenmiştir (23, 24).

Diyabetik ayak ülseri olan hastalara maggotlar 1-48 kez (medyan: 4) uygulanmış ve tedavi çoğunlukla 1-8 günde sonlanmıştır (23). Tam bir yara debridmanına olguların %80'inde ulaşılmış, olguların yaklaşık %10'unda da amputasyon engellenmiştir. Tedavi ilerledikçe yaranın üzerinde sağlıklı doku tabakası oluşmuş, nekroze dokudan kaynaklanan kötü koku ve yaraya eşlik eden şiddetli ağrı önemli derecede azalmıştır.

Olgu 1. 57 yaşında, erkek hasta, yaklaşık 3,5 aydır diyabetik ayak ülseri var (Şekil 10a). Daha önce konvansiyonel tedavi yöntemleri uygulanmış ancak tedaviye yanıt alınamamış ve ağrısında artış olmuş. Her gün yaklaşık 100-200'er maggot konularak yapılan üç tedavi sonrasında yara temizlenmiştir (Şekil 10b). Tedavi sırasında hasta ağrısındaki artış nedeniyle şikayetçi olmuş ve analjezik verilmiştir. Tedavi sonrasında hasta aynı hastanenin Plastik Cerrahi Servisine greft için transfer edilmiştir.

Olgu 2. 68 yaşında, kadın hasta, 4 aydan uzun bir süredir sağ bacağına venöz staza bağlı ağrılı bir ülseri var (Şekil 11a). Yara üç kez, 24 saat, 200 maggot ile debride olmuştur (Şekil 11b). Tedaviye tıbbi yöntemlerle devam edilmiş ve hastanın yarası tamamen kapanmıştır.

B). Türkiye'de MDT

MDT, 2002 yılından itibaren Gülhane Askeri Tıp Akademisinde uygulanmaya başlanılmıştır (48, 49). Hastaların %90'ında tam debridman sağlanmış, kötü koku belirgin bir şekilde azalmış ve debride olan yaralarda önemli derecede granülasyon gözlenmiştir. Ancak tedavi sırasında hastaların yaklaşık %10'unun ağrısı artmıştır (48). Türkiye'deki uygulamalar ile ilgili ayrıntılı bilgiye Tanyüksel ve Araz'ın (49) yayınından ulaşılabilmektedir.

Bu metod 2008 yılından itibaren de İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında da uygulanmaya başlanmıştır (52). Üretilen steril larvalar hastalarını bu yöntemle tedavi etmek isteyen hekimlere uygun koşullarda yollanmaktadır.



Şekil 11a. 68 yaşında, kadın, sağ bacakta venöz staza bağlı ağrılı ülserli hasta; **11b.** Aynı yarının üç kez, 24 saat, 200 maggot uygulamasından sonraki görünümü.

C). Amerika'da MDT

Prospektif kontrollü bir çalışmada spinal hasarlı hastalardaki bası ülserlerinin MDT ile tedavisi değerlendirilmiş, yara iyileşmesinin MDT ile daha hızlı olduğu belirlenmiştir. Uygulama sırasında hastalarda herhangi bir şikayet saptanmamıştır (43).

Cerrahi öncesi MDT alan ve almayan hastalarda görülen postoperatif komplikasyonları değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, MDT uygulanan 10 yaranın 1-17 gün daha önce kapandığı saptanmıştır. Tüm olgularda debridman sağlanmış ve postoperatif yara komplikasyonu gelişmemiştir. Cerrahi öncesi MDT uygulanmayan 19 yaranın altısında (%32) ise postoperatif yara enfeksiyonu belirlenmiştir (%95 CI, %10-%54; p<0,05) (42).

Sherman, altı yarayı klasik yöntemlerle, altısını MDT ile altısını da önce geleneksel yöntemler sonra MDT ile tedavi etmiştir. Klasik tedavinin ilk 14 gününde nekroze dokuların debridmanında önemli bir gelişme saptanmazken, MDT ile ortalama 4.1 cm (p=0,02) küçülme izlenmiştir. Tedavinin 5. haftasında, konvansiyonel metodlarla tedavi edilen yara yüzeylerinin %33'ünden fazlasının nekroze doku ile kaplı olmasına karşın, MDT uygulanan yaraların 4 hafta içerisinde tamamen debride olduğu belirlenmiştir (p= 0,001). MDT ayrıca granülasyon dokusunun gelişimini hızlandırmış ve yara iyileşme oranını artırmıştır (36).

MDT'nin yararı, nöroiskemik diyabetik ayağı ve periferel vasküler hastalığı olan 60 ayaktan tedavi gören hastada değerlendirilmiştir. Altı aylık bir gözlem sonucunda hastaların 27'sinin (%45) iyileştiği saptanmıştır. MDT ile iyileşen hastaların oranı, kontrol grubundan daha yüksek (%57'ye karşı %33); iyileşen hastaların iyileşme süresi de kontrol grubuna göre daha düşük (18.5 ± 4.8 'e karşı 22.4 ± 4.4 hafta) bulunmuştur. Yaklaşık olarak hastaların beşte birinde (%22) ayağın üzerindeki bir bölgeden amputasyon uygulanmıştır. Kontrol grubundakiler, MDT uygulananlara göre üç kat daha fazla amputasyona gitmiştir (%33'e karşı %10). Enfeksiyon prevalansında MDT ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamasına karşın (%80'e karşı %60), MDT uygulanan hastaların antibiyotiksiz gün sayısının daha fazla olduğu izlenmiştir (126.8 ± 30.3 'e karşı 81.9 ± 42.1 gün). MDT diyabetik ayaklı hastaların ayaktan tedavisinde kısa dönem morbiditeyi önemli ölçüde düşürmüştür (2).

MDT'nin yararlılığı ve güvenliğinin saptanması için Amerika'daki bir hastanede yatan 103 hastanın 145 bası ülseri kohort çalışması ile değerlendirilmiştir. Elli hastanın 61 ülseri MDT uygulanarak, 70 hastanın 84 ülseri ise MDT uygulanmadan izlenmiştir. MDT yapılan yaraların %80'ini tamamen debride olurken, bu oran yalnızca konvansiyonel tedavi alanlarda %48'de kalmıştır ($p=0,021$). Üçüncü haftada MDT'li yaraların 1/3'ünün nekroze doku içerdiği ($p=0,05$) ve granülasyon dokusunun iki kat olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur. Başlangıçta konvansiyonel tedavi uygulanarak ölçülen 31 yarada nekroze dokunun haftada $0,2 \text{ cm}^2$ azaldığı, ancak toplam yara alanının her hafta $1,2 \text{ cm}^2$ arttığı saptanmıştır. MDT uygulandığında ise nekroze dokunun haftada $0,8 \text{ cm}^2$ ($p = 0.003$) azaldığı ve toplam yara alanının da her hafta $1,2 \text{ cm}^2$ küçüldüğü belirlenmiştir ($p = 0.001$). Kronik bası ülserlerinde MDT'nin konvansiyonel tedavilere nazaran daha etkili ve yararlı olduğu ve hastaların bu tedaviyi kolaylıkla kabullendiği ve ters etkilerin sık olmadığı sonucuna varılmıştır (37).

D). Almanya'da MDT

Günde bir kez ve 1-4 gün süreyle, MDT uygulamasının etkileri klinik yara skoru ve dokunmasız (contact-free) spektroskopiyile kronik bacak ülserli 30 hastada değerlendirilmiştir. Yara skorlarında $13,5 \pm 1,8$ 'dan $6,3 \pm 2,7$ 'ye ($p<0.001$) düşen belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Otuz hastanın 12'sinde geçici olarak ağrı gözlenmiş, ancak yalnızca ikisi analjezik tedavisine ihtiyaç duymuştur. Doku oksijenlenmesindeki gelişme karakteristik çift oksijen piki (548 ve 575 nm) ile izlenmiştir (61).

E). İngiltere'de MDT

İngiltere'de yürütülen bir çalışmada, nekroze venöz ülserlerinin tedavisinde MDT ile hidrojel pansuman tedavisi karşılaştırılmıştır. İrinli venöz ülseri olan 12 hasta rastgele MDT ya da hidrojel pansuman tedavisi almıştır. Bir ay sonra, MDT alan altı hastanın tamamında etkili debridman sağlanırken, hidrojel uygulanan altı hastadan dördüne en az bir ay daha tedavi uy-

gulanması gerekmiştir. Larvalarla tedavi edilen grubun ortalama maliyeti 78,6 Pound iken kontrol grubunun maliyeti 136,2 Pound olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bu çalışma venöz ülserlerin debridmanında MDT'nin hem klinik hem de maliyet etkili olduğunu kanıtlamaktadır (57).

Dokuz hastanede MDT uygulanan 70 hastanın verileri değerlendirildiğinde; larva tedavisi alan hastaların tamamında yaradaki eksüda, kötü koku, enfeksiyon ve ağrı da azalma saptanmıştır. Advers etki olarak sık olmamakla birlikte ağrı, kanama, ateş ve grip benzeri semptomlar gözlenmiştir. Hastaneye yatışı ve ameliyatı önleme, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresini azaltma, MDT'nin çıktıkları olarak tanımlanmıştır (7).

GELECEK

Son 10 yıldır birçok ülkede her geçen gün MDT uygulanan hasta sayısının artması, modern tıpta kronik yara tedavisine alternatif bir yöntem olacağını göstermektedir. Bu tedavi yönteminin kullanımı arttıkça, ayaktan tedavi gören hastalar için de kabul edilir bir yöntem haline gelecektir. .

Maggotların salgıları ve vücutlarındaki antibakteriyel maddelerin karakterizasyonuna yönelik çalışmalar, maggotların içerisindeki ya da çevresindeki bakterileri nasıl tahrip ettiklerinin anlaşılmasına yardım edecektir. Maggotların proteolitik enzimleriyle yapılan çalışmalar yaraları nasıl debride ettiklerini, sitokinlerin indüklenmesiyle ilgili çalışmalar ise debride yaralardaki doku granülasyonunu nasıl başlattıklarını açıklayacaktır.

Karşılaştırmalı çalışmalarla maggotların nasıl daha etkili (sayı, ölçü, süre) kullanılabileceği gösterilecektir. *L. sericata* haricinde *Phormia regina* (13, 27), *Phormia terranenovae* (25, 32) ve *Calliphora vicina* (10) gibi sinek larvalarının kullanılması da teşvik edilmelidir. Ağrıyı azaltacak ve larvaların yara yerinden kaçmasını önleyecek yeni pansuman teknikleri geliştirilmelidir.

MDT'nin özellikle gelişmekte olan ülkelerde uygulanmasının sayısız yararları bulunmaktaysa da henüz tam farkına varılmamıştır. Çıplak ayakla yürüme, hayvan ısırtığı, kötü koşullarda yaşamaya bağlı kronik yaraların tedavisi bu basit, ucuz ve etkili yöntemle kolaylıkla sağlanabilir.

SONUÇ

MDT'nin yumuşak doku enfeksiyonlarının temizlenmesinde başarılı bir yöntem olduğu uzun bir süreden beri bilinmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkışı ve günümüzde kullanılan cerrahi ve farmosötik seçeneklerin tedavi edemediği kronik yaralar, MDT'ye yeniden hastane kapılarının açılmasını sağlamıştır.

MDT'nin, kronik yaraların temizlenmesinde ve granülasyonu başlatmada etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. MDT, konvansiyonel tedavilere ve cerrahi girişimlere yanıt veremeyen yara ve ülserlerin tedavisinde basit, etkili, güvenli ve maliyet-etkili bir seçenektir. Her ne kadar MDT yara iyileşmesini hızlandırırsa da, birincil amaç yaradaki nekroze dokunun ve

irinlerin tamamen debride edilmesidir. Bu uygulama ile kronikten akut faza geçen yarannın tedavisine, uygun konvansiyonel yöntemlerle devam edilebilir.

Dijer konvansiyonel yara tedavisi yöntemlerinde olduğu gibi, MDT biyoterapist, plastik, vasküler, ortopedik cerrahlar, podiatrist, dermatolog ve iç hastalıkları uzmanlarının işbirliği ile optimize edilmelidir.

Yaşlılık, ağır diyabet, amputasyon ve kronik sepsis gibi dezavantajlı durumdaki hastaların yarar görmesi MDT'nin saygınlığını arttırmaktadır. MDT artık günümüzde de ortopedik, dermatolojik ve geriartrik enfeksiyonların kontrolünde geçerli bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. **Andrews A, Jones M, Champion A**, 1999. Larval therapy and wound management. *Med Microbiol*, 18: 18-19.
2. **Armstrong DG, Salas P, Short B, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ**, 2005. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc*, 95(3): 254-257.
3. **Baer WS**, 1931. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg*, 13: 438-475.
4. **Bunkis J, Gherini S, Walton RL**, 1985. Maggot therapy revisited. *West J Med*, 42: 554-556.
5. **Chernin E**, 1986. Surgical maggots. *South Med J*, 79: 1143-1145.
6. **Church JCT**, 2000. Biosurgery: larval intervention in the chronic wound. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 7.
7. **Courtenay M, Church JCT, Ryan TJ**, 2000. Larval therapy in wound management. *J R Soc Med*, 93: 72-74.
8. **Espinoza-Fuentes FP, TerraWR**, 1987. Physiological adaptations for digesting bacteria. Water fluxes and distribution of digestive enzymes in *Musca domestica* larval midgut. *Insect Biochem*, 17: 809-817.
9. **Fleischmann W, Thoener B**, 2000. Biobag - a live wound-dressing containing maggots. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 8.
10. **Greenberg B**, 1968. Model for destruction of bacteria in the midgut of blow fly maggots. *J Med Entomol*, 5: 31-8.
11. **Harris P**, 1999. Enzymes in secretions of maggots. Forth International Biotherapy Conference, Porthcawl, South Wales, UK, June 10-11, p. 9.
12. **Hobson RP**, 1931. On an enzyme from blow-fly larvae (*Lucilia sericata*) which digests collagen in alkaline solution. *Biochem J*, 25: 1458-1463.
13. **Horn KL, Cobb AH, Gates GA**, 1976. Maggot therapy for subacute mastoiditis. *Arch Otolaryngol*, 102: 377-9.
14. **Jarvis A**, 2000. Maggots in orthopaedics: past, present and future. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 11-2.
15. **Lappin-Scott HM**, 1998. Bacterial-maggot interactions in wound therapy. Third International Conference on Biotherapy, Jerusalem, Israel, May 24-27, p. 21.
16. **Livingston SK**, 1936. The therapeutic active principle of maggots. *J Bone Joint Surg*, 18: 751-756.
17. **McKeever DC**, 1933. Maggots in treatment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg*, 15: 85-93.
18. **Messer FC, McClellan RH, Pittsburgh MD**, 1935. Surgical maggots. A study on their function in wound healing. *J Lab Clin Med*, 20: 1219-1226.
19. **Mumcuoglu KY**, 2001. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol*, 2(4): 219-227.
20. **Mumcuoglu KY, Lipo M, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R**, 1997. Maggot therapy for gangrene and osteomyelitis (in Hebrew). *Harefuah*, 132: 323-325.
21. **Mumcuoglu KY, Miller J, Ioffe-Uspensky I**, 2000. The potential of maggots to secrete cytokines in vitro. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 14-5.
22. **Mumcuoglu KY, Miller J, Mumcuoglu M, Friger M, Tarshis M**, 2001. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata*. *J Med Entomol*, 38(2): 161-166.
23. **Mumcuoglu, KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I**, 1998. Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 21: 2030-2031.
24. **Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I**, 1999. Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *Intnl. J. Dermatol*, 38: 623-627.
25. **Pavillard ER, Wright EA**, 1957. An antibiotic from maggots. *Nature*, 152: 916-917.
26. **Pechter EA, Sherman RA**, 1983. Maggot therapy: The surgical metamorphosis. *Plast Reconstr Surg*, 72: 567-570.
27. **Reames MK, Christensen C, Luce EA**, 1988. The use of maggots in wound debridement. *Ann Plastic Surg*, 21: 1-4.
28. **Robinson W**, 1936. Use of urea to stimulate healing in chronic purulent wounds. *Amer J Surgery*, 33: 192-197.
29. **Robinson W**, 1937. Some therapeutic uses of insects and their products. *J Econ Ent*, 30: 41-418.
30. **Robinson W, Baker FL**, 1939. The enzyme urease and occurrence of ammonia in maggot infected wounds. *J Parasitol*, 25: 149-155.
31. **Robinson W, Norwood VH**, 1933. The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds. *J Bone Joint Surg*, 15: 409-412.
32. **Rufli T, Steffen I, Nuesch R**, 2000. Sepsis as a complication of maggot therapy. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 18.

33. **Russ M, Roesch K, Fleischmann W**, 2000. Wound treatment with maggots- the Bietigheim experience. Fifth International Conference on Biotherapy, Wurzburg, Germany, June 29-July 1, p. 19.
34. **Senior BW, Graham K, Stevenson JH**, 1998. An investigation into the antibacterial properties of maggots in the healing of chronic necrotic ulcers. Third International Conference on Biotherapy, Jerusalem, Israel, May 24-27, p. 34.
35. **Sherman RA**, 1997. A new dressing design for treating pressure ulcers with maggot therapy. *Plast Reconstruct Surg*, 100: 451-456.
36. **Sherman RA**, 2003. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care*, 26(2): 446-451.
37. **Sherman RA**, 2002. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*, 10(4):208-214.
38. **Sherman RA, Hall MJ, Thomas S**, 2000. Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol*, 45: 55-81.
39. **Sherman RA, My-Tien Tran J, Sullivan R**, 1996. Maggot therapy for venous stasis ulcers. *Arch Dermatol*, 132: 254-256.
40. **Sherman RA, Pechter EA**, 1988. Maggot therapy: a review of the therapeutic application of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol*, 2: 225-230.
41. **Sherman RA, Sherman J, Gilead L, Lipo M, Mumcuoglu KY**, 2001. Maggot debridement therapy in outpatients. *Arch Phys Med Rehab*, 82: 1226-1229.
42. **Sherman RA, Shimoda KJ**, 2004. Presurgical maggot debridement of soft tissue wounds is associated with decreased rates of postoperative infection. *Clin Infect Dis*, 39(7):1067-1070.
43. **Sherman RA, Wyle F, Vulpe M**, 1996. Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. *J Spinal Cord Med*, 18: 71-74.
44. **Sherman RA, Wyle FA**, 1996. Low-cost, low-maintenance rearing of maggots in hospitals, clinics, and schools. *Amer J Trop Med Hyg*, 54: 38-41.
45. **Simmons SW**, 1938. The culture of fly larvae for use in maggot therapy. Thesis in Zoology and Entomology. Iowa State College, Ames.
46. **Simmons SW**, 1935. The bactericidal properties of excretions of the maggot of *Lucilia sericata*. *Bull Entomol Res.*, 26: 559-563.
47. **Stoddard SR, Sherman RA, Mason BA, Pelsang DJ, Sherman RM**, 1995. Maggot debridement therapy: An alternative treatment for nonhealing ulcers. *J Amer Podiatr Med Ass*, 85: 218-221.
48. **Tanyuksel M, Araz E, Dundar K, Uzun G, Gumus T, Alten B, Saylam F, Taylan-Ozkan A, Mumcuoglu KY**, 2005. Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Dermatology*, 210: 115-118.
49. **Tanyuksel M, Araz E**, 2007. Maggot Tedavisi. Özcel MA, ed. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir: Meta Basım. p. 883-889.
50. **Taylan Ozkan A, Mumcuoglu KY**, 2006. Kronik yaralı bir olguda maggot tedavisi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 64(2): 31-34.
51. **Teich S, Myers RAM**, 1986. Maggot therapy for severe skin infections. *South Med J*, 79: 1153-1155.
52. **Tekin S, Polat E, Arslan A, Öroğlu B, Gakan H, Kondakçgil G, Aktaş Ş**, 2007. Larva debridman tedavisi: Klinik uygulamada ilk sonuçlar. II. Ulusal Yara Bakımı Kongresi.29 Kasım-01 Aralık, İstanbul. p.96.
53. **Thomas S, Andrews AM, Hay NP, Bourgoise S**, 1999. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. *J Tissue Viability*, 9: 127-132.
54. **Thomas S, Jones M, Shutler S, Andrews A**, 1996. Making friends with maggots. *Nursing Times*, 92: 76-82.
55. **Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S**, 1996. Using larvae in modern wound management. *J Wound Care*, 5: 60-69.
56. **Vistnes LM, Lee R, Ksander GA**, 1981. Proteolytic activity of blowfly larvae secretions in experimental burns. *Surgery*, 90: 835-841.
57. **Wayman J, Nirogoji V, Walker A, Sowinski A, Walker MA**, 2000. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability*, 10(3): 91-4.
58. **Weil GC, Simon RJ, Swadner WR**, 1933. A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Amer J Surg*, 19: 36-48.
59. **Weil GC, Simon RJ, Swadner WR**, 1933. Larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Amer J Surgery*, 19: 36-48.
60. **Wolff H, Hannson C**, 1999. Larval therapy for a leg ulcer with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Acta Derm Venereol*, 79: 320-321.
61. **Wollina U, Liebold K, Schmidt W, Hartmann M, Fassler D**, 2002. Biosurgery supports granulation and debridement and improves oxygen supply in chronic wounds - clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol*, 41(10): 635-639.
62. **Ziffren SE, Heist HE, May SC, Womack A**, 1957. The secretion of collagenase by maggots and its implication. *Ann Surgery*, 138: 932-934.