

(OPEN ACCESS)

An overview of the role of leech in wound healing, cancer and arthritis

Moazameh Kordjazi^{*1}, Rezvan Gharehkhah Taghartapeh²

1. Corresponding Author, Associate Prof., Dept. of Seafood Processing, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran. E-mail: kordjazi.m@gmail.com
2. Ph.D. Student of Seafood Processing, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran. E-mail: gharehkhahrezvan.92@gmail.com

Article Info	ABSTRACT
Article type: Full Length Extension Paper	Background and Objectives: Since ancient times, leech therapy has been one of the best parasurgical treatments used all over the world. Leech therapy was a good treatment for blood purification, which eliminated many blood-borne diseases. It was previously thought that the benefits of leech therapy came from the amount of blood that was lost, but later studies have shown that more than the blood loss, it is the leech's saliva secretions, which contain an amazing combination of medicinal substances that are found in many medical and surgical conditions have therapeutic uses. Leech extract was discovered in the late 19th century and since then many medicinal products have been developed using leech extract for various diseases, but some of them have been abandoned. Leech extract is a valuable source of bioactive substances that can be used to treat mild and life-threatening medical disorders. According to the authors' survey in the field of leech extracting and investigating its effect as an anti-eczema and atopic dermatitis product, The purpose of this review is to discuss the development of leech extract as a therapeutic and medicinal agent regarding the pain relief properties of arthritis, anticancer properties and the role of its active proteins in the wound healing process.
Article history: Received: 04.20.2024 Revised: 05.08.2024 Accepted: 05.25.2024	
Keywords: Anti-arthritis, Anti-cancer, Leech extract, Wound healing	

Cite this article: Kordjazi, Moazameh, Gharehkhah Taghartapeh, Rezvan. 2025. An overview of the role of leech in wound healing, cancer and arthritis. *Journal of Utilization and Cultivation of Aquatics*, 14 (3), 183-194.



© The Author(s).

Doi: 10.22069/japu.2025.22371.1864

Publisher: Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources

مروری بر نقش عصاره زالو در بهبود زخم، سرطان و آرتروز

معظمه کردجزی^{۱*}، رضوان قره‌خان تقرتبه^۲

۱. نویسنده مسئول، دانشیار گروه عمل‌آوری فرآورده‌های شیلاتی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.
رایانامه: kordjazi.m@gmail.com
۲. دانشجوی دکتری عمل‌آوری فرآورده‌های شیلاتی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.
رایانامه: gharekhanrezvan.92@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله کامل علمی - ترویجی	سابقه و هدف: از زمان‌های قدیم زالو درمانی یکی از بهترین درمان‌های پاراجراحی بوده که در سراسر جهان استفاده می‌شد. زالو درمانی روشی مناسب برای تصفیه خون بود که بسیاری از بیماری‌های منتقله از خون دفع می‌شدند. پیش از این تصور می‌شد که مزایای زالو درمانی ناشی از مقدار خونی که از دست رفته، می‌باشد، اما مطالعات بعدی نشان داده است که بیش‌تر از دست دادن خون، این ترشحات بزاق زالوست که حاوی ترکیب شگفت‌انگیزی از مواد دارویی است که در بسیاری از شرایط پزشکی و جراحی کاربرد درمانی دارد. عصاره زالو در اواخر قرن نوزدهم کشف شد و از آن زمان تاکنون بسیاری از محصولات دارویی با استفاده از آن برای بیماری‌های مختلف تولید شده است، اما بعضی از آن‌ها کنار گذاشته شده‌اند. عصاره زالو منبع ارزشمندی از مواد فعال زیستی است که می‌تواند برای درمان اختلالات پزشکی خفیف و تهدیدکننده حیات مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به فعالیت نویسندگان مقاله در زمینه عصاره‌گیری از زالو و بررسی اثر آن به عنوان محصول ضد آگزما و درماتیت آتوپیک، هدف از این بررسی توسعه عصاره زالو به عنوان یک عامل درمانی و دارویی در مورد خواص تسکین درد آرتروز، خواص ضد سرطانی و نقش پروتئین‌های فعال آن در روند بهبود زخم می‌باشد.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۰۵	
واژه‌های کلیدی: ترمیم زخم، ضد آرتروز، ضد سرطان، عصاره زالو	

استناد: کردجزی، معظمه، قره‌خان تقرتبه، رضوان (۱۴۰۴). مروری بر نقش عصاره زالو در بهبود زخم، سرطان و آرتروز. نشریه بهره‌برداری و پرورش آبزیان، ۱۴ (۳)، ۱۹۴-۱۸۳.

Doi: 10.22069/japu.2025.22371.1864



© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

مقدمه

زالوها کرم‌های تقسیم‌بندی شده متعلق به شاخه آنلیدا با حدود ۷۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه در سراسر جهان هستند (۱). در سرتاسر زمین به‌جز قطب جنوب یافت می‌شوند و زیستگاه‌های آن‌ها شامل اکوسیستم‌های آب شیرین، دهانه رودخانه و دریای و هم‌چنین اکوسیستم‌های خشکی مرطوب می‌باشد (۲). حیوانات خون‌خواری که از خون تغذیه می‌کنند، با ترشح مقدار زیادی از ترکیبات بیولوژیکی، به‌ویژه داروهای ضدانعقاد در ترشح غدد بزاقی، از لخته شدن خون جلوگیری می‌کنند. در میان موجودات خونخوار، زالو نمونه مشخصی از بی‌مهرگان‌اند، که دارای مکانیسم بسیار توسعه‌یافته‌ای است که به‌وسیله آن از لخته شدن خون جلوگیری می‌کند (۳). در طی قرن‌ها، زالو توجه درمانگرانی را به خود جلب کرده است که از آن برای طیف وسیعی از بیماری‌ها استفاده می‌کردند. برای اهداف درمانی مختلف، گونه زالو دارویی اروپایی، *Hirudo medicinalis*، که به عنوان زالو شفابخش نیز شناخته می‌شود، در مقایسه با گونه آمریکایی *Hirudo decora*، توسط پزشکان ترجیح داده شد (۴). علاوه بر این، گونه‌های دیگر نیز مانند *Hirudo nipponia*، *Hirudinaria manillensis* و *Hirudo nipponia*، *Hirudo verbena* و *Haementeria depressa* به عنوان ابزار پزشکی در نظر گرفته می‌شدند (۵). اولین شواهد مستند استفاده از زالو در پزشکی به پزشکان یونانی برمی‌گردد که زالو درمانی را برای درمان بیماری‌های مختلف استفاده می‌کردند. آن‌ها معتقد بودند که اکثر بیماری‌ها را با زالو انداختن می‌توان درمان کرد، پزشکان یونانی برای درمان درد آرتریت، نقرس، فلج چشمی، بیماری حاد کبدی، بیماری‌های شکمی مرتبط با سوء هاضمه و هم‌چنین برای درمان ساتیریازیس از این جاندار استفاده می‌کردند. با ظهور طب عربی در دوره قرون

وسطی، زالو درمانی به خوبی مستند شد. پزشکان عرب از زالو برای درمان بیماری‌های پوستی، آلرژی، بیماری‌های مفصلی، پس از جراحی و برای تسکین درد استفاده می‌کردند. زالوی طبی به‌وسیله ابن‌سینا و ابن‌القف به خوبی توصیف و از زالوهای غیردارویی متمایز شده است. در اروپا، در طول قرن‌های ۱۷ و ۱۸، زالو درمانی تقریباً برای همه بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفت (۲).

برخی از پزشکان فرانسوی حتی قبل از ملاقات بیمار برای او زالو تجویز می‌کردند. پس از رسیدن به اوج محبوبیت در اوایل قرن نوزدهم، تجارت زالو تبدیل به یک تجارت پرسود شد که افراد بیش‌تری را به جمع‌آوری تعداد زیادی زالو تشویق کرد، که در نهایت باعث شد آن‌ها به گونه‌های در معرض انقراض تبدیل شوند. در نتیجه، مقامات اروپایی و آمریکایی برای اختراع روشی جدید در پرورش زالو جوایزی ارائه کردند. اما پایان قرن نوزدهم، زالو درمانی به‌تدریج مورد بدنامی قرار گرفت و تقریباً در اوایل قرن بیستم متوقف شد، زیرا زالو درمانی با الزامات جدید مقررات پزشکی مدرن و پیشرفت بزرگ در همه زمینه‌های پزشکی مطابقت نداشت (۴). در این دوران هم‌چنان خون‌ریزی توسط زالو در درمان صرع همراه با سایر درمان‌های سنتی مانند سوزاندن و حجامت، برای کاهش احتقان مغزی و خون‌رسانی به مغز، که تصور می‌شد در علت صرع دخیل هستند، رایج بود (۶). تئوری زالو درمانی با کشف داروهای ضدانعقاد در عصاره سر زالو توسط دکتر جان اچ هایکرافت در اواخر قرن نوزدهم دستخوش تغییرات قابل‌توجهی شد. کشف هایکرافت این باور سنتی را به چالش کشید که مزایای زالو درمانی منحصرأ به دلیل خون‌ریزی نیست. در عوض، او پیشنهاد کرد که سود واقعی زالو درمانی ناشی از موادی است که توسط زالو به بدن بیمار تزریق می‌شود (۲). علاقه علمی زالو در نتیجه پژوهش‌های هایکرافت که زالوها را به

جریان پزشکی بازگرداند ادامه یافت، زمانی که او برای اولین بار وجود یک عامل ضد انعقاد را در بزاق زالو تشریح کرد که آن را هیرودین نامید، بعداً توسط مارکوارت که فعالیت ضد ترومبین آن را نشان داد، جدا و شناسایی شد (۷). پس از دوره رکود زالو درمانی، از اواسط قرن بیستم با کاربردهای جدید در بسیاری از زمینه‌های پزشکی از جمله روش‌های جراحی و بازسازی، بیماری‌های عروقی، آرتریت، میگرن، دوباره احیا شد، به گونه‌ای که در سال ۲۰۰۴ اداره دارو فدرال ایالات متحده (FDA) استفاده از زالوی دارویی *H. medicinalis* را در جراحی پلاستیک به عنوان یک ابزار پزشکی تأیید کرد (۸).

زالو درمانی نیز مانند هر روش درمانی دیگری ممکن است با عوارض جانبی به همراه باشد؛ عدم انطباق بیمار، خونریزی، نیاز به انتقال خون، عفونت موضعی یا سیستمیک، واکنش‌های آلرژیک و التهاب بیش‌ترین عوارض گزارش شده از است (۹)، که روش‌های نوین استخراج عصاره زیست‌فعال از زالو این مشکلات را به همراه ندارد. کشف داروهای ضدانعقاد در عصاره زالو دری را برای عصر جدیدی از زالو درمانی باز کرد و پژوهش‌گران و پزشکان را تشویق کرد تا استفاده از عصاره زالو را به عنوان یک عامل درمانی کشف کنند. این مورد به غلبه بر برخی از محدودیت‌ها و خطرات احتمالی مرتبط با زالو درمانی زنده مانند خطر عفونت، خونریزی و واکنش‌های آلرژیک کمک کرد. در طول سال‌ها، مطالعات متعددی برای شناسایی ترکیبات فعال در عصاره زالو و تولید محصولات دارویی ایمن و مؤثر بر پایه آن انجام شده است (۱۰).

زالو درمانی سنتی نیز با عوارض جانبی نادر به همراه است مانند خارش موضعی همراه با اریتم، به‌گونه‌ای اکثر بیماران برای مدتی احساس خارش ناخوشایند، تورم خفیف و علائم التهاب در محل گزش را تجربه می‌کنند. در این میان، آزمایش‌های

زیادی برای تهیه داروی مبتنی بر عصاره زالو برای جایگزینی هیروودتراپی انجام شد که بتوان بدون در معرض قرار دادن بیمار از اثر درمانی آن استفاده کرد (۲).
عصاره بزاق زالو: با پیشرفت دانش در مورد پژوهش‌های مربوط به زالو در دهه گذشته، منجر به شناخت در تکنیک‌های مولکولی و تجزیه و تحلیل ژنتیکی ترکیبات زالو شد (۴). ترشحات غدد بزاقی زالو حاوی ترکیبات فعال بیولوژیکی هستند که عمدتاً از پروتئین‌ها و پپتیدها تشکیل شده‌اند و فعالیت‌های بیولوژیکی مهمی در درمان چندین بیماری دارند. اجزای اصلی فعال زیستی زالو عبارتند از: مهارکننده تریپتاز، بدلاستاسین (bdellin A)، هیرودین، ساراتین، لیزوزیم، دستابیلاز، هیالورونیداز، کالین، گلوتامیل ترانس پپتیداز می‌باشند (۱۱). تجزیه و تحلیل بزاق زالو بیش از ۹۰ پروتئین و پپتید با فعالیت‌های مختلف را نشان داده است. اشکال غیرفعال کینینوژن‌ها با استفاده از پروتئازهایی مانند کالیکرئین‌های بافتی به کینین‌های فعال بیولوژیکی تقسیم می‌شوند. کینین‌ها واسطه موقعیت‌های استرس‌زا مانند آسیب بافتی یا التهاب هستند (۱۲). اگلین با وزن مولکولی کم حدود ۸/۱ کیلو دالتون مگاوات یک عامل ضد التهابی برای مسدود کردن فعالیت نوتروفیل الاستاز و کاتپسین G است که توسط نوتروفیل‌های فعال ترشح می‌شوند که منجر به تخریب شدید بافت می‌گردد (۱۱). ماست سل تریپتاز با ۴/۳-۴/۸ کیلو دالتون به عنوان یک مهارکننده خاص در بزاق زالو محسوب می‌شود. تریپتاز یک پروتئیناز سرین تریپسین مانند است که در فضای خارج سلولی در نمونه‌های بافتی به وفور موجود است و به عنوان نشانه‌ای برای شروع ماست سل در نظر گرفته شده‌است. تریپتاز در خون و روده فعال باقی می‌ماند که به دلیل هیچ‌یک از مهارکننده‌های معمول نمی‌تواند سرکوب شود. مقدار تریپتاز در سرم با شرایط التهابی و پاسخ‌های آنفیلکتیک در ارتباط است (۱۱).

جدول ۱- جداسازی ترکیبات شیمیایی از گونه‌های مختلف زالو.

Table 1. Isolation of chemical compounds from different leech species.

گونه زالو Leech species	ترکیبات جدا شده Isolated compounds
<i>H. medicinalis</i>	هیرو دین (۲)، دستابیلز (۱۳)، بدلین B (۱۴)، کالین (۱۵)، بدلاستاسین (۱۶)، هیروستاتین (۱۷)، مهارکننده تریپتاز مشتق از زالو، هیالورونیداز، آگلین، آپیراز، کلاژناز، مهارکننده کربوکسی پپتیداز، کلاسترو ل استراز، استروئیدها و هیستامین (۱۸) Hirudin, Destabilase, Bdellin B-3, Calin-a, Bdeblastasin, Hirostatin, Leech-derived tryptase inhibitor, Hyaluronidase, Aglin, Apyrase, Collagenase, Carboxypeptidase inhibitor, Cholesterol esterase, Steroids and Histamine
<i>H. manillensis</i>	بوفرو دین، هیرو لین P6، هیرو لین P18، Gelin (۱۹) Bufrodine, Heroline P6, Heroline P18, Gelin
<i>H. nipponia</i>	گرانولین، گوامرین، پیگوامرین (۲۰) Leech, Guamarin, Piguamarin
<i>Theromyzon tessulatum</i>	ترومین (۲۱)، تروماسین و ترومایزین (۲۲) Tridegin, Theromacin, Theromyzin
<i>Haementeria officinalis</i>	پروتئین ضد پلاکت زالو (LAPP)، آنتی استاتین (۲۳) Leech antiplatelet protein (LAPP), Antistatin
<i>H. depressa</i>	لفاکسین (۲۴) Lefaxin
<i>Haemadipsa sylvestrus</i>	(۲۵) Haemadin
<i>Macrobdella decora</i>	دکورسین (۲۶) Decorsin

کاربردهای عصاره زالو

تسکین درد آرترروز: استئوآرتریت به عنوان شایع ترین شکل آرتریت و بیماری دژنراتیو مفصلی، بیش تر مفاصل بدن مانند زانو، دست یا لگن را درگیر می‌کند. شیوع استئوآرتریت تقریباً ۳۰-۲۰ درصد بزرگسالان در جمعیت‌های مختلف را درگیر می‌کند. عوامل خطر مرتبط با استئوآرتریت عبارت از: سن، جنس، چاقی و نژاد می‌باشد. با این حال، ممکن است تحت تأثیر شاخص‌های ژنتیکی یا اجتماعی- فرهنگی قرار گیرد (۲۷). داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی معمولاً برای تسکین درد ناشی از استئوآرتریت، باعث عوارض جانبی نامطلوبی مانند: استفراغ، حالت تهوع، یبوست، اسهال، کاهش اشتها، سردرد، سرگیجه، بثورات پوستی و خواب آلودگی می‌شوند. بنابراین، برای دستیابی به مسکن‌های ایمن، پژوهش‌گران سعی کرده‌اند از یک

محصول زیستی مانند بزاق زالو استفاده کنند. زالو درمانی به عنوان یک درمان سنتی یکی از محدود نمونه‌های استفاده از بی‌مهرگان در درمان بیماری‌های انسانی بوده است. (۲۸)، استخراج بزاق زالو برای مصرف موضعی این مشکلات را برطرف می‌کند. با توجه به این که جذب پروتئین توسط پوست کم است، ژل نانو لیپوزومی بزاق زالو به عنوان یک ایده نوآورانه برای بهبود جذب موضعی دارو بسیار کارآمد می‌باشد. ویژگی خودآرایی لیپوزوم یا وزیکول‌های لیپیدی در شرایط هیدراته و سمیت کم باعث استفاده از این ساختار در سیستم‌های دارورسانی به عنوان یک حامل امیدوارکننده است؛ لیپوزوم نقش مهمی در فرمولاسیون داروهای قوی دارد، که باعث بهبود درمان و افزایش تجمع در بافت هدف می‌شود (۲۹).

ترکیبات پروتئینی بزاق زالو التهاب مفصل را کاهش می‌دهد. علاوه بر اثر ضد التهابی، این مواد ممکن است به عنوان مسکن و بی‌حس‌کننده برای کاهش درد در مفاصل عمل کنند (۳۰). برخی از این پروتئین‌ها شامل Eglin C، هیالورونیداز، هیروستاسین و هیرودین می‌باشند. استیل کولین و مواد مشابه هیستامین به‌عنوان گشادکننده عروق عمل می‌کنند؛ اگلین دارای خاصیت ضدالتهابی با مهار فعالیت آلفاکیموتریپسین، کیماز، سوبتیلیسین، الاستاز و کاتپسین است؛ مهار کننده فاکتور Xa نقش بسیار مهمی در درمان استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید ایفا می‌کند که با تشکیل کمپلکس‌های هم مولار، فعالیت فاکتور انعقادی Xa را مهار می‌کند (۳۱). مطالعات شکوری و همکاران (۲۰۱۷) با استخراج عصاره بزاق زالو و تهیه نانولیپوزوم و فرمولاسیون ژلی از آن به دلیل جذب بیشتر بر روی بیماران آرتروز نشان داد که مکمل درمانی پس از تجویز یک‌ماهه، درد بیماران را تقریباً تا ۵۰ درصد کاهش یافت. هم‌چنین به دلیل کاهش التهاب و سفتی مفاصل، دامنه حرکتی و کیفیت زندگی بیماران افزایش پیدا کرد (۲۹).

هر دو درمان سنتی و مدرن زالو، در درمان بیماری‌های مختلف امیدوارکننده است. اثر شگفت‌انگیز آنزیم‌های بزاق زالو به‌عنوان یک مجموعه ارزشمند، مسیری امیدوارکننده برای تسکین درد در بیماران مبتلا به بیماری‌های پیشرونده مانند آرتروز می‌باشد. اثر درمانی عصاره بزاق زالو، سفتی مفاصل را کاهش می‌دهد و دامنه حرکتی را بهبود می‌بخشد که توانایی مراقبت از خود و کیفیت زندگی را ارتقا می‌دهد. تجویز عصاره بزاق زالو مقرون به صرفه است و نیازی به چندین ارجاع به مرکز بهداشتی ندارد و عوارض جانبی درمان سنتی را نیز به همراه ندارد.

می‌توان نتیجه گرفت که ژل عصاره بزاق زالو تولید شده، به نظر می‌رسد یک درمان ایمن و مؤثر برای آرتروز، بدون عوارض جانبی یا مشکل سیستمیک می‌باشد (۳۱).

ضد سرطان: سرطان عامل اصلی مرگ و میر در جهان است. در سال ۲۰۰۸، سرطان مسئول حدود ۱۳ درصد از کل مرگ و میرهای جهانی بود. انتظار می‌رفت این نرخ‌های هشداردهنده طی دو دهه آینده افزایش یابد و تا سال ۲۰۳۰ به ۱۳/۲ میلیون مرگ برسد (۳۲). گفته می‌شود که ۷۰ درصد از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان در کشورهای کم‌درآمد و متوسط رخ می‌دهد (۳۳).

مطالعات مگبمانا و همکاران (۲۰۲۰) با هدف اثرات ضدسرطانی، عصاره بزاق زالوی *Aliolimnatis michaelsoni* را روی سلول‌های سرطان سینه انسان (MCF-7) در شرایط آزمایشگاهی بررسی کردند، یافته‌های این مطالعه نشان داد که عصاره خام بزاق، اثر ژنوتوکسیک وابسته به دوز روی DNA سلول‌های سرطان سینه انسان (MCF-7) در مواجهه ۲۴ ساعته با آن دارد. این عصاره خام بزاق *A. michaelsoni* در مقایسه با سیس پلاتین، یک داروی ضدسرطان استاندارد، به طور قابل‌توجهی در برابر سلول‌های سرطان پستان انسان، در دوز $P < 0.05$ سمیت ژنتیکی بیشتری دارد. بر اساس داده‌های منتشرشده، این کار برای اولین بار اثرات سیتوتوکسیک و ژنوتوکسیک عصاره بزاق *A. michaelsoni* را روی سلول‌های سرطانی پستان انسان نشان می‌دهد (۳۴). سایر نویسندگان ظرفیت ضد متاستاتیک عصاره بزاق *Haemanteria ghilianii* و *Haemanteria officinalis* را نشان دادند و این فعالیت را به عوامل ضدانعقاد داخل عصاره‌ها نسبت دادند (۳۵ و ۳۶).

با توجه به درمان سرطان و متاستاز، بسیاری از دانشمندان کاربردهای مؤثر عصاره بزاق زالو را به‌عنوان یک عامل ضد متاستاتیک و ضد سرطان تعریف کردند. مطالعات اخیر، بررسی ترکیبات و پتانسیل درمانی عصاره بزاق زالو، پپتیدها و پروتئین‌های زیادی با خواص درمانی متعدد حاوی ضدترومبوز، ضد میکروبی و ضد متاستاتیک را شناسایی کرده‌اند (۲۹). هیرودین استخراج‌شده از *H. medicinalis* هم‌چنین نشان داده است که فعالیت مؤثر و متاستاتیکی در طیف وسیعی از سلول‌های تومور بدخیم، مانند کارسینوم ریوی، استئوسارکوم، کارسینوم پستان و لوئمی دارد (۳۷). این بررسی بر اساس برخی مطالعات انجام شد که در جهت استفاده از بزاق زالو و عصاره زالو به عنوان عوامل ضد متاستاتیک به جای استفاده از آن برای درمان مستقیم خود تومور بود. مشخص شد که عصاره غدد بزاقی *H. ghilianii* و *H. officinalis* کلونیزاسیون متاستاتیک سلول‌های تومور ریه که به‌صورت داخل وریدی به حیوانات آزمایشگاهی تزریق می‌شوند، را مهار می‌کند. زالو مکزیکی *H. officinalis* تحت مطالعات بسیاری قرار گرفت که در نهایت منجر به افشای فعالیت ضد متاستاتیک ترشح غدد بزاقی آن شدند؛ مشاهده شد که بزاق آن حاوی پروتئین ۱۷ کیلو دالتون به نام آنتی‌استاسین است که توانایی جلوگیری از کلونیزاسیون سرطان ریه را دارد. آن‌ها استدلال کردند که فعالیت ضد متاستاتیک بزاق زالو مکزیکی به دلیل وجود مهارکننده‌های تجمع پلاکتی، ضد انعقادها و آنزیم‌های ضد پروتئولیتیک است (۵). در سال ۲۰۱۰، دانشمندان برای اولین بار مشخص کردند که یک درمان ۲ ماهه با استفاده موضعی از *H. medicinalis* می‌تواند درد موضعی کمر را در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان کلیه و لیومیوسارکوم به طور کامل درمان کند (۳۸) مشخص شده است که عصاره

بزاق زالو گرمسیری *H. manillensis* فعالیت ضد تکثیری را در شرایط آزمایشگاهی علیه سلول‌های کوچک سرطان ریه نشان می‌دهد. سایر پژوهش‌گران هم‌چنین نشان دادند که *H. medicinalis* فعالیت ضد متاستاز خود را از طریق پپتید آنتی‌ترومبین، هیرودین، انجام می‌دهد (۳۵ و ۳۹).

برخی از مطالعات احتمال ارتباط بین فعالیت‌های ضد میکروبی و ضد سرطانی را نشان داده‌اند. این مجموعه شواهد ممکن است نشان دهد که عصاره بزاق زالو فعالیت ضد متاستاتیک خود را مدیون وجود اجزای ضد میکروبی باشد. جداسازی و خالص‌سازی عصاره خام برای شناسایی مواد فعال خاص مسئول این اثرات ضد سرطانی، با امکان توسعه یک عامل شیمی درمانی علیه سلول‌های سرطان انسان، مورد نیاز است (۴۰).

ترمیم زخم: واکنش التهابی، تولید مثل سلولی و تشکیل پوست به عنوان مراحل اصلی بهبود زخم شناخته می‌شود. برخی از پژوهش‌گران بر این باورند که یافتن روشی جدید که تمامی این مراحل را در بر می‌گیرد گام بزرگی در جهت بهبود زخم است. از موفقیت‌های استفاده از زالوهای دارویی مربوط به پذیرش آن توسط ایالات متحده در سال ۲۰۰۴ به‌عنوان یک وسیله پزشکی بود (۱۱).

بخش عمده‌ای از محیط زخم توسط فیبرونکتین و فیرین تشکیل می‌شود که بخش مهمی را در بهبودی ایفا می‌کنند. پیش‌بینی می‌شود که فیبرونکتین نقش ارزشمندی در درمان زخم‌های پوستی دارد. فیبرونکتین در زخم‌هایی کاهش می‌یابد که زمان زیادی برای ترمیم آن‌ها صرف شود. در حالت عادی مقدار فیبرونکتین با افزایش مقدار ۱- آنتی‌تریپسین افزایش می‌یابد، اما آنزیم‌هایی که در زخم‌های مزمن وجود دارند، نقش ۱- آنتی‌تریپسین را از بین می‌برند

و باعث کاهش فیبرونکتین توسط سرین پروتئینازهای مهارنشده می‌شوند. زالو حاوی فعالیت مهاري تريپسين بوده که می‌تواند نقش مهمی در التیام زخم داشته باشد. مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa و هیرویدین، ترومبین را مسدود و هموستاز پلازما را مهار می‌کنند (۴۱)، انتظار می‌رود اثر ضدانعقادی موجب جریان خون بهتر در ناحیه زخم در نتیجه مواد مغذی و اکسیژن در دسترس باشد که منجر به تسریع روند بهبود زخم می‌شود (۱۱).

زخم پای دیابتی یکی از مهم‌ترین زخم‌های بدن است که درمان پیچیده‌ای دارد (۴۲). درمان‌های متعددی برای زخم پای دیابتی وجود دارد که در این میان استفاده از زالو به عنوان یکی از روش‌های توصیه شده به‌شمار می‌رود، به‌طورکلی کاهش درد و التهاب به‌عنوان اولین قدم در بهبود زخم در نظر گرفته می‌شود (۴۳).

مطالعات امانی و همکاران (۲۰۲۱) با تهیه فرمولاسیون دارویی ۵ درصد از پروتئین‌های زیست فعال زالو *Hirudo orientalis* با فعالیت ضدتریپسین و ضدانعقاد و مقایسه آن با کرم فنی توئین در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند که کرم زالو و فنی‌توئین می‌تواند با تسریع فرآیند اپیتلیال‌سازی مجدد و رگ‌زایی اولیه در بین تمام گروه‌های درمانی، بازسازی زخم را تقویت کند ولی از آنجایی که در ترمیم زخم، علاوه بر اپیتلیالیزاسیون و رگ‌زایی، به دنبال کاهش درد و التهاب نیز هستیم، بزاق زالو حاوی مواد بیولوژیکی است که می‌توان به عنوان جایگزین بهتری برای محصولات مرسوم التیام زخم در نظر گرفت (۱۱).

مطالعات ژانگ و همکاران (۲۰۲۴) روی اجزای زالو که دارای اثرات ضد فیبروز ریوی بودند انجام شد و مکانیسم درمانی اجزای فعال آن را بیش‌تر مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، اجزای مختلف وزن مولکولی نمونه‌های عصاره زالو با استفاده از غشاهای نیمه تراوا با اندازه‌های منافذ مختلف تهیه گردید. اثرات درمانی گروه‌های عصاره زالو با وزن مولکولی بیش‌تر از ۱۰ کیلو دالتون (گروه بیش از ۱۰ کیلو دالتون)، بین ۳ کیلو دالتون و ۱۰ کیلو دالتون (گروه ۱۰-۳ کیلو دالتون) و کم‌تر از ۳ کیلو دالتون (گروه کم‌تر از ۳ کیلو دالتون) بر فیبروز ریوی ابتدا با روش تکثیر سلولی و سمیت سلولی، روش التیام زخم سلولی، رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس و وسترن بلا از طریق مدل سلولی فیبروبلاست القا شده با $TGF-\beta 1$ مورد بررسی قرار گرفتند. سپس مدل موش فیبروز ریوی القا شده با بلئومایسین برای بررسی فعالیت‌های دارویی گروه جزء فعال عصاره زالو در داخل بدن ساخته شد. تغییرات پاتولوژیک ریه موش با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون مشاهده گردید محتوای هیدروکسی پرولین بافت‌های ریه توسط کیت تشخیص هیدروکسی پرولین اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که گروه < 10 کیلو دالتون به طور قابل‌توجهی محتوای هیدروکسی پرولین، سطح بیان فیبرونکتین مرتبط با ماتریکس خارج سلولی و کلاژن I را در بافت‌های ریه کاهش داد در نتیجه تغییرات پاتولوژیک ساختار بافت ریه و پیشرفت فیبروز ریوی را به تاخیر انداخت (۴۴). البته طبق جدول ۲ در بعضی شرایط استفاده از زالو درمانی پزشکی توصیه نمی‌شود (۴۵).

جدول ۲- شرایط عدم استفاده از زالو درمانی.

Table 2. Conditions not to use leech therapy.

پارامترهای هماتولوژیک Hematological parameters	بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد انعقاد خون هستند. بیماران مبتلا به مشکلات خونریزی‌دهنده، به‌ویژه بیماران مبتلا به هموفیلی. بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید ($Hb < 10$) بیماران با کانون خونریزی فعال. Patients who are being treated with anticoagulant drugs. Patients with bleeding problems, especially patients. with hemophilia. Patients with severe anemia. Patients with active bleeding focus.
بیماری‌ها Diseases	بیماران مبتلا به بیماری مزمن پیشرفته: تأخیر در بهبود زخم، دیابت، نارسایی شریانی، مرحله حاد بیماری روانی. Patients with active tuberculosis or hypotension. Patients with advanced chronic disease: delayed wound healing, diabetes, arterial insufficiency, acute phase of mental illness.
زنان باردار یا شیرده Pregnant or breastfeeding women	از آنجایی که داده‌های کافی در مورد استفاده از زالوهای پزشکی در زنان باردار یا شیرده وجود ندارد، نباید برای این افراد استفاده شود. Since there is not enough data on the use of medical leeches in pregnant or breastfeeding women, they should not be used for these individuals.
پارامترهای ایمنولوژیکی Immunological parameters	بیماران مبتلا به نقص ایمنی اکتسابی. بیمارانی که تحت درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند. Patients with acquired immunodeficiency. Patients undergoing immunosuppressive therapy.
سایر Other	بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار خواهند گرفت. برای کودکان زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌شود. Patients who will undergo surgery. Not recommended for children under 18 years of age.



شکل ۱- نمونه‌ای از کارهای انجام شده و در حال انجام توسط نویسندگان مقاله: نانولیپوزوم بزاق زالو، عصاره پروتئینی زالو، تهیه فرمولاسیون موضعی ضد اگزما.

Figure 1. An example of the works done and being done by the authors of the article: leech saliva nanoliposome, leech protein extract, preparation of anti-eczema topical formulation.

نتیجه‌گیری

عصاره زالو به دلیل ترکیب منحصر به فرد خود برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مؤثر است. روش استخراج آن پیشرفت زیادی داشته است، می‌توان از عصاره کل بدن از طریق استخراج سر و غدد بزاقی زالو تا استخراج بزاق بدون کشتن استفاده کرد. هم‌چنین تهیه فرمولاسیون نانولیپوزوم از عصاره زالو موجب جذب سریع و هدفمند ترکیبات پروتئینی موجود در عصاره زالو می‌گردد که در چند دهه گذشته در این زمینه تحولات چشم‌گیری صورت گرفته و نظر پژوهش‌گران را به خود جلب کرده است. هم‌چنین موفقیت داروسازی‌های مبتنی بر عصاره زالو و توسعه تکنیک‌های جدید استخراج، فیلتراسیون و فرمولاسیون در کنار مزایای اثبات شده زالو درمانی، اعتماد جامعه علمی را نسبت به امکان دستیابی به محصولی مبتنی بر

عصاره زالو منطبق با سلامت مدرن افزایش می‌دهد. غیر از داروهایی که در چین به بازار عرضه می‌شوند، هنوز هیچ داروی مبتنی بر عصاره زالو مورد تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا وجود ندارد، فقط داده‌های منتشر شده نشان می‌دهد محصولات مبتنی بر زالو با اثرات دارویی افزایش یافته و حاشیه ایمنی گسترده در مقایسه با داروهای شیمیایی ایجاد کرده است.

عصاره بزاق زالو به دلیل ترکیبات فراوانی که در آن وجود دارد و فعالیت‌های زیستی متنوع، می‌تواند یک درمان انتخابی برای بیماری‌های پیچیده باشد. با این حال، پژوهش‌های بیشتر برای روشن شدن ترکیب شیمیایی کامل و مکانیسم اثر هر ترکیبی که در عصاره بزاق زالو وجود دارد، مورد نیاز است (۲).

منابع

1. Zewayee, F. A., & Ali, L. A. (2024). The first record of *Dina prokletijaca* (Hirudinida: Erpobdellidae) from Bekhal stream, Erbil, Iraq. *Journal of Wildlife and Biodiversity*, 8(1), 54-64.
2. Alaama, M., Kucuk, O., Bilir, B., Merzouk, A., Ghawi, A. M., Yerer, M. B., & Helaluddin, A. B. M. (2024). Development of Leech extract as a therapeutic agent: A chronological review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 10, 100355.
3. Koh, C. Y., & Kini, R. M. (2008). Anticoagulants from hematophagous animals. *Exp. Rev. Hematol.* 1, 135- 9.
4. Whitaker, I. S., Izadi, D., Oliver, D. W., Monteath, G., & Butler, P. E. (2004). *Hirudo medicinalis* and the plastic surgeon. *British journal of plastic surgery*, 57(4), 348-353.
5. Abdualkader, A. M., Ghawi, A. M., Alaama, M., Awang, M., & Merzouk, A. (2013). Leech therapeutic applications. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 75(2), 127.
6. Sun, H. (2007). From leeching to anaphrodisiacs: Treatments of epilepsy in the nineteenth century. *University of Toronto Medical Journal*, 84(2), 107-110.
7. Markwardt, F. (1970). [69] Hirudin as an inhibitor of thrombin. In *Methods in enzymology* (Vol. 19, pp. 924-932). Academic Press.
8. Rados, C. (2004). Beyond bloodletting: FDA gives leeches a medical makeover. *FDA consumer*, 38(5), 9-9.
9. Pourrahimi, M., Abdi, M., & Ghods, R. (2020). Complications of leech therapy. *Avicenna Journal of phytomedicine*, 10(3), 222.
10. Alaama, M., AlNajjar, M., Abdualkader, A., Mohammad, A., & Merzouk, A. (2011). Isolation and analytical characterization of local Malaysian leech saliva. *IIUM Engineering Journal*, 12(4), 51-59.
11. Amani, L., Motamed, N., Ardakani, M. M., Shasaltaneh, M. D., Malek, M., Shamsa, F., & Amin, M. (2021). Semi-solid product of medicinal leech enhances wound healing in rats. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 16(4), e113910. <https://doi.org/10.5812/jjnpp.113910>.

12. Hildebrandt, J. P., & Lemke, S. (2011). Small bite, large impact-saliva and salivary molecules in the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Naturwissenschaften*, 98(12), 995-1008.
13. Baskova, I. P., & Nikonov, G. I. (1985). Destabilase: An enzyme of medicinal leech salivary gland secretion hydrolyzes the isopeptide bonds in stabilized fibrin. *Biokhimiia (Moscow, Russia)*, 50(3), 424-431.
14. Fink, E., Rehm, H., Gippner, C., Bode, W., Eulitz, M., Machleidt, W., & Fritz, H. (1986). The primary structure of bdellin B-3 from the leech *Hirudo medicinalis*. Bdellin B-3 is a compact proteinase inhibitor of a "non-classical" Kazal type, It is present in the leech in a high molecular mass form. *Biological Chemistry Hoppe Seyler*, 367(12), 1235-1242.
15. Munro, R., Jones, C. P., & Sawyer, R. T. (1991). Calin—a platelet adhesion inhibitor from the saliva of the medicinal leech. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2(1), 179-184.
16. Moser, M., Auerswald, E., Mentele, R., Eckerskorn, C., Fritz, H., & Fink, E. (1998). Bdellastasin, a serine protease inhibitor of the antistasin family from the medical leech (*Hirudo medicinalis*) primary structure, expression in yeast, and characterisation of native and recombinant inhibitor. *European journal of biochemistry*, 253(1), 212-220.
17. Claude, A. (1937). Spreading properties of leech extracts and the formation of lymph. *The Journal of experimental medicine*, 66(3), 353.
18. Baskova, I. P., Ferner, Z., Balkina, A. S., Kozin, S. A., Kharitonova, O. V., Zavalova, L. L., & Zgoda, V. G. (2008). Steroids, histamine, and serotonin in the medicinal leech salivary gland secretion. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2, 215-225.
19. Scacheri, E., Nitti, G., Valsasina, B., Orsini, G., Visco, C., Ferrera, M., & Sarmientos, P. (1993). Novel hirudin variants from the leech *Hirudinaria manillensis*: amino acid sequence, cDNA cloning and genomic organization. *European journal of biochemistry*, 214(1), 295-304.
20. Chopin, V., Salz, M., Baert, J. L., Vandenbulcke, F., Sautiere, P. E., Kerckaert, J. P., & Malecha, J. (2000). Therostasin, a novel clotting factor Xa inhibitor from the rhynchobdellid leech, *Theromyzon tessulatum*. *Journal of Biological Chemistry*, 275(42), 32701-32707.
21. Finney, S., Seale, L., Sawyer, R. T., & Wallis, R. B. (1997). Tridegin, a new peptidic inhibitor of factor XIIIa, from the blood-sucking leech *Haementeria ghilianii*. *Biochemical Journal*, 324(3), 797-805.
22. Tasiemski, A., Vandenbulcke, F., Mitta, G., Lemoine, J., Lefebvre, C., Sautiere, P. E., & Salz, M. (2004). Molecular characterization of two novel antibacterial peptides inducible upon bacterial challenge in an annelid, the leech *Theromyzon tessulatum*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 30973-30982.
23. Connolly, T. M., Jacobs, J. W., & Condra, C. (1992). An inhibitor of collagen-stimulated platelet activation from the salivary glands of the *Haementeria officinalis* leech. I. Identification, isolation, and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 267(10), 6893-6898.
24. Faria, F., Kelen, E. M. A., Sampaio, C. A., Bon, C., Duval, N., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (1999). A new factor Xa inhibitor (lefaxin) from the *Haementeria depressa* leech. *Thrombosis and haemostasis*, 82(11), 1469-1473.
25. Tuszynski, G. P., Gasic, T. B., & Gasic, G. J. (1987). Isolation and characterization of antistasin. An inhibitor of metastasis and coagulation. *Journal of Biological Chemistry*, 262(20), 9718-9723.
26. Seymour, J. L., Henzel, W. J., Nevins, B. E. T. A. L., Stults, J. T., & Lazarus, R. A. (1990). Decorsin. A potent glycoprotein IIb-IIIa antagonist and platelet aggregation inhibitor from the leech

- Macrobodella decora. *Journal of Biological Chemistry*, 265(17), 10143-10147.
27. Hunter, D. J., & Eyles, J. (Eds.). (2022). *Osteoarthritis Health Professional Training Manual*. Academic Press.
28. Kumar, V. D., Kumar, C. P., Kumar, S. A., & Singh, O. P. (2012). A critical review on historical aspects of Jalaukavacharan (Hirudotherapy). *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(1), 47-49.
29. Shakouri, A., & Wollina, U. (2021). Time to change theory; medical leech from a molecular medicine perspective leech salivary proteins playing a potential role in medicine. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 11(2), 261-266.
30. Houschyar, K. S., Momeni, A., Maan, Z. N., Pyles, M. N., Jew, O. S., Strathe, M., & Michalsen, A. (2015). Medical leech therapy in plastic reconstructive surgery. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 165(19-20), 419-425.
31. Zaidi, S. M., Jameel, S. S., Zaman, F., Jilani, S., Sultana, A., & Khan, S. A. (2011). A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Altern med rev*, 16(1), 59-65.
32. Brankamp, R. G., Manley, G. G., Biankenschap, D. T., Bowlin, T. L., & Cardin, A. D. (1991). Studies on the anticoagulant, antimetastatic and heparin-binding properties of ghilanten-related inhibitors. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2(1), 161-166.
33. Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., & Ward, E. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(4), 220-241.
34. Mgbemena, C. C., Omalu, I. C., Olayemi, I. K., Egwim, E. C., Ossai, P., & Eke, S. S. (2020). Anticancer effect of saliva extract of the Nigerian leech (*Aliolimnatis michaelsoni*). *NSUK Journal of Science & Technology*, 7(1), 71-75.
35. Merzouk, A., Ghawi, A. M., Abdulkader, A., Abdullahi, A. D., & Alaama, M. (2012). Anticancer effects of medical Malaysian leech saliva extract (LSE). *Pharm Anal Acta S*, 15, 2-6.
36. Gasic, G. J., Viner, E. D., Budzynski, A. Z., & Gasic, G. P. (1983). Inhibition of lung tumor colonization by leech salivary gland extracts from *Haementeria ghilianii*. *Cancer research*, 43(4), 1633-1636.
37. Nair, V., Das, K. P., & Saha, N. (2017). Hirudotherapy: Will the glorious past return? *Journal of Medicine and Health Research*, 2(3), 97-105.
38. Kalender, M. E., Comez, G., Sevinc, A., Dirier, A., & Camci, C. (2010). Leech therapy for symptomatic relief of cancer pain. *Pain medicine*, 11(3), 443-445.
39. Li, F. G., Shi, X. Y., Yang, L., Lu, X., Qi, Y., Li, P., & Gao, W. (2024). Quantitative proteomics based bioactive proteins discovery and quality control of medicinal leeches. *Journal of Ethnopharmacology*, 319, 117117.
40. Nobili, S., Lippi, D., Witort, E., Donnini, M., Bausi, L., Mini, E., & Capaccioli, S. (2009). Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacological research*, 59(6), 365-378.
41. Nie, M. (2024). The role of inflammatory cells in sarcoidosis and asthma. 98 p.
42. Oliver, T. I., & Mutluoglu, M. (2019). Diabetic foot ulcer. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC*.
43. Duque, A. P. D. N., Pinto, N. D. C. C., Mendes, R. D. F., da Silva, J. M., Aragão, D. M. D. O., Castañon, M. C. M. N., & Scio, E. (2016). In vivo wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(1), 128-138.
44. Zhang, Y., Lu, Y. B., Zhu, W. J., Gong, X. X., Qian, R., Lu, Y. J., & Cheng, F. F. (2024). Leech extract alleviates idiopathic pulmonary fibrosis by TGF- β 1/Smad3 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117737.
45. Ünal, K., Erol, M.E., Ayhan, H. (2023). Literature review on the effectiveness of medicinal leech therapy in the wound healing. *Ankara Medical Journal*, 1, 151-164.