مروری بر ویژگی‌های بوم‌شناختی، پیشینه تاریخی و کاربردهای بالینی زالوهای طبی (*Hirudo* spp.)

علیرضا رادخواه*، سهیل ایگدری، هادی پورباقر و علی معزی

ایران، کرج، دانشگاه تهران، دانشکده منابع طبیعی، گروه شیلات

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۴

چکیده

زالودرمانی (هیرودوتراپی) یکی از کهن‌ترین روش‌های طب سنتی است که در دهه‌های اخیر با کشف ترکیبات زیست‌فعال در بزاق زالو و تأیید کاربردهای بالینی آن توسط سازمان‌های معتبر مانند سازمان غذا و دارو (FDA)، جایگاه خود را در پزشکی مُدرن بازیافته است. این مطالعه مروری با هدف بررسی جامع ویژگی‌های بوم‌شناختی، زیست‌شناسی، پیشینه تاریخی، مبنای علمی اثرات درمانی و کاربردهای بالینی زالوهای طبی (به ویژه گونه‌های جنس *Hirudo*) انجام شده است. زالوها با پراکندگی وسیع در زیستگاه‌های آبی سراسر جهان، دارای انعطاف‌پذیری فیزیولوژیکی بالایی هستند که به آن‌ها امکان بقا در شرایط محیطی متغیر را می‌دهد. از مهم‌ترین گونه‌های طبی می‌توان به زالوی اروپایی (*H. medicinalis*)، شرقی (*H. orientalis*) و مجارستانی (*H. verbana*) اشاره کرد. بزاق این جانوران منبع غنی از مولکول‌های زیست‌فعال از جمله هیرودین (به‌عنوان قوی‌ترین ضد انعقاد طبیعی)، آپیراز (مهارکننده تجمع پلاکتی)، هیالورونیداز (افزاینده نفوذپذیری بافتی) و ترکیبات ضدالتهابی (بدلین و اگلین) است. امروزه، کاربردهای بالینی زالودرمانی شامل نجات فلپ‌های جراحی دچار احتقان وریدی، کاهش درد و بهبود عملکرد در استئوآرتریت زانو و به‌صورت محدودتر در درمان میگرن، بیماری‌های التهابی پوست و زخم‌های دیابتی است. موفقیت این روش مستلزم رعایت پروتکل‌های استاندارد بالینی، به‌کارگیری آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری از عفونت با باکتری‌های همزیست و آگاهی از موارد منع مصرف است. چشم‌انداز آینده زالودرمانی در گرو شناسایی دقیق‌تر مولکول‌های مؤثر، توسعه داروهای نوین با منشأ طبیعی و انجام آزمایش‌های بالینی گسترده‌تر برای استانداردسازی پروتکل‌های درمانی است.

واژگان کلیدی: زالوهای طبی، *Hirudo medicinalis*، زیست‌شناسی زالو، آنزیم‌های بزاق، هیرودین

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: alirezaradkhah@ut.ac.ir

مقدمه

زالودرمانی به عنوان یکی از روش‌های درمانی مکمل، در دهه‌های اخیر توجه روزافزونی را در محافل علمی و پزشکی جهان به خود جلب کرده است. این روش که مبتنی بر کاربرد موجودات زنده در فرآیند درمان است، نمونه‌ای از تعامل پیچیده میان زیست‌شناسی و پزشکی را به نمایش می‌گذارد (Ghods *et al*., 2019). اگرچه استفاده از این روش سابقه‌ای طولانی در فرهنگ‌های گوناگون دارد، اما آنچه امروز تحت عنوان هیرودوتراپی (Hydrotherapy) مدرن شناخته می‌شود، مبتنی بر یافته‌های علمی و تحقیقات نظام‌مند است. اوج استفاده از زالودرمانی در اروپا به قرن هفدهم تا نوزدهم میلادی بازمی‌گردد، به‌گونه‌ای که از آن به‌عنوان "درمانی برای همه بیماری‌ها" یاد می‌شد (Whitaker *et al*., 2004). در این دوره، زالو برای درمان بیماری‌های کبدی و کلیوی، سل، صرع، نقرس و حتی اختلالات روانی تجویز می‌گردید. شدت این تقاضا به حدی بود که جمعیت زالوها در بسیاری از زیستگاه‌های طبیعی اروپا به شدت کاهش یافت و کشورهایی مانند فرانسه مجبور به واردات گسترده زالو از سایر نقاط جهان شدند؛ اما با ظهور مفاهیم مدرن پاتولوژی و میکروبیولوژی در اواخر قرن نوزدهم، نظریه اخلاط چهارگانه به تدریج اعتبار خود را از دست داد و با آن، عمل خون‌گیری و زالودرمانی نیز به بوته فراموشی سپرده شد (Abdualkader *et al*., 2013). با این حال، احیای مجدد این روش در دهه‌های اخیر مرهون شناسایی مجموعه‌ای از مولکول‌های زیستی با خواص منحصربه‌فرد در بزاق زالوها بود. همزمان، موفقیت‌های چشمگیر در استفاده از زالوهای طبی

در حوزه‌های مختلف علوم پزشکی به‌ویژه جراحی پلاستیک، زمینه‌ساز ورود دوباره این جانور به عرصه پزشکی مدرن شد.

پیشرفت‌های صورت‌گرفته در حوزه زالودرمانی در زمینه‌های مختلف علوم زیستی و پزشکی، امکان درک دقیق‌تری از مکانیسم‌های اثرگذار این روش درمانی را فراهم آورده و زمینه‌ساز کاربردهای بالینی مستند و قابل اتکایی شده است (Whitaker et al., 2004; Abdualkader *et al.*, 2013). امروزه مراکز علمی معتبر متعددی در سراسر جهان به تحقیق و توسعه در این حوزه اشتغال دارند و یافته‌های جدیدی به طور مستمر در مجلات علمی معتبر منتشر می‌گردد. موفقیت هر روش درمانی مستلزم شناخت جامع و چندجانبه از ابعاد گوناگون آن است. در مورد زالودرمانی، این شناخت باید شامل آگاهی از ویژگی‌های زیستی موجود مورد استفاده، شرایط محیطی مناسب برای زیست و تکثیر آن، مبانی علمی اثرات درمانی و روش‌های استاندارد مرتبط با کاربرد بالینی آن باشد (Mory *et al.*, 2000; Sig *et al.*, 2017). نبود چنین نگرش جامعی می‌تواند به برداشت‌های ناقص و کاربردهای ناصحیح منجر شود که هم برای بیماران خطرآفرین است و هم اعتبار علمی این روش را خدشه‌دار می‌سازد. از این‌رو، تدوین منابعی که بتوانند تصویری یکپارچه و منسجم از تمامی این ابعاد ارائه دهند، ضرورتی انکارناپذیر در مسیر توسعه و ترویج کاربردهای علمی این روش درمانی محسوب می‌شود.

با توجه به مطالب فوق الذکر، مطالعه مروری پیش‌رو در جهت ارائه تصویری یکپارچه از دانش نوین مرتبط با زالودرمانی به‌اجرا درآمده است. در این تحقیق، ابتدا ویژگی‌های مرتبط با زیست‌شناسی این موجودات و شرایط محیطی مؤثر بر زندگی آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ادامه، مبانی علمی اثرات درمانی و ترکیبات مؤثر موجود در بزاق تشریح می‌گردد و سپس کاربردهای بالینی اثبات‌شده معرفی می‌شود. امید است که تحقیق حاضر بتواند راهنمای مؤثری برای پژوهشگران، دانشجویان و بالینگرانی باشد که قصد ورود به حوزه زالودرمانی را دارند و یا درصدد گسترش دانش خود در این زمینه می‌باشند.

طبقه‌بندی و خصوصیات ریخت‌شناسی زالو

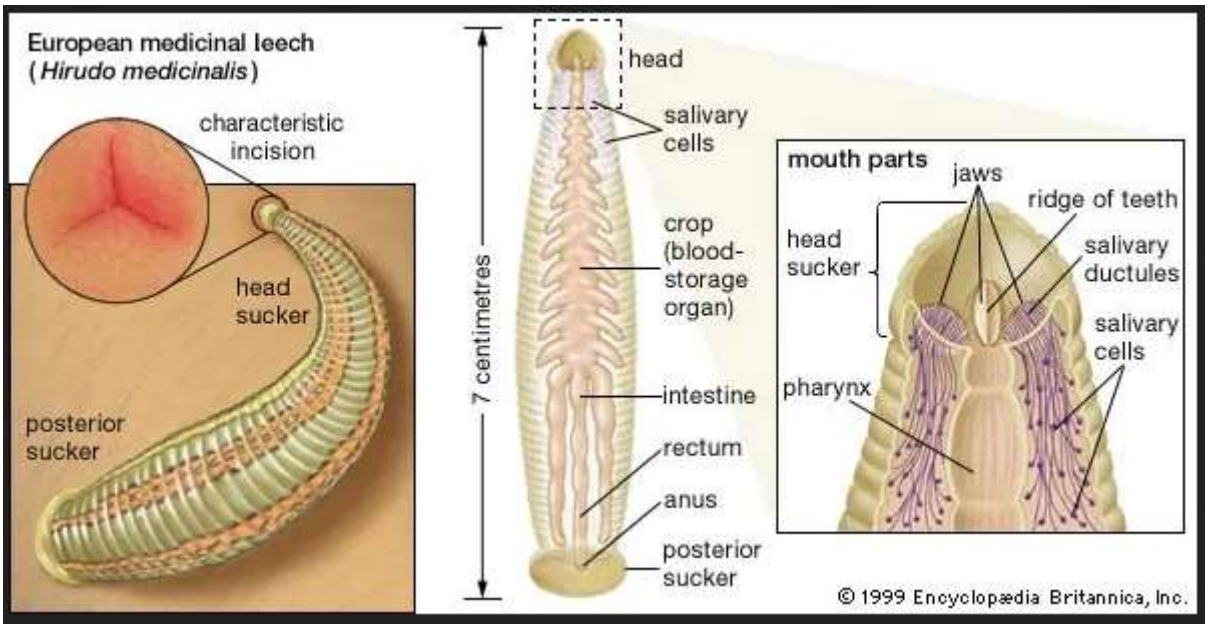
این گروه از جانوران به شاخه کرم‌های حلقوی (Annelida) و رده پُرتاران (Polychaeta) تعلق دارند (Elliott and Kutschera, 2011). به‌طور کلی، در مطالعات اولیه، زالوها به ۴ زیررده، ۳ راسته، ۱۰ خانواده، ۱۶ زیرخانواده، ۱۳۱ جنس و بیش از ۶۹۶ گونه طبقه‌بندی شدند، این در حالی است که اخیراً تاکسونومیست‌ها بیش از ۱۰۰۰ گونه زالو را شناسایی کرده‌اند (Bolotov and Pešić, 2025). اندازه زالو در خانواده‌های مختلف، متفاوت است و می‌تواند به طول ۲۰ سانتی‌متر برسد. با این حال، برخی از گونه‌های غول‌پیکر و بزرگ طولی نزدیک به ۵۰ سانتی‌متر دارند (Sawyer, 1990; Steven, 2015).

بدن زالو از قسمت‌های مختلفی تشکیل شده است. بدن زالو از تعداد زیادی قطعه یا بند تشکیل‌شده است که از بیرون نیز قابل‌مشاهده هستند. در دو انتهای بدن، دو مکنده وجود دارد: یک مکنده کوچک‌تر در قسمت جلو که دهان در مرکز آن قرار دارد و اغلب دارای آرواره‌های کوچک برای ایجاد برش است، و یک مکنده بزرگ‌تر و قوی در انتهای عقب که برای اتصال محکم به سطوح و حرکت به‌کار می‌رود (Phillips *et al.*, 2020). سطح بدن به‌طور کلی صاف و لغزنده است و فاقد زوائد جانبی مانند مو یا زایده می‌باشد. در قسمت پیشین بدن، نقاط ریز حساس به‌نور به‌عنوان چشم دیده می‌شوند و نزدیک به همین ناحیه، غدد جنسی و منفذ تناسلی قرار دارد (Kampowski *et al.*, 2016). بخش عمده‌ای از فضای داخلی بدن را کیسه‌های گوارشی منشعب و وسیعی پر کرده است که برای ذخیره خون مکیده‌شده پس از یک وعده غذایی طولانی‌مدت تکامل یافته‌اند. همچنین دستگاه عصبی آنها شامل یک عقده عصبی در سر و یک زنجیره عصبی در امتداد شکم است (Phillips *et al.*, 2020).

ساختارهای حسی در بدن زالو به‌طور گسترده‌ای پراکنده شده‌اند و وظیفه دریافت محرک‌های مختلف از محیط را بر عهده دارند. در ناحیه سر، معمولاً یک تا پنج جفت چشم فنجانی‌شکل وجود دارد که اگرچه تصویر واضحی ارائه نمی‌دهند، اما قادر به تشخیص شدت نور و حرکت سایه‌ها هستند (Lockery and Kristan, 1990). علاوه بر چشم‌ها، گیرنده‌های شیمیایی بسیار حساسی در سطح سر و به‌ویژه در ناحیه لب بالایی (پروستومیوم) قرار گرفته‌اند که حس بویایی و چشایی را برای تشخیص طعمه و مواد شیمیایی موجود در آب ممکن می‌سازند. گیرنده‌های حرارتی نیز در

همین ناحیه به زالو در یافتن موجودات خون‌گرم کمک می‌کنند (Peterson, 1984). در تمام سطح بدن، از جمله روی حلقه‌ها و حتی بادکش انتهایی، اندام‌های لمسی و پاپیلاهای حسی پراکنده شده‌اند که به محرک‌هایی مانند تماس فیزیکی، لرزش و حرکت آب پاسخ می‌دهند (Phillips *et al*., 2020). افزون بر این، سلول‌های ساده حساس به نور در سراسر سطح بدن وجود دارند که امکان تشخیص تغییرات نوری را از همه جهات فراهم می‌کنند. این مجموعه از گیرنده‌ها که با سیستم عصبی هماهنگ هستند، به زالو اجازه می‌دهند تا نسبت به تغییرات نور، دما، بو، لرزش و حرکت محیط پیرامون خود واکنش نشان دهد (Mann and Kerkut, 2013).

ساختارهای حسی مانند چشم، لکه‌های چشمی، پاپیلا و الگوهای رنگی به‌منظور شناسایی جنس و گونه در زالوها استفاده می‌شوند. به‌طور معمول، زالو دارای مکنده‌های قدامی و خلفی است. برخی از زالوهای متعلق به راسته Rhynchobdellida دارای مکنده قدامی بزرگ با دهان کوچک بدون آرواره و خرطوم عضلانی هستند. سایر زالوها از راسته Arhynchobdellida دارای یک مکنده قدامی ساده با دهانی پهن هستند. مکنده‌ها برای حرکت و برای اتصال به سطح میزبان بسیار ضروری هستند (Yule and Yong, 2004). زالوها از طریق پوست تنفس می‌کنند و هرمافرودیت محسوب می‌شوند، اما همیشه برای لقاح به زالو دیگری نیاز دارند (Abdualkader *et al*., 2013). در شکل ۱، نمای کلی از مشخصات خارجی و همچنین، ساختار و سیستم‌های داخلی یکی از مهم‌ترین زالوهای طبی تحت عنوان زالوی طبی اروپایی (*Hirudo medicinalis* L. 1758) ارائه شده است. این زالوی طبی اولین بار توسط کارل لینه (Carl Linnaeus) در سال ۱۷۵۸ پس از میلاد نام‌گذاری شد.



شکل ۱- نمایی از تشریح ساختار داخلی و خارجی زالوی طبی اروپایی (*Hirudo medicinalis*) (Britannica, 2023).

اطلاعات بوم‌شناسی

تأثیر دما بر فعالیت زیستی زالوهای طبی

دما به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل محیطی، نقشی تعیین‌کننده در تمام جنبه‌های زندگی زالوهای طبی از جمله فعالیت، تغذیه، رشد و تولیدمثل ایفا می‌کند .بررسی‌های میدانی روی جمعیت‌های زالوی طبی اروپایی (*H. medicinalis*) نشان داده است که دمای آب، عامل غالب و اولیه مؤثر بر فعالیت شنا در این جانوران محسوب می‌شود. بر اساس این مطالعات، دمای آستانه برای آغاز فعالیت، ۷ درجه سانتی‌گراد (با دامنه ۵ تا ۹ درجه) تعیین شده است؛ به این معنا که در دماهای پایین‌تر از این حد، زالوها عملاً غیرفعال هستند. رابطه بین دما و تعداد زالوهای فعال در

آب به‌صورت یک منحنی غیرخطی توصیف می‌شود که نشان می‌دهد با افزایش دما، درصد بیشتری از جمعیت زالوهای طبی وارد فعالیت می‌شوند. برای مثال، دمای مورد نیاز برای فعال شدن ٪۱۰، ٪۵۰ و ٪۹۰ از جمعیت زالوها به ترتیب ۱۱/۹، ۱۹/۰ و ۲۲/۷ درجه سانتی‌گراد برآورد شده است (Mumcuoglu, 2014). این نیاز به دمای نسبتاً بالا برای فعالیت، یکی از دلایل اصلی کاهش جمعیت زالوی طبی اروپایی در برخی زیستگاه‌ها می‌باشد، زیرا عمیق‌تر کردن این آبگیرها برای پرورش ماهی قزل‌آلا، دمای آب را کاهش داده و شرایط را برای زالوها نامساعد کرده است (Abdualkader *et al*., 2013; Phillips *et al*., 2020). رفتار تنظیم دمایی نیز در زالوها مشاهده می‌شود؛ به‌طوری که زالوهای گرسنه دمای پایین‌تری را ترجیح می‌دهند (حدود ۱۲/۵ درجه سانتی‌گراد) تا با کاهش نرخ سوخت‌وساز، ذخایر انرژی خود را حفظ کرده و دوره‌های طولانی‌تری را بدون غذا سپری کنند. این انتخاب دما، زمان تخلیه ذخایر انرژی را تا دو برابر افزایش می‌دهد. در مقابل، زالوهایی که به‌تازگی تغذیه کرده‌اند، دمای بالاتری را ترجیح می‌دهند که به هضم سریع‌تر غذا کمک می‌کند (Hitchcock et al., 2017). اثر دما بر عملکرد حرکتی نیز قابل توجه است؛ کاهش دما از ۲۱ به ۱۲/۵ درجه، سرعت شنا و کارایی حرکتی را به‌شدت کاهش می‌دهد که بخشی از آن به تغییر ویسکوزیته آب و بخشی به کاهش مستقیم نرخ متابولیسم و عملکرد عضلات مربوط می‌شود (Phillips *et al*., 2020).

رفتار تغذیه‌ای و طعمه زالوهای طبی

زالوهای طبی انگل‌های خون‌خواری هستند که استراتژی تغذیه پیچیده و هدفمندی دارند .زالوهای گرسنه معمولاً در حالت سکون در نزدیکی سطح آب قرار می‌گیرند و با محرک‌های مکانیکی (مانند امواج ایجاد شده توسط طعمه) یا نوری، هوشیار شده و به سمت منبع محرک حرکت می‌کنند (Sig et al., 2017). آن‌ها می‌توانند با دقت در جهت امواج شنا کرده و همچنین به محرک‌های بینایی مانند نوارهای نور متحرک، پاسخ جهت‌گیری نشان دهند. شنا زمانی متوقف می‌شود که زالو به سطحی برخورد کند؛ سپس با حرکت خزنده، آن را کاوش کرده و با یافتن ناحیه‌ای گرم (با دمای ترجیحی ۳۷–۴۰ درجه سانتی‌گراد، مشابه دمای بدن میزبان)، اقدام به گزش می‌کند. برخلاف تصور عمومی که زالوها را منحصراً تغذیه‌کننده از پستانداران می‌داند، رژیم غذایی آن‌ها متنوع‌تر است و شامل دوزیستان، ماهی‌ها، پرندگان و پستانداران می‌شود (Friesen and Kristan, 2007). در برخی زیستگاه‌ها مانند مرداب‌ها، پرندگان آبزی و دوزیستان میزبانان اصلی هستند. دوزیستان به‌ویژه در فصل بهار که فصل تولیدمثل آن‌هاست، طعمه‌های مهمی محسوب می‌شوند و گاهی زالوها آن‌قدر خون از بدن این جانوران می‌مکند که موجب مرگ آن‌ها می‌شوند. نوزادان زالو عمدتاً از لارو دوزیستان (قورباغه‌ها) تغذیه می‌کنند (Schalk *et al*., 2001). یک وعده غذایی برای زالوی بالغ بسیار حجیم است؛ آن‌ها به‌طور متوسط ۸/۹ برابر وزن اولیه خود خون می‌مکند که برای یک زالوی بزرگ می‌تواند بین ۵ تا ۱۵ میلی‌لیتر باشد (Sket and Trontelj, 2008). پس از این تغذیه سنگین، زالوها با خزیدن به سمت آب‌های عمیق‌تر رفته و از سطوح گرم دوری می‌کنند. فرایند هضم این وعده غذایی بسیار کند است و به همین دلیل زالوها می‌توانند تا یک سال یا بیشتر بدون نیاز به تغذیه مجدد زنده بمانند (Nelson and Graf, 2012).

شکارچیان طبیعی و تهدیدات زیستی زالوهای طبی

اگرچه زالوهای طبی به دلیل اندازه نسبتاً بزرگ (تا ۲۰ سانتی‌متر) و مکانیسم‌های دفاعی خود، شکارچیان اختصاصی چندانی ندارند، اما در طول چرخه زندگی خود با تهدیدات متنوعی از سوی سایر جانداران و عوامل انسانی روبرو هستند. تخم‌ها و نوزادان زالوها که در پیله‌های ساحلی نزدیک آب قرار دارند، می‌توانند طعمه حشرات شکارگر، سخت‌پوستان کوچک و احتمالاً برخی پرندگان شوند (Baskova and Zavalova, 2001). در محیط آبی، ماهی‌های بزرگ‌تر از جمله شکارچیان بالقوه زالوهای جوان محسوب می‌شوند. با این حال، مهم‌ترین تهدید برای جمعیت زالوهای طبی، ناشی از فعالیت‌های انسانی و تغییرات زیستگاهی است (Bashir *et al*., 2020). معرفی و گسترش گونه‌های گیاهی مهاجم و غیربومی مانند سرخس آبی (*Azolla filiculoides* Lamarck, 1783) که سطح آب را می‌پوشانند، با سایه‌اندازی و کاهش دمای آب، شرایط را برای رشد و نمو زالوها نامساعد می‌کنند (Di Lernia *et al*., 2025). آلودگی آب‌ها به مواد مغذی (یوتریفیکاسیون) ناشی از کودهای کشاورزی یا پساب‌های شهری نیز تأثیر منفی بر جمعیت زالوها دارد (Bashir *et al*., 2020). یکی از

تهدیدهای جدی و مدرن، آلودگی آب به داروهای ضد انگلی (ضد کرم) مانند آیورمکتین (Ivermectin) است. این داروها که برای درمان دام‌ها استفاده می‌شوند، از طریق مدفوع دام‌هایی که در آب یا حاشیه آن تغذیه می‌کنند، وارد آب شده و یا مستقیماً توسط زالوها هنگام خون‌خواری از دام‌های تحت درمان جذب می‌شوند و می‌توانند باعث مرگ ومیر گسترده در جمعیت زالوها شوند (Ruhinda et al., 2024).

نقش پوشش گیاهی در زیستگاه زالوهای طبی

پوشش گیاهی حاشیه و درون آب، نقش حیاتی و چندگانه‌ای در بوم‌شناسی زالوهای طبی ایفا می‌کند و می‌توان آن را یکی از ارکان اصلی زیستگاه مطلوب آن‌ها دانست. زالوهای طبی معمولاً در آبگیرها و گودال‌های کم‌عمق با پوشش انبوهی از گیاهان آبزی و کنارآبزی یافت می‌شوند. این گیاهان، بستر و ساختار فیزیکی لازم را برای پناه گرفتن زالوها در برابر شکارچیان احتمالی و همچنین ایجاد سطوح مناسب برای حرکت و استراحت فراهم می‌کنند (Liuzzo *et al*., 2025). وجود توده‌های متراکم از گیاهان با برگ‌های دراز و باریک در حاشیه آب، برای تولیدمثل زالوها ضروری است. زالوها برای گذاشتن پیله‌های تخم خود از آب خارج شده و به سمت پوشش گیاهی ساحلی می‌روند. آن‌ها پیله‌های خود را در میان ریشه‌ها و ساقه‌های گیاهان و در یک نوار ۶۰ تا ۹۵ سانتی‌متری از خط آب قرار می‌دهند. این مکان‌ها باید به اندازه کافی مرطوب باشند تا پیله‌ها خشک نشوند، اما نه آن‌قدر خیس که دچار غرقابی و پوسیدگی گردند (Mann and Kerkut, 2013; Phillips *et al*., 2020). پوشش گیاهی همچنین از طریق تأثیر بر دما، شرایط محیطی مناسبی را برای رشد و نمو تخم‌ها فراهم می‌کند. از سوی دیگر، گیاهان آبزی درون آب به حفظ کیفیت آب، تولید اکسیژن و ایجاد تنوع زیستگاهی برای سایر موجودات از جمله میزبانان زالو (مانند لارو دوزیستان و ماهیان کوچک) کمک می‌کنند (Ceylan *et al*., 2025).

ویژگی‌های آب و زیستگاه‌های آبی زالوهای طبی

زالوهای طبی عمدتاً در آب‌های شیرین و راکد یا با جریان بسیار کُند زیست می‌کنند. زیستگاه‌های معمول آن‌ها شامل استخرها، گودال‌ها، برکه‌ها و نهرهای با جریان آهسته آب است که اغلب در زمین‌های کشاورزی، مراتع و جنگل‌ها واقع شده‌اند (Dehghani *et al*., 2014). به‌نظر می‌رسد که این جانوران، آب‌های کم‌عمق را ترجیح می‌دهند، به‌ویژه آن دسته از آبگیرهایی که سطح آب آن‌ها در طول ماه‌های تابستان کاهش یافته و یا حتی خشک می‌شود. نوسان سطح آب باعث می‌شود دمای آب در بهار و تابستان نسبتاً بالا بماند که برای فعالیت و تولیدمثل زالوها ضروری است (Bond *et al*., 2008). آب‌های با عمق کم و کف گلی یا لجنی که سرشار از مواد آلی است، معمولاً زیستگاه مطلوب‌تری برای آن‌ها محسوب می‌شود (Grobelski and Sikora, 2025). زالوهای طبی با وجود ترجیح به آب‌های راکد، گاهی در نهرهای با جریان ملایم نیز دیده می‌شوند. کیفیت شیمیایی آب نیز حائز اهمیت است؛ زالوها به آلودگی‌های شیمیایی به‌ویژه کودها و سموم کشاورزی و داروهای دامی حساس هستند و افزایش مواد مغذی و آلاینده‌ها می‌تواند به سرعت جمعیت آن‌ها را کاهش دهد (Lynggaard *et al*., 2022). یکی از ویژگی‌های جالب توجه، نیاز زالوها به حضور دام در حاشیه آبگیرهاست. چرای دام به چند دلیل برای زالوها مفید است: نخست آنکه منبع غذایی اصلی (خون دام) را فراهم می‌کند، دوم آنکه با تغذیه از گیاهان حاشیه، از انبوه شدن بیش ازحد پوشش گیاهی جلوگیری کرده و مسیر را برای رسیدن دام‌های دیگر به آب باز نگه می‌دارد. با این حال، شدت چرا نباید به حدی باشد که پوشش گیاهی لازم برای تخم‌گذاری زالوها را به‌طور کلی نابود کند (Seyoum *et al*., 2023).

اهمیت حجم و عمق آب در بقای زالوهای طبی

حجم و عمق آب از عوامل کلیدی تعیین‌کننده در مطلوبیت یک زیستگاه برای زالوهای طبی است. همان‌طور که اشاره شد، این جانوران آب‌های کم‌عمق را به آب‌های عمیق ترجیح می‌دهند. عمق کم آب باعث می‌شود که توده آب در معرض تابش خورشید به سرعت گرم شود و دمای آن در طول فصل فعالیت (بهار و تابستان) در محدوده مطلوب برای زالوها (بالای ۱۹ درجه سانتیگراد) باقی بماند (Petrauskiene, 2004). این دماهای بالا برای تحریک فعالیت‌های زیستی نظیر تغذیه، رشد و به‌ویژه تولیدمثل حیاتی هستند. در مقابل، عمیق‌تر شدن آب‌ها، چه به‌طور طبیعی و چه در اثر دخالت‌های انسانی مانند لایروبی برای ایجاد استخرهای عمیق پرورش ماهی، منجر به سردتر

ماندن آب و کاهش شدید جمعیت زالوها شده است (Geist and Hawkins, 2016). حجم آب همچنین بر غلظت اکسیژن محلول و سایر ویژگی‌های شیمیایی تأثیر می‌گذارد. آب‌های کم‌عمق و راکد معمولاً دارای اکسیژن کمتری هستند، اما زالوها به دلیل توانایی در تبادل گاز از طریق پوست و احتمالاً تحمل دوره‌هایی با اکسیژن پایین، با این شرایط سازگارند (Larance *et al*., 2025). نوسانات سطح آب نیز بخشی از اکولوژی طبیعی آن‌هاست. پایین رفتن سطح آب در تابستان، ضمن گرم نگه داشتن آب، باعث می‌شود که نواحی ساحلی بیشتری برای یافتن مکان‌های مناسب جهت تخم‌گذاری در دسترس زالوها قرار گیرد (Cott *et al*., 2008). با این حال، خشک شدن کامل و طولانی‌مدت آبگیر می‌تواند برای جمعیت زالوها فاجعه‌بار باشد. بنابراین، یک رژیم هیدرولوژیکی با نوسانات فصلی که منجر به کاهش سطح آب در تابستان شود، اما هرگز به خشکیدگی کامل نیانجامد، برای بقای بلندمدت جمعیت‌های زالوی طبی ایده‌آل به نظر می‌رسد (Fusco *et al*., 2022).

تاریخچه زالو درمانی

زالودرمانی یکی از موضوعات مهم در طول تاریخ پزشکی بوده است که همچنان در جهان امروز نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (Koeppen *et al*., 2019; Ghods *et al*., 2019). زالوهای اروپایی (*H. medicinalis*)، شرقی (*Hirudo orientalis* Utevsky & Trontelj, 2005) و مجارستانی (*Hirudo verbana* Carena, 1820) نمونه نادری از کاربرد بی‌مهرگان به‌عنوان یک عامل درمانی برای انسان را نشان می‌دهند (شکل ۲). زالو در طول قرن‌ها توسط پزشکان برای درمان انواع بیماری‌ها استفاده شده است (Porshinsky *et al*., 2011). اصطلاح زالو ممکن است از واژه انگلیسی و قدیمی "laece" گرفته شده باشد، که به‌معنای پزشک است (Mory *et al*., 2000). زالودرمانی یک هنر پزشکی بسیار باستانی است که قدمت آن به مصر باستان بازمی‌گردد، زیرا نقاشی‌های دیواری که زالو را به تصویر می‌کشد در مقبره فراعنه سلسله توتموس (۱۵۵۰–۱۲۹۲ قبل از میلاد) یافت شده است. شواهد تاریخی نشان می‌دهد که زالودرمانی به احتمال زیاد در تمدن‌های باستانی دیگر مانند بین‌النهرین، مایاها و آزتک‌ها نیز استفاده شده است (Montinari and Minelli, 2022). در دنیای باستان، استفاده از زالو به‌عنوان یکی از ابزارهای خون‌گیری شایع بوده است. در کنار استفاده از زالوها، ابزارهای دیگری شامل اسکریفاتورها، فنجان‌های خون‌گیری و سرنگ‌های ساده نیز بودند که به‌منظور خون‌گیری از رگ‌های سطحی استفاده می‌شدند (Mory *et al*., 2000; Montinari and Minelli, 2022). در بین روش‌های ذکر شده، زالودرمانی با جراحت کمتری همراه بود و از طرف دیگر، با برداشتن مقدار ثابتی از خون (حدود ۱۵ تا ۳۰ سی‌سی در هر دفعه) قابل اعتمادتر بود (Montinari and Minelli, 2022).

اگرچه هایکرافت (Haycraft) در سال ۱۸۸۴ برای نخستین بار متوجه شد که ماده‌ای از بزاق زالو، خاصیت ضدانعقادی قوی دارد (Haycraft, 1888)، اما با این حال، استفاده از زالو برای اهداف طبی به ۱۵۰۰ سال قبل از میلاد برمی‌گردد (Munshi *et al*., 2008). در شکل ۳ تصاویری از کاربرد زالو در زمان‌های گذشته نشان داده شده است به‌طوری‌که در اعصار گذشته، اعتقاد بر این بود که زالو، خون آلوده بدن را می‌مکد، اما بعداً ثابت شد که این مطلب، تصور اشتباهی است و زالو جانور خون‌مکنده‌ای است که هر نوع خونی را می‌مکد (Cichocka *et al*., 2021). در گذشته، از زالو تقریباً برای هر بیماری استفاده می‌شد و اگر چنانچه پزشک وقت نمی‌توانست در همان روز بیمار را ملاقات کند، به متصدیان توصیه می‌کرد که بیماران را برای زالو انداختن مهیا کنند. لازم به ذکر است که افزون بر کاربردهای درمانی، از زالوها در طب سنتی برای محو کردن لکه‌های پوستی باقی‌مانده از بیماری‌ها نیز استفاده می‌شد. این کاربرد پس از بهبودی بیمار و با هدف بهبود ظاهر پوست صورت می‌گرفت. در نظام پزشکی یونان، آلودگی‌هایی که در بدن تجمع می‌یابند، به‌ویژه مواردی که پس از فصل زمستان به دلیل فعالیت کمتر بدن، امکان رفع آن‌ها پایین‌تر است، باید با روش‌های مختلفی مانند ونکسیون، پاکسازی، استفراغ، زالودرمانی و غیره برطرف شوند (Lone *et al*., 2011). از قرن‌ها پیش در دره کشمیر، مردم محلی هر ساله در روز ۲۱ مارس زالودرمانی می‌کنند، چراکه این تاریخ در واقع، پایان زمستان است. اگرچه در این روز مراجعه افراد مبتلا به بیماری‌های مختلف به زالوفروشان بسیار زیاد است، اما با این حال، شواهد نشان می‌دهد که افراد سالم نیز در آن روز از زالودرمانی استفاده می‌کنند (Munshi *et al*., 2008).

H. orientalis **(اقتباس از: Inaturalist, 2022)**

H. verbena **(اقتباس از: Britannica, 2021)**

H. medicinalis **(اقتباس از: Samarendra and Kalu, 2017)**

شکل ۲- نمایی از زالوهای شرقی (*H. orientalis*)، اروپایی (*H. medicinalis*) و مجارستانی (*H. verbana*).

اولین شواهد مکتوب در مورد استفاده از زالو به‌عنوان یک رویکرد درمانی به شاعر و پزشک یونانی نیکاندر کولوفون (قرن دوم قبل از میلاد) نسبت داده می‌شود. وِی در فعالیت‌های پزشکی خود، استفاده از زالو را به‌عنوان درمانی برای خون‌گیری، پس از گزش حیوانات سمی، پیشنهاد کرد (Papavramidou and Christopoulou-Aletra, 2009). با این حال، تمیسون لائودیسه معتقد بود که زالو خون اضافی را از بدن انسان می‌زداید و منافذ پوست را باز می‌کند. از این-رو، وِی استفاده از زالو را برای درمان دردهای مفصلی، نقرس و انواع تب توصیه نمود. آرتائوس کاپادوکیه (قرن دوم پس از میلاد)، که یکی از بهترین دانشمندان پزشکی جهان باستان به‌شمار می‌رود، استفاده از زالو را برای درمان بیماری‌های حاد کبدی، بیماری‌های مرتبط با سوء هاضمه و همچنین برای درمان بیماری‌های گوارشی پیشنهاد کرد (Papavramidou and Christopoulou-Aletra, 2009; Tekiner, 2015). در طول دوران روم، جالینوس (حدود ۲۰۰-۱۲۹ پس از میلاد) به بررسی زالودرمانی پرداخت (Shoja *et al*., 2015). وِی حذف مواد سمی ناشی از بیماری در خون را به‌عنوان منطقی برای استفاده از زالودرمانی بیان کرد. اقدامات پزشکی جالینوس به‌منظور آسیب‌شناسی بیماری-های مختلف از جمله بیماری‌های کبدی و ریوی و صرع انجام شد (Montinari and Minelli, 2022).

در قدیمی‌ترین نوشته‌های چینی به زالودرمانی در قرن اول پس از میلاد اشاره شده است. همچنین شواهدی از زالودرمانی در منابع پزشکی فارسی، سانسکریت و اسلامی وجود دارد (Dong *et al*., 2016; Montinari and Minelli, 2022). پزشک و فیلسوف بزرگ، ابن سینا (۹۸۰ – ۱۰۳۷ پس از میلاد) زالو را در کتاب "قانون پزشکی" توصیف کرد و استدلال کرد که این جانور می‌تواند خون را از رگ‌های عمیقی که از طریق حجامت دسترسی به آن وجود

ندارند، خارج کند (Ayduz *et al*., 2007). وی همچنین زالو را به‌عنوان درمانی برای بیماری‌های پوستی تجویز نمود. در قرن دوازدهم، عبداللطیف بغدادی (۱۱۶۲–۱۲۳۱) زالو را به‌عنوان روشی مؤثر برای پاکسازی بافت، پس از جراحی، توصیه کرد. پس از آن، ابن مسیحی (قرن ۱۲ و ۱۳ میلادی) بین زالوهای طبی و غیرطبی بر اساس شکل و رنگ آنها تمایز قائل شد (Abdualkader *et al*., 2013; Montinari and Minelli, 2022).

شکل ۳– کاربرد زالودرمانی در اعصار گذشته (Martucci, 2020).

زالوهای طبی هزاران سال پیش توسط پزشکان مصری، هندی، یونانی و عرب مورد استفاده قرار می‌گرفتند (Papavramidou and Christopoulou-Aletra, 2009). کاربرد اصلی این گروه از زالوها در طب سنتی، خون‌گیری موضعی بود؛ با این حال، از این جانوران برای درمان بیماری‌های سیستمیک نظیر التهاب، بیماری‌های پوستی، دردهای روماتیسمی و اختلالات دستگاه تناسلی نیز استفاده می‌شد (Singh and Rajoria, 2020). به‌عنوان یکی از مدافعان زالودرمانی، پزشک یونانی جالینوس (۲۰۱–۱۳۰ پس از میلاد) زالو را به عنوان یک درمان مؤثر برای بسیاری از بیماری‌ها توصیف کرد. بعدها، در قرون وسطی، زالودرمانی رایج شد، زیرا درد کمتری نسبت به درمان های معمولی داشت و حتی برای بیماری‌های سیستم عصبی و چشم توصیه می‌شد. با وجود کاهش استفاده از زالو در پزشکی مدرن، کشف هیرودین (Hirudin) به‌عنوان یکی از قوی‌ترین داروهای ضد انعقاد طبیعی در بزاق زالو توسط جان بری هایکرافت در سال ۱۸۸۴، بار دیگر توجه جامعه پزشکی را به این موجود جلب کرد. این علاقه‌ی دوباره متعاقباً در دهه ۱۹۵۰ با تحقیقات فریتز مارکوارت تثبیت و به‌صورت علمی مدون شد (Lemke and Vilcinskas, 2020).

دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ میلادی را باید نقطه عطفی در بازگشت زالودرمانی به عرصه پزشکی نوین دانست (Deganc and Zdravic, 1960). در این دوره، جراحان پلاستیک با معضل پیچیده "احتقان وریدی" در فلپ‌های جراحی (Surgical Flaps) و اندام‌های پیوندی دست‌به‌گریبان بودند؛ جایی که مداخلات جراحی مرسوم پاسخگوی نیاز نبوده و استفاده از زالوهای زنده برای تخلیه خون‌های راکد وریدی، نتایجی فراتر از انتظار به همراه آورد. همزمان، پژوهش‌های گسترده بر روی ترکیبات فعال بزاق این جانوران، به کشف طیف وسیعی از مولکول‌های زیستی با ویژگی‌های درمانی منحصربه‌فرد انجامید (Michalsen *et al*., 2002). سرانجام در ۲۴ ژوئن ۲۰۰۴، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) (Food and Drug Administration) با صدور مجوز رسمی، استفاده از زالوی طبی (*Hirudo medicinalis*) را برای مصارف پزشکی به رسمیت شناخت (Bordon *et al*., 2020). شرکت فرانسوی Ricarimpex SAS به عنوان نخستین تولیدکننده، موفق به دریافت این مجوز شد و زالوها را با عنوان "ابزار پزشکی" برای کاربرد در جراحی‌های پلاستیک و میکروجراحی وارد بازار نمود. بدین‌ترتیب، بازتعریف جایگاه زالودرمانی در پزشکی معاصر، افزون بر اعتباربخشی به میراث کهن طب

سنتی، دریچه‌های تازه‌ای را به سوی کشف داروهای جدید و توسعه رویکردهای درمانی کم‌تهاجمی گشوده است.

ترکیبات زیست‌فعال بزاق زالو

عوامل ضد انعقادی

هیرودین یک مهارکننده بسیار قوی و اختصاصی آنزیم ترومبین محسوب می‌شود؛ ترومبین آنزیم کلیدی در فرآیند انعقاد خون است که با تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، شبکه لخته را تشکیل می‌دهد (Johnson, 1994). هیرودین با اتصال به ترومبین به‌طور کامل فعالیت آن را مسدود می‌کند و بدین ترتیب از تشکیل لخته خون در محل گزش جلوگیری می‌نماید. این ویژگی نه‌تنها به زالو اجازه می‌دهد تا خون را به‌راحتی بمکد، بلکه پس از جدا شدن زالو نیز تا ساعاتی محل گزش به خونریزی آرام ادامه می‌دهد که برای تخلیه خون راکد در بافت‌های دچار احتقان وریدی بسیار حیاتی است (Junren *et al.*, 2021). تحقیقات نشان داده است که هیرودین در مقایسه با هپارین (ضد انعقاد رایج) دارای مزایایی مانند عدم نیاز به آنتی‌ترومبین III و اثر مهاری مستقیم بر ترومبین متصل به لخته است که آن را به گزینه‌ای منحصربه‌فرد در درمان اختلالات انعقادی تبدیل می‌کند (Pineo and Hull, 1995).

اهمیت بالینی هیرودین فراتر از زالودرمانی است و منجر به تولید داروهای نوین بر پایه این ترکیب شده است. شکل نوترکیب هیرودین با نام "لپیرودین" توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) تأیید شد. همچنین مشتقاتی مانند "دزیرودین" و "بیوالیرودین" به عنوان ضد انعقاد در جراحی‌های عروقی و مداخلات قلبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (Xu *et al.*, 2020). حضور هیرودین در بزاق زالو به همراه سایر عوامل ضدانعقادی، موجب می‌شود که خون در دستگاه گوارش زالو تا ماه‌ها به حالت مایع باقی بماند و فرآیند هضم تدریجی توسط باکتری‌های همزیست تسهیل گردد (Sig *et al.*, 2017). این مکانیسم تکاملی یافته، نشان‌دهنده پیچیدگی تعامل میان زالو، میزبان و میکروبیوم همزیست است. به‌طور کلی، هیرودین به عنوان قوی‌ترین ضد انعقاد طبیعی شناخته شده و همچنان یکی از مهم‌ترین ترکیبات مورد توجه پژوهشگران در حوزه داروسازی و پزشکی ترمیمی محسوب می‌شود (Karasartova *et al.*, 2025).

مهارکننده‌های تجمع پلاکتی

علاوه بر هیرودین که بر مسیر انعقاد اثر می‌گذارد، بزاق زالو حاوی ترکیبات متعددی است که به‌طور مستقیم از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کنند. آپیراز (Apyrase) یکی از این آنزیم‌های کلیدی است که با تجزیه آدنوزین دی‌فسفات - که یک محرک قوی برای تجمع پلاکتی محسوب می‌شود – از چسبیدن پلاکت‌ها به یکدیگر و تشکیل پلاک اولیه جلوگیری می‌کند. این مکانیسم مکمل عملکرد هیرودین است و موجب می‌شود که جریان خون در ناحیه گزش برای مدت طولانی‌تری پایدار بماند (Sig *et al.*, 2017). کالین یکی دیگر از پروتئین‌های بزاقی است که با اتصال به کلاژن (که در بافت زیرپوستی و دیواره عروق وجود دارد) از اتصال پلاکت‌ها به کلاژن و فعال‌شدن آن‌ها جلوگیری می‌کند. این ترکیب با ایجاد اختلال در مسیر سیگنالینگ پلاکتی، نقش مؤثری در کاهش سرعت تشکیل لخته در محل گزش ایفا می‌کند (Lemke and Vilcinskas, 2020).

دستابیلاز (Destabilase) آنزیم دیگری است که خاصیت منحصربه‌فردی در حل کردن لخته‌های خون از پیش تشکیل‌شده دارد. این آنزیم با شکستن پیوندهای عرضی در شبکه فیبرین، باعث تخریب لخته و بازگرداندن جریان خون در عروق مسدود شده می‌گردد. این ویژگی برای کاربردهای بالینی زالودرمانی در شرایطی که لخته در عروق کوچک ایجاد شده (مانند فلپ‌های جراحی) بسیار حائز اهمیت است (Baskova and Nikonov, 1991). تحقیقات نشان داده است که دستابیلاز علاوه بر اثر بر فیبرین، می‌تواند با مهار فاکتورهای فعال‌کننده پلاکت، از تشکیل مجدد لخته نیز پیشگیری کند. این مجموعه از ترکیبات با مکانیسم‌های متفاوت اما هماهنگ، موجب می‌شوند که زالو بتواند به‌مدت ۲۰ تا ۶۰ دقیقه از میزبان خون تغذیه کند بدون آنکه لخته‌ای مانع این فرآیند شود (Bobrovsky *et al.*, 2021). درک دقیق این مکانیسم‌ها، الهام‌بخش طراحی داروهای جدید ضد پلاکت با منشأ طبیعی بوده که عوارض جانبی کمتری نسبت به ترکیبات سنتزی دارند.

عوامل ضدالتهابی

یکی از جنبه‌های مهم اثرات درمانی زالودرمانی که فراتر از خون‌گیری صرف است، خاصیت ضدالتهابی بزاق زالو

می‌باشد. بدلین (Bdellin) نخستین عامل ضدالتهابی بود که از بزاق زالو جداسازی شد. این ترکیب یک مهارکننده قوی آنزیم‌های پروتئازی (به ویژه تریپسین و پلاسمین) محسوب می‌شود و با مهار این آنزیم‌ها، از فعال شدن عوامل التهابی جلوگیری می‌کند (Liu *et al*., 2019). بدلین با کاهش نفوذ سلول‌های التهابی به بافت و مهار آزادسازی واسطه‌های پیش‌التهابی مانند سیتوکین‌ها، به کاهش تورم، قرمزی و درد در ناحیه تحت درمان کمک می‌کند (Sibi and Rabina, 2016). این ویژگی به‌ویژه در کاربردهای زالودرمانی برای بیماری‌های التهابی مفصلی مانند استئوآرتریت زانو بسیار حائز اهمیت است. مطالعات بالینی نشان داده است که کاهش درد و بهبود عملکرد مفصل در بیماران مبتلا به آرتروز تا چندین ماه پس از زالودرمانی پایدار می‌ماند که این امر را می‌توان به اثرات ضدالتهابی ترکیبات بزاق نسبت داد (Rai *et al*., 2011).

اگلین (Eglins) دومین عامل ضدالتهابی مهم بزاق زالو است که به‌طور اختصاصی آنزیم‌های الاستاز را مهار می‌کند. الاستازها آنزیم‌هایی هستند که با تخریب الاستین (پروتئین اصلی بافت همبند) در فرآیندهای التهابی و تخریب بافتی نقش دارند. اگلین علاوه بر خاصیت ضدالتهابی، دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد و با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، از آسیب اکسیداتیو به بافت‌ها جلوگیری می‌کند (Mucha *et al*., 2021). این ترکیب در مطالعات آزمایشگاهی توانسته است از تخریب غضروف مفصلی در مدل‌های آرتریت جلوگیری کند. نکته جالب توجه این است که بدلین و اگلین به‌صورت هماهنگ با سایر ترکیبات بزاق عمل می‌کنند؛ به‌عنوان مثال، هیالورونیداز (Hyaluronidase) با افزایش نفوذپذیری بافت، موجب نفوذ بهتر این عوامل ضدالتهابی به عمق بافت ملتهب می‌شود. این اثرات چندگانه ضدالتهابی، توجیه‌کننده کاربرد سنتی زالو در درمان بیماری‌های التهابی پوست و مفاصل است و افق‌های جدیدی را برای توسعه داروهای ضدالتهاب با منشأ طبیعی گشوده است (Jung *et al*., 2020).

آنزیم‌های افزایش‌دهنده نفوذپذیری بافت

هیالورونیداز یکی از آنزیم‌های کلیدی بزاق زالو است که با تجزیه اسید هیالورونیک (ماده اصلی زمینه بین سلولی بافت همبند) موجب افزایش نفوذپذیری بافت‌ها می‌شود. این آنزیم با تخریب سدهای فیزیکی موجود در مسیر انتشار مولکول‌ها، باعث می‌شود سایر ترکیبات فعال بزاق (مانند هیرودین و عوامل ضدالتهابی) بتوانند به عمق بافت نفوذ کرده و به‌طور مؤثرتری عمل کنند. هیالورونیداز علاوه بر این نقش کمکی، خود نیز دارای اثرات درمانی از جمله تسهیل جذب داروها، کاهش التهاب بافتی و بهبود روند ترمیم زخم می‌باشد (Jung *et al*., 2020; Lu *et al*., 2025). در پزشکی مدرن، از هیالورونیداز به‌صورت موضعی برای افزایش جذب داروهای تزریقی و نیز در جراحی‌های چشم (برای کاهش فشار داخل چشم) استفاده می‌شود. حضور این آنزیم در بزاق زالو، بخشی از دلیل خونریزی گسترده و طولانی‌مدت پس از گزش را توضیح می‌دهد، زیرا با تخریب زمینه بافتی، دسترسی عروق به خون بیشتر می‌شود (Rüschen *et al*., 2018; Mohankumar and Rajan, 2023).

کلاژناز (Collagenase) آنزیم دیگری است که در بزاق برخی گونه‌های زالو شناسایی شده و وظیفه آن تجزیه کلاژن (پروتئین اصلی سازنده پوست و بافت همبند) است. این آنزیم با تخریب فیبرهای کلاژنی در محل گزش، به زالو کمک می‌کند تا به عمق بافت نفوذ کرده و به عروق خونی دسترسی پیدا کند (Wang *et al*., 2024). کلاژناز همچنین در فرآیند ترمیم زخم و بازسازی بافت نقش دارد و مطالعات نشان داده است که استفاده موضعی از آن می‌تواند بهبود زخم‌های مزمن را تسریع کند. هم‌افزایی هیالورونیداز و کلاژناز در بزاق زالو، یک استراتژی تکاملی موفق برای تغذیه مؤثر از میزبان محسوب می‌شود (Riley and Herman, 2005). از منظر بالینی، این دو آنزیم نه‌تنها به اثربخشی زالودرمانی کمک می‌کنند، بلکه خود به عنوان عوامل درمانی مستقل در پزشکی بازساختی و ترمیم زخم مورد توجه قرار گرفته‌اند. تحقیقات جدید بر روی استفاده از این آنزیم‌ها در داربست‌های مهندسی بافت و ژل‌های ترمیم‌دهنده زخم متمرکز است.

سایر ترکیبات

بزاق زالو علاوه بر ترکیبات فوق، حاوی موادی است که نقش بی‌حس‌کنندگی موضعی دارند و باعث می‌شوند میزبان در هنگام گزش دردی احساس نکند. این مواد که ماهیت آن‌ها هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده است، با مهار گیرنده‌های درد و انتقال‌دهنده‌های عصبی (مانند سروتونین و دوپامین) عمل می‌کنند. حضور این مواد بی‌حس‌کننده یکی از دلایل پذیرش بهتر زالودرمانی توسط بیماران در

مقایسه با سایر روش‌های خون‌گیری است (Ul Haq *et al*., 2025). همچنین ترکیبات گشادکننده عروق با خاصیت شبه‌هیستامینی در بزاق زالو وجود دارند که با شل کردن عضلات صاف دیواره عروق، باعث افزایش جریان خون موضعی و تسهیل تغذیه زالو می‌شوند. این گشادشدگی عروق پس از جدا شدن زالو نیز ادامه می‌یابد و به بهبود گردش خون در بافت‌های دچار احتقان کمک می‌کند (Lemke and Vilcinskas, 2020).

جنبه دیگر و بسیار مهم، وجود ترکیبات ضدمیکروبی در بزاق زالو است. اگرچه زالو با باکتری‌های همزیست مانند *Aeromonas hydrophila* (Chester, 1901) زندگی می‌کند، اما بزاق آن حاوی پپتیدهای ضدمیکروبی است که از رشد بیش ازحد این باکتری‌ها و نیز جلوگیری از عفونت‌زایی آن‌ها در محل گزش جلوگیری می‌کند. این ترکیبات با ایجاد اختلال در غشای سلولی باکتری‌های بیماری‌زا، نقش محافظتی برای زالو و میزبان ایفا می‌کنند (Graf, 1999; Indergand and Graf, 2000.). با این حال، وجود باکتری همزیست در دستگاه گوارش زالو همواره خطر عفونت ثانویه را به‌همراه دارد و به‌همین دلیل تجویز آنتی‌بیوتیک در زالودرمانی ضروری است (Indergand and Graf, 2000.). پژوهشگران در حال مطالعه بر روی این پپتیدهای ضدمیکروبی برای تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید در عصر مقاومت میکروبی هستند. به‌طور کلی، تنوع ترکیبات موجود در بزاق زالو، این جانور را به یک "کارخانه داروسازی" تبدیل کرده که هر یک از محصولات آن پتانسیل بالایی برای توسعه داروهای نوین دارند. فهرستی از آنزیم‌های مهم بزاق زالو به‌همراه عملکردهای مختلف آن‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

کاربردهای بالینی زالودمانی

کاربردهای تاییدشده

مهم‌ترین و مستندترین کاربرد بالینی زالودرمانی در پزشکی مدرن، نجات بافت‌های دچار احتقان وریدی در جراحی پلاستیک و ترمیمی است. در پیوندهای پوستی، فلپ‌های جراحی و به‌ویژه در مواردی که انگشتان، گوش‌ها، بینی یا سایر اندام‌ها قطع و مجدداً پیوند زده می‌شوند، گرفتگی وریدی (خروجی خون) یک عارضه شایع و جدی محسوب می‌گردد (Mousavian *et al*., 2022). در این شرایط، اگرچه خون شریانی به‌وسیله عروق تأمین‌شده به بافت می‌رسد، اما تخلیه وریدی به‌درستی انجام نمی‌شود و خون راکد وریدی در بافت تجمع می‌یابد. این تجمع خون منجر به افزایش فشار مویرگی، کاهش اکسیژن‌رسانی، تجمع مواد زائد متابولیک و در نهایت ترومبوز عروق کوچک و مرگ بافت پیوندی می‌گردد (Abdualkader *et al*., 2013). هنگامی که روش‌های مرسوم جراحی مانند بازبینی آناستوموز عروقی یا تجویز داروهای ضد انعقاد برای رفع این مشکل ناکارآمد باشند یا پیشتر ناموفق بوده باشند، زالودرمانی به‌عنوان یک گزینه نجات‌بخش مطرح می‌شود. زالو با مکیدن خون راکد وریدی و تزریق همزمان ترکیبات فعال بزاق، فشار بافتی را کاهش داده و جریان خون مویرگی را بهبود می‌بخشد (Sket and Trontelj, 2008). آنچه این روش را منحصربه‌فرد می‌کند، تداوم اثر درمانی حتی پس از جدا شدن زالو است؛ زیرا هیرودین و سایر ضدانعقادهای تزریقی تا ۱۰ ساعت پس از گزش به خونریزی آرام و کنترل‌شده از محل ادامه می‌دهند که این امر به تخلیه تدریجی خون راکد و کاهش احتقان کمک شایانی می‌کند (Junren *et al*., 2021).

مکانیسم اثر زالو در نجات فلپ‌های وریدی فراتر از یک خون‌گیری ساده است و به عملکرد هماهنگ ترکیبات فعال بزاق بازمی‌گردد. هیرودین با مهار ترومبین از لخته شدن خون در عروق کوچک جلوگیری می‌کند. هیالورونیداز با افزایش نفوذپذیری بافت، انتشار سایر ترکیبات فعال را تسهیل می‌نماید. مواد گشادکننده عروق با شل کردن عضلات صاف دیواره عروق، جریان خون موضعی را افزایش می‌دهند. دستابیلاز نیز لخته‌های احتمالی از پیش تشکیل‌شده را حل می‌کند (Mousavian *et al*., 2022). این مجموعه از اثرات هم‌افزا، بازه زمانی ایجاد می‌کند که طی آن، بافت درگیر فرصت می‌یابد تا با برقراری مجدد رگ‌زایی (آنژیوژنز) و اتصال عروق جدید، بقای خود را تضمین کند. میزان موفقیت زالودرمانی در نجات فلپ‌های دچار احتقان وریدی در مطالعات مختلف بین ۶۵ تا ۸۵ درصد گزارش شده است (Butt *et al*., 2016; Mousavian *et al*., 2022). این میزان موفقیت به‌طور معناداری بالاتر از بسیاری از مداخلات جراحی ثانویه در شرایط مشابه است و به همین دلیل، امروزه زالودرمانی به‌عنوان یک درمان خط اول در الگوریتم مدیریت فلپ‌های دچار احتقان وریدی در

بسیاری از مراکز جراحی پلاستیک جهان پذیرفته شده است.

پروتکل استاندارد کاربرد زالو در جراحی پلاستیک نیازمند رعایت دقیق اصول بالینی و همکاری تیم درمانی مجرب است. پیش از شروع درمان، رضایت‌نامه آگاهانه از بیمار اخذ می‌گردد و درباره مزایا، خطرات (به‌ویژه عفونت و آنمی) و نیاز به آنتی‌بیوتیک در طول درمان با وی صحبت می‌شود. ناحیه مورد نظر با آب استریل یا نرمال سالین شستشو داده می‌شود تا هرگونه ماده شیمیایی (مانند پمادهای موضعی یا مواد ضدعفونی‌کننده) که ممکن است مانع اتصال زالو شود، پاک گردد.

جدول ۱- آنزیم‌های بزاق زالو و عملکرد آن‌ها (Munshi et al., 2008; Lemke and Vilcinskas, 2020).

آنزیم	عملکرد اصلی	نقش درمانی و کاربرد بالینی
هیرودین (Hirudin)	قوی‌ترین مهارکننده اختصاصی ترومبین (آنزیم کلیدی در فرآیند انعقاد خون)	جلوگیری از لخته شدن خون، تسهیل جریان خون در فلپ‌های جراحی، پایه و اساس تولید داروهای ضد انعقاد نوترکیب (لپیرودین، بیوالیرودین) برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین و مداخلات قلبی
بدلین (Bdellin)	مهارکننده آنزیم‌های پروتئازی (به ویژه تریپسین و پلاسمین)	اثر ضدالتهابی قوی، کاهش تورم و درد در بیماری‌های التهابی مفاصل و پوست
آپیراز (Apyrase)	تجزیه آدنوزین دی‌فسفات (ADP) و مهار تجمع پلاکتی	جلوگیری از تشکیل لخته‌های پلاکتی، روان‌سازی جریان خون، کاهش خطر ترومبوز در عروق کوچک
دستابیلاز (Destabilase)	حل کردن لخته‌های خون از پیش تشکیل‌شده (فیبرینولیز)	تخریب شبکه فیبرین و بازگرداندن جریان خون در عروق مسدودشده، مهار تجمع مجدد پلاکت‌ها
هیالورونیداز (Hyaluronidase)	تجزیه اسید هیالورونیک در ماتریکس بین سلولی	افزایش نفوذپذیری بافت‌ها، تسهیل انتشار سایر ترکیبات فعال بزاق، کاهش ادم بافتی، کاربرد در جراحی‌های چشم و تسهیل جذب داروها
کُلاژناز (Collagenase)	تجزیه کلاژن (پروتئین اصلی بافت همبند)	نفوذ به عمق بافت و دسترسی به عروق خونی، تسریع ترمیم زخم‌های مزمن، کاربرد در پزشکی بازساختی
لیپاز (Lipase)	تجزیه چربی‌ها و لیپیدها	کاهش چربی خون (هیپرلیپیدمی)، کمک به متابولیسم لیپیدها در فرآیند هضم
اگلین (Eglins)	مهار اختصاصی آنزیم‌های الاستاز	اثر ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، جلوگیری از تخریب الاستین و بافت همبند، محافظت از غضروف مفصلی در آرتریت
آنتی‌الاستاز (Antielastase)	محدود کردن اثر الاستازها بر روی پوست	جلوگیری از تخریب الاستین پوست، حفظ خاصیت ارتجاعی پوست، کاربرد بالقوه در ضد پیری و محصولات آرایشی-بهداشتی
مواد بی‌حس‌کننده موضعی	مهار گیرنده‌های درد و انتقال‌دهنده‌های عصبی (سروتونین، دوپامین)	کاهش درد ناشی از گزش، افزایش پذیرش بیمار، کاهش نیاز به بی‌حسی موضعی اضافی
ترکیبات گُشادکننده عروق (شبه‌هیستامین)	شُل کردن عضلات صاف دیواره عروق	افزایش جریان خون موضعی، بهبود اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها، کاهش احتقان وریدی
ترکیبات ضدمیکروبی	ایجاد اختلال در غشای سلولی باکتری‌های بیماری‌زا	مهار رشد باکتری‌ها در محل گزش، کاهش خطر عفونت (با وجود باکتری همزیست *Aeromonas* spp.)

معمولاً زالوها روی نقاط تیره‌تر فلپ یا ناحیه دچار احتقان که بیشترین تجمع خون راکد را دارد، قرار داده می‌شوند. برای جلوگیری از مهاجرت زالو به نواحی دیگر و نیز کاهش اضطراب بیمار (به‌ویژه در کودکان)، می‌توان از یک فنجان یا پوشش شفاف روی ناحیه استفاده کرد. تعداد زالوهای مصرفی در هر نوبت بسته به وسعت ناحیه و شدت احتقان، معمولاً بین ۱ تا ۱۰ عدد متغیر است (Mumcuoglu *et al*., 2014). زالوها به مدت ۱۵ تا ۶۰ دقیقه روی ناحیه مورد نظر باقی می‌مانند و پس از سیر شدن (پر شدن دستگاه گوارش)، خودبه‌خود جدا می‌شوند. هرگز نباید زالو را به‌زور از پوست جدا کرد، زیرا این کار می‌تواند منجر به باقی ماندن آرواره‌ها در زخم و افزایش خطر عفونت گردد (Joslin *et al*., 2017). در روزهای ابتدایی درمان، ممکن است بیمار نیاز به ۲ تا ۳ جلسه درمان در روز داشته باشد و این فرآیند تا زمانی ادامه می‌یابد که گردش خون مویرگی از طریق رگ‌زایی مجدد در ناحیه ترمیم برقرار شود (معمولاً ۲ تا ۶ روز).

کاربردهای ویژه زالودرمانی در جراحی ترمیمی بسیار متنوع است و موارد متعددی از موفقیت این روش در متون پزشکی گزارش شده است. در جراحی‌های پستان، به‌ویژه پس از ماستکتومی و بازسازی پستان با فلپ‌های مختلف، استفاده از زالو برای نجات بافت‌های دچار احتقان در ۷۵ درصد موارد موفقیت‌آمیز بوده است (Rajaram *et al*., 2024). در پیوند مجدد انگشتان قطع‌شده، که عروق وریدی بسیار ریز هستند و آناستوموز جراحی آنها دشوار است، زالودرمانی به‌عنوان یک روش نجات‌بخش حیاتی عمل کرده است (Streit *et al*., 2014). همچنین در جراحی‌های گوش و بینی، فلپ‌های پوستی صورت و حتی در موارد نادر مانند پیوند پوست سر، گزارش‌های متعددی از موفقیت زالودرمانی وجود دارد. اهمیت زمان در این موارد حیاتی است؛ زیرا تأخیر در شروع درمان می‌تواند منجر به آسیب غیرقابل برگشت بافت گردد (Mumcuoglu, 2014). به همین دلیل، مراکز جراحی پلاستیک معتبر معمولاً زالوها را از پرورش‌دهندگان معتبر تهیه کرده و سیستم‌های دسترسی سریع به زالو را فراهم می‌کنند. پس از جدا شدن زالوها، محل گزش با گاز استریل پوشانده می‌شود و خونریزی آرام به‌عنوان بخشی از فرآیند درمان پذیرفته می‌شود (Hackenberger and Janis, 2019). پایش منظم رنگ بافت، میزان ترشح و علائم حیاتی بیمار توسط پرستاران و پزشکان انجام می‌گیرد و هرگونه تغییر مشکوک ثبت و پیگیری می‌شود. این مراقبت‌های دقیق و پروتکل‌های استاندارد، موفقیت زالودرمانی را در شرایط بالینی حساس تضمین می‌کند.

کاربردهای در حال پژوهش

میگرن و بیماری‌های التهابی پوست

میگرن یک اختلال عصبی اولیه و ناتوان‌کننده است که با سردردهای شدید و ضربان‌دار، همراه با تهوع، استفراغ، فتوفوبیا (Photophobia) (ترس از نور) و فونوفوبیا (Phonophobia) (ترس از صدا) مشخص می‌شود. این بیماری که شیوع آن در زنان بیشتر از مردان است، می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را به‌شدت تحت تأثیر قرار دهد. در طب سنتی، حجامت و زالودرمانی از جمله مؤثرترین روش‌های درمانی برای میگرن محسوب می‌شوند (Gupta and Gaurkar, 2022). تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که در بیمارانی که به داروهای معمولی پاسخ نمی‌دهند، زالودرمانی می‌تواند به میزان قابل‌توجهی فراوانی و شدت حملات میگرنی را کاهش دهد. محققان این اثر را به وجود ترکیبات فعال در بزاق زالو نسبت می‌دهند؛ به‌ویژه هیرودین به‌عنوان ماده ضد انعقاد قوی و هیستامین که باعث گشاد شدن عروق و رقیق‌شدن خون می‌شود، می‌توانند با بهبود جریان خون در عروق مغزی و کاهش فشار بر دیواره عروق، از بروز حملات میگرنی پیشگیری کنند (Lemke and Vilcinskas, 2020). همچنین وجود مواد بی‌حس‌کننده موضعی و ترکیبات آرامش‌بخش در بزاق زالو، به کاهش درد و ناراحتی ناشی از میگرن کمک می‌کند. برای دستیابی به بهترین نتیجه، معمولاً زالوها در ناحیه پشت گوش و گاهی در شقیقه‌ها قرار داده می‌شوند و درمان طی ۴ جلسه (۲ بار در هفته) انجام می‌گیرد (Nouri *et al*., 2012).

بیماری‌های التهابی پوست مانند اگزما نیز از دیگر کاربردهای نویدبخش زالودرمانی محسوب می‌شوند. این بیماری‌ها که با التهاب، قرمزی، خارش و پوسته‌ریزی همراه هستند، می‌توانند تأثیر منفی عمیقی بر کیفیت زندگی و سلامت روان بیماران داشته باشند. استفاده موضعی از زالو (معمولاً ۱ تا ۲ عدد در هر جلسه) در نواحی مبتلا، به

کاهش التهاب، خارش و قرمزی ضایعات کمک کرده است (Shankar *et al*., 2014). مکانیسم این اثر را می‌توان به حضور عوامل ضدالتهابی قوی در بزاق زالو مانند بدلین و اگلین نسبت داد که با مهار آنزیم‌های پروتئازی و الاستاز، کاسکادهای التهابی را مهار می‌کنند (Shakouri and Wollina, 2021). همچنین مواد گشادکننده عروق با بهبود جریان خون موضعی و ترکیبات ضدمیکروبی با کاهش بار باکتریایی سطح پوست، به روند بهبودی کمک می‌کنند. مطالعات موردی گزارش‌شده حاکی از آن است که زالودرمانی می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار درمان‌های مرسوم، به کنترل بهتر این بیماری‌های مزمن پوستی کمک کند (Amani, 2020). با این حال، برای تأیید قطعی اثربخشی و استانداردسازی پروتکل‌های درمانی در این زمینه، انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر با حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی‌مدت ضروری است.

زخم پای دیابتی و سایر کاربردها

زخم پای دیابتی یکی از شایع‌ترین و جدی‌ترین عوارض دیابت است که به دلیل نوروپاتی محیطی، بیماری عروقی و اختلال در روند ترمیم زخم ایجاد می‌شود. درمان این زخم‌ها بسیار پیچیده و پرهزینه است و در موارد پیشرفته، ممکن است به قطع اندام منجر شود. مطالعات بالینی انجام‌شده نشان داده است که استفاده از زالودرمانی در کنار سایر روش‌های طب سنتی می‌تواند نتایج چشمگیری در بهبود زخم پای دیابتی داشته باشد (Hosseini *et al*., 2024). در یک مطالعه بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی درجه ۲ و ۳ که به درمان‌های رایج پاسخ نداده بودند و پزشکان قطع عضو را برای آن‌ها تجویز کرده بودند، استفاده از پروتکل ترکیبی شامل زالودرمانی (۱۰ تا ۱۲ زالوی ریز، متوسط و بزرگ در داخل و اطراف زخم هر ۳ تا ۷ روز یک بار برای ۱۰ جلسه) به همراه گیاهان دارویی، بادکش و ماساژ درمانی منجر به بهبود کامل زخم پس از ۴۰ تا ۶۰ روز گردید (Haj Talebi *et al*., 2016). زالودرمانی با مکیدن خون راکد و بافت نکروزه، کاهش فشار بافتی، تزریق ترکیبات ضدالتهابی و ضدانعقاد و بهبود گردش خون موضعی، بستری مناسب برای ترمیم بافت فراهم می‌کند. همچنین ترکیبات ضدمیکروبی موجود در بزاق زالو به کاهش بار باکتریایی زخم و کنترل عفونت کمک می‌کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که زالودرمانی می‌تواند به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی و کم‌هزینه، جایگزینی مؤثر برای قطع عضو در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی مقاوم به درمان باشد (Munshi *et al*., 2008; Abdualkader *et al*., 2013).

فلبیت (Phlebitis)(التهاب وریدی) و رگ‌های واریسی نیز از دیگر حوزه‌هایی هستند که زالودرمانی در آن‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است. در بیماری واریس، عملکرد دریچه‌های وریدی مختل شده و خون در سیاهرگ‌ها (به‌ویژه پاها) تجمع می‌یابد که منجر به گشاد شدن رگ‌ها، درد، سنگینی، تورم و در موارد پیشرفته، زخم و خونریزی می‌گردد (TGH, 2025). زالودرمانی با تزریق هیرودین و سایر مواد ضدانعقاد و گشادکننده عروق، به بهبود گردش خون، کاهش التهاب و رقیق‌شدن خون کمک می‌کند. با مکیدن خون راکد توسط زالو، فشار خون جمع‌شده در قسمت پایینی پاها کاهش یافته و علائم بیماری تخفیف می‌یابد. با این حال، متخصصان تأکید دارند که زالودرمانی برای واریس بیشتر جنبه تسکینی دارد و موجب درمان قطعی و ریشه‌ای بیماری نمی‌شود (Bapat *et al*., 1998). سایر کاربردهای نویدبخش زالودرمانی شامل درمان سندرم درد ناحیه‌ای پیچیده، درد مزمن کمر، پریاپیسم ایسکمیک (نعوظ دردناک و مداوم به دلیل اختلال در تخلیه خون)، تینیتوس (وزوز گوش) و فشار خون بالا می‌باشد (Hohmann *et al*., 2018). برای تمامی این کاربردها، انجام مطالعات بالینی گسترده‌تر با طراحی قوی‌تر برای تأیید اثربخشی و تعیین پروتکل‌های استاندارد ضروری است.

نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

پژوهش حاضر با هدف ارائه تصویری جامع و یکپارچه از دانش موجود پیرامون زالوهای طبی و کاربردهای درمانی آن‌ها تدوین شده است. مرور منابع معتبر علمی نشان می‌دهد که زالودرمانی یکی از کهن‌ترین روش‌های درمانی است که ریشه در تمدن‌های باستانی مصر، یونان، ایران و چین دارد و با ظهور پزشکی مدرن، نه‌تنها به فراموشی سپرده نشد، بلکه بر اساس شواهد علمی معتبر، جایگاه خود را در نظام سلامت بازتعریف کرده است. ویژگی‌های منحصربه‌فرد زیست‌شناختی زالوها از جمله انعطاف‌پذیری فیزیولوژیکی در برابر تغییرات محیطی، ساختار حسی پیشرفته برای تشخیص میزبان و وجود باکتری‌های

همزیست کمک‌کننده به هضم، این جانوران را به موجوداتی ارزشمند برای تحقیقات زیست‌پزشکی تبدیل کرده است. با این حال، مهم‌ترین عامل در احیای زالودرمانی، شناسایی ترکیبات زیست‌فعال بزاق زالو از جمله هیرودین (به‌عنوان قوی‌ترین ضد انعقاد طبیعی)، آپیراز و دستابیلاز (مهارکننده‌های تجمع پلاکتی)، بدلین و اگلین (عوامل ضدالتهابی) و هیالورونیداز (افزاینده نفوذپذیری بافتی) بوده است. این مولکول‌ها با عملکرد هماهنگ خود، زمینه‌ساز کاربردهای بالینی متنوعی شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها نجات فلپ‌های دچار احتقان وریدی در جراحی پلاستیک (با میزان موفقیت ۶۵ تا ۸۵ درصد) و کاهش درد و بهبود عملکرد در استئوآرتریت زانو است. همچنین شواهد رو به رشدی از اثربخشی زالودرمانی در میگرن، بیماری‌های التهابی پوست، زخم پای دیابتی و سایر اختلالات عروقی و التهابی وجود دارد که افق‌های جدیدی را برای پژوهش‌های آتی می‌گشاید.

چشم‌انداز آینده زالودرمانی به‌عنوان پلی بین طب سنتی و پزشکی مدرن، بسیار روشن و امیدوارکننده است و در چند مسیر اصلی قابل ترسیم می‌باشد. نخست، شناسایی و جداسازی دقیق‌تر مولکول‌های زیست‌فعال بزاق زالو با بهره‌گیری از فناوری‌های پیشرفته پروتئومیکس و ترانسکریپتومیکس، می‌تواند به کشف ترکیبات جدید با پتانسیل درمانی منجر شود. سنتز داروهای نوین با منشأ طبیعی بر پایه این مولکول‌ها (مانند مشتقات نوترکیب هیرودین که هم‌اکنون در درمان اختلالات انعقادی کاربرد دارند) یکی از اولویت‌های تحقیقاتی است. دوم، انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده، چندمرکزی و با طراحی قوی (تصادفی‌سازی‌شده، دوسوکور و با گروه کنترل) برای استانداردسازی پروتکل‌های درمانی، تعیین دوز بهینه، تعداد جلسات و مدت زمان درمان در کاربردهای مختلف ضروری است. سوم، مطالعات ژنتیکی و میکروبیومی بر روی گونه‌های مختلف زالو و باکتری‌های همزیست آن‌ها می‌تواند به درک بهتر تعاملات میزبان–همزیست و کشف کاربردهای نوین در پزشکی بازساختی و ترمیم زخم منجر شود. چهارم، توسعه داروهای موضعی (مانند ژل‌ها و کرم‌های حاوی عصاره بزاق زالو) برای کاربرد در بیماری‌های مفصلی و پوستی می‌تواند ضمن کاهش عوارض جانبی سیستمیک، دسترسی بیماران به این روش درمانی را تسهیل کند. پنجم، تحقیقات بیشتر بر روی ایمنی‌شناسی و مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثر ترکیبات بزاق، به‌ویژه نقش آن‌ها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهاب، می‌تواند زمینه‌ساز کاربردهای جدید در بیماری‌های خودایمنی و التهابی مزمن گردد. در نهایت، توجه به پرورش اصولی و پایدار زالوها در شرایط کنترل‌شده و استریل، ضمن حفاظت از جمعیت طبیعی آن‌ها، امکان تولید زالوهای عاری از پاتوژن با کیفیت یکنواخت را برای مصارف بالینی فراهم می‌آورد. بدین‌ترتیب، زالودرمانی می‌تواند از یک روش سنتی به یک فناوری زیستی پیشرفته با کاربردهای چندگانه در پزشکی فردمحور و درمان‌های کمکی تبدیل شود و نقش مهمی در ارتقای سلامت جامعه ایفا نماید.

منابع

Abdualkader, A.M., Ghawi, A.M., Alaama, M., Awang, M. and Merzouk, A. 2013. Leech therapeutic applications. Indian journal of pharmaceutical sciences, 75(2): 127–137. doi: 10.4103/0250-474X.113537

Andereya, S., Stanzel, S., Maus, U., Mueller-Rath, R., Mumme, T., Siebert, C.H., Stock, F. and Schneider, U. 2008. Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: a randomized study. Acta Orthopaedica, 79(2): 235-243. doi: 10.1080/17453670710015030

Ayduz, S., El-Gomati, M., Abattouy, M. and Ayduz, S. 2007. Süleymaniye Medical Madrasa (Dār al-Tib) in the History of Ottoman Medicine. Foundation for Science, Technology and Civilisation (FSTC). 16 p.

Baskova, I.P. and Nikonov, G.I. 1991. Destabilase, the novel epsilon-(gamma-Glu)-Lys isopeptidase with thrombolytic activity. Blood Coagul Fibrinolysis., 2(1):167-72. doi: 10.1097/00001721-199102000-00025

Baskova, I.P. and Zavalova, L.L. 2001. Proteinase inhibitors from the medicinal leech Hirudo medicinalis. Biochemistry (Mosc), 66:703–714. doi: 10.1023/A:1010223325315

Bashir, I., Lone, F.A., Bhat, R.A., Mir, S.A., Dar, Z.A. and Dar, S.A. 2020. Concerns and Threats of Contamination on Aquatic Ecosystems. Bioremediation and Biotechnology, 1–26. doi: 10.1007/978-3-030-35691-0_1

Bobrovsky, P., Manuvera, V., Baskova, I., Nemirova, S., Medvedev, A. and Lazarev, V. 2021. Recombinant Destabilase from Hirudo medicinalis Is Able to Dissolve Human Blood Clots In Vitro. Current Issues in Molecular Biology, 43(3):2068-2081. doi: 10.3390/cimb43030143

Bolotov, I.N. and Pešić, V. 2025. Two new genera of freshwater leeches from Europe and Africa (Hirudinea: Glossiphoniidae). Ecologica Montenegrina, 82: 96–112. doi: 10.37828/em.2025.82.7

Bond, N.R., Lake, P.S. and Arthington, A.H. 2008. The impacts of drought on freshwater ecosystems: an Australian perspective. Hydrobiologia, 600: 3–16. doi: 10.1007/s10750-008-9326-z

Bordon, K.C.F., Cologna, C.T., Fornari-Baldo, E.C., Pinheiro-Júnior, E.L., Cerni, F.A., Amorim, F.G., Anjolette, F.A.P., Cordeiro, F.A., Wiezel, G.A., Cardoso, I.A., Ferreira, I.G., de Oliveira, I.S., Boldrini-França, J., Pucca, M.B., Baldo, M.A. and Arantes, E.C. 2020. From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. Front Pharmacol., 11:1132. doi: 10.3389/fphar.2020.01132

Britannica. 2021. Hirudo verbena in annelid. Britannica. Available from: https://www.britannica.com/animal/Hirudo-verbana. Accessed 25 June 2022.

Britannica. 2023. Leeches. Available from: www.britannica.com/Animal/annelid/Leeches. Accessed on 23 May 2023.

Brönmark, C. 1992. Leech Predation on Juvenile Freshwater Snails: Effects of Size, Species and Substrate. Oecologia, 91(4): 526-529. doi: 10.1007/BF00650326

Butt, A.M., Ismail, A., Lawson-Smith, M., Shahid, M., Webb, J. and Chester, D.L. 2016. Leech Therapy For The Treatment Of Venous Congestion In Flaps, Digital Re-Plants And Revascularizations - A Two-Year Review From A Regional Centre. J Ayub Med Coll Abbottabad, 28(2):219-223. PMID: 28718557

Ceylan, M., Karataş, E., Tunç, M. et al. 2025. Effects of temperature and thermal shock on growth and health of southern medicinal leech (Hirudo verbana Carena, 1820). Aquacult Int, 33: 324. doi: 10.1007/s10499-025-02007-7

Cichocka, J.M., Bielecki, A., Jabłońska-Barna, I., Krajewski, Ł., Topolska, K., Hildebrand, J., Dmitryjuk, M., Biedunkiewicz, A. and Abramchuk, A. 2021. Sucking of human blood by Placobdella costata (O. F. Müller, 1846) (Hirudinida: Glossiphoniidae): Case study with notes on body form. Ecol Evol., 11(24):17593-17603. doi: 10.1002/ece3.8261

Cott, P.A., Sibley, P.K., Somers, W.M., Lilly, M.R. and Gordon, A.M. 2008. A Review of Water Level Fluctuations on Aquatic Biota with an Emphasis on Fishes in Ice-Covered Lakes. Journal of the American Water Resources Association, 44(2): 343-359. doi: 10.1111/j.1752-1688.2007.00166.x

Deganc, M. and Zdravic, F. 1960. Venous congestion of flaps treated by application of leeches. Br. J. Plast. Surg., 13:187–192. doi: 10.1016/S0007-1226(60)80036-7

Dehghani, R., Hasanbeiki, O., Pourgholi, M. and Asgari, J. 2014. Naragh Suburb, Center of Iran; A Natural Habitat of Hirudo medicinalis. International Archives of Health Sciences, 1(1): 5-8.

Di Lernia, L., Pinzani, L. and Ceschin, S. 2025. Critical review of the literature on key invasive alien freshwater plants in Europe with special focus on their impact on the invaded ecosystems. NeoBiota, 102: 441-472. doi: 10.3897/neobiota.102.146280

Dong, H., Ren, J.X., Wang, J.J., Ding, L.S., Zhao, J.J., Liu, S.Y. and Gao, H.M. 2016. Chinese Medicinal Leech: Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. Evid Based Complement Alternat Med., 2016:7895935. doi: 10.1155/2016/7895935

Elliott, J.M. and Kutschera, U. 2011. Medicinal Leeches: Historical use, Ecology, Genetics and Conservation. Freshwater Reviews, 4(1): 21-41. doi: 10.1608/FRJ-4.1.417

Friesen, W.O. and Kristan, W.B. 2007. Leech locomotion: swimming, crawling, and decisions. Curr Opin Neurobiol., 17(6):704-11. doi: 10.1016/j.conb.2008.01.006

Fusco, F., Bordoni, M., Tufano, R. et al. 2022. Hydrological regimes in different slope environments and implications on rainfall thresholds triggering shallow landslides. Nat Hazards, 114: 907–939. doi: 10.1007/s11069-022-05417-5

Geist, J. and Hawkins, S.J. 2016. Habitat recovery and restoration in aquatic ecosystems: current progress and future challenges. Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems, 26(5): 942-962. doi: 10.1002/aqc.2702

Ghods, R., Abdi, M., Pourrahimi, M. and Dabaghian, F.H. 2019. Leech therapy indications: A scoping review. Tradit. Med. Res., 4:118–130. doi: 10.12032/TMR20190425130

Graf, J. 1999. Symbiosis of Aeromonas veronii biovar sobria and Hirudo medicinalis, the medicinal leech: a novel model for digestive tract associations. Infect Immun., 67(1):1-7. doi: 10.1128/IAI.67.1.1-7.1999

Grobelski, M. and Sikora, B. 2025. Analysis of the species composition of Leeches (Hirudinea) in aquatic habitats of the Morasko Campus (Poznań, Wielkopolska). In: The natural environment as an area of research. Vol. II. Bogucki Wyd. Nauk., pp. 1-20. doi: 10.12657/9788379865598-03

Gupta, J. and Gaurkar, S.S. 2022. Migraine: An Underestimated Neurological Condition Affecting Billions. Cureus., 14(8):e28347. doi: 10.7759/cureus.28347

Hackenberger, P.N. and Janis, J.E. 2019. A Comprehensive Review of Medicinal Leeches in Plastic and Reconstructive Surgery. Plast Reconstr Surg Glob Open, 7(12):e2555. doi: 10.1097/GOX.0000000000002555

Haj Talebi, H., Khani, H. and Haj Talebi, H.R. 2016. Treatment of 20 Patients with Diabetic Foot Ulcer Grade 2 and 3 on Iranian Effective Medicine on, A Comparative Study with Low level laser therapy. Advances in Skin Wound and Tissue Repair, 13(2): 32-41.

Haycraft, J.B. 1888. Examination of those factors which influence man's well-being and mental progress (Thesis). University of Edinburgh. hdl: 1842/23977

Herlin, C., Bertheuil, N., Bekara, F., Boissiere, F., Sinna, R. and Chaput, B. 2017. Leech therapy in flap salvage: Systematic review and practical recommendations.

Ann Chir Plast Esthet., 62(2):1-13. doi: 10.1016/j.anplas.2016.06.004

Hitchcock, A.C., Connolly, E.M., Darakananda, K., Jeong, J.W., Quist, A.J., Robbins, A.B. and Ellerby, D.J. 2017. Locomotor and energetic consequences of behavioral thermoregulation in the sanguivorous leech Hirudo verbana. J Therm Biol., 65:1-7. doi: 10.1016/j.jtherbio.2017.01.007

Hohmann, C.D., Stange, R., Steckhan, N., Robens, S., Ostermann, T., Paetow, A. and Michalsen, A. 2018. The Effectiveness of Leech Therapy in Chronic Low Back Pain. Dtsch Arztebl Int., 115(47):785-792. doi: 10.3238/arztebl.2018.0785

Hosseini, M., Jadidi, A., Derakhshan Barjoei, M.M. and Salehi, M. 2024. Applications of leech therapy in medicine: a systematic review. Front Med (Lausanne), 11:1417041. doi: 10.3389/fmed.2024.1417041

Inaturalist. 2022. Hirudo orientalis. Available at: https://inaturalist.nz/taxa/357885-Hirudo-orientalis

Indergand, S. and Graf, J. 2000. Ingested blood contributes to the specificity of the symbiosis of Aeromonas veronii biovar sobria and Hirudo medicinalis, the medicinal leech. Appl. Environ. Microbiol., 66:4735–4741. doi: 10.1128/AEM.66.11.4735-4741.2000

Johnson, P.H. 1994. Hirudin: clinical potential of a thrombin inhibitor. Annu Rev Med., 45:165-77. doi: 10.1146/annurev.med.45.1.165

Joslin, J., Biondich, A., Walker, K. and Zanghi, N. 2017. A Comprehensive Review of Hirudiniasis: From Historic Uses of Leeches to Modern Treatments of Their Bites. Wilderness & Environmental Medicine, 28(4):355-361. doi: 10.1016/j.wem.2017.08.002

Jung, H. 2020. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. Arch Plast Surg., 47(4):297-300. doi: 10.5999/aps.2020.00752

Junren, C., Xiaofang, X., Huiqiong, Z., Gangmin, L., Yanpeng, Y., Xiaoyu, C., Yuqing, G., Yanan, L., Yue, Z., Fu, P. and Cheng, P. 2021. Pharmacological Activities and Mechanisms of Hirudin and Its Derivatives - A Review. Front Pharmacol., 12:660757. doi: 10.3389/fphar.2021.660757

Kampowski, T., et al. 2016. Functional morphology of leech locomotion: From crawling to swimming. Journal of Comparative Physiology A, 202(6): 421-433. doi: 10.1007/s00359-016-1095-2

Karasartova, D., Arslan-Akveran, G., Sensoz, S., Mumcuoglu, K.Y. and Taylan-Ozkan, A. 2025. Hirudo verbana Microbiota Dynamics: A Key Factor in Hirudotherapy-Related Infections? Microorganisms, 13(4):918. doi: 10.3390/microorganisms13040918

Koeppen, D., Aurich, M., Pasalar, M. and Rampp, T. 2019. Medicinal leech therapy in venous congestion and various ulcer forms: Perspectives of Western, Persian and Indian medicine. J Tradit Complement Med., 10(2):104-109. doi: 10.1016/j.jtcme.2019.08.003

Larance, S., Wang, J., Delavar, M.A. and Fahs, M. 2025. Assessing Water Temperature and Dissolved Oxygen and Their Potential Effects on Aquatic Ecosystem Using a SARIMA Model. Environments, 12(1):25. doi: 10.3390/environments12010025

Lemke, S. and Vilcinskas, A. 2020. European Medicinal Leeches-New Roles in Modern Medicine. Biomedicines, 8(5): 99. doi: 10.3390/biomedicines8050099

Liu, Z., Tong, X., Su, Y., Wang, D., Du, X., Zhao, F., Wang, D. and Zhao, F. 2019. In-depth profiles of bioactive large molecules in saliva secretions of leeches determined by combining salivary gland proteome and transcriptome data. J Proteomics., 200:153-160. doi: 10.1016/j.jprot.2019.03.009

Liuzzo, M., Utevsky, S. and Marrone, F. 2025. Predictive Distribution Modeling of the Medicinal Leech Hirudo verbana Carena, 1820 (Hirudinea, Hirudinidae) in Sicily: Implications for Conservation. Ecol Evol., 15(11):e72410. doi: 10.1002/ece3.72410

Lockery, S.R. and Kristan, W.B. Jr. 1990. Distributed processing of sensory information in the leech. I. Input-output relations of the local bending reflex. J Neurosci., 10(6):1811-5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.10-06-01811.1990

Lone, A.H., Ahmad, T., Anwar, M., Habib, S., Sofi, G. and Imam, H. 2011. Leech therapy- a holistic approach of treatment in unani (greeko-arab) medicine. Anc Sci Life., 31(1):31-5. PMID: 22736888

Lu, J., Zhao, Z., Pan, L. et al. 2025. Hyaluronidase: structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets. Mol Biomed, 6: 50. doi: 10.1186/s43556-025-00299-y

Lynggaard, C., Oceguera-Figueroa, A., Kvist, S., Gilbert, M.T.P. and Bohmann, K. 2022. The potential of aquatic bloodfeeding and nonbloodfeeding leeches as a tool for iDNA characterisation. Mol Ecol Resour., 22(2):539-553. doi: 10.1111/1755-0998.13486

Mann, K.H. and Kerkut, G.A. 2013. Leeches (Hirudinea): Their Structure, Physiology, Ecology and Embryology. 1th Edition. Pergamon Publishing.

Martucci, J. 2020. Medicinal leeches and where to find them. Science History Institute. Available at: www.sciencehistory.org/distillations/medicinal-leeches-and-where-to-find-them

Mathew, J., Sankar, P. and Varacallo, M. 2023. Physiology, Blood Plasma. 2023. In: StatPearls [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504. Accessed on 11 December 2025.

Michalsen, A., Moebus, S., Spahn, G., Esch, T., Langhorst, J. and Dobos, G.J. 2002. Leech therapy for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: results and implications of a pilot study. Altern Ther Health Med., 8(5):84-88. PMID: 12233808

Michalsen, A. et al. 2007. The Biology of Leeches. Medicinal Leech Therapy. doi: 10.1055/b-0034-66001

Mohankumar, A. and Rajan, M. 2023. Role of hyaluronidase as an adjuvant in local anesthesia for cataract surgery. Indian J Ophthalmol., 71(7):2649-2655. doi: 10.4103/IJO.IJO_2515_22

Montinari, M.R. and Minelli, S. 2022. From ancient leech to direct thrombin inhibitors and beyond: New from old. Biomed Pharmacother., 149:112878. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112878

Mory, R., Mindell, D. and Bloom, D. 2000. The Leech and the Physician: Biology, Etymology, and Medical

Practice with Hirudinea medicinalis. World J. Surg., 24: 878–883. doi: 10.1007/s002680010141

Mousavian, A., Sabzevari, S., Parsazad, S. and Moosavian, H. 2022. Leech Therapy Protects Free Flaps against Venous Congestion, Thrombus Formation, and Ischemia/Reperfusion Injury: Benefits, Complications, and Contradictions. Arch Bone Jt Surg., 10(3):252-260. doi: 10.22038/ABJS.2022.55013.2736

Mucha, P., Skoczyńska, A., Małecka, M., Hikisz, P. and Budzisz, E. 2021. Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes. Molecules, 26(16):4886. doi: 10.3390/molecules26164886

Mueller, R.L. and Scheidt, S. 1994. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation, 89(1):432-49. doi: 10.1161/01.cir.89.1.432

Mumcuoglu, K.Y. 2014. Recommendations for the use of leeches in reconstructive plastic surgery. Evid Based Complement Alternat Med., 2014:205929. doi: 10.1155/2014/205929

Munshi, Y., Ara, I., Rafique, H. and Ahmad, Z. 2008. Leeching in the History-A Review. Pakistan Journal of Biological Sciences, 11: 1650-1653. doi: 10.3923/pjbs.2008.1650.1653

Nelson, M.C. and Graf, J. 2012. Bacterial symbioses of the medicinal leech Hirudo verbana. Gut Microbes, 3(4):322-331. doi: 10.4161/gmic.20227

Nouri, M., Karimi-Yarandi, K., Etezadi, F. and Amirjamshidi, A. 2012. Leech therapy for pain relief: Rational behind a notion. Surg Neurol Int., 3:159. doi: 10.4103/2152-7806.105098

Papavramidou, N. and Christopoulou-Aletra, H. 2009. Medicinal use of leeches in the texts of ancient Greek, Roman and early Byzantine writers. Intern Med J., 39(9):624-7. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01965.x

Paravati, S., Rosani, A. and Warrington, S.J. 2023. Physiology, Catecholamines. In: StatPearls [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716. Accessed on 15 December 2025.

Peterson, E.L. 1984. Photoreceptors and visual interneurons in the medicinal leech. J Neurobiol., 15(6):413-28. doi: 10.1002/neu.480150603

Petrauskiene, L. 2004. The medicinal leech as a convenient tool for water toxicity assessment. Environ Toxicol., 19(4):336-41. doi: 10.1002/tox.20039

Phillips, A.J., Govedich, F.R. and Moser, W.E. 2020. Leeches in the extreme: Morphological, physiological, and behavioral adaptations to inhospitable habitats. Int J Parasitol Parasites Wildl., 12:318-325. doi: 10.1016/j.ijppaw.2020.09.003

Pineo, G.F. and Hull, R.D. 1995. Hirudin and hirudin analogues as new anticoagulant agents. Curr Opin Hematol., 2(5):380-5. doi: 10.1097/00062752-199502050-00009

Porshinsky, B.S., Saha, S., Grossman, M.D., Beery, P.R. II and Stawicki, S.P. 2011. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review. J Postgrad Med., 57(1):65-71. doi: 10.4103/0022-3859.74297

Rai, P.K., Singh, A.K., Singh, O.P., Rai, N.P. and Dwivedi, A.K. 2011. Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata). Ayu., 32(2):213-7. doi: 10.4103/0974-8520.92589

Rajaram, R., Cevik, J., Bhindi, N., Seth, I. and Rozen, W.M. 2024. The Use of Medicinal Leeching in Breast Surgery: A Systematic Review. J Clin Med., 13(5):1243. doi: 10.3390/jcm13051243

Resch, J.C., Hedstrom, R., Steiner, M.E., Said, S.M. and Somani, A. 2023. Hirudotherapy for limb ischemia in the pediatric intensive care unit: A retrospective observational cohort. Front Pediatr., 10:1011171. doi: 10.3389/fped.2022.1011171

Riley, K.N. and Herman, I.M. 2005. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds, 4:e8. PMID: 16921413

Ruhinda, M., Xia, K., Rist, C., Shija, G., Lyimo, I.N., Meza, F., Brewster, C., Chaccour, C., Rabinovich, N.R. and Schürch, R. 2024. Treatment of cattle with ivermectin and its effect on dung degradation and larval abundance in a tropical savanna setting. One Health, 20:100950. doi: 10.1016/j.onehlt.2024.100950

Rüschen, H., Aravinth, K., Bunce, C. and Bokre, D. 2018. Use of hyaluronidase as an adjunct to local anaesthetic eye blocks to reduce intraoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev., 3(3):CD010368. doi: 10.1002/14651858.CD010368.pub2

Samarendra, H. and Kalu, P. 2017. Medicinal leech therapy in plastic surgery. PMFA News, 3 p.

Sawyer, R.T. 1986. Leech Biology and Behavior: Volume II: Feeding Biology, Ecology, and Systematics. First Edition. Oxford University Press.

Sawyer, R.T. 1990. In search of the giant Amazon leech. Natural History, No. 12, pp. 66-67.

Schalk, G., McNICOL, D.K. and MALLORY, M.L. 2001. Leeches in Acidified Lakes of Central Ontario, Canada: Status and Trends. Écoscience, 8(4): 421–429. doi: 10.1080/11956860.2001.11682671

Seyoum, W., Ejigu, C. and Tora, E. 2023. Prevalence, Risk Factors and Control Practices of Livestock Hirudiniasis in Mirab Abaya District, Southern Ethiopia. Vet Med (Auckl), 14:79-90. doi: 10.2147/VMRR.S401079

Shakouri, A. and Wollina, U. 2021. Time to Change Theory; Medical Leech from a Molecular Medicine Perspective Leech Salivary Proteins Playing a Potential Role in Medicine. Adv Pharm Bull., 11(2):261-266. doi: 10.34172/apb.2021.038

Shankar, K.M., Rao, S.D., Umar, S.N. and Gopalakrishnaiah, V. 2014. A clinical trial for evaluation of leech application in the management of Vicarcikā (Eczema). Anc Sci Life., 33(4):236-41. doi: 10.4103/0257-7941.147432

Shoja, M.M., Tubbs, R.S., Ghabili, K., Griessenauer, C.J., Balch, M.W. and Cuceu, M. 2015. The Roman Empire legacy of Galen (129-200 AD). Childs Nerv Syst., 31(1):1-5. doi: 10.1007/s00381-014-2467-7

Sibi, G. and Rabina, S. 2016. Inhibition of Pro-inflammatory Mediators and Cytokines by Chlorella

Vulgaris Extracts. Pharmacognosy Res., 8(2):118-22. doi: 10.4103/0974-8490.172660

Sig, A.K., Guney, M., Uskudar Guclu, A. and Ozmen, E. 2017. Medicinal leech therapy-an overall perspective. Integrative Medicine Research, 6(4): 337-343. doi: 10.1016/j.imr.2017.08.001

Singh, S.K. and Rajoria, K. 2020. Medical leech therapy in Ayurveda and biomedicine - A review. J Ayurveda Integr Med., 11(4):554-564. doi: 10.1016/j.jaim.2018.09.003

Sket, B. and Trontelj, P. 2008. Global diversity of leeches (Hirudinea) in freshwater. Hydrobiologia, 595: 129–137. doi: 10.1007/s10750-007-9010-8

Steven, R. 2015. Amazon Giant Leech (Haementeria ghilianii). University of Northern British Columbia blogs.

Streit, L., Dvořák, Z., Novák, O., Stiborová, S. and Veselý, J. 2014. The use of medicinal leeches in fingertip replantation without venous anastomosis - case report of a 4-year-old patient. Acta Chir Plast., 56(1-2):23-6. PMID: 25484274

Sudhadevi, M. 2020. Leech therapy: A holistic treatment. International Journal of Advance Research in Nursing, 3(1): 130-132.

Tampa General Hospital (TGH). 2025. Leech Therapy. Available from: https://www.tgh.org/institutes-and-services/treatments/leech-therapy. Accessed on 25 December 2025.

Tekiner, H. 2015. Aretaeus of Cappadocia and his treatises on diseases. Turk Neurosurg., 25(3):508-12. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.12347-14.0

Ul Haq, A., Malik, H.U. and Kalam, M.A. 2025. The Unlikely Doctor: Leech Therapy's Role in Human Health. Hippocratic Journal of Unani Medicine, 19(3): 81–87. doi: 10.4103/hjum.hjum_69_25

Utevsky, S., Zagmajster, M., Atemasov, A., Zinenko, O., Utevska, O., Utevsky, A. and Trontelj, P. 2010. Distribution and status of medicinal leeches (genus Hirudo) in the Western Palaearctic: anthropogenic, ecological, or historical effects? Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems, 20(2): 198-210. doi: 10.1002/aqc.1071

Vila, T., Rizk, A.M., Sultan, A.S. and Jabra-Rizk, M.A. 2019. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. PLoS Pathog., 15(11):e1008058. doi: 10.1371/journal.ppat.1008058

Wang, D.Q. and Carey, M.C. 2014. Therapeutic uses of animal biles in traditional Chinese medicine: an ethnopharmacological, biophysical chemical and medicinal review. World J Gastroenterol., 20(29):9952-9975. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9952

Wang, Z.Z., Wang, K., Xu, L.F., Su, C., Gong, J.S., Shi, J.S., Ma, X.D., Xie, N. and Qian, J.Y. 2024. Unlocking the Potential of Collagenases: Structures, Functions, and Emerging Therapeutic Horizons. Biodes Res., 6:0050. doi: 10.34133/bdr.0050

Whitaker, I.S., Izadi, D., Oliver, D.W., Monteath, G. and Butler, P.E. 2004. Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon. Br J Plast Surg., 57(4):348-353. doi: 10.1016/j.bjps.2003.12.016

Xu, X., Huang, X., Zhang, Y., Shen, S., Feng, Z., Dong, H., Zhang, C. and Mo, R. 2020. Self-regulated hirudin delivery for anticoagulant therapy. Sci Adv., 6(41):eabc0382. doi: 10.1126/sciadv.abc0382

Yule, C.M. and Yong, H.S. 2004. Freshwater Invertebrates of the Malaysian Region. Kaula Lampur: Akademi Sains Malaysia.

A review of the ecological characteristics, historical background, and clinical applications of medicinal leeches (*Hirudo* spp.)

Radkhah A.R., Eagderi S., Poorbagher H. and Moezzi A.

Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, University of Tehran, Karaj, I.R. of Iran

Abstract

Hirudotherapy (leech therapy) is one of the oldest traditional medicine methods that has regained its position in modern medicine in recent decades due to the discovery of bioactive compounds in leech saliva and the approval of its clinical applications by reputable organizations such as the Food and Drug Administration (FDA). This review aims to provide a comprehensive overview of the ecological characteristics, biology, historical background, scientific basis of therapeutic effects, and clinical applications of medicinal leeches (especially species of the genus *Hirudo*). Leeches are widely distributed in aquatic habitats throughout the world and possess high physiological flexibility, enabling them to survive in variable environmental conditions. The most important medicinal species include the European leech (*H. medicinalis*), Oriental leech (*H. orientalis*), and Hungarian leech (*H. verbana*). The saliva of these animals is a rich source of bioactive molecules, including hirudin (as the most potent natural anticoagulant), apyrase (platelet aggregation inhibitor), hyaluronidase (tissue permeability enhancer), and anti-inflammatory compounds (bdellin and eglin). Current clinical applications of leech therapy include salvaging surgical flaps with venous congestion, reducing pain and improving function in knee osteoarthritis, and, to a limited extent, treating migraine, inflammatory skin diseases, and diabetic ulcers. The success of this method requires adherence to standard clinical protocols, administration of antibiotic prophylaxis to prevent infection with the symbiotic bacterium *Aeromonas*, and awareness of contraindications. The future perspective of hirudotherapy depends on more precise identification of effective molecules, development of novel natural-based drugs, and conducting larger clinical trials to standardize treatment protocols.

Keywords: Medicinal leeches, *Hirudo medicinalis*, Leech biology, Salivary enzymes, Hirudin