



Tıbbi Sülük Uygulamalarına İmmünolojik Açıdan Yaklaşım

Mehmet Zafer KALAYCI^{1*} Ahmet GÖDEKMERDAN²

¹Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı Ankara, Türkiye

²Doğal Hayat Polikliniği, Ankara, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Zafer KALAYCI, e-mail: drmkz@hotmail.com

ÖZET

Tıbbi sülük tedavisi veya hirudoterapi, tedavi edici özelliği bulunan sülüklerin hasta vücudunda mukoza ya da deriye yapıştırılması şeklinde uygulanan, geleneksel ve tamamlayıcı tıp tedavi yöntemlerinden biridir. Tıbbi sülüklerin salyalarında tedavi edici vasıfta çok sayıda molekül saptanmıştır. Tüm dünyada sülükler akut ve kronik farklı hastalıklarda, özellikle en sık olarak plastik ve mikrocerrahide damar hastalıkları, replantasyon ve kozmetik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Birçok alanda kullanılan sülük tedavisi-hirudoterapi ülkemizde 2014 Ekim ayında yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ve akabinde yayımlanan Hirudoterapi eğitim standartlarıyla hem yasal zemin oluşturulmuş hem hekimlerce yaygın kullanımı sağlanmış hem de bilimsel ve Ar-Ge çalışmalarının önü açılmıştır. Hirudoterapinin-sülüklerin hastalıklarda immünolojik açıdan faydaları arasında antimikrobiyal, antienflamatuar, antitümoral, sitoprotektif ve immünomodülatör özellikleri bulunmaktadır. Doğal tabiatlı tedavilerin gittikçe önem kazanması, hirudoterapiye de ilgiyi çok artırmıştır.

Anahtar kelimeler: Sülük, Hirudoterapi, İmmünite, Doğal Tedavi

Immunological Approach to Medical Leech Applications

ABSTRACT

Medical leech therapy or hirudotherapy is one of the traditional and complementary medicine treatment methods applied in the form of sticking leeches with therapeutic properties to the mucosa or skin of the patient's body. A large number of therapeutic molecules have been identified in the saliva of medicinal leeches. All over the world, leeches are used in different acute and chronic diseases, especially in plastic and microsurgery for vascular diseases, replantation and cosmetic purposes. Leech therapy-hirudotherapy, which is used in many fields, has been established in our country with the Traditional and Complementary Medicine Practices Regulation published in October 2014 and the Hirudotherapy training standards published afterwards, both the legal basis has been established and the widespread use by physicians has been provided, and the way has been paved for scientific and R&D studies. Among the immunological benefits of hirudotherapy-leeches in diseases are antimicrobial, anti-inflammatory, antitumoral, cytoprotective and immunomodulatory properties. The increasing importance of natural treatments has increased the interest in hirudotherapy.

Key words: Leech, Hirudotherapy, Immunity, Natural Therapy



GİRİŞ

Tıbbi sülük tedavisi veya hirudoterapi, tedavi edici özelliği bulunan sülüklerin hasta vücudunda mukoza ya da deriye yapıştırılması şeklinde uygulanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp tedavi yöntemlerinden biridir. Bu tedavi ile üç ayrı fayda elde edilir: Sülüğün yüzeysel damarlardan kan emmesi ile hacamat etkisi, sorunlu bölgelerde akupunktur noktalarına uygulanması ile akupunktur etkisi ve hirudoterapinin asıl amacı olan sülüklerin kan emerken dokuya salgıladığı müthiş özelliklere sahip sülük salyasının terapötik faydalarını elde etmektir. Binlerce yıldır kadim uygarlıklarda tedavide kullanılan bu yöntemin son yarım yüzyılda yeniden önemi anlaşılmış, medikal uygulamalar ve birçok bilimsel araştırmanın önemli bir parçası haline gelmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2004 yılında sülüklerin tıbbi tedaviler için kullanılabilmesi onayı çıkmıştır (Gödekmerdan, Arusan, Bayar ve Sağlam, 2011; Whitaker, Rao, Izadi ve Butler, 2004).

Kardiyovasküler hastalıklarda (arteriyoskleroz, diyabetik damar komplikasyonları, varisler, hematoma, tromboz, gangrene gidişin önlenmesi diğer damar problemleri...), çeşitli klinik durumlarda kulak çınlaması, akut ve kronik otitis ve osteoartrit ağrısının azaltılmasında, apse, artrit, glokom, myasthenia gravis, dental tedavilerde, bulaşıcı hastalıklar gibi birçok kronik ve hayatı tehdit eden anormallik için tıbbi tedaviye yardımcı olarak çeşitli kliniklerde (kardioloji, jinekoloji, üroloji, cerrahi, travmatoloji, stomatoloji, oftalmoloji vb.) yeni bir ilaç olarak geri döndü. Özellikle venöz tıkanıklığa karşı koruma, replantasyon için kurtarma aracı ve kozmetik amaçlı olarak tüm dünyada plastik ve mikrocerrahide birçok klinik, sülükleri kullanmaya başladı (Abdualkader, Ghawi, Alaama, Awang ve Merzouk, 2013; E.P., 2011; Eldor, Orevi ve Rigbi, 1996; Mory, Mindell ve Bloom, 2000).

Tıbbi sülük salyasında, medikal anlamda etkili birçok biyoaktif madde bulunmaktadır. Güçlü vazodilatörler, antikoagulan-fibrinolitik moleküller, antiplatelet, faktör Xa (FXa)

inhibitörleri, bakteriyostatikler, analjezikler, antienflamatuarlar (Kimotripsin, Kimaz, Subtilisin İnhibitorleri ve Nötrofil Proteinases Elastase, Cathepsin G inh.), lokal anestezipler, antialerjikler (triptaz inhibitörleri), prostaglandinler, protein benzeri calin, apyrase hyaluronidase, eglin, destabilaz, piyavit ve kollajinaz, destabilaz-lizozim (glikozidaz ve isopeptidaz fonksiyonları taşıyan bir enzim), hyalüronidazlar ve eglinler, antihiperglisemikler gibi birçok biyolojik etkin madde izole edilmiştir (Baskova ve diğerleri, 2008; Graf, Kikuchi ve Rio, 2006; Singh, 2010).

Hirudoterapi, hastalarda çeşitli terapötik etkiler üretmede çok önemlidir ve sonuçta asıl olarak konak homeostazına fayda sağlar. Vazodilatörler, bakteriyostatikler, analjezikler, antiinflamatuarlar ve antikoagulanlarla mikrosirkülasyon bozukluklarını giderir, organ ve dokuların hasarlı vasküler permeabilitesini düzeltir, hipoksiyi giderir, kan basıncını düşürür, ağrıyı giderir ve organizmanın biyoenerjetik durumunu artırır. Hirudin gibi çok güçlü bir antikoagulanla trombinin baskılanma mekanizması, trombinin aktivasyonunu ve fibrinojenin fibrine çevrimini inhibe eder. Trombositlerin bağlanmasını durdurur ve bu tamamiyle onların kollajenin yüzeyinde agregasyonunu engeller. İkinci olarak ve belki daha da önemlisi, sülük salyasındaki immüno- lojik tıbbi enzimlerin konakçıya nüfuz etmesine izin verir. Bu enzimler genellikle antibakteriyel, antienflamatuar ve antikoagulan etkilidir (Baskova ve diğerleri, 2008; Cooper ve Mologne, 2017; Goessl, Steffen-Wilke ve Miller, 1997; John Thearle, 1998; Lone ve diğerleri, 2011; Srivastava ve Sharma, 2010; Whitaker, Izadi, Oliver, Monteath ve Butler, 2004).

Antimikrobiyal etkiler

Sürekli artan bulaşıcı hastalık oranları, antibiyotiklerin daha fazla kullanılmasına yol açmış ve bu da antimikrobiyal ajanlara direnç olarak sonuçlanmıştır. Bu nedenle, bilim adamları yeni etki mekanizmaları olan ve bakteriyel direnç insidansını azaltan antimikrobiyal ilaçlar geliştirmeye çalışmaktadırlar (Abdualkader ve diğerleri, 2013).



Birçok ilaç hala doğal kaynaklardan elde edilmektedir ve geleneksel tıbbı olan ilgi, araştırmacıların farklı canlı türlerin tıbbi potansiyelini tarama yolu ile araştırmaya sevk etmiştir. Benzer şekilde, araştırmacılar, muhtemel ilaç öncüsü olarak geliştirilebilecek spesifik biyoaktif moleküllerin varlığını yansıttığı hipotezine dayanarak kurtçuk ve sülük tedavisinin yararlarına tekrar bakmaya başlamışlardır (Lemke ve Vilcinskas, 2020).

Tıbbi sülüklerin terapötik öneminin araştırıldığı birçok çalışma yapılmış, enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir, sülük salyasındaki çeşitli antimikrobik etkili maddeler tanımlanmış, diğer yandan bu maddelerin klinik tedavi sonuçları araştırılmıştır. Örneğin, sülük tedavisinin diş hekimleri tarafından periodontitis ve alveoler apseler gibi dental enfeksiyonlar için bir çare olarak kullanıldığını bildirmişlerdir (Srivastava ve Sharma, 2010).

Sülük salgılarında saptanan Destabilaz ve Chloromycetin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Destabilazın, bakteri hücre duvarlarındaki peptitoglikan tabakasında önemli olan β 1-4 bağlarını doğrudan bozan β -glikosidaz aktivitesi vardır. Bu etki, insan tükürüğü ve gözyaşı sıvısında yaygın olarak bulunan lizozim (muramidaz) ile benzerdir. Denatüre edilmiş destabilaz bile *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* ve *E. Coli* üzerinde doza bağlı bir bakteriyostatik etki gösterir. Isırmanın ardından sülükler, doku penetrasyonunu ve biyoaktif moleküllerinin yayılmasını kolaylaştırmak için hemen hiyalüronidaz ve kolajenaz enzimlerini serbest bırakırlar. Bu enzimler antimikrobiyal aktiviteyi artırır ve etkilenen bölgelerde kan ve sıvı dolaşımını desteklerler (Abbas Zaidi ve diğerleri, 2011; Abdullah, Dar, Rashid ve Tewari, 2012; Das, 2014).

Sülüklerden ilave olarak, theromacin, theromyzin ve peptit B gibi çeşitli antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) izole edilmiştir (Tasiemski, 2008; Tasiemski ve diğerleri, 2004).

Araştırmacılar Hirudinidae ailesinin çeşitli sülük türlerinden elde edilen sülük ekstraktlarının antimikrobiyal ajan olarak farklı uygulamalarda kullanımını başarmışlardır. Elde edilen

saflaştırılmış özütlerin, birçok Gram-negatif (*S. typhi* ve *E. coli*) ve Gram pozitif patojenlere (*S. aureus*) karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Sülük ekstraktlarının artrit, gıda kaynaklı rahatsızlıklar ve nozokomiyal enfeksiyonlar dahil olmak üzere bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliğini, ayrıca hastane dezenfeksiyonu ve günlük ev temizliği için temizlik ürünlerinde faydalı bir şekilde kullanıldığını vurgulamışlardır (Abdualkader ve diğerleri, 2013; M. Abdualkader, Merzouk, Ghawi ve Alaama, 2011; Vera, Blu ve Torres, 2005).

Antienflamatuar-antitümoral-sitoprotektif-immünomodülatör etkiler

Araştırmalar, bazı kininazların ve antistasinin (Hirustasin-Hirudo antistasin) önemli bir nosiseptif yol olan kinin-kallikrein mekanizmasını inhibe edebileceğini göstermiştir. Antistasin, bir serin proteaz inhibitörü olup bu özelliği nedeniyle de muhtemelen metastaz olasılığını azaltarak tümörlerin yayılmasını önlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda anti-koagulan ve antienflamatuar etkilere sahip olup, güçlü bir faktör Xa inhibitörü olarak görev yapar ve kinin-kallikrein sistemi üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Faktör Xa bir protrombin aktivatörüdür ve pıhtılaşma kaskadının ortak yolunda kritik bir rol oynar. Kinin-kallikrein sistemi ayrıca pıhtılaşma kaskadına bağlıdır ve enflamatuar yanıtta önemli bir role sahiptir (Han ve diğerleri, 1989; Nutt ve diğerleri, 1991; Schenone, Furie ve Furie, 2004; Sig, Guney, Uskudar Guclu ve Ozmen, 2017).

Yine, birçok *in vitro* çalışma, sülük tükürük ekstraktlarının antikanser etkilerini göstermiştir. Pıhtılaşma, metastaz ve tümör büyümesi ile ilişkili olduğundan, kaskadın bloke edilmesi antitümör bir etkiye yol açar (Gil-Bernabé, Lucotti ve Muschel, 2013).

Hirudinin, özellikle mezotelyomada metastazı engellemesinin, bu konuda umut verici sonuçları olmuştur. Ayrıca, diğer anti-koagulan türevlerinin, hücre büyümesini ve tümör anjiyogenezini azaltmasının yanı sıra benzer etkilere sahip olduğu iddia edilmektedir. Ekstraktların apoptoz



ve hücre farklılaşmasını indüklediği ve hücre döngüsün durmasına neden olduğu bulunmuştur. Ana etki mekanizmaların onkojenik gen ekspresyonunun bastırılması ve apoptotik zincirlerin artmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür (Clarke, 2016; Dong ve diğerleri, 2016).

Sülük kaynaklı triptaz inhibitörü (LDTI) üç izoforma (a, b ve c) sahiptir ve mast hücrelerinin proteolitik enzimlerini, trombin ve plazmini inhibe ederek antienflamatuar etkiler gösterir. Özellikle mast hücresi triptazını, tripsin ve kimotripsini inhibe eder. Mast hücresi triptazları, hücre granüllerinden serin proteazlar salarak enflamatuar reaksiyonlara neden olurlar. Bu etkiler, kinin-kallikrein sistemi, kemotaksi, lökosit aktivasyonu, vazoaaktif eylemler ve buna bağlı olarak ağrı üreten olaylara yol açar. Düzeyleri anafilaksi, astım ve artrit gibi alerjik ve enflamatuar hastalıklarla ilişkilidir. Tip I Aşırı duyarlılık reaksiyonunda mast hücre triptazının inhibisyonu ile dahi, antienflamatuar etkilerin potansiyel faydaları öngörülebilir. Dolayısı ile hirudoterapinin bu tür rahatsızlıklarda tedaviye yardımcı bir metod olarak kullanılması mümkündür (Campos ve diğerleri, 2004; Caughey, 2016; Vitte, 2015).

Eglin C, insan nötrofil elastaz ve katepsin G'nin bir inhibitörüdür. Bu iki enzim, nötrofillerin azurofil granüllerinde stoklanan ve enflamatuar yanıtın bir parçası olarak salınan kimotripsin ailesindeki bağışıklık serin proteazlarıdır. Eglin C tarafından inhibisyon, nötrofillerdeki serbest oksijen radikallerinde azalmaya neden olur ve doku iltihabı ve tahribatını önler. Eglin C, bdellastasin, destabilaz, bdellin ve hirudin sitoprotektiftir ve özellikle nöronlar üzerinde olumlu uyarıcı eylemler uygularlar. Test modellerinde eglin C'nin şok ve amfizem için potansiyel bir terapötik ajan olduğu gösterilmiştir. Diğer izole edilmiş eglinler benzer şekilde etki ederek antienflamatuar etkilere neden olurlar. Bir başka lökosit elastaz inhibitörü guamerin olup kallikrein ve tripsin üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir (Abbas Zaidi ve diğerleri, 2011; Korkmaz, Moreau ve Gauthier, 2008; Massberg ve diğerleri, 2010).

Kompleman bileşeni C1, kompleman sisteminin klasik yolunda kritik bir role sahiptir. İnsanlarda C1 inhibitörü hem pıhtılaşma kaskadını hem de kinin-kallikrein sistemini inhibe eder. Sülük salgılarında C1 inhibitörü benzeri bir protein bulunmuştur (Davis, Mejia ve Lu, 2008).

Karboksipeptidazlar, bradikininle ilişkili bir enflamatuar yanıtı neden olurlar. Sülük salgılarında karboksipeptidazların da inhibisyonunu yapan, akut ve kronik enflamasyon ile ilişkili birçok madde bulunmuştur (Kashuba, Bailey, Allsup ve Cawkwell, 2013; Kouyoumdjian, Nagaoka, Loureiro-Silva ve Borges, 2009). Multipl skleroz, astım ve romatoid artrit gibi kronik enflamatuar hastalıklarda, özellikle tüm diğer olumlu etkiler de dikkate alındığında, altta yatan ana bozukluk olan immün yanılının immünmodülasyona çevrilmesinin, tedavi için çok önemli faydalar sağladığını söyleyebiliriz.

Bazı hastalıklarda tedavide kullanabilmek umuduyla, sülüklerden elde edilecek yeni ürün geliştirme araştırmaları devam etmektedir. Bunlardan biri, insanlarda belki de hasarlı sinir dokularının onarımında kullanılacak olan keşiftir. Herhangi bir lezyondan sonra tıbbi sülüklerin kendi sinir dokularını doğal olarak onarma yeteneğine sahip oldukları ve bunu nöronlardan ve mikroglial hücrelerden bazı antimikrobiyal peptidlerin sentezini indükleyerek yaptıkları saptanmıştır (Rodet ve diğerleri, 2015; Schikorski ve diğerleri, 2008).

Yine, ilk defa, sülük sinir hücrelerinde de memeli C1q ve IL-16 ile homolog fonksiyonel moleküllerin tanımlanmasıdır (Croq ve diğerleri, 2010; Tahtouh ve diğerleri, 2009).

Omurgalı hayvanlardaki enflamatuar yanıt sırasında Toll benzeri reseptörlerin (TLR) rollerini araştırmak amacıyla tıbbi sülükler değerli bir model olarak kullanılmıştır (Girardello ve diğerleri, 2019).

Sonuç olarak, hirudoterapinin-sülüklerin hastalıkların tedavisinde birçok farklı olumlu etkisinin yanında immünolojik açıdan da önemli faydaları saptanmıştır. Bunlar arasında antimikrobiyal,



antienflamatuar, antitümoral, sitoprotektif ve immünomodülatör özellikler sayılabilir. Kronik enflamasyonla seyreden otoimmün hastalıklarda, altta yatan ana bozukluk immün yanılıdır. Bu durumun düzeltilmesi immünomodülasyonla sağlanabilir. Dolayısıyla, bu tür hastalıklarda hirudoterapinin kullanılması, yukarıda sayılan tüm etkiler dikkate alındığında, tedavide önemli faydaların elde edilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

- Abbas Zaidi, S. M., Jameel, S. S., Zaman, F., Jilani, S., Sultana, A. ve Khan, S. A. (2011). A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Alternative Medicine Review*.
- Abdualkader, A. M., Ghawi, A. M., Alaama, M., Awang, M. ve Merzouk, A. (2013). Leech therapeutic applications. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Abdullah, S., Dar, L., Rashid, A. ve Tewari, A. (2012). Hirudotherapy /Leech therapy: Applications and Indications in Surgery. *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES)*. doi:10.5455/aces.20120402072447
- Baskova, I. P., Kostjukova, E. S., Vlasova, M. A., Kharitonova, O. V., Levitskiy, S. A., Zavalova, L. L., ... Lazarev, V. N. (2008). Proteins and peptides of the salivary gland secretion of medicinal leeches *Hirudo verbana*, *H. medicinalis*, and *H. orientalis*. *Biochemistry (Moscow)*. doi:10.1007/s10541-008-3012-7
- Campos, I. T. N., Silva, M. M., Azzolini, S. S., Souza, A. F., Sampaio, C. A. M., Fritz, H. ve Tanaka, A. S. (2004). Evaluation of phage display system and leech-derived tryptase inhibitor as a tool for understanding the serine proteinase specificities. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. doi:10.1016/j.abb.2004.03.004
- Caughey, G. H. (2016). Mast cell proteases as pharmacological targets. *European Journal of Pharmacology*. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.045
- Clarke, C. E. W. (2016). Medical Therapeutics Derived from Leeches (Phy. Annelida; Cl. Hirudinea). *MacEwan University Student eJournal*. doi:10.31542/j.muse.297
- Cooper, E. L. ve Mologne, N. (2017). Exploiting leech saliva to treat osteoarthritis: A provocative perspective. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. doi:10.1016/j.jtcme.2016.11.005
- Croq, F., Vizioli, J., Tuzova, M., Tahtouh, M., Sautiere, P. E., Van Camp, C., ... Lefebvre, C. (2010). A homologous form of human interleukin 16 is implicated in microglia recruitment following nervous system injury in leech *Hirudo medicinalis*. *GLIA*. doi:10.1002/glia.21036
- Das, B. K. (2014). An Overview on Hirudotherapy / Leech therapy. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*.
- Davis, A. E., Mejia, P. ve Lu, F. (2008). Biological activities of C1 inhibitor. *Molecular Immunology*. doi:10.1016/j.molimm.2008.06.028
- Dong, H., Ren, J. X., Wang, J. J., Ding, L. S., Zhao, J. J., Liu, S. Y. ve Gao, H. M. (2016). Chinese Medicinal Leech: Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. doi:10.1155/2016/7895935
- E.P., C. (2011). Bugs as drugs, part two: Worms, leeches, scorpions, snails, ticks, centipedes, and spiders. *Alternative Medicine Review*.
- Eldor, A., Orevi, M. ve Rigbi, M. (1996). The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Reviews*. doi:10.1016/S0268-960X(96)90000-4
- Gil-Bernabé, A. M., Lucotti, S. ve Muschel, R. J. (2013). Coagulation And Metastasis: What Does The Experimental Literature Tell Us? *British Journal of Haematology*. doi:10.1111/bjh.12381
- Girardello, R., Baranzini, N., Molteni, M., Rossetti, C., Tettamanti, G., de Eguileor, M. ve Grimaldi, A. (2019). The medicinal leech as a valuable model for better understanding the role of a TLR4-like receptor in the inflammatory process. *Cell and Tissue Research*. doi:10.1007/s00441-019-03010-0
- Gödekmerdan, A., Arusan, S., Bayar, B. ve Sağlam, N. (2011). [Medicinal leeches and hirudotherapy]. *Türkiye parazitolojii dergisi / Türkiye Parazitoloji Derneği = Acta parasitologica Turcica / Turkish Society for Parasitology*. doi:10.5152/tpd.2011.60
- Goessl, C., Steffen-Wilke, K. ve Miller, K. (1997). Leech Therapy for Massive Scrotal Hematoma Following Percutaneous Transluminal Angioplasty. *The Journal of Urology*. doi:10.1097/00005392-



199708000-00066

- Graf, J., Kikuchi, Y. ve Rio, R. V. M. (2006). Leeches and their microbiota: naturally simple symbiosis models. *Trends in Microbiology*. doi:10.1016/j.tim.2006.06.009
- Han, J. H., Law, S. W., Keller, P. M., Kniskern, P. J., Silberklang, M., Tung, J. S., ... Ellis, R. W. (1989). Cloning and expression of cDNA encoding antistasin, a leech-derived protein having anti-coagulant and anti-metastatic properties. *Gene*. doi:10.1016/0378-1119(89)90382-X
- John Thearle, M. (1998). Leeches in medicine. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. doi:10.1111/j.1445-2197.1998.tb02086.x
- Kashuba, E., Bailey, J., Allsup, D. ve Cawkwell, L. (2013). The kinin-kallikrein system: Physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers. *Biomarkers*. doi:10.3109/1354750X.2013.787544
- Korkmaz, B., Moreau, T. ve Gauthier, F. (2008). Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: Physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie*. doi:10.1016/j.biochi.2007.10.009
- Kouyoumdjian, M., Nagaoka, M. R., Loureiro-Silva, M. R. ve Borges, D. R. (2009). Portal hypertensive response to kinin. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. doi:10.1590/s0001-37652009000300008
- Lemke, S. ve Vilcinskas, A. (2020). European medicinal leeches-New roles in modern medicine. *Biomedicines*. doi:10.3390/BIOMEDICINES8050099
- Lone, A. H., Ahmad, T., Anwar, M., Habib, S., Sofi, G. ve Imam, H. (2011). Leech therapy- a holistic approach of treatment in unani (greeko-arab) medicine. *Ancient science of life*.
- M. Abdulkader, A., Merzouk, A., Ghawi, A. M. ve Alaama, A. M. (2011). Some Biological Activities of Malaysian Leech Saliva Extract. *IJUM Engineering Journal*. doi:10.31436/iiumej.v12i4.156
- Massberg, S., Grahl, L., Von Bruehl, M. L., Manukyan, D., Pfeiler, S., Goosmann, C., ... Engelmann, B. (2010). Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature Medicine*. doi:10.1038/nm.2184
- Mory, R. N., Mindell, D. ve Bloom, D. A. (2000). The leech and the physician: Biology, etymology, and medical practice with *Hirudinea medicinalis*. *World Journal of Surgery* içinde . doi:10.1007/s002680010141
- Nutt, E. M., Jain, D., Lenny, A. B., Schaffer, L., Siegl, P. K. ve Dunwiddie, C. T. (1991). Purification and characterization of recombinant antistasin: A leech-derived inhibitor of coagulation factor Xa. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. doi:10.1016/0003-9861(91)90325-D
- Rodet, F., Tasiemski, A., Boidin-Wichlacz, C., Van Camp, C., Vuillaume, C., Slomianny, C. ve Salzet, M. (2015). Hm-MyD88 and Hm-SARM: Two key regulators of the neuroimmune system and neural repair in the medicinal leech. *Scientific Reports*. doi:10.1038/srep09624
- Schenone, M., Furie, B. C. ve Furie, B. (2004). The blood coagulation cascade. *Current Opinion in Hematology*. doi:10.1097/01.moh.0000130308.37353.d4
- Schikorski, D., Cuvillier-Hot, V., Leippe, M., Boidin-Wichlacz, C., Slomianny, C., Macagno, E., ... Tasiemski, A. (2008). Microbial Challenge Promotes the Regenerative Process of the Injured Central Nervous System of the Medicinal Leech by Inducing the Synthesis of Antimicrobial Peptides in Neurons and Microglia. *The Journal of Immunology*. doi:10.4049/jimmunol.181.2.1083
- Sig, A. K., Guney, M., Uskudar Guclu, A. ve Ozmen, E. (2017). Medicinal leech therapy—an overall perspective. *Integrative Medicine Research*. doi:10.1016/j.imr.2017.08.001
- Singh, A. P. (2010). Medicinal leech therapy (Hirudotherapy): A brief overview. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. doi:10.1016/j.ctcp.2009.11.005
- Srivastava, A. ve Sharma, R. (2010). A brief review on applications of leech therapy. *Archives of Applied Science Research*.
- Tahtouh, M., Croq, F., Vizioli, J., Sautiere, P. E., Van Camp, C., Salzet, M., ... Lefebvre, C. (2009). Evidence for a novel chemotactic C1q domain-containing factor in the leech nerve cord. *Molecular Immunology*. doi:10.1016/j.molimm.2008.07.026
- Tasiemski, A. (2008). Antimicrobial peptides in annelids. *Invertebrate Survival Journal*.
- Tasiemski, A., Vandenbulcke, F., Mitta, G., Lemoine, J., Lefebvre, C., Sautière, P. E. ve Salzet, M. (2004). Molecular characterization of two novel antibacterial peptides inducible upon bacterial challenge in an



annelid, the leech *Theromyzon tessulatum*. *Journal of Biological Chemistry*.
doi:10.1074/jbc.M312156200

Vera, C., Blu, A. ve Torres, M. (2005). Leeches, today and yesterday present parasites. *Revista chilena de infectología : órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. doi:10.4067/S0716-10182005000100004

Vitte, J. (2015). Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular Immunology*.
doi:10.1016/j.molimm.2014.04.001

Whitaker, I. S., Izadi, D., Oliver, D. W., Monteath, G. ve Butler, P. E. (2004). *Hirudo Medicinalis* and the plastic surgeon. *British Journal of Plastic Surgery*.
doi:10.1016/j.bjps.2003.12.016

Whitaker, I. S., Rao, J., Izadi, D. ve Butler, P. E. (2004). Historical article: *Hirudo medicinalis*: Ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/S0266-4356(03)00242-0