

Tıbbi Sülük Terapisi (Hirudoterapi)

Medical Leech Therapy (Hirudotherapy)

M. Öner Küçük¹, Ozan Yaman²

¹ Kayseri Şehir Hastanesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Ünitesi Kocasinan, Kayseri

² Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Bölümü Anabilim Dalı, Kocasinan, Kayseri

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. M. Öner Küçük

Kayseri Şehir Hastanesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Ünitesi, Kocasinan / Kayseri

E-mail: droner19@gmail.com

Orcid

M. Öner Küçük : <https://orcid.org/0000-0001-9670-8879>

Ozan Yaman : <https://orcid.org/0000-0002-2136-6947>

Geliş Tarihi / Received : 12-06-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 03-07-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-09-2019

Küçük Ö.M., Yaman O. Tıbbi Sülük Terapisi (Hirudoterapi), J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(Özel Sayı):29-46 DOI: bshr.576663

Özet

Sülükler halkalı omurgasızlar sınıfındadır, kan ile beslenirler ve antik dönemden beri çeşitli hastalıkları tedavi etmek için flebotomide kullanılırlar. Hirudoterapi, tedavi için tıbbi sülüklerin uygulanmasıdır. Sülük tedavisinin terapötik kullanımı köklü bir yöntemdir ve eski Mısır'a, medeniyetin başlangıcına dayanır. 20. yüzyılın sonunda yeni terapi kavramları sülük tedavisinin yerini almıştır. Mikrovasküler cerrahi tekniklerle birlikte son yıllarda tıbbi sülüklerin kullanımında bir "yeniden doğuş" olmuştur. Hirudo medicinalis, sülükler arasında en geniş terapötik kullanıma sahiptir ancak dünya çapında birçok farklı tür test edilmiş ve incelenmiştir. Sülük tedavisi genellikle ağrısız olan bir ilk ısırığı, ardından 5 ila 15 ml kan emmeyi içerir. Başlıca terapötik faydaları sadece ısırma sırasında emilen kandan değil, aynı zamanda çeşitli biyoaktif maddelerden de kaynaklanmaktadır. Sülük tükürüğü; eglin, bdellin, hirudin, hyaluronidaz, calin, destabilas, apiraz, dekorin, hirustatin, triptaz inhibitörleri ve histamin benzeri maddeler, kompleman inhibitörleri, karboksipeptidaz A-inhibitörleri ve asetilkolin gibi çeşitli biyoaktif bileşimler içerir. Bu bileşimler; koagülasyonun inhibisyonundan, analjezik etkiden, kas gevşetici etkiden ve bağışıklık sistemi üzerindeki düzenlemeden sorumludur. Hirudoterapi; kardiyoloji, ortopedi, jinekoloji, oftalmoloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi gibi alanlarda geniş bir terapötik uygulama yelpazesine sahiptir. Bu derleme sülükler hakkında; tarihçesi, genel özellikleri, etki mekanizmaları ve tıbbi bir cihaz olarak uygulanmasını içeren genel bir bakış sunar.

Anahtar Kelimeler

Tıbbi sülük, hirudoterapi, endikasyonlar.

Abstract

Leeches are a class of segmented invertebrates, known for their blood-feeding habits and used in phlebotomy to treat various ailments since antiquity. Hirudotherapy is the application of medicinal leeches for therapeutic use. The therapeutic use of leech therapy is an established method and dates back to ancient Egypt and the beginning of civilization. At the end of the 20th century new therapy concepts took the place of leech therapy. With microvascular surgery techniques there has been a "rebirth" in the use of medicinal leeches in recent years. Hirudo medicinalis has widest therapeutic usage among the leeches, but worldwide, many different species were tested and studied. Leech therapy involves an initial bite, which is usually a painless bite, followed by the sucking of 5 and 15 ml of blood. Its major therapeutic benefits are not only due to blood sucked during the biting, but also from the various bioactive substances. Saliva of leech contains various bioactive compounds such as: eglins, bdellins, hirudin, hyaluronidase, calin, destabilase, apyrase, decorsin, hirustatin, tryptase inhibitors, and histamine like substances, complement inhibitors, carboxypeptidase A- inhibitors and acetylcholine. These substances are responsible for inhibiting blood coagulation, analgesic effect, dilating effect on muscles and regulation on immune system. Hirudotherapy has a broad spectrum of therapeutic application in the medical field ranging from cardiology, orthopedy, gynaecology, ophthalmology, plastic and reconstructive surgeries. This review presents an overview of leech including the history, general characteristics and mechanisms of action of leeches, and its application as medical device.

Keywords Medicinal leech, hirudotherapy, indications.

Giriş

Hastalıkların tıbbi sülükler kullanılarak tedavisi, Latince bir terimle, “Hirudotherapy” olarak isimlendirilmiştir. Tıbbi sülük tedavisi, kan emici sülükler ile uygulanan bir tür tamamlayıcı ve bütünleştirici tedavi yöntemidir ve in-sanda hastalıkların tedavisinde omurgasızların kullanımının birkaç örneğinden biridir. Hem insan hastalıklarında hem de veteriner hekimlikte uygulanmakta olan hirudoterapi, antik dönemden beri bilinmektedir.^{1,2} Sülüklerin doğada 600’den fazla türü bulunsa da bunların sadece 15’i tıbbi sülük olarak sınıflandırılır.³ Hirudoterapide tıbbi sülüklerin çeşitli biyolojik özelliklerinden yararlanır. Bunlar arasında en yaygın bilinenleri, sülüklerin konakçılarının kanı ile beslenmeleri (flebotomik özellik) ve bu esnada tükürükleriyle birlikte başta antikoagülan, anti-enflamatuvar ve anestezikler olmak üzere birçok biyoaktif maddeyi salgıvermeleridir. Burada asıl amaç, sülük beslenirken salgılanan sülük tükürüğünün potansiyel faydalarını elde etmektir.^{4,5} Günümüzde dünyanın birçok ülkesinde (Rusya ve bu coğrafyadaki diğer ilişkili devletler, ABD, Kanada, Avustralya, Fransa, Almanya, Hollanda vb.); tedavi amaçlı aktif olarak çeşitli klinik durumlarda (apse, artrit, glokom, myasthenia gravis, dental tedaviler, hematoma, tromboz, gangrene gidişin önlenmesi ve diğer çeşitli damar bozukluklarında (arteriyoskleroz, diabetik damar komplikasyonları, varisler, diğer kardiyovasküler hastalıklar...)); tıbbi tedaviye yardımcı olarak çeşitli kliniklerde (kardioloji, jinekoloji, üroloji, cerrahi, travmatoloji, stomatoloji, oftalmoloji vb.) hirudoterapinin kullanımı artmaktadır.⁶ Bu derleme, tıbbi sülüklerin biyolojisi ve terapötik uygulamalarına odaklanmaktadır.

Hirudoterapi Tarihçesi

Sülükler çok eski zamanlardan beri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Mısır’da bulunan MÖ 1500’lü yıllardan kalma bir mezarın duvarının üzerinde tıbbi sülüklerin kullanımını gösteren resimler bulunmaktadır.⁷ İlk yazılı kayıt ise Nicander (MÖ 200-130) tarafından yazılan tıbbi şiir olan “Alexipharmaca”da yer almaktadır. Hekim Pliny (MS 23-79), insan vücudundan aşırı kanın alınmasının kişiye ra-

hatlama sağladığını belirtmiş ve sülük uygulama yöntemlerini ilk defa göstermiştir.⁸

Roma döneminin ünlü hekimlerinden Galen (MS 130-201)’in geliştirdiği hümorale teoriye göre, insan vücudu dört sıvı içermektedir: kan, balgam, sarı safra ve siyah safra. Galen, bu sıvıların dengesindeki değişikliklerin hastalıklara neden olduğunu ve sülüklerin vücuttaki aşırı kanı emerek dengeyi yeniden sağladığını vurgulamıştır. Ayrıca sülüklerin hangi hastalıkların tedavisinde kullanıldığını, uygulama yöntemlerini, tedavi sonrasında vücuttan çıkarılmalarını, uygulamadan sonra ısırık yerinde oluşabilecek aşırı kanamanın tedavisinin nasıl olacağını belirtmiştir.⁹ Trallesli Alexander (MS 525-605), bazı işitme kayıplarında sülük uygulamasını önermiştir. Ayrıca, o dönemde beyinde ya da tüm kan akımında siyah safra birikmesinin melankoli gelişimine yol açtığına inanıldığı için, bu hastalığın tedavisinde sülük kullanımının faydalı olacağını vurgulamıştır.¹⁰

İslam tıbbının önde gelen hekimi İbn-i Sina (MS 980-1037), ünlü kitabı Canon (El Kanun Fi’l-Tıbb)’da sülüklerin tedavi amaçlı uygulama yöntemlerini ve hangi hastalıklarda kullanıldığını yazmıştır. İbn-i Sina, sülük uygulamasının kanın vücudun daha derin kısımlarından atılmasında kupa terapisine göre daha başarılı olduğunu belirtmiş ve cilt hastalıklarında uygulanmasını önermiştir.¹¹

Aşırı kanın uzaklaştırılması 17 ve 18. yüzyıllarda yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemi olduğundan, guttan baş ağrısına kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde sülükler şifalı kan alımı amacıyla kullanılmışlardır. Napolyon’un ordusunda görevli cerrah Broussais (1772-1838), vücutta kan birikmesinin iltihaplanmaya ve iltihaplanmanın da hastalıklara neden olduğuna inandığı için kanın vücuttan sülükler vasıtasıyla çıkarılmasını önermiştir ve hastalanan bütün askerlere sülük tedavisi uygulamıştır. Bu amaç için Macaristan’da yılda 6 milyon sülük ithal edilmiş ve sülük sektöründe talep patlamasına yol açmıştır.¹² Aynı dönemde, İngiltere ve Rusya başta olmak üzere diğer Avrupa

ülkelerinde de; beyin dokusunun enflamatuar hastalıklarında, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, bazı göz hastalıklarında, burun kanamasında, romatizma, tüberküloz, epilepsi gibi rahatsızlıklarda ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde sülüklerin kullanımı oldukça popüler olmuştur.¹³

Osmanlı döneminde sülük tedavisinin hekimler tarafından kullanıldığı ve konu ile ilgili özellikle 18. yüzyıla ait birçok yazılı eser bulunduğu bilinmektedir. Şanizade Mehmet Ataulah Efendi (1771-1826) "Mi'yarü'l Etibba" adlı kitabında, diş gelişimi sırasında çocuklarda görülen ateş tedavisinde kulak arkasına sülük uygulanmasını önermiştir.¹⁴

19. yüzyılın sonlarına doğru sülüklerin daha çok kalifiye olmayan insanlar tarafından uygulaması, çok sayıda komplikasyon gelişmesine neden olmuş, bu nedenle de tedavi şarlatanlık olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. 1884 yılında Dr. John B. Haycraft sülük tükürüğünde bulunan antikoagülan maddeyi izole etmiş ve "Hirudin" olarak adlandırmıştır. Hirudinin antikoagülan olarak kullanımı uzun zaman boyunca sülüklerin tedaviye katılımında tek yöntem olarak kalmıştır.^{2,15}

20. yüzyılın ikinci yarısına doğru doktorlar, özellikle mikrocerrahi uzmanları sülük tedavisini yeniden desteklemeye başlamışlardır. Bu dönemde yapılan çalışmalarda venöz konjesyon gelişen dokularda erken dönemde sülük uygulandığında belirgin bir iyileşmenin sağlandığı gözlemlenmiştir. Özellikle flap kanlanmasında etkili olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı için, plastik cerrahi yaygın kullanıldığı alanlardan olmuştur.¹⁶

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2004 yılında sülükleri plastik ve rekonstrüktif cerrahi alanında "tıbbi cihaz" olarak kullanımını onaylamıştır. Hirudoterapi günümüzde sıklıkla cerrahi alanda mikrovasküler replantasyonlar, rekonstrüktif cerrahi ve travma sonrası gelişen venöz konjesyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca sülük

tedavisi nörolojide, dermatolojide, jinekolojide kullanılmakta ve bu alanlarda da iyi sonuçlar vermektedir.¹⁷

Sülüklerin Genel Özellikleri

Leech kelimesi, Anglo Sakson dilinde iyileştirme anlamı taşıyan "Loece" kelimesinden türetilmiştir. İlk olarak Linnaeus 1758 yılında, "Leeches (Euhirudinea)" terimini kullanmış, Kuzey Amerika ve Avrupa tatlı sularında bol miktarda bulunan bir türü, "Hirudo medicinalis" olarak adlandırmıştır.¹⁸

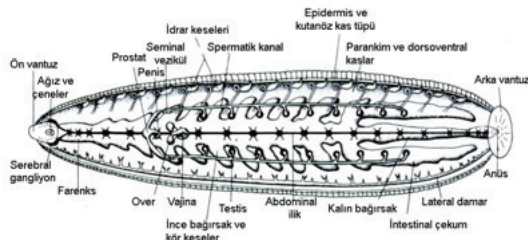
Sülükler, 15.000'den fazla türü bulunan Annelida filumunda yer almaktadır. Segmentasyon annelidlerin en ayırt edici özelliğidir. İlk çalışmalar sülükleri 4 alt sınıfa, 10 aileye, 16 alt aileye, 131 cins ve 696'dan fazla türe ayırmıştır. Hirudinea sınıfına bağlı olan sülükler, çoğunluğu ılık su göllerinde ve ılıman akarsularda paraziter veya serbest yaşam süren, 8 mm ile 76 cm arasında farklı uzunluklarda olabilen solucanlardır. Sülüğün boyutu yaş tayini için bir kriter olarak kullanılamaz. Sülüklerin ortalama ağırlığı yaklaşık 2.5 gr. kadardır. Çoğu ektoparazit olup, genellikle kan emerek beslenirler. Ancak bütün sülükler kan emici değildir, bazı türler omurgasızları, Annelida'ya ait diğer sınıfların bireylerini, salyangozları ve böcek larvalarını yerler. Kan emenler balık, kurbağa, kaplumbağa, salyangoz ve kabuklu su canlıları ile omurgalı hayvanlarda ve insanlarda ektoparazit olarak yaşarlar. İnsanları deri yağları, kan, ısı ve hatta solunum havasındaki karbondioksitle tespit ederler.^{2,19}

Sülüklerin gövdeleri toprak solucanlarına benzer şekilde segmentedir ancak toprak solucanları gibi yuvarlak değil, hafifçe yassılaştırmıştır. Sülüklerin baş kısmı sivridir ve arka uca göre çok daha dardır. Gözleri üst dudak üzerinde bulunur fakat neredeyse hiç fark edilmezler. Her iki uçta birer vantuz bulunur. Arka vantuz kuru yüzeylerde harekete ve konağa yapışmaya yardım eder. Üçgen şeklindeki ön vantuz birçok tabakadan oluşmuştur ve vakum etkisi oluşturacak şekilde dizayn edilmiştir. Sülükler sivri, keskin ve küçük dişlerle donatılmış biri horizontal, ikisi lateral top-

lam üç çeneye sahiptir. Bu etkili mekanizma sülüğün deri, diğer yumuşak dokular ve mukoz membranları ısırmasına olanak sağlar. Üç adet iç çene, yarım daire şeklinde testere görünümü oluşturan ve deriyi ısırma için kullanılan her bir çenede 100'e yakın olmak üzere toplamda 300'e yakın diş içerir.^{20,21}

Sülükler ya hortumları ile deride açtıkları delik yoluyla ya da ısırarak kan emerler. Bu, sivrisineklerin ısırmasına benzerdir ve salınan histamin benzeri maddeler nedeniyle acı vermez. Her beslenmelerinde nispeten büyük miktarlarda (vücut ağırlıklarınının 10 katı kadar) kan emebilirler. Bu durum sülüğün beslenmeleri arasında iki yıldan fazla zaman olduğunda bile hayatta kalmasını sağlar. Bu tutumlu beslenme davranışı kısmen kısıtlı memeli konak kaynağına ve sülüğün basit görünen fakat oldukça avantajlı vücut yapısına bağlıdır (Şekil 1).

Organ boyutuna göre değerlendirince, sülük hemen tamamen çift duvarlı "sindirim tüpü"nden meydana gelmektedir. Foregut, midgut ve hindgut organ ve dokular arasında en fazla alanı işgal ederler. Ağız, farens ve özefagusu içeren foregut hayvanın kabaca onda ikisini oluşturur. Midgut, on çift kör keseden oluşur ve total uzunluğun onda beşini meydana getirir. Üçüncü parça olan hindgut ise toplam uzunluğun kabaca onda üçüdüdür. Sülük midesinde yerleşmiş sadece bir bakteri türü uzun süreli yaşayabilir. Sülük sindirim için bu türe ihtiyaç duyar ve aralarında simbiyotik ilişki vardır: *Aeromonas biovar sobria veronii*.¹



Şekil 1: Sülüğün temel anatomik yapısı.

Sülüklerin üreme özellikleri oldukça dikkat çekicidir. Hem erkek hem de dişi üreme organlarına sahiptirler yani hermafroditlerdir. Ancak sülükler kendi kendilerini döleyemezler. Genellikle başka bir, bazen iki sülüğü eş olarak kullanırlar. Bu süreç 15 ila 18 dakika sürebilir ve sonlandırıldığında bütün katılımcılar dölenebilir. Her çiftleşme periyodu otuz ila kırk gün sürer. Sülük bu süre sonunda protein benzeri madde dolu koza ve yumurta yapar. Bu kozaları kendi yaşam alanlarındaki kıyı kenarlarına, tercihen taşlar arasındaki zemine gömerler. Güneşli hava gibi olumlu şartlarda, kırk gün içinde kozanın ucundaki küçük bir delikten yeni doğan sürünerek çıkar.^{20,22}

Sülük, özellikle ilk iki yıl oldukça yavaş gelişir. Tamamen olgun hale gelmesi beş ila sekiz yıl alabilir ve yirmi yıl kadar yaşayabilir. Sülükler yaşamlarının üçüncü veya dördüncü yılında medikal uygulamalarda kullanılabilirler de doğal şartlar altında beş yıldan önce tedavi için gerekli büyüklüğe ulaşamazlar. Sülük yapay ortamda medikal kullanım için gerekli ağırlığa (1.5- 2 gram) 12 ila 36 ay arasında ulaşabilir. Fakat bunların ömürleri bazıları 8 yıl kadar yaşayabilse de ortalama 3-4 yıl kadardır ve doğal şartlarda yetişenlere göre çok daha kısadır.²³

Medikal Sülükler

Günümüzde aşağı yukarı 600 sülük türü saptanmıştır fakat bunlardan sadece yaklaşık 15 tanesi tedavide kullanılmaktadır. Tedavi için kullanılanların sıklıkla farklı özellikleri vardır. Bunlar genellikle koyu kahverengi, kahverengi, koyu yeşil, yeşil veya kırmızı-kahverengi olurlar. Çok daha az sıklıkla olsa da farklı renklerde sülüklerle karşılaşmak da mümkündür. Medikal sülüklerin sırtında kırmızı, açık kahverengi, yeşil ya da siyah renkli altı tane çizgi bulunur; fakat birçok durumda bir dizi kırmızı ve sarı nokta halinde görüldüğü için bu çizgileri saptamak zordur. Sülüğün yan tarafı sarı ya da zeytin yeşili gölge içerse de normalde yeşildir. Karın kısmı siyah, gri veya kahverengi noktalar içeren sarı, koyu yeşil karışık renklidir. Tıbbi amaçla kullanılmayan sülükler ise; tek renklidirler, vücutlarında çizgiler bulunmaz, tüylüdürler ve çok yuvarlak, kör uçlara

sahiptirler.²⁴

Hastalıklarda tedavi edici özelliği bulunan sülüklerin birkaç türü olup, *H. medicinalis*, *Hirudo verbana* bunlardan dır. Diğer tıbbi sülük türleri de bazen tedavide kullanılır: *Hirudo orientalis*, *Hirudo troctina*, *Hirudinaria manilensis* (Asya tıbbi sülüğü) ve *Macrobdella decora* (Kuzey American tıbbi sülüğü). *Hirudo* cinsi içinde bulunan tüm sülük türleri tıbbi amaçla kullanılabilir. Bugüne kadar ülkemizde saptanan tıbbi sülük türleri *H. medicinalis*, *H. verbana*dır. Ayrıca, *Limnatis nilotica* türü de ülkemizde bulunmaktadır. Ancak, tıbbi kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.²⁵

H. verbana ilk olarak Kuzeydoğu İtalyalı Carena (1820) tarafından tarif edilmiştir. Fakat tarifinden 20. yüzyılın sonlarına kadar araştırmacılar tarafından “unutulmuş” ve Avrupa şifalı sülüğün (*Hirudo medicinalis* L. 1758) bir alt türü olarak kabul edilmiştir (*H. medicinalis* ssp. *Officinalis*). Birbiri ile yakından ilişkili iki tür arasında belirgin farklılıklar olmasına rağmen, Avrupalı medikal sülüğün flebotomide sık kullanımı nedeniyle her ikisi de “*Hirudo medicinalis*” olarak etiketlenmiştir. Yoğun morfolojik incelemeler, üretme çalışmaları ve DNA sekans analizleri ile farklı türler olduklarına dair kesin kanıtlar elde edilmiştir. Neubert 1999 yılında *H. verbana*’nın tür durumunu yeniden belirlemiş ve Avrupa tıbbi sülüklerini *H. medicinalis* (kuzeybatı) ve *H. verbana* (güneydoğu) olarak ayırmıştır. Ülkemizde de uzun yıllar boyunca *H. medicinalis*’in daha yoğun görüldüğü düşünülürken, genetik inceleme yöntemlerinin artması ile yaygın olan türün *H. verbana* olduğu anlaşılmıştır (Şekil 2).^{26,27}



Şekil 2. *Hirudo medicinalis* ve *Hirudo verbana*’nın coğrafik dağılımı (Kutschera U, Elliott JM 2014’den adapte edilmiştir)

Tıbbi alanda kullanılan sülükler arasında *Hirudo medicinalis* en iyi bilinenidir. *Hirudo medicinalis*’in vücudu dorso-ventral hafif yassılaştırmış olup, uzunluğu 10-15 cm kadardır. Vücudun orta kısmındaki segmentler beş halkaya ayrılmıştır. İkinci derecedeki eksternal halkalar, asıl segmentler tarafından gizlenmiştir. Anterior çekmen genellikle posterior çekmeden daha küçüktür. Vücudun antero-dorsalinde lateral olarak sıralanmış beş çift göze sahip olup, ilk üç göz çifti arka arkaya sıralanmıştır. Dördüncü göz çiftiyle üçüncü göz çifti arasında bir, beşinci göz çifti arasında ise iki halka bulunmaktadır. *H. medicinalis* vücut ağırlığının ortalama 5.83 (3 ila 10) katı kan emmekte ve bir yıla kadar beslenmeksizin yaşamını sürdürebilmektedir.²⁸ *Hirudo medicinalis*’in beslenme davranışı ağırlıklı olarak sülükteki en büyük nöronal hücre olan Retzius hücresinde bol miktarda bulunan nörotransmitter serotonin tarafından kontrol edilir. Aç sülükler su kenarında durma eğilimindedir ve dalgalar üreten nesnelere karşı çok keskin bir şekilde yüzebilirler.⁷ Canlı olarak incelenen *H. medicinalis*’in rengi zeytin yeşilinden kahverengiye kadar değişebilir. Dorsalde iki çift paramedyan ve paramarjinal desenlenme dikkati çeker ve çok sayıda küçük papilla bu-

lunur. Ventral kısım sarımsı renkte olup genellikle düzensiz şekillerdeki çok sayıda koyu leke taşır (Şekil 3).²⁹

Hirudo verbana parlak yeşil, sarı, siyah ve kırmızı renklerle taşır. Dorsal kısımda turuncu kırmızımsı dar şeritler vardır. Dorsalin orta kısmında geniş, koyu yeşil-kahverengi tek renkten oluşan bir bant yer alır. Lateralde daha açık renkli iki adet sarımsı şerit bulunur ve bunlar bir çift yeşilimsi oval benek tarafından kesilir. Ventral kısımda sarımsı yeşil zemin üzerinde laterale yakın iki koyu bant yer alır. Bu iki koyu bandın arasında kalan ve lekeler içermeyen açık renkli bir bölge bulunmaktadır (Şekil 3).²⁹



Şekil 3. Avrupa tıbbi sülüklerinin (*H. medicinalis* Linnaeus 1758) ve Akdeniz tıbbi sülüklerinin (*H. verbana* Carena 1820) yaşayan yetişkin örneklerinin fotoğrafı. (Kutshera U, Elliott JM 2014'den adapte edilmiştir)

Sülüklerin etki mekanizmaları

Sülüklerin tedavi edici etkilerinin mekanizması, ilk uygulanmaya başladığı zamanlardan günümüze kadar farklı yorumlar taşımıştır. Hipokrat tarafından öne sürülen Unani Tıp Sistemi (UTS), doğal vücut sıvılarının (kan, safra, siyah safra ve balgam) birbiri arasındaki denge kavramına dayanmaktadır. Bu dört sıvı türü arasındaki dengede

bozukluk meydana gelmesi durumunda hastalıklar ortaya çıktığı düşünülmektedir. Unani sisteminde dört temel tedavi yöntemi bulunur: İlaç-bit-Tadbeer (Regüler terapi), İlaç-bil Ghiza (Diyet terapisi), İlaç-bil-Dawa (Farmakoterapi) ve İlaç-bil-Yad (Cerrahi). Sülük tedavisi (İrsal-e-Alaq), UTS'deki regüler terapinin en çok uygulanan yöntemlerinden biridir.³⁰

UTS'ye göre hirudoterapi, Tanqiya-ewad (morbid sıvıların tahliyesi) ve Imala-ewad (sıvıların yönlendirilmesi) ilkeleri üzerinde çalışır. Tanqiya-e-Mawad, hastalık ve fazla sıvıların vücuttan çözülmesi ve atılması anlamına gelir, böylece normal sağlık durumunun korunmasından sorumlu olan dört vücut sıvısının dengesi sağlanır. Imala-ewad, morbid sıvıların etkilenen organ bölgesinden, vücut dokularından kolayca çıkarıldığı bölgeye yönlendirilmesini ifade eder. Unani hekimleri bu bütünsel tedavi rejimini birçok hastalık için yaygın olarak kullanmışlardır. Tedavinin etkinliği, sülük tükürüğünün "Mussakin" (yatıştırıcı) ve "Muhallil" (anti-enflamatuvar) etkileriyle de ilişkilendirilmiştir.³¹

Sülük tedavisi, genellikle ağrısız olan (sülük tükürüğünün içerdiği anestetik maddelerden dolayı) bir başlangıç ısırtığını ve sülüğün 5 ila 15 ml kan emdiği, 20 ila 45 dakika süren bir bağlanma periyodunu içerir. Günümüzdeki bilgiler ışığında başlıca terapötik faydaları, ısırma sırasında çıkarılan kandan değil (başlangıçta dramatik bir rahatlama sağlayabilmesine rağmen), sülük tükürüğünde bulunan biyoaktif maddeler tarafından oluşturulduğu kabul edilmektedir.¹

Bugüne kadar birçok bilimsel çalışma sülüklerin etki mekanizmalarına ışık tutmuştur. Sülük sekresyonlarında farklı moleküler kütlelere sahip 100'den fazla özel protein saptanmış olsa da bu proteinlerden birkaçının aktif rolü belirlenebilmiştir. Sülüklerin etki mekanizmaları daha anlaşılır olması için altı başlığa ayrılır, ancak bu mekanizmalar birbirleriyle yakından ilişkilidir ve bir bütün olarak değerlendirilmelidir (Tablo 1). Sülük ısırıldıktan sonra bir

emme yolu oluşturur (hücre dışı matris yıkımı), adhezyon, agregasyon ve koagülasyonu inhibe eder (trombosit fonksiyonunun inhibisyonu ve antikoagülan etki), kan akışını arttırır, kendini korur (antimikrobiyal aktivite) ve tespit edilmekten kaçınır (analjezik ve antiinflamatuvar etkiler).³²

Etki Mekanizması	Maddeler
Analjezik ve antiinflamatuvar etki	Antistasin, hirustasin, ghilantens, eglin C, LDIT*, complement C1 inhibitor guamerin ve piguamerin, karboksipeptidaz inhibitor, bdellins ve bdellastasin
Hücre dışı matriks yıkımı	Hyaluronidaz and kollajenaz
Kan akımında artış	Asetilkolin, Histamin benzeri moleküller
Trombosit fonksiyon inhibisyonu	Saratin, calin, apiraz, decorsin
Antikoagülan etki	Hirudin, gelin, factor Xa inhibitor, destabilase, new leech protein-1, whitide ve whitmanin
Antimikrobiyal etki	Destabilase, chloromycetyin, thero-macin, thero-myzin ve peptide B
*LDIT: Leech-Derived Trypsate Inhibitor	

Sülük Tükürüğünde Bulunan Biyoaktif Maddeler

Sülük tükürüğünün sülüklerin etkili terapötik cihaz olarak çalışmasını sağlayan biyoaktif bileşikler bakımından zengin olduğu bilinmektedir. Sülük tükürüğünde bulunan en ünlü biyoaktif bileşik "hirudin" olarak adlandırılmaktadır. Hirudin ilk olarak 1884 yılında Haycraft tarafından izole edilmiş, 1957 yılında da Fritz Markwardt bu maddeyi saf kristal yapıda elde etmeyi başarmıştır. Markwardt, hirudinin trombin inhibitörü olduğunu da göstermiştir.³³ Heparin benzeri bir madde olan hirudin, trombinin en güçlü doğal inhibitörüdür. Yüksek afinitesi nedeniyle trombinin neredeyse tüm fizyolojik etkilerini inhibe eder. Heparin nedenli trombositopenili hastalardan gelen antikorlarla in vitro çapraz reaksiyona girmez. Uygulanması trombosit üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere hiçbir yan etki oluşturmamaktadır. Hirudine benzer bir trombin inhibitörü olan "Bufrudin", Hirudo manillensis'ten izole edilmiştir ve hirudinden yapısal ve immünolojik farklılıklar göstermektedir.³⁴ Hirudin ve türevleri; özellikle kardiyak

cerrahide postoperatif venöz trombozis tedavisi ve profilaksisinde, fibrinolitik tedavi ve/veya anjiyoplastide tekrar tıkanmayı engellemede ve plastik cerrahide uygulanmaktadır. Hirudin, özellikle heparin-sensitize hastalarda veya kalıtsal ya da edinilmiş antitrombin III eksikliği olan kişilerde yararlı bir alternatif antikoagülan olarak kullanılabilir.^{35,36} Hirudine olan büyük talep nedeniyle biyolojik olarak aktif hirudin elde etmek için bakteri, maya ve daha yüksek ökaryotların kullanıldığı çeşitli rekombinant sistemler geliştirilmiştir. Tedavide yaygın kullanılan antitrombotik ajanlar (heparin, aspirin, kumarin türevleri) her zaman istenen etkinliğe sahip olmadıkları veya komplikasyonlara neden oldukları için, hirudin ve analogları yeni terapötik ajanlar olarak umut vermektedir.³⁷

Hyaluronidaz, bağ dokusunun hücre içi maddesi olan hiyaluronik asitin endoglukoronidik bağlarını hidroliz ederek bağ dokusunun geçirgenliğini değiştiren yayıcı bir enzimdir. Sülük enzimi, bir P-glukuronidaz olmasına rağmen, glukuronik asit içeren fakat hiyalüronattan amino şekerindeki farklılık ile ayrılan kondroitin veya kondroitin sülfat A ve C'ye etki etmez. Bu nedenle sülükten elde edilen hiyaluronidaz, hiyaluronik asidin tanımlanması için bilinen en spesifik enzimdir. Enzim, viskoziteyi azaltır ve dokuları enjekte edilen sıvılara daha geçirgen hale getirir, sıvıların emilim hızını yükseltir. Bu etki dokulardaki fazla sıvıların ve damar dışına çıkmış kanın resorpsiyonunu sağlar ve lokal anesteziklerin etkinliğini artırır. Hiyalüronidaz bu sayede tüm tükürük sekresyonlarının yayılımının artmasına neden olur.³⁶ Hiyaluronidaz şu an insan derisi yoluyla ilaç dağılımı çalışmalarında incelenmektedir. Ayrıca kemoterapötik ilaçların antikanser etkisinin artırılması için katkı maddesi olarak kullanımı da araştırılmaktadır.³⁸ Sülük tükürüğünde bulunan bir başka biyoaktif madde olan calin, kollajen üzerinde hızlı bir etkiye (1 -10 dk) sahiptir, kollajen ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu baskılayabilir ve trombositlerin kolajen kaplı mikro-taşıyıcı taneciklere yapışmasını önler. Calin, direkt trombosit-kollajen etkileşiminin inhibisyonu yanında, hasarlı endotel bölgelerinde trombüs oluşumu için ilk adımlardan biri

olduğuna inanılan von-Willebrand faktör -kollajen bağlanmasına da müdahale eder. Bu mekanizmaya müdahale bir antitrombotik potansiyel sağlayabilmektedir. Hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda calinin spesifik ve doza bağlı olarak (IC50 6.5 ila 13 µg / mL), kollajen tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür.^{36,39}

Tükürük içeriğinde bulunan destabilaz, glikozidaz aktivitesine sahiptir. Destabilaz, kombine enzimatik ve enzimatik olmayan antibakteriyel etki gösteren; ayrıca kan pıhtılarını da eritebilen ilk omurgasız lizozimidir. Tromboliz stabilize fibrinin izopeptid bağlarının seçici hidrolizi ile gerçekleşir. Streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü ile yapılan trombolitik tedavide trombüslerin tekrarlaması gibi komplikasyonlar sıklıkla görülürken, sülük tedavisinde bu durum genellikle görülmemektedir.⁴⁰

Apiraz (adenosin 5'-difosfat difosfohidrolaz); adenosin 5 'difosfat, araşidonik asit, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve epinefrin üzerindeki etkisi ile trombosit agregasyonunu inhibe eden bir maddedir.⁴¹

Eglinler (elastaz-katepsin G sülük inhibitörleri), *Hirudo medicinalis*'te bulunan, kimotripsin ve non-katyonik substratlara etki eden subtilisin benzeri serin proteinazlara karşı güçlü inhibe edici aktiviteye sahip olan küçük proteinlerdir. Bir sülük yaklaşık 20 µg eglin içerir. Eglin C, enflamasyonla ilişkili hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik ajandır. Deneysel modellerde şok ve amfizem tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ana güvenlik kaygısı, inhibitörün kendi alerjik potansiyeli ile ilgilidir.⁴²

Bdellinler; tripsin, plazmin ve sperm akrosini inhibitörü olarak görev yapan, antiinflamatuvar etkileri olan ve ilk olarak 1969'da keşfedilmiş maddelerdir. Benzer bir proteinaz inhibitörü olan bdellin B-3, *Hirudo medicinalis* ekstraktlarından izole edilmiştir. Bdellinler, özellikle bdellin A, kanamayı kontrol etmek için bir plazmin inhibitörü

olarak kullanılabilir. Sistemik olarak uygulanırlar ve idrar yoluyla hızla atılırlar.⁴³

Decorsin, Amerikan tıbbi sülüğü *Macrobdella decora*'dan izole edilmiş bir proteindir. Bir trombosit glikoprotein II b-IIIa antagonisti olarak görev yapar ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür.⁴⁴

Hirustatin, iyi korunmuş sistin kalıntısı modeli ile karakterize serin proteaz inhibitörleri sınıfı üyesidir. İlk olarak *Haementeria officinalis*'in tükürük bezlerinden izole edilmiştir; ancak yakın zamanda *Hirudo medicinalis*'te de saptanmıştır. Antistasine benzer bir protein, *Haementeria ghilianii*'den izole edilmiş ve "ghilanten" olarak adlandırılmıştır. Hirustatin spesifik olarak doku kallikreine bağlanır. Antistasin ve ghilanten, Faktör Xa'nın spesifik güçlü inhibitörleridir. Antistasinin hayvan deneylerinde, selektif Faktör Xa inhibisyonu etkisi sonucu; vasküler greft trombozunu önlediği, reperfüzyonu hızlandırdığı, aterosklerotik femoral artere yapılan balon anjioplasti sonrası restenozu azalttığı, kültürdeki aortik düz kas hücrelerinin mitozunu etkilediği görülmüştür. Antistasin ayrıca belirgin antimetastatik özelliklere sahiptir.^{36,45}

Guamerin, bir insan lökosit elastaz inhibitörüdür, anti-enflamatuvar etki göstermektedir. *Hirudo nipponia*'dan elde edilmiş ve saflaştırılmıştır.⁴⁶ Yine *H. nipponia*'dan elde edilen Piguamerin, plazma kallikreininin serin proteaz inhibitörüdür. Bu peptid, plazma ve doku kallikreini ve tripsinini kuvvetli bir şekilde inhibe eder.⁴⁷

Gelin, eglise benzeyen güçlü bir trombin inhibitörüdür ve *Hirudo medicinalis* ile aynı aileye ait bir sülük olan *Hirudinaria manillensis* tükürüğünden izole edilir. Gelin, eglin gibi elastaz, katepsin G ve kimotripsin'i inhibe eder. Fakat plazmin, trombin, pepsin veya tripsin üzerinde daha az aktivite gösterir.^{36,47} Platelet Activating Factor Antagonist (PAFA), liyofilize seyreltilmiş sülük tükürüğünden izole edilmiş bir fosfolipiddir. Tromboembolik bozuklukların ve inflamasyonun tedavisinde önemli bir bileşik olduğunu

kanıtlayabilen bir fosfoglisericit olarak tanımlanmaktadır. Tromboembolik bozuklukların ve inflamasyonun tedavisinde önemli bir bileşik olduğu ortaya çıkmıştır. PAFA, heparinden daha etkili bir antitrombotik ajan olmasına rağmen, deney hayvanlarındaki kanama süresi üzerindeki etkisinin heparininkinden fazla olmadığı gösterilmiştir.³⁶ Sülük tükürüğü yukarıda belirtilen biyoaktif bileşenlerin yanı sıra asetilkolin, kanama süresini uzatan histamin benzeri vazodilatörler, skar dokusu ve adhezyonu azaltan enzimler de içermektedir. İki tip fibrinaz ve ayrıca mevcut olan bir kolajenaz, skar dokusunun yoğunluğunu azaltır ve hipertrofik skarlarda ve keloidlerde fibroblast formasyonunu azaltmaya yardımcı olur. Hem kininaz hem de kinin benzeri aktivite, sülük tükürükte ve diğer sülük ekstraktlarında tespit edilmiştir. Bunlar yanında birçok biyoaktif madde üzerinde çalışmalar devam etmektedir.^{36,48}

Hirudoterapi Prosedürü

Hirudoterapi prosedürü; hasta hazırlanması, sülük hazırlanması, uygulama prosedürü ve uygulama sonrası başlıklarını altında değerlendirilebilir.

Hastanın hazırlanması

Sülük tedavisi söz konusu olduğunda eksiksiz ve detay odaklı olunmalı, uygulama asla hafife alınmamalıdır. Hem hastalar hem de ağır işçi gibi çalışan sülükler için konforlu bir ortam oluşturulmalıdır. Tedaviyi uygulayacak hekim, hastaya süreci itinayla açıklamalıdır. Sülüklerin zarar verme gücü olmadığı vurgulanmalı, hastanın prosedürü tamamen anladığına emin olunmalı, tedavinin sağlığa yararlı olduğu izah edilmeli ve psikolojik olarak sülük tedavisini benimsemesi sağlanmalıdır.^{49,50}

Hirudoterapi uygulaması her hasta için ayrı yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşım tedavi edilecek kişinin hastalıklarına, yaşına, kilosuna, genel durumuna ve hekim tarafından seans başlamadan önce analiz edilen diğer birçok özelliğe göre değişir. Hastanın hemofili gibi pıhtılaşma bozukluğuna yol açan rahatsızlığının olup olmadığı tedaviden önce araştırılmalıdır. Anemi, diyabet, hepatit ve

AIDS gibi hastalıklara sahip olanlara uygulama yapılırken gerekli önlemler alınmış olmalıdır. Hastanın şikayetleri ne kadar geçmişe uzanıyorsa iyileşmesi daha uzun süreceği için, bu durum uygulanacak seans sayısının artmasına yol açacaktır. Her seans 3 ila 8 uygulama içerebilmekte ve uygulamalar 2,3,4, hatta 6 gün ara ile yapılabilmektedir.⁵¹

Seanslar temiz, mümkünse steril ortamda yapılmalıdır. Tedaviyi uygulayan kişinin elleri temiz ve kuru olmalıdır. Bütün kıyafetler mümkün olduğunca kokusuz olmalı ve ortamda parfüm, sigara, kolonya veya alkol gibi herhangi bir güçlü koku olmamalıdır. Hastalara seanstan önce ağır koku içermeyen temizleyicilerle banyo yapması tavsiye edilmelidir. Uygulama alanı steril distile suyla iyice temizlenmelidir ve hastanın cildi kuru, ılık olmalıdır.^{49,50,51}

Sülük Hazırlanması

Sülükler sağlık açısından birçok faydası olan medikal cihazlar olarak tanımlansa da bu olumlu etkiler ancak uygun ve sağlıklı sülük kullanarak elde edilebilmektedir. Tedavide, medikal amaçlı kullanılabilmesine dair sertifikası bulunan, sülüklerin üreme ve gelişiminde uzmanlaşmış, güvenilir bir kaynağın sülükleri kullanılmalıdır. Doğadan elde edilen vahşi sülüklerin kullanımı hem hastaya enfeksiyon bulaşması açısından oldukça risklidir, hem de sülüklerin soylarının tükenmesine katkıda bulunacaktır. Ayrıca doğa kaynaklı sülükler çevresel kirletici maddelerle (kimsiyal atıklar, radyasyon vb. gibi) kontamine olmuş olabilirler ve bu durum onların iyileştirici gücünü azaltabilmektedir.⁴⁹

Uygulama esnasında kullanılacak sülük sayısı belirlenmeli ve tedaviden hemen önce sülükler konteynerden alınarak temiz su bulunan cam kavanoza konulmalıdır. Suyun içine çok az miktarda zerdaçal serpilmesi aktif olmayan sülüklerin hareketlenmesine neden olacaktır.⁵¹

Bazı hava koşulları sülük davranışını etkileyebilir. Örneğin, hava çok nemliken veya fırtına öncesinde beslenmesini dolayısıyla hastaya yapışmasını sağlamak zor olabilir.

Bu tür havalarda sülüklerin yapışmasını sağlamak büyük sabır gerektirebilmektedir.⁵⁰

Uygulama Prosedürü

Prensip olarak, sülük tedavisinin günün belirli bir saatinde yapılması gerekmez. Bununla birlikte, organizasyonel nedenlerden dolayı sülükleri sabahın erken saatlerinde veya günün ilk yarısında uygulamak daha iyi olabilmektedir; çünkü sülüklerin beslenmesinin bitmesi bazen iki saat kadar sürebilmektedir.⁵⁰

Seansa başlanmadan önce; küçük bir küvette temiz sıcak su, kullanılmamış bir sünger, steril gazlı bez, pamuk, yara bandı ve bandajlar, steril cımbızlar, hijyenik tepsiler, test tüpleri ya da küçük kavanozlar gibi birkaç şeyin hazır ve ulaşılabilir olduğundan emin olunmalıdır.⁵²

Sülük terapisinin zor yönlerinden biri, tedavi esnasında kullanılacak sülük sayısının belirlenmesidir. Tedavi başına standart olarak en sık 2-5-7-10 ve hatta 15-20 sülük kullanılabilir. Fakat en iyi sonucun elde edilmesi için neden bu sayılarda sülük kullanılması gerektiği tamamen açık değildir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, fiziksel durumu, genel gücü, sülüklere iritabilitesi gibi pek çok faktör dikkate alındığında kullanılan sülük sayısı için uluslararası bir standart belirlemek sıklıkla güçtür. Bu yüzden spesifik terapi seansı için doğru sayıda sülük belirlemek, konu ile ilgili bütün faktörleri dikkate alan uzmanın sezgi ve deneyimine bağlıdır.^{49,51}

Birçok hekim “sülük nereyi ısıırıyorsa oraya yerleştirin” şeklinde el kararı kuralını uygular. Fakat pratikte bu o kadar basit değildir. Doğru yere karar vermek oldukça zor olabilir. Yaygın kanının aksine artan sayıda araştırmacı sülüğün sadece etkilenen organ üzerine konulmasının zorunlu olmadığını, etkilenen bölgeden uzak bir yere de uygulanabileceğini ve yine etkili olacağını bildirmektedirler. Bunu, sülüğün asıl tedavi edici etkisinin tükürüğündeki biyoaktif maddelerle oluştuğu düşüncesi ile desteklemektedirler.^{49,53}

Sülükler hızlı ve mükemmel yüzücülerdir (“tatlı su yunusları”) ve uygulama için hastanın cildine konulduğunda da hızla hareket edebilirler. Sülüklerin belirlenen noktalara yapışmasını sağlamak için uç kısmı kesilmiş 5 ml’lik bir enjektör kullanılabilir. Hazırlanan enjektörün içine sülük yerleştirilir ve enjektör doğrudan, açık ucu ile cilt yüzeyine uygulanır. Sülük hastaya yapıştığı zaman enjektör çekilir.⁵²

Eğer sülük belirgin bir sebep olmadan ısırılmayı başaramazsa, cildin steril bir iğne ya da lanset ile delinerek sülüklerin karşı konulmaz bulunduğu birkaç damla kan çıkarılması sülüğün ısırmasına yardımcı olacaktır. Bir sülük hastanın kanıyla temas eder ancak ısırılmazsa, hiçbir koşulda başka bir hastada kullanılmamalı, taze sülük kavanozuna geri konulmamalı, imha edilmelidir.⁵⁰

Sülük beslenirken rahatsız edilmemelidir. Mümkünse soğuktan, ışıktan korumak ve hastanın cildinin soğumasını önlemek için sülük pamuklu bir tamponla kaplanmalıdır. Hasta rahat bir yere yerleştirilmeli ve sülük ayrılma veya ezilme riski olmadan beslenmek için yeterli alana sahip olmalıdır. Sülük tarafından salgılanan kan serumu kanın kendisi kadar potansiyel bulaştırıcıdır; sülük terapisti bu nedenle gerekli önlemleri almalıdır.^{49,50}

Tek bir sülük her yapışmada konaktan 5 ila 15 ml kan alır. Sülük, normalde 20 ila 60 dakika süren beslenme süreci sonunda hastayı bırakacaktır. Nadir durumlarda vücudun kanlanması bol bir alanında sülük 10 dakika kadar kısa sürede beslenmesini bitirebileceği gibi, olumsuz koşullar altında iki saate kadar beslenebilir. Bazen sülük doymuş olduğu halde bağlı ve hareketsiz kalabilir. Bu durumda sülük hafifçe vurularak veya sıkıştırılarak uyarılır ve uyandırılır. Böylelikle sülüğün beslenmeye devam etmesine veya hastadan ayrılmasına yardımcı olunabilir. Doymuş sülükler genellikle kendiliğinden ayrılır. Sülüğü ayırmak için asla güç kullanılmamalıdır. Bu, bulaşıcı komplikasyonlara neden olabilir.^{49,50,54,55} Güç kullanarak çıkarmaya çalışmak sülüklerin mide içeriğini yaranın içine kusmasına neden

olabilmekte, bu da enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.⁵⁰

Sülüğün hastayı hekimin istediği zaman bırakması istenirse, sülüğün vücudunun tamamını birkaç kez hafifçe sallamak veya arka çekmeni tırnakla hafifçe gevşetmek hastayı bırakmasında etkili olacaktır. Sülüğün tuz ve diğer maddeler kullanarak canını yakarak konağı bırakmasını sağlamak da kesinlikle tavsiye edilememektedir. Bu, aynı şekilde sülüğün mide içeriğini yaranın içine kusmasına ve yara enfeksiyonuna neden olabilmektedir.⁵⁰

Uygulama Sonrası

Sülük hastadan ayrıldıktan sonra %70 alkol çözeltisine yerleştirilerek imha edilmelidir. Bu çözeltide yaklaşık 10 dakika içinde ölen sülük, uygun bir atık kabına atılarak biyolojik olarak tehlikeli atık olarak işlem görmelidir. Kan kaynaklı enfeksiyon riski nedeniyle sülük asla başka bir kişi için tekrar kullanılmamalıdır. Sülükler beslendikten sonra genellikle birkaç hafta tekrar beslenmek istemeyeceği için bir hastaya yapıştırılan sülüklerin tekrar aynı hastada kullanması da uygun değildir.⁵⁵

Sülükteki üçlü çene yapısı, üç uçlu bir ısırık yarası yapar. Sülük ayrıldıktan sonra yara yeri 3-12 saat kadar kanayabilir. Bunun yanında büyük sülükler kullanıldığında kanama zamanı 24 saatten bile uzun olabilir. Sülük tedavisinin bir büyük yararı da sülük ayrıldıktan sonra ısırma bölgesinde görülen yavaş, sızma tarzındaki kanamadır. Çoğu durumda, kaybedilen kan miktarı sistemik bir etki oluşturacak kadar fazla değildir. Kanamanın erken durmasının tedavinin etkinliğinin azalmasına ve daha yüksek oranda enfeksiyon gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir. Kanın bu yavaş drenajı venöz konjesyonu azaltır ve yara yerine yerleşebilecek bakterileri yıkayarak komplikasyonları önler.^{50,54,55}

Sülük hastadan ayrıldıktan sonra fazlaca kan çıkışı olursa, terapist önce yarayı gevşek bir şekilde örtmeli ve 15-30 dakika sonra kanama derecesini kontrol etmelidir. Kanama beklenen düzeyde ise gevşek bir pansuman yapılır ve sabit-

lenir. İlk pansuman steril bir gazlı bezle, yaradan sızan tüm kanı absorbe edecek kadar geniş ve kalın şekilde yapılmalıdır. Hastaya kanama durana kadar yorucu fiziksel aktivitelerden ve bol sıvı alımından kaçınması tavsiye edilir. Yara kabuğu genellikle bir haftaya kadar kendiliğinden düşer. Bu sırada yara kaşınmaya başlarsa yaranın enfekte olmasını önlemek için üzeri yapışkan bir bantla kapatılabilir. Yara kabuğunun erken düşmesini önlemek için hastaya yara yerini uzun süre suyla temas ettirmemesi öğütlenmelidir.^{50,54} Isırık yaraları hirudoterapinin kaçınılmaz bir sonucudur ve keloid gelişimine eğilimli hastalarda iz bırakabilir. Depigmentasyon cilt tipine bağlı olarak ısırık bölgesinde meydana gelir ve değişken bir süre devam eder. Üç yönlü yaranın kenarları 12-48 saatlik bir süre boyunca şişer, hasta bu esnada yara üzerinde hafif yırtılma hissi, nabız hissedebilir. Yara bölgesi soluk kırmızıdan menekşe rengine, yaklaşık 2 hafta sonra da sarıya döner. Renk değişikliği normaldir, enfeksiyon belirtisi değildir ve tedavi gerektirmez.⁵⁰

Hirudoterapi Endikasyonları

Hirudoterapi geleneksel ve tamamlayıcı tıpta birçok rahatsızlık için, tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır. Antikoagülan, vazodilatör, trombolitik, antiinflamatuvar ve anestetik özellikleri nedeniyle günümüzde çeşitli hastalıklarda sülük tedavisi uygulanabilmektedir.⁵⁶

Özellikle plastik-rekonstrüktif cerrahi ve mikrocerrahide tedaviye yardımcı olarak post-operatif sülük kullanımı dolaşımın düzenlenmesi ve flapların mikro revaskülarizasyonunu sağlamak amacıyla yapılan çalışmalarda başarılı sonuçların yayınlanması ile yeniden dikkatlerin odaklanmasına neden olmuş ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Authority of USA-FDA) sülüklerin ülkede satışına, genel amaçlar, plastik cerrahi ve mikrocerrahide kullanımına 2004 yılında izin vermiştir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın çalışmaları ile 27.10.2014 tarihinde 29158 sayılı Resmi Gazete'de "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği" yayınlanarak sülük uygulamasına standart getirilmiştir. Bu yönetmeliğe göre, steril

tıbbi sülük kullanılarak yapılan uygulamanın tedaviyi destekleyici bir şekilde sertifikalı tabip tarafından yapılması gerektiği belirtilmiştir.⁵⁸

Sülük tedavisinin tıp uygulayıcıları tarafından belirtilen endikasyonlar şunlardır:

•Enflamatuvar Reaksiyonlar • Pasif konjesyon ve spastik durumlar • Plastik ve rekonstrüktif cerrahi • Kardiyovasküler hastalıklar • Hipertansiyon • Variköz venler • Hemoroitler • Artroz, osteoartrit, periartrit ve romatoid artrit • Tromboflebit, tromboz ve emboli • Hematomlar • Dış kulak ve kronik kulak enfeksiyonları • Katarakt, glokom dahil göz hastalıkları, travmatik yaralanmalar ve enflamasyon • Diş eti iltihabı, paradontit gibi diş problemleri, dişeti ödemi ve stomatorrhagia • Vertebrojenik Ağrı Sendromları • Hepatit, kolesistit, pankreatit, mide ülseri • Uyuz, sedef hastalığı gibi kronik cilt hastalıkları, ekzematöz dermatit ve kronik ülserler • Solunum bozuklukları - Astım, akut rinofarenjit ve spazmodik coryza • Jinekolojik bozukluklar - erkek ve kadın kısırlığı, endometriozis, parametrit, mastit, fibromastopati.^{1,59}

Bu endikasyonlardan bazılarını aşağıda daha detaylı değinilmiştir.

Venöz Hastalıklar; Variköz Venler

Venöz hastalık, sülük tedavisi için en iyi bilinen endikasyonlardan biridir. Halen standart profilaktik ajan olarak kullanılan heparinin bulunmasından önce ameliyat sonrası trombozun önlenmesinde sülük uygulanması ile ilgili birçok vaka raporu ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Ameliyat sonrası trombozun önlenmesi için sülüklerin kullanılması Fransız cerrah Termier tarafından 1920'lere kadar sürdürülmüştür. Sonrasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, sülük tedavisinin tromboemboliyi önlemede güvenli olmadığını göstermiştir. Bu durum muhtemelen değişken farmakokinetiğe ve sülük uygulamasının zayıf kontrol edilebilen antikoagülatör etkisine bağlıdır. Hirudoterapi, heparinin kullanılmaya başlanmasından sonra tromboz profilaksisindeki yerini hızla kaybetmiştir ve gü-

nümüzde bu endikasyon için artık kullanılmamaktadır.⁵⁰ Venöz hastalıkta; variköz venler ya da post-trombotik sendrom kompleksi ile ilişkili kronik venöz yetmezliğin ve akut yüzeysel flebitin tedavisinde hirudoterapi tavsiye edilebilir. Sülük tedavisi özellikle varisli damarların semptomatik tedavisinde faydalıdır.^{50,60}

Varisli damar, alt ekstremitte venlerinin dilate, kıvrımlı, belirgin ve yeşilimsi hale geldiği bir durumdur. Varis gelişiminin primer nedeni kapakların yetersizliği ve damarların duvarlarındaki zayıflıktır fakat etiyojisi tam olarak açığa çıkmamıştır. Psikişik, kozmetik, tıbbi ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açan yaygın ve önemli bir hastalıktır.⁶⁰

Kozmetik olarak damarlar üzerinde gözle görülür bir iyileşme çoğu zaman sağlanamasa da sülük tedavisi sonrasında varise bağlı semptomlarda hızlı bir düzelmeye olmaktadır. Tedavi sonrasında özellikle varisli bacaklarda görülen ağrı, şişlik, bacakta ağırlık hissi hızlı bir şekilde azalmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların fiziksel görünüm olarak beklentileri iyi belirlenmeli ve hastaya bu konuda ayrıntılı bilgi verilmelidir.⁶¹

Tedavide sülük görülebilen veya palpe edilebilen damarın doğrudan üzerine konulmamalıdır. Mümkün olduğunca varisleşmiş damar cidarının 1 cm uzağına konulmaya çalışılmalıdır. Hastaya, varislerin bulunduğu yere pozisyon verilerek tedaviye başlanmalıdır. Hastaya göre değişmekle birlikte alt ekstremitte varislerinde her seansta bir bacağı ortalama 5 adet sülük uygulanması önerilmektedir. Tedaviden sonraki günlerde bacaklarda hafif ödem oluşabileceği için hastaya bacaklarını yükselterek istirahat etmesi önerilmektedir. Hastaya sülük tedavisinin semptomları iyileştirdiği, ancak variköz venleri ortadan kaldırmayacağı ya da yeniden görülmesini engellemeyeceği bildirilmelidir.^{50,60,61}

Osteoartrit

Osteoartrit, yaşlılarda en sık görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Kıkırdak dejenerasyonu, periferik kemik hi-

pertrofisi ve sinovyal membran değişiklikleri ile karakterizedir. Yaygın semptomlar aktivite sonrası eklem ağrısı ve hareketsizlik dönemlerinden sonra tutukluktur. Modern tıpta tedavide ana seçenek birçok yan etkisi olan ve bu nedenle uzun süreli tedavi için güvenli olmayan non-steroid antienflamatuar ilaçlardır.⁶²

Yapılan çalışmalarda hirudoterapinin özellikle diz osteoartriti için etkili bir semptomatik tedavi olduğu görülmektedir. Sülük tedavisi, diz osteoartriti gibi enflamatuar hastalıklarda ağrı, sertlik, enflamasyon ve eklem fonksiyon bozukluğunu azaltmaktadır. Son zamanlarda, sülük tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için diz osteoartritinde birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların neredeyse hepsi minimum yan etki ile olumlu klinik etki göstermiştir.^{62,63}

Osteoartritte klinik fayda sülük tükürüğünde bulunan; hirudin, histamin benzeri vazodilatörler, kallikrein ve triptaz inhibitörleri, çeşitli diğer proteinaz inhibitörleri ve anestetikler gibi farmakolojik olarak aktif olan çeşitli maddeler aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu biyoaktif maddeler; antikoagülan, vazodilatör, antitrombotik, antienflamatuar, anestezi, analjezik, trombolitik etki ve doku perfüzyonunu arttırmak gibi çeşitli etkilere sahiptir. Diğer bir sülük tükürük bileşeni olan hyaluronidazın eş zamanlı aktivitesi sayesinde bu maddeler daha derin doku bölgelerine ve muhtemelen eklem boşluğuna ulaşabilmekte, etkinliklerini arttırmaktadır.⁶³

Tükürükte bulunan bu biyoaktif maddeler diz osteoartrisinde semptomatik rahatlama sağlar ve eklemlerde daha fazla hasar gelişimini önler. Hirudoterapi; enflamasyonu azaltır, konjesyonu azaltarak ödemi ve eklem sertliğini giderir, kan dolaşımını ve doku yayılma aktivitesini artırarak besleyici ve biyolojik olarak aktif maddelerin (anabolik maddeler) dejeneratif bölgeye ulaşmasını kolaylaştırır, anestezi ve analjezik etkileriyle ağrıyı azaltır.^{62,63,64}

Rekonstruktif ve Mikrocerrahi

Mikrocerrahi, dokuların veya ampute uzuvların replantasyonu için mikroskop altında mikro aletler kullanılarak küçük arter ve venleri anastomoz etmeyi amaçlayan bir cerrahi işlem türüdür. Bu tür operasyonlardan sonra arteriyel tromboz gelişimi yaygın olmadığı halde, venöz oklüzyon dokular için ciddi bir tehdittir ve trombus oluşumu, staz, nihayetinde doku nekrozuna neden olabilir. Dolaşım durumu düzelmezse flep nekrozu ortaya çıkar, bu da enfeksiyon veya sepsise yol açarak sonuçta transplantın tamamen veya kısmen kaybedilmesine neden olabilir. Bu nedenle doktorlar, venöz konjesyonu ortadan kaldırmanın bu dokuları kurtarmak için hayati bir adım olduğunu savunmaktadırlar.^{50,65,66}

Tıbbi sülükler, ilk tedavi denemelerine yanıt vermeyen postoperatif venöz tıkanıklık semptomları gösteren flepleri kurtarmak için kullanılır. Perfüzyon problemlerinin hala geri dönüşlü olduğu ve çok az veya hiç hipoksik hasarın olmadığı erken dönemde müdahale etmek çok önemlidir. Venöz konjesyonun ortadan kaldırılmasında, yalnızca sülüğün kan emmesi sonucu oluşan aktif kan drenajı değil, sülük ayrıldıktan sonra olan pasif sızma, sülük salyasında ki uzun etkili antikoagülanların etkisi hekimleri tedavide sülük kullanmaya yönlendirmektedir. Sülük uygulaması ile ilişkili geliştirilmiş bir protokol olmasa da mikrocerrahide neovaskülarizasyon sağlanıncaya kadar konjesyonun giderilmesi için sülük uygulanmalıdır. Kronik hastalıkların tedavisinde ise haftada bir kez uygulanmasının iyi sonuçlar almak için yeterli olduğuna dair raporlar mevcuttur.^{65,66}

Kanser ve Metastaz

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2018 yılında her 6 ölümden birinin nedeninin kanser olduğu açıklanmıştır. Bu nedenle kanser tedavisine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antikoagülan, proteaz inhibitörü ve diğer bileşenlerin olağanüstü kombinasyonunu ihtiva eden sülük tükürüğünün antimetastatik bir ilaç olarak kullanılabileceği varsayılmıştır. Haementeria

ghiliani ve *Haementeria officinalis*'ten elde edilen ve deney hayvanlarına intravenöz olarak enjekte edilen tükürük bezi ekstraktının akciğer tümör hücrelerinin metastatik kolonizasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir.³¹ Sonrasında H. ghiliani'nin tükürük bezi salgılarından elde edilen ve ghilanten adı verilen antikoagülan proteinin melanom, meme kanseri, akciğer kanseri ve prostat kanserinde metastazı baskıladığı bildirilmiştir. Meksika'da bulunan *Haementeria officinalis*'in de tükürük bezi salgısında bulunan antistatin adı verilen 17 kDa ağırlığında bir proteinin ve akciğer kanseri kolonizasyonunu önleme yeteneğine sahip olduğu vurgulanmıştır.³¹

Yapılan çalışmalarda hirudoterapinin kanser hastalarında ağrının giderilmesi için faydalı bir tedavi yöntemi olabileceği de bildirilmiştir. Böbrek kanseri ve leyomyosarkomun ileri evresindeki hastalarda H. medicinalis'in 2 ay süreyle topikal uygulanmasının lokal bel ağrısını tamamen iyileştirebildiği iddia edilmiştir.⁶⁵

Cilt Hastalıkları

İbni Sina skatrikal alopesi, dermatofitler, kloazma, anjiyom gibi cilt hastalıklarında sülük tedavisini kullanmıştır. Günümüzde de çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde sülük kullanımına dair çalışmalar yapılmaktadır. Shanker ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, sülük tedavisinin egzama semptomlarını azaltmada ve yaşam kalitesini arttırmada etkili olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁷ Diğer bir çalışmada, Iqbal ve ark., keloid tedavisinde hirudoterapinin etkili olduğunu bulmuşlardır. Kumar P.R ve arkadaşları, vitiligo hastalarının %60'ında yeniden pigmentasyonun görüldüğü sonucuna varmışlardır. Pathak S ve arkadaşları alopesi aereatalı bir hastanın kafa derisine 6 ay boyunca haftada 2 adet sülük uygulamışlar, hastanın saç yapısında belirgin düzelme ortaya çıktığını bildirmişlerdir.⁶⁸

Otoimmün karakterli cilt hastalıkları zayıf doku perfüzyonu nedeniyle dermisi kalınlaştırmaktadır. Sülük uygulanması tükürüğünde bulunan biyoaktif maddelerin etkisiyle; enflamatuar mediatörleri önler, doku kalınlığını azaltır, re-

perfüzyonu hızlandırır, dokunun geçirgenliğini artırır ve terapötiklerin için daha etkili olmasını sağlar. Bu nedenle birçok deri hastalığında ideal bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır.⁶⁸

Diyabet ve Diyabetik Ülser

Mohammed AA ve ark., *Hirudinaria manillensis*'den elde edilen tükürük salgılarının antihiperglisemik etkisinin olduğunu, diabetes mellitusta bu salgıların subkutanöz enjeksiyonunun, enjeksiyon sonrası ölümcül hipoglisemik durumlar meydana gelmeden düzgün glisemik kontrol elde etmek için yeterli olduğunu hayvan deneylerinde gösterilmişlerdir.⁶⁹

Diyabetik hastalarda periferik vasküler komplikasyonlar, vücudun distal bölgelerinde kanlanmanın azalmasına yol açarak uzuvlarda iskemik hastalıklara neden olabilirler. Diyabet kanın tam olarak nüfuz edemediği kapillerlerde kan akımını yavaşlatarak küçük bir yaranın dahi iyileşmesi ya da daha kötüsü nekroz ve doku ölümüne ilerlemesine neden olabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda ayak ve parmak bakımı çok önemlidir.⁵¹

Birçok çalışmada hirudoterapinin diyabetik iyileşmeyen yara tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. Dwivedi, bildirdiği bir diyabetik ayak ülseri vakasında; hastaya anti-diyabetik ilaç tedavisi yanında ülserlerin etrafına sülük uyguladığını ve ardından Nimb-Haridra yağı ile pansuman yaptığını belirtmiştir. Ülserlerin 30 gün içinde tamamen iyileştiğini ve sülük tedavisi çok etkili olduğunu bildirmiştir. Sülük tükürüğündeki bdelin ve eglinin sinirdeki antienflamatuar etkisi sonucu diyabetik nöropatiyi düzeltmesi ve tükürükteki diğer birçok biyoaktif madde etkisiyle kan dolaşımını artırarak mikroanjyopatiyi düzeltmesi diyabetik yaralardaki olumlu etkinin temel mekanizmalarını oluşturur.⁷⁰

Hirudoterapi Komplikasyonları

Modern sülük terapisi genel olarak güvenli ve iyi tolere edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Buna rağmen

medikal alandaki bu yenilikçi yaklaşıma başta uzamış kanama olmak üzere birkaç komplikasyon eşlik edebilir. Sık bildirilen diğer komplikasyonlar bakteriyel enfeksiyonlar ve allerjik reaksiyonlardır.²⁴

Tedavi sonrasında sülük ısırma bölgesinde birkaç saat-ten 3 güne kadar sürebilen lokal kaşıntı (vakaların %37-75'inde) görülebilir. Bu, yanlış olarak allerjik reaksiyon olarak değerlendirilmemelidir. Sülük terapisini takiben tükürüğündeki maddelere bağlı olarak kaşıntının ardından yanma, kabarcık oluşumu ve ülseratif nekroz gibi allerjik reaksiyonlar da ortaya çıkabilmektedir. İlk sülük tatbikinden sonra herhangi bir reaksiyon gelişmediği halde, sülük sekresyonlarına karşı gelişen sensitizasyona bağlı olarak ikinci ya da sonraki uygulamalarda allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Ayrıca hem irritan, hem de allerjik kontakt dermatit nadiren de olsa görülebilmektedir.^{71,72}

Uzun süren kanama ve anemi de tedavi sonrası komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu durum sülük tedavisinin uzaması ve kullanılan yüksek miktarda sülük sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.⁷³ Sülük uygulamasının ardından gelişen uzamış kanama ciddiyle tedavi edilmelidir. Bazı kanamalar çok miktardaki kan kaybına bağlı olarak transfüzyon gerektirebilir. Sülük uygulamasının ardından gelişen uzamış kanama için birkaç tedavi metodu vardır. Steril gazlı bez ile yara üzerine basınç uygulamak en basit yöntemdir. Kanamanın durmadığı durumlarda, trombin solusyonu emdirilmiş steril gazlı bez uygulanabilir. Desmopressinin ratlarda hirudin infüzyonu sonrası gelişen kanamanın kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle antikoagülan ilaç kullanan kişilerde kanamaya karşı oldukça dikkatli olunmalı, hasta tedavi sırasında ve sonrasında uzman tarafından sürekli kontrol altında tutulmalıdır.⁴⁹

Sülük terapisinde gelişen en ciddi komplikasyonlardan biri enfeksiyondur. Bazı olgu sunumları ve laboratuvar çalışmaları serbest yaşayan sülüklerin, risk insan için ihmal edilebilir düzeyde olsa da hepatit B, HIV, sifilis, toxop-

lasmosis gibi bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlar için potansiyel vektör olduğunu öne sürmektedir.⁷² Sülük terapisi sonrası gelişen enfeksiyonlarda en sık görülen etken *Aeromonas hydrophilia*'dır. *A. hydrophilia* gram negatif bir bakteridir, sülüğün intestinal florasında bulunur ve alınan kanın sindirimine yardımcı olur. Tedavi sonrası oluşan enfeksiyonların %88'inin etkeni olduğu bildirilmiştir. En sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olsa da pnömoni, sepsis veya gastroenterit de bu bakteriye bağlı komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. *A. hydrophilia*'ya bağlı enfeksiyon genellikle ilk birkaç gün içinde ortaya çıksa da, 10 gün, hatta daha sonra ortaya çıkan gecikmiş başlangıç da görülebilmektedir. Enfeksiyon abse ve sellülit gelişimine yol açabilmekte, bazı vakalarda ise sepsisle sonuçlanabilmektedir.⁷⁴

Sülük terapisi sonrası gelişen enfeksiyon komplikasyonlarından korunmak için profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada %26 olan enfeksiyon gelişme oranının profilaktik antibiyotik kullanımı ile %12,5'a düşürüldüğü bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar temelinde *Aeromonas* türlerinin siprofloksasine geniş kapsamlı duyarlı olduğu görülmüştür, bu yüzden profilakside en sık kullanılan ajandır.^{49,71}

SONUÇ

Sülüklerin tedavi amaçlı kullanımına ait bulgular antik çağa kadar uzansa da bu tedavi yöntemini altın çağını 19. yüzyılda yaşamıştır. Ancak yüzyılın sonlarına doğru tedavinin birçok yerde, yetkisiz kişiler tarafından kontrolsüzce uygulaması fazlaca olumsuz sonucun ortaya çıkmasına, insanların faydadan çok zarar görmelerine neden olmuştur. Sonuçta sülüklere karşı ön yargı gelişmiş ve sülük uygulamaları "şaklabanlılık" olarak değerlendirilmeye başlanmış, sonrasında tedavi bir anlamda unutulmuştur. Şifalı sülük son 200 yılda kaybettiği eski öneminin çoğunu son birkaç on yılda yeniden kazanmıştır. Mikrocerrahi uygulamalarının yaygınlaşması, bu uygulamalar sonrası ortaya çıkabilen venöz konjesyonda hirudoterapinin oldukça iyi sonuçlar vermesi, tekrar tutturulmuş gövde parçalarının

ve fleplerin korunmasında güvenli, kullanımını kolay, faydalı ve uygun maliyetli bir tedavi yöntemi olması kullanımını arttıran unsurlardan olmuştur.

Modern tıbbi ilaç uygulamalarına oranla hirudoterapi daha az yan etkili, daha düşük maliyetli ve birçok hastalıkta daha etkili olsa da geçmişte yaşanan olumsuzlukların yeniden yaşanmaması için sağlam bilimsel ilkelere dayanarak uygulanmalıdır. Tedavide güvenilir kaynaklardan elde edilen medikal amaç sertifikalı sülükler kullanılmalı, endikasyonlar iyi belirlenmeli, gelişebilecek komplikasyonlara karşı her aşamada dikkatli olunmalıdır. Hastalara sülük tedavisinin kendi başına bir tedavi yöntemi olmadığı, ancak multidisipliner bir yaklaşımın önemli bir parçası olabileceği vurgulanmalıdır.

Günümüzde deri hastalıklarından, kansere kadar sülüklerin tedavide kullanımına dair birçok bilimsel araştırılma yapılıyor olsa da uygulama noktaları, uygulama süresi ve aynı anda uygulanan sülük sayısı gibi birçok konuda fikir birliği yoktur. Hekimler uygulamaları bazen tecrübelerine, bazen de hislerine dayanarak yapmak zorunda kalabilmektedir. Bu nedenle nitelikli bilimsel araştırmaların sayılarının artırılması, bu araştırmalardan elde edilen verilerin sık sık derlemelerle bir araya getirilmesi, ortaya çıkan gerçekler ışığında tıbbi sülük tedavisinin başarısını optimize etmek için çaba gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Abdullah S, Dar ML, Rashid A, Tewari A. Hirudotherapy /Leech therapy: Applications and Indications in Surgery: Arch Clin Exp Surg 2012;1:172-180.
2. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical article: Hirudomedicalis: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history: Br J Oral Maxillofac Surg 2004;42:133-7.
3. Hildebrandt JP, Lemke S. 2011. Small bite, large impact – saliva and salivary molecules in the medical leech, Hirudo medicinalis. Naturwissenschaften. 2011; 98:995-1008.
4. Bernard Aschner. Theories and Philosophies of Medicine. Institute of History of Medicine and Medical Research, New Delhi, 1973; 242-253.
5. Weinfeld AB, Yuksel E, Boutros S, Gura DH, Akyu-rek M, Friedman JD. Clinical and scientific considerations in leech therapy for the management of acute venous congestion: an updated review. Ann Plast Surg 2000;45:207-212.
6. Gödekmerdan A, Arusan S, Bayar B, Sağlam N. Tıbbi Sülükler ve Hirudoterapi :Türkiye Parazitoloj Derg 2011; 35: 234-9.
7. Porshinsky BS, Saha S, Grossman MD, Beery II PR, Stawicki SP. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review. J Postgrad Med. 2011; 57(1):65-71.
8. Wells MD, Ralph T, Manktelow RT, Boyd JE, Bowen V. The medical leech: an old treatment revisited, Microsurgery 1993; 14: 183-6.
9. Galen 'On the natural faculties' translated by A.J. Brock, The Loeb Classical Library. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts and William Heinemann, London, 1952.
10. Papavramidou N, Christopoulou-Aletra H. Medicinal use of leeches in the texts of ancient Greek, Roman and early Byzantine writers. Intern Med J 2009; 39 (9): 624-7.
11. Ibn-i Sina, El-Kanun Fi't-Tıbb, Vol. 1, Translated by Esin Kahya. Atatürk Language and Culture Center, Ankara, 2009: 413-4.
12. Rolleston JD. Francois-Joseph-Victor Broussais 1772 to 1832: his life and doctrines. Proc R Soc Med 1959; 22: 405.
13. Adams SL. The medicinal leech. A page from Annelids of internal medicine. Ann Int Med 1988; (109):399-405.
14. Erdemir AD. Folklorik Tıpda Sülük Kullanımı ve Evrensel Gelişimi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1979; (42):523-29.
15. Haycraft JB. On the action of secretion obtained from the medicinal leech on coagulation of blood. Proc R Soc London 1884; 36: 478.
16. Okka B. Hirudotherapy from Past to Present. Eur J Basic Med Sci 2013;3(3): 61-65.
17. Whitaker IS, Izadi D, Oliver DW, Monteath G, Butler PE. Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon. Br J Plast Surg 2004;57:348-353.
18. Mory RN, Mindell D, Bloom DA. The leech and the physician: Biology, etymology, and medical practice with Hirudinea medicinalis. World J Surg 2000;24:878-83.
19. Singh PA. Medicinal leech therapy (Hirudotherapy): a brief overview, Complementary Therapies in Clinical Practice 2010; 16 (4): 213-215.
20. Dwivedi AP. Case study of leech application in diabetic foot ulcer. IJRAP. 2012;3(5):748-51.
21. Fort CW. Leech Therapy: Current Uses for an Old Treatment. Delaware Nurses Association (DNA) Reporter 2001; 26:16-17.
22. Kozur H. Fossile Hirudinea aus dem Oberjura von Bayern. Lethaia 1970; 3: 225-232.
23. Kutschera U, Roth M. Cocoon deposition and cluster formation in populations of the leech Hirudo verbana (Hirudinae: Hirudinidae). Lauterbornia 2006; 56: 5-8.
24. Sivachandran P. et al An overview of leech and its therapeutic applications. Journal of Coastal Life Medicine 2015; 3(5): 405-413.
25. Sağlam N. Tatlı Su ve Deniz Sülükleri Tanı Anahtarı, Elazığ: Fırat Üniversitesi Basım Evi; 2004.
26. Todorov M, Grozeva S, Hubenov Z, Kenderov L, Trichkova T. Taxonomic status and distribution of medicinal leeches of the genus Hirudo L. (Hirudinea) in Bulgaria Acta zool. bulg., 2016; 68(2): 171-182.
27. Kutschera U, Elliott JM. The European medicinal leech Hirudo medicinalis L.: Morphology and occurrence of an endangered species. Zoosyst. Evol. 2014; 91(2): 271-280.
28. Sağlam, N. Tıbbi Sülük Hirudo medicinalis 'in (L., 1758, Hirudinidae) İncelenmesi. Sümder Sü Ürünleri Mühendisleri Derneği Dergisi, 1998; (1): 28-30.
29. Sağlam N. Bazı Tıbbi Sülük Türlerinin (Hirudo medicinalis L., 1758 ve Hirudo verbana Carena, 1820) İhracatı, Korunması ve Sürdürülebilirliği. Jfscm, 2011; 5(1): 1-15.
30. Lone AH, Ahmad T, Anwar M, Habib S, Sofi G, Imam H. Leech Therapy-A Holistic approach of treatment in Unani (Greeco-Arab) Medicine. Ancient Science of Life. 2011; 31(1):31-35.
31. Alam SS, Ahmad W, Yunus SS. İrsal-e-Alaq (Leech Therapy/ Hirudo therapy) in Surgical Diseases: A review. IJMR; 2016 (4):23-27.
32. Sığ AK, Guney M, Guclu AU, Ozmen E. Medicinal leech therapy—an overall perspective. Integr Med Res; 2017; 337-343.
33. Fields WS. The History of Leeching and Hirudin. Haemostasis 1991; (1):3-10.
34. Electricwala A, Sawyer RT, Jones CP, Atkinson T. Isolation of thrombin inhibitor from the leech Hirudinaria manillensis. Blood Coagul Fibrinolysis 1991;2:83-89.
35. Bichler J, Fritz H. Hirudin, a new therapeutic tool? Ann Hematol 1991;(63):67-76.
36. Zaidi SMA, Jameel SS, Zaman F, Jilani S, Sultana A, Khan SA. A Systematic Overview of the Medicinal Importance of Sanguivorous Leeches. Alternative Medicine Review 2011; (16):59-65.
37. Johnson PH. Hirudin: clinical potential of a thrombin inhibitor. Annu Rev Med 1994;45:165-177.
38. Hovingh P, Linker A. Hyaluronidase activity in leeches (Hirudinea). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 1999;124:319-326.
39. Harsfalvi J, Stassen JM, Hoylaerts MF, et al. Calin from Hirudo medicinalis, an inhibitor of von Willebrand factor binding to collagen under static and flow conditions. Blood 1995;85:705-711.
40. Nikonov GI, Titova EA. Destabilase complexes – natural liposome produced by medicinal leeches Hirudo medicinalis. Fundam Clin Pharmacol 1999;13:102-106.
41. Abdisa T. Therapeutic importance of leech and impact of leech in domestic animals. MOJ Drug Des Develop Ther. 2018; 2(6):235-242.
42. Siebeck M, Hoffmann H, Weipert J, Fritz H. Effect of the elastase inhibitor eglin c in porcine endotoxin shock. Circ Shock 1992;36:174-179.
43. Seemüller U, Dodt J, Fink E, Fritz H. Proteinase inhibitors of the leech Hirudo medicinalis (hirudins, bdellins, eglins). In: Baretand AJ, Salvesen G, eds. Proteinase Inhibitors. New York, NY: Elsevier Science Ltd; 1986:337-359.
44. Seymour JL, Henzel WJ, Nevins B, et al. Decorsin. A potent glycoprotein IIb-IIIa antagonist and platelet aggregation inhibitor from the leech Macrobella decora. J Biol Chem 1990;265:10143-10147.
45. Hauptmann J, Kaiser B. Anticoagulant and antithrombotic action of the factor Xa inhibitor antistasin (ATS). Thromb Res 1993;71:169-174.
46. Jung HI, Kim SI, Ha KS, et al. Isolation and characterization of Guamerin, a new human leucocyte elastase inhibitor from Hirudo nipponia. J Biol Chem 1995;270:13879-13884.
47. Kim DR, Kang KW. Amino acid sequence of piguamerin, an antistasin-type protease inhibitor from the blood sucking leech Hirudo nipponia. Eur J Biochem 1998;254:692-697.
48. Grumbine NA, Nicholas A. Feature: reviving an ancient therapy to manage chronic pain. Podiatry Today 2003;16:46-53.
49. Tanyüksel M, Mumcuoğlu KY. Multidisipliner yaklaşımlı Biyolojik Temelli Doğal Tedaviler-Biyoterapi. Meta Basım İzmir 2017; 283-309.
50. Michalsen A, Roth M, Dobos G. Medicinal Leech Therapy. Thieme, New York. 2007;58-60.
51. Rahul S, Swarnasmita P, Janhavi D, Bhuvan J, Shobhit P. Hirudotherapy – A Holistic Natural Healer: A Review IJOCR 2014; (2): 60-70.
52. Mumcuoğlu KY. Recommendations for the use of leeches in reconstructive plastic surgery. Evid Based Complement Alternat Med. 2014:205-29.
53. Das BK. An Overview on Hirudotherapy/Leech Therapy. Indian Research Journal of Pharmacy and Science 2013;1(1): 33-45
54. Isaac M. Leech Therapy: an introduction to a natural healing alternative. Bread Line Publishing, 2011.
55. Yantis MA, O'Toole NK, Ring P. Leech Therapy, Hirudo medicinalis has made a comeback. AJN. 2009;(109):36-42.
56. Duruhan S, Biçer B, Tuncay MS, Uyar M, Güzel S. Travma ve Plastik Cerrahi Operasyonları Sonrası Sülük Uygulamaları. Integr Tip Derg 2014;2(2):32-7.
57. U.S. Food and Drug Administration Dept of Health and Human Services. http://www.fda.gov/fdac/features/2004/504_leech.html
58. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Resmi Gazete. 2014; 29158. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>
59. Gileva OS. Modern hirudotherapy: Experimental background and clinical efficacy. 8th International Conference on Biotherapy, Abstract no:22, November 11-14, 2010, Los Angeles, CA.
60. Pooja K, Pareek RK, Vikas S. Clinical Assessment of Jalaukavcharan in Management of Varicose Veins IAMJ. 2014 (2); 199-204.
61. Yakışan Maden RŞ (2015). Varis Tedavisinde Rutin Tedaviler ile Tıbbi Sülük Tedavisinin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi) Erişim Adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=sY7m19PfcL6F1NUw-cr80KfCKaCYybIC8B7in6edEPCFq9esgnQO4ARd-pt4Kmp>
62. Lauche R, Cramer H, Langhorst J, et al. A systematic review and meta-analysis of medical leech therapy for osteoarthritis of the knee. Clin J Pain. 2014;30(1):63-72.

63. Rai PK, Singh AK, Singh OP, Dwiwedi AK. Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata). *Ayu* 2011 Apr-Jun; 32(2): 213-217.
64. Shiffa M, et al. Comparative clinical evaluation of leech therapy in the treatment of knee osteoarthritis *European Journal of Integrative Medicine* 2013(5); 261-269.
65. Abdulkader AM, Ghawi AM, Alaama M, Awang M, Merzouk A. Leech Therapeutic Applications *Indian J Pharm Sci.* 2013; 75(2): 127-137.
66. Knobloch K. Leeches in microsurgery – An evidence-based approach. In: Kini RM, Clemenson KJ, Markland FS, McLane MA, Morita T, editors. *Toxins and Hemostasis.* Netherlands: Springer Science; 2011. pp. 735-45.
67. Shanker KMP, Rao SD, Umar SN, Gopalkrishnaiah V. A clinical trial for evaluation of leech application in the management of Vicaricikā (Eczema); *Anc Sci Life.* 2014; 33(4):236-241.
68. Jahangir U, Akram M, Urooj S. Leech therapy in Dermatology. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2016; 5(3): 214-216
69. Mohammed AA, MohammadGA, Mohamed A, Mohamed A, AhmedM. In vivo anti-hyperglycemic activity of saliva extract from the tropical leech *Hirudinaria manillensis.* *Chinese Journal of Natural Medicines.* 2013;11(5): 488-93.
70. Dwivedi AP. Case study of leech application in diabetic foot ulcer. *IJRAP* 2012;3(5):748-51.
71. Gönen İ, Özşahin M, Turan H, Uslu M, et al. *Acinetobacter* Infection Developed After Leech Therapy In a Patient with Gonarthrosis: A Case Report. *Turkish Journal of Geriatrics,* 2013; 16 (2): 237-240
72. Pietrzak A, Kanitakis J, Tomasiewicz K, Wawrzycki B, Kozłowska-Lój J, Dybiec E, Chodorowska G. Cutaneous complications of improper leech application, *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):790-2
73. Houshyar KS, Momeni A, Maan ZN, Pyles MN, Jew OS, Strathe M, Michalsen A. Medical leech therapy in plastic reconstructive surgery. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2014;164(5-6):95-102.
74. Schnabl et al. Acute postoperative infection with *Aeromonas hydrophila* after using medical leeches for treatment of venous congestion. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010; (130):1323-1328.