



TIBBİ SÜLÜK TEDAVİSİNİN BİLİMSEL DEĞERİ THE SCIENTIFIC VALUE OF THE MEDICINAL LEECH THERAPY

Kübranur ÜNAL¹
Mehmet Emre EROL²

ÖZET

Tıbbi sülük tedavisi veya hirudoterapi, tedavi amacıyla tıbbi sülüklerin kullanıldığı destekleyici ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde canlı sülükler, tedavi edilmek istenen bölgelere kan tahliyesi amacıyla uygulanmaktadırlar. Geçmişte sülük tedavisinin esas faydasının flebotomik özelliğinden kaynaklandığına inanılmıştır. Yapılan çalışmalar, tıbbi sülük tedavisinin esas faydasının, sülüklerin kan emme sırasında konakçının kan dolaşımına salgıladıkları farmakolojik özellikler gösteren biyoaktif maddelerden kaynaklandığını göstermiştir. Bu farmakolojik özelliklere sahip maddeler, analjezik ve anti-enflamatuvar, anti-koagülan, anti-mikrobiyal ve anti-platelet etkiler gibi geniş yelpazede faaliyetler göstermektedirler. Tıbbi sülük tedavisinin, plastik-rekonstrüktif cerrahide venöz drenajı sağlayarak flep sağ kalımını arttırdığının gösterildiği çalışmalar sonucunda, 2004 yılında ABD İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Authority of USA-FDA), tıbbi bir sülük türü olan *H. medicinalis*'in plastik rekonstrüktif cerrahide tedavi amaçlı kullanımına

ABSTRACT

Medical leech therapy or hirudotherapy is a supportive and complementary treatment method in which medical leeches are used for treatment. In this treatment method, live leeches are applied to the area to be treated to drain blood. In the past, it was believed that the main benefit of leech therapy was due to its phlebotomic properties. As a result of the studies, it has been shown that the main benefit of medicinal leeches is due to the more than 100 bioactive substances in the form of proteins and peptide, which show pharmacological properties, which they secrete into the bloodstream of the host during blood sucking. Substances with these pharmacological properties show a wide range of effects such as analgesic and anti-inflammatory, anti-coagulant, anti-microbial and anti-platelet effects. As a result of studies that medical leech therapy increased flap survival by providing venous drainage, especially in plastic-reconstructive surgery, in 2004, the FDA (Food and Drug Authority of USA) approved the use of *H. medicinalis*, a medical leech, for therapeutic purposes in plastic-reconstructive surgery. As a

¹ Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye
ORCID No: 0000-0001-7940-4590, e-mail: kubranurunal@gazi.edu.tr

² Biyolog, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye.
ORCID NO: 0000-0002-7428-1883

Geliş Tarihi/Received: 19/10/2022

DOI No:10.5505/anadolud.2022.91300
Kabul Tarihi/Accepted: 05/12/2022

onay vermiştir. Türkiye’de 2014 yılında yayınlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” neticesinde ise Tarım Bakanlığı tarafından onaylı steril tıbbi sülük çiftliklerinden elde edilen sülüklerin, hekimler tarafından GETAT merkezlerinde kullanımının önü açılmıştır. Literatüre bakıldığında, hem tıbbi sülüklere dair hem de tıbbi sülüklerden elde edilen tıbbi sülük salgısına veya bu salgının içeriğine dair *in vivo* ve *in vitro* şekilde çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Tıbbi sülüklerden elde edilen tıbbi sülük salgı ekstraktının *in vitro* çalışmalarda hücreler üzerinde çeşitli etkileri olduğu görülmektedir. Bu etkiler tercih edilen hücre tipine, salgının dozuna veya miktarına göre değişmektedir. Hayvan çalışmalarında, özellikle sıçanlarda oluşturulan yara ve flep modellerinde sülük uygulamasının etkilerine dair çalışmalarda ise sülüklerin yara bölgesinde kanlanmayı arttırdığı ve mikro dolaşımı iyileştirdiği gösterilmiştir. İnsanlarda tıbbi sülük uygulamasının; özellikle yara iyileşmesinde ve çeşitli hastalıklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Tıbbi sülüklere dair birçok çalışma olsa da aydınlatılması gereken birçok nokta mevcuttur. Bu nedenle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de tıbbi sülükler ile ilgili bilimsel çalışmaların artacağını ümit ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sülük tedavisi, Tıbbi sülük, Yara iyileşmesi.

result of the "Regulations on Traditional and Complementary Medicine Practices" published in Turkey in 2014. Thus, leeches obtained from sterile medical leech farms approved by the Ministry of Agriculture were used by physicians in GETAT centers. When we look at the literature, various studies have been carried out *in vivo* and *in vitro* on both medicinal leeches and the medicinal leech secretion obtained from medical leeches or the content of this secretion, and it continues to be done. Medicinal leech secretion extract obtained from medicinal leeches has been shown to have various effects on cells in *in vitro* studies. These effects vary according to the preferred cell type, dose or amount of the medicinal leech saliva. In the animal studies, studies on the effects of leech application, especially in wound and flap models created in rats, have shown that leeches increase blood circulation in the wound area and improve microcirculation. Although many studies on the medicinal leeches can be found in the literature, there are many points that need to be clarified. For this reason, we hope that scientific studies on the medicinal leeches will increase in Turkey as well as in the rest of the world.

Keywords: Leech therapy, Medicinal leech, Wound Healing.

GİRİŞ

1. Tıbbi Sülük Tedavisinin Tarihçesi

Hirudoterapi olarak da bilinen tıbbi sülük tedavisi, binlerce yıllık geçmişe sahip olan destekleyici ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Hipokrat’ın (M.Ö. 460-370) ileri sürdüğü, ardından Galen’in (130-201) geliştirdiği hümoral patoloji teorisine göre; vücuttaki hastalıklar hümoral dengesizlikten kaynaklanmaktadır(1). Sonraki süreçte, bu teoriyi benimseyen hekimler, hümoral dengesizliği düzenlemek için yüzyıllar boyunca tıbbi sülükleri tedavi amacıyla kullanmışlardır (2).

Ibn-i Sina’nın (980-1037) dünyaca ünlü Tıbbın Kanunu (El’ Kanun fi’ t Tıb) adlı eserinde, sülüklerden bahsetmiştir. Özellikle deri hastalıklarının tedavisinde tıbbi sülüklerin kullanılabileceğini ifade etmiştir (3).

19. yy’da, özellikle Avrupa’da tıbbi sülükler tedavi amacıyla aşırı ve gereksiz miktarlarda kullanılmıştır. *Leechmania* olarak da anılan bu dönemde, Orta Avrupa’da tıbbi sülüklerin popülasyonları neredeyse yok olma seviyesine gelmiştir (4). Bu nedenle, tıbbi sülükleri koruma altına almak amacıyla sülük ticareti ile ilgili birçok düzenleme yapılmıştır. 20. yy’ın başlarında, sülüklerin tedavi amacıyla kullanımını giderek azal

miş, tıbbi sülük tedavisi eski görkemli günlerindeki gibi rağbet görmemeye başlamıştır. 20. yy'ın sonlarında tıbbi sülük salgısının içeriği ve etkinliği üzerine bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Tıbbi sülük salgısında hirudinin keşfi ile tıbbi sülükler, dikkatleri tekrar üzerlerine çekmişlerdir. 21. yy'da modern tıp ile birlikte tamamlayıcı bir metot olarak tıbbi sülük tedavisi birçok yeni alanda kullanılmaya başlanmıştır. 2004 yılında ABD İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Authority of USA-FDA) tıbbi bir sülük türü olan *H. medicinalis*'in plastik-rekonstrüktif cerrahide tedavi amaçlı kullanımına onay vermesi ile birlikte, tıbbi sülük tedavisi modern çağa da ayak uydurmuştur (5).

Türkiye'de 27.10.2014 tarih ve 29158 sayılı Resmi Gazete'de 'Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelikte, *H. medicinalis*'in ve *H. verbana*'nın tedavi amaçlı kullanım kriterleri, "Sülük Uygulaması" başlığı altında düzenlenmiştir (6). Tarım ve Orman Bakanlığı onaylı çiftliklerden temin edilen steril tıbbi sülüklerin hekimler ve eğitimli personel tarafından GETAT uygulama merkezlerinde kullanımının önü açılmıştır (7).

2. Sülüklerin Biyolojisi

Sülükler, konaklarının kanlarıyla beslenen, parazitik ve hermafrodit canlılardır. Sülüklerin, az sayıda karasal türü bulunsa da çoğunlukla tatlı sularda yaşarlar. Vücutlarında sabit sayıda 34 segment bulunan sülükler dorso-ventral şekilde yassılaştırmıştır. Tıbbi sülüklerin dorsal bölgeleri yeşil, sarı, kahverengi ve siyah gibi çeşitli renklerde olabilmektedir ve çeşitli desenler içermektedir (**Resim.1**). Vücutlarının baş ve kuyruk bölgesinde bulunan vantuzlarıyla avlarına tutunarak, her bir çenesinde 100 diş bulunan üç çeneli ağızlarıyla konaklarının kanlarını emerler. Bu ağız yapısı nedeniyle sülük ısırığı 'Y' şeklinde bir iz bırakır (8).

650'den fazla sülük türü olsa da bunlardan on beş tanesi tıbbi sülük olarak adlandırılabilir. Özellikle, *Hirudo* cinsine ait olan ve yaygınca kullanılan yalnızca altı adet tıbbi sülük türü bulunur (Tablo.1). Türkiye'de doğal ortamlarında *Hirudo medicinalis*,



Resim.1. Tedavide kullanılan tıbbi sülüklerin görüntüsü (*H.verbana*)

Hirudo verbana ve *Hirudo sulukii* türlerine rastlanmaktadır (9,10).

Hirudinea	<i>Hirudo medicinalis</i>
	<i>Hirudo verbana</i>
	<i>Hirudo orientalis</i>
	<i>Hirudo sulukii</i>
	<i>Hirudo nipponia</i>
	<i>Hirudo troctina</i>

Tablo.1. Hirudinea alt-sınıfına ait tıbbi sülük türleri

3. Tıbbi Sülük Salgısının Özellikleri

Kadim tıpta, sülük tedavisinin hastalıklar üzerindeki etkisi sülüğün konakçının kanını emerken kirli kanın vücuttan uzaklaştırması ile olduğuna inanılırdı. Sülük salgısı üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, sülük tedavisinin temel faydasının sülük salgısında bulunan ve farmakolojik özellikler gösteren maddelerden kaynaklandığını göstermiştir (10). Tıbbi sülük salgısında 100'ün üzerinde biyoaktif madde bulunmaktadır. Bu biyoaktif maddeler; analjezik ve anti-enflamatuvar, anti-koagülan, anti-mikrobiyal ve anti-platelet etkiler gibi çok farklı

özellikler göstermelerinin yanı sıra; ısırik bölgesinde hücre dışı matriks degradasyonuna ve artmış kanlanmaya da neden olurlar (8,11) (Tablo.2).

Etki Yolu	Madde	Fonksiyonu
Analjezik ve Anti-enflamatuvar Etkiler	Bdellinler	Tripsin, plazmin ve sperm akrozini inhibe eder.
	Hirustasin	Doku kallikreini inhibe eder.
	LDTI (Sülük türevi triptaz inhibitörü I)	Triptazı inhibe eder.
	Eglinler	α -kimotripsin, kimaz, subtilisin ve nötrofil proteinazlar elastaz ve katepsin G'yi inhibe eder.
	LCI (sülük carboksipeptidaz inhibitörü)	Karboksipeptidaz A'yı inhibe eder.
	Guamerin	Özellikle lökosit elastazını inhibe eder.
Antikoagülan Etkiler	Piguamerin	Kallikrein ve tripsini inhibe eder.
	Hirudin	Trombini inhibe eder
	Faktör Xa İnhibitörü	Faktör Xa'yı inhibe eder
	Destabilaz	Stabilize fibrini çözer
Hücre Dışı Matris Degradasyonu	Gelin	Elastaz, katepsin G ve kimotripsini inhibe eder
	Hyalüronidaz	Hyaluronik asidin endoglukuronid bağlarını yıkar
Anti-Platelet Etkiler	Kollajenaz	Kollajen partiküllerini yıkar
	Apiraz	Adenosin 5' difosfat'ı, araşidonik asiti, trombosit aktive edici faktör (PAF)'ü ve epinefrin'i inhibe eder
	Calin	Kollajen kaynaklı trombosit agregasyonunu inhibe eder
Kan akışı üzerine Etkiler	Saratın	α 2 integrin alt birimi I bölgesinin kollajene bağlanmasını inhibe eder
	Asetilkolin	Vazodilatasyon yapar
Anti-mikrobiyal Etkiler	Histamin-benzeri maddeler	Vazodilatasyon yapar
	Kloromisetin	Bakteriyal hücre duvarını parçalar

3.1. Analjezik ve Anti-enflamatuvar Etkiler

Bdellinler: Tripsin, plazmin ve akrosini inhibe ederek kanama zamanını uzatmada ve anti-enflamatuvar etki göstermede rol alır(12).

Hirustatin: *Hirudo medicinalis*'ten izole edilmiştir. Kallikrein (doku), tripsin, kimotripsin ve katepsin G'yi inhibe eder ve reperfüzyonu hızlandırır(12).

Sülük türevi triptaz inhibitörü (LDTI): Aktif triptaz merkezlerine bağlanarak triptazı inhibe eder (11).

Eglinler: Kimotripsin ve subtilisin benzeri serin proteinazlara karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahiptir. Alfa-kimotripsin kimaz, elastaz ve katepsin G'ye karşı inhibitör bir etkiye neden olur.

Ayrıca anti-enflamatuvar özellikte gösterirler (12).

Guamerin ve Piguamerin: *Hirudo nipponia*'dan izole edilmiştir. Guamerin özellikle lökosit elastazını inhibe ederken, piguamerin kallikreini ve tripsini inhibe eder (13).

3.2. Antikoagülan Etkiler

Hirudin: Trombine bağlanarak inhibe edici bir kompleks oluşturur. Böylece kanın pıhtılaşması engellenerek kan akışının devam etmesi sağlanmış olur. Son derece özel trombin inhibitörüdür. Heparinin aksine hirudin aktivitesi için antitrombin III gerekmez (13).

Faktör Xa İnhibitörleri: *Hirudo medicinalis* türü sülüklerin salgısından elde edilen bu madde, pıhtılaşma kaskadına etki ederek faktör Xa'yı inhibe ederek anti-koagülan etki gösterir (14).

Destabilaz: Stabilize fibrinin çözülmesine neden olur. Kan pıhtılarını eritebilen lizozim bir enzimdir (15).

Gelin: *Hirudinaria manillensis* salgısından izole edilmiştir. Gelin, α -kimotripsin, kimaz, subtilisin ve nötrofil proteinazlar elastaz ve katepsin G'yi inhibe eder (13).

3.3. Hücre Dışı Matris Degradasyonu

Hyalüronidaz: Viskoziteyi azaltarak sülükten salgılanan analjezik, antikoagülan gibi maddelerin penetrasyonu ve difüzyonu kolaylaştırır (16).

Kollajenaz: Hipertrofik skarlarda ve keloidlerde fibroblast oluşumunu azaltır (13).

3.4. Anti-Platelet Etkiler

Apiraz: Adenosin 5 'difosfat, araşidonik asit, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve epinefrin üzerindeki etkisi ile trombosit agregasyonunu inhibe eden bir moleküldür. *Hirudo medicinalis* salgısından izole edilmiştir (8).

Calin: Kollajen üzerinde çok hızlı bir etkiye sahiptir ve trombosit agregasyonunda rol oynayan bir inhibitördür. Von Willebrand faktörünün kollajene bağlanmasını engelleyerek kanın pıhtılaşmasını inhibe eder (17).

Saratin: α 2-integrin'in alt birim I bölgesinin kollajene bağlanmasını inhibe eder (18).

3.4. Anti-Platelet Etkiler

Asetilkolin: Isırık Bölgesinde kan akımının artmasına neden olarak, dolaşımın devamlılığını sağlar (11).

Histamin-benzeri maddeler: Vazodilatör bir etki göstererek ısırık bölgesinde kan akımının artmasına neden olurlar (13).

3.5. Kan Akışı Üzerine Etkiler

Asetilkolin: Isırık Bölgesinde kan akımının artmasına neden olarak, dolaşımın devamlılığını sağlar (11).

Histamin-benzeri maddeler: Vazodilatör bir etki göstererek ısırık bölgesinde kan akımının artmasına neden olurlar (13).

3.6. Anti-mikrobiyal Etkiler

Kloromisetin: Bakteriyal hücre duvarını parçalayıcı etkisi nedeniyle anti-mikrobiyal etki gösterir (19).

4. Tıbbi Sülük Tedavisinin Endikasyonları

Tıbbi sülük tedavisi birçok ülkede çeşitli amaçlarla, hastalıkların tedavisi için tamamlayıcı ve destekleyici bir tedavi biçimi olarak kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde varisli damarlar; ülser, dermatit ve egzama gibi çeşitli deri hastalıkları, osteoartrit gibi enflamatuvar hastalıkların yanı sıra migren, hipertansiyon ve hemoroit gibi hastalıklar da bulunmaktadır (20).

Günümüzde, özellikle rekonstrüktif-plastik cerrahi alanında, venöz tıkanıklıktan etkilenen dokuların kurtarılmasını sağlamak amacıyla sülük tedavisi kullanılmaktadır (21). Bu sayede venöz tıkanıklığın takibinde ortaya çıkabilecek olan nekroz engellenerek, doku sağ kalımı elde edilebilir (22).

Yukarıda sayılan hastalıkların yanı sıra tıbbi sülük tedavisi; kas iskelet sistemi rahatsızlıkları, kalp ve dolaşım sistemi rahatsızlıkları, solunum sistemi hastalıkları, üreme sistemi hastalıkları, sinir sistemi rahatsızlıkları, kulak ağrıları ve çınlamalar, göz hastalıkları ve ağrının eşlik ettiği birçok rahatsızlık

ların da tedavisinde kullanılabilir (23).

5. Tıbbi Sülük Tedavisinin Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları

Tıbbi sülük tedavisi doğal ve nispeten az masraflı bir destekleyici ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Yan etkileri az olsa da göz ardı edilmemesi gereken ciddi durumlar mevcuttur. Dolayısıyla tıbbi sülük tedavisini her bireye uygulamak mümkün değildir.

Özellikle kanamaya eğilimli (hemofili) veya anemiye sahip bireyler, çocuklar, gebeler ve emzirme dönemindeki anneler tıbbi sülük tedavisi için risk grubundadır. Bunlarla birlikte immün yetmezliğe sahip veya bağışıklık-baskılayıcı tedavi gören hastalar, HIV gibi enfeksiyonlara sahip hastalar, lösemi gibi kanser hastaları da tıbbi sülük tedavisi kontrendikasyonları arasında bulunurlar. Tıbbi sülük tedavisinin komplikasyonları arasında ise uzamış kanama, alerji, kaşınma, kızarıklık, yanma ve tıbbi sülüklerin florasında bulunabilen *Aeromonas hydrophila* nedeniyle ortaya çıkabilen enfeksiyonlar bulunmaktadır (24).

6. Tıbbi Sülük Tedavisine Dair Bilimsel Çalışmalar

Son zamanlarda geleneksel ve tamamlayıcı tıbbin önemli bir dalı haline gelen hirudoterapi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar günden güne artmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde, tıbbi sülüklerin bizzat kendilerinin uygulandığı klinik ve vaka çalışmalarının yanı sıra, tıbbi sülüklerin kullanıldığı hayvan çalışmaları ve tıbbi sülük salgısına dair hücre kültürü çalışmaları da mevcuttur.

6.1. Hücre Kültürü Çalışmaları

Shakuri ve arkadaşları, *H. medicinalis*' ten elde edilen tıbbi sülük salgı ekstraktının (LSE; Leech Saliva Extract) meme kanseri hücreleri (MCF-7) üzerindeki etkilerini, *in vitro* araştırmışlardır. Bu çalışmada, sülük salgısı ham halde veya lipozomal form halinde hücre hatlarına uygulanmıştır. LSE'nin hücre migrasyonu üzerine etkisi *in vitro* bir yara (scratch assay) modeli ile

değerlendirilmiştir. Bu testin sonucunda, lipozomal LSE'nin MCF-7 hücre hattında hücre göçünü baskılaya yeteneğine sahip olduğunu gösterilmiştir (25).

Merzouk ve arkadaşları tarafından *H. malinensis* tıbbi sülük salgısının küçük hücreli akciğer kanseri hücre hattı (SW1721) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, tıbbi sülük salgısı günümüzde tedavi amacıyla kullanılan anti-kanser ilaçları ile kombine edilerek uygulanmıştır. Çalışma sonucunda sülük salgısının antikanser ilaçlarla kombine edilmesinin, tek başına antikanser ilaç uygulanmasına göre SW1721 hücre hattında hücre canlılığını ve hücre göçünü önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (26).

Xinxin Pang ve arkadaşları tarafından sülük salgısından elde edilen hirudinin renal anjiyopatisi olan diyabetik fare böbrek glomerul endotel hücreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada hirudinin *in vitro* yara modelinde, hücre göçünü engellediği gösterilmiştir. Ayrıca hirudinin bu hücre hattında anjiyogenez için önemli bir büyüme faktörü olan VEGF protein ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (27).

6.2. Hayvan Modellerinde Tıbbi Sülüklere Dair Çalışmalar

Darestani ve arkadaşları, Wistar albino ratlarda insizyonel cilt yarası modeli oluşturdukları çalışmalarında, sülük tedavisi ve topikal fenitoin (PHT) uygulamasının yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Tıbbi sülük (*H. orientalis*) ile tedavi edilen gruptaki sıçanların yara iyileşme süreci, topikal fenitoin (PHT) ile tedavi edilen gruba göre önemli ölçüde daha hızlı şekilde gerçekleşmiştir (28).

Moosavian ve arkadaşları, fare modeli üzerinde gerçekleştirilen, uzun süre iskemiye maruz bırakılan fleplerde tıbbi sülük tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Özellikle tıbbi sülük uygulanan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nekroz oranının anlamlı derecede azalarak flep sağ kalım oranının arttığı gözlemlenmiştir (29).

Guo Yingxin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ratlarda doğal ve rekombinant hirudin enjeksiyonunun VEGF gen ekspresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Doğal hirudin uygulamasının flep modelinde rekombinant hirudin uygulamasına göre VEGF gen ekspresyonlarını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, doğal hirudin uygulamasının flepte nekroz oranını azaltarak, flep sağ kalım oranlarını arttırmada daha etkili olduğu öngörülmüştür (30).

6.3. Tıbbi Sülüklerin Kullanıldığı Vaka Raporları

Literatüre bakıldığında ampüte dokuların replantasyonlarının gerçekleştirildiği vakalarda veya flep operasyonlarının gerçekleştirildiği plastik-rekonstrüktif cerrahi vakalarında, tıbbi sülük tedavisinin olumlu etkilerini görmek mümkündür.

Köpek saldırısı sonucunda dudağı ampüte olan 28 yaşındaki kadın hastada, acil replantasyon ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrasında hastada venöz konjesyon belirtileri başlayarak dudağı maviye dönmüştür. Hekimler venöz drenajı sağlamak amacıyla tıbbi sülük tedavisi uygulamışlardır. Sülük uygulaması sonrasında uygun cilt rengi elde edilmiştir ve bölgedeki şişlik azalmıştır (31).

Bisiklet kazası yüzünden nazal ve dentoalveolar kırıklar, sıyrıklar ve laserasyondan muzdarip 18 yaşındaki genç hasta acile müracaat etmiştir. Tedavi amacıyla nazal flep yapılan hastada, cerrahi müdahale sonrasında venöz konjesyon meydana gelmiştir. Venöz drenajı sağlamak ve flep sağ kalım oranını arttırmak amacıyla tıbbi sülük tedavisine başlanmıştır. Flebe, 48 saat boyunca günde dört kez olmak üzere iki adet sülük uygulanmıştır. Böylece, cerrahi bölgede venöz drenaj ve flep sağ kalımı sağlanmıştır (32).

Sülük salgısı içeriğindeki anti-koagülan, anti-enflamatuar ve vazodilatör biyoaktif maddeler nedeniyle yara bölgesinde konjesyonu azaltarak bölgenin kanlanmasını sağlar. Yapılan çalışmalar sülük salgısının nekrozu azalttığını göstermiştir.

Diyabetik ayak ülserinden kaynaklı olarak iyileşmeyen kronik yaradan ve diz altı anpütasyon riski olan 60 yaşındaki hastaya antiseptik ilaçlarla birlikte tıbbi sülük tedavisi ve olgunlaşmamış papaya pansumanı uygulanmıştır. Tedavi ile birlikte üç aylık bir süreç sonunda yara bölgesindeki nekrotik alanlar kaybolarak yara tamamen iyileşmiştir ve hasta rahatlıkla yürüyebilir bir hale gelmiştir (33).

İçeriğindeki anti-enflamatuvar ve ağrı kesici içerikler sebebiyle tıbbi sülük salgısı, osteoartrit hastalığının semptomlarının azalmasında faydalı bir tedavi yöntemidir. Diz eklemi osteoartriti tanısı olan 16 yatan hastada tıbbi sülük tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. 10 hasta sülüklerle tedavi edilirken, sülük tedavisi uygulanmayan 6 hasta ise kontrol olarak belirlenmiştir. 4 Hafta boyunca süren periartiküler tıbbi sülük tedavisinin ardından, hastaların sürekli şekilde devam eden ağrıları hızlı bir şekilde azalmıştır (34).

Diğer bir çalışmada, en az 1 aydır ağrılı epikondilitten muzdarip 40 hastada tek seans sülük tedavisi ile topikal diklofenak kullanımının etkinliği karşılaştırılmıştır. Diklofenak krem, 30 günlük çalışma boyunca günde iki kez uygulanmıştır. Hastaların ağrıları, vizuel analog skala (VAS) kullanılarak istirahatte, hareket halinde ve kavrama sırasında aralıklarla ölçülmüştür. İlgili anketler kullanılarak yaşam kalitesi parametreleri de belirlenmiştir. Sülük tedavisi uygulanan gruptaki ağrı şiddeti diğer grupla kıyaslandığında daha az tespit edilmiştir. Sülük tedavisi gören hastalar ayrıca, yaşam kalitelerinin tedaviden sonra önemli ölçüde olmasa da iyileştiğini bildirmiştir (35).

Sülük salgısının çeşitli hücre hatları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, hayvan ve insan modellerinde tıbbi sülük kullanılmasını inceleyen çalışmalarının önünü açmaktadır (36, 37).

SONUÇ

Tıbbi sülük tedavisinin terapötik etkileri, etki mekanizmaları, endikasyonları ve tıbbi sülük tükürüğünün içeriği hakkında çeşitli çalışma ve derleme makaleler mevcuttur. Bu derlemede, özel

likle tıbbi sülüklerin salgılarında bulunan biyoaktif maddelere, bunların bilimsel temellerine inerek değinmeye çalışılmıştır.

Kadim uygarlıklarda tedavi amacıyla kullanılan bu yöntemin son yarım yüzyılda önemi yeniden anlaşılmış, medikal uygulamalar ve birçok bilimsel araştırmanın bir parçası haline gelmiştir. Literatür incelememizin sonuçları, tıbbi sülük tedavisinin umut verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Tıbbi sülük tedavisinin yara iyileşmesindeki potansiyel etkileri ve etki mekanizmaları daha ileri çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Erdemir AD. Hipokrat'ın Tıp Tarihindeki Yeri ve Bazı Sonuçları. *Anadolu Tıbbi Dergisi*;1(1):1-14.
- 2- Parlakpınar H PS. Hirudoterapi (tıbbi sülük uygulaması) tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı:p. 1-6.
- 3- Abdualkader A, Ghawi A, Alaama M, Awang M, Merzouk A. Leech therapeutic applications. *Indian journal of pharmaceutical sciences* 2013;75(2):127.
- 4- Hildebrandt J-P, Lemke S. Small bite, large impact—saliva and salivary molecules in the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Naturwissenschaften* 2011;98(12):995-1008.
- 5- Siddall ME, Trontelj P, Utevsky SY, Nkamany M, Macdonald III KS. Diverse molecular data demonstrate that commercially available medicinal leeches are not *Hirudo medicinalis*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 2007;274(1617):1481-1487.
- 6- Gazete R. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği. *Resmi Gazete Sayı* 2014(29158).
- 7- Kalaycı MZ ÇÇ, Mermerci A. Hirudoterapi mevzuatı (ülkemizdeki ve dünyadaki durum). *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı: p.7-11.
- 8- Sig AK, Guney M, Guclu AU, Ozmen E. Medicinal leech therapy—an overall perspective. *Integrative medicine research* 2017;6(4):337-343.
- 9- S. N. Sülüklerin biyolojisi, sınıflandırılması, bakımı, beslenmesi ve üretimi. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı:p.12-21.
- 10- Ayhan H. Sülüklerin Dezenfeksiyonu ve Sülük Tükürük Salgısı (Biyoaktif Bileşikler). *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı:p.22-29.
- 11- Andreas Michalsen MR, Gustav J. Dobos. *Medicinal Leech Therapy*2011.
- 12- Baskova I, Zavalova L. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry (Moscow)* 2001;66(7):703-714.
- 13- Zaidi S, Jameel S, Zaman F, Jilani S, Sultana A, Khan SA. A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Altern med rev* 2011;16(1):59-65.
- 14- Eldor A, Orevi M, Rigbi M. The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Reviews* 1996;10(4):201-209.
- 15- Nikonov GI, Titova EA. Destabilase complexes-natural liposome produced by medicinal leeches *Hirudo medicinalis*. *Fundamental & clinical pharmacology* 1999;13(1):102-106.
- 16- Hovingh P, Linker A. Hyaluronidase activity in leeches (*Hirudinea*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 1999;124(3):319-326.
- 17- Küçük Ö. Tıbbi Sülük Terapisi (Hirudoterapi). *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2019;3:29-46.
- 18- Gronwald W, Bomke J, Maurer T, et al. Structure of the leech protein saratin and characterization of its binding to collagen. *Journal of molecular biology* 2008;381(4):913-927.
- 19- Abdisa T. Therapeutic importance of leech and impact of leech in domestic animals. *MOJ Drug Design Development & Therapy* 2018;2:235-242.
- 20- Jha K, Garg A, Narang R, Das S. Hirudotherapy in medicine and dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2015;9(12):ZE05.
- 21- Mumcuoglu KY. Recommendations for the use of leeches in reconstructive plastic surgery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014;2014.
- 22- Hackenberger PN, Janis JE. A comprehensive review of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 2019;7(12).
- 23- Çiftçi MM. Hirudoterapi endikasyonları. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı: p.30-36.
- 24- Ahmet Gödekmerdan MZK. Hirudoterapi kontrendikasyonları, komplikasyonları ve komplikasyon yönetimi. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;Özel sayı: p. 37-40.
- 25- Shakouri A, Kahroba H, Hamishekar H, Abdolalizadeh J. Nanoencapsulation of *Hirudo medicinalis* proteins in liposomes as a nanocarrier for inhibiting angiogenesis through targeting VEGFA in the Breast cancer cell line (MCF-7). *BioImpacts: BI* 2022;12(2):115.

- 26- Merzouk A, Ghawi A, Abdulkader A, Abdullahi A, Alaama M. Anticancer effects of medical Malaysian leech saliva extract (LSE). *Pharm Anal Acta S* 2012;15:2-6.
- 27- Pang X, Zhang Y, Peng Z, Shi X, Han J, Xing Y. Hirudin reduces nephropathy microangiopathy in STZ-induced diabetes rats by inhibiting endothelial cell migration and angiogenesis. *Life Sciences* 2020;255:117779.
- 28- Darestani KD, Mirghazanfari SM, Moghaddam KG, Hejazi S. Leech therapy for linear incisional skin-wound healing in rats. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 2014;7(4):194-201.
- 29- Moosavian HR, Mirghazanfari SM, Moghaddam KG. Effect of ischemia preconditioning and leech therapy on cutaneous pedicle flaps subjected to prolonged ischemia in a mouse model. *Aesthetic plastic surgery* 2014;38(5):1024-1029.
- 30- Yingxin G, Guoqian Y, Jiaquan L, Han X. Effects of natural and recombinant hirudin on VEGF expression and random skin flap survival in a venous congested rat model. *International Surgery* 2013;98(1):82-87.
- 31- Gustafsson J, Lidén M, Thorarinnsson A. Microsurgically aided upper lip replantation—case report and literature review. *Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery* 2016;3(1):66-69.
- 32- Mortenson B, Dawson K, Murakami C. Medicinal leeches used to salvage a traumatic nasal flap. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1998;36(6):462-464.
- 33- Zaidi SA. Unani treatment and leech therapy saved the diabetic foot of a patient from amputation. *International wound journal* 2016;13(2):263-264.
- 34- Michalsen A, Moebus S, Spahn G, Esch T, Langhorst J, Dobos GJ. Leech therapy for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: results and implications of a pilot study. *Leech* 2002;84(1):88.
- 35- Bäcker M, Lüdtke R, Afra D, et al. Effectiveness of leech therapy in chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2011;27(5):442-447.
- 36- Tırık N. Farklı Hücre Hatlarında Tıbbi Sülük Salgı Ekstraktının İn Vitro Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2022.
- 37- Ünal K. TN. Tıbbi Sülük Salgısının Meme Fibroblast Hücre Hattında Proliferasyon, Yara İyileşmesi Ve Apoptoz Üzerine İn Vitro Etkisi. 9-12 Haziran, Ankara-Türkiye. 2022.