

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**VARİS TEDAVİSİNDE RUTİN TEDAVİLER
İLE TIBBİ SÜLÜK TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rabia Şebnem YAKIŞAN MADEN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Memet IŞIK**

ERZURUM 2015

**2012/400 Proje Numarası ile Atatürk Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Desteklemiştir.**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Venöz Yetmezlik	3
2.1.1. Alt Ekstremitte Venöz Anatomi.....	3
2.1.2. Renkli Doppler USG İncelemesinin Amacı	7
2.1.3. Tedavi Seçenekleri	9
2.1.3.1. Konservatif Tedaviler.....	9
2.1.3.2. Girişimsel Tedaviler (4)	11
2.1.3.3. Cerrahi Tedaviler (4).....	11
2.2. Tıbbi Sülük Tedavisi (Hirudoterapi).....	12
2.2.1. Sülük Tedavisinin Tarihçesi.....	12
2.2.2. Sülükler Hakkında Bilgi.....	19
2.2.3. Aktivasyon Mekanizması.....	21
2.3. Sülüğün Modern Tıptaki Kullanımı	22
2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	22
2.3.2. Rekonstruktif ve Mikrocerrahi	24
2.3.3. Kanser ve Metastaz	26
2.3.4. İnfeksiyöz Hastalıklar	26
2.3.5. Odyoloji	27
2.3.6. Varis Tedavisi	27
2.3.7. Varis Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar	29
2.3.8. Kronik Venöz Yetmezlik	29
2.3.9. Komplikasyonlar	30
2.3.10. Kontrendikasyonlar	31

2.3.11. Yan Etkiler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırmanın Evreni	33
3.2. Araştırmanın türü	33
3.3. Araştırmanın Örneklemine Belirlenmesi	33
3.4. Dâhil Edilme Kriterleri	33
3.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Seçimi.....	36
3.6. Çalışma Protokolü.....	36
3.7. Etik Kurul.....	37
3.8. Sülük Tedavisi.....	37
3.9. Kontrol Grubu	38
3.10. Değerlendirme Ölçütleri.....	38
3.11. Veri Girişi	40
3.12 İstatistiksel Analiz.....	40
3. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	60

ETİK KURUL ONAYI



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/119
Konu : Etik Kurul Kararı

12.11.2012

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi: 08.11.2012 tarih ve 186 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.11.2012 tarih ve 7 nolu toplantısında, Öğretim Üyesi Prof.Dr.Zekeriya AKTÜRK tarafından hazırlanan “Varis tedavisinde rutin tedaviler ile tıbbi sülük tedavisinin karşılaştırılması” isimli bilimsel çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER
Etik Kurul Başkanı

16-11-2012 / 29.12
Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Memet IŞIK'a ve diğer hocalarım sayın Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK, Doç. Dr. Ümit AVŞAR, Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÇAYIR, Yrd. Doç. Dr. Kenan TAŞTAN, Yrd. Doç. Dr. Coşkun ÖZTEKİN'e ve asistanlığımın ilk bir yılında birlikte çalışma fırsatına eriştiğim ve şu anda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan sayın Doç. Dr. Turan SET hocama, ayrıca desteklerini her zaman hissettiğim başta Uz. Dr. Fatma Nihal AKSOY olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve Aile Hekimliği Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Dr. Rabia Şebnem YAKIŞAN MADEN

Erzurum - 2015

ÖZET

Varis Tedavisinde Rutin Tedaviler İle Tıbbi Sülük Tedavisinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada kronik venöz yetmezliğin tedavisinde kullanılan konvansiyonel tedavilerin etkinliği ile hirudoterapinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kontrollü açık etiketli klinik deneysel bir çalışma olarak planlanan bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Kalp damar cerrahisi Polikliniği'nde kronik venöz yetmezliği tanısı olan ve tıbbi sülük tedavisini kabul eden 41 hasta ile medikal tedaviye ek olarak varis çorabı kullanan 29 hasta üzerinde yapılmıştır.

Tıbbi sülük tedavisi yapılan hastalara 10 seans olmak üzere, her seansta varis olan her bacağı 5 adet sülük uygulanmıştır. Alerji ve kanama gibi komplikasyonları tolere edemeyen sekiz hastanın tedavileri 10 seansa tamamlanmadan sonlandırılmıştır.

Kontrol grubunda yer alan hastalar ise venöz yetmezlik tanısını ilk olarak alan hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubunu kalp damar cerrahisinin önerilerine uyum gösteren hastalar arasından rast gele seçilen 29 hasta oluşturmuştur.

Bulgular: Kronik venöz yetmezlik derecesinin tedavi öncesinde ve 6. ayda yapılan ultrasonografi değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,274$). Fakat tıbbi sülük tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesi ve 3. ayda yapılan Doppler USG değerlendirmeleri arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı ($p=0,056$). Sülük tedavisi grubundaki hastaların tedavi öncesindeki ortalama VAS (Vizüel Analog Sakala) skoru ($65,12 \text{ mm} \pm 20,5 \text{ mm}$) ile 3. aydaki VAS skoru ($34,12 \text{ mm} \pm 4,45 \text{ mm}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Tedavi başlangıcında VAS skoru ($65,12 \text{ mm} \pm 20,5 \text{ mm}$) ve 6. ayda bakılan VAS skoru ($46,44 \text{ mm} \pm 27,49 \text{ mm}$) arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı.

($p=0,004$). 3. ayda ve 6. ayda VAS skorları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,18$). Kontrol grubunun tedavi öncesi VAS ortalaması $59,5 \text{ mm} \pm 22,3 \text{ mm}$ idi. 6. ayda VAS ortalaması $59,8 \text{ mm} \pm 20,9 \text{ mm}$ bulundu. Tedavi öncesi ile 6. aydaki VAS ortalaması karşılaştırıldı ($p=0,9$).

Sülük tedavisi öncesi ve 3. ayda bakılan kan tetkiklerinde hemoglobin ($14,18 \text{ gr/dl} \pm 1,48 \text{ gr/dl}$ ve $12,80 \text{ gr/dl} \pm 1,56 \text{ gr/dl}$) ve platelet ($249,26 \pm 66,68$ ve $270,39 \pm 1,48$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p < 0,01$ ve $p = 0,001$) bulundu. INR, hematokrit, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kreatin ve glukoz değerlerindeki fark anlamlı değildi.

Sonuç: Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda hirudoterapinin hastaların semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı, fakat yetmezliğin ultrasonografik değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlamadığı görülmüştür.

Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda hirudoterapi sonrasında VAS skorlarının düşmesi, hastanın ağrı semptomlarını azalttığını ve hayat kalitesini artırdığını göstermektedir. Bu bulgular ışığında hirudoterapi alt ekstremitelerinde kronik venöz yetmezliği olan hastaların semptomatik tedavisinde bir seçenek olarak önerilebilir. Bulgularımız daha büyük örneklem gruplarında yapılan kontrollü çalışmalarla tekrar değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Hirudoterapi, tıbbi sülük tedavisi, kronik venöz yetmezlik, alternatif ve tamamlayıcı tıp

ABSTRACT

Comparison of the Effectiveness of Conventional Therapies and Hirudotherapy in the Treatment of Varicose Veins

Objective: In this study, we aimed to compare the effectiveness of the conventional medical therapies and hirudotherapy in the treatment of varicose veins.

Method: The study was planned as controlled, open labeled clinical trial, and conducted on 41 patients who were diagnosed as chronic venous insufficiency in the Cardiovascular Surgery Outpatient's Clinics and accepted to have hirudotherapy. Twenty nine patients who received medical therapy were chosen as control group. The study was conducted at the Acupuncture and Complementary Medicine Practice and Research Center in Ataturk University, from June 2013 to January 2014. In the leech therapy group, patients had a 10-sessions therapy. In each session 5 leeches were applied on the leg with varicose vein. Therapies of the patients who couldn't tolerate complications such as allergic reaction and bleeding were terminated. The control group composed of randomly selected 29 patients who first time had the diagnoses of varicose vein and complied with the treatment.

Results: There were no statistically significant difference between the pretreatment ultrasonic evaluation and the evaluation on the sixth month, in the therapy groups ($p=0.274$). But Doppler ultrasonography differences of pretreatment and 3rd month evaluation was borderline significant in medical leech therapy group ($p=0.056$). There was statistically significant difference between pretreatment VAS ($65.12 \text{ mm} \pm 20.5 \text{ mm}$) and post treatment VAS ($34.12 \text{ mm} \pm 24.45 \text{ mm}$) in the leech therapy group ($p<0.01$). The induced therapeutic effect of hirudotherapy continued after 6 months and there was a statistically significant difference between the pretreatment VAS and VAS at 6th month ($p=0.004$). There were no significant difference in the comparison of the VAS score on the third and sixth month ($46.44 \text{ mm} \pm 27.49 \text{ mm}$; $p=0.18$).

In the control group, pretreatment VAS score was 59.5 ± 22.3 mm and at sixth month, was 59.8 ± 20.9 mm. Pretreatment and 3rd month VAS scores were compared and it wasn't statistically significant ($p=0.9$).

In the analyses of the blood test results, there were a statistically significant differences between baseline and 3rd month hemoglobin levels ($14.18 \text{ gr/dl} \pm 1.48 \text{ gr/dl}$ and $12.80 \text{ gr/dl} \pm 1.56 \text{ gr/dl}$, respectively; $p < 0.01$) and platelet values (249.26 ± 66.68 and 270.39 ± 1.48 , respectively; $p = 0.001$). There were no difference in other studied parameters such as INR, hematocrit, AST, ALT, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, creatinine and glucose.

Conclusion: In the leech therapy group, an improvement was seen in the pain symptom in the patients with chronic venous insufficiency, but there were no improvement in the ultrasonography findings.

In the patients with chronic venous insufficiency, the decrease of the VAS for pain after hirudotherapy demonstrates an increase in the quality of life of the patients. In the light of these findings, we conclude that hirudotherapy may be alternate therapy modality for the treatment of chronic venous insufficiency. Our finding should be re-evaluated with controlled trials composing of larger number of patients.

Keywords: Hirudotherapy, medical leech therapy, chronic venous insufficiency, integrative medicine

KISALTMALAR DİZİNİ

CITES	: The Convention on International Trade In Endangered Species of Wild Fauna and Flora
FDA	: Food and Drug Administration
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel Analog Skala
TAT	: Tamamlayıcı ve alternatif tıp

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Venöz yetmezliğin klinik sınıflaması	6
Tablo 2. Venöz yetersizlik klinik şiddet skoru	7
Tablo 3. Venöz yetersizlik skorlaması	7
Tablo 4. Sülük salyasının içeriği	22
Tablo 5. Dâhil edilme kriterleri	34
Tablo 6. Sülük grubundaki hastaların VKİ.....	41
Tablo 7. Sülük ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 8. Sülük tedavisi ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki ortalama VAS farklarının karşılaştırılması	42
Tablo 9. Sülük grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3. aydaki Doppler ultrasonografi değerlendirmeleri karşılaştırılması.....	43
Tablo 10. Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda yapılan Doppler ultrasonografi değerleri karşılaştırılması	44
Tablo 11. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grubun reflü ortalamalarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 12. Sülük tedavisi alan grubun tedavi öncesi ve 6. ayda reflü değerleri ortalaması.....	45
Tablo 13. Sülük tedavisi başlangıcında ve sonunda hastaların laboratuvar değerleri değişimi	45

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

<u>Fotoğraf No</u>	<u>Sayfa No</u>
Fotoğraf 1. Hematomu olan bir hastaya yapılan tıbbi sülük uygulaması.....	13
Fotoğraf 2. Tıbbi sülükler	20
Fotoğraf 3. Ampute parmağa uygulanan tıbbi sülük tedavisi	25
Fotoğraf 4. Tıbbi sülük tedavisine bağlı olarak gelişen alerjik reaksiyon (geniş eritem)	32
Fotoğraf 5. Sülük tedavisi bittikten sonra kanamanın durdurulması nedeniyle aşırı basınç uygulanması nedeniyle gelişen ekimoz	32
Fotoğraf 6. Ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanılan VAS cetveli	39

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. Alt ekstremitte venöz anatomisi	4

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Çalışma protokolu.....	35
Şekil 2. Hastaların araştırma süresince ortalama VAS skorları değişimi	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), hastaların konvansiyonel tedavilere ilave olarak veya konvansiyonel tedavilere alternatif olarak başvurdukları tedavi uygulamaları için kullanılan bir kavramdır. TAT konvansiyonel tıbbın karşılayamadığı talepleri karşılayarak, tıba bütüncül bir yaklaşım sunan tanı, tedavi ve koruma sistemleri olarak tanımlanabilir.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün yapmış olduğu tanım bu alanda en çok kabul edilen tanım olmuştur. Bu tanıma göre tamamlayıcı ve alternatif tıp; belirli bir zaman diliminde belli bir toplum veya kültürdeki politik olarak baskın olan sağlık sisteminin dışında kalan bütün sağlık hizmetlerini, yöntemlerini, uygulamalarını ve bunlara eşlik eden teori ve inançları kapsayan geniş bir sağlık alanı" dır (2).

Dünyada giderek yaygınlaşan uygulamalar ve literatürdeki eksiklikler nedeniyle 1998 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsüne (NIH) bağlı Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (NCCAM) kurulmuştur. Bu merkezin amacı; tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğini incelemek, etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış uygulamaların geleneksel tedavilere katılımını sağlamaktır. Amerikan Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi tamamlayıcı ve alternatif tedavileri; alternatif tıp sistemleri, zihin-beden etkileşimli sistemler, manipülasyon tedavileri, biyolojik tabanlı tedaviler ve enerjiye dayalı tedaviler olarak beş sınıfa ayırmıştır (2). Ülkemizde de son yıllarda alternatif ve tamamlayıcı tıba talebin artması ile Sağlık Bakanlığı tarafından bu uygulamalara yönelik yönetmelik hazırlanmıştır (3). Böylelikle halkın ilgi duyduğu ve yüzyıllardır kullanılan alternatif yöntemler sağlıksız koşullarda değil hastane ortamı veya kliniklerde yapılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

Kronik venöz yetmezlik hastanın hayat kalitesini düşüren yaygın görülen bir hastalıktır. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte koruyucu önlemler alınmasıyla hastalığın seyri yavaşlatılabilir. Venöz yetmezlik oluştuktan sonra ilerlemeyi yavaşlatmak için medikal tedaviler ve kompresyon tedavisi uygulanabilir. Varis çoraplarının kullanılmasına hastalar uyum göstermekte zorlanmakta; genellikle

kaşıntı ve terleme gibi şikâyetleri olmaktadır. Özellikle yaz aylarında hastalar çorap giymekten kaçınmaktadırlar.

Hirudoterapi tıbbi sülüğün tedavi amacıyla kullanılmasıdır. Eski çağlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hirudoterapi venöz yetmezliği olan hastaların tercih ettiği tedavi yöntemlerinden biridir.

Biz bu çalışmamızda kronik venöz yetmezliği olan hastaları, tedavi öncesi ve sonrasındaki Doppler ultrasonografi bulguları ve Vizüel Analog Skala (VAS) skoru sonuçları ile birlikte değerlendirerek, konvansiyonel tedavilerle hirudoterapinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

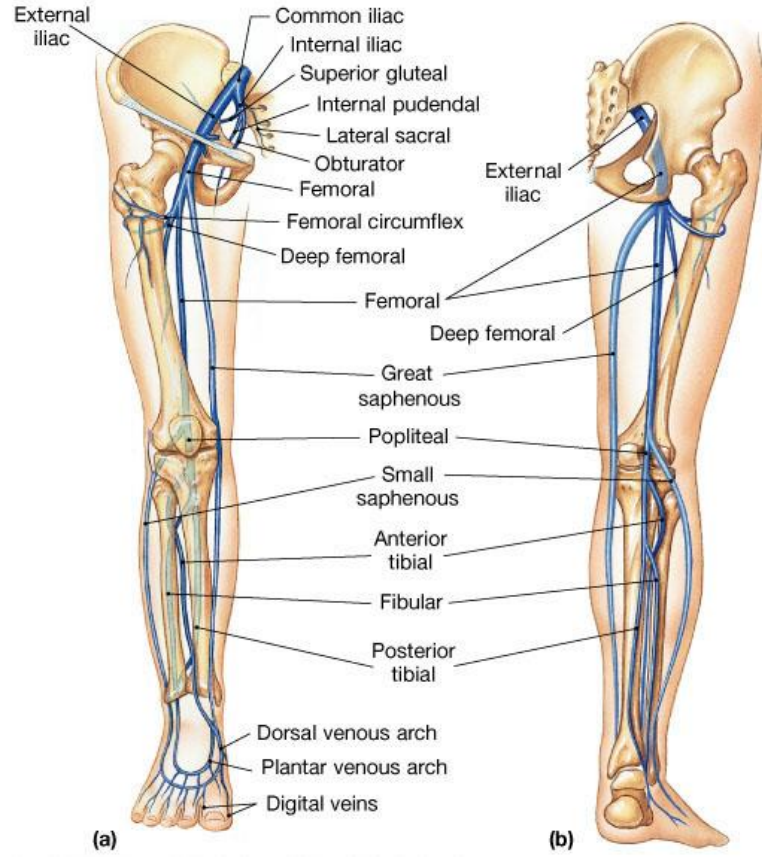
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Venöz Yetmezlik

Kronik venöz yetmezliğin, kadınlarda yaşamları boyunca görülme prevalansı % 25-35, erkeklerde ise %10-20 oranında olduğu bildirilmiştir (4). Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın varikoz venlerde gebelik süresince artan staza bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir (5). Gebelik süresince, artan uterus ağırlığı, pelvik venlere ve inferior vena kavaya olan basıncın artmasına neden olur, kanın alt extremiteden dönüşü azalır ve dilate olan venlerde birikmesine neden olur. Varislerin tedavisi ve yönetilmesi, hasta için büyük bir mali yük teşkil etmektedir. Ülkemizde bu konuda bir veri elde edememiş olmamıza karşın, Amerika’da tahmin edilen yıllık maliyet 150 milyon ile 1 milyar dolar arasındadır (6, 7).

2.1.1. Alt Ekstremitte Venöz Anatomi

Alt ekstremitte venöz sistemi, derin venöz sistem, yüzeysel venöz sistem, kommunikan ven sistemi ve venöz mikrosirkülasyon olmak üzere 4 gruptan oluşmaktadır. Bacaklarda bulunan iki ana süperfisyal ven; büyük ve küçük safen venler, bacakları saran kasların derin fasyası üzerinde, cilt altındaki subkutanöz doku içinde uzanır. Derin venöz sistem ise, kas kompartmanlarının içinde, bacaklardaki ana arterlere eşlik eder. Yüzeysel venöz sistem derin venöz sistemle, derin fasya tabakasında perforatör venlerle birbirleri ile bağlanarak yüzeysel venlerin derin venlere dökülmesi sağlanır (4, 7-9). Alt ekstremitte derin ve yüzeysel venöz sistem venleri Resim 1’de gösterilmiştir (10).



Resim 1. Alt ekstremitte venöz anatomisi (10)

Gastroknemius ve soleus kaslarındaki kontraksiyon, venöz sistemdeki kanın kalbe dönüşünü kolaylaştırır. Derin venöz sistemden kanın çıkışı ile derin venlerde bir basınç düşüşü olduğu, bununla derin venöz sistemdeki kanın yüzeysel venöz sisteme pasif geçişine neden olduğu tespit edilmiştir (11). Baldır kasları kontrakte olduğunda, kanın kalbe dönüşü kolaylaşır. Kan bacak venöz sisteminden kalbe dönerken, derin ve yüzeysel venöz sistemde ve perforan venlerde yer alan tek yönlü biküspid kapaklar kanın tek yönlü akımını sağlarlar ve geri kaçışını önler (5, 11).

Bu sistemlerde meydana gelen kapak yetersizliği, venöz tıkanıklık veya kas pompasının yeterli çalışmaması nedeniyle artan venöz basınç, kliniği oluşturan temel patolojidir. Yüksek venöz basınç ve artan kapiller geçirgenlik, extravasküler alanda sıvı ve makromolekül birikimine ve eritrosit extravazasyonuna neden olur. Extravaze hemosiderin cilde karakteristik renk verir. Sonuç olarak, ödem, cilt değişiklikleri, hiperpigmentasyon, cilt altı fibrozis (lipodermatosklerozis) ve ülser ortaya çıkar (7).

Kronik venöz yetmezliğin patofizyolojisi karmaşık olup genetik yatkınlık, çevresel ve bireysel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli ayakta kalma, gebelik, yaşlılık, obezite, bayan cinsiyet hastalığına zemin hazırlayan nedenlerdir. Yetersiz kapaklar, zayıflamış damar duvarları, artmış intravenöz basıncın etkisi ile öncelikle telenjektaziler oluşur ve sonrasında retiküler venler ve varikoz venler oluşur. Venöz yetmezliğin ilk işareti venöz hipertansiyon olarak isimlendirilen venöz basınçtaki artıştır ve semptomlar venöz hipertansiyona sekonder olarak birçok inflamatuvar yolağın aktifleştğini gösterir. Hastalar alt ekstremitelerde ağrı, şişme, cilt irritasyonu, cilt değişiklikleri ve venöz ülserler gibi semptomlar ile başvururlar. Kronik inflamasyonun sonucu olarak uzun dönemde cilt değişiklikleri ve venöz ülserler yaygın olarak görülen diğer semptomlardır (12).

Tanı için görüntüleme yöntemleri genellikle gerekli değildir. Hastalar çoğunlukla asemptomatikler ya da alt ekstremitedeki görünümünden kozmetik amaçlı şikâyetçidirler. Ancak, hastalar venöz yetmezlikle ilişkili semptomlar ile de gelebilir. Ciddi semptomları olanlarda obezlerde, vasküler patolojinin boyutunu ve kaynağını saptamak için görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Doppler USG alt ekstremitte venöz sistemini görüntülemeye basit, ağrısız ve noninvaziv olması nedeniyle ideal bir yöntemdir (13).

“Varikoz ven”ler dilate olmuş, palpabl genellikle 3 mm’den büyük subkutan venlerdir. Dilate olmuş 1-3 mm boyutundaki subdermal venler “retiküler ven” olarak adlandırılır. “Telenjektazi” dilate olmuş 1 mm den küçük intradermal venlere denir (14).

1994 yılında Amerikan Venöz Forum’da venöz yetersizliğin tanı, tedavi ve sınıflandırması amacıyla düzenlenen panelde CEAP sınıflandırması kabul edilmiştir. CEAP sınıflandırması klinik, etyolojik, anatomik ve patofizyolojik bir sınıflandırmayı amaçlamıştır.

CEAP sınıflandırması

C (Klinik): C (0-6)

E (Etyolojik): Ec, Ep, Es (Konjenital, Primer, Sekonder)

A (Anatomik): Yüzeyel, Perforatör, Derin

P (Patofizyolojik): Reflü, Obstruksiyon, Hepsi

Klinik sınıflamanın hangi bulgulara göre yapıldığı Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Venöz yetmezliğin klinik sınıflaması (15)

C0	Görünür varis olmaması
C1	Telenjektazi ve retikülervenler
C2	Varis
C3	Ödem
C4 A	Pigmentasyon, egzama
C4 B	Lipodermatoskleroz
C5	Trofik lezyon ve ülser skarı
C6	Trofik lezyon açık ülser

CEAP sınıflamasına 2000 yılında üç komponent daha eklenmiştir:

1. Kliniğin şiddeti
2. Anatomik ve patofizyolojik komponentleri içeren venöz segmental hastalık
3. Venöz yetersizlik

Kliniğin şiddetini belirlemek için değerlendirilen faktörler Tablo 2’de verilmiştir. Değerlendirme 10 faktör üzerinden 4 ayrı derecede yapılmaktadır. Segmental hastalığı skorlamada reflü veya obstruksiyona bakılmaktadır. Tablo 3’te gösterilen venöz yetersizlik skoruda günlük yaşamdaki şikâyetlere göre olmaktadır (15).

Tablo 2. Venöz yetersizlik klinik şiddet skoru (15)

Nitelik	Yok: 0	Hafif: 1	Orta:2	Şiddetli: 3
Ağrı	Yok	Ara sıra	Günlük	Aktivite kısıtlaması
Varikozvenler	Yok	Birkaç tane dağınık	Birçok	Yaygın (VSM, VSP)
Venöz ödem	Yok	Akşamları ayak bileğinde	Öğleden sonra bacakta	Sabahları bacakta
Pigmentasyon	Yok	Sınırlı sahada	GenişAlt 1/3	Daha genişÜst 1/3
İnflamasyon	Yok	Sellülit	Sellülit	Sellülit
Endurasyon	Yok	Fokal (< 5 cm)	< alt 1/3	Alt 1/3 hepsi
Aktif ülser	0	1	2	3
Aktif ülser süresi	Yok	<3ay	3 ay – 1 yıl	> 1 yıl
Aktif ülser çapı	Yok	< 2 cm	2-6 cm	> 6 cm
Kombine tedavi	Yok	Ara sıra	Çoğu günler	Sürekli

Tablo 3. Venöz yetersizlik skorlaması (15)

Skor	Tanımlama
0	Asemptomatik
1	Alışıldık aktiviteleri basınç tedavisiz yerine getirebilme
2	Alışıldık aktiviteleri sadece basınç tedavisi veya uzuv elevasyonu ile yerine getirebilme
3	Alışıldık aktiviteleri sadece basınç tedavisi veya uzuv elevasyonu ile yerine getirememe

2.1.2. Renkli Doppler USG İncelemesinin Amacı

Kronik venöz hastalığı olan kişilerde yapılan inceleme anatomik özellikleri ve venöz akım anormalliklerini göstermelidir. Ultrasonografik incelemede şu hususlara dikkat edilmeli ve raporda belirtilmelidir:

- Yetersiz safeno femoral bileşkelerin yeri ve çapı
- Uyluk ve baldırda reflünün nereye kadar uzandığı ve safen venin bu bölgelerdeki çapı
- Reflü içeren diğer ilgili venler
- Yüzeyel venlerde izlenen varislerin kaynağı bilinen venler değilse kaynakları
- Hipoplastik, atrezik, olmayan ya da çıkarılmış venler
- Derin venöz sistemin durumu, kapakların yeterliliği ve derin ven trombozu lehine bulguların varlığı

USG incelemesi yapılacak hastaların çoğu varis için tedavi düşünülen olgulardır. İnceleme ile elde edilen bilgiler doğrultusunda en uygun tedavi yöntemi seçilmektedir (16).

Hasta ve prob pozisyonu: Reflü ve ven ölçümlerini standardize etmek için inceleme hasta ayakta iken yapılmalıdır. Literatürde hem yatarak hem de ayakta yapılan incelemeler bulunmaktadır.

Baldır venleri, incelenecek bölgeye göre hasta ayakta ya da otururken yapılabilir. Venlerin transvers ve longitudinal görüntüleri kullanılabilir. Transvers görüntüler ile ven morfolojisi hakkında ve kompresyon uygulayarak intralüminal trombüs varlığı hakkında daha kesin bilgi edinilir. Longitudinal görüntülerde ise reflü akım daha net olarak izlenir. Prob ile ven arasında 45-60 derecelik açı oluşturulması optimum renk ve spektral sinyal elde edilmesini sağlar (16).

Reflü değerlendirilmesi-venöz reflünün tanımı: Venöz reflü ters yönde akımın 0,5 sn den uzun sürmesi olarak kabul edilse de tüm ven segmentleri için kesin değerler bir karara bağlanamamıştır.

Reflüyü göstermek için birçok yöntem kullanılabilir:

- Proksimal venler için baldırın, baldır venleri için ise ayağın kompresyon-dekompresyonu

- Varis pakelerinin el ile kompresyonu
- Pnömatik baldır manşeti
- Aktif ayak dorsifleksiyonu ve relaksasyonu (16)

Valsalva manevrası: Safeno femoral yetersizliği göstermek için tercih edilen yöntemdir. Yukarda sözü edilen yöntemlerden herhangi birini kullanarak kompresyon uygulanan ven incelenir ve reflü varlığı araştırılır. Kompresyon hızlıca kaldırılır ve reflü varlığı ve süresi gözlenir (16).

2.1.3. Tedavi Seçenekleri

Kronik venöz yetmezlik tedavisi konservatif tedaviler, girişimsel ve cerrahi tedaviler olmak üzere 3 başlıkta incelenebilir.

2.1.3.1. Konservatif Tedaviler

Bu tedavilerle amaçlanan hastalığın ilerlemesini engellemeye çalışmak, komplikasyonları önlemek ve hastalığa bağlı semptomları azaltmaktır.

a. Yaşam tarzı değişiklikleri: Gün içerisinde bacak elevasyonu, uzun süreli ayakta durmak ve oturmak yerine yürümek ya da otururken ayakların hareket ettirilmesi, sigara içilmemesi, kilo verilmesi, aşırı sıcak ortamlardan kaçınılması ve proksimalde basınç yapacak kıyafetlerden kaçınılması önerilir.

b. Kompresyon tedavisi: Bu tedavinin amacı external basıncı artırarak venöz hipertansiyonu azaltmaktır. 20-50 mmHg arasında basınç sağlayan varis çorapları bulunmaktadır. Varis tedavisinde ilk basamak tedavi olarak tercih edilen kompresyon tedavisi, varisle ilgili olan venöz ödem, alt extremitede şişlik, cilt değişiklikleri ve ülserler gibi komplikasyonların tedavisinde önerilir (4, 17). Bu tedavi basınçlı çorapları, çok katlı elastik bandajları, elastik ve nonelastik bandajları, nonelastik giysileri içerir. Gloviczki ve arkadaşları, yürüme esnasında alt extremitede artan basıncın kompresyon tedavisi ile dengelendiğini ileri sürüyor (6). Buna rağmen, kompresyon tedavisinin varis oluşum sürecini yavaşlatmada etkili olup

olmadığı konusunda ve varisleri ve tekrarını önlediğine dair sistematik tarama sonuçsuz kalmıştır (18). Ayrıca, hastaların kompresyon çorabı giymeye karşı, çorapların etkili olmadığı, sıkı olduğu ve oldukça sıcak hissettirdiği gibi çeşitli nedenlerle uyumsuz ve isteksiz oldukları da gözlemlenmiştir. Konforsuz olmasının yanında, hastaya uygun olmayan çoraplar, basınç nekrozu, özellikle arteriyel dolaşım bozukluğu olanlarda, amputasyona neden olacak derecede alt extremitenin yetersiz dolaşımı, birçok komplikasyona neden olabilir (18). Bu yüzden doğru bir değerlendirme ile uygun boyuttaki çorabın seçilmesi ve sadece çorabın nasıl kullanılacağını anlayan hastalara reçete edilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda, Amerikan Venöz Forum ve Vasküler Cerrahi Cemiyeti, basit varikoz venlerle başvuran hastalara en azından diz yüksekliğinde olan çorapları önermektedir (6). Hastalar varis çorabının yataktan kalkmadan önce giyilmesi ve yürürken çorap giyilmesinin önemi konusunda eğitilmelidirler (19).

c. Cilt ve yara bakımı: Venöz yetmezliğin ileri aşamalarında iç malleol bölgesinde cilt değişikliklerine neden olabilir. Ciltteki çatlamlar enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Bu durumda cildin nemli tutulması gerekir. Staz dermatiti gelişen hastalara lokal steroidler önerilir (4).

d. Farmakolojik tedaviler: Venoaktif ilaçlar kullanılmaktadır. Venotonik ve antiinflamatuvar etki, lenfatik drenajın artırılması, kapiller direncin artırılması ve kapillerfiltrasyonun artırılarak kaçağın önlenmesi etkileri sayesinde ödem, ağrı, sürekli yorgunluk hissi, kas krampları gibi yakınmaları azaltır. Flavanoidler, kalsiyum dobesilat, mikronize pürifiye flavonoid fraksiyonu bu amaçla kullanılan ilaçlara örnek verilebilir (4).

e. Egzersiz tedavisi: Kas pompası disfonksiyonu olan hastalara diğer tedavi yöntemlerine ek olarak egzersiz tedavisi faydalı olmaktadır (4).

2.1.3.2. Girişimsel Tedaviler (4)

a. Skleroterapi: Genellikle kozmetik amaçlı olan bu işlem damar içine verilen sklerozan maddenin endotel hasarı yapması ile etkisini gösterir. 4 mm den ince varisler için ve reflü olan segmentin kapatılması amacıyla kullanılır.

b. Endovenöz lazer tedavisi: Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte lazere maruz kalan bölgede termal hasar oluşmaktadır. Hasar olan bölgede skar oluşumu ve oklüzyon sağlanır. Böylece ven lümenindeki reflü endotel hasarı ile oklüde edilir.

c. Radyofrekans ablasyon tedavisi: Ses dalgaları ile ortaya çıkan enerjiden yararlanılarak yapılan minimal invaziv bir işlemdir. Elektrot ile temas eden doku kontraksiyona uğrar öncelikle subendotelyal tabakadaki kollajen fibrilleri etkilenir. Radyofrekans elektrotunun ablasyonu spontan sınırlama etkisi vardır.

Ekimoz, ağrı, parestezi, enfeksiyon, anafoksi, yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu bu işlemlerden sonra görülebilecek yan etkilerdir.

2.1.3.3. Cerrahi Tedaviler (4)

KVY' de ağrı, bacaklarda ağırlık hissi, yüzeysel tromboflebit, ayak bileğinde pigmentasyon, lipodermatoskleroz, beyaz atrofi ve ülser oluşumu cerrahi tedavi endikasyonlarıdır.

a. Safen ven stripping: Kronik venöz yetmezliğin kaynağı safen vende yetersizlik ise uygulanır. Venöz hemodinamiyi anlamlı şekilde iyileştirdiği, derin venöz reflüyü engellediği, ileri evrelerde semptomları azalttığı ve ülserlerin iyileşmesine yardımcı olduğu saptanmıştır.

b. Yüksek ligasyon: Sorun sadece safenofemoral bileşke yetersizliği ise safen ven tortioz ve dilate değilse uygulandığı, safen venin yalnızca proksimalden dallar ile bağlandığı bir yöntemdir.

c. Varikoz pake extirpasyonu (Flebektomi):Kozmetik amaçlı yapılmaktadır.

d. Perforan ligasyonu cerrahisi: Geniş doku hasarına neden olduğu için yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Fakat güncel yöntem olan subfasial endoskopik perforan cerrahisi ile perforan ligasyonu yaygın kabul görmektedir.

e. Venöz bypass prosedürleri: Tıkanıklığa bağlı olarak gelişen kronik venöz yetmezliğin tıkanıklık olan bölgenin bypass edilmesi esasına dayanır.

f. Venöz kapakçık rekonstruksiyonu: Açık yöntemle kapak rekonstruksiyonu veya external destek uygulanması ya da başka bir venin sağlam kapak segmentinin transpozisyonu gibi yöntemler tanımlanmıştır. Ancak erken tromboz, açıklık oranının az olması, yüksek hasta morbiditesi olması bu tedavinin yaygın kullanımını kısıtlamıştır.

2.2. Tıbbi Sülük Tedavisi (Hirudoterapi)

2.2.1. Sülük Tedavisinin Tarihçesi

Tedavi amacıyla sülük veya sülükten elde edilen ürünlerin kullanılmasına *hirudoterapi* denir. “*Hirudo*” Latince “sülük” anlamına gelir. Sülüğün uygarlığın başlangıcından beri olan klinik uygulamalardaki önemi Anglo Saxon diline ait “doktor” anlamına gelen “laece” ile olan basit benzerliği ile ilgili olabilir (20, 21). Başta Avrupa, Rusya, Ukrayna ve Amerika olmak üzere birçok ülkede hirudoterapi bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Sülük tedavisinin ilk defa ne zaman kullanıldığına dair kesin kaynaklar olmamasına rağmen M.Ö 1400’lü yıllarda antik Mısır’ da kullanıldığı düşünülmektedir. MÖ 15. Yüzyılda Babil yazılı kayıtlarında ve 14. yüzyıldan kalma Mısır duvar resimlerinde tıbbî sülük kullanımı tasvir edilmiştir (22). Talmud, İncil ve diğer Yahudi el yazmalarında sülüğün tıbbi kullanımına değinilmiştir (20). Tedavide sülüğün kullanımına Hindu mitolojisini betimleyen eski bir yazılı Sanskritçe kayıta

da rastlanmaktadır. Sonraki yıllarda (M.Ö. 600-100) yazılı Hint tıp literatüründe sülükle ilgili detaylı bilgiler bulunmuştur. Bu tedavi Mezopotomyalılar, Yunanlılar, Maya ve Aztekler gibi eski uygarlıklara ek olarak Eski Hindistan, Roma ve Arap medeniyetlerinde de sülük kullanılmıştır (23, 24).



Fotoğraf 1. Hematomu olan bir hastaya yapılan tıbbi sülük uygulaması

Yunan hekim Colophon'lu Nicander'e (M.Ö. 200-130) ait bir şiirde sülüğün tıbbi kullanımı ile ilgili bilgiler vardır. Romalılar sülük için *Hirudo* kelimesini 1. yüzyılda kullanmışlardır, 1754'te İsveçli bir hekim ve zoolog olan Linnaeus medikal amaçlı kullanılan sülükler için *Hirudo medicinalis* adını kullanmıştır (23).

Milattan sonra, sülüklere kan emdirmek amacıyla kullanımı oldukça popüler olmuş ve dünyanın her yerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Yunan hekimler sülükleri kan alma amacı ile ve romatizmal hastalıklar, gut, tüm ateşli hastalıklar, işitme kayıplarında kullanmışlardır. Sülük kullanımı, Galen (130-201 M.S.)' in Hipokrat'tan (460-370 M.S.) esinlenerek ortaya attığı vücuttaki sıvıların

denge-sizliğinin hastalıklarla yol aması hipotezine dayandırılmıştır. Galen, slğn hastadan kan çekmesi ile vücuttaki sıvıların denge-sizliğinin düzeltildiğine böylece hastalıkların hafifletildiğine inanmıştır (21, 25). Galen hirudoterapiyi basit inflamatuvar durumlar, mental hastalıklar, hemoroid gibi neredeyse tüm hastalıklara önermiştir. Suriyeli doktor, Laodice ise, vücuttan kanın uzaklaştırılması ile hastalıklara neden olan şeytani ruhların vücuttan çıktığına inanmıştır (21).

Milattan sonraki ilk yüzyılın ortalarına doğru popüler olan pnömotik teoriye göre çürüme (putrefaction) ve kan toplanmasına (plethora) bağlı olarak gelişen hastalıkların tedavisinde slk, ilk seçenek tedavi olarak uygulanmaktaydı.

Bu yıllarda tedavinin felsefi temelleri, *ansır-ı erbaa* diye adlandırılan hava, su, toprak ve ateş olmak üzere dört unsura dayandırılmakta ve evrenin de bu unsurlardan yaratıldığına inanılmaktaydı. Bu inanca göre dört unsurun da sıcaklık, soğukluk, kuruluk ve nemlilik olmak kaydıyla dört temel özelliğinin olduğu ve insan bedeninin de bu dört element ve dört nitelikten meydana geldiği dşnlmekteydi. İnsan mizacı ise bu maddelerin belli oranlardaki karışımlarından oluşmaktaydı. Bu felsefi inanca göre karışımlar vücut için çok önemli olan “*hılt*”ları meydana getirmektedir ki bu *hılt*lar *kan*, *saфра*, *sevda* ve *balgam*dır. Bu konseptte göre bu sıvılar vücutta serbest ve dengede dolaştıkları ve doğal yollardan atıldıkları sürece hastalık oluşmaz. Kişide bu sıvılardan hangisi hkimse kişinin o mizaca sahip olduğu düşünülür. Kan aldırma (hacamat) veya sülük tedavisi ile kan, saфра ve balgam arasında bozulmuş olan ve hastalık veya ağrı şeklinde kendini gösteren denge yeniden sağlanmış olur. Bu inanışla hemen her türlü vazokonjesyon ve inflamasyonda sülük tedavisi kullanılırdı (24).

İbn-i Sînâ (980-1037) 18. Yüzyıla kadar birçok Avrupa niversitesinde ders kitabı olarak okutulan El Kanun Fi’t Tıb (Tıbbın Kanunu) isimli eserinde gangren, lepra, yılan zehirlenmelerinde ve mantar hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde slğn kullanılabileceğini bildirmiş ve sülükler hakkında çok detaylı bilgiler vermiştir (26). İbni Sina El Kanun Fi’t Tıb kitabında hacamat ile ulaşılamayan derin venlerdeki kanı slğn ekebildiğini resmetmiştir (21, 25) ve cilt hastalıklarında slk kullanılmasını önermiştir (27). İbn-i Sînâ büyük başlı, koyu siyah, yeşil veya

gök mavisi renginde çizgileri olan, kıllı, yılan balığına benzeyen ve bukalemun gibi renk değiştiren sülüklerin tedavide kullanılmaması gerektiğini bildirmiştir (26). 12. yüzyılda Abdullâtif el-Bağdadi, kitabında cerrahi operasyonlardan sonra faydalı sülük uygulamalarından bahsetmiştir. Ayrıca, İbni Maseeh (1233-1286 M.S.) ‘Umda Fi Jarahat’ adlı kitabında tıbbi sülüklerin tıbbi olmayanlardan (zehirli olanlardan) renk ve şekillerine göre ayırt edildiğini belirtmiştir (25).

Eski Avrupa’da sülük kronik baş ağrıları, ateşli hastalıklar, psikozlar, epilepsi, kulak hastalıkları, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem hastalıkları, artritler, bel, bacak ağrıları ve gut hastalığı için kullanılmaktaydı. 18. yüzyılda, Avrupa’da hastalıklar *daralma* (constriction) ve *genişleme* (dilatation) olarak iki ana kategoriye ayrılarak sınıflandırılmaktaydı. Sertleşme, ağırlaşma, katılaşma, gerilme, şişme, kızarıklık ve kramp şeklinde belirti veren *daralma* türü hastalıkların tedavisinde sülük tedavisi yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu yıllarda sülük Avrupa’da obezite ve pnömoni gibi hastalıklar da dâhil olmak üzere neredeyse bütün hastalıkların tedavisinde kullanılır olmuştur. Hatta tedavisinde dahi kullanılmıştır (28). Fransa’da her yıl 50 milyon sülük kullanıldığı rapor edilmiştir. 19. yüzyıl başında Fransa’da hastaneye yatırılan her hastaya hemen 20-30 sülük uygulaması yapılır, bilahare hastanın tanısı konularak tedavisi planlanırdı. Napolyon Bonaparte’ın notlarında belirttiğine göre askerlerin tedavisinde kullanılmak üzere her yıl Macaristan’dan 6 milyon sülük satın alınmaktaydı. Bu yıllarda Napolyon’u eleştirenler, Fransız ordusunun sülük tedavisinde kaybettiği kanın, savaşlarda kaybettiği kandan daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Orta çağlarda, tıp büyük ölçüde sülüğe dayandırılmış, sinir sistemi hastalıkları (epilepsi, konjesyon), üriner ve üreme organı hastalıkları (nefrit, ooforit ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar), inflamatuvar hastalıklar (akut gastrit, larenjit) ve göz hastalıklarını da içeren çok geniş aralıktaki hastalıklara önerilmiştir (21, 25). Aslında, sülüğün yaygın kullanımının, lanset veya neşter kullanımından daha az ağrılı olmasının öne sürülmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hirudoterapi, hemoroid ve vajinit gibi hastanın neşter ya da kupa çekilmesinin zor olduğu bölgeler için uygun bir yöntemdi (21). Bu dönemde, dağlama ve hamam gibi diğer yöntemler ile birlikte epilepsinin tedavisinde yaygın

olarak kullanılması, epilepsinin etyolojisinde rol aldığı düşünölen serebral konjesyona bağlanmaktadır. Skalp üzerine sölüklerin uygulanması ile konjesyonun azaltıldığı ve beyindeki kanlanmanın desteklendiğı düşünölmekteydi (29).

19. yüzyıl'ın başlarında sölük tedavisinin neredeyse tüm hastalıklarda kullanılıyor olması, İngiltere ve Avrupa Kıtasında, tıbbi sölüğün neslini tükenme noktasına getirmiştir (30, 31). 1939 yılında yayınlanan Almanca bir makalede (32), sölük konusunda çoğunluğu Almanca olmak üzere 2500'den fazla makalenin yayınlanmış olduğı bildirilmektedir (33). 1800'lü yılların sonu ile 1900'lü yıllarının başında sölük biyolojisi hakkında Almanca yazılmış birçok kıymetli kitap arşivlerde bulunmaktadır. Osmanlı Devletinde de bu yıllarda sölük yaygın olarak tedavide kullanılmıştır (34). Fakat 19. yüzyıl'ın sonunda antibakteriyel tedavilerin ortaya çıkması ile sölük tedavisi gözden düşmüş ve çoğı ülkede sölük tedavisi şarlatanlık olarak görölmeye başlanmıştır (35). 20. yüzyıl'ın başlarında tıp alanındaki ilerlemelerin artmasıyla, sölük tedavisi modern tıbbın gereksinimlerini karşılayamadığı düşünölerek neredeyse son buldu (21). Buna rağmen, bilimin ilgisi Haykraft'ın araştırmaları sonucu ilk kez tanımladığı, hirudin ismini verdiği, sölüğün salyasındaki antikoagölan ajanın bulunması ile devam etmiştir (36). Sonrasında Markwardt tarafından antitrombin aktivitesi tanımlanmıştır (37). Başka bir hekim ise koroner tromboz yönetiminde kullanılmasının faydalı olduğı üzerine yazmıştır (38).

Rönesans'ın en önlü cerrahlarından biri Ambroise Pare (1510-1590) , önlü yayını "Oeuvres"te sölük tedavisine bir bölüm ayırdı. 16. Yüzyılın ortalarına doğıru, Zürihli Conrad Gessner, tıbbi sölükleri detaylı olarak tanımladı ve tıbbi amaçlı kullanımlarını önerdi. 17. yüzyılda Gerome Negrisoni jinekolojide sölük kullanımı ile ilgili bir çalışma yayınladı (38).

1960'dan sonra plastik cerrahide flep ve replantasyon ameliyatlarında sölük tekrar kullanılmaya başlanmış ve hak ettiğı önem yeniden verilmiştir (39). Son 25 yıldır rekonstruktif mikro cerrahide sölüklerden faydalanılmaktadır. Son zamanlarda tıbbi sölük tedavisi dolaşımı bozuk olan replant ve fleplerde kullanılmaktadır. 21. yüzyıl'da Almanya ve Rusya'da yapılan birçok klinik çalışmada ağırlı osteoartrit için iyileştirici etkisi vurgulanmaktadır (35).

Türkiye dünyaya sülük ihraç eden ülkelerin başında gelmektedir. Avrupa’da tedavide kullanılan sülüklerin büyük bir bölümü ülkemizden ihraç edilmektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalarda ve bu konuda yazılan kitaplarda kullanılan sülüklerin Türkiye’den sağlandığı açıkça bildirilmektedir (40, 41). Ülkemizden çeşitli Avrupa ülkelerine ihraç edilen sülük miktarı ülkemizdeki sülük varlığını tehlikeye sokacak boyutlara ulaştığı için ihracata kota uygulanmaya başlanmıştır. İhraç edilen sülükler genellikle canlı olarak ihraç edilirken, kozmetik sanayinde kullanılacak olanlar da dondurulmuş olarak gönderilmektedir.

Rekombinant teknolojisi ile üretilen hirudinin sülük salyasından elde edilen hirudin kadar etkili olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. 24 Haziran 2014’te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) sülüğün “tıbbi bir cihaz” olarak kullanımını onaylamıştır (42). Bu durum sülük kullanımının hızla artmasına ve doğada yaşayan sülük popülasyonun ciddi derecede azalmasına sebep olmuştur.

Güncel sülük tedavisine cerrahlar öncülük etmiştir, M Derganc ve F Zdravic, serbest dokudan veya çevre dokulardan çevirerek hasarlı bölgeyi kapatmak için yapılan yama cerrahisinde kullanarak sülük kullanımına açıklık getirmişlerdir. Sülük kullanımındaki mantık sülük ısırığının kendine has özelliği olan yara yerinden saatlerce kanamasındadır. Bugün tıbbi sülükler tromboflebit, hipertansiyon, varislere bağlı ülserler, cilt ve kas-iskelet hastalıkları gibi çeşitli birçok hastalıkta kullanılmaktadır (43-47).

Kas-iskelet hastalıklarında, jinekolojik hastalıklarda, kronik cilt hastalıklarında, tromboembolik hastalıklar, varikoz venler, kbb hastalıklarında önerilir ve uzun yıllardan beri başarıyla uygulanır. Yunan öğretisine göre sülük tedavisinin etkinliği sülük salyasının çözücü ve aneljezik etkisine bağlıdır. Bununla birlikte, modern perspektiften bakınca sülük salyası farmakolojik olarak aktif olan hirudin, kollejenaz, vazodilatörler, hiyaluronidaz, anestezikler, antibakteriyeller, fibrinaz gibi maddeler içerir. Bu antiinflamatuvar, anestezik ve aneljezik maddeler sülük kan emerken sülük tarafından vücuda verilir (24).

1981’de, sülük yetiştiriciliğinin gelişimi için bir vakıf kurularak, Roy T. Sawyer isimli bir Amerikalı biolog tarafından tıbbi sülük araştırması geliştirilmiştir (21). Son zamanlarda bazı cerrahlar, venöz konjesyondaki kanı emmek amacıyla kullanılan sülükler için ‘mekanik sülük’ adı verilen yapay bir prototip geliştirmişler. Bunun hastalar tarafından daha kabul edilebilir ve daha uygun olduğunu iddia etmişlerdir (48, 49). Sülük tedavisinin durgunluk döneminden sonra, 20. yüzyılın ortalarında, cerrahi ve rekonstruktif prosedürler, vasküler hastalıklar, artrit ve migren gibi birçok tıbbi alanda ilk kez kullanılması ile tekrar gündeme gelmiştir (25, 27). Bu yeni tedavi sahaları, sülük salyasındaki maddelerin izole edilerek, özelliklerinin araştırılması için merak uyandırmıştır (50). 2004 yılında Food and Drug Administration (FDA), sülüğün tıbbi amaçlı kullanılmasını onaylamıştır (25). Sülük tedavisinin temel iki kavrama bağlı olduğu varsayılmıştır. İlki konağı ısırduğunda, tükürük bezlerindeki içeriği yaraya enjekte etmesidir. İkincisi, bu sekresyonların bir kısmının sülük tarafından emilen kanla karıştırılarak onu sıvı halde tutmasıdır (51, 52).

Modern tıpta aşırı kullanımı nedeniyle neslinin tükenmesi tehlikesiyle karşı karşıya kalan *Hirudo medicinalis* Washington Nesli Tükenmekte Olan Hayvanlar Kanunu’nun Ek II düzenlemesine kapsamına dâhil edilmiş ve The Convention on International Trade In Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) sözleşmesiyle uluslararası koruma altına alınmıştır (53). Türkiye’nin, 1996 yılında 10 ton olan *H. medicinalis* ihraç kotası gittikçe azaltılarak 2011 yılında da 2 tona, *H. Verbane* cinsi sülük ihraç kotası da üç tona düşürülmüştür (54). Yine ülkemiz tatlı sularında *H. medicinalis*’in avlanma yasağı iki aydan dört aya çıkarılmıştır (55). Ayrıca bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de tedavi maksadıyla doğadan toplanan sülüklerin kullanımı 27 Aralık 2014 tarihinde yayınlanan “Geleneksel, Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” kapsamında yasaklanmıştır ve tedavide kültür ortamında üretilen sülük kullanımı zorunlu hale getirilmiştir. Ülkemizde sülük tedavisinin hukuki zemininin oluşturulması sonrasında şüphesiz sülük kullanımı artacak ve doğadaki popülasyonu iyice azalan özellikle *H. medicinalis* cinsi sülük nesli yok olmakla karşı karşıya kalacaktır. Sülük üretimi için Atatürk Üniversitesi Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri Uygulama ve

Araştırma Merkezi tarafından kapalı alanda sülük üretimi için çalışmalar yapılmaktadır.

Sülüğü insanı tiksindiren bir yaratık olarak değil, kandaki pıhtılaşmayı azaltan, oluşan pıhtıyı çözme özelliğine sahip, kan, kolesterol ve şeker seviyesini düşüren, inflamasyonu azaltan, ağrı kesici özelliği olan, tansiyonu düşüren, vücuttaki ödemi azaltarak mikrosirkülasyonu iyileştiren bir şifa kaynağı olarak görmek gerekir.

2.2.2. Sülükler Hakkında Bilgi

Sülüğün bilinen 650 den fazla türü olmasına rağmen, bir kaç tıbbi amaçlı kullanılır. *H. medicinalis*, Avrupa tıbbi sülüğü, en çok araştırılan ve tıbbi pratikte en çok kullanılanıdır. K. Linnaeus, 1758’de *Hirudo medicinalis* terimini tıpta kullanılan sülükleri tanımlamak için kullanmış ve ‘Systema Naturea’ adlı monografında sınıflamıştır. Bu gün *Hirudo Medicinalis* Hayvanlar âlemi, Annelidler şubesi, Clitellata sınıfı, Arhynchobdella cinsi, Hirudinidae ailesi ve *Hirudo* türü olarak sınıflanmıştır.

Hirudo medicinalis segmentli ve yassıdır. Yetişkin sülükler, tamamen uzadığında 120 mm uzunluğunda, 8-10 mm genişliğinde, maksimum kontraksiyon yaptığında ise 30-35 mm daha uzayabilir ve 15-18 mm genişliğinde olabilir. Sırt yüzeyinde zeytin yeşili kahverengi ve kahverengi siyah noktalar ayrıca her iki yanda kesikli kahverengi çizgi bulunur. Alt yüzeyinde ise, sarı-yeşil ve siyah noktalar ve her iki yanda siyah çizgiler bulunur. Sülükler hermafrodit canlılardır. Doğada *H.medicalis*, yılda bir kez hazirandan ağustosa kadar olan dönemde çoğalırlar (56, 57).



Fotoğraf 2. Tıbbi sülükler

Tıbbi sülük (*Hirudo medicinalis*) tatlı su kaynaklarında; akarsularda, göl ve göletlerde yaşarlar ve bir omurgalıya tutunarak kan ile beslenir (24). Sığ suları tercih eder, taşların ve yabani otların altında saklanabilirler. Göletlere girdiklerinde balıkların, kurbağaların, sığır veya insanların kanını emerler (58-60). Sülükler oksijen azlığı ve sıcaklıktaki dalgalanmalar gibi çevresel koşulların değişimini tolere edebilecek fizyolojik esnekliğe sahiptir (23).

Sülükler vücudunun baş ve kuyruk bölgesinde bulunan vantuzları ile avına yapışır. Ağızın etrafında bulunan vantuz 100'den fazla dişi içeren üç çeneden oluşur ve “Y” şeklinde yara izi bırakır. Dişler arasında sülüğün salyasının salgılandığı küçük ağızlar bulunur. Sülük beslenmeye başladığında damarları genişleten, kanın akışkanlığını artıran ve ağrıyı durduran kimyasalları salgılar (24, 44, 61). Yaklaşık 10-30 dakika tutunarak 2-20 ml civarında kan emen sülük tamamen doyduğunda kendiliğinden bırakır (23).

Sindirim sistemi içinde endoenzimler tarafından korunan kan, bir buçuk yıl boyunca sülüğün beslenme ihtiyacını karşılar. Kanın sindirimi, sindirim için önemli enzimleri sağlayan ve kanın kokuşmasını önleyen, *Aeromonas hydrophila* ve *Pseudomonas hirudinia* gibi endosimbiyotik bakterilerin yardımıyla olur. *Aeromonas* ayrıca kan ile beslenen hayvanlarda oluşan vitamin B kompleksi eksikliğini de önler (23). *H. Medicinalis* in boşaltım sistemi görevi böbreklere benzeyen, nefrit ismi verilen 17 çift organla olur. Nefridiyooporlar ile idrar atılımı sağlanır. Farklılaşmış bir solunum sistemleri yoktur ve doğrudan epidermisten solunum yaparlar. Sinir sistemi,

sülüğün yönelmesini ve uyarılara tepki vermesini sağlayan, bir çift serebroid gangliyon, segmental sinirler, duyu papillaları, 5 çift göz ve birçok termo ve kemoreseptörden oluşmuştur. Sülük, sudaki titreşimler, dokunma, ısı, ışık, kuruluk, ses ve kimyasallara karşı duyarlıdır (62).

2.2.3. Aktivasyon Mekanizması

Sülük salyasında terapötik etkisi olan 100'den fazla biyoaktif madde bulunur. Sülük salyasında başlıca hirudin, salin, kallikrein inhibitörü, hyaluronidaz, vazodilatör olarak histamin, kollajenaz ve zayıf anestetik ve aneljezik maddelerle birçok farmakolojik aktif madde bulunur (43, 60). Hirudin koagülasyonun inhibisyonundan sorumludur ve cerrahi operasyonlardan sonra pulmoner inflamasyonu ve tromboflebiti önlemek için kullanılır. Salin pıhtılaşmayı inhibe eder; sülük ayrıldıktan sonra, yaklaşık 12 saat kadar süren kanamayı sağlar. Histamin benzeri madde vazodilatasyona, yara yerinden sızıntı şeklinde kanamaya neden olur. Aynı zamanda, hyaluronidaz iyileşmeyi kolaylaştıran maddelerin emilimi için yara yerini hazırlar. Bu maddeler, kanamanın sülük ayrıldıktan sonraki 24 saate kadar devam etmesine neden olur. Sülük salyasında bulunan hyaluronidaza karşı irritasyon gelişebilir (44, 46, 61), bu maddelerden bazıları anti-inflamatuar etkilerine ek olarak, lipotropik aktiviteye de sahip oldukları için iskemik kalp hastalığı ve diyabet gibi ateroskleroza neden olabilen hastalıklarda da faydalı olabilir. Sülük salyasında bulunan bu maddeler uygulandıkları bölgede kan dolaşımını artırır, trombolitik etki, anti-inflamatuar ve immünstimulan etki yapar (57, 61). Hirudoterapi, ağrı, sertlik ve diz osteoartritinde görülen eklem disfonksiyonunu azaltır (63). Sülük salyasında bulunan diğer biyokimyasal maddeler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Sülük salyasının içeriği (64)

Bileşen	Fonksiyon
Hirudin	Trombinin bağlayarak koagülasyonu inhibe eder
Calin	vWf ün kollajene bağlanmasını engelleyerek koagülasyonu inhibe eder
Destabilaz	Monomerizasyon aktivitesi Fibrinin çözülmesi
Hirustatin	Kallikrein, tripsin, kimotripsin ve nörofolik katepsin G inhibisyonu
Bdellin	Anti-inflamatuar, plazmin, trisin ve akrozininhibisyonu
Hyaluronidaz	İntestinal viskozite ve antibiyotik aktivitenin artışı
Triptaz inhibitörü	Proteolitik enzimlerin ve konak mast hücrelerinin inhibisyonu
Eglin	Antiinflamatuar, alfa-kimotripsin kimaz, subtilisin, elastaz ve katepsin G inhibisyonu
Faktör Xa inhibisyonu	Eşmolar kompleksleri oluşturarak faktör Xa inhibe eder
Karboksipeptidaz A	Isırık etrafındaki kan akışını artırır
Asetilkolin	Vazodilatasyon
Histamin benzeri madde	Vazodilatasyon

2.3. Sülüğün Modern Tıptaki Kullanımı

2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar kalp, arterler ve venleri içeren kardiyovasküler sistemi etkileyen hastalıklardır (65). 2008 yılında yapılan bir araştırmada kardiyovasküler hastalıkların toplam ölümlerin %30'undan sorumlu olduğu bildirilmiştir (66). Kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, bu hastalıkların tedavisinde etkisi fazla yan etkisi daha az olan ilaç araştırmalarının artmasına neden oldu (67).

Vasküler hastalıkların tedavisinde sülük tedavisinin kullanılması, lokal olarak kan akışını artırması ve bağ dokudaki ağrıyı azaltması şeklindeki etkilerinin görülmesi ile uygulanmaya başladı (68). 1997 yılında, sülük salyasından elde edilen yeni bir antikoagülan ve antitrombotik farmakolojik ajan Rusya’ da ‘Pyavit’ adı

altında piyasaya sürüldü. Bu ajan trombolitik ve antitrombositer olarak önerildi. Klinik çalışmalar tromboflebiti olan hastalarda anti-inflamatuvar etkisinin yanında ve koagülabileteyi azalttığını da gösterdi (69). Aynı şekilde sülük uygulanan hastalarda yürümenin düzeldiği, ağrının azaldığı, bacakdaki şişliğin azaldığı, cilt renginin normalleştiği görülmüştür (70). Bu gibi durumlarda, tedavide, etkilenen bölgeye genellikle 4-6 adet sülük uygulanır. Hipertansiyon, iskemiye sekonder gelişen dermatoz, varis, hemoroid, gonartroz tedavisi için de hirudoterapi kullanılabilir (27, 68).

Sülüğün kardiyovasküler hastalıklardaki etkinliği, trombin inhibitörü olan hirudine bağlıdır (36, 37, 48). Güçlü inhibitör etkisi hem serbest, hem de pıhtıdaki trombine bağlanmasıyla açıklanır (71, 72). Farklı sülük türlerinde farklı trombin inhibitörleri tanımlanmıştır. Örneğin, yapısı hirudine çok benzeyen bufrudin, *H. Manillensis* adlı türden izole edilmiştir (73). Trombine sıkı bağlanan hemadin isimli madde *Haemadipsasylvestris* adlı türün tüm vücut özütünden elde edilmiştir (74). Granulin benzeri olarak isimlendirilen başka bir antitrombin madde *H. nipponia* adlı türden izole edilmiştir (75). Antitrombin özelliğinin yanında insan granulosit ve monosit inhibitörü olarak bilinen *theromin* adlı madde, *Theromyzontessulatum* adlı türün baş özütünün özelliğidir (76).

Hirudin kan emen canlılardan elde edilen antitrombotik ajanlar içinde FDA tarafından klinik amaçlı kullanımı kabul edilen tek ajandır. Birçok çalışma hirudin derin ven trombozunu ve unstabilanjinale hastalarda iskemik olayları önlemede heparinden daha etkili olduğunu göstermiştir (67). Hirudin, indirek trombin inhibitörleri olan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin aksine, hirudin endojen kofaktöre (antitrombin 3) gerek duymaksızın trombini direk inhibe eder. Bu yüzden, hirudin yaygın damar içi koagülasyonu (antitrombin 3 eksikliği) olan hastalarda tercih edilir. Hirudin platelet anormalliği ve heparinin indüklediği trombositopenisi olan hastalarda, eritrositler üzerine immun etkisi olmadığı için güvenle kullanılabilir (71). Ayrıca trombin-fibrin bağlanmasını bloke ettiği için kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda profilaktik olarak kullanılabilirken heparin profilaktik olarak kullanılamaz. Hirudin derin ven trombozunu, pulmoner emboliyi ve venöz trombozun yayılmasını engelleyebilir (67, 71).

Hirudinin keşfedilmesi, rekombinant yöntemler kullanılarak yeni antikoagülanların keşfine öncü olmuştur. Örneğin, iki analog, lepirudin ve desuridin, FDA tarafından onaylandı ve ticari isimleri Refludan® ve Iprivask® olarak piyasaya sürüldü (67).

2.3.2. Rekonstruktif ve Mikrocerrahi

Mikrocerrahi mikroaletlerle, mikroskop altında yapılan cerrahi operasyonlardır. Replantasyon ise arter ve ven anastomozu içeren cerrahi operasyonlardır (20). Bu tür operasyonlarda arteriyel tromboz sık görülmezken, venöz oklüzyonu, yeni transplant dokuda ciddi trombüs formasyonu, staz ve doku nekrozuna neden olarak ciddi tehlike oluşturur.

Sonuç olarak, yalnızca sülüğün kan emmesi sonucu oluşan aktif kan drenajı değil, sülük ayrıldıktan sonra olan pasif sızma, sülük salyasında ki uzun etkili antikoagülanların olması, hekimleri tedavide sülük kullanmaya yönlendirmektedir (20). Rahatlatıcı etki, yara yerinin kanamasıyla konjesyonun giderilmesi sonucu dolaşımın devamlılığının sağlanması, biyoaktif enzimler, antikoagülanlar ve vazodilatörlerin varlığı ile sağlanır (77). 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 (20, 78). Mikrocerrahideki sülük uygulamaları olgu sunumlarına ve kontrollü olmayan güncel vaka serilerine dayanmaktadır (20). Fotoğraf 3'te ampute bir parmağa uygulanan tıbbi sülük tedavisi gösterilmiştir (79).



Fotoğraf 3. Ampute parmağa uygulanan tıbbi sülük tedavisi (79)

1984 yılında yapılan bir çalışmada yedi hastaya yapılan cilt fleplerindeki şişme ve konjesyonu tedavi etmek için sülük uygulandı. 2-4 günde 2-4 defa sülük tedavisi uygulanan hastalarda flep renginin açıldığı ve minör komplikasyonların azaldığı rapor edildi (80). Başka bir çalışmada ise tamamen ampute olmuş kulak kepçesinin replantasyonu sonrası, operasyondan sonra erken dönemde gelişen dekonjesyona bağlı nekrozu gidermede sülük tedavisinin başarılı olduğu rapor edildi (81). Plastik ve rekonstrüktif cerrahide sülük tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Amputasyon yaralanmalarından sonra revaskülarizasyon ve replantasyon cerrahisi geçiren sekiz hastaya dört gün sülük uygulandı. Bu hastalardan dördüne normal dolaşımın geri gelmesi sağlandı (82). Mikrovasküler anastomozları olan ampute fasyal dokuların (burun ucu, alt dudak, kulaklar ve skalp) replantasyonları sonrasında venöz drenajın sülük tedavisi ile desteklenmesi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada sülük tedavisi uygulanan olguların yarısından fazlasının tamamen kurtarıldığı rapor edilmiştir (83). Vasküler endotelyal growth faktörle birlikte sülük tedavisinin kullanılması flepin canlılığını korumasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (84). Sülük tedavisi parmak ucu replantasyonu yapılan hastalarda, postoperatif bakım için de önerilmiştir (85). İskemik parmağın kurtarılması için

sülük uygulanmasının başarılı olduğunu; tedavinin 7. gününde hastaların parmak ucuna batırılan iğneyi hissettiklerini bildirilmiştir (86).

2.3.3. Kanser ve Metastaz

Sülük tedavisinin antimetastatik ajan olarak kullanılmasına warfarin ve heparin gibi antikoagülan ajanların antimetastatik olarak kullanılması ilham vermiştir (87). Birçok antikoagülan, proteaz inhibitörü ve diğer bileşenlerden oluşan bu sıra dışı kombinasyonu içeren sülük salyasının güçlü bir antimetastatik ilaç olabileceği düşünülmüştür. Deney hayvanlarında, *H. Ghilianii* ve *Haementeria officinalis* türü sülük salyalarından elde extrelerinintravenöz enjekte edildiğinde, akciğer kanseri tümör hücrelerinin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (88). Sonra *H. Ghilianii* adlı türden, ghilanten adlı, antimetastatik madde elde edilmiştir (89). Ghilantenin meme kanseri, melanom, akciğer kanseri, prostat kanserinin metastazını önlediğini gösteren yayın vardır (90). Başka bir çalışmada, sentetikhirudin preparatlarının, pulmoner karsinom, meme karsinomu, mesane ve kolorektal karsinom, yumuşak doku sarkomu, lösemi ve lenfoma gibi yayılmaya eğilimli olan tümör hücrelerinin yayılmasını engellediği gösterilmiştir (87).

2010 yılında, bilim adamları, 2 aylık *H. medicinalis*'in lokal uygulanması ile ileri evre renal kanser ve leiomyosarkomlu hastalarda lomber ağrıların tamamen kaybolduğu belirtmişlerdir (91). Son olarak, tropikal sülük *H. Manillensis*'in salyasından elde edilen madde küçük hücreli akciğer kanserine karşı in vitro antiproliferatif etki göstermiştir. Ayrıca sülük salyası, karboplatinle sinerjistik etki gösterdiği de bildirilmiştir (92).

2.3.4. İnfeksiyöz Hastalıklar

Destabilaz isimli lizozime benzer aktivitesi olan protein, tıbbi sülüklerin salyasından elde edilmiştir. Hücre yapısını parçalayabilme özelliği olan bu proteinin bazı bakteriyel suşlara karşı antibakteriyel etkisi olduğu gösterildi (93, 94). Bazı araştırmacılar, lipopolisakkaridlerin sülüğe enjeksiyonu veya *T. tessellatum* adlı sülüğe yapılan cerrahi kesinin nörosinyal ve antimikrobiyal peptidlerin hızlı bir

şekilde salınması ile sonuçlanır böylece bakteri istilasının baskılanması ve saldırı hücrelerinin immun cevabını aktive etmesi sağlanır (95). *T. tessellatum*'un vücut sıvılarından izole edilen antimikrobiyal peptidler; theromasin ve theramyzinin gram pozitif bakteri suşlarına ve *Micrococcus luteus* suşlarına karşı antibakteriyel etkisi olduğu gösterilmiştir (96). Ayrıca, bir enfeksiyonla karşılaşan *H. medicinalis*, sinir sistemi yolu ile antimikrobiyal peptidlerin sentezini uyararak antimikrobiyal cevabı başlatabilir (97). Sülüklerde antimikrobiyal aktivitesi olan üç peptid izole edilmiştir. Hm-lumbricin ve neuromacin nöronlarda ve mikroglial hücrelerde, peptid B vücut sıvılarında bulunur (23).

2.3.5. Odyoloji

Sülüklerin tinnitus, akut ve kronik otit tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir (98). Ani işitme kayıplarında da sülük tedavisi uygulanmıştır. Terapistler iki sülüğü, biri kulak arkasına diğerini çene hizasında kulak önüne gelecek şekilde, 3-4 gün aralıklarla, 3-4 defa uygulamıştır. Tinnitusun etyolojisi tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bu hastalığın tedavisinde hirudoterapi faydalı olmuştur (68).

2.3.6. Varis Tedavisi

Kronik venöz yetmezliğe bağlı gelişen varisler sülük tedavisinin yaygın olarak uygulandığı hastalıklar grubuna girer. Bu konuda birçok vaka raporu ve makale yayınlanmıştır (24, 99). Özellikle heparin bulunmadan önce ameliyat sonrası trombus oluşumunu engellemek için sülük kullanılmıştır. İlk defa Fransız cerrah Termier 1920'li yıllarda büyük ameliyatlardan sonra trombus oluşumunu engellemek için sülük kullanımı fikrini savunmuş ve birçok ülkede sülük kullanarak başarılı ameliyatlara gerçekleştirmiştir. Sülüğün sadece fibrinolitik ve kan sulandırıcı etkisi yoktur; aynı zamanda bakterisidal etkisi ve spazmolitik etkisi ile de hastanın iyileşmesine katkı sağlar. Sülük uzun yıllar Avrupa'daki hastanelerde bu maksatlarla kullanılmıştır. Sülüğün tromboemboliyi önlemesi ile ilgili yapılan çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Bunun sebebi sülük salyasında bulunan etken maddelerin o yıllarda standart olarak tayin edilememesi ve sülük salyasının antikoagülatör

etkisinin tam olarak ölçülememesi olabilir. Heparinin bulunmasından sonra sülüğün bu endikasyonla kullanımı son bulmuştur. Derin ventrombozunda sülüğün sistemik fibrinolitik etkisinin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bizim kliniğimizde, dört yıl önce geçirdiği derin ven trombozu nedeniyle yürüyemez ve kollarını kullanamaz durumda getirilen ve bilateral femur başlarında da dolaşım bozukluğuna bağlı avasküler nekroz gelişmeye başlayan genç bir üniversite öğrencisi hastamıza uyguladığımız uzun bir sülük tedavisi sonrasında; hastamız koltuk değnekleri ile de olsa kendi başına, dışarıda yürüyecek hale geldi. Yapılan Doppler incelemelerinde de iyileşme gösterildi. Düzenli ve uzun süreli yapılan sülük tedavisinin derin ven trombozu tedavisinde faydalı olabilir. Akut derin ven trombozunda sülüğün tedaviye yardımcı bir araç olarak kullanılması önerilmemektedir. Modern tıbbın sunduğu ilaçlar ile birlikte sülük kullanımı komplikasyonlara sebep olabilir. Akut ven trombozunda sülük kullanımının etkinliğini belirlemek için hayvan çalışmaları yapılmalıdır.

Sülük tedavisi akut süperfisyal flebitlerde ve varisleşmiş kronik venöz yetmezliklerde ve posttrombotik semptom komplekslerinde kullanılabilir. Varislerin semptomatik iyileşmesinde sülük tedavisi etkilidir. Kozmetik olarak damarlar üzerinde gözle görülür bir iyileşme çoğu zaman sağlanamasa da, sülük tedavisi sonrasında varise bağlı semptomlarda hızlı bir düzelme 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.

Her ne kadar sülük tedavisi semptomatik iyileşme sağlasa da modern tıbbın sunduğu yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Eğer hasta obez ise ki venöz yetmezliklerinin en önemli sebeplerinden biridir, öncelikle obezite tedavi edilmeli; hastaya fiziksel egzersizler, varis çorapları da önerilmelidir. Modern tıbbın sunduğu ilaçlar dışında, bitkisel ilaçlar (at kestanesi, buğday filizi), nefes egzersizleri, varis için masaj ve fiziksel egzersizler de önerilebilir (100, 101).

Ayrıca varikoz ülserlerin iyileşmesinde de sülük tedavisinin faydalıdır. 1998’de, komplikasyon gelişmiş 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ülserlerin iyileşmesi, hiperpigmentasyon, ödemin azalması ve bacak çapının küçülmesi

gözlemlenmiştir. Sülük tedavisinden sonra ülserlerin tamamı iyileşirken, hastaların % 95’inde baldır çapı küçülmüş ve ödem azalmıştır (102).

2.3.7. Varis Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

Bacaklarında varis olan hastanın muayenesi mutlaka ayakta yapılmalıdır. Hasta ayakta durduğunda bacak damarları kanla dolar ve varisler şişerek ortaya çıkar. 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. Hastanın rahat edebileceği, sülüklerinde uygulanabileceği bir pozisyon tercih edilmelidir. Hasta sırt üstü veya yüz üstü uzanmış iken tedavi uygulanabilir. Tedavide sıkça yapılan bir hata varisler baldırın posteriorunda olmasına rağmen sülük tedavisinin hasta sedyede oturur vaziyette bacaklarını uzattığı için baldırın anterior kısmına uygulanmasıdır. Tedaviden sonraki günlerde bacaklarda hafif ödem oluşabilir. Hastaya bacaklarını yükselterek istirahat etmesi önerilmelidir. Ayrıca kaşıntı için de soğuk kompres uygulanabilir ve kaşıntıyı gidermek için sirkeli soğuk su veya soğuk yoğurt veya kaymak sürülebilir. Kaşıntıyı gidermek için ince dilimler halinde kesilmiş ve soğutulmuş limonun da kaşınan yere konulması faydası olabilir. Kaşıntı konusunda hastalar mutlaka önceden uyarılmalıdır. Uyarıya uymayıp yara yerini kaşıyan hastalarda enfeksiyon gelişebilir. Yara yerinde kalıcı iz kalabilir. Gerekirse kaşıntıyı gidermek için antihistaminik tedavi de başlanabilir.

Hastaya göre değişmekle birlikte kliniğimizde alt ekstremitte varislerinde her seansta, bir bacağı ortalama 5 adet sülük uygulanmaktadır. Çok gerekmedikçe aşırı sıcak havalarda varis tedavisi için sülük uygulamaktan kaçınılmalıdır (68).

2.3.8. Kronik Venöz Yetmezlik

Kronik venöz yetmezliğin bacaklarda ağırlık hissi, ağrı, şişlik ve kaşıntı şeklinde görülen semptomları genellikle uzun süre ayakta kalmaya bağlı olarak artar. Sülük tedavisi ile semptomlarda iyileşme sağlanır. Sadece kozmetik sebeplerle sülük

tedavisi yapılması tavsiye edilmez. Varisleşmiş damar yapılarında gözle fark edilebilecek bir düzelme görülmeyebilir.

Biz kliniğimizde haftada bir veya iki kez olmak üzere her seansta bir bacağı 5 adet sülük uyguluyoruz. 4-6 hafta ara ile tedavi yapmayı tercih edenler de bulunmaktadır. Tedavi sıklığının etkinliği konusunda yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Varisleşmiş damarlar çok fazla ise bir seansta 10-12 büyük boy sülük uygulanması gerekir. Varis tedavisi planlamadan önce mutlaka kan sayımı yapılmalıdır. Kaç seans tedavi yapılması gerektiği konusunda bir uzlaşma yoktur. Bizim rutin uygulamamızda 10 seans tedavi uyguluyoruz. Tedavi öncesi yapılan Doppler USG incelemelerinde ileri derecede venöz yetmezlik bulguları olan bazı vakalarda, tedavi sonrası kontrol için yapılan Doppler USG inceleme bulguları arasında olumlu yönde büyük değişiklikler gözlenmektedir.

Örümcek ağı görünümündeki damar benlerinde varis tedavisinin etkisi kuşkuludur. Tedaviden fayda gören hastalar olmasına rağmen görünümü büyük bir ihtimalle tamamıyla kaybolmayacaktır. Tedavide kullanılacak sülük sayısı dördü geçmemelidir. Sülükler doğrudan kılcal damarların üzerine uygulanabileceği gibi çevresine de uygulanabilir. Bu konuda yeterince güvenilir çalışma yoktur.

Yüzeyel flebitlerin tedavisinde sülük tedavisinin olumlu etkileri kısa sürede gözlenir. Sülük salyasının güçlü anti-inflamatuar, kan sulandırıcı ve lenf dolaşımını kolaylaştırıcı etkisi sebebiyle hızlı bir şekilde şişlik ve ağrı semptomları iyileşir, hasta tedavi sırasında bile rahatlar. Akut flebitlerin tedavisinde çok sayıda sülüğün (etkilenen bölgenin genişliğine göre 10-12 adet) bir seansta uygulanması, kronik flebitlerde ise daha az sayıda sülüğün (5 adet) bir seansta uygulanması ve tedavinin birkaç defa tekrar edilmesi önerilmektedir (68).

2.3.9. Komplikasyonlar

Sülük tedavisi sonrasında infeksiyon gelişimi % 2-36 oranında görülen, sık rastlanan bir komplikasyondur. *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Vibrio* spp. türlerini içeren birçok ajanla ve pnömoni, kas nekrozu, flep kaybı ve sepsis gibi

komplikasyonlara neden olan ajanlarla karşılaşılır. *Aeromonas hydrophila* penisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu için, aminoglikozidler ve florokinolonlar ile tedavi edilmelidir (27, 103). Öte yandan, sülükle geçen bir hastalık bildirilmemiş olmasına rağmen, sülükler tedavide bir kez kullanılmalıdır (68).

Sülük salyasındaki toksinlere bağlı geliştiği düşünülen kaşıntı, bül oluşumu, ülseratif nekroz ve lokal doku ölümü (flep kaybı) gibi lokal hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (27). Uzun süren kanama ve yara izi kalması sülük tedavisinin diğer komplikasyonlarıdır (104).

2.3.10. Kontrendikasyonlar

Sülük tedavisi belli hastalıkların tedavisinde kontrendikedir. Bunlar, hemorajik hastalıklar özellikle hemofili, gebelik, ciddi anemi, hipotansiyon, sülük alerjisi, mental hastalıkların akut dönemi, immün yetmezlikli hastalar ve ağır hastalardır. Bazı *Unani* hekimlerine göre, vücutta karaciğer, mide, dalak, bağırsak ve gluteal bölge üzerine sülük uygulanması kontrendikedir (105, 106).

2.3.11. Yan Etkiler

Tüm önlemlere rağmen tedavi süresince ağrı, kaşıntı, vazovagal atak, anemi, enfeksiyon, bulaşıcı hastalık geçişi, alerji, sepsis, düşük ateş ve sülüğün ısırıldığı bölgede yara izi gibi yan etkiler görülebilir (44, 107). Hastalarımızdan birine ait alerjik reaksiyon Fotoğraf 4’te gösterilmiştir. Ayrıca kanamanın durdurulması için aşırı basınç uygulanması ekimoza neden olmaktadır (Fotoğraf 5).



Fotoğraf 4. Tıbbi sülük tedavisine bağlı olarak gelişen alerjik reaksiyon (geniş eritem)



Fotoğraf 5. Sülük tedavisi bittikten sonra kanamanın durdurulması nedeniyle aşırı basınç uygulanmasına bağlı gelişen ekimoz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni

15 Haziran 2013-30 Ocak 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Polikliniği'ne başvuran ve sülük tedavisi yaptırmayı kabul eden hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın türü

Araştırma yapısı kontrollü açık etiketli klinik deneysel çalışma olarak planlandı.

3.3. Araştırmanın Örneklemine Belirlenmesi

Literatürde kronik venöz yetmezliği olan hastalarda 10 dereceli vizüel analog skala ile değerlendirilen ağrı şiddetleri ortalama 4-6 arasında bulunmuştur (108-110). Alfa yanılma payı %5, standart sapma 2, farkların önemlilik derecesi 1 alındığında tedavi öncesi ve sonrası VAS puanları arasındaki farkı t testi, %80 güç ile gösterebilmek için 62 kişilik örneklem gerektiği hesaplandı (111).

3.4. Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dâhil edilme ve çıkarılma kriterleri Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri

25-70 yaş arası

Kronik venöz yetmezlik tanısı almış olan hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Antikoagülan tedavi alanlar

Hemofili ve diğer kan hastalıklarına sahip olanlar

Aktif mide ülseri

Kemoterapi alan hastalar

İmmün yetmezliği olan hastalar (AIDS)

İleri derecede kronik hastalığı olanlar

Yara iyileşmesinde problemi olanlar

Kan glukozu regüle olmayan diyabetli hastalar

Sülük salyasına karşı bilinen alerjisi olanlar

Nedbe dokusu oluşturmaya meyilli bünyesi olanlar

Çalışma sürecinde toplam 679 kişi kalp damar cerrahisi polikliniğine varis şikâyetleri ile başvurdu. Hastalar değerlendirildikten sonra 224 kişinin çalışma kriterlerini karşıladığı görüldü. Dahil edilme kriterlerini karşılayan bu hastalardan, haftada bir kez olmak üzere 10 kez hastaneye gelme şartını sağlayabilecek hastalara çalışma ayrıntılı bir şekilde anlatılarak katılmaya davet edildiler. Davet edilen 224 hastadan 96'sı çalışmaya katılmayı kabul etti. Katılmayı kabul eden hastalara incelemeleri için çalışma protokolü verildi ve onam formlarını okuyarak imzalamaları istendi. Bu sırada hastalara canlı sülükler de gösterilerek, sülük tedavisinin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak anlatıldı. Ayrıntılı bilgilendirmeden sonra davet edilen bu hastalardan sadece 70'i tedaviye geleceklerini bildirerek onam formlarını imzaladı. Örneklem hesaplamasında çalışma için 62 hastanın gerekliliği hesaplanmasına rağmen, takip sırasında kayıplar olabileceği göz önüne alınarak bu hastaların tamamın çalışmaya alınmasına karar verildi. Tıbbi sülük tedavisini kabul eden 41 kişi ve kalp damar cerrahinin önerdiği şekilde çorap giymeyi kabul eden 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma akışının şeması Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Çalışma protokolü

Sülük tedavisi uygulanan hastalardan 8'i kanama ve kaşıntı gibi istenmeyen etkileri tolere edemedi ve planlanan 10 seans tedaviyi tamamlayamayarak çalışmadan ayrıldı. Bu hastaların tedavi sonrasında Doppler USG değerlendirilmeleri de yapılamadı. 6. aydaki kontrollerde ise toplam 17 hasta Doppler USG yaptırmadı.

3.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Tıbbi sülük tedavisi, toplumun ve hekimlerin önyargılı olduğu bir yöntemdir. Tıbbi sülük tedavisine gönüllü olan hastalardan bir kısmı da, 36 saate kadar süren kanama, kızarıklık, kaşıntı gibi şikâyetler nedeniyle ilk seanslardan itibaren tedaviye devam etmeyi istememektedirler. Ayrıca tedavinin uzun sürecek bir yöntem olması nedeniyle de Erzurum ili içerisinde başvuran ve haftada bir defa olmak üzere, 10 hafta kliniğimize gelme imkânı olan hastalar seçilmiştir. Kontrol grubu ise varis çorabı kullanmayı tercih olan hastalardan oluşmaktaydı. Fakat birçok hasta varis çoraplarının terleme ve kaşıntıya neden olduğu gerekçesiyle giyemediğini belirtti. Hastalara her sabah yataktan çıkmadan önce varis çoraplarını giymeleri gerektiği bildirildi. Tavsiyelere tamamiyle uyum gösteren hastalar kontrol grubuna seçildi.

3.6. Çalışma Protokolü

Araştırma invaziv girişim içerdiği için çalışmanın çift kör olması mümkün değildi. Tıbbi sülük tedavisi uygulanan gruptaki hastalara sülük tedavisinin yan etkilerini anlatan bir onam formu hastaların okuması sağlanarak imzalatıldı. Onam formu Ek'te verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ağrı şiddetleri VAS ölçeği ile belirlendi ve renkli Doppler USG incelemesi yapıldı. Sülük tedavisi alan grup tedavi başlangıcında, 3. ayda ve 6. ayda değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastalar ise başlangıçta ve 6. ayda değerlendirildi. Gruplar arası VAS skorları tedavi başlangıcında ve 6. ayda karşılaştırıldı. Sülük tedavisi alan grubun VAS skorları, kendi içinde, tedavi başlangıcı, tedavi bitimi ve 6. ayda karşılaştırıldı. Sülük tedavisi ortalama 3 ay sürdü. Sülük tedavisinin vücut üzerinde yapabileceği fizyolojik değişiklikleri anlamak ve hepatorenal fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve olası komplikasyonları fark edebilmek için tedaviye başlamadan önce INR, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kreatin ve açlık kan şekeri tetkikleri istendi. Bu tetkikler tedavisi bitiminde de tekrarlandı.

Hastalar, radyoloji kliniği tarafından tedavi başlangıcında, tedavinin 3. ayda ve 6. ayda, radyoloji kliniğinde renkli Doppler USG ile değerlendirildi. Hastalarda, sülûge ya da konvansiyonel tedavilere bağlı gelişen istenmeyen etkiler kaydedildi.

Seçilen hastalara radyolojik değerlendirme ve kan tetkikleri için randevu verildi. Varisi olan hastalar değerlendirildi ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastaların ilk değerlendirmesi kalp damar cerrahisi uzmanı tarafından yapıldı.

3.7. Etik Kurul

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 08.11.2012 tarih ve 7 numaralı toplantısında 2012/693 sayılı kararla onay alındı.

3.8. Sülük Tedavisi

Sülük tedavisini kabul eden hastalardan kan tetkiki istenerek INR, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kreatin ve glukoz parametreleri değerlendirilerek, bu parametreleri normal aralıklarda olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar tedavi başlangıcında renkli Doppler USG ile değerlendirildi ayrıca VAS değerlendirme ölçeği kullanılarak ağrı şiddetleri belirlendi.

Tedavide kullanılan sülükler kültür ortamında üretim yapan kişilerden temin edildi. Sülüklerin saklandığı kaplardaki su gün aşırı değiştirildi ve hastalara uygulanmadan hemen önce de değiştirilerek kullanıma hazır hale getirildi. Hastalara haftada bir kez sülük tedavisi uygulandı. Hastalar tedaviye gelmeden önce parfüm kullanmamaları ve cilt üzerine herhangi bir kimyasal uygulamamaları konusunda uyarıldı. Tedavi öncesinde herhangi bir cilt hazırlığı yapılmazken, bacakları soğuk olan hastalarda sülük uygulanacak bölge ısıtılarak sülüğün kolay bir şekilde yapışması sağlandı. Tedavi esnasında hareketli sülükler seçilerek bacakların posterioruna varikoz venlerin en az 2 cm uzağına tutturuldu. Sülükler yaklaşık 40

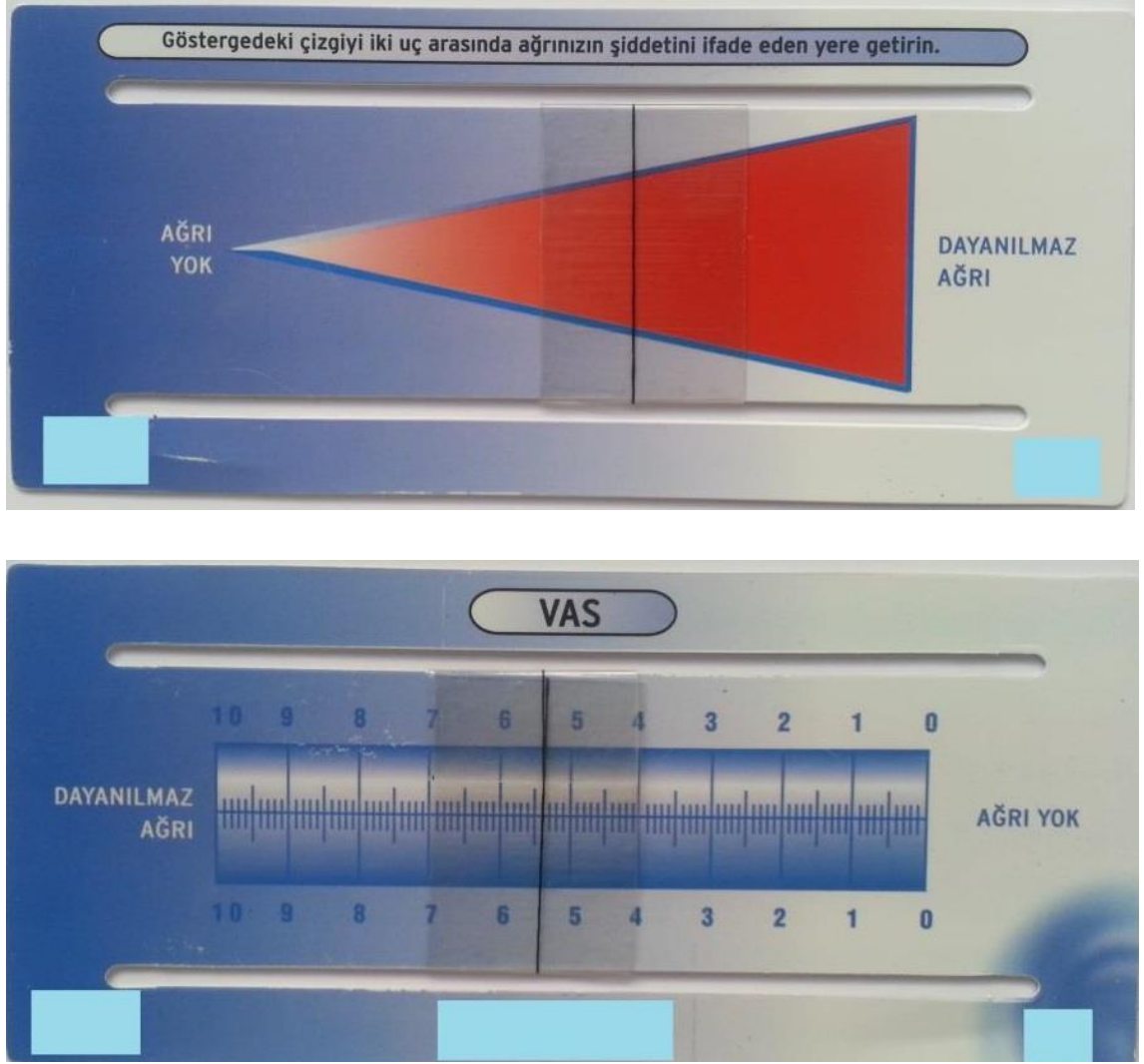
dakikanın sonunda kendiliğinden bıraktı fakat 60 dakikaya kadar kendiliğinden bırakmayan sülükler bir gazlı bez yardımı ile ciltten sıyrılarak çıkarıldı. Tedavide kullanılan sülükler yalnızca bir defa kullanıldı ve kullanılmış olanlar tıbbi atık poşetlerine atılarak imhası edilmesi sağlandı. Sülükler hastadan ayrıldıktan sonra yara yeri baskılı bandaj ile kapatıldı. Hastalara 10-12 saat sonra bandajı açmaları söylendi. Hastalar tedavi yapıldığı gün uzun süre ayakta durmamaları konusunda uyarıldı. Sülük uygulanan bölgelerde kaşıntı, kızarıklık ve hafif ödem olabileceği anlatıldı. Böyle bir durum olma ihtimaline karşı hastalara antihistaminik oral tablet veya lokal krem reçete edildi. Hastalar sülük tedavisi bitiminde ve tedavi bitiminden 6. ayda tekrar renkli Doppler USG ile değerlendirildi ve VAS kullanılarak ağrı şiddetleri belirlendi.

3.9. Kontrol Grubu

Kontrol grubunu, konvansiyonel tedavilere uyum gösteren hastalardan oluşmaktaydı. Hastalara sabah uyandıklarında yataktan kalkmadan varis çorabını giymeleri gerektiği, gün içinde uzun süre hareketsiz bir şekilde ayakta durmamaları ya da oturmamaları gerektiği anlatıldı. İlaç tedavisine gerek görülenlere ilaç tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında ve 6. ayda renkli venöz Doppler USG ile değerlendirildi ve VAS ile hastaların ağrı şiddetleri belirlendi.

3.10. Değerlendirme Ölçütleri

Vizüel analog skala (VAS): Doğrudan değerlendirilemeyen subjektif duyguların değerlendirildiği bir ölçektir. 100 mm uzunluğunda, başlangıcında “ağrı yok” ve sonunda “dayanılmaz ağrı” ifadeleri bulunan bir doğru şeklindedir (112). Hastalara VAS ağrı değerlendirme ölçeği anlatılarak, hareketli imlecin bulunduğu cetvelde, ağrı şiddetlerine uyumlu olan noktayı göstermeleri istendi. Kullandığımız cetvel Fotoğraf 6’da gösterilmiştir.



Fotoğraf 6. Ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanılan VAS cetveli

Renkli Doppler USG: Kronik venöz yetmezliği olan hastaların Doppler USG değerlendirmesi hasta ayakta iken yapılmalıdır. Genel olarak venöz reflü, ters yöndeki akımın 0,5 sn'den uzun sürmesi olarak kabul edilse de bütün ven segmentleri için bir konsensüs sağlanamamıştır (16). Çalışmamız sırasında işbirliği yaptığımız radyologlar reflü değerlendirmelerini “reflü yok”, “minimal reflü”, “orta derecede reflü” ve “ileri derecede reflü” şeklinde klasifiye ederek değerlendirdi.

3.11. Veri Girişİ

Hastalardan istenen INR, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kreatin ve glukoz değerleri hazırlanmış olan SPSS veri setine girildi.

Hastalara uygulanan Doppler USG değerlendirmeleri sonucunda saptanan reflünün şiddetine göre reflü olmaması “0”, minimal derecede reflü “1”, orta derecede reflü “2”, ileri derecede reflü “3” olarak kodlanarak veri setine girildi.

Hastalara uygulanan Vizüel Analog Skala değerlendirilmesi ise milimetre (mm) değeri olarak veri setine girildi.

3.12 İstatistiksel Analiz

Ana çıktı olarak VAS’a göre örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. İki gruptaki tekrarlanan iki ölçüm arasındaki etkileşim bağımsız gruplarda t testi, bağımlı gruplarda t testi, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirildi. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Veriler SPSS 20,0 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 23'ü erkek (%32,9), 47'si kadın (%67,1) olmak üzere 70 hasta katılmıştır. Hastalarımızın ortalama yaşları $46,0 \pm 12,0$ yıl idi. Hastaların 42'si (%60) ev hanımı, 5'i (% 7,1) öğretmen, 2'si (%2,9), polis 10'u (%14,3) serbest meslek sahibi, 10'u (%14,3) memur, 1'i (% 1,4) işçi idi. Çalışmamıza katılan hastaların cinsiyetlerine göre vücut kitle indeksleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sülük grubundaki hastaların VKİ

		VKİ	
		Ortalama	SS
Cinsiyet	Erkek	29,00	6,12
	Kadın	31,87	5,91

SS: Standart sapma

Sülük ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS değerlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir. Tedavi öncesi sülük grubunda ortalama VAS $62,9 \text{ mm} \pm 21,3 \text{ mm}$ 3. ayda VAS ortalaması $35,1 \text{ mm} \pm 22,7 \text{ mm}$ bulundu ($p < 0,001$). 6. ayda sonunda VAS ortalaması $46,4 \text{ mm} \pm 27,5 \text{ mm}$ bulundu. Tedavi öncesi ile 6. aydaki VAS ortalaması karşılaştırıldı ($p = 0,004$; Tablo 7).

Tablo 7. Sülük ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası VAS ortalamalarının karşılaştırılması

		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası (3.ay / 6. ay)		t	p
Grup		Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Sülük	VAS mm	62,9	21,3	35,1*	22,7	5,46	<0,01
	VAS mm	65,1	20,6	46,4	27,5	3,17	0,004
Kontrol	VAS mm	59,5	22,3	59,8	20,9	-0,14	0,9

*3. ay VAS ortalaması

Kontrol grubunun tedavi öncesi VAS ortalaması 59,5 mm±22,3 mm idi. 6. ayda VAS ortalamasında fazla bir değişiklik olmamıştır. Tedavi öncesi ile 6. aydaki VAS ortalaması karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,9; Tablo 7).

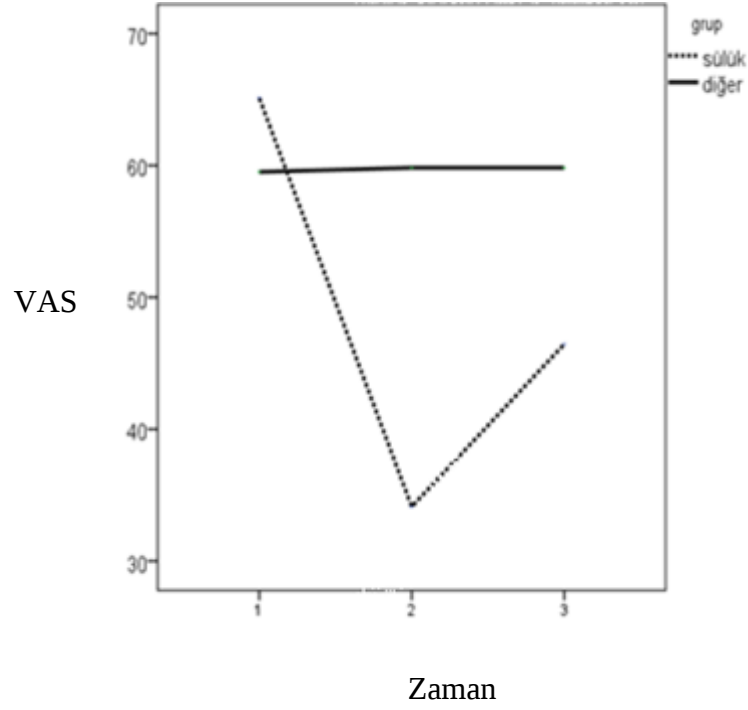
Gruplar arasında tedavi başlangıcında ve 6 ayda ortalama VAS değerleri karşılaştırıldığında sülük grubundaki ortalama VAS değerinin daha fazla düştüğü ve gruplar arasında sülük grubu lehine anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p=0,005; Tablo 8).

Tablo 8. Sülük tedavisi ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.aydaki ortalama VAS farklarının karşılaştırılması

Sülük			Kontrol		p
VAS fark	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
	18,68	29,50	-0,31	12,10	0,005

SS: Standart sapma

Tedavi ve takip süresince VAS ağrı skalasının değişimi Şekil 2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda VAS skorunda bir değişikliğin olmadığı görülürken sülük grubunda tedaviden 6 ay sonra bile olumlu etkilerin devam etmekte olduğu görülmektedir.



Şekil 2. Hastaların araştırma süresince ortalama VAS skorları değişimi

Tablo 9. Sülük grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 3. aydaki Doppler ultrasonografi değerlendirmeleri karşılaştırılması (Marginal Homogeneity test)

Tıbbi sülük grubu	Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası (3.ay)
Std. Deviation of MH Statistic	2,872
Std. MH Statistic	1,915
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,056

Sülük grubundaki hastaların tedavi öncesi Doppler ultrasonografi değerlendirmeleriyle 3.aydaki değerlendirmeleri Marginal Homogeneity testi ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak sınırda anlamlı çıkmıştır ($p=0,056$).

Tablo 10. Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda yapılan Doppler ultrasonografi değerleri karşılaştırılması (Marginal Homogeneity Test)

Grup		Tedavi öncesi ve 6. ay
Sülük	Std. Deviation of MH Statistic	3,202
	Std. MH Statistic	1,093
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,274
Kontrol	Std. Deviation of MH Statistic	1,871
	Std. MH Statistic	-1,069
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,285

Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda yapılan Doppler ultrasonografi değerlendirmeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo10)

SPSS veri setine ordinal kategorik değişken olarak girilen hastaların reflü değerlendirmelerinin numerik değişkene dönüştürülerek ortalamaları alındı. Sülük grubunda tedavi öncesi (n=41) ortalama reflü durumu $1,49 \pm 1,1$ sülük tedavisinin hemen sonrasında (n=33) reflü ortalaması $1,21 \pm 0,96$ bulundu ($p=0,056$). Tedavi öncesi ile 6. aydaki reflü durumları karşılaştırıldığında, 6.ayda (n=24) ortalama reflü $1,38 \pm 1,25$ bulundu ($p=0,27$; Tablo 11, Tablo12).

Tablo 11. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grubun reflü ortalamalarının karşılaştırılması

Grup		N	Ortalama	SS
Sülük	Tedavi öncesi	41	1,49	1,1
	Tedavi Sonrası	33*	1,21	0,96
Kontrol	Tedavi öncesi	29	1,69	0,97
	Tedavi Sonrası	29**	1,83	1,04

SS: Standart sapma,

*3. ayda yapılan değerlendirme

**6. ayda yapılan değerlendirme

Kontrol grubunda tedavi öncesi (n=29) ortalama reflü değeri $1,69 \pm 0,97$ tedavi sonrası 6. ayda (n=29) ortalama reflü değeri $1,83 \pm 1,04$ bulundu ($p=0,29$; Tablo 11).

Tablo 12. Sülük tedavisi alan grubun tedavi öncesi ve 6. ayda reflü değerleri ortalaması

Grup	N	Ortalama	SS
Tedavi öncesi	41	1,49	1,1
Sülük 6. ay	24	1,38	1,25

SS: Standart sapma

Sülük tedavi grubundaki hastaların çalışma başlangıcında ve sonunda kan değerlerindeki değişim Tablo 13'te verilmiştir. Hastaların hemoglobin ve platelet değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken diğer parametrelerdeki değişiklikler anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 13. Sülük tedavisi başlangıcında ve sonunda hastaların laboratuvar değerleri değişimi

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		t	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
INR	1,08	0,07	1,07	0,06	0,40	0,694
HGB	14,18	1,48	12,80	1,56	5,54	0,000
HTC	42,06	3,90	64,42	87,57	-1,25	0,222
PLT	249,26	66,68	270,39	67,26	-3,91	0,001
T.Kolesterol	217,89	39,96	213,44	38,15	1,16	0,262
Trigliserid	182,44	167,98	159,11	77,12	0,81	0,428
HDL	52,99	13,29	51,02	12,40	1,38	0,184
LDL	146,15	32,42	145,47	31,48	0,23	0,820
AST	21,22	7,73	20,11	4,85	0,94	0,358
ALT	21,32	13,03	18,21	12,70	1,94	0,068
Kreatinin	0,65	0,12	0,66	0,13	-0,27	0,789
Glukoz	96,00	14,96	151,25	234,86	-1,05	0,303

SS: Standart sapma

5. TARTIŞMA

Hirudoterapi, tedavi sonrasında 24-36 saate kadar uzayabilen kanama, kaşıntı, morarma, yara yerinde iz kalması, tedavi yapıldığı gün halsizlik olması gibi nedenlerle; hasta açısından zahmetli olabilen, hasta uyumunun zor olduğu bir yöntemdir. Fakat planlanan 10 seansı tamamlayamayan hastalarda da, ilk seanstan itibaren bacaklarındaki ödemin ve krampların azalması, yürüme mesafelerinin uzaması gibi olumlu etkiler gözlemlendi. Bununla beraber tedavi bitiminden 6. ayda yapılan kontrollerde, bazı hastalar ödemin ve bacak kramplarının öncekine göre daha nadir olmakla beraber tekrar başladığını belirttiler. Bu bulgularımız literatürle de uyumludur. Bir çalışmada varikoz ülseri olan 20 hastaya sülük tedavisi uygulanmış ve hastaların ülserlerin tamamı iyileşmiş, %95'inde de bacak çapında ve ödemde azalma görülmüştür (102). Çalışma başında ortalama VAS ağrı skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür (Tablo 7). Uzun dönemde yapılan kontrollerde sülük grubundaki bu olumlu etkinin azalmakla birlikte devam etmektedir.

Yapılan analizde meslek grupları arasında kronik venöz yetmezlik gelişimi açısından bir ilişki bulunamamış olmasına rağmen literatürde uzun süre ayakta kalan insanlarda venöz yetmezlik prevelansının arttığı bildirilmiştir (113).

Sülük tedavi grubundaki hastaların VAS ortalamalarındaki değişim kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sülük tedavi grubu lehine anlamlı fark olduğu görülmektedir (Tablo 8). Sülük grubunda tedavi başlangıcındaki ortalama VAS değerleri ile 6. ayda yapılan değerlendirmedeki ortalama VAS değerleri arasında $18,68 \text{ mm} \pm 29,50 \text{ mm}$ azalma vardı. Sülük grubunda gözlenen ortalama VAS değerindeki azalma kontrol grubunda gözlenmediği; 6. ayda ortalama VAS değerinde azalma yerine artış olduğu görüldü (Tablo 7). Bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Zar Nigar ve Anwar Alam tarafından yapılan araştırmada, sülük tedavisi uygulanan hasta grubu ile bacak elevasyonu ve kompresyon tedavisi yapılan hasta grubu karşılaştırılmış, sülük grubundaki hastaların ağrı skorlarının anlamlı derecede düştüğü görülmüştür (99). Tıbbi sülük tedavisindeki bu etkilerin sülük salyasında bulunan ve vazodilatasyon, antikoagülan, anestetik, trombolitik, analjezik,

antibiyotik ve antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle gerçekleştiği daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (43, 60).

Tıbbi sülük tedavisi öncesi ve hemen sonrasında yapılan Doppler USG bulguları karşılaştırıldığında (Tablo 9) Doppler USG değişimler sınırda anlamlı bulunmuştur. Altıncı ayda yapılan değerlendirmelerde her iki grupta da anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10). Kategorik, ordinal değişken olarak sınıflandırılan ultrasonografi sonuçları, numerik değişkene dönüştürülüp, ortalamaları alınarak yapılan karşılaştırma analizinde, sülük grubunda tedavi öncesi ortalama reflü değeri ile tedaviden hemen sonra yapılan değerlendirme arasında fark vardı (Tablo 11). Benzer şekilde kontrol grubunda da Doppler USG değerlendirmeleri arasında fark saptanmadı. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Zar Nigar ve Anwar Alam tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. (99).

Doppler US değerlendirmeleri sübjektif gözlemlere bağlı olarak değişebilir. Farklı klinisyenler aynı hastayı farklı kategoride değerlendirebilir. Ayrıca varikoz venlerin değerlendirilmesinde hastanın obez olup olmaması ve damar yapısındaki esneklikler de değerlendirmeyi etkileyebilen diğer faktörlerdir. Ultrasonografinin venöz yetmezliklerin değerlendirilmesinde bazı kısıtlılıkları olsa da günümüzde kronik venöz yetmezliklerin değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemler içinde ilk tercih edilen yöntem olma özelliğini korumaktadır (114). Elde ettiğimiz bu sonuçlar, hastaya bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği gibi, hasta hekim arasındaki iletişime de bağlı olabilir. Kontrollerde, hastayı farklı klinisyenlerin değerlendirmesi ve klinisyenlerin tecrübeleri arasındaki fark ölçümlerde etkili olabilecek diğer kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sülük tedavisi ile hastaların ağrı şiddetlerinde azalma olması ayrıca hastaların sözel olarak şikâyetlerinde azalma olduğunu belirtmesi, hirudoterapinin varis tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Hirudoterapinin kompresyon tedavisi ve bacak elevasyonu ile desteklenmesi tedavinin başarısını artırabilir. Ayrıca obez hastaların kilo vermesi de tedavinin etkinliğine olumlu katkısı olabilir.

Hastaların sülük tedavisi sonrasında bakılan laboratuvar panelinde, hemoglobin ve platelet değerlerinin düşmesi beklenen bir değişiklik olarak değerlendirildi (115-117). Diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmaması sülük tedavisine karar verilen hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinin gerekli olmadığını düşündürmekle birlikte, daha fazla hasta içeren çalışmalarla değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız sülük tedavisinin hemoglobin değerlerinde düşmeye neden olmasına rağmen, kronik venöz yetmezliği olan hastaların semptomatik tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalarda sülük tedavisinin etkinliği araştırılarak, bu tedavinin kronik venöz yetmezliği tedavisinde standart tedavi uygulamaları arasına girmesi konusunda araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gamze Uğurluer AK, Tamer Edirne, Hüseyin Avni Şahin. Ayaktan Kemoterapi Ünitesinde Tedavi Alan Hastaların Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamalarına Başvurma Sıklığı ve Nedenleri. Van Tıp Dergisi. 2007 14 (3):68-73.
2. Anonymous. Defining and describing complementary and alternative medicine. Panel on Definition and Description, CAM Research Methodology Conference, April 1995. Altern Ther Health Med. 1997;3(2):49-57.
3. Bakanlığı S. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği [07.01.2015]. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>.
4. Cengiz Köksal SA, Özgür Kocamaz, Hasan Sunar. Kronik Venöz Yetmezlik Tedavisi. Koşuyolu Kalp Dergisi. 2010;13:28-33.
5. G. M. Disorders of blood flow in the systemic circulation. In: Porth CM, Matfin G, eds. Pathophysiology: Concepts of Altered States. 2009. 477-504 p.
6. Gloviczki P CA, Dalsing MC, et al. . The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011;53(5):2S-48S.
7. Ömer Ali Sayın ED. Kronik Venöz Yetersizlik. Sempozyum Dizisi 2007;56:39-46.
8. Sylvia Zhang R, Sheila Melander, PhD, ACNP-BC. Varicose Veins: Diagnosis, Management, and Treatment. Journal for Nurse Practitioners. 2014;10(6):417-24.
9. M. Y. Alt Ekstremité Venöz Sistem Klinik Anatomisi. In: Etkinliği İÜCTFSTE, editor. Kronik Venöz Yetersizlik; Nisan 2007. p. 9-17.
10. Human Body Anatomy Lower Extremity Anatomy 2015 [16.02.2015]. Available from: <http://humananatomypics.com/lower-extremity-anatomy-4/>.
11. Vandy F WT. Varicose veins: evaluating modern treatments, with emphasis on powered phlebectomy for branch varicosities. . Interv Cardiol. 2012;4(5):527-36.

12. Raffetto JD MF. Pathophysiology of chronic venous disease. *International Angiology* 2014 33(3):212-21.
13. Barclay L. Primary Care Management of Varicose Veins Reviewed. *American Family Physician*. 2008;78:1289-94.
14. Frank Vandy TWW. Varicose Veins: Epidemiology, Risk Factors & Pathophysiology. *Interventional Cardiology*. 2012;4:527-36.
15. Karabay PDÖ. Kronik Venöz Yetmezliklerde Tedavi Yaklaşımım nedir? Gaziantep Üniversitesi Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Güncel Konular Sempozyumu
16. Weinfeld A B YE, Boutros S, Gura D H, Friedman J D. . Clinical and Scientific considerations in leech therapy for the management of acute venous congestion- a review. *Annals of Plastic Surgery*. 2000;45:207–12.
17. Shingler S RL, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11(CD008819).
18. Palfreyman SJ MJ. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. . *Phlebology*. 2009;24(suppl 1):13-33.
19. Kelechi T BP. Lower extremity venous disorders: implications for nursing practice. *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23(2):132-43.
20. K. K. Leeches in microsurgery - An evidence-based approach: Toxins and Hemostasis. Netherlands: Springer Science; 2011.
21. Whitaker IS RJ, Izadi D, Butler PE. . Historical article: *Hirudo medicinalis*: Ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42:133-7.
22. Mory RN MD, Bloom DA. The Leech and the Physician: Biology, Etymology, and Medical Practice with *Hirudinea medicinalis*. *World J Surg*. 2000;24: 878–83.
23. A. M. Abdulkader AMG, M. Alaama, M. Awang, A. Merzouk. Leech Therapeutic Applications. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013 75(2).

24. Azad Hussain Lone TA, Mohd Anwar, Shahida Habib, Gh Sofi, and Hashmat Imam. Leech Therapy- A Holistic Approach of Treatment in Unani (Greeko-Arab) Medicine. *Ancient Science of Life*. 2011;31(1).
25. Munshi Y AI, Rafique H, Ahmad Z. Leeching in the history--a review. *Pak J Biol Sci* 2008;11(13):1650-3.
26. Sînâ İ-i. *El-Kânûn Fi't-Tıbb Birinci Kitap*. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi yayını: 371; 2009.
27. Srivastava A SR. A brief review on applications of leech therapy. *Arch Appl Sci Res*. 2010;2:271-4.
28. Louis PCA. Recherche sur les effets de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires. *Archives G n rales de M decine*. 1828;18:321-36.
29. H. S. From leeching to anaphrodisiacs: Treatments of epilepsy in the nineteenth century. *Univ Toronto Med J*. 2007;84:107-10.
30. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical Article: *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal, leeches throughout history. *Brit J Oral Max Surg*. 2004;42(2):133-7.
31. Harding WA. A revision of British leeches. *Parasitology*. 1910;3:130-201.
32. Autrum H. Literatur  ber Hirudineen. . *Klassen und Ordnungen des TIER-REICHS*. 1939;4(III):4.
33. Mann KH. Leeches (Hirudinea) their structure, physiology, ecology and embryology. Oxford, New York,: Pergamon Press; 1962. 201 p. p.
34. Saglam N. S l k Biyolojisi ve Yetiştirme Teknikleri: TC Tarım Bakanlığı 2008 [cited 2011 22.12.2011]. Available from: http://www.tarim.gov.tr/uretim/Su_Urunleri,Suluk.html.
35. Martin Grassberger RAS, Olga S. Gileva, Christopher M.H. Kim, Kosta Y. Mumcuoglu. *Biotherapy - History, Principles and Practice: A Practical Guide to the Diagnosis and Treatment of Disease Using Living Organisms*. Springer Science & Business Media 2013.
36. JB. H. On the action of a secretion obtained from the medicinal leech on the coagulation of the blood. *Proc R Soc Lond*. 1883;36:478-87.
37. F. M. Hirudin as an inhibitor of thrombin. *Methods Enzymol*. 1970;19:924-32.

38. Upshaw J OLJ. The medicinal leech: past and present. *Am Surg.* 2000 66(3):313-4.
39. Derganc M, Zdravic F. Venous congestion of flaps treated by application of leeches. *British journal of plastic surgery.* 1960;13:187-92.
40. Michalsen A, Roth M, Dobos G, Aurich M. Medicinal leech therapy. Stuttgart ; New York: Thieme; 2007. p. p.
41. Stange R, Moser C, Hopfenmueller W, Mansmann U, Buehring M, Uehleke B. Randomised controlled trial with medical leeches for osteoarthritis of the knee. *Complementary therapies in medicine.* 2012;20(1-2):1-7.
42. U.S. Food and Drug Administration Dept of Health and Human Services 2004. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm?ID=5439>.
43. CL H. Indications and complications of medicinal leech therapy. *American academy of dermatology.* 1995;33(6):1053-5.
44. K. G. Uses of Leeches and Leech Saliva in Clinical Practice. *Nursing Time.* 1997:62–3.
45. Kreamer B A KKE, Aquino TI, Engleman A. Use of leeches in plastic and reconstructive surgery-a review. *J Reconst Microsurg.* 1988:381–6.
46. TM. C. Exploring the use of the Medicinal Leech: A clinical risk-benefit. *Journal of Reconstructive Microsurgery.* 1996;12(3):165–72.
47. A. B. Theories and Philosophies of Medicine 1973. 242-53 p.
48. Conforti ML CN, Heisey DM, Vanderby R, Kunz D, Hartig GK. Development of a mechanical device to replace medicinal leech (*Hirudo medicinalis*) for treatment of venous congestion. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(4):497-504.
49. Hartig GK CN, Warner TF, Heisey DM, Sarmadi M, Conforti ML. Testing a device to replace the leech for treating venous congestion. *Arch Facial Plast Surg.* 2003; 5(1):70-7.
50. Gasic GJ VE, Budzynski AZ, Gasic GP. Inhibition of lung tumor colonization by leech salivary gland extracts from *Haementeria ghilianii*. 1983 Apr. 1633-5 p.
51. Baskova IP ZL. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry (Mosc).* 2001;66(7):703-14.

52. J. P. Biology of Invertebrates: Boston: McGraw-Hill Companies; 2000.
53. Anon. Nesli Tehlikede olan Yabani Hayvan ve Bitki Türlerinin Uluslar arası Ticaretine İlişkin Sözleşme. 20 Haziran 1996 tarih ve 22672 Sayılı Resmi Gazete s. 16-115. Ankara.
54. T.C.Gıda TvHBGvKGM. Tibbi Sülük (*Hirudo Medicinalis* Ve *Hirudo Verbana*) 2011 Yılı İhraç Kotasının Tahsisi Hakkında Tebliğ T.C.Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü; 2011 [23.12.2011]. Available from: <http://www.kkgm.gov.tr/teblig/2011-01.html>.
55. Anon. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Denizlerde ve İçsularda Ticari Amaçlı Su Ürünleri Avcılığını Düzenleyen 31/1 Numaralı Sirküler. 09 Mart 1997 Tarih ve 22928 Sayılı Resmi Gazete. (Ayrı basım). s. 62.
56. Lukin E. Leeches. In: Fauna USSR. Academy of Science of the USSR, Moscow. 1976.
57. RT S. Leech biology and behavior: New York: Oxford University press; 1986.
58. FA. B. Selected Invertebrate Types: Tokyo: Toppan Company Ltd; 1950.
59. Jordon EL VP. Invertebrate zoology: New Delhi: S Chand & Company Ltd; 2002.
60. PS. V. A manual of practical zoology invertebrates: New Delhi: S Chand & Company Ltd; 2006.
61. JP L. Structural organization of the trunk brain of annelids: evolutionary neuromorphological analysis. Nauka, Leningrad 1981.
62. Michalsen A KS, Lüdtke Rainer, et al. . Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee : A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 2003 139.
63. Singh AP. Medicinal leech therapy (Hirudotherapy) : A brief overview. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2010;16(4): 213–5.
64. A. M. Human Biology and Health.: New Jersey: Prentice Hall; 1993.
65. Organization UWH. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) 2011 [updated Cited on 2011 Oct 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>

66. Corral-Rodríguez MA M-RS, Pereira PJ, Fuentes-Prior P. Leech-derived thrombin inhibitors: from structures to mechanisms to clinical applications. *J Med Chem* 2010;53(10):3847-61.
67. Michalsen A RM, Dobos G, Aurich M. *Stattgurt. Medicinal Leech Therapy: Germany: Apple Wemding; 2007.*
68. Baskova IP KA, Chirkova LD, Zavalova LL, Basanova AV, Doutremepuich C. Piyavit from the medicinal leech is a new orally active anticoagulating and antithrombotic drug. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1997;3:40-5.
69. EP. C. Bugs as drugs, part two: Worms, leeches, scorpions, snails, ticks, centipedes, and spiders. *Altern Med Rev*. 2011;16:50-8.
70. F M. Historical perspective of the development of thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;Suppl 3().
71. Walsmann P MF. On the isolation of the thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Res*. 1985;40:563-9.
72. Electricwala A SR, Jones CP, Atkinson T. Isolation of thrombin inhibitor from the leech *Hirudinaria manillensis*. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2(1):83-9.
73. Strube KH KB, Bialojan S, Otte M, Dodt J. Isolation, sequence analysis, and cloning of haemadin. An anticoagulant peptide from the Indian leech. *J Biol Chem*. 1993;268(12):8590-5.
74. Hong SJ KK. Purification of granulin-like polypeptide from the blood-sucking leech, *Hirudo nipponia*. *Protein Expr Purif*. 1999;16(2):340-6.
75. Salzet M CV, Baert J, Matias I, Malecha J. Theromin, a novel leech thrombin inhibitor. *J Biol Chem*. 2000 275(40):30774-80.
76. Whitaker IS CC, Chahal CA, Karoo RO, Gulati A, Foo IT. By what mechanism do leeches help to salvage ischaemic tissues? A review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43(2):155-60.
77. Koch CA OS, Moore EJ. Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck. *Am J Otolaryngol*. 2012 33(1):26-30.
78. Mohammad TarazJamshidi FB, Masud Mirkazemi, Sara Amelfarзад, Hami Ashraf, Mehran Azami, Mohammad Taghi Peivandi. *Leech Therapy in Nearly*

- Total Amputation of Fingers Without Vascular Repair: A Case Report. Iran Red Crescent Med J. 2014 16(5):6897.
79. Batchelor AG DP, Sully L. The salvage of congested skin flaps by the application of leeches. Br J Plast Surg 1984;37(3):358-60.
 80. Mutimer KL BJ, Upton J. Microsurgical reattachment of totally amputated ears. Plast Reconstr Surg 1987;79(4):535-41.
 81. Rouholamin E HD. 'Reach for a leech': leeches and microsurgery. Injury 1991;22(2):159-60.
 82. Jeng SF WF, Noordhoff MS. Replantation of amputated facial tissues with microvascular anastomosis. Microsurgery. 1994;15(5):327-33.
 83. Kubo T YK, Hosokawa K. Management of flaps with compromised venous outflow in head and neck microsurgical reconstruction. Microsurgery. 2002;22:391-5.
 84. Tsai TM MS, Maki Y. . Microsurgery. . A technique for replantation of the finger tip. 1989;10:1-4.
 85. Durrant C TW, Ramkumar S, Khoo CT. Forgotten digital tourniquet: Salvage of an ischaemic finger by application of medicinal leeches. Ann R Coll Surg Engl. 2006;88:462–4.
 86. Wallis RB FI, Esumi N. Munich. Hirudin for the inhibition of cancer metastasis. Germany: European Patent Office European Patent No EP 0503829. 1992
 87. GJ. G. Method of treatment to inhibit metastasis. Washington, DC: US Patent and Trademark Office US Patent No 4,588,587. 1986(issued May 13).
 88. Blankenship DT BR, Manley GD, Cardin AD. . Amino acid sequence of ghilanten: Anticoagulant-antimetastatic principle of the South American leech, *Haementeria ghilianii*. Biochem Biophys Res Commun. 1990;166:1384-9.
 89. Cardin AD SSM. Ghilanten antimetastatic principle from the south American leech *Haementeria ghilianii*. Germany: European Patent Office, European Patent No EP 0404055. 1994(issued March 2).
 90. Kalender ME CG, Sevinc A, Dirier A, Camci C. Leech therapy for symptomatic relief of cancer pain. Pain Med. 2010;11:443-5.

91. Merzouk A GA, Abdualkader AM, Abdullahi A, Alaama M. . Anticancer effects of medical Malaysian leech saliva extract (LSE) Pharm Anal Acta S. 2012;15:2-6.
92. Zavalova LL YT, Artamonova II, Baskova IP. . Antibacterial non-glycosidase activity of invertebrate destabilase-lysozyme and of its helical amphipathic peptides. Chemotherapy. 2006;52:158-60.
93. Zavalova LL BI, Lukyanov SA, Sass AV, Snezhkov EV, Akopov SB, et al. . Destabilase from the medicinal leech is a representative of a novel family of lysozymes. . Biochim Biophys Acta 2000;1478:69-77.
94. Salzet M SG. Chromacin-like peptide in leeches. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24:227-32.
95. Tasiemski A VF, Mitta G, Lemoine J, Lefebvre C, Sautière PE, et al. . Molecular characterization of two novel antibacterial peptides inducible upon bacterial challenge in an annelid, the leech *Theromyzon tessulatum*. . J Biol Chem. 2004;279:30973-82.
96. Schikorski D C-HV, Leippe M, Boidin-Wichlacz C, Slomianny C, Macagno E, et al. . Microbial challenge promotes the regenerative process of the injured central nervous system of the medicinal leech by inducing the synthesis of antimicrobial peptides in neurons and microglia. J Immunol. 2008;181:1083-95.
97. Seleznev KG SE, Trophimenko NP, Nikonov GI, Baskova IP. Use of the medicinal leech in the treatment of ear diseases. . ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1992;54:1-4.
98. Nigar Z AA. Effect of taleeq (leech therapy) in dawali (varicose veins). Ancient science of life. 2011;30(3):84-91.
99. Suter A BS, Rechner J. Treatment of patients with venous insufficiency with fresh plant horse chestnut seed extract: a review of 5 clinical studies. Advances in therapy. 2006;23(1):179-90.
100. M. I. Leech Therapy: An Introduction to a Natural Healing Alternative. Bread Line Publishing. 2011.
101. Bapat RDA, B S; Juvekar, S ; Dahanukar, S A. Leech therapy for complicated varicose veins. Indian Journal of Medical Research 1998 107:281-4.

102. Porshinsky BS SS, Grossman MD, Beery li PR, Stawicki SP. . Clinical uses of the medicinal leech: A practical review. *J Postgrad Med.* 2011;57:65-71.
103. Green PA SA. Medicinal leech use in microsurgery. . *J Hand Surg Am.* 2010;35:1019-2.
104. I. H. Kitabul Mukhtarat Fil Tibb: New Delhi: Ministry of H & FW, Govt. of India; 2005.
105. R. T. In: Firdaus al Hikmat: Deoband: Faisal publication; 2002.
106. Anonymous. New Delhi: Council of Scientific & Industrial Research (CSIR). The wealth of IndiaVI: L-M. 2003: 57–9.
107. Seshadri Raju M, Sam Owen, Jr, BS, and Peter Neglen, MD, Jackson, Miss. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY.* 2002;35(1).
108. G. M. Andreozzi RC, M. A. Scomparin, R. Martini, A. D'eri, F. Andreozzi. Quality of life in chronic venous insufficiency. *International Angiology.* 2005;24:272-7.
109. R. Launoisa AM, G. Jantetc. International Psychometric Validation of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2010;40(6):783-9.
110. Bilgiler AEKVHRDİUKBBT. Alt Ekstremitte Kronik Varis Hastalığında Renkli Doppler İnceleme 2014 [cited 2014 17.10.2014]. Available from: <http://www.varistanbul.com/alt-ekstremitte-kronik-varis-hastaliginda-renkli-doppler-inceleme-64.html>.
111. Babacan DA. Ağrı, Ağrı Yolları Ve Ağrılı Hastaya Yaklaşım [cited 27.01.2015]. Available from: med.gazi.edu.tr/posts/download?id=20754.
112. Tuchsén F KN, Hannerz H, Burr H, Kristensen TS. Standing at work and varicose veins. *Scand J Work Environ Health.* 2000(26):414-20.
113. Robert T. Eberhardt MJDR, MD. Chronic Venous Insufficiency. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2005;111:2398-409.
114. Andreas Michalsen MSK, RN; Rainer Lütke, PhD; Susanne Moebus, PhD, MPH; Günther Spahn, MD; Gustav J. Dobos, MD. Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:724-30.

115. Zaidi SA. Unani treatment and leech therapy saved the diabetic foot of a patient from amputation. *International Wound Journal*. 2014.
116. A. Eldor MO, M. Rigbi. The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Reviews*. 1996;10(201-209).

EKLER

EK

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

(Hekimin açıklaması)

Erzurum il merkezi Atatürk Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine başvuran venöz yetmezlikli bireylerde “Varis tedavisinde tıbbi sülük tedavisinin etkinliğinin araştırılması” başlıklı bir araştırma yapmaktayız.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine başvurdunuzve bu çalışmaya katılmak için gönüllü olduğunuzu bildirdiniz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz boyunuz, kilonuz, bel, kalça oranınız, kan basıncınız ölçülecek ve ekteki ankette belirtilen sorular cevaplandırılacaktır. Kayıtlar bilimsel araştırmanın amacı dışında kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan kan almamız gerekmektedir. Kanınızda bazı tahliller yapılacak ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Yapılacak her işlemde tarafınızdan onay alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır.

Araştırmanın muhtemel yararları: Bu araştırma süresinde katılımcılara venöz yetmezlikle ilgili bilgi verilecek ve sülük tedavisi ile varisin neden olduğu ağrı azalabilecek ve yetmezliğin doğurabileceği sonuçlar önlenebilecektir

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Sülük tedavisinin doğurabileceği riskler: Tedavi sırasında hafif bir ağrı hissedebilirsiniz. Sülük ısırığına bağlı uzun süren kanamalar olabilir. Yine ısırık yerinde kaşıntı ve kızarıklık (alerji benzeri reaksiyon) görülebilir. Nadir olarak enfeksiyon (cilt enfeksiyonu),geçici süre için lenf düğümlerinde şişlik, sülüğün uygulandığı bölgede renk bozukluğu, nedbe (yara izi),tedavi edilen bacağınızda geçici şişlik görülebilir. Bu tedavilerden bazıları tedavi gerektirebilir. Aşırı kanama olması durumunda o bölgeye baskılı bandaj uygulanması, enfeksiyon durumunda antibiyotik başlanması, dayanılmaz kaşıntı olması durumunda antihistaminik tedavisi yapılır. Herhangi bir yan etki olması durumunda lütfen bize telefon ile ulaşınız ve ya değerlendirmemiz için polikliniğimize başvurunuz.

Aşağıdaki durumu ve ya hastalığı olan hastalara kesinlikle sülük tedavisi uygulanmamaktadır. Eğer bu hastalıklardan herhangi biri sizde var ise sülük uygulanmaması için bizi uyarınız.

- *Antikoagülan tedavi alanlar*
- *Hemofili ve diğer kan hastalıklarına sahip olanlar*
- *Mide ülseri*
- *Kemoterapi alan hastalar*
- *İmmün yetmezliği olan hastalar(AİDS)*
- *İleri derecede kronik hastalığı olanlar*
- *Yara iyileşmesinde problemi olanlar*
- *Sülük salyasına karşı bilinen alerjisi olanlar*
- *Nedbe dokusu oluşturmaya meyilli bünyesi olanlar*
- *Diyabetli hastalar*

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Arş. Gör. Dr. R. Şebnem Yakışan tarafından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararı aldım ve araştırmaya gönüllü olarak katılıyorum.

Üç sayfadan oluşan imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

	Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, soyadı			
Adres			
Telefon			
İmza			

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

VARİS TEDAVİSİNDE RUTİN TEDAVİLER İLE TIBBİ SÜLÜK TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rabia Şebnem YAKIŞAN MADEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 30.01.2012

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 11.03.2015

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 11.03.2015

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Memet IŞIK

Jüri üyesi : Doç. Dr. Memet IŞIK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK

Jüri üyesi : Doç. Dr. Turan SET

Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı

MART-2015
ERZURUM