

# Lokal Hemostatik Ajanlar

## Local Hemostatic Agents

### ÖZ

Bir organ ya da dokuda meydana gelen kanamanın önlenmesi süreci hemostaz olarak tanımlanır. Hemostaz mekanizmalarında bir bozukluk bulunmayan sağlıklı bireylerde kanama genellikle herhangi bir önlem gerektirmeden kendiliğinden durmaktadır. Geleneksel yöntemlere ek olarak günümüzde kanama kontrolü için bazı yardımcı ajanlar da kullanılmaktadır. Selüloz ya da kollajen içeren ajanlar, sentetik yapıştırıcılar veya fibrin içerikli maddeler bu grubun başında gelmektedir. Kitosan, ankaferd ya da zeolit gibi ajanlarda nispeten daha yeni ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Etkinlik ve güvenilirlik açısından bu tip yeni nesil ajanlarda belli başlı soru işaretleri bulunmaktadır. Cerrahi sahanın büyüklüğü, hastanın sistemik durumu, kanama diyatezleri, hastanın kullandığı ilaçlar ya da cerrahi esnasında gelişen komplikasyonlarda lokal hemostatik ajanlar klinisyenin başarısını önemli ölçüde artırmaktadır. Bu derlemede mevcut lokal hemostatik ajanların işlevselliği ve kullanımına bağlı gelişen klinik durumlar incelenmiş, aynı zamanda akılcı kullanımıyla ilgili özellikler, endikasyonlar ve sınırlamalar değerlendirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Hemostatik, Hemostatik ajanlar, Zeolit.

### ABSTRACT

The process of preventing bleeding in an organ or tissue is defined as haemostasis. In healthy individuals without a defect in hemostasis mechanisms, bleeding usually stops spontaneously without any measures. In addition to conventional methods, some auxiliary agents are currently used for bleeding control. Cellulose or collagen-containing agents, synthetic adhesives or fibrin-containing substances are at the top of this group. Chitosan is defined as relatively newer agents in agents such as ankaferd or zeolite. In terms of efficiency and reliability, these new generation agents have a number of important question marks. Local haemostatic agents significantly increase the clinician's success, especially in the size of the surgical site, the patient's systemic condition, bleeding diathesis, the medication used by the patient, or complications during surgery. In this review, we investigated the clinical status of the local hemostatic agents and the clinical conditions associated with their use; At the same time, features, indications and limitations related to rational use were evaluated.

**Key words:** Hemostatic, Hemostatic agents, Zeolite.

Sefa ÇOLAK  
Ahmet ALTAN  
Nihat AKBULUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Tokat, Türkiye



Geliş tarihi / Received: 01.10.2018  
Kabul tarihi / Accepted: 05.12.2018  
DOI: 10.21306/jids.2018.206

### GİRİŞ

Hemostaz; trombositler ile pıhtılaşma faktörleri arasındaki ilişki sonucu pıhtı oluşumu ve kanamanın durdurulması sürecini ifade eder. Genel olarak travma, dental operasyonlar, spontan veya cerrahi işlemlerin devamında meydana gelen minör ve majör kanamaların durdurulmasında

### İletişim Adresi/Corresponding Adress:

Sefa ÇOLAK  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş  
Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene  
Cerrahisi Anabilim Dalı  
Tokat, Türkiye  
E-posta/e-mail: dr.sefacolak@gmail.com

kullanılan yardımcı cihaz ve ilaçlara kanama durdurucu denilmektedir. Hemostatik ajanlar farklı mekanizmalar yoluyla etkilerini gösterirler: Sistemik ajanlar primer hemostazı tetikler, fibrin formasyonunu ya da koagülasyonu teşvik eder ya da fibrinolizi inhibe ederken, lokal hemostatik ajanlar vazokonstriksiyon yapar ya da trombosit agregasyonunu indüklerler. Toplam vücut kan miktarının % 20 ve daha fazlasının kaybı ciddi kan kaybı olarak tanımlanmaktadır. Hemorajiye genel klinik bakış açısında temel prensip normal hemostatik işleyişin korunması ve kanamaya sebep olan durumun tedavisi şeklinde olmalıdır (Tablo I). Kanamanın durdurulması için kullanılacak hemostatik seçiminde hemorajiyi ortaya çıkaran faktörün tespiti önemlidir (1).

### SELÜLOZ BAZLI HEMOSTATİKLER

En fazla kullanılan hemostatik maddeler, okside selülozdan elde edilen hemostatik ajanlardır. Lokal hemostazı indükleme yetenekleri doğrultusunda bu tip hemostatik ajanlar öncelikli olarak tampon amacıyla kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Herhangi bir iç koagülasyon elemanı içermez. Pıhtı oluşumunu indüklemek ve pıhtı organizasyonu için uygun bir üç boyutlu çatı sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Bu ajanların işlevselliği için, işleyen bir koagülasyon sisteminin mevcudiyeti gerekir. Bu selüloz temelli ajanların kullanımı öncesinde, mevcut potansiyel sınırlamaların bulunduğu göz önüne alınmalıdır. Lokal kuruma, kompresyona bağlı iskemi veya lokal inflamatuvar reaksiyona bağlı sinirler, ureterler ve diğer özel yapıların

**Tablo I:** Topikal Hemostatik Ajanlar

| Topikal Hemostatikler                                 |
|-------------------------------------------------------|
| • <b>Selüloz Esaslı Hemostatikler</b>                 |
| Okside selüloz ( <i>Surgical veya Oxycel</i> )        |
| • <b>Mikrofibriler Kollajenler</b>                    |
| <i>Avitene, Colgel, Helitene veya Sığır Kollajeni</i> |
| • <b>Anastomotik Yapıştırıcılar</b>                   |
| <i>Sığır Jelatin ve İnsan Trombini (FloSeal).</i>     |
| • <b>Sentetik Yapıştırıcılar</b>                      |
| <i>Sığır Albumini ve Gluteraldehit (BioGlue)</i>      |
| • <b>Mikro-gözenekli Polisakarit Hemosferleri</b>     |
| <i>Arista ve HemoStase</i>                            |
| • <b>Kitin ve Kitosan Esaslı Hemostatik Ajanlar</b>   |
| <i>HemCon, Closure, Chitoseal ve Celox</i>            |
| • <b>Zeolite</b>                                      |
| <i>QuikClot</i>                                       |
| • <b>Ankaferd Kanama Durdurucu Ajan</b>               |

hasar görmesi, yeterince önemsenmemektedir. Nemli ortamlarda dokuya adezyonları zayıftır. Etkinliklerini artırmak için hemoraji yerine sık sık basınç uygulanması gerekmektedir. Sonuç olarak, selüloz bazlı ajanlar sadece küçük kanamaların lokal yönetiminde yardımcı olarak kullanılmalıdır (2, 3). Brodbelt ve ark. torasik cerrahide okside selüloz kullanıldıktan sonra üç yerel nörolojik sekel olgusu bildirmişlerdir (4). Bu nedenle, bu ajanların uygulanmasında dikkatli olunması ve hemostaza katkıda bulunmayan fazla materyalin, mümkünse, hasar kontrol prosedürlerine göre çıkarılması önerilir (2).

### MİKROFİBRİLER KOLLAJENLER

(*Colgel, Helitene, Avitene*)

Mikrofibriler kollajenler, sığır kollajeninin suda çözünmeyen asidik bir tuzudur ve topikal olarak kanama bölgesine yapıştır ve hemostatik etki oluşturur. Trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu başlatır ve oluşan fibrin pıhtıyı aktive eder (5). Mikrofibriler kollajenler uygulama alanında enfeksiyon riskini azaltma açısından cerrahide başarılı değildir ve uç organ hasarlarına neden olduğu bildirilmektedir (5).

Başta kardiyotorasik cerrahi literatürdeki birçok randomize çalışmada, mikrofibriler kollajen hemostatların hemostazda oksitlenmiş selülozdan üstün olduğu gösterilmiştir. Kollajen hemostatik alanında yapılan gelişmeler ve değişikliklerle yeni formatların yayınlanması başlamıştır (6). Magro-Ernica ve ark.nın fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada mikrofibriler kollajen hemostatın dış çekim soketine yerleştirilmesiyle iyileşme üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çekim sonrası mikrofibriler kollajen yuvaya yerleştirilmiştir. Nicel ve nitel analizler doğrultusunda mikrofibriler kollajen uygulamasının, iyileşmenin başlangıç aşamalarına olumlu şekilde etki ettiği ancak nihai iyileşmede herhangi bir faydasının olmadığı belirtilmiştir (7).

### ANASTOMOTİK YAPIŞTIRICILAR

a) **Jelatin ve Trombin**

Jelatin, köpük haline dönüştürülen ve daha sonra kurutulan domuz kökenli kollajenin asitle kısmi hidrolizinden yapılmış bir hidrokolloiddir. Sünger ve toz formunda bulunabilir. Tek başına ya da topikal trombinle birlikte kullanılabilir. Jelatin kanı 40 kat daha fazla emer ve başlangıç boyutlarının %200'üne kadar ulaşabilir. Hemostaz için kuru bir şekilde ya da basınçlı bir şekilde kanama yüzeyine doğrudan uygulanabilir. Yerinde bırakılabilir ve 4-6 hafta içinde rezorbe olur. Nispeten düşük maliyetlidir ve oda sıcaklığında saklanabilir.

Bununla birlikte küçük alanlarda kullanıldığında potansiyel olarak hasara neden olma ihtimali de dâhil olmak üzere bazı güvenlik sorunları mevcuttur. Bu nedenle intravasküler olarak kullanımı uygun değildir (8). FloSeal Hemostatik Matriks, sığır kökenli bir jelatin bazlı matrisin ve insan türevi trombin bileşeninin bir kombinasyonudur. Kanla temas ettiğinde, jelatin partikülleri şişer ve kanamayı tampon hale getirirken, yüksek trombin seviyeleri pıhtı oluşumunu hızlandırır. FloSeal 'de kullanılan trombin, viral yükü önemli ölçüde azalttığı gösterilen, iki aşamalı buhar ısısı işleme tabi tutulmuş insan plazmasından üretilir. Bununla birlikte, üretici tarafından belirtildiği gibi, insan plazmasının türevlerinden viral enfektivitenin alınmasında etkili herhangi bir prosedür gösterilmemiştir (5).

#### b) Fibrinojen İçeren Ajanlar

Tisseel, Beriplast, Hemaseel, Crosseal/Quixil, Vivostat gibi fibrin dolgu ajanları 1972'de Matras ve ark. tarafından, hayvan modellerinde periferik sinir anastomozlarında fibrinojen kriyopresipitatlarının başarıyla kullanılmasıyla geliştirilmiştir (9). Fibrinojenin kararlı fibrine dönüştürülmesi, trombin ve faktör XIII ile oluşur ve trombin tarafından aktive edilir. Fibrin dolgu macunları pıhtılaşma kaskadının son aşamalarını taklit eder, ancak vücudun pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız oldukları için, koagülopatili hastalarda veya heparin veya antikoagülan kullananlarda da etkilidirler (10, 11). Kjaergard ve Fairbrother kardiyotorasik cerrahide fibrin yapıştırıcıların kullanımı hakkında 24 çalışma rapor etmişlerdir; 20 çalışma kanamayı azaltma açısından olumlu bir fayda bildirmiştir, 4 çalışma kontrollerden farkı raporlanmamıştır ve kanama üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (12).

### SENTETİK YAPIŞTIRICILAR

#### 4. Sentetik Yapıştırıcılar

BioGlue (CryoLife Inc, Atlanta, GA) sığır albümini ve gluteraldehitden elde edilen doku yapıştırıcısıdır. Gluteraldehit molekülleri sığır albümini moleküllerini birbirine kovalent bağla bağlar ve onarım yerindeki doku proteinine uygulandıklarında vücudun pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız bir şekilde esnek mekanik bir mühür oluşturur. BioGlue ayrıca, greft matrisinin aralıklarında mekanik kenetlenmeler oluşturma yoluyla sentetik greft materyallerine de yapışır (5). Randomize kontrollü bir çalışmada kardiyak ve vasküler onarım geçiren hastalarda anastomotik bir kanamanın standart onarımıyla BioGlue karşılaştırılmıştır. Anastomotik

kanama BioGlue grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır. Tampon kullanımı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BioGlue grubunda %36 dan %25 civarlarına düşürülmüştür (13). Sinir dokusu yaralanması, BioGlue' nin iğne deliklerinden sızması ve anastomoz darlıklarına neden olması BioGlue' nin bilinen komplikasyonları arasındadır (14, 15, 16). BioGlue, kullanıldığı dokunun büyümesine izin vermemesi nedeniyle pediatrik cerrahide önerilmemektedir.

### MİKRO GÖZENEKLİ POLİSAKKARİT HEMOSFERLERİ

#### (Arista ve HemoStase)

Mikro gözenekli polisakkarit hemosferleri (MPH) bitki esaslıdır ve temas halinde pıhtılaşmayı artırarak hızla kan dehidrasyonu için tasarlanmış akıcı bir toz olarak verilir. Bu osmotik etki, parçacıkların şişmesine neden olur ve serum proteinleri, trombositleri ve diğer elementleri yüzeyi üzerinde yoğunlaştırır. Parçacıklar ve sıkıştırılmış hücrelerin kaplanması, uygulama dakikalarında kuvvetli fibrin pıhtı oluşumu için iskele oluşturur. Parçacıklar 24-48 saat içinde tamamen emilir ve yara bölgesinden enzimatik olarak temizlenir (5). Galarza ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada serebral hemostaz için MPH'in etkinliği değerlendirilmiştir. Menenjiom ve glioma rezeksiyonu gerçekleştirilmiş 10 hastada cerrahi sonrası topikal ajanın uygulanmasıyla en geç 2 dakika içinde hemostaz sağlanmıştır (17).

Yurttaş ve ark.nın 2016 yılında yaptığı bir çalışmada da bir tavşan modelinde burun kanaması üzerine MPH ve ankaferd kanama durdurucu ajanın etkinliği karşılaştırılmıştır. Oluşturulan üç grubun birincisinde (kontrol grubu) salin solüsyonu, ikincisinde ankaferd, üçüncüsünde ise MPH kullanılmıştır. Ankaferd ve MPH kullanılan grupta kanama zamanının izotonik kullanılan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. MPH grubundaki kanama zamanı ve miktarı ankaferd grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Sonuç olarak MPH'in kanama zamanı ve miktarı bakımından ankaferdden daha etkili olduğu gözlenmiştir (18).

### KİTİN VE KİTOSAN ESASLI HEMOSTATİK AJANLAR

#### (HemCon, Closure, Chitoseal ve Celox)

Kitin polimer çok sayıda canlı organizmanın sentezlediği, eklem bacaklıların dış iskeletinde ve mantarların ve mayaların hücre duvarlarında yapısal bileşenleri oluşturan bir kristalin mikrofibril olarak mevcuttur (19). Koagülasyon ve hem aglütinasyon testleri kitosanın hemostatik mekanizmasının klasik koagülasyon

kaskadından bağımsız ve direkt olarak eritrosit hücre zarı ile kitosan arasında bir etkileşim olduğunu göstermiştir (20). 2014 yılında yapılan bir çalışmada Abacıoğlu ve ark. femoral arter hemorajisinde ankaferd ve kitosan esaslı tamponların hemostaz mekanizmasına etkilerini fare modellerinde karşılaştırmıştır. Sonuç olarak kitosanın kanama kontrolündeki etkinliği ankaferd ile benzer bulunmuştur (21). Aktop ve ark.nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada ise ankaferd ve kitosanın varfarin ile tedavi edilen sıçanlarda doku faktörü üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada amaç doku faktörü (TF) aktivitelerinin ölçülerek varfarin ile tedavi edilen sıçanlarda yara iyileşmesinin değerlendirilmesidir. Kitosan ile muamele edilen dermal dokuların ankaferd ile tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek TF aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Kitosanın doku iyileşmesinde ankaferdden daha etkili olduğu öngörülmüştür (22).

## ZEOLİTE

### (QuikClot)

Ticari olarak ABD’de QuikClot olarak bulunan zeolit doğal olarak oluşan bir mineraldir ve ekzotermik reaksiyonla hasar bölgesinden suyu emerek işlev görmektedir. Bu da pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin yoğunluğunu artırarak pıhtı oluşumunu indüklemektedir. Ek olarak bu materyal sadece FDA tarafından eksternal kullanım için onaylanmıştır (2). Eksternal kanamaya sahip hayvan modellerinde QuikClotun azaltılmış kan kaybı ve düşük derece mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (23). Pusateri ve ark. çalışmalarında solid organ hasarlanmasını takiben QuikClotun internal uygulamasını araştırmışlardır. Sınıf V karaciğer hasarı mevcut olan bir domuz modelinde, çalışmacılar, 60 saniyelik kompresyon uygulamalarının devamında 50 gram QuikClot uygulamasının, tedavi sonrası hemoraji düzeyinde önemli miktarda azalma ve sağ kalım oranı ile alakalı olduğunu bulmuşlardır (24).

Bununla birlikte QuikClot uygulamasını takiben termal yaralanmalarla ilgili endişeler artmıştır. Çeşitli yayınlar QuikClotun kan veya diğer fizyolojik sıvılarla birleşimi sonucu önemli miktarda ısı üretiminin gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Doku yüzeyinde 95 derece civarında lokal sıcaklıkların oluştuğu, bildirilmiştir. Yağ ve kas nekrozunun yanı sıra tam ve kısmi kalınlıklı kutanöz yanıklar kaydedilmiştir (25). Sonuç olarak eksternal kullanım için kısmi zararlar da göz önüne alınarak kullanımı mümkün görünse de internal kullanımda çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## ANKAFERD KANAMA DURDURUCU AJAN

Ankaferd kanama durdurucu ajan yüzyıllardır Anadolu’da alternatif tıpta hemostatik bir ajan olarak kullanılmaktadır (26). Vital eritrosit agregasyonu ile ankaferdin neden olduğu protein ağı oluşumu tüm fizyolojik hemostatik mekanizmayı ifade etmektedir (27). Kırmızı kan hücreleri (RBC) agregasyonu için RBC yüzeyindeki spektrin ve ankirin reseptörleri önem taşımaktadır. Bu protein yapılar ve adenosin trifosfat (ATP) biyoenerjisi ankaferdin moleküler etkisinin bir parçasıdır ve proteomik analiz ile tespit edilebilmektedir. Ankaferd ayrıca ürotensin II’yi etkiler ve yaralı vasküler endotel, adeziv proteinler ve aktif eritrosit hücreler arasındaki bağlantıyı gösterir (27,28).

Ankaferd, thymus vulgaris, glycyrrhiza glabra, vitis vinifera, alpinia officinarum ve urtica dioica bitkilerinin standartlaştırılmış bir karışımından oluşmakta ve her biri farklı etkiler göstermektedir. Kan hücreleri, anjiyogenezis, hücre proliferasyonu, vasküler dinamikler ve/veya hücre araçları üzerine etki göstermektedir (27,29).

**Glycyrrhiza glabra** bitkisi antiinflamatuvar, antitrombin ve antiplatelet etkilerinin yanında antioksidan özelliğe, antiaterosklerotik ve anti tümör aktivitelere de sahiptir. Anjiyogenezis inhibe eder, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimine ilaveten sitokin bağlı neovaskülarizasyonu inhibe eder. **Thymus vulgaris**, lipid peroksidasyonunun önlenmesi gibi antioksidan etkileri vardır. **Vitis vinifera**, anti tümör ve antiaterosklerotik özellik gösterir. **Alpinia officinarum**, lipopolisakkaridle aktive fare peritoneal makrofajlarında nitrik oksit (NO) üretimini inhibe eder. **Urtica dioica**, NO üretimini endotelde artırarak vazodilatasyonu artırır (30).

Bütün bu bitkilerin hemostatik sistemi farklı şekillerde etkilemesine rağmen ankaferdin kesin mekanizması hâlâ bilinmemektedir. Elektron mikroskopu kan hücrelerinin, özellikle eritrositlerin, aktif lökositlerin ankaferd varlığında hızla bir araya toplanarak ağ oluşumuna katılmalarını ortaya koymaktadır. Tek bir pıhtılaşma faktörünü etkilemek yerine, bu protein örgüsü kanamayı kontrol eden tüm fizyolojik hemostatik süreci etkilemektedir.

Distal kolojiosarkom ve şiddetli üst gastrointestinal kanaması olan bir hastada diğer tüm yöntemler başarısız olduğunda tedavi ankaferd ile başarıyla tamamlanmıştır. Ankaferd tek başına rektal ülserlerin yanı sıra Dieulafoy lezyonlarının tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanılmıştır (31,32). Ankaferdin oral, rektal ve burun

mukozasına topikal uygulanması, hemodinamik istikrarsızlığı olan bir hastada bol miktarda kanamanın kontrolünde etkili olmuştur (33). Mediastenden gelen kanamalar açık kalp ameliyatı sonrası potansiyel bir sorundur. Ankaferd 20 hastada bypass dikişlerinden gelen kanamaları durdurmada başarılı olmuştur.

## SONUÇ

Sonuçta, hemostatik ilaçlar farklı mekanizmalarla etki ederler. Sistemik ajanlar primer hemostazı uyarır, fibrin formasyonunu indükler, koagülasyonu uyarır veya fibrinolizi inhibe ederken, lokal etkili hemostatik ilaçlar vazokonstriksiyon oluşturur veya trombosit agregasyonunu uyarırlar. Trombosit ve hemostatik faktörlerin transfüzyonu hemorajik tedavinin iskeletini meydana getirirse de farmakolojik ajanlar zamanla daha da kan ürünlerine önemli birer alternatif haline dönüşmektedir. Bu konuda halen alternatif tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Atalan N. Hemostatik ilaçlar derleme. GKDA Derg 2014;20(1):1-6.
- Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: A review. Travmada lokal ve sistemik hemostatik ajanlar: Derleme yazısı. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2008;14(3):175-181.
- Paparo F, Denegri A, Revelli M, Puppo C, Garello I, Bacigalupo L, Garlaschi A, Rollandi L, Fornaro R. Crohn's disease: Value of diagnostic imaging in the evaluation of anastomotic recurrence. Ann Ital Chir 2014;85(3):271-281.
- Broadbelt AR, Miles JB, Foy PM, Broome JC. Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy - A report of three cases. Ann R Coll Surg Engl 2002;84(2): 97-99.
- Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2009;88(4):1377-1383.
- Sundaram CP, Keenan AC. Evolution of hemostatic agents in surgical practice. Indian J Urol 2010;26(3):374-378.
- Magro-Ernica N, Magro-Filho O, Rangel-Garcia I. Histologic study of use of microfibrillar collagen hemostat in rat dental sockets. Braz Dent J 2003;14(1):12-15.
- Min j, Chiu DT, Wang Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: A systematic review. Obes Rev 2013;14 (11):871-882.
- Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. Suture-free interfascicular nerve transplantation in animal experiments. Wien Med Wochenschr 1972;122(37):517-523.
- Tredree R, Beierlein W, Debrix I, Eisert A, Goffredo F, deSalazar EG, Rambourg P, Saint-Remy JM, Sturm C, Watson N. Evaluating the differences between fibrin sealants: Recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists. Eur J Hosp Pharm Sci 2006;12(1):3-9.
- Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi eres JS, C ot e D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008; 358 (22): 2319-2331.
- Kjaergard HK, Fairbrother JE. Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery: A review. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10(9):727-733.
- Coselli JS, Bavaria JE, Fehrenbacher J, Stowe CL, Macheers SK, Gundry SR. Prospective randomized study of a protein-based tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic repair procedures. J Am Coll Surg 2003;197(2):243-253.
- Lemaire SA, Ochoa LN, Conklin LD, Schmittling ZC, Undar A, Clubb FJ Jr, Li Wang X, Coselli JS, Fraser CD Jr. Nerve and conduction tissue injury caused by contact with BioGlue. J Surg Res 2007;143(2):286-293.
- LeMaire SA, Carter SA, Won T, Wang X, Conklin LD, Coselli JS. The threat of adhesive embolization: Biogluce leaks through needle holes in aortic tissue and prosthetic grafts. Ann Thorac Surg 2005;80(1):106-111.
- LeMaire SA, Schmittling ZC, Coselli JS, Undar A, Deady BA, Clubb FJ Jr, Fraser CD Jr. BioGlue surgical adhesive impairs aortic growth and causes anastomotic strictures. Ann Thorac Surg 2002;73(5):1500-1506.
- Galarza M, Porcar OP, Gazzeri R, Mart nez-Lage JF. Microporous polysaccharide hemospheres (MPH) for cerebral hemostasis: A preliminary report. World Neurosurg 2011;75(3-4):491-494.
- Yurttas V, Sereflican M, Terzi EH, Ozyalva lı G, Kazaz H. Comparison of microporous polysaccharide hemospheres and ankaferd blood stopper in a rabbit epistaxis model. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology 2016;273(4): 933-938.
- Okamoto Y, Yano R, Miyatake K, Tomohiro I, Shigemasa Y, Minami S. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. Carbohydr Polym 2003;53(3):337-342.
- Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. J Biomed Mater Res 1997;34(1):21-28.
- Abacıo lu S, Aydın K, B y kcam F, Kaya U, Işı  B, Karakılı  ME. Comparison of the efficiencies of buffers containing ankaferd and chitosan on hemostasis in an experimental rat model with femoral artery bleeding. Turk J Haematol 2016;33(1):48-52.

22. Aktop S, Emekli-Alturfan E, Ozer C, Gonul O, Garip H, Yarat A, Goker K. Effects of ankaferd blood stopper and celox on the tissue factor activities of warfarin-treated rats. *Clin Appl Thromb* 2014;20(1):16-21.
23. Alam HB, Chen Z, Jaskille A, Querol RI, Koustova E, Inocencio R, Conran R, Seufert A, Ariaban N, Toruno K, Rhee P. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in Swine. *J Trauma* 2004; 56 (5): 974-983.
24. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ, Martinez RS, Holcomb JB, Ryan KL. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma* 2004;57(3):555-562.
25. Wright JK, Kalns J, Wolf EA, Traweek F, Schwarz S, Loeffler CK, Snyder W, Yantis LD Jr, Eggers J. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent. *J Trauma* 2004; 57 (2): 224-230.
26. Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of ankerferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 2010;15(4):329-336.
27. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36(1):163-170.
28. Demiralp DO, Haznedaroglu IC, Akar N. Functional proteomic analysis of Ankaferd Blood Stopper. *Turkish J Hematol* 2010; 27 (2): 70-77.
29. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in ehrlich ascites tumor cells is inhibited by glycyrrhiza glabra. *Int Immunopharmacol* 2006;6(3):494-498.
30. Cipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, Ozdemir O, Koroglu M, Kirazli S, Firat HC. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract ankaferd blood stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb* 2009;15(3):270-276.
31. Meric Teker A, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized, controlled clinical trial of ankaferd blood stopper in patients with acute anterior epistaxis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2010;267(9):1377-1381.
32. Ibis M, Kurt M, Onal IK, Haznedaroglu IC. Successful management of bleeding due to solitary rectal ulcer via topical application of ankaferd blood stopper. *J Altern Complement Med* 2008;14(9):1073-1074.
33. Kurt M, Oztas E, Kuran S, Onal IK, Kekilli M, Haznedaroglu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of ankaferd blood stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med* 2009;27(5):631.e1-631.e2.