

Nhận xét đặc điểm kỹ thuật, tính an toàn và một số yếu tố liên quan của phương pháp kẹp clip đơn thuần và kẹp clip kết hợp tiêm adrenalin 1/10.000 qua nội soi điều trị chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng

Evaluation of technical characteristics, safety and some related factors of hemoclips alone and hemoclips combined adrenalin 1/10,000 in treatment of peptic ulcer bleeding

Đào Nguyên Khai*, Vũ Văn Khiên**,
Phạm Thị Thu Hồ***

*Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
***Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm kỹ thuật, tính an toàn và một số yếu tố liên quan của phương pháp kẹp clip đơn thuần và kẹp clip kết hợp tiêm adrenalin 1/10.000 qua nội soi điều trị chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng. **Đối tượng và phương pháp:** 150 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm I: Clip đơn thuần (n = 75) và nhóm II: Clip + adrenalin 1/10.000 (n = 75). Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị nội trú, khám lâm sàng, cận lâm sàng và nội soi đường tiêu hóa trên. Các thông số thiết lập mối liên quan: Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và Blatchford. **Kết quả:** Không có các biến chứng nặng nề sau điều trị giữa nhóm I và II ($p > 0,05$). Số lượng clip sử dụng ở nhóm I là: $2,07 \pm 0,827$, ở nhóm II là: $2,19 \pm 1,087$, sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,448$). Điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và điểm Blatchford tăng cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân loét dạ dày so với loét tá tràng ($p < 0,05$). Điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và điểm Blatchford tăng cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân phải truyền máu so với bệnh nhân không phải truyền máu ($p < 0,001$). **Kết luận:** Không có các biến chứng nặng nề sau điều trị nội soi. Điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và điểm Blatchford có liên quan đến truyền máu, vị trí ổ loét dạ dày-tá tràng.

Từ khóa: Chảy máu tiêu hóa, dạ dày-tá tràng.

Summary

Objective: Evaluation of technical characteristics, safety and some related factors of hemoclips alone and hemoclips combined adrenalin 1/10,000 in treatment of peptic ulcer bleeding. **Subject and method:** 150 patients were randomized into 2 groups: Group I: Clip alone (n = 75) and group II: Clip + adrenalin 1/10,000 (n = 75). All patients received inpatient treatment, clinical and paramclinical examination and upper gastrointestinal endoscopy. Parameters established relationship: Clinical Rockall, full Rockall and Blatchford. **Result:** There were no

Ngày nhận bài: 07/8/2019, ngày chấp nhận đăng: 18/2/2019

Người phản hồi: Đào Nguyên Khai, Email: daonguyenkhai@gmail.com - Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ

serious complications after treatment between group I and II ($p>0.05$). The number of clips used in group I was: 2.07 ± 0.827 , in group II: 2.19 ± 1.087 , the difference was not statistically significant ($p=0.448$). Clinical Rockall, full Rockall and Blatchford score increased significantly higher in patients with gastric ulcer versus duodenal ulcer ($p<0.05$). Clinical Rockall, full Rockall and Blatchford score increased significantly higher in patients with blood transfusions than patients without blood transfusions ($p<0.001$). *Conclusion*: There are no serious complications after endoscopic treatment. Clinical Rockall, full Rockall and Blatchford score are related to blood transfusion, gastro-duodenal ulcer location.

Keywords: Gastrointestinal bleeding, gastroduodenal ulcer.

1. Đặt vấn đề

Chảy máu tiêu hóa (CMTH) do loét dạ dày tá tràng (DDTT) là một biến chứng hay gặp ở cả nội khoa và ngoại khoa [1], [2]. Chảy máu tiêu hóa trên (Upper Gastrointestinal Bleeding: UGB) chiếm tỷ lệ khoảng 70 - 80% trong tổng số chảy máu ở đường tiêu hóa [7]. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị, nhưng tỷ lệ tử vong do CMTH ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng vẫn chiếm từ: 3 - 14% [7].

Từ năm 1980, điều trị qua nội soi đã được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng, với mục đích nhằm cầm máu và dự phòng CMTH tái phát. Hội nghị đồng thuận điều trị CMTH không do varices khuyến cáo áp dụng điều trị qua nội soi cho tổn thương từ Forrest IA đến Forrest IIB [7]. Kẹp clip qua nội soi là biện pháp điều trị cơ học đã được ứng dụng rộng rãi từ thập kỷ 90 đến nay, với hiệu quả cầm máu đạt trên 95% và có tính an toàn cao. Bên cạnh đó, tiêm cầm máu bằng adrenalin (epinephrine) 1/10.000 là dung dịch cũng được sử dụng nhiều trong lâm sàng, do có hiệu quả cầm máu tốt, an toàn hơn so với các dung dịch khác. Tuy nhiên, mỗi kỹ thuật điều trị đều có các ưu nhược điểm khác nhau và có thể có các tác dụng không mong muốn. Ngày nay, có nhiều thang điểm ứng dụng trong lâm sàng để đánh giá hiệu quả của mỗi phương pháp điều trị qua nội soi. Đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Nhận xét đặc điểm và tính an toàn của kỹ thuật kẹp clip đơn thuần và kẹp clip kết hợp tiêm adrenalin 1/10.000 qua nội soi trong điều trị*

CMTH do loét DDTT. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị kẹp clip đơn thuần và kẹp clip kết hợp tiêm adrenalin 1/10.000 qua nội soi trong điều trị CMTH do loét DDTT.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm những bệnh nhân đã được chẩn đoán CMTH trên do loét DDTT, nằm điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, trong thời gian từ tháng 01/2013 đến tháng 03/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Về lâm sàng: Nôn ra máu và/hoặc đi ngoài phân đen như bã cà phê.

Về nội soi: Phát hiện có ổ loét ở dạ dày và/hoặc loét hành tá tràng gây CMTH.

Lựa chọn BN có tổn thương từ Forrest IA đến Forrest IIB.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân suy thận, suy tim nặng, suy hô hấp, hôn mê, tiền hôn mê gan.

Bệnh nhân CMTH do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản hoặc tĩnh mạch dạ dày.

Bệnh nhân loét dạ dày tá tràng mức Forrest IIC và Forrest III.

Bệnh nhân già yếu, phụ nữ có thai, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc, phân nhóm ngẫu nhiên, tiến hành can thiệp, có so sánh kết quả điều trị của 2 nhóm.

Cách thức điều trị chung và phân nhóm điều trị.

Tất cả các bệnh nhân khi nhập viện đều được khám lâm sàng, xét nghiệm đầy đủ và điều trị nội khoa tích cực: Truyền dịch, truyền máu (khi có chỉ định), thuốc ức chế bơm Proton (PPI)... Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm điều trị:

Nhóm 1 (n = 75): Điều trị nội soi bằng kẹp clip đơn thuần.

Nhóm 2 (n = 75): Điều trị nội soi bằng kẹp clip kết hợp tiêm adrenalin 1/10.000.

Sử dụng thang điểm: Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và Blatchford.

Phương tiện kỹ thuật và cách thức nghiên cứu:

Máy nội soi dạ dày, hiệu Olympus - CV 180 (Nhật Bản).

Clip của hãng Olympus (Nhật Bản).

Kim tiêm cầm máu của hãng Olympus.

Dung dịch adrenalin được pha loãng thành 1/10.000 bằng nước muối sinh lý.

Các phương tiện và dụng cụ khác.

Chuẩn bị bệnh nhân: Làm xét nghiệm cơ bản (huyết học, sinh hóa, điện tim...) và phải nhịn ăn trước khi làm nội soi.

Các thông số đánh giá cho 2 nhóm nghiên cứu:

Tác dụng không mong muốn (tính an toàn) sau điều trị.

Đặc điểm kỹ thuật cho mỗi phương pháp điều trị.

Mối liên quan thang điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và Blatchford với nguy cơ truyền máu, vị trí tổn thương.

2.3. Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê mô tả, sử dụng phần mềm SPSS.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm kỹ thuật, tính an toàn và một số yếu tố liên quan

Bảng 1. Nhận xét về đặc điểm kỹ thuật và tính an toàn

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm I	Nhóm II	p
Số clip sử dụng	2,07 ± 0,827	2,19 ± 1,087	0,448
Số mũi tiêm adrenalin		3,73 ± 1,018	
Thể tích adrenalin (ml)		7,49 ± 2,056	
Tai biến	Không	Không	

Nhận xét: Số clip sử dụng giữa nhóm I và nhóm II khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Không có tai biến ở cả 2 nhóm điều trị.

Bảng 2. Mối liên quan giữa số lượng clip của mỗi nhóm với hình thái ổ loét

	Loét dạ dày		p
	Nhóm I (n = 23)	Nhóm II (n = 24)	
Số clip đã sử dụng	2,35 ± 1,02	2,54 ± 1,38	0,589
	Loét hành tá tràng		
	Nhóm I (n = 52)	Nhóm II (n = 51)	
Số clip đã sử dụng	1,94 ± 0,69	2,02 ± 0,88	0,623

	Kích thước ổ loét < 1cm		
	Nhóm I (n = 25)	Nhóm II (n = 19)	
Số clip đã sử dụng	1,72 ± 0,61	1,32 ± 0,58	0,032
	Kích thước ổ loét ≥ 1cm		
	Nhóm I (n = 50)	Nhóm II (n = 56)	
Số clip đã sử dụng	2,24 ± 0,87	2,48 ± 1,06	0,205

Nhận xét: Với ổ loét có kích thước dưới 1cm thì số clip trung bình sử dụng ở nhóm II thấp hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3. Liên quan điểm Rockall, Blatchford với vị trí tổn thương

Thang điểm	Vị trí tổn thương		p
	Dạ dày	Tá tràng	
Rockall lâm sàng	1,68 ± 1,04	1,10 ± 1,15	0,002
Rockall đầy đủ	3,72 ± 1,13	3,10 ± 1,15	0,002
Blatchford	10,44 ± 2,82	8,71 ± 3,64	0,015

Nhận xét: Điểm trung bình Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và điểm Blatchford tăng cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân loét dạ dày so với loét hành tá tràng ($p < 0,05$).

Bảng 4. Thang điểm Rockall, Blatchford với truyền máu

Chỉ tiêu	Truyền máu		p
	Có truyền máu	Không truyền máu	
Rockall lâm sàng	1,69 ± 1,07	0,92 ± 1,10	<0,001
Rockall đầy đủ	3,74 ± 1,11	2,90 ± 1,10	<0,001
Blatchford	11,03 ± 2,77	7,68 ± 3,30	<0,001

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân phải truyền máu có thang điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ, Blatchford cao hơn so nhóm bệnh nhân không truyền máu ($p < 0,001$).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm và tính an toàn của các kỹ thuật

Đánh giá về adrenalin trong điều trị CMTH do loét dạ dày-tá tràng

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1) cho thấy ở nhóm II: Số mũi tiêm adrenalin trung bình là: 3,73 ± 1,018 (mũi) và số lượng adrenalin trung bình cho một bệnh nhân là: 7,49 ± 2,056 (ml).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương kết quả của các nghiên cứu khác ở trong nước. Lê Quang Đức [3] thực hiện điều trị cầm máu cho 122 bệnh nhân CMTH, kết quả cho thấy: Số mũi tiêm adrenalin trung bình là: 3,51 ± 0,54 (mũi) và số lượng adrenalin trung bình cho một bệnh nhân là: 6,31 ± 1,03 (ml). Các tác giả cũng đều thống nhất rằng lượng adrenalin (ml) khi sử dụng kết hợp thường ít hơn so với khi sử dụng đơn thuần adrenalin.

Đã có các công trình nghiên cứu về tính an toàn khi sử dụng adrenalin trong điều trị CMTH do loét DDTT. Lin HJ và cộng sự [8] cho biết tỷ lệ CMTH tái phát ở nhóm tiêm adrenalin 1/10.000 với liều: 13 - 20ml là 15,4%, thấp hơn so với tỷ lệ CMTH tái phát ở nhóm sử dụng adrenalin 1/10.000 liều: 5 - 10ml. Park CH và

cộng sự [11] cũng cho biết: Không có bệnh nhân nào bị CMTH tái phát sau tiêm adrenalin 1/10.000 liều 35 - 45ml so với tỷ lệ CMTH phát sau tiêm adrenalin 1/10.000 với liều: 15 - 25ml (0% so với 17,1%).

Liou TC và cộng sự [9] đã so sánh các biến chứng ở 3 nhóm tiêm cầm máu bằng adrenalin, cụ thể: Nhóm 1 (20ml), nhóm 2 (30ml) và nhóm 3 (40ml). Kết quả cho biết hiệu quả cầm máu của nhóm 1, 2, 3 tương ứng là: 97,4%, 98,7% và 100% ($p > 0,05$). Tỷ lệ CMTH tái phát gặp nhiều nhất ở nhóm 1 (20,3%). Mặc dù hiệu quả cầm máu ở nhóm 3 là cao nhất (100%), nhưng tỷ lệ thủng sau tiêm, tỷ lệ chuyển phẫu thuật và tỷ lệ đau nhiều sau tiêm chỉ gặp ở nhóm 3, chiếm tỷ lệ tương ứng là: 4,3%, 6,6% và 67,1%. Tác giả đã rút ra kết luận: Sử dụng tiêm adrenalin liều 30ml là liều chuẩn trong điều trị CMTH do loét dạ dày tá tràng. Do vậy, trong lâm sàng khi sử dụng liều lượng adrenalin phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm lâm sàng và đặc điểm tổn thương DDTT.

Đánh giá về vai trò clip trong cầm máu do loét dạ dày-tá tràng

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1) cho thấy số lượng clip sử dụng trung bình ở cả 2 nhóm tương đương nhau, sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sử dụng clip để cầm máu sẽ tạo điều kiện cầm máu bền vững và thông thường khoảng trên 2 tuần sau điều trị, các clip này mới đào thải qua đường tiêu hóa.

Tuy nhiên, ngày nay người ta không sử dụng tiêm đơn thuần dung dịch adrenalin, kể cả khi sử dụng dung tích lớn adrenalin. Sử dụng kẹp clip qua nội soi vừa có hiệu quả cầm máu cao, vừa tránh các biến chứng và an toàn. Để minh chứng cho lập luận này, Ljubicic N và cộng sự [10] đã so sánh hiệu quả điều trị 3 nhóm: Nhóm 1 ($n = 50$): Tiêm adrenalin liều trung bình 15 - 20ml, nhóm 2 ($n = 50$): Tiêm adrenalin liều lớn 30 - 40ml, nhóm 3 ($n = 50$): Kẹp clip đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho biết tỷ lệ CMTH tái phát ở nhóm 1, 2, và 3 tương ứng: 30%; 16% và 4%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy thời gian nằm

viện trung bình nhóm 3 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm 1 và 2 ($p < 0,05$).

Mối liên quan giữa số lượng clip với hình thái ổ loét

Chúng tôi đã thống kê số lượng clip trong 2 nhóm điều trị (nhóm I và nhóm II) với đặc điểm ổ loét. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy không có sự khác biệt số lượng clip sử dụng giữa 2 nhóm điều trị với vị trí ổ loét (tá tràng, dạ dày, kích thước ổ loét > 1 cm). Tuy nhiên, số lượng clip ở nhóm điều trị kết hợp (nhóm II) có loét DDTT < 1 cm ít hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm I. Điều này có thể gợi ý rằng phải chăng sự kết hợp tiêm adrenalin sẽ làm tăng hiệu quả điều trị và giảm số lượng bệnh nhân phải sử dụng clip. Tuy nhiên, để đánh giá khách quan cần nghiên cứu trên nhiều bệnh nhân hơn nữa.

Đánh giá tính an toàn sau thủ thuật

Kỹ thuật tiêm adrenalin 1/10.000 đã được ứng dụng trong nhiều kỹ thuật khác nhau để điều trị trong các bệnh lý khác nhau. Kỹ thuật tiêm adrenalin 1/10.000 đã được ứng dụng trong các thập kỷ 60 của thế kỷ trước và khá an toàn trong điều trị CMTH do loét dạ dày [3], [7].

Kỹ thuật kẹp clip qua nội soi đã được ứng dụng từ thập kỷ 80 của thế kỷ trước. Kỹ thuật gắn liền với sự phát triển của các thiết bị nội soi và trở thành một công cụ đắc lực trong điều trị CMTH do loét DDTT [7].

Bảng 1 cho thấy không có các biến chứng nặng nề (thủng, nhiễm khuẩn huyết...).

Một số liên quan đến kết quả cầm máu của 2 nhóm

Ngoài các thông số về tiền sử bệnh, đặc điểm tuổi-giới và tổn thương trên nội soi (phân loại Forrest), thì các thang điểm (Rockall, Blatchford, Cedars-Sinai, Baylor, PNED...) có tầm quan trọng đánh giá nguy cơ CMTH tái phát, nguy cơ tử vong và yêu cầu can thiệp. Mỗi thang điểm có ưu nhược điểm khác nhau, được vận dụng theo các quan điểm của mỗi nước cụ thể. Tuy nhiên, có 2 thang điểm được nhiều nước

trên thể giới hay áp dụng gồm: Thang điểm Rockall và thang điểm Blatchford.

Năm 1996, Tim Rockall và cộng sự [4] đã đưa ra thang điểm Rockall dựa trên các thông số: Tuổi, tình trạng sốc, bệnh đi kèm, tổn thương và mức độ CMTH trên nội soi. Thang điểm được chia thành 4 mức: 0, 1, 2, 3 (điểm). Thang điểm Rockall rất có giá trị trong đánh giá nguy cơ CMTH tái phát và nguy cơ tử vong. Với những bệnh nhân dưới 3 điểm thì có tiên lượng tốt, không cần điều trị và bệnh nhân có thể ra viện, điều trị ngoại trú. Với những bệnh nhân có tổng số điểm ≥ 8 điểm, thì nguy cơ CMTH tái phát và nguy cơ tử vong trên 40%. Vì vậy, sử dụng thang điểm Rockall nhằm đánh giá nguy cơ CMTH tái phát và nguy cơ tử vong.

Năm 2000, Blatchford O và cộng sự [5] đưa ra thang điểm Blatchford dựa trên các thông số lâm sàng và huyết học. Điểm số thang điểm giao động từ 0 điểm đến 23 điểm. Thang điểm áp dụng trong lâm sàng để đưa ra chỉ định can thiệp nội soi điều trị. Khi điểm số ≥ 6 thì bắt buộc phải truyền máu và can thiệp nội soi sớm.

Chúng tôi đã tiến hành thiết lập mối tương quan giữa các thang điểm (Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và Blatchford) với vị trí tổn thương giữa dạ dày với tá tràng (Bảng 3). Kết quả cho thấy điểm trung bình Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và thang điểm Blatchford ở vị trí tổn thương dạ dày cao hơn so với vị trí tổn thương ở tá tràng ($p < 0,05$).

Cũng tương tự như vậy, kết quả tại Bảng 4 cho thấy điểm trung bình của Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và thang điểm Blatchford tăng nhiều hơn ở bệnh nhân có truyền máu so với nhóm bệnh nhân không truyền máu ($p < 0,001$). Những kết quả sơ bộ ban đầu này đã cho thấy các thang điểm trên rất có giá trị trong tiên lượng bệnh cần phải can thiệp điều trị. Tuy nhiên, để đánh giá đúng về mối liên quan này, cần nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn, và đặc điểm tổn thương đa dạng hơn, thực hiện nhiều trung tâm khác nhau.

5. Kết luận

Số clip sử dụng ở 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số mũi tiêm và thể tích dung dịch adrenalin 1/10.000 sử dụng ở nhóm II tương ứng là: $3,73 \pm 1,018$ (mũi) và $7,49 \pm 2,056$ (ml).

Không có tai biến, không có bệnh nhân tử vong khi thực hiện thủ thuật ở cả 2 nhóm, điều đó cho thấy tính an toàn của hai phương pháp tương đương nhau.

Với kích thước ổ loét $< 1\text{cm}$ thì số clip sử dụng ở nhóm I cao hơn so với nhóm II có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Điểm Rockall lâm sàng, Rockall đầy đủ và điểm Blatchford tăng cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân loét dạ dày so với loét tá tràng và ở bệnh nhân có truyền máu so với bệnh nhân không truyền máu ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế - Bệnh viện Bạch Mai (2011) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. Nhà xuất bản Y học.
2. Hội nghị Khoa học Tiêu hóa Việt Nam (2009) *Khuyến cáo xử trí xuất huyết tiêu hóa trên cấp tính không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa*. Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam, tập IV, số 17, tr. 1178-1192.
3. Lê Quang Đức (2017) *Nghiên cứu kết quả điều trị chảy máu do loét dạ dày tá tràng bằng phương pháp điện đông lưỡng cực đơn thuần và phối hợp tiêm dung dịch adrenalin 1/10.000 qua nội soi*. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
4. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1996) *Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage*. Gut 38(3): 316-322.
5. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M (2000) *A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage*. Lancet 356: 1318-1322.
6. Siau K, Chapman W, Sharma N et al (2017) *Management of acute upper gastrointestinal*

- bleeding: An update for the general physician. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 47(3): 218-230.
7. Barkun A, Bardou M, Kuipers E et al (2010) *International consensus recommendations on the management of patients with non variceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med* 152: 101-113.
 8. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY et al (2002) *A prospective, randomized trial of large-versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc* 55: 615-619.
 9. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH (2006) *Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. World J Gastroenterol* 12(19): 3108-3113.
 10. Ljubicic N, Budimir N, Biscanin A et al (2012) *Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. World J Gastroenterol* 18(18): 2219-2222.
 11. Park CH, Lee SJ, Park JH et al (2004) *Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc* 60: 875-880.