

مقایسه تأثیر تزریق اپینفرین با و بدون انعقاد توسط پلاسمای گاز آرگون در زخمهای پتیک خونریزی دهنده

دکتر محمد جواد امسانی اردکانی^{۱*}، دکتر مهدی رامبد^۲، دکتر سید شهاب‌الدین ممد مکی^۳، دکتر پیمان ادیبی^۴

چکیده:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع زخم‌های پتیک و عوارض آن و وجود تناقض در مورد تأثیر تزریق اپینفرین همراه با پلاسمای گاز آرگون و عدم گزارش تجربه‌ای از آن در کشور و به منظور مقایسه تأثیر تزریق اپینفرین به تنهایی و توأم با پلاسمای گاز آرگون این تحقیق در مراجعین به بیمارستان طالقانی در سال ۱۳۸۳ انجام گرفت.

مواد و روش: این تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار شامل ۲۶ نفر در گروه توأم و ۳۴ نفر در گروه تنها (شاهد) انجام گرفت. بیماران دارای زخم‌های بدنیمیک، خونریزی تماسی، لخته چسبنده، بی‌کفایتی کلیوی، اختلال انعقادی، مصرف اخیر داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، ناپایداری همودینامیک و سابقه جراحی دستگاه گوارش فوقانی از مطالعه حذف شدند. تأثیر درمان‌ها را با علایم بالینی خونریزی مجدد (وجود خون روشن، ترشحات Coffee Ground در استفراغ یا لوله معده، ملنا یا هردو) و افت هموگلوبین به میزان حداقل ۲ گرم در لیتر در ۲۴ ساعت و با آزمونهای آماری فیشر، مجذور کای، تی مستقل و من-وینتی مورد قضاوت آماری قرار گرفت. $P < 0.05$ معنی دار فرض شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن، جنس، وضعیت همودینامیک، محل، نوع و بزرگترین قطر زخم مشابه بودند. میزان عود خونریزی در گروه مورد ۷/۷ درصد و در گروه شاهد ۲۰/۶ درصد بود ($P < 0.03$). خطر نسبی عود خونریزی در ۴۸ ساعت اول پس از درمان در گروه شاهد ۶۸/۲ برابر گروه مورد بود. دو گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری در میزان جراحی اورژانس ۳/۸ درصد در برابر ۱/۸ درصد، تعداد واحد خون تزریق شده ۴±۲/۶ در برابر ۳±۲/۹، روزهای بستری ۷/۴±۷/۹ در برابر ۵/۷±۳/۳ و میزان مرگ ۳/۸ درصد در برابر ۵/۹ درصد بود که اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P < 0.02$).

نتیجه‌گیری: تزریق توأم اپینفرین همراه با انعقاد توسط پلاسمای گاز آرگون تأثیری بر روی زخم پتیک خونریزی‌دهنده ندارد. به نظر می‌رسد تکرار پژوهش با حجم نمونه مناسب خواهد توانست وجود یا عدم وجود و میزان تفاوتها را به طور صحیح آشکار کند.

واژگان کلیدی: انعقاد با پلاسمای آرگون، خونریزی گوارشی فوقانی، خونریزی مجدد، آندوسکوپ، اپینفرین

مقدمه

تشخیصی در این خونریزی‌ها از وفاگوگاستروئیدونوسکوپ است (۷ و ۶). همچنین اساس درمان ضایعات خونریزی‌دهنده، به ویژه در موارد شدید، درمان آندوسکوپیک است (۶ و ۷). این نوع درمان پیش‌آگهی بیماران را بهبود می‌بخشد و به عنوان مؤثرترین روش برای کنترل خونریزی‌های حاد ناشی از زخم پتیک پذیرفته شده است (۷ و ۶).

ایجاد تامپوناد از طریق تزریق موضعی اپینفرین و یا سالین در دهه ۸۰ به عنوان روشی با کارایی نسبتاً قابل قبول به وفور

خونریزی گوارشی ناشی از زخم پتیک که معمولاً با هماترمیا ملنا و ندرتاً با هماتوشزی تظاهر می‌یابد، اختلال نسبتاً شایعی است که با هزینه‌های درمانی و بیمارستانی نسبتاً بالایی همراه است (۱-۳). خونریزی‌های گوارشی ممکن است خودبه‌خود قطع شوند ولی در گزارش‌های مختلف بین ۳۰ تا ۷۰ درصد موارد- برحسب نوع- مستعد خونریزی مجدد هستند (۴ و ۵). اولین ابزار

۱. نویسنده مسؤول: متخصص داخلی و فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد. عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
آدرس: تهران، بزرگراه چمران، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس الکترونیک: mjehsani@yahoo.com

۲. محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. متخصص داخلی و فوق تخصص بیماری‌های گوارش، کبد و اندوسکوپ، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خونریزی‌های با احتمال عود زیاد به صورت خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده بودند به ترتیب مراجعه و براساس جدول اعداد تصادفی تحت درمان ترکیبی با تزریق اپینفرین همراه با APC (گروه مورد) یا تک درمانی با تزریق اپینفرین (گروه شاهد) قرار گرفتند. مبتلایان به زخم‌های بدخیم، زخم‌های با خونریزی تماسی یا لخته چسبیده، سابقه جراحی قبلی معده یا دئودنوم، سابقه مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در یک ماه اخیر، سایر انواع خونریزی‌های ناشی از زخم پیتیک به جز خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده از مطالعه خارج شدند. بیماران مبتلا به شوک هموراژیک ($SBP < 90$ و $PR > 120$)، بی کفایتی کلیوی (کراتینین بیش از 2 gr/L در دو بررسی متوالی یا برون ده ادراری کمتر از 500 cc در روز یا کلیترانس کراتینین کمتر از 30 ml در دقیقه) یا اختلال انعقادی (INR بیش از $1/5$ یا PTT بیش از 2 برابر کنترل یا پلاکت کمتر از 50000 در میلیمتر مکعب) و وجود هر نوع کتتراندیکاسیون انجام آندوسکوپی فوقانی از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات جمعیت شناختی شامل سن و جنس و شرح حال و معاینه بالینی توسط یک متخصص داخلی ثابت بررسی و ثبت شد. تعداد ضربان نبض و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک توسط فشارسنج جیوه‌ای در حالت نشسته توسط متخصص فوق اندازه‌گیری و ثبت شدند. میزان هماتوکریت بدو ورود بر اساس گزارش آزمایشگاه بیمارستان طالقانی ثبت شد. سپس کلیه بیماران واجد شرایط اولیه توسط یک متخصص آندوسکوپی ثابت تحت تشخیص و درمان آندوسکوپی قرار گرفتند. بیمارانی که دارای زخم یا خونریزی واجد شرایط مطالعه بودند بر حسب اعداد تصادفی توسط پرستار ثابت آندوسکوپی در یکی از دو گروه مورد یا شاهد قرار گرفته و به روش پروتکل ثابت هر گروه به شرح زیر درمان شدند. بلافاصله پس از ورود آندوسکوپ به محیط خونریزی، شستشو با سالین جهت پاک شدن محیط و ایجاد نمای مناسب انجام شد. قطع خونریزی در بیماران دارای خونریزی فعال به عنوان هموستاز اولیه در نظر گرفته شد. اپینفرین رقیق شده 1 در 10000 توسط سوزن قابل انعطاف تا قطع خونریزی در اطراف زخم تزریق شد. در همه بیماران گروه مورد پس از تزریق اپینفرین، درمان با APC (دستگاه ERBE APC 300 ICC). با پروب $2/3$ میلیمتری و توان $40-99$ وات و میزان گاز $1/8$ لیتر در دقیقه انجام شد.

به کلیه بیماران در 24 ساعت اول رانیتیدین وریدی 50 mg هر 12 ساعت تزریق شد. از روز دوم پس از آندوسکوپی کلیه

مورد استفاده قرار می‌گرفت ولی در نیمه دوم دهه ۸۰ روشهای مختلف حرارتی و انعقاد بافتی پا به عرصه مداخلات بالینی گذاشتند که از آن جمله روش انعقاد بافتی به کمک پلاسمای گاز آرگون (APC) است که برای اولین بار در 1994 (8 و 9) و به دنبال ارایه انعقاد با لیزر به عنوان روش حرارتی غیر تماسی پا به عرصه ظهور گذاشت.

روش انعقادی غیر تماسی است که دقت بالاتری در هدف‌گیری منطقه درحال خونریزی ($10-8$) دارد و عمق انعقاد بافتی کمتری ($3-5$ میلیمتر) نسبت به سایر روشهای حرارتی تماسی ایجاد می‌کند (10). در این روش انرژی الکتریکی از طریق جریان با فرکانس بالای گاز آرگون یونیزه به محل مورد نظر منتقل می‌شود. APC در درمان بسیاری از پاتولوژی‌های دستگاه گوارش مانند آنژیودیسپلازی‌های کولون به وفور مورد استفاده قرار گرفته است ($15-11$). اولین کارآزمایی بالینی منتشر شده در مورد آثار درمانی APC در خونریزی ناشی از زخم پیتیک توسط سپولتا و همکارانش بیانگر آثار مشابه ولی سریعتر APC در مقایسه با پروب حرارتی بود (16).

در مطالعاتی که از روشهای حرارتی مختلف شامل پروب‌های حرارتی گوناگون و لیزر استفاده کرده بودند، تفاوت آشکاری در میزان خونریزی مجدد پس از هموستاز اولیه گزارش شده است (17 و 18). هرچند پژوهش‌های متعددی در مورد کاربردهای آندوسکوپی APC در درمان اختلالات گوارشی فوقانی و تحتانی منتشر شده است ($18-9$). با توجه به اجماع نظر در زمینه مؤثرتر بودن روشهای حرارتی در مقایسه با سایر روشهای آندوسکوپی خونریزی‌های گوارشی، هنوز کارآزمایی‌های بالینی این ارجحیت را در مورد APC تأیید نکرده اند. از سوی دیگر، مقایسه بین سایر روشهای درمان حرارتی با APC بسیار اندک هستند (17). لذا به منظور مقایسه میزان کارایی درمان خونریزی‌های با احتمال عود زیاد توسط «ترکیب درمان با تزریق اپینفرین و APC» با روش «تزریق اپینفرین به تنهایی» این تحقیق در مراجعین به بیمارستان طالقانی در سال 1383 انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی‌خبر انجام شد و پس از اخذ موافقت کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کسب رضایتمانه آگاهانه و کتبی، تعداد 60 بیمار بالای 16 سال مبتلا به خونریزی گوارشی ناشی از زخم پیتیک معده یا دئودنوم که دارای

آماري تي، من - ويتني، مجذورکاي و فيشر استفاده شد.

يافته‌ها

از ۶۰ بیمار مورد بررسی، بر حسب جدول اعداد تصادفی ۳۴ بیمار در گروه شاهد و ۲۶ بیمار در گروه مورد قرار گرفتند. سن بیماران $55 \pm 17/8$ سال با حداقل ۱۸ سال و حداکثر ۸۴ سال بود. در جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی بیماران در دو گروه ارایه شده و نشان می‌دهد که بیماران دو گروه به لحاظ سن، جنس و ویژگی‌های زخم شامل اندازه، نوع و محل آن در دو گروه مشابه بودند و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

بیماران تحت درمان خوراکی امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز قرار گرفتند. تاثیر گروه‌های درمانی با عود خونریزی به صورت بالینی و بر اساس وجود خون روشن یا ترشحات Coffee Ground در استفراغ یا لوله معده، ملنا یا هردو یا افت هموگلوبین به میزان حداقل ۲ gr در لیتر در عرض ۲۴ ساعت بررسی شد. عود خونریزی در ۴۸ ساعت اول پس از درمان، تعداد واحد خون تزریق شده، نیاز به جراحی و مدت بستری در بیمارستان توسط متخصص داخلی مذکور که از روش درمان بی‌اطلاع بود بررسی و ثبت شد.

اطلاعات بیماران که در فرم اطلاعاتی ثبت شده بود توسط متخصص آمار در نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۲ شدند. در موارد نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی پیوسته مورد بررسی از آزمون های

جدول ۱- توزیع بیماران با خونریزی زخم پپتیک بر حسب خصوصیات فردی و بیماری آنها به تفکیک گروه‌های درمانی

ویژگی بیماران	گروه شاهد n=۳۴	گروه مورد n=۲۶
سن(سال)	۵۱/۹±۱۹/۴	۵۹/۲±۱۴/۷
جنس		
مرد(%)	۱۹ (۵۵/۹)	۱۴ (۵۳/۸)
زن(%)	۱۵ (۴۴/۱)	۱۲ (۴۶/۲)
شرایط بیمار		
SBP (mm-Hg) بدو ورود	۱۸±۱۱۸	۳۰±۱۱۹
DBP (mm-Hg) بدو ورود	۱۰±۷۵	۷۲±۱۰
(%) هماتوکریت بدو ورود	۲۷/۹±۵/۹	۲۵/۹±۶/۸
(mm) بزرگترین قطر زخم	۱۳/۷±۶/۸	۱۶±۸
محل زخم		
معده	۲۱(۶۱/۸)	۱۷(۶۵/۴)
دئودنوم	۱۳(۳۸/۲)	۹(۳۴/۶)
نوع زخم		
خونریزی فعال	۱۳(۳۸/۲)	۱۳(۵۰/۰)
رگ قابل مشاهده	۲۱(۶۱/۸)	۱۳(۵۰/۰)

می‌دهد که فراوانی خونریزی مجدد در گروه اپینفرین به تهنایی در ۲۰/۶ درصد و در گروه توأم ۷/۷ درصد بیماران بود ($P < 0/3$) و خطر نسبی (RR) عود خونریزی در گروه

در کلیه بیماران مبتلا به خونریزی فعال در هر دو گروه به دنبال اولین درمان خونریزی قطع شد. توزیع بیماران بر حسب نتایج درمان به تفکیک گروه درمانی در جدول ۲ ارایه گردیده و نشان

جدول ۲- توزیع مبتلایان به زخم خونریزی دهنده پیتیک بر حسب نتایج درمان و به تفکیک گروه درمانی

تأثیر درمان گروه درمان با اپینفرین	خونریزی مجدد	نیاز به جراحی	میزان تزریق خون	مدت بستری	مرگ و میر
به تنهایی (شاهد ۳۴) (n=۳۴)	۷ (۲۰/۶)	۴ (۱۱/۸)	۳±۲/۹	۵/۷±۳	۱ (۳/۸)
توام با انعقاد پلاسمای گاز آرگون (n=۲۶)	۲ (۷/۷)	۳ (۱۱/۵)	۴±۲/۶	۷/۹±۷/۴	۲ (۵/۹)

این کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، تصادفی و کنترل شده ۱۸۵ بیمار با خونریزی فعال، لخته چسبیده یا رگ قابل مشاهده، توسط یکی از دو روش مذکور درمان شدند. میزان هموستاز اولیه، عود خونریزی، نیاز به جراحی اورژانس، مدت اقامت در بیمارستان و میزان مرگ در دو گروه تفاوتی نداشت. کلیه بیماران ۸ هفته بعد تحت آندوسکوپی کنترل قرار گرفتند که تفاوت معنی‌داری از نظر زخم بهبود نیافته در دو گروه وجود نداشت. محققین نتیجه گرفتند که درمان ترکیبی با APC به همان اندازه HPC مطمئن و کارآمد است.

چانگ و همکاران (۱۹) با توجه به احتمال بیشتر خونریزی از رگ قابل مشاهده ترکیب درمان تزریقی و حرارتی را پیشنهاد کردند. با وجود این، در مطالعه ما میزان عود خونریزی در خونریزی فعال و رگ قابل مشاهده (۱۹/۲٪ در برابر ۱۱/۸٪ در کل) در مجموع بیماران و در هر گروه درمانی تفاوت قابل ملاحظه آماری نداشتند. ولی میزان خطر نسبی این پیامد ۲/۶۸ بود؛ هرچند قضاوت قطعی در این زمینه نیازمند بررسی وسیع‌تری است. با توجه به اینکه میزان عود خونریزی در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷/۷ و ۲۲/۷ درصد بود. برای بررسی این تفاوت با در نظر گرفتن خطای نوع اول و دوم به ترتیب معادل ۰/۵/۰ و ۰/۲ حجم نمونه‌ای معادل ۱۰۲ بیمار در هر گروه لازم بود که به علت کمبود امکانات ادامه پژوهش با همین حجم نمونه پایان پذیرفت. هیچ مورد پرفوراسیونی در بیماران مورد بررسی مشاهده نشد که این مزیت در مطالعه کانایی و همکاران (۲۰) نیز مشاهده شد.

با نگرش دیگر علیرغم عدم معنی دار بودن آماری، یافته‌ها از نظر بالینی تفسیر دیگری دارند. به طور مثال، میزان خونریزی مجدد در گروه درمان با تزریق اپینفرین به تنهایی ۲۰/۷ درصد و در گروه توأم ۷/۷ درصد بود که به لحاظ آماری معنی‌دار

شاهد ۲/۷ بود و با احتمال ۹۵ درصد این خطر نسبی برای عود در درمان اپینفرین به تنهایی حداقل ۰/۶ تا ۱۱/۸ برابر شانس بروز خونریزی مجدد را افزایش می‌دهد که تعمیم پذیری نداشت. در گروه مورد ۵/۱۱ درصد بیمار و در گروه شاهد ۷۶/۱۱ درصد در اثر عود خونریزی نیازمند به انجام درمان جراحی بودند ($p < 0/4$). میزان واحد خون تزریق شده به بیماران گروه مورد ۴±۶/۲ واحد و به بیماران گروه شاهد ۳±۲/۹ واحد بود ($p < 0/9$). مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه مورد ۷/۹±۴/۷ روز و در گروه شاهد ۵/۷±۳ روز بود و این اختلاف به لحاظ دو گروه براساس تحلیل آماری من-ویتنی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($p < 0/5$). در پایان یک بیمار از گروه شاهد (۳/۸٪) و ۲ بیمار از گروه مورد (۵/۹٪) فوت کردند ($p < 2$). هیچ مورد پرفوراسیون در بیماران تا پایان مدت بررسی رخ نداد.

بحث

تحقیق نشان داد که میزان خونریزی مجدد و نیز سایر شاخص‌های مورد بررسی در دو گروه مشابه بود. خونریزی گوارشی ناشی از زخم پیتیک بسیار خطرناک و تهدید کننده بالقوه حیات است. در دو دهه اخیر روش‌های درمانی متعددی برای قطع خونریزی و به حداقل رساندن عوارض به کار رفته است که عمدتاً براساس روش‌های آندوسکوپی پایه‌گذاری شده‌اند (۱۷). کارآزمایی‌های بالینی متعددی به مقایسه میزان کارایی روش‌های حرارتی با سایر روش‌های درمان آندوسکوپی خونریزی گوارشی پرداخته‌اند. اما تا زمان انجام این پژوهش هیچ کارآزمایی بالینی منتشر شده‌ای روش درمان حرارتی APC همراه با تزریق اپینفرین را با تزریق اپینفرین به تنهایی مورد مقایسه قرار نداده است. چاو و همکاران دو روش ترکیبی «انعقاد با پروب حرارتی (HPC)+تزریق اپینفرین» و «APC+تزریق اپینفرین» را مورد مقایسه قرار دادند (۱۷). در

ضدالتهاب غیراستروئیدی و نیز مطالعه‌ای جهت بررسی فاصله پروب آندوسکوپ و پالس‌ها و توان‌های مختلف APC و مقدار دفعات تزریق به کار رفته در سرانجام درمان بیماران پیشنهاد می‌شود. در پایان توصیه می‌شود استفاده از روش درمانی APC با توجه به عوارض کمتر به دلیل غیرتماسی بودن و سهولت کاربرد در درمان خونریزی‌های ناشی از زخم پپتیک مورد توجه قرار گیرد.

نبود اما از نظر بالینی تقریباً خونریزی به تنهایی سه برابر گروه توام بود. نهایتاً با اینکه در مطالعه حاضر تفاوت قابل ملاحظه آماری در میزان عود خونریزی، طول مدت بستری و میزان خون تزریق شده و نیاز به جراحی در دو گروه مشاهده نشد، برای مشخص شدن قطعی وجود یا عدم وجود تفاوت، مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر و شامل بررسی برخی متغیرهای مداخله‌گر از قبیل وجود یا عدم وجود هلیکوباکتریلوری و مصرف داروهای

REFERENCES

1. Longstreth, GF, Feitelberg, SP. Hospital care of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1991 versus 1981. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:189.
2. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *Br Med J*. 1995; 311: 222–226.
3. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:157–163.
4. Katschinski, B, Logan, R, Davies, J, Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994; 39:706-712.
5. Consensus Development Panel, Consensus statement on therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S62–S65.
6. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139.
7. Exon DJ, Sydney Chung SC. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(1):77-98.
8. Farin G, Grund KE. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. *End Surg* 1994;2:71-7.
9. Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *End Surg* 1994;2:42-6.
10. Canard JM, Vedrenne B. Clinical application of argon plasma coagulation in gastrointestinal endoscopy: has the time come to replace the laser? *Endoscopy* 2001;33:353-7.
11. Wahab Ph, Mulder CJ, den Hartog G, Thies JE. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy* 1997;29(3):176-81.
12. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Viana RL. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. *Gastrointest Endosc* 1999;50(2):221-4.
13. Johanns W, Luis W, Janssen J, Kahl S, Greiner L. Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(6):581-7.
14. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger C. Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc* 1999;49(4 Pt 1):515-8.

15. Vargo JJ. Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2004;59(1):81-8.
16. Cipoletta L, Bianco MA, Rotondano G. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 191–195.
17. Chau CH, Siu WT, Law BK, Tang CN, Kwok SY, Luk YW, Lao WC, Li MK. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57(4):455-61
18. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 58-63.
19. Chung SCS, Lau JYW, Sung JJY. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *Br Med J*. 1997; 314: 1307–1311.
20. Kanai M, Hamada A, Endo Y, Takeda Y, Yamakawa M, Nishikawa H, et al. Efficacy of argon plasma coagulation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2004;36(12):1085-8.