

GIA TRỊ CỦA PT VÀ APTT TRONG TIÊN ĐOÁN MỨC ĐỘ NẶNG CỦA THẤT THOÁT HUYẾT TƯƠNG TRONG HỘI CHỨNG SỐC DENGUE

Nguyễn Ngọc Rạng và Đinh Thị Bích Loan, Khoa Nhi, Bệnh viện An giang

TÓM TẮT:

Đặt vấn đề và mục đích: Xét nghiệm fibrinogen huyết tương, thời gian Prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin bán phần (APTT) có giá trị tiên đoán mức độ nặng của thất thoát huyết tương trong HCSD. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gồm 170 trường hợp hội chứng sốc dengue (HCSD) nhẹ và 142 trường hợp HCSD nặng, không có dấu hiệu xuất huyết nặng, ở trẻ em dưới 15 tuổi, nhập viện tại khoa Nhi Bệnh viện An giang trong năm 2007. **Kết quả:** Trong phân tích đơn biến, số lượng tiểu cầu giảm ($50.000 \pm 33.000/\text{mm}^3$ so với $62.000 \pm 41.000/\text{mm}^3$; $p=0,006$), lượng fibrinogen huyết tương giảm ($1,2 \pm 0,4\text{g/L}$ so với $1,4 \pm 0,4\text{g/L}$; $p=0,000$), PT ($14,6 \pm 2,0$ giây so với $13,4 \pm 1,4$ giây; $p=0,000$) và APTT ($45,4 \pm 9,2$ giây so với $40,5 \pm 7,0$ giây; $p=0,000$) kéo dài có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm mắc HCSD nhẹ và nặng. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu (ngày vào sốc, tuổi bệnh nhân, hiệu áp, dung tích hồng cầu, trị số tiểu cầu): chỉ có PT kéo dài ($OR=1,30$; KTC 95%: $1,10 - 1,53$; $p=0,002$) và APTT kéo dài ($OR=1,05$; KTC 95%: $1,01 - 1,09$; $p=0,009$) là 2 biến độc lập có ý nghĩa trong tiên đoán mức độ thất thoát huyết tương nặng trong HCSD.

Kết luận: PT và APTT kéo dài có giá trị tiên đoán mức độ thất thoát huyết tương nặng trong HCSD.

SUMMARY

Background and Objective: Measuring serum fibrinogen, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) are of value to predict the severity of plasma leakage in dengue shock syndrome (DSS). **Subjects and methods:** A retrospective cohort included 170 cases of mild DSS and 142 cases of severe DSS without signs of severe hemorrhage, among children under 15 years of age, admitted to Pediatric ward, An giang general hospital in the year of 2007. **Results:** In univariate analysis, thrombocytopenia ($50.000 \pm 33.000/\text{mm}^3$ versus 62.000

$\pm 41.000/\text{mm}^3$; $p=0,006$), low serum fibrinogen levels ($1,2 \pm 0,4\text{g/L}$ versus $1,4 \pm 0,4\text{g/L}$; $p=0,000$), prolonged PT ($14,6 \pm 2,0$ sec versus $13,4 \pm 1,4$ sec; $p=0,000$) and prolonged APTT ($45,4 \pm 9,2$ sec versus $40,5 \pm 7,0$ sec; $p=0,000$) were different between severe and mild DSS groups. After adjusting the confounders (the day of developing shock, age of patients, pulse pressure, hematocrit, numbers of platelets): only 2 variables, prolonged PT (OR=1,30; KTC 95%: 1,10 – 1,53; $p=0,002$) and prolonged APTT (OR=1,05; KTC 95%: 1,01 – 1,09; $p=0,009$) were of value to predict the severity of plasma leakage in DSS. **Conclusion:** The prolongation of PT and APTT is of value to predict the severity of plasma leakage in dengue shock syndrome.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh Sốt dengue (SD)/Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính gây ra do vi rút dengue gồm có 4 tip huyết thanh DEN-1, DEN-2, DEN-3 và DEN-4, được truyền chủ yếu bởi muỗi *Aedes aegypti*.

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), mỗi năm trên thế giới có khoảng 50-100 triệu người nhiễm vi rút dengue và 500.000 trường hợp sốt xuất huyết dengue (SXHD) phải nhập viện, trong đó 90% là trẻ em dưới 15 tuổi.[1]

Ở miền Nam Việt Nam, dịch SXHD xảy ra hàng năm. Tại tỉnh An giang, số mắc SXHD ở trẻ em dưới 15 tuổi, trong năm 2007 là 4173 trong đó có 1200 ca mắc HCSD, tỉ lệ sốc/mắc là 28,7%. [2]

Rối loạn đông máu là biểu hiện thường gặp trong SXHD. Các yếu tố đông máu fibrinogen, prothrombin, yếu tố VIII, yếu tố XII và antithrombin III giảm hầu hết trong các ca SXHD [3]. Trong các ca nặng với tổn thương gan, các yếu tố đông máu liên hệ vitamin K như yếu tố V, VII, IX và X giảm. Khoảng 1/3 các trường hợp SXHD có thời gian Prothrombin (PT) kéo dài và 1/2 các trường hợp có thời gian Thromboplastin bán phần kéo dài (APTT) [1]

Hầu hết các nghiên cứu về cơ chế xuất huyết trong SXHD đều cho rằng các yếu tố đông máu giảm do bệnh lý đông máu tiêu thụ (consumptive coagulopathy)[4,5,6,7,8,9], vì vậy PT và APTT kéo dài có ý nghĩa dự đoán xuất huyết trong SXHD [10].

Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây [12,13,14] cho thấy một số yếu tố đông máu giảm là do thoát ra ngoài lòng mạch theo huyết tương, do sự thay đổi chức năng của các glyocalyx ở tế bào nội mạc mạch máu trong bệnh SXHD. Vì vậy, Wills và cộng sự thấy rằng giảm tiểu cầu, giảm fibrinogen huyết tương và APTT kéo dài xảy ra giai đoạn sớm của bệnh SXHD có liên quan với độ nặng của tăng tính mao mạch hơn là do rối loạn đông máu [11].

Từ đó, chúng tôi đặt giả thuyết rằng theo dõi các chỉ số đông máu gồm số lượng tiểu cầu, lượng fibrinogen huyết tương, thời gian PT và APTT có thể tiên đoán độ nặng do thoát dịch trong hội chứng sốc dengue (HCSD) ở những bệnh nhân không có rối loạn đông máu.

Mục đích của nghiên này nhằm đánh giá giá trị của các xét nghiệm PT, APTT, tiểu cầu, và fibrinogen huyết tương trong tiên đoán HCSD nặng do thất thoát huyết tương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu các bệnh nhi dưới 15 tuổi nhập viện với chẩn đoán HCSD (SXH độ III và SXH IV) trong năm 2007 tại khoa Nhi Bệnh viện An giang. Chẩn đoán SXHD có sốc dựa theo tiêu chuẩn của WHO:

SXH độ III: Ngoài các triệu chứng của SXH, bệnh nhân có dấu hiệu suy tuần hoàn, mạch nhanh và yếu, huyết áp kẹt (hiệu áp $\leq 20\text{mmHg}$) hoặc hạ huyết áp, da lạnh ẩm và hốt hoảng.

SXH độ IV: Sốc sâu, mạch và huyết áp không đo được.

Phân loại HCSD nặng và nhẹ theo tiêu chí sau:

HCSD nặng gồm tất cả các trường hợp SXH độ IV hoặc SXH độ III có tái sốc ít nhất 2 lần, hoặc tái sốc 1 lần nhưng tổng lượng dịch cao phân tử (dextran) cần truyền để chống sốc $\geq 40\text{ml/kg}$, hoặc những trường hợp có thời gian sốc kéo dài trên 48 giờ. HCSD nhẹ gồm các trường hợp không tái sốc chỉ cần truyền dung dịch tinh thể, hoặc các trường hợp có tái sốc 1 lần và lượng dịch cao phân tử cần truyền $< 40\text{ml/kg}$.

Chẩn đoán xác định nhiễm Dengue bằng xét nghiệm Mac Elisa phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu với virut dengue.

Các bệnh nhân có sốc khi nhập viện vào hồi sức cấp cứu Nhi, được ghi nhận các đặc điểm nhân khẩu học (tuổi, giới, cân nặng...), các dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ). Đo dung tích hồng cầu (DTHC) bằng máy quay ly tâm. Xét nghiệm tiểu cầu được thực hiện trên máy đếm tế bào tự động. Thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin bán phần hoạt hóa (APTT) được đo trên máy Diagnostica Stago (Pháp), nồng độ fibrinogen được đo bằng phương pháp Clauss sử dụng thuốc thử fibrinogen của hãng Diagnostica Stago.

Các trường hợp HCSD có xuất huyết tiêu hóa nặng hoặc cần phải truyền máu được loại bỏ và không đưa vào nghiên cứu.

Phân tích dữ liệu:

Các dữ liệu là biến số được trình bày bằng số trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị (giá trị nhỏ nhất- giá trị lớn nhất). Các dữ liệu phân loại được trình bày bằng tỉ lệ. Các biến số không phân phối chuẩn được chuyển đổi ra log nêpe của biến số đó. Phân tích các biến số liên tục bằng phép kiểm T Student, các biến phân loại bằng phép kiểm Khi bình phương hoặc Fischer exact. Hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu bằng phân tích hồi qui logistic với các hiệp biến (covariates). Xác định biến có ý nghĩa bằng tỉ số odds, khoảng tin cậy 95% và giá trị $p < 0,05$. Dùng phần mềm SPSS phiên bản 13.0 để xử lý số liệu.

KẾT QUẢ:

Trong năm 2007 có tất cả 330 HCSD được xác định dương tính bằng xét nghiệm Mac-Elisa. Loại bỏ 18 ca có xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nặng cần truyền máu, còn lại 312 ca đưa vào phân tích, gồm 170 HCSD nhẹ và 142 HCSD nặng. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm có liên quan đến độ nặng của 2 nhóm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng.

	HCSD nhẹ (n=170)	HCSD nặng (n=142)	Giá trị p
Giới nam	82/170 (48,2%)	59/142(41,5%)	0,237
Tuổi (năm)	9,2 ± 3,1	7,9 ± 3,2	0,001

Ngày sốc	4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,7	0,013
HA tâm thu*	91 ± 16	79 ± 33	0,000
HA tâm trương*	73 ± 14	63 ± 27	0,000
Hiệu áp *	18,4 ± 4,2	15,7 ± 7,3	0,000
DTHC (%)	44,4 ± 4,9	46,1 ± 3,9	0,001
Tiểu cầu x10 ⁹ /L	62 ± 41	50 ± 33	0,005
PT (giây)	13,4 ± 1,4	14,6 ± 2,0	0,000
APTT (giây)	40,5 ± 7,0	45,4 ± 9,2	0,000
Fibrinogen (g/L)	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,000
Lượng dextran (ml/kg)	0 (0-39)**	80 (22-244)**	0,000

*đơn vị (mmHg)

**Trung vi, trị nhỏ nhất và lớn nhất

Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (tuổi bệnh nhi, ngày vào sốc, hiệu áp, và DTHC lúc vào sốc), kết quả PT, APTT, tiểu cầu và fibrinogen huyết tương giữa 2 nhóm được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả PT, APTT và fibrinogen huyết tương giữa 2 nhóm trong phân tích hồi qui logistic đơn biến và đa biến.

	OR(KTC 95%) Chưa hiệu chỉnh	P	OR (KTC 95%) Hiệu chỉnh	p
Ngày sốc	0,67 (0,49-0,92)	0,013	0,77 (0,54-1,09)	0,151
Tuổi (năm)	0,88 (0,82-0,95)	0,001	0,89 (0,82-0,97)	0,007
Hiệu áp (mmHg)	0,92 (0,88 – 0,96)	0,000	0,93 (0,88-0,97)	0,004
DTHC (%)	1,09 (1,13 – 1,15)	0,001	1,09 (1,02 – 1,17)	0,009
Tiểu cầu x10 ⁹ /L	0,99 (0,98 – 0,99)	0,006	1,00 (0,99 – 1,00)	0,992
PT (giây)	1,42 (1,23 – 1,63)	0,000	1,30 (1,10 – 1,53)	0,002
APTT (giây)	1,04 (1,04 – 1,11)	0,000	1,05 (1,01 – 1,09)	0,009
Fibrinogen (g/L)	0,32 (0,17 – 1,60)	0,000	0,76 (0,38 – 1,54)	0,452

Trong phân tích đa biến, số lượng tiểu cầu giảm ($p=0,992$), lượng fibrinogen giảm ($p=0,452$) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Chỉ có PT ($p=0,002$) và APTT ($p=0,009$) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng.

BÀN LUẬN:

Kích hoạt đông máu và ly giải fibrinogen là hiện tượng phổ biến trong nhiễm SXHD nên các yếu tố đông máu (II, V, VII, VIII IX, X và XII) giảm kèm theo giảm tiểu cầu và fibrinogen máu [9,15]. Giảm TC, giảm fibrinogen, PT và APTT kéo dài có ý nghĩa trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh SXHD [16]. Do vậy các chỉ số (PT, APTT, fibrinogen huyết tương) thường được dùng để dự đoán các trường hợp HCSD có xuất huyết. Chua và cộng sự [10] nhận thấy theo dõi PT và APTT có giá trị để theo dõi dấu hiệu xuất huyết trong SXHD. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Lum và cộng sự [17] cho thấy PT và APTT không có giá trị để tiên đoán xuất huyết nặng trong HCSD.

Các nghiên cứu gần đây của Wills và CS cho thấy các yếu tố đông máu giảm trong máu có thể liên hệ đến tăng tính thấm mao mạch hơn là do kích hoạt các yếu tố đông máu trong bệnh SXH [11]. Người ta giải thích rằng có sự đổi chức năng glycocalyx của tế bào nội mạc mạch máu trong nhiễm dengue làm thất thoát các protein [13,14]

Do vậy chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng, các yếu tố đông máu có trọng lượng phân tử xấp xỉ hoặc nhỏ hơn albumin cũng bị thất thoát ra ngoài lòng mạch. Qua hồi cứu các hồ sơ mắc HCSD nhập viện năm 2007, chúng tôi thu thập có 330 trường hợp HCSD có làm xét nghiệm PT, APTT và fibrinogen huyết tương ngay lúc vào viện. Chúng tôi loại bỏ 18 trường hợp có xuất huyết nặng cần phải truyền máu vì các trường hợp này có thể bị rối loạn đông máu nặng hoặc gây hội chứng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) gây giảm fibrinogen máu nặng, kéo dài thời gian PT và APTT. Bởi vì thời gian tăng tính thấm mao mạch hoặc thời gian thất thoát huyết tương rất khó xác định, chúng tôi định nghĩa mức độ nặng của thất thoát huyết tương dựa theo tiêu chí có tái sốc quá 2 lần hoặc tái sốc 1 lần nhưng cần phải truyền lượng dextran ≥ 40 ml/kg để chống sốc.

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy cả 4 chỉ số (lượng tiểu cầu, lượng fibrinogen huyết tương, PT và APTT) đều có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2

nhóm HCSD nhẹ và nặng (bảng 2). Tuy nhiên trong phân tích đa biến, sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu như tuổi của bệnh nhi, ngày vào sốc, hiệu áp (pulse pressure) và DTHC lúc mới vào sốc nhận thấy chỉ có PT với OR=1,30 và KTC 95%: 1,10 – 1,53; p =0,002 và APTT với OR 1,05 và KTC 95%:1,01 – 1,09; p=0,009 là 2 yếu tố có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng. Riêng lượng fibrinogen, mặc dù giảm nhiều (1,4 g/L trong HCSD nhẹ và 1,2 g/L trong HCSD nặng) so với nghiên cứu trước đây trên trẻ em Việt nam mắc HCSD [12] nhưng không có ý nghĩa dự đoán tăng tính thấm nặng. Điều này có thể giải thích do trọng lượng phân tử (TLPT) của fibrinogen lớn (342.000 daltons) [18] nên khó thoát ra ngoài mạch máu, hoặc có thể do hiện tượng ức chế ly giải fibrinogen trong nhiễm virus dengue. [19]

Ngoại trừ fibrinogen, các yếu tố đông máu còn lại (II, VII, VIII, XI) đều có TLPT từ 50.000-80.000, riêng yếu tố V được kích hoạt bởi thrombin (yếu tố II) và tách thành 2 chuỗi. chuỗi nhẹ có TLPT 73.000 và chuỗi nặng là 110.000 [20,21,22]. TLPT của các yếu tố đông máu này đều xấp xỉ hoặc nhỏ hơn albumin (69.000), nên dễ dàng thoát ra ngoài mạch máu cùng với albumin khi có tăng tính thấm mao mạch. Từ đó, các yếu tố này sẽ giảm nhiều trong huyết tương nên PT và APTT kéo dài. Riêng số lượng tiểu cầu và fibrinogen huyết tương giảm không có ý nghĩa dự đoán bởi vì chúng tôi chỉ nghiên cứu các ca HCSD và không so sánh các trị số này với các ca SXHD nhẹ, hơn nữa tiểu cầu và fibrinogen giảm thường do nguyên nhân rối loạn đông máu trong bệnh SXHD chứ không phản ánh mức độ trầm trọng của thất thoát của mao mạch. Một nghiên cứu mới đây tại Thái Lan của Chuansumrit và cộng sự nhận thấy ngoài các yếu tố giảm tiểu cầu, tăng cao DTHC, thì APTT>44 giây và PT >14 giây trong giai đoạn sớm của bệnh có giá trị tiên đoán HCSD [23].

Giới hạn của nghiên cứu: Mặc dù đã loại bỏ các trường hợp HCSD có rối loạn đông máu nặng cần phải truyền máu tuy nhiên sự kéo dài PT, APTT không thể xác định là do rối loạn đông máu hoặc do thất thoát huyết tương. Ngoài ra, sự phân chia mức độ nặng nhẹ của HCSD theo mức độ tái sốc và theo tổng lượng dextran cần truyền cũng chưa được chính xác.

Kết luận: Với kết quả nghiên cứu này cho thấy việc thực hiện xét nghiệm PT và APTT thường qui trong HCSD có ý nghĩa theo dõi mức độ nặng của thất thoát huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- [1] WHO, Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, Treatment and Control, 2nd Edition, WHO Geneva 1997, pp. 17.
- [2] Sở Y tế An giang. Hội nghị tổng kết công tác phòng chống Sốt xuất huyết năm 2007 và kế hoạch năm 2008 tỉnh An giang, Long xuyên tháng 12/2007.
- [3] Funahara Y, Sumarmo, Shirahata A, Setiabudy-Dharma R. DHF characterized by acute type DIC with increased vascular permeability. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987 Sep;18(3):346-50.
- [4] Isarangkura PB, Pongpanich B, Pintadit P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Hemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987 Sep;18(3):331-9.
- [5] Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, Green S, Nisalak A, Endy TP, Vaughn DW, Nimmannitya S, Innis BL. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. Am J Trop Med Hyg. 2001
- [6] Hathirat P, Isarangkura P, Srichaikul T, Suvatte V, Mitrakul C. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 Suppl 1:80-5.
- [7] Nimmannitya S, Thisayakorn U, Hemsrichart V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1987; 18: 398-406.
- [8] Srichaikul T, Nimmannitya S, Arthchararit N, Siriasawakul T, Sungpeuk P. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1977; 26: 525-532.
- [9] Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue hemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000 Jun;13(2):261-76.
- [10] Chua MN, Molanida R, de Guzman M, Laberiza F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 Suppl 1:141-3.
- [11] Wills B, Tran VN, Nguyen TH, Truong TT, Tran TN, Nguyen MD, Tran VD, Nguyen VV, Dinh TT, Farrar J. Hemostatic changes in Vietnamese children with mild

dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Oct;81(4):638-44.

[12] Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Chambers M, Stepniewska K, Farrar JJ, Levin M, Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome, *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 35(3): 277-85.

[13] Wills BA, Oragui EE, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Farrar JJ, Levin M. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):810-8.

[14] Trung DT, Wills B. Systemic vascular leakage associated with dengue infections - the clinical perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;338:57-66.

[15] Mitrakul C. Bleeding problems in dengue hemorrhagic fever: Platelet and coagulation changes. *Southeast Asian J. Trop Med Pub Hlth* 1987; 18: 407-412.

[16] Huang YH, Liu CC, Wang ST, Lei HY, Liu HL, Lin YS, Wu HL, Yeh TM. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *J Med Virol.* 2001 Mar;63(3):247-51.

[17] Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* 2002 May;140(5):629-31.

[18] Fantl P. and Ward H. A. Molecular Weight of Human Fibrinogen Derived from Phosphorus Determinations. *Biochem. J.* 1965, 98: 886

[19] Van Gorp EC, Setiati TE, Mairuhu AT, Suharti C, Cate Ht H, Dolmans WM, Van Der Meer JW, Hack CE, Brandjes DP. Impaired fibrinolysis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 2002 Aug;67(4):549-54.

[20] Asakai R, Davie EW, Chung DW (November 1987). "Organization of the gene for human factor XI". *Biochemistry* 26 (23): 7221–8.

[21] Ramanarayanan J & Krishnan G S. Factor VII <http://emedicine.medscape.com/article/209585-overview>

[22] Schwartz R A, Klujszo E. and McKenna R. Factor VIII . E-medicine, <http://emedicine.medscape.com/article/201319-overview>

[23] Chuansumrit A, Puripokai C, Butthep P, Wongtiraorn W, Sasanakul W, Tangnaratchakit K, Chunchakan S, Yoksan S. Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010 Mar;41(2):326-32.