

# SỬ DỤNG MUỐI NATRI CLORUA 3% KẾT HỢP VỚI LACTATE RINGER TRONG CHỐNG SỐC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Nguyễn Ngọc Rạng\*, Nguyễn Thị Bé Bảy\*, Dương Kim Thu\*, Phạm Thị Thủy\*, Huỳnh Thị Cẩm Nhung\*, Đỗ Kim Phương\*, Phạm Thế Mỹ\*, Tôn Quang Chánh\*, Trương Thị Thanh Châu\*, Nguyễn Thị Tuyết Nhung\*, Võ Thị Nây\* và Trần Quang Tường\*.

\*Khoa nhi, Bệnh viện An giang.

## TÓM TẮT:

*Đánh giá hiệu quả của DD muối ưu trương kết hợp với LR trong gia tăng thể tích tuần hoàn sau 2 giờ giờ đầu của bệnh nhân (BN) mắc SXHD độ III. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giữa 2 nhóm: (1) nhóm nghiên cứu: chống sốc bằng Lactat Ringer 15ml/kg kết hợp với 5ml/kg Natri clorua 3% trong 1 giờ (2) nhóm chứng: Lactat Ringer 20ml/kg trong 1 giờ, được thực hiện trên 34 trường hợp SXHD độ III ở trẻ em từ 5-14 tuổi nhập viện tại khoa Nhi BV An giang từ tháng 4-12 năm 2006. Kết quả của nghiên cứu cho thấy trị số HCT giảm nhiều hơn ở nhóm nghiên cứu so với (sv) nhóm chứng vào thời điểm giờ thứ 1 ( $40 \pm 3\%$  sv  $43 \pm 4\%$ ;  $p < 0,05$ ) và giờ thứ 2 ( $39 \pm 2\%$  sv  $43 \pm 4\%$ ;  $p < 0,01$ ). Sự thay đổi các chỉ số khác như mạch, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Số lượng Dextran cần truyền, số trường hợp bị quá tải và tái sốc không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.*

*Kết luận: DD muối ưu trương 3% kết hợp với Lactat Ringer giúp bành trướng thể tích lòng mạch nhanh hơn trong 2 giờ đầu chống sốc ở BN mắc SXHD độ III, tuy nhiên không làm giảm được lượng Dextran cần truyền và số trường hợp bị quá tải và tái sốc.*

## Abstract:

To evaluate the effectiveness of the hypertonic saline 3% combined with Ringer lactate for plasma volume expansion after 2h of shock treatment in patients with DHF grade III. One randomized control trial (1) study group: Ringer lactate 15ml/kg/h combined with 5ml/kg/h hypertonic saline 3% and (2) control group: Ringer lactate 20ml/kg/h only, was performed in 34 paediatric patients between 5 and 14 years old, admitted at paediatric ward of An giang hospital from April to December of 2006. The authors found that hematocrit decreases more rapidly in study group at 1h ( $40 \pm 3\%$  vs  $43 \pm 4\%$ ;  $p < 0.05$ ) and at 2h ( $39 \pm 2\%$  vs  $43 \pm 4\%$ ;  $p < 0.01$ ) as compared to the control group. The changes of other parameters including pulse, systolic pressure and diastolic pressure were not different between 2 groups. The number of cases with “re-shock” or overload and the volume of dextran needed were not reduced in the study group.

Conclusion: The hypertonic saline 3% combined with Ringer lactate helps to increase more rapidly the plasma volume in the 2 initial hours of shock treatment in patients with DHF grade III, but the number of cases with “re-shock” or overload and the volume of dextran needed were not reduced.

## ĐẶT VẤN ĐỀ:

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTGG), mỗi năm có khoảng 500.000 trường hợp mắc bệnh sốt xuất huyết dengue (SXHD) trên toàn cầu và là nguyên nhân hàng đầu nhập viện của trẻ em ở các nước Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương.[1]

Ở Việt Nam trung bình mỗi năm có 59.000 trường hợp mắc SD/SXHD, riêng năm 2006 có 46.558 trường hợp mắc ở trẻ em, trong đó khoảng 17% là SXHD có sốc và có 64 trường hợp tử vong. [2]. Phát hiện và điều trị sốc sớm bằng dịch truyền là biện pháp chính để giảm tử vong trong SXHD có sốc. Theo hướng dẫn của TCYTTG, khi sốc xảy ra cần bù dịch nhanh bằng dung dịch tinh thể (Lactate Ringer hoặc NaCl 0,9%); huyết tương hoặc dung dịch keo (thường dùng là Dextran) được sử dụng cho các trường hợp sốc nặng hoặc kéo dài.[1] Trong sốc SXHD, lượng dịch không mất ra khỏi cơ thể, vì vậy sử dụng dung dịch (DD) muối ưu trương kết hợp với DD keo có thể gia tăng thể tích nội mạch nhanh và giảm nguy cơ quá tải.[3]

Thực nghiệm trên súc vật, DD muối ưu trương (Nacl 7,5%) làm tăng nhanh thể tích nội mạch, làm gia tăng cung lượng tim, điều hòa miễn dịch, gia tăng tuần hoàn qua thận gây lợi niệu và cải thiện vi tuần hoàn.[4],[5],[6], [7]

Trên người, nhiều nghiên cứu dùng natri clorua 7,5% để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau như sốc giảm thể tích [8], sốc nhiễm trùng [9], sốc chấn thương, phẫu thuật tim mạch [10] và hồi sức bỏng [11] mang lại nhiều kết quả tốt.

Chưa có nghiên cứu nào dùng DD muối ưu trương trong sốc SXHD. Tuy nhiên cả 2 nghiên cứu dùng 4 loại dịch truyền tại Bệnh viện Chợ Quán [12] và Trung tâm Nhi đồng Đồng Nai [13] đều ghi nhận DD natri clorua 0,9% có tác dụng bành trướng thể tích nội mạch (thời gian hồi phục nhanh hơn) và làm giảm hematocrit nhiều hơn so với Lactate Ringer (LR).

Hơn nữa, sử dụng DD muối ưu trương còn sửa chữa nhanh tình trạng thiếu natri rất thường gặp trong SXHD có sốc.[14]

Từ những nhận xét trên, chúng tôi giả thiết trong sốc SXHD, nếu kết hợp LR với DD muối ưu trương trong giai đoạn đầu của sốc sẽ làm tăng nhanh thể tích lòng mạch, cải thiện tình trạng vi tuần hoàn sớm, có thể giảm nguy cơ quá tải và giảm lượng sử dụng DD keo (Dextran).

Mục đích nghiên cứu: đánh giá hiệu quả của DD muối ưu trương kết hợp với LR trong gia tăng thể tích tuần hoàn vào những giờ đầu chống sốc bệnh nhân mắc HCSD.

## **VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP:**

**Mẫu nghiên cứu.** Tất cả trẻ em từ 5-14 tuổi nhập viện tại khoa Nhi, bệnh viện An giang từ tháng 4-12, năm 2006 với chẩn đoán nghi ngờ SXHD độ III trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của TCYTTG. Chỉ chọn các bệnh nhi vào thẳng khoa Nhi BV An giang, loại bỏ các trường hợp được chuyển vào từ tuyến dưới. Chẩn đoán xác định SXH bằng xét nghiệm Mac Elisa (phát hiện kháng thể IgM) hoặc phân lập virus Dengue.

### **Phương pháp tiến hành:**

**Chọn ngẫu nhiên và điều trị.** Sau khi bệnh nhân đã đủ tiêu chuẩn để chọn lựa, sẽ được bắt thăm chọn ngẫu nhiên vào nhóm nghiên cứu hoặc vào nhóm chứng.

+ Nhóm chứng: chống sốc bằng **Lactat Ringer 20 ml/kg** trong 1 giờ.

+ Nhóm nghiên cứu: chống sốc bằng **Lactat Ringer 15ml/kg** kết hợp với **5ml/kg natri clorua 3%** trong 1 giờ.

**Đánh giá bệnh nhân.** Sau khi bệnh nhân được chọn, bác sĩ trong nhóm nghiên cứu sẽ hỏi bệnh sử, thăm khám lâm sàng và điền vào bộ bệnh án đã soạn sẵn.

Đánh giá các chỉ số lâm sàng (Mạch, huyết áp, Hct) và xét nghiệm ion đồ (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> và Cl-máu) ngay trước khi truyền dịch. Ghi nhận lại mạch, huyết áp, hematocrit vào thời điểm 1h, 2h, 4h, 6h. Ion đồ được thực hiện sau 1h truyền dịch. Ghi nhận nhịp thở mỗi 2h và lượng nước tiểu mỗi 8h.

Ghi nhận thời gian hết sốc, thời gian từ lúc hết sốc đến khi bị tái sốc trở lại và số lần tái sốc, lượng dịch truyền trong suốt quá trình điều trị.

Ghi nhận dấu hiệu quá tải, các thuốc sử dụng như dopamine, dobutamin, furosemide và thở CPAP.

**Xử lý số liệu.** Sử dụng phần mềm SPSS 13.0, dùng phép kiểm t Student cho các biến liên tục có phân phối chuẩn và test Wilcoxon nếu có phân phối bất thường. Dùng phép kiểm  $\chi$  bình phương và test Fischer exact cho các biến phân loại. Các test thống kê khác nhau có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

#### KẾT QUẢ:

Có tất cả 50 trường hợp được đưa vào 2 nhóm nghiên cứu, sau khi loại bỏ 16 trường hợp có kết quả Elisa SXH (-) còn 34 ca được đưa vào phân tích gồm 16 ca thuộc nhóm nghiên cứu (có sử dụng NaCl 3% + LR) và 18 ca thuộc nhóm chứng (chỉ sử dụng LR). Đặc điểm chung của 2 nhóm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của 2 nhóm

Nhóm	NaCl 3%+LR (n=16)	LR (n=18)	Giá trị p
Tuổi	9.6 ± 2.2	10.0 ± 2.6	>0.05
Cân nặng	22.3 ± 4.8	25.0 ± 8.0	>0.05
Giới nam	3 (19%)	8 (44%)	>0.05

Các chỉ số huyết động (mạch, huyết áp), hematocrit tại 5 thời điểm (lúc bắt đầu, sau 1, 2, 4 và 6 giờ). Riêng Chỉ số ion đồ (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup>) chỉ đo tại thời điểm khởi đầu và sau 1 giờ. Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Các chỉ số mạch, huyết áp, hematocrit và ion đồ của 2 nhóm

Thời điểm	t=0	t=1h	t=2h	t=4h	t=6h
Mạch (nhịp/ph)					
LR+NaCl 3%	111 ± 08	98 ± 14	90 ± 15	92 ± 15	88 ± 14
LR	111 ± 13	94 ± 14	90 ± 13	92 ± 12	93 ± 11
HA tâm thu (mmHg)					
LR+NaCl 3%	93 ± 07	108 ± 0 8	106 ± 10	105 ± 08	105 ± 08
LR	91 ± 10	107 ± 08	106 ± 11	102 ± 12	102 ± 11
HA tâm trương (mmHg)					
LR+NaCl 3%	76 ± 06	74 ± 07	73 ± 10	71 ± 10	70 ± 08
LR	73 ± 10	72 ± 11	69 ± 09	68 ± 10	69 ± 09
Hematocrit (%)					
LR+NaCl 3%	46 ± 3	40 ± 3*	39 ± 2**	40 ± 4	39 ± 3
LR	47 ± 4	43 ± 4	43 ± 4	41 ± 3	40 ± 3
Nhịp thở /phút					
LR+NaCl 3%	28 ± 04	26 ± 03	28 ± 03	27 ± 02	27 ± 03
LR	25 ± 02	26 ± 03	27 ± 03	22 ± 09	26 ± 03
Na <sup>+</sup> (mmol/L)					

LR+NaCl 3%	130 ± 4	132 ± 6
LR	129 ± 4	129 ± 3
K <sup>+</sup> (mmol/L)		
LR+NaCl 3%	4.1 ± 0.5	4.0 ± 0.6
LR	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.6
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)		
LR+NaCl 3%	97 ± 06	94 ± 07
LR	96 ± 10	94 ± 07

\* Có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p < 0.05$ )

\*\* Có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p < 0.01$ )

Ngoài trị số hematocrit giảm thấp hơn ở nhóm nghiên cứu (LR+ Nacl 3%) vào thời điểm 1 giờ ( $p < 0,05$ ) và 2 giờ ( $p < 0,01$ ) sau khi điều trị, tất cả các chỉ số mạch, HA tâm thu và HA tâm trương đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Nồng độ natri trong máu sau 1 giờ cao hơn ở nhóm nghiên cứu ( $132 \pm 6$  mmol/L so với  $129 \pm 3$  mmol/L) và nồng độ kali tại thời điểm sau 1 giờ điều trị thấp hơn ở nhóm nghiên cứu ( $4.0 \pm 0.6$  mmol/L so với  $4.4 \pm 0.6$  mmol/L), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Lượng nước tiểu sau 6 giờ điều trị chống sốc thấp hơn ở nhóm nghiên cứu ( $390 \pm 340$ ml so với  $460 \pm 340$ ml) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Số lượng dịch truyền (Dextran và LR) sử dụng được trình bày trong bảng 3. Lượng Dextran truyền trong 24 giờ ở nhóm nghiên cứu thấp hơn ( $20 \pm 24$  ml/kg/24g) so với nhóm chứng ( $27 \pm 31$  ml/kg/24g), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Lượng LR và tổng lượng dịch truyền trong suốt quá trình điều trị đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3. So sánh lượng dịch truyền (Dextran, LR) sử dụng trong 24 giờ và trong suốt quá trình điều trị, giữa 2 nhóm

	Dextran (ml/kg/24g)	LR (ml/kg/24g)	Dextran tổng cộng (ml/kg)	LR tổng cộng (ml/kg)	Dextran+LR (ml/kg)
<b>LR+NaCl 3%</b>	20 ± 24	101 ± 21	30 ± 44	177 ± 64	208 ± 72
<b>LR</b>	27 ± 31	99 ± 25	36 ± 44	167 ± 60	204 ± 59

Các dấu hiệu khác (quá tải, tái sốc, tử vong) được trình bày trong bảng 4.

Không có sự khác biệt về thống kê về số ca quá tải, tái sốc và tử vong giữa 2 nhóm

Bảng 4. Số ca quá tải, tái sốc và tử vong của 2 nhóm

	Quá tải	Tái sốc	Tử vong
<b>LR+NaCl 3%</b>	1 (6%)	4 (25%)	0 (0%)
<b>LR</b>	0 (0%)	4 (22%)	0 (0%)

## BÀN LUẬN

Trong sốc SXHD lượng dịch không bị thất thoát ra bên ngoài mà chỉ di chuyển từ lòng mạch ra mô kẽ và tái hấp thu từ mô kẽ vào lại lòng mạch trong giai đoạn ổn định nên dễ dẫn đến nguy cơ quá tải trong giai đoạn hồi phục, vì vậy việc tiết kiệm lượng dịch truyền vào là cần thiết. Dextran là loại dung dịch keo có khả năng kéo nước vào lòng mạch và giữ lâu trong tuần hoàn, tuy nhiên có nhược điểm là gây rối loạn đông máu khi dùng lượng lớn. Do vậy, cần có loại dịch truyền khác có khả năng kéo nước vào lòng mạch mà ít gây biến chứng rối loạn đông máu. Thử nghiệm chống sốc trên động vật với DD muối ưu trương 7,5%, Velasco và CS [15] nhận thấy thể tích ban đầu của huyết tương sẽ tăng lên khoảng 30% (mỗi 1 ml natri clorua 7,5% truyền vào, thể tích huyết tương tăng thêm 2,75 ml so với DD muối đẳng trương 0,9% chỉ tăng thêm 0,33ml). Vì vậy muối ưu trương khi truyền vào sẽ phục hồi tuần hoàn nhanh hơn nhờ kéo nước từ mô kẽ, từ các tế bào nội mô và từ hồng cầu vào lòng mạch, làm tăng HA động mạch trung bình, tăng tưới máu các mô ngoại biên, tăng cung lượng tim và tăng lượng nước tiêu [16]. Do vậy DD muối ưu trương đã được dùng trong cấp cứu sốc giảm thể tích hoặc trong những tình huống cần hạn chế lượng dịch truyền vào nhưng vẫn đảm bảo lưu lượng tuần hoàn như trong mô tim hở, sốc ở những bệnh nhân suy tim.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi dùng 4 loại dịch truyền khác nhau để chống sốc [13], các tác giả nhận thấy hematocrit giảm nhiều hơn sau 1 giờ ở những bệnh nhân được chống sốc bằng natri clorua 0,9% ( $6,5 \pm 2,9\%$ ) so với chống sốc bằng LR ( $5,7 \pm 2,8\%$ ) và lượng Dextran cần truyền sau giờ đầu ở nhóm truyền Natri clorua 0,9% ( $26,3 \pm 14,3$  ml) cũng thấp hơn nhóm được truyền bằng LR ( $33,5 \pm 14,3$  ml); tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê có lẽ do sự chênh lệch nồng độ muối natri giữa DD muối đẳng trương 0,9% (154 mmol/L) và LR (130 mmol/L) không lớn. Qua nghiên cứu của chúng tôi, sự chênh lệch về nồng độ natri clorua ở 2 nhóm lớn hơn so với nghiên cứu trên đây (nhóm chứng: 130 mmol/L; nhóm nghiên cứu: 226 mmol/L), vì vậy mặc dù chưa thấy sự cải thiện rõ về tình trạng huyết động (mạch, huyết áp), mức độ giảm hematocrit sau 1 và 2 giờ cao hơn ở nhóm nghiên cứu (giảm 6% sau 1 giờ và 7% sau 2 giờ) so với nhóm chứng (giảm 4% sau 1 giờ và 4% sau 2 giờ). Số lượng Dextran sử dụng trong 24g cũng thấp hơn ở nhóm nghiên cứu ( $20 \pm 24$  ml/kg/24g) so với nhóm chứng ( $27 \pm 31$  ml/kg/24g), nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi nghĩ rằng nếu dùng muối ưu trương với nồng độ cao hơn hoặc dùng kết hợp với Dextran sẽ tăng hiệu quả chống sốc và giảm được lượng Dextran cần truyền.

Lượng natri clorua thường thấp (trung bình là 129 mmol/L) trong SXHD có sốc [14]. Vì vậy việc bù thêm lượng natri bằng muối ưu trương có thể giúp thăng bằng lượng nước ở các khoang (nội mô, gian bào và lòng mạch) tốt hơn. Qua nghiên cứu của chúng tôi lượng natri ban đầu trước khi chống sốc là 130 mmol/L ở nhóm nghiên cứu và 129 mmol/L ở nhóm chứng. Sau 1 giờ được truyền LR + Natri clorua 3% (DD có 260 mmol Na<sup>+</sup>/L) lượng natri chỉ tăng khoảng 2 mmol/L và không có sự khác biệt với nhóm chứng (DD có 130 mmol Na<sup>+</sup>/L). Như vậy có thể lượng natri được thoát nhanh từ lòng mạch vào khoảng gian bào như các dung dịch tinh thể khác.

Một vấn đề cần đặt ra khi dùng muối ưu trương liều cao có thể gây các biến chứng như co giật, xuất huyết não hoặc mất myelin ở cầu não. Tuy nhiên qua các công trình nghiên cứu trước đây đã sử dụng trên 1700 bệnh nhân mà chưa ghi nhận biến chứng nào, thậm chí muối ưu trương được dùng với nồng độ rất cao trong chống phù não ở trẻ em bị chấn thương sọ não [16]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ sử dụng natri clorua 3% kết hợp với LR với tỉ lệ 1:4 (DD có 226 mmol/L), sau 1 giờ truyền vào cơ thể chỉ tăng thêm 2 mmol/L nên ít có khả năng gây ra biến chứng do tăng natri máu.

Kết luận: DD muối ưu trương 3% kết hợp với LR trong chống sốc SXH giúp bình thường thể tích lòng mạch nhanh hơn (mức độ giảm hematocrit nhanh hơn), tuy nhiên chưa giảm được lượng Dextran cần truyền trong SXH có sốc và chưa giảm được số trường hợp tái sốc và quá tải. Trong tương lai, cần có nhiều nghiên cứu thêm nữa về sự kết hợp muối ưu trương với LR hoặc với Dextran trong chống sốc SXHD để làm sáng tỏ thêm về vấn đề này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anonymous. General considerations, In *Dengue Hemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, edn 2. Geneva: World Health Organization; 1997:10–22.
2. Bộ Y tế Việt nam. Hội nghị rút kinh nghiệm công tác điều trị SD và SXHD năm 2006 và phương hướng năm 2007, tr 1-2.
3. Halstead SB, O'Rourke EJ. Editorial response: Resuscitation of patients with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):795-6.
4. Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A. Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1998 Jan;44(1):59-69.
5. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tien H, Brennehan F, Rotstein O. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):47-57.
6. Jarvela K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) after coronary artery bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol*. 2001 Feb;18(2):100-7.
7. Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, Christou NV. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma*. 2003 May;54(5 Suppl):S133-40.
8. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J Trauma*. 1993 May;34(5):622-32; discussion 632-3.
9. Oliveira E, Weingartner R, Oliveira ES, Sant'Anna UL, Cardoso PR, Alves FA, Oliveira RP, Friedman G: Hemodynamic effects of a hypertonic saline solution in sepsis. *Shock* 1996, 6:22.
10. Schroth M, Plank C, Meissner U, Eberle KP, Weyand M, Cesnjevar R, Dotsch J, Rascher W. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):e76-84.
11. Oda J, Ueyama M, Yamashita K, Inoue T, Noborio M, Ode Y, Aoki Y, Sugimoto H. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma*. 2006 Jan;60(1):64-71.
12. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, Diet TV, Bethell DB, Kneen R, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):787-94.
13. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan 15;32(2):204-13.
14. Leangpibul P. and Thongcharoen P. Clinical Laboratory Investigations, In: *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever*, WHO regional publication, SEARO. 1993. No, 22, 62-71.
15. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980 Nov;239(5):H664-73.
16. Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics*. 2005 Apr;60(2):159-72. Epub 2005 Apr 26.