
Gangguan Ginjal Akut pada Demam Berdarah Dengue

Harun Arrasyd Rydha, Syarifuddin Rauf, Dasril Daud

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar

Latar belakang. Demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah kesehatan masyarakat di berbagai bagian dunia, 50 juta orang terinfeksi virus dengue setiap tahun, 500.000 DBD syok (DSS) dengan angka kematian 2,5%.

Tujuan. Mengetahui proses gangguan ginjal akut (GnGA) sebagai komplikasi DBD.

Metode. Penelitian potong lintang pada 86 pasien DBD yang dirawat di RS Wahidin Sudirohusodo, RS Islam Faisal, dan RS Ibnu Sina Makassar, mulai September 2011 sampai Mei 2012. Konfirmasi diagnosis DBD dengan pemeriksaan IgM dan IgG anti virus dengue, dibagi menjadi DSS dan DBD non syok (DBD-NS).

Hasil. Di antara 86 pasien, 37(43,0%) DSS dan 49(57,0%) DBD-NS. Rerata kreatinin serum dan eKK pasien DBD-NS 1,11mg/dl dan 50,35 ml/men/1,73m². Rerata kreatinin serum dan eKK pasien DSS 2,48 mg/dl dan 20,335 ml/men/1,73m²; derajat GnGA menurut *pRIFLE* adalah *pRIFLE-F* 36,05% pada pasien pasien DSS, *pRIFLE-R* dan *I* 17,44% dan 31,39% pada pasien DBD-NS. Analisis statistik memperlihatkan rerata kreatinin serum pasien DSS (2,481 mg/dl) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pasien DBD-NS (1,116 mg/dl), rerata eKK pasien DSS (20,335 ml/men/1,73m²) lebih rendah dibandingkan DBD-NS (50,351 ml/men/1,73m²), dan derajat GnGA *pRIFLE-F* secara bermakna lebih banyak (36,05%) pada pasien DSS dan derajat GnGA *pRIFLE-R* dan *pRIFLE-I* lebih banyak dijumpai pada pasien DBD-NS (17,44% dan 31,39%).

Kesimpulan. Gangguan ginjal akut (GnGA) pada umumnya ditemukan pada kasus DSS maupun DBD-NS. Derajat GnGA yaitu *pRIFLE-F* ditemukan pada DSS sedangkan GnGA *pRIFLE-R* dan *pRIFLE-I* pada DBD-NS. **Sari Pediatri** 2014;15(5):307-12.

Kata Kunci: DBD, gangguan ginjal akut, *pRIFLE*

Alamat korespondensi:

Dr. Harun Arrasyd Rydha, Sp.A. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. HP: 0813 5522 2000. E-mail: ivan.albar@yahoo.com

Sekitar 50 juta orang terinfeksi virus dengue setiap tahun, 500.000 disertai syok (DSS) dengan angka kematian 2,5%.^{1,2} Di Asia Tenggara, DBD merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas anak umur <15 tahun yang dirawat di rumah sakit.³ Dilaporkan 11,730 pasien

DBD di Indonesia pada tahun 2006 dengan kematian 1,152 kasus (CR 1,03%)⁴ dan pada periode yang sama di Sulawesi Selatan dilaporkan 2612 kasus DBD dengan kematian 22 pasien (CFR 0,84%).⁵ Ganda dan Bombang⁶ melaporkan 1157 pasien DBD dari bulan Januari 1998 sampai dengan Desember 2005 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo/Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNHAS Makassar, terdiri dari 698 orang (60%) DBD tanpa syok (DBD-NS) dan 459 orang (40%) DBD dengan syok, meninggal 88 pasien DSS (19%).

Gangguan ginjal akut (GnGA) yang sebelumnya dikenal dengan istilah gagal ginjal akut adalah penurunan fungsi ginjal mendadak yang ditandai oleh peningkatan reversibel kreatinin serum dan produk limbah nitrogen serta ketidakmampuan ginjal mengendalikan gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam-basa.⁷⁻¹¹ Diagnosis GnGA pada pasien dewasa ditegakkan menggunakan kriteria RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end stage*) dan pada tahun 2007 dibuat modifikasi kriteria RIFLE untuk anak (*pediatric RIFLE /pRIFLE*).^{7-9,12}

Dari latar belakang tersebut, dirasakan perlu dilakukan penelitian GnGA pada pasien DBD berdasarkan kriteria *pRIFLE*.

Metode

Penelitian potong lintang dilakukan mulai dari bulan September 2011 sampai Mei 2012 pada pasien DBD berumur 1-15 tahun yang dirawat di RS Wahidin Sudirohusodo, RSI Faisal, dan RS Ibnu Sina, Makassar. Kriteria diagnostik DBD ditegakkan dengan kriteria WHO 1997¹⁴ yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis IgM dan IgG antivirus dengue. Kriteria inklusi adalah pasien DBD berumur 1-15 tahun dan sudah menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah apabila pasien sudah diberikan resusitasi cairan sebelum masuk rumah sakit disertai penyakit penyerta, seperti gagal jantung, penyakit ginjal, pneumonia, penyakit susunan syaraf pusat, diare dehidrasi, dan gizi buruk. Subjek yang memenuhi kriteria penelitian selanjutnya dikelompokkan ke dalam kelompok pasien DBD-NS dan pasien DSS. Pasien dengan gagal sirkulasi, yaitu tekanan nadi <20 mmHg, hipotensi, atau syok dikelompokkan sebagai pasien DSS (DBD derajat III atau IV) sedangkan pasien yang tidak disertai gagal sirkulasi dikelompokkan sebagai pasien DBD-NS

(DBD derajat I atau II).¹³

Untuk menentukan GnGA dilakukan pemeriksaan kreatinin serum dan estimasi klirens kreatinin menggunakan rumus Schwartz.¹⁰⁻¹² Pasien yang memenuhi kriteria *pRIFLE* dikelompokkan sebagai pasien GnGA dan ditentukan derajat keparahan GnGA menggunakan kriteria *pRIFLE* sebagai tingkat *pRIFLE-risk (R)* apabila estimasi klirens kreatinin (eKK) menurun >25% nilai dasar eKK sesuai usia, *pRIFLE-injury (I)* apabila penurunan eKK >50%, dan *pRIFLE-failure (F)* apabila penurunan eKK >75% dari nilai dasar sesuai usia.⁹⁻¹² Nilai dasar eKK sebaiknya ditentukan menggunakan rumus Schwartz dari nilai kreatinin serum yang diperiksa 3 bulan terakhir sebelum masuk rumah sakit. Namun, apabila tidak ada data nilai kreatinin serum maka digunakan nilai dasar 120 ml/men/1,73m².¹¹ Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Medis Penelitian Biomedis Fakultas Kedokteran UNHAS. Analisis statistik menggunakan data deskriptif dalam bentuk rerata, simpang baku, median, maksimum, minimum, frekuensi, dan prosentase yang sesuai. Perbandingan GnGA antara pasien DBD-NS dan DSS digunakan uji *student t* dan *Mann-Whitney U* bagi subjek dengan distribusi normal dan tidak normal sedangkan uji X² digunakan untuk membandingkan variabel dengan nilai nominal antara dua kelompok tidak berpasangan, meliputi proporsi jenis kelamin, satus gizi, dan derajat GnGA pasien DBD-NS dan DSS. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik bagi semua uji analisis.

Hasil

Delapanpuluh enam pasien DBD anak memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari 37 (43%) DSS dan 49 (57%) DBD-NS, 41 (47,7%) anak laki-laki dan 45 (52,3%) anak perempuan dengan rerata umur 7,44 tahun, umur terendah 1,41 tahun dan tertinggi 14 tahun. Jumlah pasien DBD gizi baik 50 orang (58,1%) dan gizi kurang 36 orang (41,9%). Rerata kadar kreatinin serum 1,70 mg/l dan rerata eKK 37,43 ml/menit/1,73m². Distribusi derajat GnGA pasien DBD menurut kriteria *pRIFLE* yaitu *pRIFLE-R* sebesar 18,60%, *pRIFLE-I* 37,20%, dan *pRIFLE-F* 40,7%.

Rerata nilai kreatinin serum pasien DBD-NS adalah 1,12 mg/dl (normal), dan pasien DSS 2,48 mg/dl. Dari hasil analisis statistik terdapat perbedaan bermakna antara pasien DSS dan DBD-NS ($p = 0,000$

Tabel 1. Karakteristik dasar 86 pasien DBD

| Karakteristik subjek | n (%) |
|---|-------------|
| Jenin kelamin | |
| Lelaki | 41 (47,7) |
| Perempuan | 45 (52,3) |
| Umur (tahun) | |
| Rerata ±SB | 7,44±3,32 |
| Status gizi | |
| Baik | 50 (58,1) |
| Kurang | 36 (41,9) |
| Derajat DBD | |
| DSS | 37 (43,0) |
| DBD-NS | 49 (57,0) |
| Kreatinin serum (mg/dl) | |
| Rerata ±SB | 1,70±0,85 |
| Estimasi klirens kreatinin (ml/1,73m ² /m) | |
| Rerata ±SB | 36,82±22,85 |
| GnGA | |
| Normal | 3 (3,5) |
| pRIFLE-R | 15 (17,4) |
| pRIFLE-I | 33 (38,4) |
| pRIFLE-F | 35 (40,7) |

ml/1,73m²/men) (p=0,000 <0,001). Jadi LFG pasien DSS berkurang abnormal lebih rendah dibandingkan pasien DBD-NS (Tabel 2).

Derajat GnGA pRIFLE-F lebih banyak ditemukan pada pasien DSS (36,05%) daripada pasien DBD-NS (4,65%); sedangkan derajat GnGA pRIFLE-R dan pRIFLE-I lebih banyak ditemukan pada pasien DBD-NS (1517,4% dan 31,4%) dibandingkan dengan pasien DSS (1,16% dan 5,81%). Hasil pengujian statistik menunjukkan perbedaan bermakna derajat GnGA menurut pRIFLE di antara pasien DBD-NS dan DSS (p=0,000<0,001). Hal tersebut menunjukkan GnGA yang berat lebih banyak dialami pasien DSS (Tabel 3).

Pembahasan

Demam berdarah dengue dengan syok sering kali menimbulkan kegawatan pada anak dan menjadi salah satu penyebab kematian.¹⁴⁻¹⁶ Angka kematian DBD di beberapa negara sekitar 5%, terbanyak pada usia

Tabel 2. Kreatinin serum dan estimasi klirens kreatinin pasien DBD

| Variabel | DBD-NS n(49) | DSS n(37) |
|--|-----------------|--------------|
| Kadar kreatinin serum (mg/dl) rerata±SB | 1,12±0,37 | 2,48±0,65 |
| Nilai ekk (ml/1,73m ² /menit) | 48,99±21,98 | 20,33±8,48 |
| Rerata ±SB | | |
| Mann-Whitney U 65 | Z=- 7.340 | p=0,000 |
| Mann-Whitney U 130.500 | Z=-6.769 | p=0,000 |

Tabel 3. Derajat GnGA menurut kriteria pRIFLE pada DBD

| Derajat pRIFLE | Pasien | | |
|----------------|-----------------|--------------|----------------|
| | DBD-NS n (%) | DSS n (%) | Total n (%) |
| N-normal | 3 (3,5) | 0 | 3(3,5) |
| R-risk | 15(16,27) | 0 | 15(18,6) |
| I-injury | 29(32,50) | 4(15,63) | 33(37,2) |
| F-failure | 4(4,60) | 31(88,57) | 35(47,7) |
| Total | 49(57) | 37(43) | 86 (100) |

Pearson chi square 50,513;df 3; p=0,000

<0,001). Dengan kata lain, fungsi ginjal pasien DSS menurun secara bermakna dibandingkan pasien DBD-NS (Tabel 2). Rerata nilai eKK pasien DSS lebih rendah (20,33 ml/1,73m²/men) secara bermakna dibandingkan rerata nilai eKK pasien DBD-NS (50,40

anak.² Di Indonesia, insiden DBD tertinggi dilaporkan selama tahun 1987 dengan jumlah kasus 22760 dan 1039 pasien meninggal (CFR 4,6%).¹⁶ Banyak peneliti melaporkan kejadian GnGA pada pasien DBD, antara lain peningkatan kreatinin serum pada 43% kasus

DBD di Thailand,¹⁷ azotemia transien dan GnGA yang ditemukan pada pasien DBD, 1,6% GnGA pada DBD di Kolombia,¹⁷ 4,9% GnGA pada pasien dewasa dengan DSS di Cina,¹⁸ dan 33,3% kejadian GnGA pada pasien DBD yang meninggal di Thailand.¹⁹ Kejadian GnGA pada pasien DBD dihubungkan dengan hipoperfusi ginjal akibat hipovolemia karena syok, hemolisis, atau rhabdomyolisis. Hipoperfusi ginjal pada pasien DBD mengakibatkan LFG menurun yang ditandai oleh oligouria dan peningkatan serum kreatinin sebagai manifestasi GnGA prerenal.^{12,20-24}

Gangguan ginjal akut prerenal mengacu pada penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang terjadi secara tiba-tiba oleh karena perfusi ginjal yang tidak adekuat (hipoperfusi ginjal), merupakan 55%-60% GnGA.^{3,7,4,22} Apabila penurunan volume plasma <10% dan rerata tekanan arteri turun <80 mmHg maka akan terjadi penurunan LFG yang bermanifestasi sebagai GnGA. Hipoperfusi ginjal ditemukan pada 40%-80% GnGA prerenal dan bila dikoreksi segera akan reversibel. Penyebab GnGA prerenal meliputi setiap penyebab volume sirkulasi darah berkurang (DBD, perdarahan saluran cerna, luka bakar, diare), sekuestrasi volume darah (pankreatitis, peritonitis, rhabdomyolisis), atau volume efektif darah arteri berkurang (DSS, syok kardiogenik, sepsis). Perfusi ginjal dipengaruhi juga oleh reduksi curah jantung karena vasodilatasi perifer (sepsis, obat) atau vasokonstriksi ginjal berat (gagal jantung berat, sindrom hepatorenal, obat-obat seperti *NSAIDs*). Hipovolemia arteri efektif menyebabkan penurunan rerata tekanan arteri sehingga memicu respon neural dan humoral yang mengakibatkan aktivasi saraf simpatik dan sistem *renin-angiotensin-aldosterone* dan pelepasan ADH. Laju filtrasi glomerulus dipertahankan oleh relaksasi arterioler aferen yang dimediasi oleh prostaglandin dan konstiksi arterioler aferen yang dimediasi oleh angiotensin II. Apabila rerata tekanan arteri turun <80 mmHg maka terjadi penurunan LFG, sedangkan hipoperfusi berkepanjangan menyebabkan ATN.^{3,14,20-22}

Data penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar kreatinin serum pasien DSS lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD-NS, sedangkan rerata nilai eKK pasien DSS lebih rendah dibandingkan dengan DBD-NS. Hal tersebut berarti bahwa gangguan fungsi ginjal pada pasien DSS lebih sering dijumpai apabila dibandingkan dengan pasien DBD-NS karena syok hipovolemik terjadi pada DSS atau DBD derajat III (*initial hypovolemic shock*) dan IV (*profound*

shock). Hal yang sama juga dilaporkan oleh Méndez dan González¹⁷ bahwa manifestasi klinis abnormal ditemukan pada 7% kasus DSS. Hasil penelitian Chaivisuth²⁵ pada anak Thai < 14 tahun menunjukkan GnGA yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum ditemukan baik pada demam dengue (51,1%) maupun DBD (60,9%). Hal tersebut juga ditemukan dalam penelitian pada 4 pasien DBD-NS (11,43%) mengalami GnGA pRIFLE-F. Hal tersebut berarti bahwa selain hipoperfusi ginjal yang disebabkan oleh hipovolemia sampai syok pada DBD memicu terjadinya GnGA, terdapat juga mekanisme lain yang bertanggung jawab terhadap kejadian GnGA pada pasien DBD.¹⁶ Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa mekanisme imunologik akibat virus dengue memicu manifestasi DBD, juga secara langsung mengakibatkan manifestasi GnGA akibat cedera langsung pada glomerulus pasien DBD. Laporan dari India Nair dkk¹⁹ dan Lima dkk¹⁵ menemukan manifestasi GnGA pada pasien DBD bukan disebabkan oleh syok, hemolisis, atau rhabdomyolisis, atau obat nefrotoksik, tetapi akibat cedera langsung virus dengue yang dimediasi oleh reaksi antigen-antibodi pada glomerulus. Hal tersebut terbukti dengan ditemukannya penurunan komplemen C3 dan C4 sebagai akibat *immune-mediated acute glomerular injury*. Hal serupa juga dilaporkan oleh Futrakul dkk²⁶ di Thailand yang menemukan peningkatan kreatinin serum pada 43% dan penurunan komplemen C3 pada 82% kasus DBD. Pada biopsi 20 kasus DBD ditemukan hipertrofi dan hiperplasia sel-sel mesangial dan endotel, sel mirip monosit pada lumen kapiler glomerulus, penebalan fokal membran basalis glomerulus, deposit IgG, IgM, dan C3 di sepanjang dinding arterioler dan kapiler glomerulus dua minggu sesudah gejala klinik menghilang. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Jessy dkk²⁷ penemuan antigen virus dengue pada sel tubulus ginjal pasien DBD-NS dan DSS. Pada penelitian tikus yang diinokulasi dengan virus dengue ditemukan bukti bahwa virus dengue dapat meninduksi glomerulopati akibat terjadinya *diffuse proliferative glomerular injury*, dilatasi volume glomerulus, peningkatan sel-sel mesangial dan endotel kapiler, serta deposit IgM di sepanjang glomerulus. Dari penelitian ini, disimpulkan bahwa *autoimmune-mediated mechanisms* terlibat dalam patogenesis GnGA pada DBD.

Hasil penelitian kami memperlihatkan derajat GnGA menurut kriteria pRIFLE-F lebih banyak ditemukan pada pasien DSS daripada pasien DBD-

NS, sedangkan *pRIFLE-R* dan *pRIFLE-I* lebih banyak ditemukan pada pasien DBD-NS dibandingkan dengan pasien DSS. Ditemukan pula perbedaan derajat GnGA menurut kriteria *pRIFLE* di antara pasien DSS dan DBD-NS. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Laoprasopwattana dkk²⁸ bahwa GnGA pada pasien DBD anak Thailand <15 tahun sebesar 0,9% dengan kematian tinggi pada DBD derajat IV. Maka diagnosis dini dan tata laksana akurat DSS akan mencegah syok berkepanjangan dan berulang, serta mengurangi mortalitas anak dengan DSS.^{28,29}

Keterbatasan dari penelitian kami adalah penelitian potong lintang sehingga tidak dapat menentukan kadar kreatinin serum, nilai eKK, dan nilai *pRIFLE* serial sesudah tata laksana pasien atau saat penyembuhan. Oleh karena itu, dianjurkan pemeriksaan serial kreatinin serum dan urinalisis pada setiap pasien DBD agar dapat menentukan GnGA disebabkan oleh syok hipovolemik dan atau *acute glomerular injury* akibat cedera langsung virus dengue melalui mekanisme imunologik.

Kesimpulan

Gangguan ginjal akut lebih sering pada pasien DSS daripada pasien DBD-NS. Kami menyarankan untuk melakukan pemeriksaan serial kadar kreatinin serum dan eKK pada semua pasien DBD untuk menilai derajat GnGA menurut kriteria *pRIFLE* saat masuk rumah sakit dan pemeriksaan ulangan kreatinin serum dan eKK dalam perjalanan penyakit dan saat pasien pulang. Kriteria *pRIFLE* seyogyanya dimasukkan dalam acuan tatalaksana pasien DBD anak untuk mencegah dan mengurangi angka kematian DBD. Perlu dipertimbangkan pemberian infus pada setiap pasien terbukti DBD-NS untuk pencegahan dini GnGA.

Daftar pustaka

1. Nguyen TH, Nguyen TL, Huan YL. Association between Sex, nutritional Status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop. Med Hyg* 2005;72:370-4.
2. Kamath SR, Ranjit S. Clinical feature, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J*

- Pediatr* 2006;73:889-95
3. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews*. (Diunduh 12 Februari 2008). Didapat dari:<http://www.pubmedcentral.nih.gov-med.edul>.
4. Samhadi SH. Perang melawan nyamuk. *Kompas* 3 Februari 2007; h. 33.
5. Anwar M, Tulang T, Aruh S. Profil kesehatan provinsi Sulawesi Selatan 2002. Makassar: Dinkes Provinsi, Sulawesi Selatan, 2003.
6. Ganda IJ, Bombang H. Morbiditas dan mortalitas sindrom syok dengue di Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Januari 1998 – Desember 2005. *J Medik Nusantara* 2005;26:244–50.
7. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253–63
8. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2147–9.
9. Zappitelli M, Parikh CR, Ackan-Arikan A, Washburn KK, Moffet BS, Goldsetin SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:948–54.
10. Laine J. Acute renal failure presentation. Dalam: *European Society for Paediatric Nephrology*. Ed Cochat P; 2002.h.322-4.
11. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med* 2009;35:2125–212.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
13. Directorate General of Health Services. Investigation and controls of outbreaks dengue fever and dengue hemorrhagic fever. (Diunduh 15 Februari 2008) Didapat dari:<http://www.nicd.org/Dengue.asp>.
14. Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam berdarah dengue. Naskah lengkap pelatihan bagi pelatih dokter spesialis anak dan dokter spesialis penyakit dalam tata laksana kasus DBD. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005.
15. Lima EQ, Gorayeb FS, Zanin JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdmann EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3322–6.
16. Soegijanto S. Aspek imunologi penyakit demam ber-

- darah dengue. Edisi 2. Surabaya:Airlangga Univesity Press;2006.
17. Méndez A, González G. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. *Biomedica* 2006;26:61-70.
 18. Lee IK, LIU JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *MJ Trop Med Hyg* 2005;72:221-6.
 19. Nair RV, Unnikrishnan D, Satish B, Sahdulla MI. Acute renal failire in dengue fever in the absence of bleeding manifestations or shock. *Infec Dis in Clinical Practice* 2005; 13:3;142-3.
 20. McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock in children: an overview. *Pediatr Rev* 2005;26:451-9.
 21. Mackway K. Advance pediatric life support. Shock: in the practical approach. Advance Life Support Group. Edisi ke-2. London: BMG Publisher;1993.
 22. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically III patients: A systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
 23. Azis AA. Renjatan hipovolemik pada anak. Naskah Lengkap: "Hot Topics in Peditatrcis" Continuing education IKA XXXV dan Kapita Selektu IKA Anak IV. Hotel JW Marriot, Surabaya 3-4 September2005.
 24. Birsin Z. Application of the new classification criteria of the acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1379-84.
 25. Chaivisuth A. Renal involvement in dengue infection. *Thai Pediatr J* 2005;1:12:3.
 26. Futrakul P, Posyhachinda V, Mitrakul C, Kun- Anake C, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S, et al. Renal involvement and reticulo-endothelial-system clearance in dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 1973;56:33-9.
 27. Jessy K, Fong MY, devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in-situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;189:1411-8
 28. Laoprasopwattana K, Pruerkparest P, Dissaneewate P, Geater A, Vachcanichasong P. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010;157:303-9.
 29. Kuo, MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, Chang K, Chen HC, Hwang SJ. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1350-56.