



Diagnosis dan Tata Laksana Diabetes Insipidus

Irianto

Metro Hospitals Cikupa, Tangerang, Indonesia

ABSTRAK

Diabetes insipidus merupakan salah satu sindrom poliuria-polidipsia, ditandai dengan urin melebihi 50 mL/kgBB. disertai konsumsi cairan yang lebih tinggi. Diabetes insipidus dibagi menjadi 4 jenis: sentral, nefrogenik, dipsogenik, dan gestasional. Penyakit ini tergolong langka, sehingga sering tidak terdeteksi. Terapi berbeda sesuai tipe diabetes insipidus.

Kata Kunci: Diabetes insipidus, polidipsia, poliuria, *vasopressin*.

ABSTRACT

Diabetes insipidus is a part of the polyuria-polydipsia syndrome, defined as urine output greater than 50 mL/kgBW accompanied by high fluid intake. This disease is classified into 4 types: central, nephrogenic, dipsogenic, and gestational. This disease is extremely rare and can easily go unnoticed. Different types of diabetes insipidus have different therapies. **Irianto. Diagnosis and Management of Diabetes Insipidus.**

Keywords: Diabetes insipidus, polydipsia, polyuria, vasopressin.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Diabetes insipidus (DI) adalah suatu penyakit langka, dialami oleh 1 dari 25.000 orang, sehingga mudah terabaikan.¹ DI merupakan penyakit endokrin yang tidak sering, tetapi dapat memengaruhi kualitas hidup pasien. Secara epidemiologi, DI tidak menunjukkan kecenderungan jenis kelamin dan dapat diderita pada usia berapapun; beberapa bentuk hereditas muncul pada masa-masa awal kehidupan.

DI dapat diklasifikasikan ke dalam 4 kategori besar, yaitu sentral, nefrogenik, dipsogenik, dan gestasional.¹ Diabetes insipidus merupakan bagian dari sindrom poliuria polidipsia. Sindrom ini didefinisikan sebagai jumlah urin >50 mL/kg berat badan per 24 jam bersifat hipotonis (<300 mOsm/kg H₂O), diikuti dengan polidipsia >3 liter per hari.² Mekanisme pada DI, rasa haus mencegah dehidrasi hipernatremik berat, sehingga pasien yang memiliki defek mekanisme rasa haus akan berisiko dehidrasi klinis yang signifikan.³

Hormon utama yang berperan pada diabetes insipidus adalah hormon hipofisis posterior, yaitu *antidiuretic hormone* (ADH),

yang merupakan salah satu penentu utama homeostasis air di dalam tubuh. ADH bekerja pada organ target ginjal untuk meningkatkan osmolalitas urin.¹ Osmoregulasi dan baroregulasi merupakan 2 mekanisme umpan balik negatif utama yang mengendalikan sekresi ADH.⁴ Perubahan kecil osmolalitas plasma, bahkan kurang dari 1%, dapat dideteksi oleh osmoreseptor di hipotalamus; peningkatan osmolalitas menyebabkan pelepasan ADH. Respons serupa dapat ditemukan pada baroreseptor yang dirangsang oleh penurunan volume darah 5%–10%.⁵ Setelah dilepas dengan karier protein transpornya *neurohypophysin* II (NPII) hipotalamus, ADH dibawa ke hipofisis posterior untuk disimpan sampai diperlukan.

Atas rangsang perubahan osmolalitas atau perangsangan baroreseptor, ADH dilepas ke dalam aliran darah sebagai hormon peptida larut air, bekerja pada targetnya dengan mengikat reseptor *aquaporin-2* (AQP2) di membran basolateral duktus kolektivus. Setelah terikat pada reseptor tersebut, ADH akan mengaktifkan lintasan sistem *Gs-adenylyl cyclase*, yang akan meningkatkan kadar cAMP intraseluler. Peningkatan ini mengaktifkan protein kinase A, yang akhirnya menyebabkan

fosforilasi kanal AQP2 yang telah terbentuk. Fosforilasi ini menyebabkan masuknya AQP2 ke dalam permukaan membran apikal sel (**Gambar**). Telah diketahui bahwa tanpa masuknya AQP2, duktus kolektivus ginjal akan tetap tidak dapat dilewati air. Tujuan AQP2 adalah untuk mengurangi air dari filtrasi ginjal dan membuat urin menjadi lebih pekat. Pada pasien DI, air tidak mampu bergerak bebas dari lumen ke nefron dalam sel duktus kolektivus, dan ditambah dengan terjadinya gradien osmotik, akan menyebabkan ekskresi urin terdilusi. ADH dapat meningkatkan osmolalitas urin menjadi sekitar 1.200 mOsm/kgBB dan menurunkan produksi urin menjadi 0,5 mL/menit atau sekitar 700-800 mL/hari. Setelah mempertahankan keseimbangan air di dalam tubuh, kadar ADH yang bersirkulasi akan turun dan jumlah protein kanal AQP2 di dalam membran plasma apikal akan berkurang.^{1,5,6}

ETIOLOGI

Dua bentuk utama DI adalah sentral (neurogenik) dan nefrogenik.

Tipe yang paling umum, **diabetes insipidus sentral**, terjadi akibat defisiensi produksi ADH; terutama disebabkan oleh faktor didapat seperti trauma otak, infeksi, gangguan suplai

Alamat Korespondensi email: iriantoyap50@gmail.com



darah ke hipofisis posterior atau hipotalamus, pasca-operasi otak, dan tumor.⁶ Sejumlah 25% kasus DI sentral melibatkan lesi aksis hipotalamus-neurohipofisis. Kelenjar hipofisis, tangkai hipofisis dan hipotalamus cukup rentan rusak akibat trauma kepala, yang menyebabkan sebanyak 16% kasus DI sentral; 20% kasus DI sentral iatrogenik pasca-operasi bedah otak.⁷ Meskipun langka, beberapa kasus karena defek genetik sintesis ADH yang dapat diturunkan secara autosomal dominan, autosomal resesif atau resesif terpaut-X, dapat menimbulkan DI; mencakup 1% kasus DI sentral.⁷ Mutasi gen spesifik yang paling sering adalah hilangnya gen *arginine-vasopressin* (AVP) pada kromosom 20p13.⁸ Selain mutasi genetik pada gen AVP, penyebab autosomal resesif lain yang langka adalah mutasi gen WFS1 yang mengkode wolframin. Protein ini merupakan elemen retikulum endoplasma transmembran yang berfungsi sebagai kanal kalsium dan juga mempertahankan retikulum endoplasma sel beta pankreas. Mutasi WFS1 menyebabkan *Wolfram syndrome*, yang ditandai dengan DI sensitif ADH, diabetes melitus tergantung insulin awitan-remaja, atrofi optik, dan tuli sensorineural. DI terjadi pada ~70% pasien *Wolfram syndrome* dan semua gangguan tersebut muncul bersamaan pada ~50% pasien. Pasien *Wolfram syndrome* hanya dapat bertahan hidup sampai dekade ketiga atau keempat.¹

DI nefrogenik terkait dengan insensitivitas tubulus kontortus distal dan duktus kolektivus terhadap ADH bersirkulasi. Sebagian besar DI nefrogenik dewasa memiliki abnormalitas didapat, penyebab paling umum terapi *lithium* atau obat-obat lain, hiperkalsemia, hipokalemia, malnutrisi protein, penuaan, dan pasca-operasi obstruksi uretra. Terapi *lithium* umum untuk terapi bipolar, dan menurut suatu *systematic review*, defek konsentrasi urin irreversibel tidak pernah terjadi sebelum 1 sampai 2 tahun terapi *lithium*. Jika terapi *lithium* dihentikan dalam rentang waktu tersebut, maka dapat dijumpai resolusi komplis DI nefrogenik.⁹

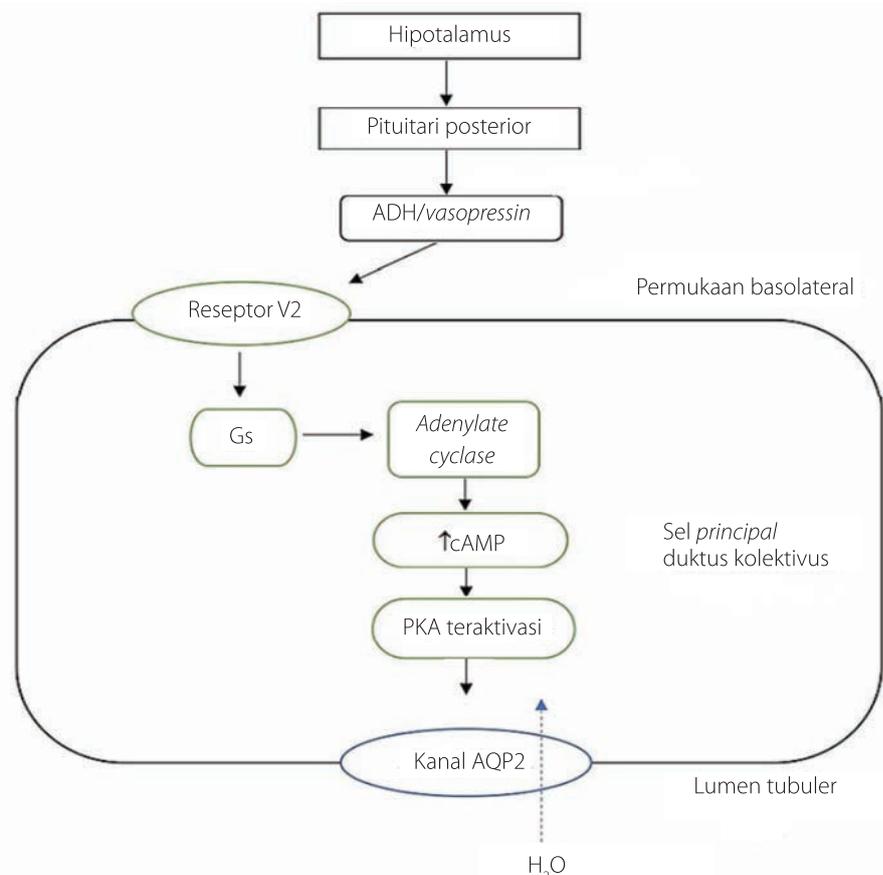
Lithium difiltrasi dan direabsorpsi oleh ginjal serupa natrium dan dapat memasuki sel *principal* duktus kolektivus. Akumulasi *lithium* yang sitotoksik di dalam sel menyebabkan penurunan ekspresi AQP2.^{10,11} *Foscarnet* dan *clozapine* juga dapat memicu DI nefrogenik, namun tergolong langka dan jauh lebih

jarang dibandingkan *lithium*.¹

Pada kasus langka, penyebab DI nefrogenik kongenital melibatkan gen AQP2. Pola turunan DI nefrogenik kongenital, yaitu terpaut-X (paling sering), autosomal resesif, atau autosomal dominan.¹ Pada penyakit sel sabit, tidak seperti DI sentral ataupun nefrogenik, dijumpai ketidakmampuan menghasilkan urin terkonsentrasi, namun kadar *vasopressin* tinggi di dalam urin dan sirkulasi. Masalah tersebut diperkirakan karena iskemia terjadi akibat kongesti sel darah merah pada vasa rekta, sehingga mengganggu absorpsi air dan senyawa serta kemampuan tubulus medullaris renal sebagai *countercurrent exchanger*. Jadi, ketidakmampuan konsentrasi urin pada penyakit sel sabit bukan karena masalah jumlah dan respons *vasopressin*, namun karena aliran darah terkongesti oleh sel sabit menyebabkan *vasopressin* tidak sampai dan bekerja dengan baik pada tubulus renal.¹²

Selain dua bentuk DI utama di atas, ada dua bentuk yang lebih jarang, yakni DI dipsogenik dan DI gestasional.

DI dipsogenik, juga dikenal sebagai polidipsia primer, diklasifikasikan sebagai ambang batas rasa haus osmotik terlampaui rendah, mengakibatkan peningkatan asupan cairan yang menekan sekresi ADH, terjadi ekskresi urin terdilusi dalam jumlah besar melampaui 40-50 mL/kgBB, berisiko hiponatremia. Pada pasien DI dipsogenik, keinginan minum air berkurang setelah minum air, namun segera muncul kembali akibat terganggunya regulasi orofaring yang bertanggung jawab secara fisiologis untuk menekan asupan air. Tidak seperti pada DI nefrogenik ataupun sentral, terjadi peningkatan air dalam tubuh yang mengakibatkan penurunan osmolaritas plasma, tetapi seperti DI nefrogenik dan sentral, terjadi penurunan sekresi ADH dan konsentrasi urin. Bentuk DI ini paling sering dijumpai pada pasien dengan gangguan



Gambar. Fungsi ADH pada sel duktus kolektivus.¹

Keterangan: ADH: antidiuretic hormone; V2: vasopressin 2; Gs: guanine nucleotide-binding proteins; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PKA: protein kinase A; AQP2: reseptor aquaporin-2.



psikotik atau perkembangan, juga pada pasien anoreksia nervosa. Kasus ini, selain pada pasien psikiatri, juga dijumpai pada orang-orang yang menjalani program hidup

sehat dan berpandangan bahwa minum beberapa liter cairan per hari itu sehat.¹³

Beberapa etiologi DI dipsogenik mencakup

kerusakan hipotalamus, trauma otak, penyakit vaskular atau infiltratif, deformasi hipokampus dan lesi regio otak tertentu, seperti regio amigdala. Genetik juga mungkin memiliki peran dalam terjadinya polidipsia primer, yaitu polimorfisme reseptor orexin 1 dikaitkan dengan DI.¹

Tabel 1. Etiologi diabetes insipidus.^{2,3,12,13}

DI Sentral – Defisiensi Sintesis atau Sekresi ADH		
Didapat	Pasca-operasi/ trauma	Operasi hipofisis atau operasi daerah sella/suprasella
		Trauma otak dengan mekanisme deselerasi
		Radioterapi
	Neoplastik	Kraniofaringeoma, meningioma, germinoma, pinealoma, glioma, makroadenoma hipofisis
		Limfoma, leukemia
		Metastasis otak
	Vaskular	Perdarahan serebral/hipotalamus
		Infark hipotalamus
		Aneurisma/ligasi arteri komunikans anterior
		Ensefalopati hipoksik
	Granulomatosa	Histiositosis, sarkoidosis, granulomatosis dengan poliangiitis
Infeksi	Meningitis, ensefalitis	
	Toksoplasmosis, HIV, COVID-19	
Inflamatorik/ autoimun	Infundibuloneurohipofisitis limfositik, neurohipofisitis IgG4, SLE	
Disfungsi osmoreseptor	DI adipsik	
Obat dan toksin	Etanol, racun ular, <i>phenytoin</i> , antagonis <i>opioid</i>	
Lainnya	Hidrosefalus, kista ventrikuler/suprasella, trauma, penyakit degeneratif, idiopatik	
Herediter	Struktural	Displasia septo-optik, agenesis korpus kalosum, <i>empty sella syndrome</i> , hipoplasia pituitari
	Mutasi gen	Mutasi gen AVP: DI sentral autosomal dominan, <i>Wolfram syndrome</i>
DI Nefrogenik – Penurunan Sensitivitas Ginjal terhadap Efek Antidiuretik dari Level ADH yang Fisiologis		
Didapat	Obat	<i>Lithium, demeclocycline, cisplatin, amphotericin, clozapine, cyclophosphamide, foscarnet, ifosfamide, rifampin</i>
	Gangguan elektrolit	Hipokalemia, hiperkalsemia, hipokalsiuria
	Hematologis	<i>Multiple myeloma</i> , amiloidosis, penyakit sel sabit
	Tubulopati	Amiloidosis, penyakit sel sabit, sindrom Sjogren
	Mekanikal	Penyakit ginjal polikistik, obstruksi uretra
Herediter	Mutasi gen	Mutasi gen AVPR2 (<i>arginine vasopressin receptor 2</i>) terpaut-X, mutasi gen AQP2 autosomal resesif atau dominan
Polidipsia Primer/DI Dipsogenik – Asupan Cairan Berlebihan Tanpa Kendali Osmotik		
		<ul style="list-style-type: none"> - Dipsogenik (ambang haus makin rendah: idiopatik atau lesi hipotalamus) - <i>Psychosis intermittent hyponatremia polydipsia (PIP syndrome)</i> - <i>Beer potomania</i> - Minum air secara kompulsif - Penggila kesehatan
DI Gestasional – Metabolisme Hormon ADH dalam Sirkulasi oleh Enzim Terlalu Berlebihan		
Peningkatan degradasi ADH		Peningkatan produksi <i>vasopressinase</i> oleh plasenta

Keterangan: DI: diabetes insipidus; ADH: *antidiuretic hormone*; HIV: *human immunodeficiency virus*; COVID-19: *coronavirus disease 2019*; IgG4: *immunoglobulin G4*; SLE: *systemic lupus erythematosus*; AVP: *arginine vasopressin*; AQP2: *aquaporin-2*.

DI gestasional terjadi karena peningkatan *vasopressinase* plasenta selama kehamilan. *Vasopressinase* merupakan enzim yang mengurai ADH, sehingga menghasilkan poliuria terdilusi. Trofoblas plasenta menghasilkan *vasopressinase*, jumlahnya sebanding dengan ukuran plasenta; dan pasien dengan kehamilan kembar dan multigravida paling banyak menghasilkan *vasopressinase*. *Vasopressinase* dapat dideteksi pada usia kehamilan 10 minggu, kadarnya meningkat sekitar 300 kali lipat selama kehamilan, mencapai puncaknya pada penghujung trimester kedua atau di awal trimester ketiga, saat DI gestasional paling sering terjadi. Wanita dengan DI asimtomatis dapat menjadi simptomatis jika hamil karena produksi ADH tidak mampu menggantikan ADH yang diurai. Pasien merasakan gejalanya pada trimester lebih awal dan gejala akan timbul dalam setiap kehamilannya. Selama kehamilan, hipofisis anterior membesar, dan akan menekan hipofisis posterior, sehingga menyebabkan berkurangnya pelepasan ADH seperti DI sentral. Tubulus renal juga menjadi resisten terhadap ADH, yang terlihat pada DI nefrogenik. Kadar progesteron dan *corticosteroid* pada wanita hamil juga meningkat dan akan menyebabkan penurunan kadar ADH. Selain itu, wanita hamil juga dapat mengalami *fatty liver* akut dan sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*), yang akan merusak hati, sehingga menyebabkan aktivitas *vasopressinase* meningkat karena tidak dapat diurai. DI gestasional dapat mengakibatkan komplikasi kehamilan, seperti meningkatkan risiko preeklampsia.¹

PATOGENESIS

Walaupun etiologi awal setiap jenis berbeda, semuanya akan menyebabkan ekskresi urin terdilusi dalam jumlah besar, rasa haus ekstrim, dan dehidrasi berat.

Fisiologi keseimbangan cairan manusia dicapai dengan 3 faktor yang saling berkaitan, yaitu rasa haus, sintesis dan sekresi ADH, serta



fungsi ginjal yang baik. Di berkaitan langsung dengan pelepasan ADH serta sensitivitas terhadap ADH dalam tubulus kontortus distal terminal dan duktus kolektivus.¹²

Jika mekanisme ADH terganggu, banyak perubahan terjadi di dalam tubuh; terjadi ketidakseimbangan elektrolit, hilangnya cairan, bersamaan dengan perubahan osmolalitas serum dan urin. Pada awal penyakit, hipernatremia dengan kadar serum natrium >145 mEq/L (rentang normal 135-145 mEq/L) mengarah ke DI sentral atau nefrogenik, sedangkan kadar natrium yang rendah mengarah ke polidipsia primer. Osmolalitas serum >295 mOsm/kgBB mengindikasikan DI, sedangkan osmolalitas serum normal atau rendah (<285 mOsm/kgBB) dapat mengindikasikan polidipsia primer.^{14,15} Selain itu, juga bisa dijumpai penurunan volume darah (hipovolemia), osmolalitas urin <200 mOsm/kgBB, penurunan kadar natrium urin, gravitasi spesifik urin 1.003 sampai 1.030, penurunan volume cairan ekstrasel, penurunan berat badan (3%-5%), dan hipertensi ringan yang berkembang menjadi hipotensi. Temuan lain dapat berupa linglung, iritabilitas, turgor kulit menurun, dan membran mukosa kering.¹

Ada 2 lingkaran umpan balik negatif utama yang dikaitkan dengan homeostasis cairan tubuh. Lingkaran umpan balik negatif osmoregulasi terjadi untuk merespons perubahan osmolalitas serum, dengan osmolalitas serum normal berada di rentang 285 mOsm/kgBB sampai 295 mOsm/kgBB. Jika osmolalitas lebih tinggi dari 295 mOsm/kgBB, artinya terjadi kehilangan cairan tubuh dan darah menjadi lebih terkonsentrasi. Tubuh akan merespons dengan sekresi ADH untuk retensi cairan serta mencetus rasa haus untuk menambah asupan cairan.¹⁶ Lingkaran umpan negatif baroregulasi terjadi untuk merespons perubahan volume darah dan tekanan darah. Hipotalamus merespons perubahan baroreseptor dengan menekan atau meningkatkan sintesis ADH. Perubahan kecil seperti 5%-10% penurunan volume darah atau 5% penurunan tekanan *mean arterial pressure* (MAP) dapat menstimulasi pelepasan ADH untuk meretensi cairan dan mengembalikan volume cairan tubuh. Secara umum, tubuh awalnya akan meregulasi sekresi ADH sebagai respons terhadap osmoregulasi. Pada keadaan depleksi cairan berat, stimulasi

baroreseptor terhadap ADH akan lebih diprioritaskan dibandingkan osmoregulasi.¹⁷

DIAGNOSIS

Evaluasi dan Diagnosis Diferensial

Evaluasi melibatkan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta perhitungan osmolalitas plasma dan volume urin total 24 jam untuk konfirmasi poliuria. Nilai awal osmolalitas urin dan elektrolit plasma juga penting diketahui. Gejala paling sering meliputi polidipsia, poliuria, dan nokturia.

Diagnosis diferensial meliputi hiperkalsemia, hipokalemia, anemia sel sabit, histiositosis, dan diabetes melitus tidak terkontrol.¹ Diagnosis poliuria hipotonik mencakup DI sentral atau nefrogenik, atau polidipsia primer.

Diagnosis penting karena tatalaksananya berbeda, dan jika salah dapat menyebabkan konsekuensi klinis yang buruk, seperti intoksikasi air jika tata laksana *desmopressin* diberikan pada polidipsia primer.²

Pemeriksaan

Tes *indirect water deprivation* memerlukan pasien dipuasakan total dari semua cairan, lalu ekskresi urin, osmolalitas urin, natrium serum, dan osmolalitas serum diperiksa secara berkala. Puasa dilanjutkan sampai maksimal 17 jam, atau sampai kadar natrium serum ≥ 150 mmol/L, atau berat badan turun 3%-5%.¹⁸ Setelah pemberian ADH sintetik eksogen, atau *desmopressin*, osmolalitas urin pasien diukur untuk dibandingkan dengan osmolalitas sebelum pemberian. Osmolalitas urin orang sehat seharusnya di atas 800 mOsm/kgBB tanpa peningkatan osmolalitas urin setelah pemberian *desmopressin*. Pada DI nefrogenik dan sentral, osmolalitas urin di bawah 300 mOsm/kgBB. Respons terhadap *desmopressin* membedakan DI nefrogenik dan sentral. Setelah *desmopressin*, osmolalitas urin akan meningkat $>50\%$ pada DI sentral dan $<50\%$ pada DI nefrogenik.

Tes *indirect water deprivation* terbatas karena untuk sindrom polidipsia-poliuria secara keseluruhan tingkat keakuratannya hanya 70%.¹⁹ Pada subgrup pasien polidipsia primer, hanya 41% pasien yang terdiagnosis dengan tes ini, namun pada subgrup pasien DI sentral, 96% pasien terdiagnosis dengan tes ini.¹⁹ Tes ini tidak rutin dilakukan pada pasien hamil karena perlu pengawasan

ketat; restriksi cairan berkepanjangan dapat menyebabkan dehidrasi fetus dan maternal, hipernatremia, dan meningkatkan risiko insufisiensi uteroplasenta. DI gestasional dikonfirmasi jika osmolalitas serum lebih dari 285 mOsm/kgBB dengan osmolalitas urin terus kurang dari 300 mOsm/L.¹

Zerbe dan Robertson mengusulkan **pengukuran hormon ADH langsung** untuk meningkatkan akurasi diagnosis DI sentral, nefrogenik, ataupun polidipsia primer.²⁰ Pengukuran ADH langsung pada keadaan puasa dan stimulasi osmotik dengan infus cairan garam hipertonik. ADH lalu diukur dan dibandingkan pada area normal. Jika kadar ADH di atas area normal, diagnosis DI nefrogenik dapat ditegakkan. Jika kadar ADH di bawah area normal, diagnosis DI sentral dapat ditegakkan. Polidipsia primer dapat didiagnosis jika kadar ADH normal. Namun, pengukuran ADH langsung hanya 38% akurat dengan *assay* komersial.²¹ Tes ini belum digunakan pada praktik sehari-hari.¹

Copeptin merupakan penanda diagnostik klinis terkini untuk DI karena korelasi yang kuat dengan ADH serum.²¹ Peningkatan osmolalitas sistemik atau penurunan volume darah arteri dan tekanan arteri akan memicu pelepasan baik *copeptin* maupun ADH.²⁰ *Copeptin* dan ADH berasal dari protein prekursor yang sama, yaitu *preprovasopressin*. *Copeptin* merupakan penanda diagnostik yang lebih baik dibandingkan ADH karena hasil *copeptin* bisa didapat kurang dari 2 jam dengan hanya memerlukan 50 μ L serum. Timper, *et al*, menunjukkan bahwa *copeptin* menjanjikan untuk diagnosis diferensial sindrom poliuria-polidipsia serta merupakan pengganti ADH yang memadai.¹⁴

Sebelum stimulasi osmotik, pasien dengan nilai *copeptin* $>21,4$ pmol/L didiagnosis DI nefrogenik. Jika nilai awal *copeptin* di bawah 21,4 pmol/L, stimulasi osmotik diperlukan untuk membedakan DI sentral dengan polidipsia primer. Setelah stimulasi osmotik (puasa cairan dan infus NaCl 3%), pasien polidipsia primer memiliki nilai *copeptin* $>4,9$ pmol/L, dan pasien DI sentral memiliki nilai *copeptin* $<4,9$ pmol/L. Keakuratan diagnostiknya adalah 96%.¹⁴

Suatu studi *follow-up* pada 156 pasien sindrom poliuria polidipsia menunjukkan keakuratan



nilai *copeptin* sebesar 97%.²² Peningkatan *copeptin* pada trimester ketiga dapat meningkatkan risiko komplikasi kehamilan, seperti preeklampsia.

MRI kelenjar hipofisis juga dapat digunakan untuk diagnosis DI sentral; biasanya akan menunjukkan penebalan batang infundibular dan tidak tampak bercak terang hipofisis posterior pada T1/T1 posterior *pituitary bright spot* (PPBS). Namun, PPBS dapat muncul pada DI sentral stadium awal.¹

TATA LAKSANA

Tata laksana bertujuan meningkatkan kualitas hidup. Penyembuhan sempurna DI tergantung etiologinya. Terapi lini pertama dapat membantu mempertahankan keseimbangan cairan. Pasien harus selalu memastikan tersedianya suplai air yang memadai untuk mencegah dehidrasi akibat poliuriannya.

Tata laksana paradoks DI sentral dan nefrogenik adalah penggunaan diuretik *thiazide* yang menghambat kotransporter NaCl di tubulus kontortus distal ginjal.²³ Bagian nefron ini tidak dapat ditembus air dan dianggap sebagai segmen yang mengeluarkan air untuk mendilusi urin, sehingga efek retensi cairan dari diuretik *thiazide* bukan karena efek langsung *thiazide* pada tubulus kontortus ginjal. Hipotesis yang paling sering diterima adalah efek antidiuretik tersebut akibat peningkatan ekskresi natrium. Hilangnya natrium lewat ekskresi ginjal akan menyebabkan penurunan volume ekstraseluler, sehingga laju filtrasi glomerulus berkurang, dan hal itu akan memicu reabsorpsi air dan natrium pada tubulus proksimal.¹

Tata laksana pilihan DI sentral adalah *desmopressin*. *Desmopressin* merupakan analog sintetik hormon endogen ADH dengan efek antidiuretik 2.000–3.000 kali lebih rendah. *Desmopressin* dapat diberikan secara oral, intranasal, ataupun parenteral (**Tabel 2**). Rute paling efektif adalah intranasal atau oral, konsentrasi plasma dicapai dalam 40–55 menit. Secara umum, jumlah urin akan berkurang dalam 1 sampai 2 jam setelah pemberian, durasi kerjanya antara 6 sampai 18 jam. Efek samping langka *desmopressin* intranasal meliputi iritasi mata, nyeri kepala, pusing, rinitis ataupun epistaksis, batuk, wajah memerah, mual, muntah, nyeri perut, nyeri dada, palpitasi, dan takikardia.^{1,24}

Tabel 2. Dosis *desmopressin*.²⁵

Sediaan	Dosis
Tablet oral	Awal: 3 x 100 mcg, disesuaikan tergantung respons terapi. Rumatan: 3 x 100–200 mcg sampai 100–1.200 mcg sehari.
Tablet leleh sublingual	Awal: 3 x 60 mcg. Rumatan: 3 x 60–120 mcg sampai 720 mcg sehari.
Semprotan intranasal	1–2 x 10–20 mcg
Injeksi	1 x 1–4 mcg IV, IM, atau SC

Keterangan: IV: intravena; IM: intramuskular; SC: *subcutan*.

Sebagian besar kasus DI nefrogenik didapat terjadi pada pengguna *lithium* untuk gangguan bipolar. Terapi *lithium* berkepanjangan dapat menyebabkan diabetes insipidus nefrogenik ireversibel meski terapi *lithium* dihentikan.¹ *Desmopressin* tidak efektif karena gangguan utama penyakit ini terletak pada tidak sensitifnya nefron terhadap ADH, bukan defisiensi ADH.²⁶ Jadi, tata laksana utama DI nefrogenik adalah menggantikan urin yang keluar dengan asupan cairan yang memadai. Selain itu, target terapinya adalah mengurangi gejala poliuria dan polidipsia. Makanan rendah natrium dapat mengurangi ekskresi natrium pada ginjal, agar meminimalisir ekskresi dan memicu retensi natrium dan cairan. Terapi *thiazide*, terkadang dikombinasikan dengan *inhibitor* siklooksigenase (*indomethacin*) juga dapat membantu mengurangi keparahan poliuria. *Hydrochlorothiazide* dan *amiloride* juga dapat dipertimbangkan dengan efektivitas serupa. Terapi lain seperti *statin* dan *inhibitor* fosfodiesterase terlihat menjanjikan pada studi hewan.⁵ Seperti pada uji tikus, *fluvastatin* mampu meningkatkan ekspresi AQP2 dan reabsorpsi air di ginjal dengan jalur tanpa ADH.²⁷ Namun, efektivitas terapi-terapi tersebut pada manusia masih perlu studi lanjutan.^{1,5}

Tata laksana ideal DI dipsogenik adalah terapi tingkah laku untuk mengurangi asupan air yang disengaja, namun sulit karena pasien mengalami rasa haus berlebihan. Pasien dapat dididikasi mengenai penyakitnya, menghadiri terapi kelompok dan terapi relaksasi. Makanan seimbang, menghindari obat yang menyebabkan mulut kering, dan memeriksa berat badan untuk memantau retensi cairan juga dapat membantu tata laksana.²⁸

DI dipsogenik dapat menyebabkan hiponatremia, yang ditatalaksana dengan restriksi cairan, pada hiponatremia berat dapat ditatalaksana dengan cairan NaCl 3%. Obat

antipsikotik dapat dipakai untuk memperbaiki tingkah laku polidipsia dan mencegah hiponatremia akibat peningkatan total cairan tubuh. Obat tersebut mencakup *lithium*, *olanzapine*, *clozapine*, *risperidone*, *phenytoin*, *bupropion*, dan *propranolol*.¹

Pada DI gestasional, *desmopressin* merupakan terapi pilihan karena resisten terhadap *vasopressinase* plasental. Resistensi ini dihasilkan dari perubahan arginin di posisi ke delapan. Selain itu, *desmopressin* lebih selektif terhadap aktivator AVPR2, sehingga aktivitas oksitosiknya lebih sedikit, yang akan mengurangi stimulasi penyebab kontraksi uterus. Pemberian intranasal direkomendasikan. *Desmopressin* dikategorikan ke dalam FDA kelas B dalam kehamilan, memiliki efek samping minimal pada ibu dan fetus. Seiring perjalanan kehamilan, dosis lebih tinggi mungkin dibutuhkan karena peningkatan kadar *vasopressinase* plasenta. Setelah kehamilan, *desmopressin* dosis rendah masih dapat diberikan atau dihentikan sepenuhnya. *Desmopressin* tidak memengaruhi laktasi karena tidak masuk di air susu ibu.²⁹ *Desmopressin* aman dan efektif, tanpa efek neonatal.³⁰ Jika DI menimbulkan hipernatremia, gangguan elektrolit tersebut perlu dipantau ketat dengan resusitasi cairan yang terkontrol dengan laju koreksi 1 mmol/L/jam. Oligohidramnion pernah dilaporkan sebagai salah satu komplikasi langka.¹ Pada **Tabel 3** tertera obat-obatan alternatif *desmopressin*.

PROGNOSIS DAN PENCEGAHAN

Kualitas hidup dan tata laksana DI dapat bervariasi tergantung penyebabnya. Belum ada rejimen terapi khusus yang mampu meredakan seluruh gejala pada semua pasien DI. Pada kasus DI sentral akibat trauma otak berat, trauma otak itu sendiri dapat mengakibatkan berbagai komplikasi



lain untuk pasien dan keluarganya. Jika penyebab DI adalah keganasan, prognosisnya tergantung jenis dan derajat keganasannya. DI nefrogenik dapat disembuhkan sepenuhnya jika kerusakan nefron belum luas; pada pasien yang mendapat terapi *lithium*, jika obat tersebut dihentikan di awal awitan penyakit, kerusakan nefron bisa jauh lebih ringan dan lebih mudah diatasi. DI dipsogenik juga bisa disembuhkan sepenuhnya jika kerusakan hipotalamus atau hipofisis tidak luas; juga dapat disembuhkan jika penyakit mental yang mendasari dapat diobati dengan baik.^{1,20}

DI gestasional hanya terjadi selama kehamilan jika plasenta menghasilkan *vasopressinase* yang mengurai hormon ADH. Sebagian besar tidak perlu pengobatan setelah persalinan; namun lebih berisiko mengalami DI gestasional lagi pada kehamilan selanjutnya dan lebih berisiko mengalami diabetes melitus tipe 2.³²

Tidak ada pola, jenis kelamin, ataupun suku yang lebih rentan terhadap DI. DI bisa muncul setelah trauma otak, infeksi, pembedahan, kanker, dan perdarahan hipotalamus/pituitari posterior. Obat lain yang menyebabkan DI nefrogenik selain *lithium*, meliputi *amphotericin B* dan *demeclocycline*, tapi sangat jarang.⁵ DI dipsogenik selain oleh kerusakan hipotalamus, juga dapat terjadi akibat penyakit mental seperti skizofrenia.²⁸ DI gestasional lebih berisiko pada wanita hamil dengan anak laki-laki. Namun, faktor kontribusi utama DI gestasional adalah faktor genetik dicampur dengan faktor gaya hidup sedenter.¹

SIMPULAN

Diabetes insipidus merupakan salah satu

Tabel 3. Obat alternatif *desmopresin*.³¹

Obat	Mekanisme K	Potensi pada Diabetes Insipidus
Diuretik <i>thiazide</i>	Menginhibisi ko-transpor natrium-klorida pada tubulus distal untuk meningkatkan natrium urin dan osmolalitas urin; akan menurunkan volume intravaskular, meningkatkan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron dan menurunkan filtrasi glomerulus. Akibatnya, reabsorpsi natrium dan air di tubulus proksimal akan meningkat, sehingga akan menurunkan jumlah urin.	Dipakai pada DI nefrogenik, dapat mengurangi jumlah urin sampai hampir 70% jika dipakai bersamaan dengan diet <i>low-solute</i> (rendah garam dan rendah protein). Juga dapat dipakai pada DI sentral, <i>hydrochlorothiazide</i> (1-2 mg/kg/hari) atau <i>chlorothiazide</i> (5-10 mg/kg/hari). Awasi risiko hipovolemia dan hipokalemia.
<i>Carbamazepine</i>	Meningkatkan sekresi endogen ADH. Bekerja langsung pada duktus kolektivus ginjal, meningkatkan ekspresi kanal <i>aquaporin-2</i> .	Dapat dipakai dengan dosis 200–800 mg/hari untuk DI sentral dan nefrogenik.
<i>Indapamide</i>	Mekanisme serupa dengan <i>thiazide</i> .	2-5 mg/hari pada DI sentral ringan.
<i>Amiloride</i>	Menginhibisi kanal natrium epitel. Menurunkan transpor <i>lithium</i> dan menghalangi efek <i>lithium</i> pada ekspresi kanal <i>aquaporin-2</i> .	Berguna untuk DI nefrogenik yang dicetuskan <i>lithium</i> . Digabung dengan <i>thiazide</i> , akan menurunkan risiko hipokalemia dan alkalosis metabolik.
<i>Indomethacin</i>	Menginhibisi sintesis prostaglandin.	Dipakai pada DI nefrogenik, terutama jika tidak respons dengan <i>desmopresin</i> , <i>thiazide</i> , dan <i>amiloride</i> . Dosis tinggi dapat menimbulkan efek samping perdarahan gastrointestinal, nefrotoksitas.
<i>Chlorpropamide</i>	<i>Sulfonylurea</i> generasi pertama. Meningkatkan sekresi ADH dan juga meningkatkan potensi dari ADH.	Dosis 125-1.000 mg/hari pernah dipakai untuk DI sentral. Risiko hipoglikemia tinggi, sekarang obat ini tidak dipakai.
<i>Clofibrate</i>	Menstimulasi sekresi ADH.	Dosis 500 mg/6 jam. Dapat menimbulkan miopati.

Keterangan: DI: diabetes insipidus; ADH: *antidiuretic hormone*.

diagnosis pasien dengan urin melebihi kualitas hidup pasien. normal. Diagnosis dini dan tata laksana awal akan sangat membantu prognosis dan

DAFTAR PUSTAKA

- Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes insipidus: Pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus* 2021;13(2):e13523. DOI: 10.7759/cureus.13523.
- Christ-Crain M. Diabetes insipidus: New concepts for diagnosis. *Neuroendocrinology* 2020;110(9–10):859–67. DOI: 10.1159/000505548.
- Weiner A, Vuguin P. Diabetes insipidus. *Pediatrics in Review* 2020;41(2):96–9. DOI:10.1542/pir.2018-0337.
- Hickey J, editor. Fluid and metabolic disorders in neuroscience patients. The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2009. p. 195-205.
- Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: Essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocrine Rev.* 2013;34:278-301. DOI: 10.1210/er.2012-1044.
- Robertson GL. Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. *Endocrinology* 2001;30:671-94. DOI: 10.1016/S0889-8529(05)70207-3.
- Adams NC, Farrell TP, O'Shea A. Neuroimaging of central diabetes insipidus—When, how and findings. *Neuroradiology* 2018;60:995-1012. DOI: 10.1007/s00234-018-2072-7.
- Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. *Endocrinol Metabol Clin N Am.* 2017;46:305-34. DOI: 10.1016/j.



ecl.2017.01.002.

9. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4):626-37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.008.
10. Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144:186-94. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00007.
11. Iorgi ND, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus—Diagnosis and management. *Hormone Res Paediatr.* 2012;77:69-84. DOI: 10.1159/000336333.
12. Wang H, Morris RG, Knepper MA, Zhou X. Sickle cell disease up-regulates vasopressin, aquaporin 2, urea transporter A1, Na-K-Cl cotransporter 2, and epithelial na channels in the mouse kidney medulla despite compromising urinary concentration ability. *Physiol Rep.* 2019;7(8):e14066.. DOI:10.14814/phy2.14066.
13. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *La Presse Médicale* 2021;50(4):104093. DOI: :10.1016/j.lpm.2021.104093.
14. Timper K, Fenske W, Kuhn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2268-74. DOI: 10.1210/jc.2014-4507.
15. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:168-76. DOI: 10.1038/nrendo.2015.224.
16. Koshy RM, Jamil RT. Physiology, Osmoreceptors. *StatPearls [Internet].* 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557510/>.
17. John CA, Day MW. Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury. *Crit Care Nurs.* 2012;32:e1-e7. DOI: 10.4037/ccn2012904.
18. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2020;49:517-31. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.012.
19. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—Revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrin Metabol.* 2011;96(5): 1506–15. DOI: 10.1210/jc.2010-2345.
20. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med.* 1981;305:1539-46. DOI: 10.1056/NEJM198112243052601.
21. Christ-Crain M. Diabetes insipidus: New concepts for diagnosis. *Neuroendocrinol.* 2020;110:859-67. DOI: 10.1159/000505548.
22. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379:428-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1803760.
23. Kim GH. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl Co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2836-43. DOI: 10.1097/01.ASN.0000143476.93376.04.
24. Bichet D, Sterns RH, Emmett M, Wolfsdorf JI. Treatment of central diabetes insipidus . Forman JP, Hoppin A, editors. UpToDate, Waltham, MA.; 2019
25. MIMS Indonesia. Desmopressin [Internet]. [cited 2024 Feb 15]. <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/desmopressin?mtype=generic>.
26. Bichet D, Sterns RH, Mattoo TK. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus . UpToDate; 2019.
27. Procino G, Barbieri C, Carosino M, Tamma G, Milano S, De Benedictis L, et al. Fluvastatin modulates renal water reabsorption in vivo through increased AQP2 availability at the apical plasma membrane of collecting duct cells. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2011 Nov;462:753-66. DOI: 10.1007/s00424-011-1007-5.
28. Sailer CO, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: Characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2017 Nov 1:147:w14514. DOI: 10.4414/smw.2017.14514.
29. Ananthkrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34:101384. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101384.
30. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: An analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998 Jul;53(7):450-5. DOI: 10.1097/00006254-199807000-00025.
31. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes insipidus: A pragmatic approach to management. *Cureus* 2021 Jan 5;13(1):e12498. DOI: 10.7759/cureus.12498.
32. Noctor E. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diab.* 2015;6:234-44. DOI: 10.4239/wjcd.v6.i2.234.