

ORIGINAL ARTICLE

DIABETES INSIPIDUS DENGAN HIPOKALEMIA REFRAKTER

Achmad Rifa'i^{1*}, Ade Rahmawati²

^{1,2} Universitas Brawijaya

Corresponding author:

Achmad Rifa'i

Universitas Brawijaya

Email: achmad_rifai.fk@ub.ac.id

Article Info:

Dikirim: 07 Agustus 2022

Ditinjau: 15 Agustus 2022

Diterima: 12 Oktober 2022

Abstract

Diabetes insipidus is a polyuria polydipsia syndrome with hyperexcretion of hypotonic urine. It is still rare in the world. Generally, diagnosed by dehydration and vasopressin test. It was reported that woman experienced with recurrent hypokalemia, the cause is unknown. After examination of collected urine and urine and plasma osmolarity, it was found that diabetes insipidus was present. A test was performed using intranasal desmopressin and it was proven that patient had nephrogenic diabetes insipidus. Woman, 44-years old with refractory hypokalemia and polyuria, suspected of having diabetes insipidus. The patient underwent a desmopressin test using 20mcg of intranasal desmopressin and there was no change in urine osmolarity. The patient was diagnosed with nephrogenic diabetes insipidus and received supportive treatment using NSAIDs.

Keywords : diabetes insipidus; refractory hypokalemia.

Abstrak

Penyakit Diabetes Insipidus merupakan sindroma polyuria polidipsi dengan hiperekskresi urin yang hipotonis. Kejadiannya masih sangat jarang di dunia. Penentuan diagnosis umumnya dengan tes dehidrasi dan tes vasopressin. Dilaporkan seorang wanita dengan hipokalemia berulang, belum diketahui sebabnya. Setelah pemeriksaan urin tampung dan osmolaritas urin serta plasma diketahui adanya diabetes insipidus. Dilakukan tes menggunakan desmopressin intranasal dan terbukti bahwa pasien menderita diabetes insipidus nefrogenik. Wanita 44 tahun dengan hipokalemia refrakter dan polyuria, dicurigai diabetes insipidus. Pasien menjalani tes desmopressin menggunakan 20 mcg desmopressin intranasal dan tidak didapatkan perubahan dari osmolarita urin. Pasien didiagnosa diabetes insipidus nefrogenik dan mendapatkan pengobatan suportif menggunakan NSAID.

Kata kunci: *diabetes insipidus; hypokalemia refrakter.*

PENDAHULUAN

Diabetes insipidus (DI) merupakan gangguan yang ditandai dengan ekskresi berlebihan dari urin yang hipotonis (polyuria >50 ml/kg berat badan; dan polydipsia > 3 l/hari) (Christ-Crain *et al.*, 2019). Prevalensi DI terjadi pada 1 dari 25.000 orang, kebanyakan diantaranya adalah orang dewasa, namun dapat terjadi pada usia berapapun (Graczyk *et al.*, 2011; Kalra *et al.*, 2016). Diabetes insipidus sendiri berdasarkan patofisiologinya dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu sentral, nefrogenik, gestasional, dan *primary polydipsia* (Christ-Crain *et al.*, 2019). Manifestasi awal dari diabetes insipidus berupa sering berkemih, berkemih saat malam hari dan sering minum, produksi urin melebihi 3L/hari. *Nephrogenic Diabetes Insipidus* (NDI) terjadi karena adanya kegagalan ginjal dalam mengonsentrasikan urin. Bentuk NDI sekunder lebih sering ditemukan pada individu dewasa (Bockenhauer & Bichet, 2015). Karena penegakan diagnosis jenis Diabetes Insipidus cukup sulit maka dilakukan terapi *trial* terhadap Diabetes Insipidus pada kasus yang sangat jarang ini.

Ilustrasi Kasus

Wanita 44 tahun datang dengan keluhan lemas terutama ekstremitas bawah, dikeluhkan bertahap. Pasien sering berkemih, bahkan di malam hari. 6 tahun lalu terdiagnosa dengan kalium rendah, rutin berobat namun hasil kalium tidak pernah mencapai normal, berkisar antara 2-2,5 meq/L. Pasien juga mempunyai hipertensi dan rutin mengonsumsi Candesartan. Pasien mempunyai kadar kalium 1,43 meq/L dan produksi urin mencapai 8 L sehari, berat jenis urin < 1,005, osmolaritas plasma 260 mOsm/kg dan hyponatremia 130mg/dL.

METODE

Penelitian ini merupakan laporan kasus (*case report*). Pasien menjalani *desmopressin test*. *Water deprivation test* atau Desmopressin test atau DDAVP test dapat membantu untuk membedakan antara *cranial diabetes insipidus* dan *nephrogenic diabetes insipidus* (Rose & Post, 2001). Berikut adalah tata cara pelaksanaannya sesuai pedoman NHS:

Catatan:

- Makan seperti porsi biasanya, tanpa minuman beralkohol atau berkafein
- Jam 7 pagi sarapan namun tanpa air, teh, maupun kopi atau merokok.
- Prosedur harus dihentikan bila berat badan pasien turun > 3 % atau osmolaritas serum naik > 300 mOsm/kg

Prosedur:

Jam 8 pagi

- Kosongkan kandung kemih, catat volume urin dan kirim untuk diperiksa osmolaritas urin.
- Cek osmolaritas serum
- Ukur BB pasien

Lalu 8 jam berikutnya ukur: osmolaritas urin dan serum serta berat badan pasien.

Jam 16.00 dimulai tes desmopressin:

- Menggunakan desmopressin (DDAVP) 20 mcg intranasally atau 2 mcg intramuskuler
- Dapat makan dan minum seperti biasa
- Cek volume urin dan osmolaritas pada jam 20.30

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan test desmopressin didapatkan sebagai berikut :

Interpretasi:

Osmolaritas > 600 mOsm/kg eksklusif diabetes insipidus. Osmolaritas < 400 mOsm/kg dan serum osmolaritas meningkat mengindikasikan ketidakmampuan dalam mengonsentrasikan urin dan pada keadaan tidak adanya penyakit tubulus renal mengindikasikan diabetes insipidus. Hasil test tersebut adalah osmolaritas urin 302 mOsm/kg, setelah deprivasi air 303 mOsm/kg, dan setelah pemberian desmopressin 0-2 mcg intranasal menjadi 197 mOsm/kg. Dengan tidak adanya peningkatan konsentrasi urin maka pasien ini menderita nefrogenik Diabetes Insipidus. Pada pasien ini diberikan terapi Ibuprofen dengan harapan memberikan efek antidiuretik. Produksi urin pasien berkurang menjadi 2200cc/hari.

Pada pasien ini telah dilakukan *desmopressin test* untuk mendiagnosa nefrogenik Diabetes Insipidus. Didapatkan hasil osmolaritas urin tidak berubah setelah deprivasi air dan penambahan dari AVP. Hal ini menunjukkan bahwa ginjal gagal dalam mengkonsentrasikan urin. Untuk mendiagnosa nefrogenik Diabetes Insipidus dapat dilakukan dua hal, yaitu tes deprivasi air dan pengukuran copeptin (Bichet, 2020). Kami melakukan tes deprivasi air dan hasilnya menunjukkan sesuai dengan karakteristik dari nefrogenik diabetes insipidus dimana tidak berespon dengan pemberian desmopressin. Desmopressin adalah bentuk sintesis dari vasopressin. Rasa haus dan pelepasan *arginine-vasopressin* (AVP) diregulasi oleh homeostatik klasik, sebuah *negative feedback* dari intrasensori osmolaritas plasma, dan ekstrasensori sinyal antisipatori. Sinyal antisipatori untuk rasa haus dan pelepasan vasopressin merupakan homeostatic neuron dan

curcumventrikel yang sama yang bertugas memonitor komposisi darah (Bichet, 2019).

Tes copeptin tidak kami lakukan karena tidak tersedia di fasilitas kesehatan kami. Diketahui bahwa mutasi dari gen AVPR2 yang disinyalir menjadi penyebab adanya sindrom nefrogenik ini juga mempengaruhi V2R (*V2 vasopressin receptor*). V2R diekspresikan pada pada membrane plasma oleh sel prinsip pada ginjal, dan mengatur homeostasis air dan meregulasi AVP melalui produksi *G_s-dependent cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang diatur oleh aktivasi *adenylyl cyclase*. *Binding* dari AVP pada V2R akan menyebabkan translokasi aquaporin-1 pada membrane apical plasma, hal tersebut dimediasi oleh cAMP. Regulasi aquaporin-2 merupakan hal krusial dalam meningkatkan osmolalitas urin dan menurunkan output urin pada manusia. Sehingga bila terjadi kerusakan atau mutasi pada reseptor *G-protein coupled* (GPCR) yang, akan menyebabkan disfungsi dan penyakit, salah satunya pada kasus V2R, dapat menyebabkan nefrogenik diabetes insipidus (Erdelyi *et al.*, 2015). Aquaporin terletak pada sisi luminal dari sel principal dari ductus kolektivus, aquaporin merupakan channel air yang berfungsi untuk konsentrasu urin terakhir sebagai respon dari AVP (Peces *et al.*, 2015)

Pasien dengan nefrogenik diabetes insipidus mempunyai resistensi terhadap hormon antidiuretik, baik parsial maupun total. Penanganannya tidak berespon terhadap pemberian desmopressin. Untuk penanganan pasien dalam kasus ini dengan nefrogenik diabetes insipidus dapat diberikan modifikasi dari pola makan pasien. Diberikan diet rendah garam < 2,3 gram sehari dan rendah protein ≤ 1.0 g/kg. hal tersebut bertujuan untuk menurunkan keluaran urin pada pasien (Rose & Post, 2001; Kavanagh *et al.*, 2019)

Komplikasi dari nefrogenik diabetes insipidus dapat dicegah dengan konsumsi air yang cukup (Bichet, 2020). Pemberian diuretic (thiazide 3 mg/kg/hari, disertai dengan amiloride 0,3 mg/kg/hari atau OAINS contohnya Indometachin juga dapat menurunkan output urin, namun penggunaannya harus mempertimbangkan efek samping pada pasien (ketidakseimbangan elektrolit pada penggunaan thiazide dan efek samping pencernaan dalam penggunaan indomethacin). Kehilangan natrium akan memicu menurunnya volume plasma sehingga meningkatkan reabsorpsi proksimal pada filtrasi glomerular, sehingga air yang dikeluarkan pada ductus kolektivus menjadi lebih sedikit. Pada nefrogenik diabetes insipidus, rendahnya osmolalitas urin berkaitan dengan hilangnya fungsi AVPR2 (Bichet *et al.*, 2019).

Pasien juga diberikan OAINS untuk mengantagonis ADH sehingga memicu ginjal untuk mengonsentrasikan urin. Penggunaan OAINS dapat mengurangi 25-50 persen reduksi dari keluaran urin (Bichet *et al.*, 2019). Tidak semua OAINS memberikan efek yang sama, sebagai contoh, indometachin memiliki efek yang lebih besar dibandingkan dengan ibuprofen. Penggunaan ADH eksogen sendiri dapat diberikan pada Nefrogenik diabetes insipidus parsial, namun tidak akan banyak membantu pada kasus nefrogenik diabetes insipidus total. Pemberian desmopressin dikatakan dapat meningkatkan osmolalitas urin sebesar 40-45 persen, sehingga diharapkan terjadi penurunan volume urin yang sama. Dikatakan pemberian desmopressin bersamaan dengan OAINS memiliki keuntungan dibandingkan hanya memberikan desmopressin saja (Bichet *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Telah dilaporkan pasien wanita, 44 tahun, dengan diagnosis nefrogenik Diabetes Insipidus melalui terapi *trial desmopressin test* pada kondisi perangkat diagnosis yang tidak memadai.

DAFTAR RUJUKAN

- Bichet, Daniel G. (2019) Regulation of Thirst and Vasopressin Release. *Annu. Rev. Physiol.* 81:359–73
- Bichet, Daniel G., Sterns, Richard, H., Mattoo, Tej K. 2019 Treatment of nephrogenic diabetes insipidus. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus#references>
- Bichet, D.G. (2020) Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *European Journal of Endocrinology* **183**, R29–R40
- Bockenhauer, D. & Bichet, D. G. (2015) *Nat. Rev. Nephrol.* 11, 576–588
[doi:10.1038/nrneph.2015.89](https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89)
- Christ-Grain, M., Bichet, DG, Fenske, WK, Goldman, MB, Rittig, S, Verbalis, JG., Verkman, AS. (2019) Diabetes Insipidus. *Nature Reviews/Disease Primer*, 5:54 <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>
- Erdelyi, Laszlo S., Mann, W. Alexander., Morris-Rosendahl, Deborah J., Varnai, Peter (2015) Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Volume 88, issue 5, P1070-1078, November 1, 2015.*
- Graczyk, M., Kaminska, A., Kaminski, M., Junik, R., Krajnik M. (2011) Diabetes insipidus in the diagnosis of polyuria. *Advances in Palliative Medicine* vol. 10, no. 3–4 www.advpm.eu
- Kalra, Sanjay, Zargar, Abdul H., Jain, Sunil M., Sethi, Bipin, Chowdhury, Subhankar, Singh, Awadesh K., Thomas, Nihal, Unnikrishnan A.G., Thakkar, Piya B., Malve, Harshad. (2016) Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 20(1): 9–21. doi: [10.4103/2230-8210.172273](https://doi.org/10.4103/2230-8210.172273)

- Kavanagh, C. (2019) Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Pediatr Clin North Am*; 66(1):227-234. DOI: [10.1016/j.pcl.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.006)
- Peces R, Mena R, Peces C, Santos Simarro F, Fernandez L, Afonso S, Lapunzina P, Selgas R & Nevado J. (2019) Severe congenital nephrogenic diabetes insipidus in a compound heterozygote with a new large deletion of the AQP2 gene. A case report. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 7 e00568. <https://doi.org/10.1002/mgg3.568>
- Rose BD, Post TW. (2001) *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, New York: McGraw-Hill. p.754,782.

Cite this article as: Ahmad Rifa'i, Ade Rahmawati (2022). Diabetes Insipidus Dengan Hipokalemia Refrakter. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada*. 11(2), 105-109.