



TATALAKSANA POLIURIA PADA ANAK DALAM PRAKTEK SEHARI-HARI



Editor :
Nur Rochmah
Muhammad Faizi
Sally R. Lestari

**TATALAKSANA POLIURIA PADA ANAK
DALAM PRAKTEK SEHARI-HARI**

Editor : Nur Rochmah
Muhammad Faizi
Sally R. Lestari

Cetakan Pertama : 2019

Diterbitkan oleh:
Unit Kerja Endokrinologi Anak dan Remaja
Bekerja sama dengan IDAI Cabang Jawa Timur

KATA PENGANTAR

Dewasa ini, prevalensi poliuria pada anak meningkat sangat pesat. Poliuria anak dikonsulkan sebagai kasus elektif di poli rawat jalan maupun sebagai kasus emergensi di Unit Gawat Darurat. Poliuria dapat terjadi pada kasus medik anak, psikiatri dan juga bedah. Pengenalan dini adanya poliuria anak dan tatalaksana multidisplin pada gejala awal akan memberi peluang *outcome* yang optimal. Dalam rangka meningkatkan kualitas layanan kesehatan, maka dipandang perlu dilakukan suatu “*continuing education*” untuk dokter umum, dokter spesialis dan paramedis.

Poliuria merupakan salah satu gejala klasik dari diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes insipidus, dan sebagainya. Pemeriksaan riwayat sakit, pemeriksaan fisik yang cermat, didukung pemeriksaan laboratorium akan membantu menegakkan diagnosis. Sehingga komplikasi seperti diabetes ketoasidosis, hipoglikemia pada DMT1 dapat ditekan. Literatur menyebutkan, 41% pasien meninggal di rumah atau *nearly death* saat dikonsulkan ke rumah sakit. Hipoglikemia juga diidentifikasi sebagai penyebab kematian pada 5-10% pasien. Berangkat dari hal tersebut, maka perlu dilakukan suatu update manajemen poliuria pada anak.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua kontributor atas upayanya memberikan sumbangsih yang positif untuk tenaga kesehatan dan anak Indonesia. Kami berharap buku ini dapat dipergunakan oleh semua pihak baik petugas kesehatan, pemegang kebijakan dan pasien poliuria, sehingga kewaspadaan dan pengelolaan pasien dengan poliuria dapat lebih baik di masa pendatang.

Surabaya, 1 Maret 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	vi
1. Pendekatan Poliuria pada Anak	1
<i>dr. Muhammad Faizi, Sp.A(K)</i>	
2. Poliuria pada Kasus <i>Primary Psychogenic</i>	15
<i>dr. Nining Febriyana, Sp.KJ(K)</i>	
3. Poliuria pada Kasus Tumor Otak Anak	27
<i>dr. Rahadian Indarto S, Sp.BS(K)</i>	
4. Poliuria pada Diabetes Melitus Tipe 1 Anak	41
<i>dr. Nur Rochmah, Sp.A(K)</i>	
5. Ketoasidosis Diabetik	65
<i>dr. Muhammad Faizi, Sp.A(K)</i>	
6. Poliuria pada Diabetes Insipidus	91
<i>dr. Nur Rochmah, Sp.A(K)</i>	

PENDEKATAN POLIURIA PADA ANAK

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Mega Malynda

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

DEFINISI

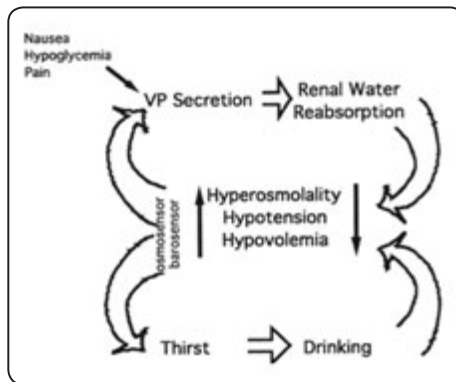
Poliuria secara umum didefinisikan sebagai keadaan produksi urine melebihi 3 liter/hari pada dewasa dan lebih dari 4cc/kg/jam pada anak. Poliuria harus dibedakan dari keluhan yang sering terjadi yaitu ngompol, yang mana keadaan tersebut tidak berkaitan dengan peningkatan jumlah produksi urine.

PATOGENESIS

Keseimbangan tonisitas cairan ekstrasel berada pada rentang yang sempit untuk mempertahankan fungsi sel yang normal. Osmolalitas ekstrasel dan intrasel mempengaruhi bentuk sel. Kadar konsentrasi ion ekstrasel sangat penting untuk keseimbangan kanal ion, potensial aksi dan komunikasi intraseluler. Tonisitas ekstrasel cairan sebagian besar diatur oleh keseimbangan *intake* cairan dan ekskresi sedangkan volume

ekstrasel diatur oleh kadar NaCl *intake* dan ekskresi. Pada anak dan dewasa, tonisitas darah normal diatur melalui mekanisme rasa haus, vasopressin, dan sistem renal. Disfungsi pada sistem ini dapat menyebabkan gangguan regulasi osmolalitas darah. Tata laksana yang tidak optimal dapat menyebabkan disfungsi yang mengancam nyawa.¹

Posterior pituitary atau neurohipofisis mensekresi hormon vasopressin dan oksitosin. Vasopressin mengontrol keseimbangan cairan dan oksitosin meregulasi kontraksi otot polos pada proses laktasi. Gangguan pada sekresi dan aksi vasopressin dapat menyebabkan gangguan pada metabolisme air.



Gambar 1.1. Regulasi sekresi vasopressin dan osmolalitas serum. Dikutip dari Muglia (2014).¹

Gambar 1.1 di atas mengilustrasikan regulasi sekresi vasopressin dan osmolalitas serum. Hiperosmolalitas, hipovolemia, dan hipotensi dapat merangsang osmosensor,

barosensor, dan volume sensor. Hal ini dapat menstimulasi sekresi vasopressin, dan rasa haus. Vasopressin bekerja di ginjal, menyebabkan peningkatan reabsorpsi air (antidiuresis). Rasa haus dapat meningkatkan *intake* air. Pada serum penderita didapatkan penurunan hiperosmolalitas atau hipotensi/hipovolemia. Stimulus tambahan sekresi vasopressin antara lain mual, hipoglikemia, dan nyeri.¹

Diabetes insipidus merupakan salah satu penyebab poliuria anak. Diabetes insipidus ada 2 tipe, yaitu tipe nefrogenik dan sentral. Kondisi poliuria lain pada penderita dengan riwayat *injury* pada sistem saraf otak yaitu *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS) dan *syndrome inappropriate anti-diuresis hormone* (SIADH).

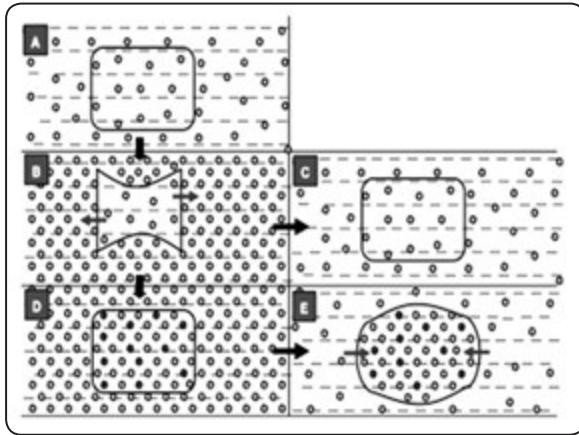
Pada diabetes insipidus (DI), poliuria dipicu kelainan *anti-diuretic hormone* (ADH). Kondisi DI sentral ini dilaporkan sering disebabkan yang idiopatik (tanpa lesi intra kranial pada pemeriksaan *radio imaging*), *autoimmune injury* pada sel produksi ADH, trauma paska operasi daerah *pituitary*, hipoksia, iskemia ensefalopati, dan sebagainya.¹

Pada diabetes insipidus tipe nefrogenik (*nephrogenic diabetes insipidus/NDI*), keadaan yang terjadi adalah sebagai akibat dari defek pada reseptor ADH (*aquaporin*) di ginjal, meskipun produksi ADH normal. Pada NDI anak, sebagian besar dilaporkan oleh karena *inherited-defects*. Defek yang paling sering adalah *x-linked herediter* akibat mutasi pada AVPR2 yang mengkode reseptor V2 sebagai reseptor ADH pada ginjal.²

Pada *cerebral salt wasting syndrome* (CSWS) didapatkan kondisi natriuresis (*salt-wasting*) akibat dari gangguan di SSP seperti infeksi otak atau tumor otak akibat sekresi *atrial natriuretic hormone* (ANH) yang tidak mencukupi. Kecurigaan adanya CSWS yaitu bila didapatkan kondisi hiponatremia pada darah disertai adanya poliuria dengan konsentrasi natrium urine yang meningkat (80-480 mEq/L). Kondisi CSWS ini mirip dengan *syndrome inappropriate anti-diuretic hormone* (SIADH) dalam hal poliuria yang disertai dengan hiponatremia dan peningkatan kadar natrium dalam urine.

Poliuria dapat terjadi pada diabetes melitus. Pada kasus ini, poliuria dipicu oleh peningkatan kadar glukosa darah yang menyebabkan osmotik-diuresis. Hal ini bisa terjadi pada keadaan awal diabetes melitus tipe 1 sebelum diagnosis atau pada penderita dengan kontrol metabolik buruk. Manifestasi klinis diabetes melitus khas, yaitu banyak minum (*polydipsia*), banyak makan (*polifagia*), banyak kencing (*polyuria*) dan penurunan berat badan.

Primary polydipsia (bisa juga disebut *psychogenic polydipsia*) adalah suatu keadaan yang ditandai dengan peningkatan jumlah air yang diminum. Kelainan ini dilaporkan sering kali terjadi pada perempuan usia remaja, penderita dengan kelainan dasar penyakit kejiwaan, termasuk pasien yang mendapatkan pengobatan rutin dengan fenotiazine yang memicu sensasi mulut kering. *Primary polydipsia* dapat juga disebabkan akibat adanya lesi hipotalamus yang bisa mengenai pusat rasa haus.



Gambar 1.2. Efek hipernatremia dan koreksi cepat pada osmolalitas intra selular dan ukuran sel otak. Dikutip dari Srivatsa A (2010).²

Bentuk dan ukuran sel normal pada kondisi eunatremia (A) pada osmolalitas di dalam dan luar sel sama. Hipernatremia akut (B) menyebabkan perpindahan cairan dari sel menyebabkan sel mengkerut. Koreksi cepat hipernatremia ekstraseluler (C) dapat menyamakan osmolalitas di dalam dan luar sel sehingga memperbaiki ukuran dan besar sel. Jika hipernatremia tidak dikoreksi setelah 24 jam (D) maka sel akan mencapai ukuran ukuran sebelumnya dengan mencapai osmolalitas baru untuk menyeimbangkan osmolalitas dengan luar sel. Penurunan cepat natrium serum dan osmolalitas ekstra sel pada (E) menyebabkan sel bengkak disebabkan terjadi perpindahan air ke dalam sel. Sel tidak dapat mengeliminasi osmolit secara cepat untuk mencapai keseimbangan osmolalitas intrasel dan ekstrasel.²

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Dalam alur tatalaksana pasien maka pada sesi anamnesis dapat dilakukan evaluasi sebagaimana berikut:

- Apakah ada peningkatan volume dan frekuensi kencing?
- Apakah didapatkan penurunan berat badan?
- Apakah didapatkan banyak minum dan makan?
- Apakah didapatkan riwayat sakit yang sama pada keluarga?
- Apakah ada konsumsi obat-obat tertentu (diuretik, litium, analgesik, vitamin D, obat-obat nefrotoksik)?

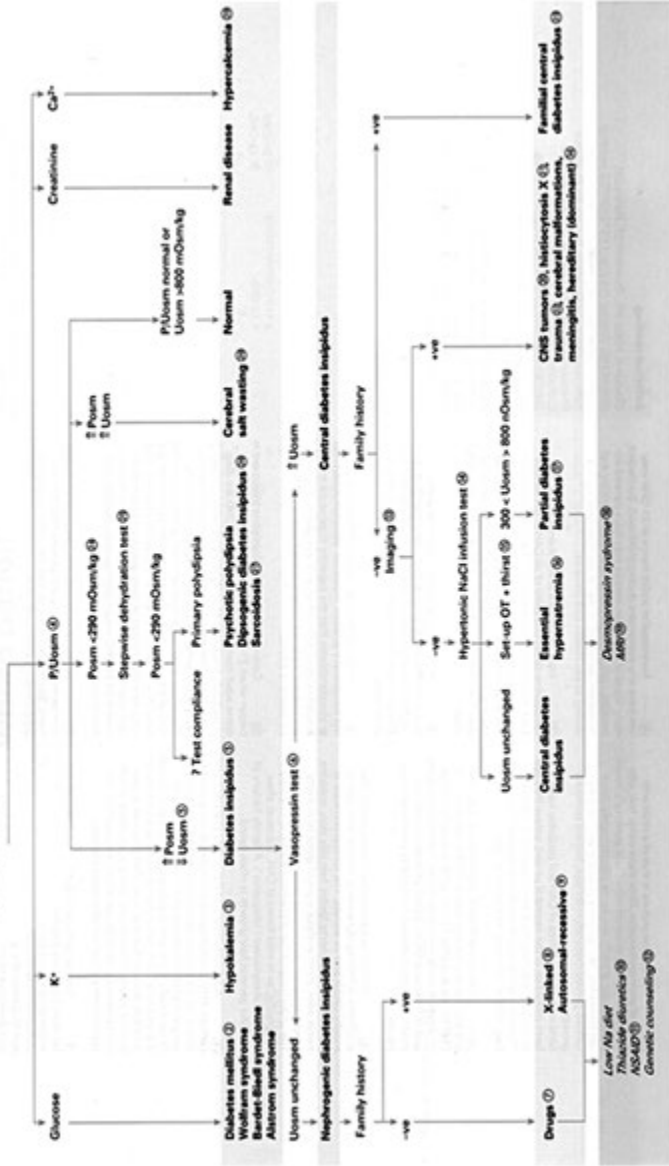
Pemeriksaan fisik perlu dilakukan untuk mengevaluasi adanya hal sebagai berikut:

- Bagaimana kondisi umum penderita?
- Apakah penderita datang dengan kondisi emergensi dengan gangguan tanda vital dan penurunan kesadaran?
- Apakah pasien kurus? Jika iya, bisa dipikirkan kemungkinan diabetes melitus, diabetes insipidus dan keganasan.
- Turgor kulit nampak turun pada keganasan dan diabetes melitus.
- Anemia bisa didapatkan pada penyakit kronis.

Pada penderita dengan poliuria perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium sebagai berikut:

1. Darah lengkap, urin lengkap
2. Tes fungsi ginjal
3. Elektrolit serum, kadar gula darah acak
4. Urine tampung 24 jam pada saat bersamaan dilakukan evaluasi elektrolit serum dan urine, osmolalitas serum dan urin.

Polyuria¹



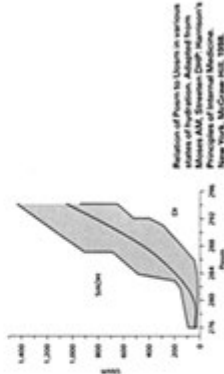
Gambar 1.3. Algoritme poliuria. Dikutip dari Rogol AD, Hocheberg, Z, Levin NZ. Practical Algorithm in Pediatric Endocrinology. Hochberg Z,ed. Karger publisher. 2nd rev ed. 2007

- 1 — Confirm complaint by 24-hour fluid intake and urinary volume. Polyuria is defined as urinary volume >4 mL/kg/d.
- 2 — Wolffiam syndrome, type 1 diabetes (T1D) with DL, optic atrophy and deafness, is caused by mutation in the wolffiam gene. Dubious method is characterized by increased effective ECF osmolality, due to cell membrane impermeability to glucose. Blood glucose, hypoglycemia, polydipsia, obesity and diabetes mellitus. Part of this phenotype is shared by Albright syndrome patients who also have T2D.
- 3 — Potassium deficiency nephropathy occurs with prolonged, severe hypokalemia and results in the loss of urinary concentration ability.
- 4 — Osmolality is to be measured in fresh urine and plasma. The relationship of PU/osmolality is to be read from the nomogram. Patients with DI are found right of the "normal" area, and patients with SIADH are on its left.
- 5 — When P_u is >300 mOsm/kg and the corresponding U_{osm} is low according to the nomogram, the diagnosis of DI is very likely. The relationship of P_u/U_{osm} is to be read from the nomogram. SIADH should be measured during dynamic testing. ADH is normal or increased in nephrogenic DI during water deprivation and is low in central DI.
- 6 — Vasopressin test can be conducted with i.v. desmopressin (0.03 µg/kg). Urine is collected at -1 h, +30 min and +60 min for osmolality. A U_{osm} increase of $>20\%$ at either of the latter samples is normal. In central DI, U_{osm} increases by 50%.
- 7 — X-linked recessive nephrogenic DI results from mutations of the vasopressin V₂ receptor. On a vasopressin test, both U_{osm}, plasma renin activator and coagulation factors VII and von Willebrand factor rise in the affected male. Females may have varying responses.
- 8 — Autosomal recessive nephrogenic DI results from mutations of the water channel aquaporin-2. On a vasopressin test, glomerular activator and the coagulation factors VII and von Willebrand rise normally.
- 9 — Mannitol and glycerol cause osmotic diuresis. Lithium, demecolcine and methoxyflurane cause vasopressin resistance, and thiazide diuretics reduce GFR. The combination of low Na diet and thiazide diuretics reduces GFR.
- 10 — No specific therapy exists. The combination of low Na diet and thiazide diuretics reduces GFR.
- 11 — NSAID block PG synthesis and interfere with the synthesis of polyuria increasing PG, which enhances polyuria. The benefits from NSAID is not completely documented.
- 12 — Identification of the mutation in both X-linked and autosomal recessive nephrogenic DI allows for genetic counseling.
- 13 — Once the diagnosis of polyuria DI is established, a search for its etiology is required by MRI imaging. Langerhans cell type histiocytosis and germ cell tumors are the most common etiologies.
- 14 — Hypertonic NaCl infusion test is used to diagnose partial pituitary DI. It requires close supervision by an experienced physician. After a water load of 600 mL/m², volume is measured (collected in a 200 mL beaker) for 15 minutes. Then 10% NaCl is infused at 0.05 mL/kg/min and U_{osm} is measured 0.15 min. The OT is calculated at read time to avoid prolonged infusion. Do not infuse beyond P_u + 310 mOsm/kg.
- 15 — The normal OT is 387 ± 2 mOsm/kg. It is shifted upward in chronic hypodipsia and downward in chronic hyperdipsia.
- 16 — Essential hypernatremia results from an upward resetting of the OT, along with defective thirst sensation, altered osmotic trigger for ADH release or both. The non-osmotic release of ADH appears intact, and these patients are generally euvolemic. The case description of head trauma requires vasopressin replacement therapy.
- 17 — Partial DI can result from upwards resetting of the OT with normal central DI, or from a combination of partial DI with central DI but subnormal maximal U_{osm} or from a combination of both.
- 18 — Desmopressin is the treatment of choice for all types of central DI. It is given orally. It is also used as an adjunct for polyuria, and the intravenous route is used in unconscious patients.
- 19 — If MRI is not diagnostic on the first visit, repeat yearly for 5 years, as Langerhans cell type histiocytosis or germ cell tumors may become MRI-evident over that period.
- 20 — CNS tumors that cause central DI are most commonly dysgerminoma (measure βHCG), teratoma (in serum or cerebral fluid), craniopharyngioma, and tumors of the third ventricle floor.
- 21 — Langerhans cell type histiocytosis. DI can be the sole symptom, or as part of a triad with proptosis and osteolytic bone lesions. On MRI, the pituitary stalk appears thickened. Chemotherapy is indicated.
- 22 — Polyuria may be masked by associated ACTH deficiency and relative water retention. Upon steroid therapy, polyuria resolves itself. DI can occur after a trauma or pituitary-sparing surgery.
- 23 — Genetic DI (familial central DI) has been reported to result from mutations of the neurohypophysis domain of the AVP gene. Transmission is usually dominant (involving the parent), but also recessive. The diagnosis is confirmed by MRI (the bright spot of the posterior pituitary disappears over time).
- 24 — Hypertonicity will eventually not develop as long as free access to water is ensured and the thirst mechanism is intact, even with urinary concentration defects. In infants, beware of excessive fluid provision.
- 25 — The dehydration test calls for hourly P_u/U_{osm} determination and patient weighing. It requires special precautions and supervision, and should be discontinued when P_u/U_{osm} relationship is clearly normal or abnormal, or when U_{osm} >310 mOsm/kg.

- 26 — Continue dehydration test to prove normal urinary concentration. Patients with dipsogenic DI continue to drink while their thirst drops. A GAD test shows that after 2 days of desmopressin administration, polydipsia will sustain, while a normal subject would reduce his fluid intake.
- 27 — Whether these patients have a hypothalamic lesion affecting the osmoreceptors is unknown. Hypercalcaemia may contribute to polyuria.
- 28 — Cerebral salt wasting occurs post CNS injury. Patients are hyponatremic due to excessive loss of sodium in the urine without an increase in body fluids.
- 29 — Hypercalcaemia interferes with the action of vasopressin on the collecting tubules, suppressing the expression of aquaporin-2. Proximal tubular function may be impaired, causing sodium loss. In chronic hypercalcaemia deposits of calcium phosphate salt may occur in nephritic, nephrosclerotic, nephrocalcinosis and superimposed the metastatic and UTI.

Selected reading

- Asari T, Kusuhara M, Kurihara M, Sakai T, Terada Y, Marumo F, Sasai S: Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus by aquaporin-2 C-terminus mutations. *Kidney Int* 2003;64:3-10.
- Kooren WJ, Drem PM: Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1184-1192.
- Lager J, Velazquez Gavel C, Hassan M, Cernochow P: Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;34:1954-1960.
- Maghnie M, Cser G, Giovannese E, et al: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.



Keterangan Gambar 1.3. Dikutip dari Rogol AD, Hocheberg Z, Levin NZ. Practical Algorithm in Pediatric Endocrinology. Hochberg Z, ed. Karger publisher. 2nd rev ed. 2007

Pada algoritma di atas, apabila penderita dengan hiperglikemia (GDA >200mg/dl), maka dapat dipikirkan kemungkinan suatu diabetes melitus. Apabila penderita dengan peningkatan osmolalitas plasma dan penurunan osmolalitas urin maka dapat mengarah suatu diabetes insipidus (DI). Pada tahap ini perlu dilakukan tes vasopressin untuk membedakan apakah DI merupakan proses sentral atau perifer. Jika dengan tes vasopressin didapatkan osmolalitas plasma meningkat, maka mendukung suatu DI sentral. Jika osmolalitas urin tetap, maka suatu DI nefrogenik. Apabila poliuria diikuti peningkatan kreatinin maka perlu di eksplorasi adanya penyakit ginjal.

Tabel 1.1. Perbandingan antara diabetes insipidus (DI), *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH) dan *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS).

	DI	SIADH	CSWS
Urine output	poliuria	menurun	poliuria
Na serum	meningkat	menurun	menurun
Na urine	menurun	meningkat	meningkat
Osmolalitas serum	meningkat	menurun	menurun
Osmolalitas urine	menurun	meningkat	meningkat
Central venous pressure	normal atau rendah	meningkat	menurun

PEMERIKSAAN WATER DEPRIVATION TEST

Merupakan *gold standar* untuk menegakkan diagnosa diabetes insipidus dan membedakan CDI (atau NDI dan polidipsia primer (diabetes insipidus psikogenik) pada pasien

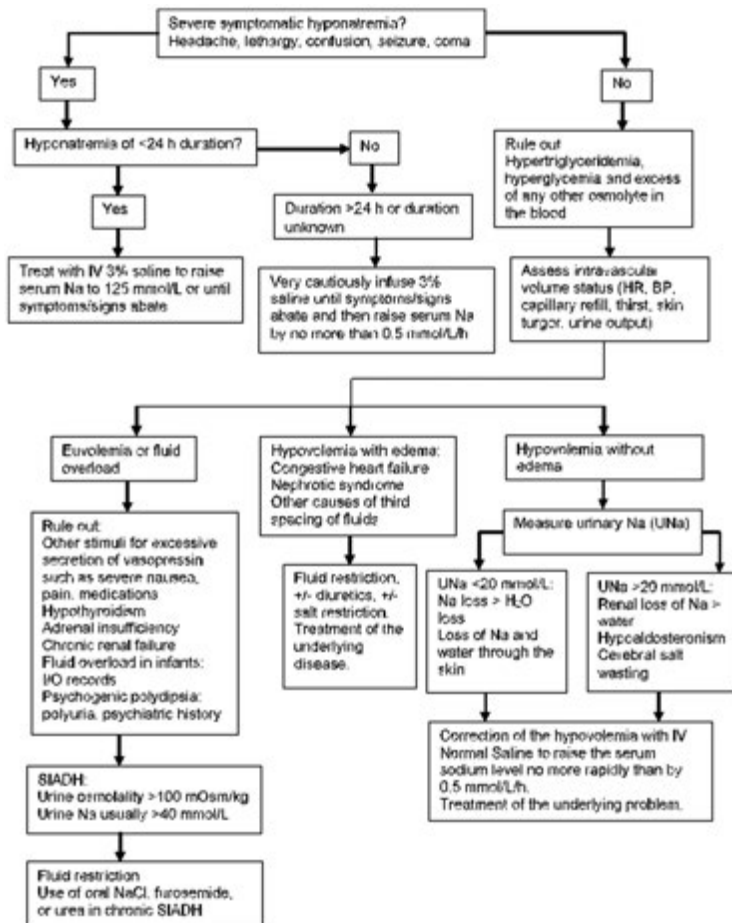
dengan poliuria dan polidipsia.

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAINNYA

Pemeriksaan penunjang yang dimaksud diantaranya adalah MRI kepala fokus pada regio hipotalamus dan pituitary bila kecurigaan mengarah ke diabetes insipidus tipe sentral. Apabila kecurigaan mengarah pada diabetes insipidus tipe nefrogenik dilakukan imaging renal.

HIPONATREMIA

Hiponatremia (natrium serum <130 mEq/L) pada anak-anak biasanya berhubungan dengan gangguan sistemik yang berat, paling sering disebabkan oleh penurunan volume intravaskular atau kehilangan garam yang berlebihan dan juga dijumpai dengan kelebihan beban hipotonik, terutama pada bayi. Untuk mengevaluasi penyebab hiponatremia, dapat dilihat pada gambar 1.4.

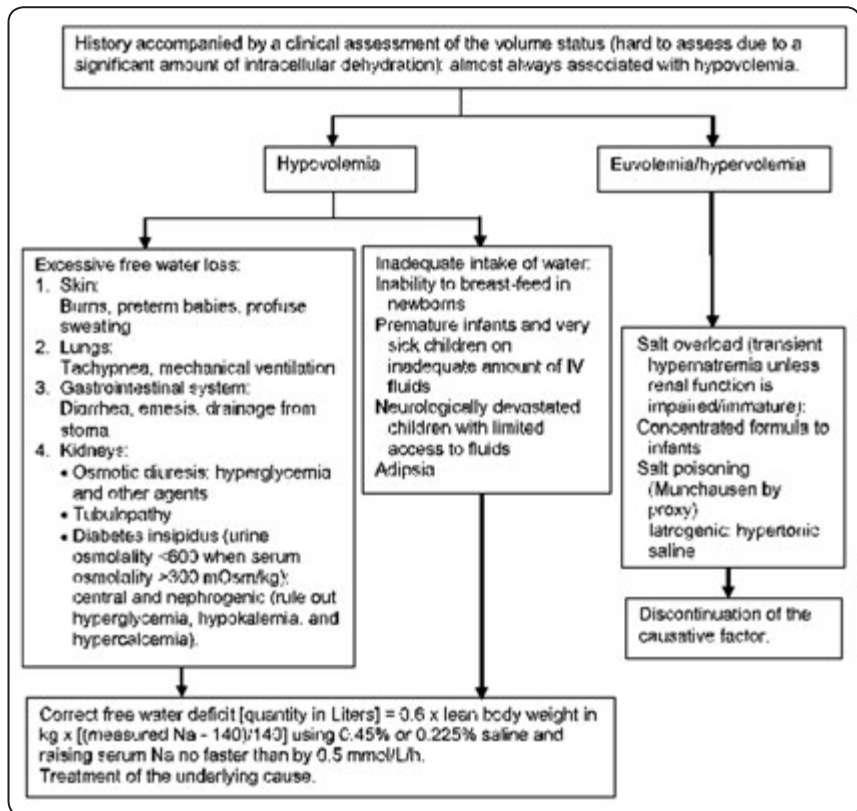


Gambar 1.4. Algoritme hiponatremia. Dikutip dari Srivatsa A (2010).²

HIPERNATREMIA

Hipernatremia terjadi ketika kehilangan air melebihi kehilangan garam dari tubuh. Hipernatremia didefinisikan sebagai konsentrasi natrium serum lebih besar dari 145 mmol/L. Hipernatremia dapat terjadi baik karena kehilangan air atau karena asupan natrium yang berlebihan. Yang terakhir ini biasanya menyebabkan hipernatremia sementara. Loss air berlebihan biasanya dikompensasi dengan peningkatan asupan yang dipicu mekanisme haus. Ketidakmampuan untuk minum air yang cukup misalnya pada bayi dan anak dengan defisit neurologis, konsumsi natrium berlebihan, *loss free water* berlebihan dapat menyebabkan hipernatremia. Bayi khususnya juga memiliki keterbatasan untuk mengeluarkan osmotik zat terlarut dari ginjal sehingga berisiko menderita persisten hipernatremia.

Diabetes insipidus sentral anak dilaporkan sering dipicu trauma bedah atau kecelakaan pada neuron vasopresin, kelainan hipotalamus atau hipofisis anatomis kongenital, neoplasma, penyakit infiltratif, autoimun, dan infeksi yang mempengaruhi neuron atau serat vasopresin traktat, dan paling tidak umum, oleh kelainan vasopresin struktur gen. Sekitar 50% dari anak-anak dengan DI sentral etiologinya idiopatik.



Gambar 1.5. Algoritma pada hipernatremia. Dikutip dari Srivatsa A (2010).²

DAFTAR PUSTAKA

1. Muglia LJ, Majzoub JA. Disorders of the posterior pituitary. In: Sperling, editor. Pediatric endocrinology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 335-373.
2. Srivatsa A, Majzoub JA, Kappy MS. Posterior pituitary and disorders of water metabolism. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editors. Pediatric practice endocrinology. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 77-105.

POLIURIA PADA KASUS *PRIMARY PSYCHOGENIC*

Nining Febriyana

Divisi Psikiatri Anak dan Remaja

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Poliuria psikogenik sering didapatkan secara klinis adanya poliuria dan polidipsi pada pasien-pasien rawat inap dengan gangguan psikiatrik. Prevalensi poliuria dan polidipsi bervariasi pada pasien psikiatrik kira-kira 3-17%. Terdapat juga prevalensi tinggi minum berlebih pada pasien skizofrenia yang bisa dijelaskan sebagai poliuria. Hanya saja kasus poliuria dan polidipsi jarang terjadi pada infant dan anak.

DEFINISI: Poliuria secara klinis adalah produksi urine dalam jumlah banyak, paling sedikit 2,5 sampai 3 L/ 24 jam. Sedangkan poliuria hampir semua mengalami polidipsi. Polidipsi psikogenik didefinisikan mengonsumsi cairan banyak (lebih dari 3 L/hari) dan secara organik normal.

ETIOLOGI: Poliuria psikogenik disebabkan oleh antara lain adanya gangguan relasi antara anak dan orang tua, depresi pada anak dan gangguan psikiatrik yang lain (misalnya skizofrenia, PTSD, retardasi mental dan gangguan perilaku pada anak).

MANAJEMEN: Setelah disingkirkan faktor organik, penatalaksanaan tergantung gangguan psikiatrik yang menyertai, misal poliuria psikogenik dengan skizofrenia, diberi farmakoterapi antipsikotik atipikal. Penanganan *nocturnal enuresis*, dilakukan secara komprehensif, meliputi *toilet training*, terapi perilaku, farmakoterapi dan psikoterapi.

Kata kunci: *psychogenic polyuria, child, management.*

PENDAHULUAN

Poliuria secara klinis adalah produksi urine dalam jumlah banyak, paling sedikit 2,5 sampai 3 L/ 24 jam. Batas maksimal normalnya tidak boleh sampai penuh, kira-kira 40 cc/kg berat badan/hari.^{1,2} Poliuria bisa terjadi secara fisiologik maupun patologik. Secara fisiologik disebabkan antara lain oleh *intake* cairan banyak, minum obat diuretik dan kehamilan. Sedangkan diabetes, *glomerulonephritis*, *congestive heart failure* (CHF), *Cushing's syndrome*, *Addison's disease*, *hepatic failure*, *chronic renal failure* (CRF), Lupus (SLE) dan *connective tissue diseases lainnya*, *hipertiroid*, *hypopituitarism* dan *psychogenic polyuria* termasuk faktor patologik.²

Poliuria psikogenik sering didapatkan secara klinis adanya poliuria dan polidipsi pada pasien-pasien rawat inap dengan

gangguan psikiatrik. Prevalensi poliuria dan polidipsi bervariasi pada pasien psikiatrik kira-kira 3-17%, bahkan sebelum era pengobatan antipsikotik. Akan tetapi dasar mekanismenya belum jelas. Terdapat juga prevalensi tinggi minum berlebih pada pasien skizofrenia yang bisa dijelaskan sebagai poliuria. Prevalensi juga bervariasi pada problem yang parah, dari 6.6% mengalami *water intoxication* dan *hyponatremia* hingga 50-75% dengan polidipsi.^{2,3}

Polidipsi bisa diakibatkan oleh defek psikologis/kognitif yang disebut polidipsi psikogenik yang disebabkan abnormalitas mekanisme rasa haus, karena adanya psikogenik diabetes insipidus.¹

DEFINISI

Poliuria didefinisikan sebagai berkemih dengan sejumlah urine yang banyak secara abnormal, biasanya terjadi peningkatan rasa haus. Pada kondisi abnormal didapatkan, setiap hari volume urine melebihi 1000 ml pada anak pra sekolah, 2000 ml pada anak sekolah dan 3000 ml pada dewasa. Definisi yang lebih tepat pada poliuria ialah volume urine setiap hari melebihi 2000 ml/m² permukaan tubuh. Poliuria sering disertai polidipsi.⁴

Definisi polidipsi yaitu *intake* cairan berlebih. Polidipsi mungkin banyak tanpa poliuria, karena cairan bisa keluar melalui usus maupun kulit. Sedangkan poliuria hampir semua mengalami polidipsi. Pada beberapa anak problem utama adalah polidipsi, akan tetapi beberapa anak bisa juga poliuria.⁴

Polidipsi psikogenik didefinisikan mengonsumsi cairan banyak (lebih dari 3 L/hari), tidak berhubungan dengan rasa haus maupun kebutuhan homeostasis, berbeda dengan polidipsi sekunder yang didasari oleh faktor etiologi organik, karena mekanisme regulasi homeostasis yang terganggu, seperti *antidiuretic syndrome* dan diabetes melitus. Meskipun patofisiologi polidipsi psikogenik belum jelas, akan tetapi etiologinya bisa diketahui, meliputi gangguan endokrin, eksaserbasi gejala psikotik, hiperaktif dopaminergik pada hipotalamus.⁵

PREVALENSI

Primary polydipsia dikenal juga dengan sebutan *psychogenic polydipsia*, *behaviour polydipsia*, *habitual polydipsia* atau *excessive water intake (compulsive water drinking)*, kasusnya jarang pada anak, tetapi diketahui menyebabkan poliuri dan polidipsi. Hal ini sering dihubungkan dengan perilaku atau kebiasaan minum banyak (air, jus, soda) pada infant atau masa perkembangan awal anak.^{3,6,7}

Polidipsi psikogenik sering terjadi pada dewasa dengan gangguan psikiatrik, tetapi sering tidak terdeteksi. Deteksi polidipsi secara klinis penting, karena bisa terjadi komplikasi yang serius seperti hiponatremia, *water intoxication*, yang akhirnya bisa koma dan meninggal. Sedangkan kasus polidipsi psikogenik banyak dilaporkan pada pasien dengan skizofrenia, jarang dengan gangguan mood (gangguan bipolar afektif)

dan sering menunjukkan fungsi *pituitary posterior* normal. Skizofrenia dengan polidipsi sering disebut PHS (*polydipsic-hyponatremic-schizophrenic*). Terdapat riwayat keluarga dengan diabetes insipidus.⁸⁻¹⁰

Psychogenic Diabetes Insipidus (DI) sering didapatkan pada kelompok remaja, akan tetapi sangat jarang dilaporkan pada anak usia dini (*toddlers*). Pada laporan kasus, terdapat tiga pasien dengan usia antara 2-3 tahun, mengalami *compulsive drinking* dan poliuria. Ternyata ketiga pasien tersebut mempunyai kebiasaan minum air atau jus satu botol ketika mereka frustrasi atau sulit tidur. Pemeriksaan laboratorium dan water deprivation test menunjukkan konsisten spikogenik DI.¹¹

ETIOLOGI POLIURIA

Penyebab utama terjadinya poliuria adalah:⁴

1. *Cranial diabetes insipidus*

Familial

- *Autosomal dominant*
- *Wolfram (DIDMOAD) syndrome¹*

Cerebral malformations

- *In association with septo-optic dysplasia*

Acquired

- *Trauma (neurosurgery, head injury)*
- *Tumors (craniopharyngioma, germinoma, leukaemia)*
- *Hypoxic-ischaemic brain damage*
- *Granuloma (tuberculosis, sarcoid, histiocytosis)*

- *Infections (congenital CMV, toxoplasmosis, encephalitis, meningitis)*

2. *Nephrogenic diabetes insipidus*

Familial

- *X-linked recessive inheritance (V2 receptor gene defect)*
- *Autosomal recessive inheritance (aquaporin 2 gene defect)*

Acquired

- *Osmotic diuresis (diabetes mellitus, total parenteral nutrition)*
- *Metabolic (hypercalcaemia, hypokalaemia)*
- *Chronic renal disease (including obstructiveuropathy)*
- *Drugs (amphotericin, tetracycline, lithium)*

3. *Primary polydipsia*

- *Behavioural/psychogenic*
- *Secondary to hypothalamic damage/dysfunction*

Polidipsi psikogenik (*primary polydipsia*) pada anak bisa terjadi akibat gangguan relasi antara anak dan orang tua juga adanya gangguan di lingkungan rumah, sehingga anak menunjukkan keinginan yang besar (*craving*) untuk diperhatikan, *withdrawn and passive behaviour* dan minum air dari sumber yang tidak biasanya, misalnya *toilet bowls*.³

DAMPAK

Nocturnal polyuria, meningkatnya produksi urine pada malam hari, berperan penting menjadi *nocturnal enuresis*.

Enuresis yaitu mengeluarkan urine berulang kali ke pakaian atau tempat tidur, bisa disengaja atau tidak disengaja pada usia perkembangan atau usia minimal 5 tahun ke atas, terjadi 2 kali seminggu selama periode 3 bulan berturut-turut dan tidak diakibatkan oleh faktor organik.¹² Gejala psikiatrik enuresis pada anak terutama remaja banyak yang mengalami kurang percaya diri dan terdapat juga gejala hiperaktif dan sulit konsentrasi/ADHD.¹³

Water intoxication, hyperhydration atau *water poisoning* merupakan keadaan yang jarang terjadi, berasal dari konsumsi air secara berlebihan yang mengakibatkan kondisi yang sangat fatal dan utamanya akan berefek ke fungsi otak secara *irreversible*. Polidipsi (peningkatan *intake* cairan) diikuti oleh poliuria (berkemih dalam jumlah banyak), merupakan gejala awal *water intoxication*.¹⁰

Water intoxication dimanifestasi oleh gejala psikiatrik yang memburuk, mual, muntah, delirium, *ataxia*, kejang dan koma, 20% dikatakan meninggal pada pasien skizofrenia. Polidipsi pada pasien psikiatrik tampak pada pasien skizofrenia kronis dengan rawat inap jangka panjang. Diagnosis psikiatrik yang lain yang dihubungkan dengan polidipsi jarang didapatkan, seperti gangguan afektif, psikosis onset masa kanak, retardasi mental dan gangguan kepribadian. Polidipsi psikogenik kira-kira 6-20% merupakan pasien psikiatrik.^{2,14}

Polidipsi primer juga bisa terjadi pada pasien psikiatrik dimana obat-obatan yang dikonsumsi menurunkan efek obat

antikolinergik dan meningkatkan level dopamin. Hal tersebut terjadi karena adanya rangsangan pada pusat haus atau adanya reseptor dopamin yang menjadi lebih sensitif.

Kerusakan otak yang terjadi sebagai akibat dari adanya edema serebri. Gejala-gejala yang muncul antara lain *headache*, perubahan perilaku, kelemahan otot, *twitching* (berkedut), kram, mual muntah, gangguan sensorik, kebingungan, *irritable* dan mengantuk, kejang general, pada akhirnya terjadi kematian.

Bila usia 5 bulan mengalami *hypothalamic injury* yang menyebabkan rasa haus, karena trauma kepala dan koma, setelah dilakukan fluid restriction dan konseling keluarga, *voluntary fluid intake* bisa menjadi normal.³

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding poliuri dan polidipsi pada anak sangat luas, bisa meliputi gangguan sistemik, sistim endokrin, renal neurologik (lesi hipotalamik), *autoimmune* (sarcoidosis), farmakologik (phenothiazine, *anticholinergic*), *iatrogenic*, bisa juga psikiatrik (misalnya *post-traumatic stress disorder* (PTSD), skizofrenia, gangguan perilaku.⁶

MANAJEMEN

Laporan kasus pada dua anak yang sama-sama menderita skizofrenia kronis disertai polidipsi. Dua-duanya laki-laki, merokok dan intelektual *borderline*, yang satunya didapatkan gejala *pica*. Didapatkan penurunan konsumsi cairan berlebih dengan hasil remisi polidipsi yang berat dengan pengobatan antipsikotik atipikal (risperidone).⁵

Pasien skizofrenia *comorbid* dengan gangguan mood dan polidipsi psikogenik yang diterapi kombinasi dengan *mood stabilizer* (asam valproat) dan antipsikotik atipikal (risperidone) menunjukkan perbaikan polidipsinya. Setelah dievaluasi, ditengarai risperidone yang memperbaiki polidipsi.⁹

Pasien dengan polidipsi primer disertai gangguan depresi mayor, sesuai kriteria ICD-10 dengan gejala mood depresi, kurangnya minat, kelemahan dan tidak mampu konsentrasi. Semua gejala polidipsi berkurang setelah dilakukan larangan minum air secara ketat, terapi dengan benzodiazepine, *antidepressant* dan psikoterapi suportif.¹²

Pada kasus enuresis terutama nokturnal enuresis, penanganannya dengan *toilet training*: membatasi asupan cairan sebelum tidur, latihan pergi ke toilet di malam hari; terapi perilaku: menggunakan *alarm (buzzer)*, 50% bisa berhasil; *bladder training* yaitu memberi reward untuk menunda berkemih dengan waktu yang semakin panjang selama terbangun; dukungan keluarga. Farmakoterapi dengan menggunakan desmopressin (DDAVP) suatu senyawa antidiuretik, bisa mengurangi enuresis 10-90%. Efek samping sangat sedikit meskipun dengan pengobatan jangka panjang, pernah dilaporkan efek samping yang cukup serius yaitu terjadi kejang hiponatrium pada anak, akan tetapi sebagian karena *intake* cairan yang berlebih. Psikoterapi, berguna untuk menangani gangguan psikiatrik yang menyertai dan kesulitan emosional serta masalah keluarga yang timbul sekunder akibat gangguan.¹²

KESIMPULAN

Poliuria psikogenik jarang terjadi pada infant dan anak. Poliuria psikogenik hampir semua mengalami polidipsi psikogenik. Polidipsi psikogenik sering didapatkan pada gangguan psikiatrik terutama skizofrenia. Manajemen poliuria dan polidipsi psikogenik, harus dipastikan dulu secara organik normal, setelah itu tergantung gangguan psikiatrik yang menyertai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robertson G. Nocturnal polyuria. *BJU Int.* 1999;84(Suppl.1):17-19.
2. Hosseinpoor S, Mirhosseini SMM, Asad SB, Bidaki R. Is polyuria related to severity of disease in schizophrenic patients? A short communication. *World Journal of Medicine and Medical Science.* 2013;1(7):153-156.
3. American Academy of Pediatrics. Psychogenic polydipsia with hydronephrosis in an Infant. *Pediatrics.* 1980;65(2).
4. Glass S, Cheethams T. Investigation of polyuria and polydipsia. *Current Paediatrics.* 2001;11:352-356.
5. Dogangün B, Hergüner S, Atar M, Kara B, Aksoy MU, Kayaalp L, Tüzün Ü. The treatment of psychogenic polydipsia with risperidone in two children diagnosed with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(4):492–495.
6. Metropulos D, Antoon JW. Primary polydipsia in a child. *Clin Pediatr.* 2015;54(14):1396-1398.

7. Horev Z, Cohen AH. Compulsive water drinking in infants and young children. *Clin Pediatr*. 1994;33(4):209-13.
8. Kulkarni J, McLachlan R, Copolov D. The medical and psychological investigation of psychogenic polydipsia: a case study. *Br J Psychiatry*. 1985;146:545-7.
9. Duraiswamy K, Rao NP, Venkatasubramanian G, Behere RV, Varambally SS, Gangadhar BN. Psychogenic polydipsia in bipolar affective disorder — A case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(1):84.
10. Radojevic N, Bjelogrić B, Aleksić V, Rancić N, Samardžić M, Petković S, Savić S. Forensic aspects of water intoxication: Four case reports and review of relevant literature. *Forensic Sci Int*. 2012;220(1-3):1-5.
11. Cemeroglu AP, Büyükgebiz A. Psychogenic diabetes insipidus in toddlers with compulsive bottle-drinking: not a rare entity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(1):93-4.
12. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. p. 1248-1249.
13. Neve'us T, Sille'n U. Lower urinary tract function in childhood; Normal development and common functional disturbances. *Acta Physiol*. 2013;207:85–92.
14. Kohli A, Verma S, Sharma A. Psychogenic polydipsia. *Indian J Psychiatry*. 2011;53(2):166-167.

POLIURIA PADA KASUS TUMOR OTAK ANAK

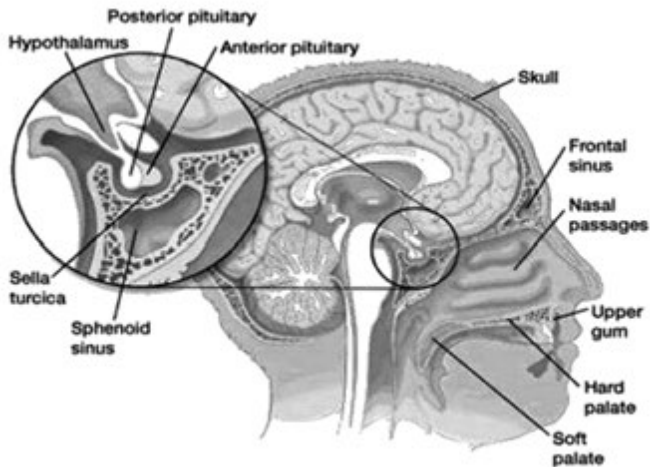
Rahadian Indarto Susilo, Irwan Barlian Immadel Haq,
Joni Wahyuhadi

Departemen Ilmu Bedah Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

OVERVIEW

1. Penyebab dan faktor risiko poliuria paska operasi bedah saraf
2. Fisiologi metabolisme air
 - 2.1. *Hypothalamic pituitary endocrine axis*
 - 2.2. *Regulasi antidiuretic hormone (ADH)*
3. Gangguan metabolisme air
4. *Central diabetes insipidus*
 - 4.1. *Triphasic response*
5. *Cerebral salt wasting syndrome (CSWS)*

PENYEBAB DAN FAKTOR RISIKO POLIURIA PASKA OPERASI BEDAH SARAF



Gambar 3.1. Anatomi *hypothalamus* dan kelenjar *pituitary*. Tumor di area tersebut akan menimbulkan penekanan pada struktur saraf dan pembuluh darah. Kelainan dan gangguan bisa terjadi sebelum operasi maupun paska operasi akibat manipulasi struktur penting dan gangguan sirkulasi pembuluh darah yang mensuplai area penting tersebut.

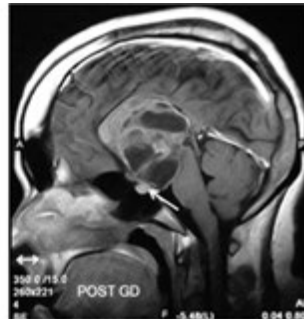
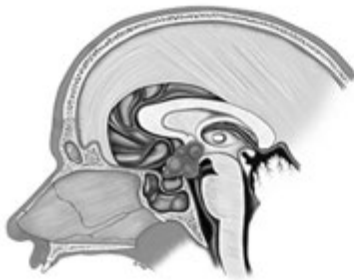
Poliuria paska operasi bedah saraf sering kali terjadi pada kasus massa patologis yang berada dekat area *hypothalamic – pituitary* (Gambar 3.1). Kasus bedah saraf pada area ini meliputi:

1. *Craniopharyngioma*. *Craniopharyngioma* adalah tumor otak yang paling sering ditemukan pada anak dan remaja, mencapai 32 persen kasus tumor otak pada kelompok usia ini.
2. *Rathke cleft cyst*.

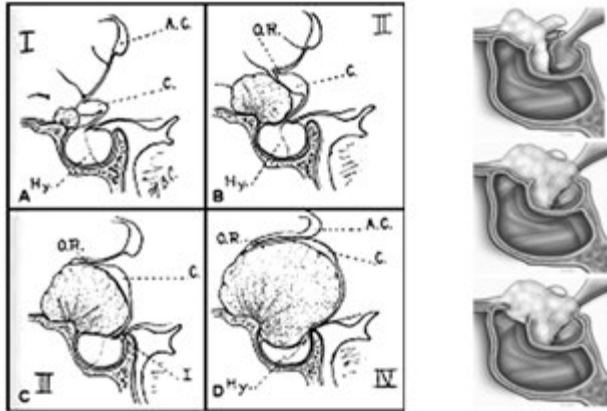
3. *Pituitary adenoma*. *Pituitary adenoma* adalah tumor otak tersering pada pasien dewasa, mencapai 16% dari seluruh kasus tumor otak dewasa.
4. Meningioma di daerah supra sella.
5. Kelainan vaskuler.
6. Proses infeksi.

Resiko terjadinya poliuria pada operasi tumor otak dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, yaitu:

1. Jenis tumor:
 - *Craniopharyngioma dan rathke cleft cyst* (Gambar 3.2)
 - Makro / mikro *pituitary adenoma* (Gambar 3.3)
 - Meningioma (Gambar 3.4)
2. Manipulasi saat pembedahan
3. Terjadinya kebocoran CSF paska operasi



Gambar 3.2. Ilustrasi kasus tumor *craniopharyngioma* yang menginfiltrasi *pituitary stalk*. *Craniopharyngioma* biasanya melekat erat pada *pituitary stalk*. Tujuan operasi *craniopharyngioma* adalah eksisi tumor semaksimal mungkin. Untuk mencapai tujuan tersebut seringkali terjadi manipulasi pada *pituitary stalk*. Tidak jarang berakibat cedera permanen pada fungsi *pituitary stalk*.



Gambar 3.3. Ilustrasi tumor meningioma. Tumor bersifat *extraaxial* (bukan dari jaringan otak). Semakin besar ukuran tumor maka akan semakin menekan nervus optikus, *pituitary stalk* dan *hypothalamus*. Penekanan relatif mudah dipisahkan karena jaringan otak dan tumor masih terpisah oleh membran *arachnoid*.



Gambar 3.4. Ilustrasi kasus tumor *pituitary adenoma*. Tumor ini berasal dari anterior *pituitary gland*. Gejala yang ditimbulkan tergantung pada sifat tumor, apakah termasuk tipe fungsional (memproduksi hormon) atau non fungsional (tidak memproduksi hormon). Pada tumor fungsional, gejala klinis terkait dengan jenis hormon yang diproduksi berlebihan. Pada jenis non fungsional, gejala yang muncul terkait dengan dengan efek massa tumor terhadap jaringan *pituitary* normal dan *chiasma optikum*.

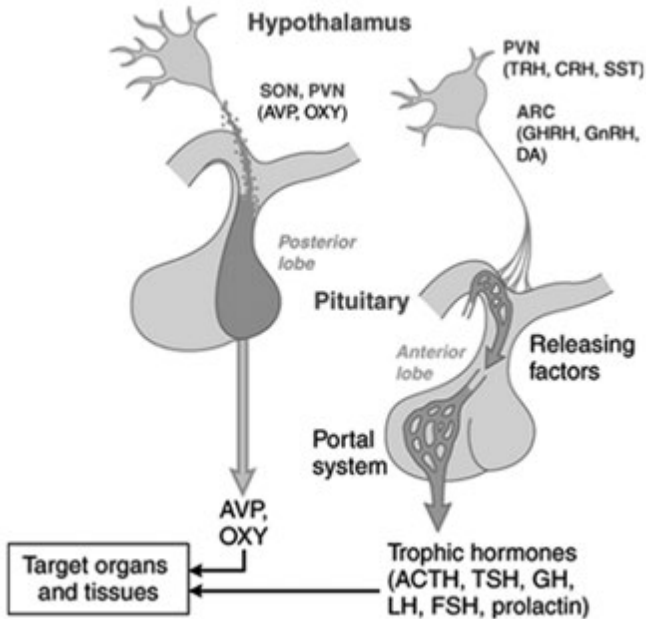
Komplikasi tersering prosedur operasi tumor otak di dekat area *hypothalamic pituitary* adalah:

1. *Hypopituitarism*
2. Gangguan metabolisme air

FISIOLOGI METABOLISME AIR

HYPOTHALAMIC-PITUITARY ENDOCRINE AXIS

Tumor yang berada di dekat area *hypothalamic-pituitary* berpotensi menimbulkan gangguan fungsi *hypothalamic pituitary axis*, baik sebelum operasi akibat efek penekanan tumor maupun paska operasi akibat manipulasi selama proses pembedahan. Secara umum fungsi *hypothalamic pituitary axis* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *anterior pituitary* yang mengatur sekresi ACTH, TSH, GH, LH, FSH dan prolaktin serta *posterior pituitary* yang mengatur sekresi *antidiuretic hormone* (ADH) dan *oxitotin* (Gambar 3.5).



Gambar 3.5. Ilustrasi mekanisme aksis hypothalamic-pituitary endocrine. Dikutip dari Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2nd Edition, www.accesspharmacy.com, McGraw-Hill Education.

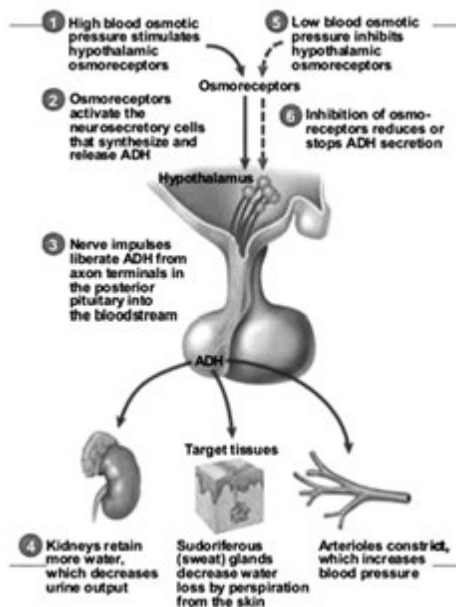
REGULASI *ANTIDIURETIC HORMONE (ADH)*

ADH diproduksi di *magnocellular neuron* di nukleus paraventrikuler dan supraoptik yang dikemudian ditransport melalui *axon* pada *hypothalamic neuron* untuk disimpan pada *pituitary posterior* (Gambar 3.6). Pelepasan hormon ADH dipengaruhi oleh 2 stimulus utama yang ditangkap oleh *hypothalamic osmoreceptor* yaitu:

1. Peningkatan osmolalitas plasma
2. Penurunan tekanan darah dan volume darah

ADH yang disekresikan akan berpengaruh pada organ berikut:

1. Ginjal: meningkatkan reabsorpsi air pada *renal collecting duct* sehingga akan menurunkan produksi urine dan meningkatkan retensi air
2. Pembuluh darah: merangsang terjadinya vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah
3. Kelenjar keringat: mengurangi produksi keringat



Gambar 3.6. Regulasi antidiuretic hormone (ADH) dan efeknya terhadap organ target.

GANGGUAN METABOLISME AIR

Gangguan metabolisme air paska operasi tumor otak di area *hypothalamic pituitary* dapat disebabkan karena terjadi cedera pada struktur penting berikut: *hypothalamus*, *pituitary stalk* maupun pada *posterior pituitary gland*. Kerusakan pada struktur penting tersebut akan mengganggu proses fisiologis metabolisme air yang dikendalikan oleh hormon antidiuretik (*antidiuretic hormone/ADH*). Ada dua kondisi patologis akibat gangguan sekresi ADH:

1. Penurunan ADH akan menyebabkan poliuria, hal ini dikenal sebagai diabetes insipidus (DI).
2. Peningkatan ADH akan menyebabkan retensi air. Peningkatan ADH dalam kondisi tidak normal ini dikenal sebagai *syndrome of inappropriate ADH secretion* (SIADH).

Salah satu bentuk lain gangguan metabolisme air adalah *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS). CSWS tidak dipengaruhi oleh ADH. Pada kondisi ini terjadi poliuria disertai hilangnya natrium melalui urin.

Jika kita menjumpai poliuria paska operasi bedah saraf, maka perlu dipertimbangkan beberapa kemungkinan berikut ini:

1. *Central diabetes insipidus* (DI)
2. Pemberian cairan yang berlebihan selama proses operasi
3. Terjadi hiperglikemia

4. Pada pasien *pituitary adenoma* dengan acromegali (peningkatan kadar *growth hormone*/GH), poliuria dapat terjadi akibat penurunan mendadak kadar GH
5. *Cerebral salt - wasting syndrome* (CSWS)

CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

Central diabetes insipidus adalah suatu kondisi dimana terjadi *hypotonic polyuria* (produksi urine lebih dari 3 liter per 24 jam dan osmolaritas urine <300 mOsm/kg) disertai kadar natrium (Na) dalam serum yang meningkat atau normal. Pada diabetes insipidus (DI) terjadi peningkatan produksi urine, dimana hanya air yang keluar tanpa disertai elektrolit (Na) sehingga terjadi hipernatremia akibat peningkatan konsentrasi Na dalam darah.

Central diabetes insipidus merupakan kondisi poliuria yang paling sering terjadi paska operasi yang berhubungan dengan kelenjar *pituitary* (10–30%). Gejala ini sebagian besar bersifat sementara, namun dapat pula menetap pada sebagian kecil kasus (2-7%). Lima puluh persen kasus DI biasanya membaik dalam waktu 1 minggu. Faktor resiko terjadinya DI paska operasi adalah:

1. Pasien usia muda
2. Laki laki
3. Paska operasi terjadi kebocoran CSF
4. Kasus *craniopharyngioma* atau *rathke's cleft cyst*

TRIPHASIC RESPONSE

Cedera pada *hypothalamic pituitary axis* dapat menimbulkan gejala klinis yang bervariasi. Gangguan metabolisme air dapat diawali dengan poliuria yang akan secara spontan membaik, namun perlu diwaspadai terjadinya *triphasic response* yang akan diikuti oleh poliuria yang permanen.

Triphasic response terjadi pada sekitar 3% pasien dengan cedera *hypothalamic pituitary axis* yang berat. Gejala klinis terbagi menjadi 3 tahap/fase (Tabel 3.1) (Gambar 3.7):

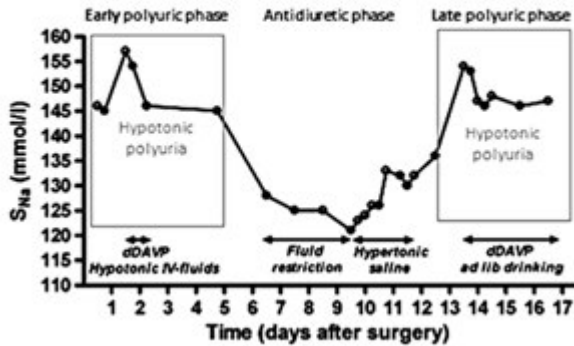
1. Pada tahap disfungsi *hypothalamic* awal akan terjadi poliuria
2. Pada tahap selanjutnya terjadi pelepasan ADH dari jaringan pituitary posterior yang mengalami degenerasi sehingga produksi urine akan membaik kembali. Hal ini perlu dibedakan dengan kondisi DI yang membaik.
3. Saat cadangan ADH yang disimpan sudah habis maka akan kembali terjadi poliuria yang menetap

Tabel 3.1. Tahapan dan tatalaksana *triphasic response*.

	Fase 1 <i>Early polyuric phase</i>	Fase 2 <i>Antidiuretic phase</i>	Fase 3 <i>Late polyuric phase</i>
Patologi	terjadi <i>shock</i> pada <i>axon neurohypophysela</i> sehingga pelepasan ADH menurun	terjadi degenerasi <i>axon neurohypophysela</i>	telah terjadi kerusakan permanen pada traktur <i>hypothalamus-hypophysela</i>

Klinis	Terjadi <i>water loss</i> tanpa disertai <i>Na loss</i> (<i>Hypotonic polyuria</i>) sehingga kadar <i>Na</i> dalam darah relatif akan meningkat.	Terjadi pelepasan <i>ADH</i> dari <i>pituitary posterior</i> yang mengalami degenerasi sehingga produksi urine menurun, diikuti dengan peningkatan kadar cairan intravaskuler sehingga terjadi hiponatremia akibat dilusi <i>Na</i> (<i>dilutional Hyponatremia</i>). Kondisi ini disebut juga <i>SIADH</i> .	Simpanan <i>ADH</i> di <i>posterior pituitary</i> sudah habis sehingga terjadi penurunan kadar <i>ADH</i> . Pasien kembali mengalami poliuria yang sering kali permanen.
Onset	terjadi dalam waktu 24 jam sampai 48 jam paska operasi	terjadi 5 sampai 8 hari setelah operasi dan berlangsung selama kurang lebih 2 sampai 5 hari	
Lab	Darah: <i>hipernatremia, plasma hyperosmolality</i> Urine: <i>Hypotonic polyuria</i> / berat jenis urin menurun	Darah: <i>Hyponatremia & plasma hypoosmolality</i>	Darah: <i>hipernatremia + plasma hyperosmolality</i> Urine: <i>Hypotonic polyuria</i> / berat jenis urin menurun
Terapi	<ul style="list-style-type: none"> • Minum air jika haus • Singkirkan penyebab lain poliuria: hiperglikemia, <i>physiological diuresis</i>, pemberian cairan perioperative yang berlebihan • dDAVP • Jika mekanisme haus pasien tidak berfungsi maka dapat diberikan <i>hypotonic IV fluid</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hentikan terapi dDAVP • Retriksi air • Jika terjadi <i>hyponatremia</i> dan osmolalitas plasma rendah yang tidak respon dengan terapi retriksi cairan maka dapat diberikan <i>hypertonic</i> (3%) saline atau vasopressin reseptor antagonis 	<ul style="list-style-type: none"> • dDAVP <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 0,2-1,2 mg up to TID • Intranasal: 10-60 µg up to TID • Jika mekanisme haus masih ada dan total produksi urine tidak mengganggu kenyamanan pasien maka cukup dengan minum air jika haus tanpa terapi medis khusus

Triphasic serum sodium course

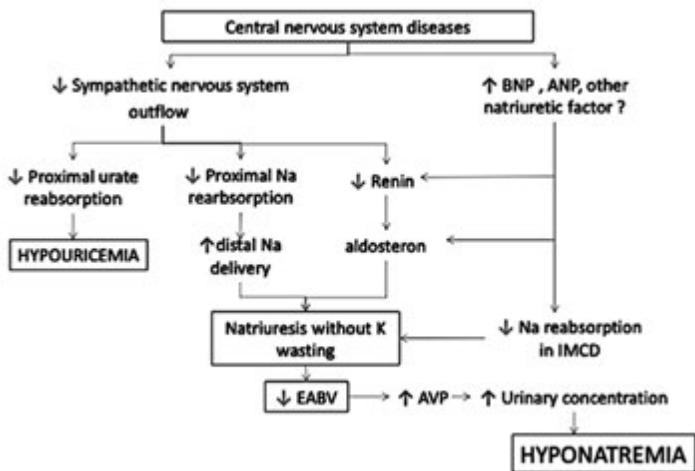


Gambar 3.7. Pola perubahan kadar sodium dalam darah pada tahapan *triphasic response*. Pada fase 1 (*early polyuric phase*) akan terjadi *water loss* tanpa disertai *Na loss* (*hypotonic polyuria*) sehingga kadar Na dalam darah relatif akan meningkat. Pada fase ini pilihan terapi berupa *dDAVP*, *hypotonic IV fluid*, minum air jika haus. Pada fase 2 (*antidiuretic phase*) terjadi pelepasan ADH sehingga produksi urine menurun, diikuti dengan peningkatan kadar cairan intravaskuler dengan terjadi dilusi Na sehingga terjadi dilutional *hyponatremia*. Kondisi ini disebut juga SIADH. Pilihan terapi: retriaksi air, *hypertonic saline*. Pada fase 3 (*late polyuric phase*) terjadi penurunan kadar ADH sehingga pasien kembali mengalami poliuria. Pilihan terapi *dDAVP*, minum air jika haus. *dDAVP*: *desamino-D-Arginin-vasopressin* (*syntetic vasopressin*). Dikutip dari Hoorn EJ & Zietse R (2010).

CEREBRAL SALT-WASTING SYNDROME (CSWS)

Pada *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS) terjadi poliuria disertai hilangnya natrium (Na) melalui urine. Kondisi ini perlu dibedakan dengan DI karena sangat berpengaruh terhadap pemilihan cairan pengganti.

Pada CSWS terjadi poliuria disertai natrium loss dalam urine sehingga akan terjadi *hypovolemia* disertai *hyponatremia* (Gambar 3.8). Hal ini berbeda sekali dengan DI dimana hanya terjadi water loss tanpa disertai hilangnya Na sehingga pada DI, Na serum justru akan meningkat. Terapi cairan CSWS perlu mengandung Na untuk mengganti Na yang hilang. CSWS tidak dipengaruhi oleh produksi ADH sehingga poliuria pada CSWS tidak respon dengan pemberian terapi vasopressin maupun dDAVP.



Gambar 3.8. Skema patofisiologi terjadinya CSWS. Singkatan: ANP (atrial natriuretic peptide), AVP (arginine vasopressin), BNP (brain natriuretic peptide), EABV (effective arterial blood volume).

Kondisi *hyponatremia* pada CSWS perlu dibedakan dengan kondisi *hyponatremia* pada SIADH (Tabel 3.2) karena sangat berpengaruh terhadap manajemen pasien.

Tabel 3.2. Perbedaan antara SIADH dan CSWS.

	SIADH	CSWS
<i>Serum Na</i>		<i>Hyponatremia</i>
<i>Urine output</i>	<i>Decreased</i>	<i>Increased</i> <i>Excessive natriuresis</i>
<i>Volume</i>	<i>Volume - expanded state</i> <i>Euvolemia hyponatremia</i>	<i>Volume – depleted state</i> <i>Hypovolemic hyponatremia</i> <i>Extracellular volume depletion</i>
<i>Serum osmolality</i>	<i>Decreased</i>	<i>Increased / normal</i>
<i>Weight</i>	<i>Increased / unchanged</i>	<i>Decreased</i>
<i>Hematocrit</i>	<i>Low / normal</i>	<i>increased</i>
<i>Terapi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Retriksi cairan • Jika terjadi hyponatremia dan osmolalitas plasma rendah yang tidak respon dengan terapi retriksi cairan maka dapat diberikan hypertonic (3%) saline atau vasopressin reseptor antagonis 	<ul style="list-style-type: none"> • Penggantian cairan yang mengandung Na • Fluodrocortisol

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoorn EJ, Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: The triphasic response revisited. *NDT Plus*. 2010;3(1):42–44. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp117>.
2. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrin Met*. 2003;14(4):182–187. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(03\)00048-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(03)00048-1).
3. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. 2017;8(3):33–48. <https://doi.org/10.1177/2042018816687240>.

POLIURIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 1 ANAK

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Rizka Arifani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Diabetes melitus tipe 1 adalah salah satu penyakit kronis yang disebabkan oleh kekurangan insulin setelah rusaknya sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan bentuk diabetes yang paling umum pada masa anak-anak. Terhitung sekitar dua pertiga diabetes melitus didiagnosa pada usia ≤ 19 tahun di Amerika Serikat.¹



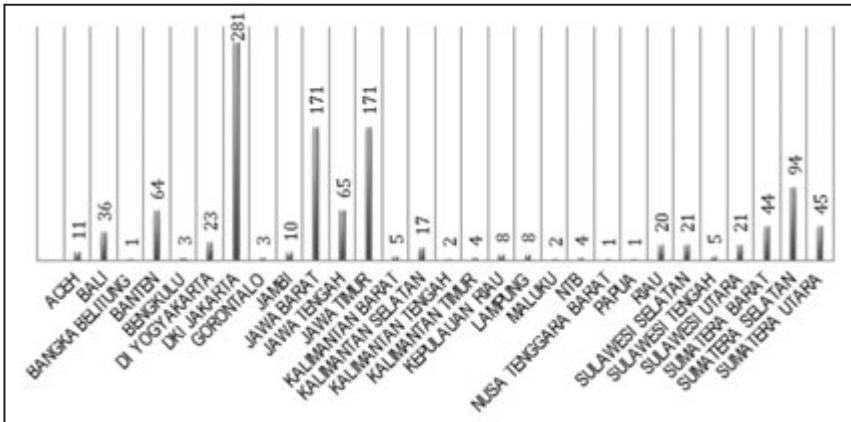
Gambar 4.1. Insidens rerata global diabetes melitus tipe 1 anak (<15 tahun). Data dikutip dari IDF (International Diabetes Foundation) Diabetes Atlas. 8th Ed. (International Diabetes Foundation, 2017).

Insiden DMT1 pada anak bervariasi berdasarkan geografi, usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, dan etnis.

- a. Variasi geografis – Di Eropa dan Cina, daerah sub tropis, diketahui prevalensi DMT1 cukup tinggi. Insiden DMT1 tertinggi dilaporkan terjadi di Finlandia dan Sardinia (37 hingga 65 per 100.000). Tingkat insiden di negara-negara ini setidaknya 20 kali lipat lebih besar bila dibandingkan dengan Venezuela dan sebagian Cina, yang memiliki insiden terendah (0,1 hingga 1,9 per 100.000 anak).²
- b. Usia dan jenis kelamin – Terdapat 2 puncak onset DMT1 yaitu usia 4-6 tahun dan 10-14 tahun. Sekitar 45 % onset DMT1 sebelum usia 10 tahun. Meskipun sebagian besar penyakit autoimun lebih sering terjadi pada wanita,

tampaknya tidak ada perbedaan jenis kelamin dalam insiden keseluruhan DMT1 masa kanak-kanak.³

- c. Tren waktu – Insiden DMT1 anak dilaporkan mengalami peningkatan di seluruh dunia, yaitu sebesar 2-5% per tahun di Eropa, Timur Tengah, dan Australia. Di Amerika Serikat, insiden keseluruhan DMT1 juga meningkat di sebagian besar kelompok usia dan etnis, dengan peningkatan tahunan rata-rata sekitar 2 persen.⁴ Data nasional dari UKK Endokrin anak sebagai berikut.



Gambar 4.2. Insidens diabetes melitus pada 29 provinsi di Indonesia. Data dikutip dari UKK Endokrinologi dan Remaja IDAI. (Registri DM Tipe 1, 2016).

FAKTOR RISIKO

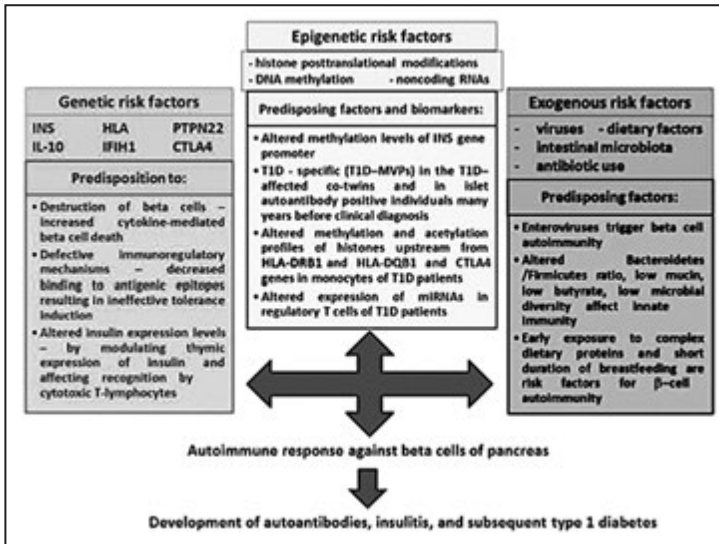
Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada risiko pengembangan DMT1. Risiko mengalami DMT1 meningkat secara signifikan pada keluarga dekat pasien dengan DMT1.^{5,6}

- Tidak ada riwayat keluarga : 0,4 %
- Keturunan ibu (+) : 1 - 4 %
- Keturunan ayah (+) : 3-8%
- Kedua orang tuanya (+) : 30 %
- Non-saudara kembar penderita : 3- 6%
- Kembar Dizygotic : 8 %
- Kembar monozigot : 30% : 30%

Faktor risiko lingkungan dapat memicu destruksi sel beta pankreas yang memproduksi insulin, diantaranya Infeksi virus, terutama infeksi saluran pernapasan atau enterovirus, pemakaian susu formula, defisiensi vitamin D, faktor perinatal seperti usia ibu, riwayat preeklampsia, dan ikterus neonatal.

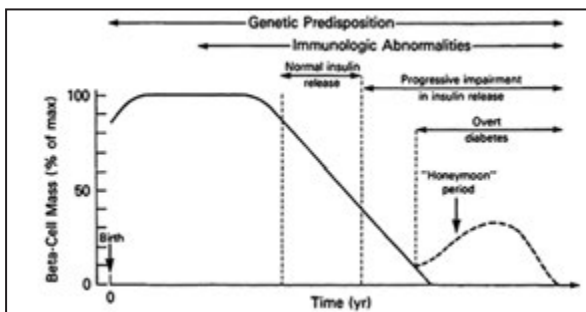
PATOGENESIS

Pada DMT1 terjadi kerusakan sel beta di pulau Langerhans penghasil insulin yang sebagian besar diperantarai proses autoimun. Individu yang mempunyai kerentanan genetik tertentu yang mengalami paparan eksogen dapat mengalami proses metilasi, modifikasi post translasi, dan lain-lain yang menyebabkan terjadinya proses autoimun terhadap sel beta pankreas, lalu diikuti terbentuknya autoantibodi, insulinitis dan terjadi DMT1. Skema dapat dilihat di bawah ini.



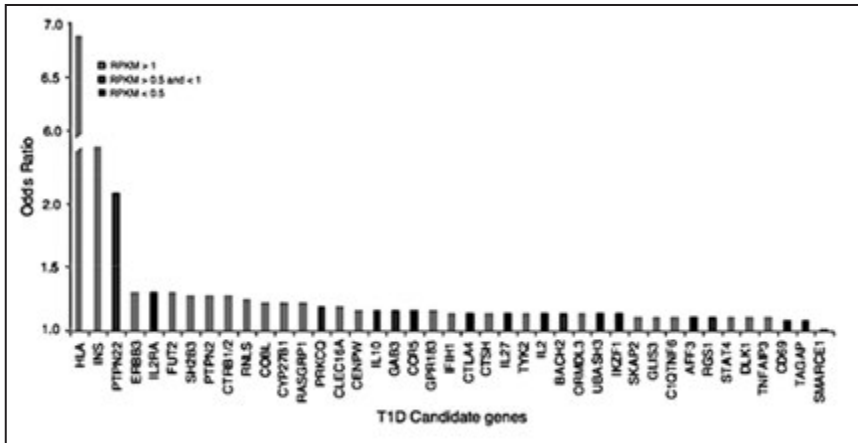
Gambar 4.3. Faktor risiko genetik, epigenetik, dan eksogen pada diabetes melitus tipe 1. Dikutip dari Stankov (2013).⁷

Marker imun dapat dideteksi setelah onset proses autoimun, dan penanda metabolik dapat dideteksi setelah kerusakan sel beta cukup luas.



Gambar 4.4. Perjalanan alamiah diabetes melitus tipe 1. Dikutip dari Sperling (2014).⁸

Lokus *Human Leucocyte Antigen* (HLA), memberikan kontribusi terbesar (yaitu 60%) pada keseluruhan kerentanan genetik.



Gambar 4.5. Ekspresi kandidat gen DMT1 pada pankreas human. Dikutip dari Santin L (2013).⁹

Gen dengan kerentanan utama untuk DMT1 berada di HLA pada kromosom 6p. Wilayah ini mengandung gen yang mengkodekan molekul MHC kelas II yang diekspresikan pada permukaan sel dari sel yang menyajikan antigen seperti makrofag. Molekul MHC ini terdiri dari rantai alfa dan rantai beta yang membentuk alur pengikatan peptida di mana antigen yang terlibat dalam patogenesis diabetes melitus tipe 1 terikat. Pengikatan MHC antigen memungkinkannya untuk disajikan kepada reseptor antigen pada sel T, yang merupakan sel efektor utama dari proses autoimun destruktif.¹⁰

MANIFESTASI KLINIS

Diabetes melitus tipe 1 dapat timbul dalam beberapa manifestasi yang berbeda, antara lain:¹¹

- a. Onset klasik, yaitu didapatkan polidipsia, poliuria, polifagia dan penurunan berat badan dengan hiperglikemia tanpa ketonemia (atau ketonuria)
- b. Ketoasidosis diabetik
- c. Terdiagnosis tanpa disengaja dan tanpa gejala (asimtomatik)

ONSET KLASIK

Hiperglikemia tanpa asidosis adalah presentasi yang paling umum dari DMT1 masa anak di sebagian besar populasi. Pasien biasanya datang dengan gejala berikut:

- Poliuria. Terjadi ketika konsentrasi glukosa serum meningkat secara signifikan di atas 180 mg/dL (10 mmol/L), melebihi ambang ginjal untuk glukosa, sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa urin. Glikosuria ini menyebabkan diuresis osmotik (poliuria) dan hipovolemia. Poliuria bisa muncul sebagai nokturia, mengompol, atau inkontinensia siang hari.
- Polidipsia. Meningkatnya rasa haus disebabkan oleh karena peningkatan osmolalitas serum.
- Penurunan berat badan. Disebabkan peningkatan katabolisme. Gejala klasik poliuria dan polidipsia hadir di lebih dari 90% pasien, tetapi ini tidak selalu menjadi

keluhan awal dan dapat menjadi jelas hanya setelah mendapatkan anamnesis yang cermat (misalnya, nokturia dan mengompol, peningkatan frekuensi dan / atau popok yang sangat basah, dan rasa haus yang terus-menerus).

- Manifestasi klinis lain dapat berupa kandidiasis, yang merupakan gejala yang relatif umum pada anak-anak muda dan anak perempuan, juga gangguan visus ringan sampai gejala katarak.¹²

KETOASIDOSIS DIABETIK

Ketoasidosis diabetik (KAD) adalah bentuk presentasi kedua yang paling umum untuk DMT1 pada sebagian besar populasi. Gejalanya yaitu didapatkan trias P (poliuria, polidipsia dan penurunan berat badan), dan disertai adanya kondisi emergensi, napas berbau aseton, sesak, dan defisit neurologis. Frekuensi ketoasidosis diabetik (KAD) sebagai gejala awal DMT1 pada anak adalah sebesar 30%. Anak kecil (< 6 tahun) atau latar belakang sosial ekonomi rendah cenderung datang dengan KAD.¹³ Penanganan KAD akan dibahas dalam bab tersendiri.

TANPA GEJALA (ASIMPTOMATIK)

Beberapa anak terdiagnosis DMT1 sebelum timbulnya gejala klinis, yaitu biasanya pada saudara penderita DMT1.¹⁴

DIAGNOSIS

Kriteria diagnostik untuk diabetes melitus didasarkan pada salah satu dari empat tanda berikut:

1. Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) pada lebih dari satu kali. Puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori selama setidaknya delapan jam.
2. Glukosa plasma vena acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia.
3. Glukosa plasma ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) diukur dua jam setelah beban glukosa 1,75 g/kg (dosis maksimum 75 g) dalam tes toleransi glukosa oral (TTGO).

Sebagian besar anak-anak dan remaja bergejala dan memiliki konsentrasi glukosa plasma jauh di atas ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L); dengan demikian, TTGO jarang diperlukan untuk mendiagnosis DMT1.^{5,15-16}

Hemoglobin terglikasi (HbA1C) menunjukkan kadar gula darah rata-rata selama 10-12 minggu sebelumnya. Nilai HbA1C $\geq 6,5\%$, diagnostik pada orang dewasa, namun HbA1c $< 6,5\%$ tidak menyingkirkan diabetes. Glikosuria bersifat sugestif diabetes, tetapi tidak diagnostik.¹⁷

KLASIFIKASI

Perbedaan tipe diabetes melitus (DM) mempunyai implikasi terapi dan edukasi yang penting. Beberapa kondisi DM juga terkait sindromik dengan gejala ikutan antara lain *deaf* dan *optic atrophy*. Tes genetik penting pada diabetes neonatal (usia kurang dari 6 bulan) oleh karena terapi insulin dapat diganti dengan sulfonilurea.⁸ Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan

defisiensi sekresi insulin absolut, sedangkan tipe 2 kombinasi resistensi insulin dan inadkuat respons kompensasi insulin.¹⁸

Tabel 4.1. Perbandingan diabetes melitus tipe 1, 2 dan monogenik.

Karakteristik	Tipe 1	Tipe 2	Monogenik
Genetik	poligenik	poligenik	monogenik
Onset usia	6 bulan sampai remaja	pada umumnya usia pubertas atau setelahnya	pada umumnya post pubertas kecuali GCK dan NDM
Presentasi klinis	sering akut, cepat	bervariasi dari lambat, sedang (sering mendadak) sampai berat	bervariasi, dapat insidental pada GCK
Asosiasi:			
autoimunitas	ya	tidak	tidak
ketosis	sering	jarang	sering pada NDM, jarang pada bentuk lain
obesitas	frekuensi sesuai populasi	frekuensi meningkat	frekuensi sesuai populasi
akantosis nigrikans	tidak	ya	tidak
Frekuensi (% dari semua diabetes pada anak muda)	pada umumnya >90%	pada banyak negara <10% (Jepang 60-80%)	1-4%

Sumber: Craig ME (2014)¹⁸

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Tes laboratorium berikut digunakan dalam tata laksana DM anak:

- a. Antibodi. Meskipun tidak ada tes khusus untuk membedakan antara dua jenis diabetes, pada DMT1 disarankan pemeriksaan autoantibodi pankreas terhadap *glutamic acid decarboxylase* (GAD65), fragmen *tyrosine phosphatase* 40K (IA2), insulin, dan / atau pengangkut zinc 8 (ZnT8). Namun, tidak adanya autoantibodi pankreas tidak menyingkirkan kemungkinan DMT1. Hingga 30% individu dengan penampilan klasik dan presentasi DMT2 memiliki autoantibodi positif dan mungkin memiliki jenis diabetes autoimun yang progresif lambat.
- b. Kadar insulin dan C-peptida. Insulin puasa dan C-peptida rendah mendukung DMT1 sedangkan kadar insulin dan C peptide normal atau tinggi mendukung DMT2.
- c. HbA1c. HbA1c telah disepakati sebagai kontrol metabolik pada manajemen DMT1. Berikut adalah target gula darah berdasarkan IDF.

Tabel 4.2. Target glukosa darah berdasarkan IDF.

Derajat kontrol	Ideal (non diabetik)	Optimal	Suboptimal	Risiko tinggi
Glukosa darah sebelum makan	65-100 mg/dL (3,5-5,6 mmol/L)	90-145 mg/dL (5-8 mmol/L)	>145 mg/dL (>8 mmol/L)	>162 mg/dL (>9 mmol/L)
Glukosa darah setelah makan	80-126 mg/dL (4,5-7,0 mmol/L)	90-180 mg/dL (5-10 mmol/L)	180-250 mg/dL (10-14 mmol/L)	>250 mg/dL (>14 mmol/L)
Glukosa darah sebelum tidur	80-100 mg/dL (4,0-5,6 mmol/L)	120-180 mg/dL (6,7-10 mmol/L)	< 120 mg/dL atau 200 mg/dL (<6.7 mmol/L atau 10-11 mmol/L)	<80 mg/dL atau >200 mg/dL (< 4,4 mmol/L atau >11 mmol/L)

Glukosa darah malam hari saat tidur	65-100 mg/dL (3,6-5,6 mmol/L)	80-162 mg/dL (4,5-9 mmol/L)	<75 mg/dL atau >162 mg/dL (<4,3 mmol/L atau >9 mmol/L)	70 mg/dL atau >200 mg/dL (<4,0 mmol/L atau >11 mmol/L)
-------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	--	--

Sumber: IDF (2015)¹⁹

Tabel 4.3. Target kadar HbA1c.

Derajat kontrol	Ideal (non diabetik)	Optimal	Suboptimal	Risiko tinggi
DCCT	<6.5	<7.5	7.5-9.0	>9.0
IFCC (mmol/mol)	<4.3	<5.8	58-75	>75

Sumber: Rewers MJ (2014)²⁰

Nilai HbA1c berdasarkan DCCT dinyatakan dalam persen (%) dan berdasarkan *the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) dalam mmol/mol (Tabel 4.2).

Tabel 4.4. Kontrol metabolik sesuai usia

Usia (tahun)	Kadar glukosa darah (mg/dL)		HbA1C	Keterangan
	Sebelum makan	Bedtime/ overnight		
Toddlers, pra sekolah (0-6)	100-180	110-200	<8,5%	Kerentanan terhadap hipoglikemia Sensitivitas Insulin <i>Unpredictability</i> intake diet dan aktivitas fisik hbA1c <8% jika tanpa disertai hipoglikemia berlebih

Usia sekolah (6-12)	90-180	100-180	<8%	Rentan hipoglikemia HbA1c <7,5% dapat dicapai tanpa disertai hipoglikemia berlebih
Remaja dan dewasa muda (13-19)	90-130	90-150	<7,5%	HbA1c <7,0% dapat dicapai tanpa disertai hipoglikemia berlebih

Konsep:

HbA1c yang dituju bersifat individual dan HbA1c lebih rendah rasional berdasar pertimbangan risiko dan keuntungan
 Kadar gula darah dapat dimodifikasi pada anak dengan hipoglikemia dan hipoglikemia *unawareness*
 Kadar gula darah post prandial harus diukur jika terdapat perbedaan antara kadar gula darah preprandial dan HbA1c dan untuk membantu pengontrolan gula darah dengan terapi rejimen basal bolus

Sumber: ADA (2013)²¹

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding dari DM antara lain:

- Hiperglikemia pada sakit kritis. Pasien dengan syok septik atau penyakit kritis lainnya sering menderita hipoglikemia atau hiperglikemia.
- Hiperglikemia oleh karena efek samping terapi medikamentosa. Penderita dengan infus intravena glukosa, glukokortikoid dosis tinggi, siklosporin, L-asparaginase, tacrolimus, dan obat antipsikotik atipikal dapat merusak toleransi glukosa dengan menghambat sekresi insulin, meningkatkan produksi glukosa hepatic, atau menyebabkan resistensi insulin. Gula darah akan kembali normal setelah terapi diberhentikan.

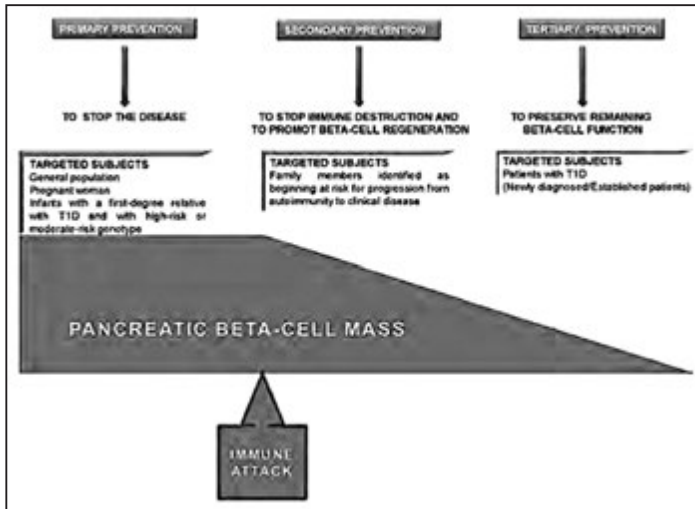
- Hiperglikemia neonatal. Penyebabnya antara lain infus glukosa GIR (*Glucose Infusion Rate*) tinggi, prematuritas, sepsis, dan diabetes melitus neonatal transien atau permanen.

Penyebab lain yang lebih jarang, antara lain:

- Penyakit sistem eksokrin, yaitu *cystic fibrosis*, hemochromatosis keturunan, dan pankreatitis kronis.
- Kelainan endokrin lain, yaitu pada kasus sindrom Cushing, tumor yang mensekresi glukagon, kelebihan katekolamin pada pheochromocytoma.
- Diabetes monogenik, adalah gangguan klinis yang muncul pada usia remaja yang disebabkan mutasi gen tunggal, dengan transmisi dominan autosomal.

TATALAKSANA

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan destruksi sel b pankreas yang sebagian besar melalui jalur auto imun. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan memicu DMT1 ini. Pencegahan yang dilakukan sebelum terjadi auto antibodi pankreas, yaitu dengan mengidentifikasi dan menghilangkan faktor pencetus lingkungan.²² Pemberian anti sel T, induksi tolerans, dan regulasi sel T dapat dilakukan di tingkat pencegahan, setelah terjadi auto antibodi pankreas, dan setelah diagnosis DMT1. Transplantasi pankreas dan terapi gen dapat dilakukan setelah diagnosis dengan tujuan untuk regenerasi sel b pankreas dan memperbaiki sumber sel pankreas.²³



Gambar 4.6. Fase prevensi DMT1: tujuan dan target selektif. Dikutip dari Aribi (2011).²⁴

Terapi masa depan untuk mencegah terjadinya DMT1 masih dalam penelitian, dari epidemiologi ke biologi molekular, imunologi ke penelitian klinis. Re-edukasi sistem imun melalui paparan terhadap antigen sel b dengan menggunakan strategi toleransi oral atau nasal. Observasi insulin sebagai terapi untuk menginduksi toleransi, menggunakan sel T-regulator.²²

Manajemen penderita dengan DMT1 dikenal sebagai PENTALOGI DIABETES MELITUS, yang terdiri dari:

1. Terapi insulin
2. Manajemen diet
3. Olah raga
4. Kontrol gula darah mandiri
5. Edukasi

TERAPI INSULIN

Terapi insulin adalah terapi utama untuk diabetes melitus tipe 1. Tujuan terapi insulin adalah untuk mengganti kekurangan hormon dan untuk mencapai normoglikemia (target gula darah 100-200 mg/dL). Jenis insulin dapat diklasifikasikan berdasarkan onset dan durasi kerjanya. Insulin kerja cepat pada umumnya diberikan sebagai bolus premeal (biasanya 5 hingga 15 menit sebelum makan untuk insulin kerja cepat, dan 20 hingga 30 menit sebelum makan untuk tipe kerja cepat) berdasarkan (i) kandungan karbohidrat makanan dan (ii) kadar glukosa darah pre meal. Insulin kerja cepat dapat diberikan setelah makan pada anak-anak yang lebih muda (usia pra sekolah). Sedangkan insulin kerja panjang (misalnya insulin glargine, insulin detemir) dapat diberikan satu atau dua kali sehari. Insulin degludec memiliki durasi aksi yang lebih lama dan diberikan sekali sehari.

Secara umum, anak yang baru didiagnosis membutuhkan dosis insulin total harian awal 0,5 hingga 1 unit/kg/hari. Penderita usia pubertas memerlukan dosis lebih tinggi terkait hormon steroid pubertasnya. Sedangkan penderita pada post pubertas dosis bisa lebih rendah. Sedangkan pada fase *honeymoon* dosis insulin bisa sampai dengan 0,25 unit/kg. Kebutuhan insulin basal umumnya sekitar 40-60% dari total dosis harian.

Kemampuan insulin untuk menurunkan kadar gula darah dapat dihitung sesuai rumus 1500 untuk insulin kerja cepat. Yaitu bagi 1500 dengan total dosis insulin harian. Perhitungan ini memperkirakan penurunan glukosa darah dari satu unit insulin kerja cepat. Sebagai contoh, jika total dosis insulin harian

adalah 30 unit, maka 1 unit insulin kerja cepat akan menurunkan glukosa darah sekitar 50 mg/dL.

Kemampuan kerja insulin per gram karbohidrat dapat digunakan rumus $500/\text{Jumlah karbohidrat}$ yang dicerna yang dicakup oleh satu unit insulin kerja cepat secara kasar dihitung berdasarkan total dosis insulin harian dan membagi ini menjadi 500. Sebagai contoh, jika total dosis insulin harian adalah 50 unit, maka 1 unit insulin kerja cepat sesuai dengan 10 gram karbohidrat.

Tabel 4.5. Jenis sediaan insulin dan profil kerjanya.

Jenis insulin	Awitan (jam)	Puncak kerja (jam)	Lama kerja (jam)
Kerja cepat (rapid acting) (aspart, glulisine, dan lispro)	0,15-0,35	1-3	3-5
Kerja pendek (regular/ soluble)	0,15-1	2-4	5-8
Kerja menengah			
Semilente	1-2	4-10	8-16
NPH	2-4	4-12	12-24
IZN lente type	3-4	6-15	18-24
Insulin basal			
Glargine	2-4	Tidak ada	24*
Detemir	1-2	6-12	20-24
Kerja panjang			
Ultralente type	4-8	12-24	20-30
Insulin campuran			
Cepat-menengah	0,5	1-12	16-24
Pendek-menengah	0,5	1-12	16-24

IZS= insulin zinc suspension; NPH= neutral protamine Hagedorn insulin.

* Lama kerja kemungkinan kurang dari 24 jam.

Dosis insulin harian bervariasi pada tiap penderita sesuai usia, status pubertas, pola makan terkait *carbohydrate to insulin ratio*. Terapi insulin dapat memakai pompa insulin, metode basal bolus, maupun konvensional. Metode terapi basal bolus menggunakan insulin basal atau kerja panjang dan insulin kerja cepat atau singkat. Insulin basal atau kerja lama dapat diberikan 40-60% dari total dosis insulin harian. Sedangkan metode konvensional menggunakan insulin kerja menengah (*intermediate*) dan kerja cepat atau singkat. Rejimen insulin yang digunakan pada terapi DMT1 terdiri dari beberapa golongan seperti pada tabel 4.5.

Adjusted insulin selalu dilakukan sesuai kebutuhan insulin untuk mencapai pertumbuhan dan perkembangan anak optimal.

NUTRISI

Manajemen nutrisi untuk pasien dengan DMT1 harus bertujuan untuk secara optimal mengelola “ABC”: HBA1C, tekanan darah (*Blood*) dan *low-density lipoprotein* (LDL) - kolesterol (*Cholesterol*). Sasaran nutrisi untuk penderita DMT1 adalah:

- Mempertahankan tingkat glukosa darah mendekati normal, dengan mengintegrasikan terapi insulin ke dalam pola makan dan aktivitas fisik masing-masing individu.
- Mencapai tingkat tekanan darah dan lipid yang optimal.
- Menyediakan kalori yang cukup untuk mencapai dan

mempertahankan berat badan yang wajar, pertumbuhan normal, dan perkembangan.

- Mengelola faktor risiko dan mencegah komplikasi diabetes, baik akut (hipoglikemia dan penyakit jangka pendek) dan jangka panjang (hipertensi, hiperlipidemia, penyakit ginjal, penyakit kardiovaskular, dan komplikasi mikro dan makrovaskular lainnya).

OLAHRAGA

Olahraga teratur memiliki manfaat kesehatan dan sosial yang penting bagi anak-anak dan remaja dengan DMT1. Manfaat dari olahraga teratur untuk pasien dengan DMT1 adalah:

- Peningkatan kebugaran kardiovaskular dan kardiorespirasi
- Peningkatan massa dan kekuatan otot
- Mengurangi adipositas
- Peningkatan kepadatan mineral tulang
- Peningkatan sensitivitas insulin
- Peningkatan profil risiko kardiovaskular
- Menstabilkan emosi

MONITOR GULA DARAH MANDIRI

Monitor gula darah mandiri sangat penting. Kontrol kadar glikemik optimal dapat mengurangi risiko komplikasi jangka panjang.

Untuk mencapai sasaran dan tujuan tersebut, komponen pengelolaan DMT1 meliputi pemberian insulin, pengaturan

makan, olahraga, dan edukasi, yang didukung oleh pemantauan mandiri (*home monitoring*). Keseluruhan komponen berjalan secara terintegrasi untuk mendapatkan kontrol metabolik yang baik.⁸

PROGNOSIS

Pada anak dan remaja dengan DMT1, komplikasi yang paling umum termasuk hipoglikemia, hiperglikemia, ketoasidosis diabetik (KAD), dan gangguan psikiatri. Patogenesis komplikasi vaskular jangka panjang meliputi retinopati, nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular yang dimulai pada masa anak dengan manifestasi klinis dari komplikasi ini jarang terjadi sebelum dewasa.

Ketoasidosis diabetik adalah penyebab utama kematian pada anak-anak dan remaja dengan DMT1. Literatur menyebutkan, 41% pasien meninggal di rumah atau hampir mati saat tiba di rumah sakit. Penyebab kedua, hipoglikemiadi identifikasi sebagai penyebab kematian pada 5-10% pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harjutsalo V, Sund R, KnipM. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-8.
2. Weng J, Zhou Z, Guo L. Incidence of type 1 diabetes in China. *BMJ*. 2018;360(1):360.

3. Dabelea D, Bell RA, D'Agustino RB. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716
4. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0-to 17-years old Colorado youth. *Diabetes Care*. 2007;30(3):503
5. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl.27):7-19.
6. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*. 2005;28(2):296-300.
7. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics*. 2013;132(6):1112-22.
8. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Philip M. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 846-900.
9. Santin L, Eizirik L. Candidate genes for diabetes modulate pancreatic islet inflammation and β cell apoptosis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(Suppl. 3):71-81.
10. Smyth DJ, Ciiper JD, Bailey R. A genome wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon induced helicase region. *Nat Genet*. 2006;38(6):617-9.

11. HallerMJ, Atkinson MA, Schatz D.Type 1 diabetes melitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1553-78.
12. Quinn M, Fleischman A, Rosner B.Characteristics at diagnosis type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr.* 2006;148(3):366-71.
13. KlingensmithGJ, TamborlaneWV, Wood J.Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr.* 2013;162(2):330-4.
14. BarkerJM, Goehrig SH, Barriga K.Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow up. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1399-104.
15. SilversteinJ, Klingensmith G, Copeland K.Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(1):186-212.
16. American Diabetes Association (ADA). Classification amd diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S11-S24.
17. EehaltS, Gauger N, Blumenstock G. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(7):446-9.

18. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*.2014;15(Suppl. 20):4–17.
19. International Diabetes Federation (IDF).Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Belgium: International Diabetes Federation. 2015. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
20. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:102-114.
21. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl. 1):S11-66.
22. Gillespie KM. Type 1 diabetes: Pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175(2):165-70.
23. Gillespie KM.The Genetics of Type 1 Diabetes [Internet]. 2010. Available from: www.intechopen.com.
24. Aribi M, editor. Autoimmunity and immunotherapy of type 1 diabetes. In:Type1Diabetes-Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy. London: IntechOpen; 2010. pp. 1-45.

KETOASIDOSIS DIABETIK

**Muhammad Faizi, Nur Rochmah, Dimarzsiana Dara
Sjahrudin**

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetik (KAD) adalah kondisi medis darurat yang dapat mengancam jiwa bila tidak ditangani secara tepat. Ketoasidosis diabetik disebabkan oleh penurunan kadar insulin efektif di sirkulasi yang terkait dengan peningkatan sejumlah hormon seperti glukagon, katekolamin, kortisol, dan *growth hormone*. Hal ini akan memicu peningkatan produksi glukosa oleh hepar dan ginjal disertai penurunan penggunaan glukosa perifer, sehingga mengakibatkan keadaan hiperglikemia dan hiperosmolar. Peningkatan lipolisis, dengan produksi badan keton (b-hidroksibutirat dan asetoasetat) akan menyebabkan ketonemia dan asidosis metabolik. Hiperglikemia dan asidosis akan menghasilkan diuresis osmotik, dehidrasi, dan kehilangan elektrolit.¹

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Kejadian ketoasidosis diabetik pada anak dan komplikasinya merupakan penyebab terbanyak perawatan di rumah sakit, angka kematian, angka kesakitan pada anak dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1).² Ketoasidosis diabetik juga dapat terjadi pada anak dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), dengan angka kejadian yang lebih rendah.³ Insiden DMT1 pada usia muda di US telah meningkat 3-4% per tahun. Ketoasidosis diabetik merupakan keadaan yang mengancam nyawa, dan sering gejala timbul saat pertama kali terdiagnosa DMT1 dan DMT2. Telah dilaporkan terjadi pada DMT1 yaitu 25-30%.⁴

Faktor risiko KAD pada pasien yang baru terdiagnosis yaitu usia muda <2 tahun, diagnosis yang terlambat, status ekonomi yang rendah, negara dengan prevalensi DMT1 yang rendah. Faktor risiko KAD pada pasien yang sudah terdiagnosa diabetes melitus (DM) yaitu ketidakpatuhan penggunaan insulin, kontrol metabolik yang rendah (HbA1C yang tinggi dan kebutuhan insulin yang lebih tinggi), pernah mengalami episode KAD sebelumnya, gastroenteritis dengan muntah menetap dan dehidrasi, gangguan psikiatri (termasuk gangguan makan), kondisi keluarga yang sulit (termasuk status sosial ekonomi rendah dan masalah asuransi kesehatan), anak perempuan peripubertal dan remaja, akses terbatas ke pelayanan medis.⁵

Pada tempat-tempat dengan fasilitas yang kurang memadai maka risiko kematian akibat KAD lebih tinggi. Edema serebri bertanggung jawab atas 60-90% kematian akibat KAD. Penyebab

morbiditas dan mortalitas pada KAD selain edema serebri adalah hipokalemia, hiperkalemia, hipoglikemia, komplikasi sistem saraf pusat yang lain, hematoma, trombosis, sepsis, rhabdomyolisis, dan edema paru.⁶

PATOFISIOLOGI

Interaksi berbagai faktor penyebab defisiensi insulin merupakan kejadian awal sebagai lanjutan dari kegagalan sel β secara progresif. Keadaan tersebut dapat berupa penurunan kadar atau penurunan efektivitas kerja insulin akibat stres fisiologik seperti sepsis dan peningkatan kadar hormon yang kerjanya berlawanan dengan insulin. Secara bersamaan, perubahan keseimbangan hormonal tersebut akan meningkatkan produksi glukosa, baik dari glikogenolisis maupun glukoneogenesis, sementara penggunaan glukosa menurun. Secara langsung, keadaan ini akan menyebabkan hiperglikemia, diuresis osmotik, kehilangan elektrolit, dehidrasi, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan hiperosmolaritas.

Secara bersamaan, lipolisis akan meningkatkan kadar asam lemak bebas, oksidasi akan turut memfasilitasi glukoneogenesis dan membentuk asam asetoasetat dan hidroksibutirat (keton) secara berlebihan, sehingga menyebabkan terjadinya asidosis metabolik. Keadaan ini juga diperparah oleh semakin meningkatnya asidosis laktat akibat perfusi jaringan yang buruk. Dehidrasi yang berlangsung progresif, hiperosmolar, asidosis, dan gangguan elektrolit akan semakin memperberat ketidak-

seimbangan hormonal dan menyebabkan keadaan ini berlanjut membentuk semacam siklus. Akibatnya, dekomposisi metabolik akan berjalan progresif. Manifestasi klinis berupa poliuria, polidipsia, dehidrasi, respirasi yang panjang dan dalam, akan menurunkan nilai pCO₂ dan buffer asidosis, menyebabkan keadaan berlanjut menjadi koma.⁶

Meskipun dapat terjadi penurunan kadar kalium, adanya hiperkalemia biasanya didapatkan pada pasien dengan KAD yang mendapat resusitasi cairan. Hiperkalemia serum terjadi akibat pergeseran distribusi ion kalium dari intrasel ke ekstrasel karena adanya asidosis akibat defisiensi insulin dan penurunan sekresi tubular renal. Terjadinya penurunan kadar fosfat dan magnesium serum juga akibat pergeseran ion. Hiponatremia terjadi akibat efek dilusi akibat osmolaritas serum yang tinggi. Kadar natrium dapat diukur dengan menambahkan kadar natrium sebanyak 1,6 mEq/L untuk setiap kenaikan kadar glukosa 100 mg/dL. Peningkatan osmolaritas serum akibat hiperglikemia juga akan menyebabkan peningkatan osmolaritas intraselular di otak. Koreksi hiperglikemia serum yang dilakukan secara cepat dapat memperlebar gradien osmolaritas serum dan intraserebral. Cairan bebas kemudian akan memasuki jaringan otak dan menyebabkan edema serebri beserta peningkatan risiko herniasi. Oleh sebab itu, resusitasi cairan dan koreksi hiperkalemia harus dilakukan secara bertahap dengan monitoring ketat.

Edema serebri pada ketoasidosis diabetik paling sering terjadi pada 4–12 jam setelah terapi diberikan, namun dapat pula terjadi sebelum terapi dilakukan, dan pada beberapa kasus dapat terjadi kapan pun selama terapi diberikan (tidak terikat waktu). Gejala dan tanda edema serebri cukup bervariasi dan meliputi keluhan nyeri kepala, penurunan bertahap atau memburuknya derajat kesadaran, nadi yang melambat, dan tekanan darah yang meningkat.

Pada penelitian *in vitro* pada hewan coba dan manusia, terjadinya edema serebri dipicu oleh penyebab lain (misalnya trauma dan stroke) menunjukkan bahwa mekanisme etiopatologik edema serebri pada KAD cukup kompleks. Sejumlah mekanisme telah dianalisis, termasuk peranan iskemia/hipoksia serebral dan peningkatan berbagai mediator inflamasi, yang akan meningkatkan aliran darah ke otak serta mengganggu transpor ion dan air melalui membran sel. Adanya osmolit organik intraselular (mioinositol dan taurin) dan ketidakseimbangan osmotik selular juga merupakan faktor yang penting. Pada pemeriksaan imaging anak dengan KAD menggunakan ultrasonografi, CT Scan, dan MRI, menunjukkan berbagai derajat edema serebri yang terjadi meskipun tidak terdapat tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial yang signifikan.

MANIFESTASI KLINIS

Gejala awal diabetes berhubungan dengan hiperglikemia, dan paling jelas tampak pada anak-anak yang lebih tua dan remaja. Gejala termasuk poliuria (karena diuresis osmotik yang diinduksi oleh glukosa), polidipsia (karena meningkatnya kehilangan cairan melalui urine), dan kelelahan. Temuan lain termasuk penurunan berat badan, nokturia, dan enuresis. Kadang-kadang, juga dapat terjadi moniliasis vagina atau kulit.

Pada bayi, diagnosis lebih sulit karena kesulitan mengekspresikan rasa haus dan kurangnya kewaspadaan keadaan poliuria. Akibatnya, poliuria mungkin tidak diketahui, dan polidipsia tidak jelas. Namun klinis yang tampak dan sering disadari adalah bayi tampak lemas, kurang aktif, rewel, penurunan berat badan, dan tanda-tanda dehidrasi. Selain itu, adanya ruam popok Candida yang berat dapat meningkatkan kecurigaan suatu diabetes.

Gejala klinis yang dapat timbul pada anak dengan KAD:

1. Anoreksia, mual, muntah, dan sakit perut. Nyeri fokal dapat terjadi dan dapat menyerupai apendisitis atau intraabdomen lainnya. Polifagia dapat terjadi di awal perjalanan penyakit, namun setelah terjadi defisiensi insulin yang semakin berat dan terjadi ketoasidosis, anak menjadi tidak nafsu makan.
2. Hiperventilasi dan respirasi yang dalam (Kussmaul) merupakan kompensasi akibat terjadinya asidosis metabolik. Hiperpnea dihasilkan dari peningkatan volume

permenit (frekuensi x volume tidal) dan dapat ditingkatkan oleh volume tidal saja tanpa peningkatan laju pernapasan. Pada bayi, hiperpnea dapat dimanifestasikan hanya dengan takipnea. Beberapa pasien dapat disertai napas berbau aseton.

3. Takikardia, perfusi perifer yang buruk, dan penurunan turgor kulit terjadi pada anak-anak dengan DKA tetapi cenderung kurang menonjol dibandingkan pada pasien dengan tingkat dehidrasi yang sama pada kondisi lain. Hal ini akibat volume intravaskular relatif terjaga karena adanya peningkatan osmolalitas intravaskular akibat hiperglikemia. Selain itu, kehilangan cairan bebas sering melebihi kehilangan natrium, sehingga keadaan diuresis osmotik yang diinduksi hiperglikemia tetap dapat mempertahankan output urin. Hal ini megakibatkan penilaian klinis tingkat dehidrasi tidak akurat dan tidak membantu.
4. Perubahan kesadaran, mulai dari keadaan mengantuk, letargi hingga koma. Hal ini terakit dengan derajat asidosis. Cedera serebral terjadi pada 0.3-0.9% kasus KAD pada anak dan merupakan penyebab utam kematian.
5. Anak-anak dengan KAD umumnya terjadi defisit cairan sebanyak 5-10%. Penurunan berat badan merupakan pengukuran terbaik terjadinya dehidrasi jika berat terukur terbaru sebelum sakit tersedia untuk perbandingan. Jika tidak, dapat diasumsikan defisit cairan rata-rata sekitar 7 persen dan tingkat pemberian cairan disesuaikan dengan respon klinis.

LABORATORIUM

Beberapa pemeriksaan laboratoris dapat diindikasikan pada pasien KAD, yaitu:

1. Gula darah. Kadar gula darah lebih dari 200mg/dL (11mmol/L) merupakan kriteria umum diagnosis KAD.¹³ Hiperglikemia ini diakibatkan reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal telah melebihi ambang batas sehingga mengakibatkan diuresis osmotik dengan polyuria, penurunan volume tubuh terjadi ketika kehilangan cairan tidak cukup dikompensasi oleh peningkatan asupan cairan. Pemeriksaan dilakukan setidaknya setiap jam apabila kadar glukosa turun secara progresif atau bila diberikan infus insulin.
2. Gas darah. Pada umumnya, sampel diambil dari darah arteri, namun pengambilan darah dari vena dan kapiler pada anak dapat dilakukan untuk monitoring asidosis karena lebih mudah dalam pengambilan dan lebih sedikit menimbulkan trauma pada anak. Derajat keparahan ketoasidosis diabetik didefinisikan sebagai berikut:
 - Ringan (pH < 7,30; bikarbonat < 15 mmol/L)
 - Sedang (pH < 7,20; bikarbonat < 10 mmol/L)
 - Berat (pH < 7,10; bikarbonat < 5 mmol/L)¹³

Defisiensi insulin dan peningkatan konsentrasi plasma glukagon, kortisol, dan epinefrin meningkatkan produksi glukosa, lipolisis, dan ketogenesis, yang secara kolektif berkontribusi terhadap terjadinya hiperglikemia dan

ketoasidosis. Acetoacetate adalah keton awal yang terbentuk, dan direduksi menjadi beta-hidroksibutirat (BOHB) atau dekarboksilasi menjadi aseton. Yang terakhir akan terdeteksi sebagai keton. Tingkat keparahan asidosis metabolik tergantung pada tingkat dan durasi peningkatan produksi asam keton, laju ekskresi asam dalam urin, dan kemampuan kompensasi pernafasan. Oleh karena itu, asidosis akan lebih parah pada pasien dengan insufisiensi ginjal.

3. Kadar keton. Pengukuran kadar keton kapiler darah digunakan sebagai tolok ukur ketoasidosis, dimana nilainya akan selalu meningkat pada KAD (> 3 mmol/L). Terdapat dua pengukuran yang dilakukan untuk menilai perbaikan KAD, yaitu nilai pH $>7,3$ dan kadar keton kapiler < 1 mmol/L.
4. Natrium darah. Pasien dengan KAD mengalami penurunan kadar natrium 5-13 mmol/kg. Kadar natrium pada umumnya menurun akibat efek dilusi hiperglikemia. Hiperglikemia cenderung menurunkan konsentrasi natrium serum, karena meningkatkan osmolalitas plasma, menghasilkan perpindahan cairan dari intraseluler ke ruang ekstraseluler sebagai akibat dari gaya osmotik, sehingga menurunkan natrium serum akibat pengenceran. Dalam pengaturan ini, status natrium pasien dapat diperkirakan dengan menghitung konsentrasi natrium plasma "terkoreksi", yang mencerminkan konsentrasi natrium serum yang diharapkan jika konsentrasi glukosa pasien normal. Natrium serum yang diukur dikurangi dengan 1,6 mmol/L untuk setiap

peningkatan konsentrasi glukosa darah 100 mg / dL (5,6 mmol / L) di atas 100 mg / dL.⁷

“Na sebenarnya = Na terukur + (1.6 x [glukosa-100 mg/dL]/100)”

Diuresis osmotik yang diinduksi glukosuria cenderung meningkatkan konsentrasi natrium serum, karena kehilangan air yang melebihi natrium dan kalium. Efek ini dapat mengoreksi sebagian hiponatremia yang disebabkan oleh hiperglikemia. Jika asupan air tidak mencukupi (yang mungkin merupakan masalah khusus dalam cuaca panas dan pada bayi dan anak kecil yang tidak dapat secara mandiri mengakses air), dapat terjadi keadaan hipernatremia (dehidrasi hipertonik).

5. Kalium darah. Perkiraan defisit kalium pada anak-anak dengan KAD adalah 3 - 6 mmol / kg. Pada keadaan awal, kadar kalium dapat normal atau meningkat, meskipun kadar kalium total mengalami penurunan. Hal ini terjadi akibat adanya kebocoran kalium intraselular ke ekstraseluler. Terapi insulin akan menurunkan konsentrasi kalium, kalium kembali ke intraselular, dan kadar kalium akan menurun secara cepat selama terapi diberikan.

Akibatnya, penggantian kalium dengan pemantauan kadarnya selama terapi sangat penting. Pemeriksaan secara berkala setiap 1-2 jam dilakukan bersamaan dengan monitoring EKG, terutama pada jam-jam pertama terapi.

6. Ureum dan Kreatinin. Peningkatan kadar kreatinin seringkali dipengaruhi oleh senyawa keton, sehingga memberikan

kenaikan palsu. Kadar ureum meningkat pada KAD, dapat dikorelasikan dengan derajat dehidrasi yang terjadi pada KAD.

7. Hemoglobin terglisosilasi (HbA1c). Peningkatan HbA1c menentukan diagnosis diabetes, terutama pada pasien yang tidak mendapat penanganan sesuai standar.
8. Pemeriksaan darah rutin. Peningkatan kadar leukosit sering ditemukan, meskipun tidak terdapat infeksi.
9. Urinalisis. Pemeriksaan urin dilakukan untuk menilai kadar glukosa dan badan keton per 24 jam, terutama bila pemeriksaan kadar keton kapiler tidak dilakukan.
10. Insulin. Pemeriksaan ini khusus dilakukan pada anak dengan KAD rekuren, dimana rendahnya kadar insulin dapat terkonfirmasi. Perlu diperhatikan adanya senyawa analog insulin yang dapat memberikan nilai palsu dalam hasil pemeriksaan.

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAIN

Pemeriksaan imaging (radiologis) dapat dilakukan terhadap pasien KAD, yaitu:³

1. CT scan kepala, dilakukan bila terjadi koma atau keadaan yang menuju ke arah koma, selain sebagai ukuran dalam menangani edema serebri.
2. Pemeriksaan radiografi thoraks dilakukan apabila terdapat indikasi klinis.

3. EKG. Pemeriksaan ini cukup berguna untuk menentukan status kalium. Perubahan karakter EKG akan terjadi apabila status kalium terlalu ekstrem.

Perubahan karakter hipokalemia yang terepresentasi pada EKG, yaitu:

- Interval QT memanjang
- Depresi segmen ST
- Gelombang T mendatar atau difasik
- Gelombang U

Hiperkalemia dapat terjadi akibat overkoreksi kehilangan kalium, dengan perubahan EKG sebagai berikut:

- Kompleks QRS melebar
- Gelombang T tinggi, tajam
- Interval PR memanjang
- Gelombang P hilang
- Kompleks QT memendek
- Asistole

Penilaian rutin derajat kesadaran:

1. Menentukan derajat kesadaran per jam sampai dengan 12 jam, terutama pada anak yang masih muda dan mengalami diabetes untuk pertama kali. Penilaian menggunakan GCS direkomendasikan untuk penentuan derajat kesadaran.
2. Skor maksimum normal GCS adalah 15. Skor 12 atau kurang menunjukkan gangguan kesadaran yang bermakna. Skor yang terus menurun menunjukkan edema serebri yang semakin berat.

TATALAKSANA

Tujuan utama terapi adalah menghentikan proses asidosis bukan hanyamenurunkan kadar glukosa. Prinsip tata laksana KAD meliputi :

1. Terapi cairan untuk mengkoreksi dehidrasi dan menstabilkan fungsi sirkulasi
2. Pemberian insulin untuk menghentikan produksi badan keton yang berlebihan.
3. Mengatasi gangguan keseimbangan elektrolit.
4. Mengatasi penyakit yang mendasari KAD.
5. Monitor komplikasi terapi.

Untuk mendapatkan perawatan yang baik, perlu dilakukan reevaluasi berkala dan pemeriksaan sebaiknya dilakukan oleh dokter ahli. Dokter anak yang telah mendapat pelatihan penanganan KAD harus terlibat langsung. Anak juga dapat dimonitoring dan diterapi sesuai standar baku, serta dilakukan berbagai pemeriksaan laboratoris secara berkala untuk mengevaluasi sejumlah parameter biokimia.⁷Indikasi perawatan di Ruang Rawat Intensif adalah KAD berat, risiko edema serebri, usia sangat muda (< 5 tahun) dan aritmia.

Tatalaksana awal pasien anak dengan KAD yaitu:

- Pertahankan *airway, breathing, circulation*. Pertahankan jalan napas. Jika perlu kosongkan isi lambung. Berikan oksigen pada pasien dengan dehidrasi berat atau syok. Pemantauan jantung sebaiknya menggunakan EKG untuk

mengevaluasi adanya kemungkinan hiperkalemia atau hipokalemia. Sebaiknya dipasang dua kateter intravena (IV).

- Nilai kesadaran menggunakan GCS (*Glasgow Coma Scale*).
- Timbang berat badan pasien. Gunakan berat badan aktual untuk menghitung kebutuhan cairan maupun kebutuhan insulin.
- Nilai derajat dehidrasi
 - o Dehidrasi dianggap sedang jika dehidrasinya mencapai 5%-9%, tanda-tanda dehidrasi meliputi: *Capillary refill* memanjang, turgor menurun, hiperpnea, serta adanya tanda-tanda dehidrasi seperti membran mukus yang kering, mata cekung, dan tidak ada air mata.
 - o Dehidrasi dianggap lebih dari 10% atau berat jika terdapat nadi yang lemah, hipotensi, dan oliguria.
 - o Mengingat derajat dehidrasi dari klinis sangat subyektif dan seringkali tidak akurat maka direkomendasikan bahwa pada KAD sedang dehidrasinya adalah 5-7% sedangkan pada KAD berat derajat dehidrasinya adalah 7-10%.
- Cairan dan elektrolit.
 - o Pemberian NaCl atau cairan yang hampir isotonik misalnya Ringer Laktat/RL atau Ringer Asetat) 20 mL/Kg sampai dengan 1 jam atau kurang dapat di ulangi sampai renjatan teratasi. Bila renjatan sudah membaik

- tetapi sirkulasi belum stabil, cairan dapat diberikan dengan kecepatan 10 ml/kgBB dalam waktu 1-2 jam.
- o Rehidrasi awal harus menggunakan NaCl 0,9% atau ringer asetat paling tidak selama 4-6 jam. Setelah itu, penggantian cairan harus dengan cairan yang memiliki tonisitas sama atau lebih dari 0,45% dengan ditambahkan kalium klorida, kalium fosfat atau kalium asetat.
 - o Penilaian osmolalitas efektif berguna untuk evaluasi terapi cairan dan elektrolit.
 - o Rehidrasi selanjutnya dilakukan dalam kurun waktu 48 jam dengan memperhitungkan sisa defisit cairan ditambah kebutuhan cairan rumatan untuk 48 jam.
 - o Karena derajat dehidrasi mungkin sulit ditentukan dan dapat diestimasi berlebihan, maka cairan infus per hari tidak boleh melebihi 1,5-2x kebutuhan cairan rumatan berdasarkan usia, berat maupun luas permukaan tubuh.
 - o Kandungan natrium dalam cairan perlu ditambah jika kadar natrium serum rendah dan tidak meningkat sesuai dengan penurunan kadar glukosa darah.
 - o Hati-hati, penggunaan NaCl 0,9% dalam jumlah besar dapat mengakibatkan timbulnya asidosis metabolik hiperkloremik. Hiperkloremia didefinisikan dengan rasio klorida: Natrium $> 0,79$

- o Kebutuhan cairan pada KAD yang sudah teratasi sama dengan kebutuhan cairan anak normal lainnya. Cara penghitungan kebutuhan cairan pada awal tata laksana:
 1. Estimasi derajat dehidrasi = A%
 2. Estimasi defisit cairan = $A\% \times BB \text{ (Kg)} \times 1000 \text{ mL} = B \text{ mL}$
 3. Hitung cairan rumatan untuk 48 jam = C mL
 4. Hitung kebutuhan cairan total 48 jam = Defisit + Rumatan = D mL
 5. Hitung kecepatan cairan infus per jam = $D \text{ mL} / 48 \text{ jam}$
- Insulin. Insulin mulai diberikan 1-2 jam setelah pemberian cairan. Pemberian insulin sejak awal tata laksana meningkatkan risiko hipokalemia. Insulin diberikan melalui infus intravena 0,05-0,1 U/kgBB/jam. Penelitian kecil yang membandingkan tingkat infus insulin yang lebih rendah (0.05 unit/kg/jam) dengan tingkat standart (0.1 unit/kg/jam) menunjukkan tidak ada perbedaan dalam tingkat waktu untuk mencapai target glukosa darah 250mg/dL.⁸ Insulin dapat di campur dengan saline (0.45 atau 0.9% NaCl) dan diberikan melalui syringe pump. Jenis insulin yang boleh diberikan adalah *short acting* atau *rapid acting*. Insulin bolus tidak diperlukan pada tata laksana KAD, karena insulin intravena continuous lebih baik untuk menjaga level insulin darah. Untuk memudahkan pemberian, monitoring dan titrasi insulin selama tata laksana KAD dapat diberikan

line IVFD untuk insulin secara tersendiri dengan kadar cairan 1 mL = 0,01 U insulin. Sebagai contoh, 50 Unit insulin diencerkan dalam 50 mL NaCl 0,9% dapat memberikan 1 mL = 1 U.

Pertahankan dosis insulin tetap 0,05-0,1 U/kgBB/jam sampai KAD teratasi (pH > 7,30, bikarbonat > 15 mEq/L, keton < 1 mmol/L). Dosis insulin dapat diturunkan lebih rendah dari 0,05 U/kgBB/ jam jika pasien sensitif terhadap insulin dan tetap menunjukkan adanya perbaikan asidosis metabolik.

Jika pemberian insulin intravena kontinu tidak memungkinkan pada pasien dengan KAD tanpa gangguan sirkulasi perifer maka dapat diberikan insulin subkutan atau intramuskuler tiap jam atau tiap dua jam. Insulin yang digunakan adalah insulin kerja cepat atau kerja pendek. Dosisnya dapat dimulai dari 0,3 U/kgBB dilanjutkan satu jam kemudian dengan insulin lispro atau aspart dengan dosis 0,1 U/ kgBB/jam atau 0,15-0,2 U/kgBB tiap 2 jam. Jika kadar glukosa darah < 250 mg/dL (< 14 mmol/L) sebelum KAD teratasi, kurangi dosis insulin menjadi 0,05 U/kgBB/ jam untuk mempertahankan glukosa darah 200 mg/dL sampai KAD teratasi.

Jika parameter KAD (seperti pH, anion gap, konsentrasi betahidroksi butirat) tidak mengalami perbaikan, evaluasi ulang pasien, dosis insulin, dan penyebab lainnya yang menyebabkan pasien tidak berespon terhadap terapi insulin (misalnya infeksi atau salah dalam pengenceran insulin dll).

- Penambahan dextrose. Untuk mencegah penurunan glukosa darah yang terlalu cepat selama asidosis belum teratasi maka tambahan cairan Dekstrosa 5% dalam cairan intravena (Dekstrosa 5% ditambahkan pada NaCl 0,9% atau 0,45%) jika kadar glukosa plasma turun menjadi 250-300 mg/dL (14- 17 mmol/L). Terkadang perlu menggunakan cairan Dekstrosa 10% atau 12,5% jika glukosa darah <150 mg/dL untuk mencegah terjadinya hipoglikemia sekaligus mengoreksi asidosis metabolik. Jika penurunan glukosa darah lebih dari 90 mg/dL/jam (5 mmol/L/jam) maka pertimbangkan untuk menambahkan cairan yang mengandung glukosa meskipun kadar glukosa darah belum turun < 300 mg/dL.
- Koreksi elektrolit. Pada pemeriksaan darah, kadar kalium plasma dapat normal, meningkat, atau menurun meskipun kadar total kalium tubuh menurun. Pada semua pasien KAD perlu koreksi kalium, kecuali jika terdapat gagal ginjal. Jika pasien hipokalemia, dapat dimulai pemberian kalium saat resusitasi cairan awal sebelum pemberian insulin atau berikan setelah cairan resusitasi bersamaan dengan mulai pemberian insulin. Jika hiperkalemia ($K^+ > 6$ mEq/L) dapat ditunda pemberian kalium sampai diuresis normal. Kalium dapat diberikan dengan konsentrasi 40 mEq/L. Selanjutnya disesuaikan dengan hasil pemeriksaan kadar kalium plasma. Jenis preparat kalium yang digunakan sebaiknya adalah kalium fosfat bersama-sama dengan kalium klorida atau asetat untuk mencegah terjadinya asidosis hiperkloremia

dan hipokalsemia. Contoh: kalium fosfat diberikan 20 mEq/L sedangkan kalium klorida juga 20 mEq/L. Pemberian kalium harus dilakukan secara terus menerus selama pasien mendapatkan cairan intravena. Kecepatan penggantian kalium tidak boleh melebihi 0,5 mEq/kgBB/jam. Jika hipokalemia menetap meskipun penggantian kalium sudah pada kecepatan maksimal maka dosis insulin dapat diturunkan.

- Koreksi asidosis. Asidosis dapat teratasi dengan pemberian cairan dan insulin. Terapi bikarbonat dapat menyebabkan asidosis SSP paradoksikal dan meningkatkan risiko terjadinya hipokalemia. Bikarbonat dapat digunakan pada kondisi hiperkalemia berat atau jika pH darah < 6,8 setelah dilakukan terapi resusitasi cairan. Dosis yang diberikan adalah 1-2 mEq/kg BB diberikan IV selama lebih dari 60 menit.⁹

MONITORING

Perlu dilakukan observasi dan pencatatan per jam mengenai keadaan pasien, mencakup medikasi oral dan intravena, cairan, hasil laboratorium, selama periode penanganan. Monitoring yang dilakukan harus mencakup:

- Pengukuran nadi, respirasi, dan tekanan darah per jam.
- Pengukuran input dan output cairan setiap jam (atau lebih sering). Apabila terdapat gangguan derajat kesadaran, maka pemasangan kateterisasi urine perlu dilakukan.

- Pada KAD berat, monitoring EKG akan membantu menggambarkan profil hiperkalemia atau hipokalemia melalui ekspresi gelombang T.
- Glukosa darah kapiler harus dimonitor per jam (dapat dibandingkan dengan glukosa darah vena, mengingat metode kapiler dapat menjadi inakurat pada kasus asidosis atau perfusi perifer yang buruk)
- Elektrolit, ureum, hematokrit, glukosa darah, dan gas darah harus diulangi setiap 2 – 4 jam. Pada kasus berat, pemeriksaan elektrolit dilakukan per jam. Peningkatan leukosit menunjukkan adanya stress fisiologik dan bukan merupakan tanda infeksi.
- Observasi status neurologik dilakukan per jam atau lebih sering, untuk menentukan adanya tanda dan gejala edema serebri: Nyeri kepala, bradikardi, muntah berulang, kejang, peningkatan tekanan darah, penurunan saturasi oksigen, perubahan status neurologik (gelisah, iritable, mengantuk, atau lemah). Pemeriksaan spesifik neurologik dapat ditemukan kelumpuhan saraf kranialis atau penurunan respons pupil.
- Penghentian insulin infus ke insulin subkutan dan mulai asupan peroral. Insulin infus dapat dihentikan dan diberikan insulin subkutan jika :
 - Anion gap turun hingga normal (12 ± 2 meq/L) atau keton ≤ 1 mmol/L
 - pH vena > 7.3 atau bikarbonat serum > 15 mEq/L

- Glukosa darah <200mg/dL
- Pasien sudah dapat mentoleransi asupan oral.
- Cairan oral mulai diberikan jika sudah terdapat perbaikan klinis nyata. Jika sudah mulai diberikan cairan per oral maka jumlah cairan per oral harus dimasukkan dalam perhitungan cairan total.
- Waktu paling baik untuk mengganti insulin menjadi insulin subkutan adalah saat sebelum makan.
- Untuk mencegah terjadinya hiperglikemia rebound maka insulin subkutan pertama harus diberikan 15-30 menit (insulin kerja cepat) atau 1-2 jam (insulin kerja pendek) sebelum insulin intravena dihentikan. Pemberian insulin basal dapat diberikan pada waktu yang sama saat diberikan insulin subkutan kerja cepat atau lebih awal (malam sebelumnya) yang diikuti penurunan dosis insulin infus.¹⁰

KOMPLIKASI

1. Edema serebri. Cedera serebri terjadi pada 0.3-0.9% pada anak dengan KAD dan memiliki tingkat kematian 21-24%, terutama pada anak dengan asidosis berat dan atau dehidrasi berat.¹¹ Edema serebri umumnya terjadi dalam 12 jam pertama terapi, namun dapat juga sebelum terapi. Cara untuk mendiagnosis secara klinis edema serebri adalah satu kriteria diagnostik, dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor. Cara ini memiliki sensitifitas 92% dan *false-positive* rate hanya 4%.

Kriteria diagnostik edema serebri:

- o Respon motor dan verbal yang abnormal terhadap nyeri.
- o Posturnya dekortikasi atau deserebrasi.
- o Palsi saraf kranial.
- o Pola pernapasan yang abnormal (merintih, takipnea, *cheyne-stokes*, apneusis).

Kriteria mayor:

- o Derajat kesadaran yang berfluktuasi atau gangguan status mental.
- o Penurunan denyut jantung yang konsisten dan tidak terkait dengan perbaikan volume intravaskuler atau tidur.
- o Inkontinensia yang tidak sesuai dengan umur.

Kriteria minor:

- o Muntah.
- o Sakit kepala.
- o Letargis atau tidak mudah dibangunkan.
- o Tekanan darah diastolik >90 mmHg.
- o Usia <5 tahun.

Tatalaksana segera dilakukan jika secara klinis sudah terduga telah terjadi edema serebri. Kurangi jumlah cairan sebanyak sepertiganya dan pemberian manitol 0,5-1 g/kgBB IV selama 10-15 menit dan ulangi jika tidak ada respons setelah 30 menit sampai 2 jam setelah pemberian. Dapat diberikan saline hipertonic (NaCl 3%) 2,5-5 mL/kgBB

selama 10-15 menit sebagai alternatif terhadap manitol, terutama jika tidak ditemukan respon terhadap manitol.

Sebaiknya manitol maupun saline hipertonik selalu siap tersedia. Tinggikan kepala 30° dan jika terdapat gagal napas, lakukan intubasi. Dapat dilakukan MRI/CT-Scan kepala jika terapi edema serebri sudah dimulai untuk melihat apakah terdapat kelainan intrakranial yang membutuhkan intervensi bedah atau antikoagulan.

2. Gangguan kognitif. KAD dapat dikaitkan dengan disfungsi neurokognitif halus setelah pemulihan, bahkan pada pasien yang tidak memiliki bukti klinis cedera otak selama perawatan KAD. Perubahan halus dalam memori, perhatian, dan kecerdasan quotient (IQ), dan perubahan mikro serebral telah terdeteksi pada anak-anak dengan riwayat KAD, dibandingkan dengan anak-anak dengan diabetes tetapi tidak ada riwayat KAD.¹²
3. Trombosis vena. Anak-anak dengan KAD berada pada peningkatan risiko untuk trombosis vena dalam, terutama dalam hubungan dengan penempatan kateter vena sentral femoral. Ini mungkin sebagian disebabkan oleh keadaan prothrombotic yang terkait dengan KAD.
4. Peningkatan enzim pankreas. Peningkatan ringan dalam serum amilase dan lipase terlihat pada sekitar 40 persen anak-anak dengan KAD dan juga umum pada orang dewasa dengan KAD. Dalam kebanyakan kasus, keadaan ini tidak mencerminkan pankreatitis akut. Diagnosis pankreatitis akut harus didasarkan pada temuan klinis dan dikonfirmasi oleh CT scan.

PENCEGAHAN

1. Sebelum diagnosis. Diagnosis awal mencakup skrining genetik dan imunologi terhadap anak dengan risiko tinggi KAD terkait onset diabetes melitus. Kesadaran tinggi terhadap individu dengan riwayat keluarga dengan IDDM juga akan membantu menurunkan risiko KAD. Berbagai strategi, seperti publikasi kesehatan oleh dokter dan sekolah pada anak-anak akan menurunkan komplikasi KAD dari 78% hingga hampir 0%. Peningkatan kesadaran dan pemahaman masyarakat mengenai tanda dan gejala diabetes harus dilakukan agar diagnosis dini menjadi lebih mudah dan misdiagnosis dapat dicegah.
2. Sesudah diagnosis. Pada pasien dengan terapi insulin kontinu, episode KAD dapat diturunkan dengan edukasi algoritmik mengenai diabetes melitus. Setiap gejala yang merujuk pada episode KAD harus segera ditangani. Pada kasus rekurensi KAD yang multiple, selain dengan pemberian insulin berkala, juga diberikan edukasi yang baik, evaluasi psikososial, dan status kesehatan fisik ke pusat pelayanan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocr Metab.* 2015;19(7):55–8.
2. Edge JA. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:16–22.

3. Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the pediatric diabetes consortium. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:266–73.
4. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133:e938-45.
5. Zabar B. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*. *Pediatr Diabetes*. 2013;15:389–6.
6. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). *Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia: Ketoasidosis Diabetik dan Edema Serebri pada Diabetes Melitus Tipe-1*. Jakarta: IDAI; 2017.
7. Wolfsdorf J, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pract Emerg Resusc Crit Care*. 2013;389–96.
8. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:999–1005.
9. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001;344:264–9.

10. Harrison VS, Rustico S, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:742–8.
11. Kuppermann N, Ghatti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378:2275–87.
12. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37:1554–62.
13. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:155–77.

POLIURIA PADA DIABETES INSIPIDUS

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Adecya Nararia Anindita

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

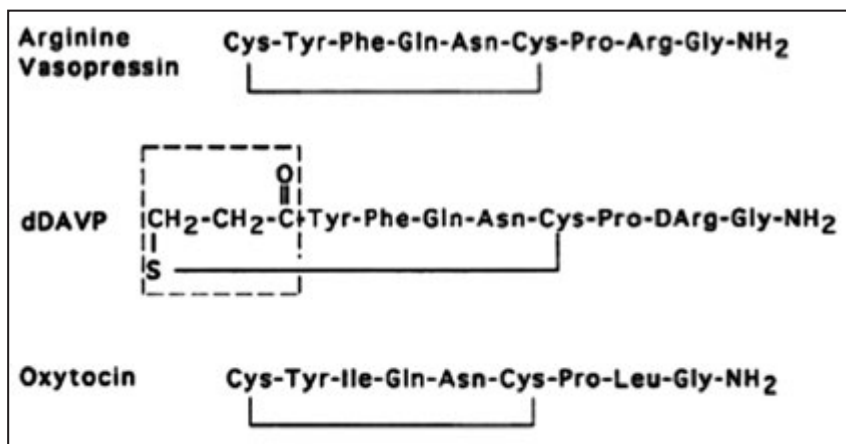
Diabetes insipidus merupakan penyakit yang kompleks. Diabetes insipidus terdiri dari: “diabetes” dari bahasa Yunani yang artinya “mengalirkan” dan “Insipidus” dari bahasa Latin yang artinya “tanpa rasa”. Diabetes insipidus (DI) terjadi karena ketidakmampuan tubuh untuk mengubah air dikarenakan kurangnya produksi hormon antidiuretik (ADH) atau karena ginjal tidak dapat merespons hormon tersebut. Hormon ini diproduksi oleh neuron supraoptik dan nukleus paraventriculer yang berlokasi di hipotalamus. Setelah produksi, ADH berjalan di sepanjang saluran hipotalamus-hipofisis dan disimpan di hipofisis posterior, saat mendapat stimulus dari osmoreseptor, dilepaskan dari lokasi penyimpanannya untuk bekerja di ginjal.¹

PENDAHULUAN

Kontrol dari osmolalitas plasma dan volume intravaskular merupakan integrasi dari sistem endokrin, neural, dan jalur parakrin. Sensor osmotik, jalur regulasi kontrol efektor pelepasan vasopressin, transduksi sinyal, volume dan homeostasis keseimbangan cairan ditentukan melalui aksi sistem renin angiotensin aldosterone dengan peran utama dari vasopressin dan famili dari *peptide natriuretic*.

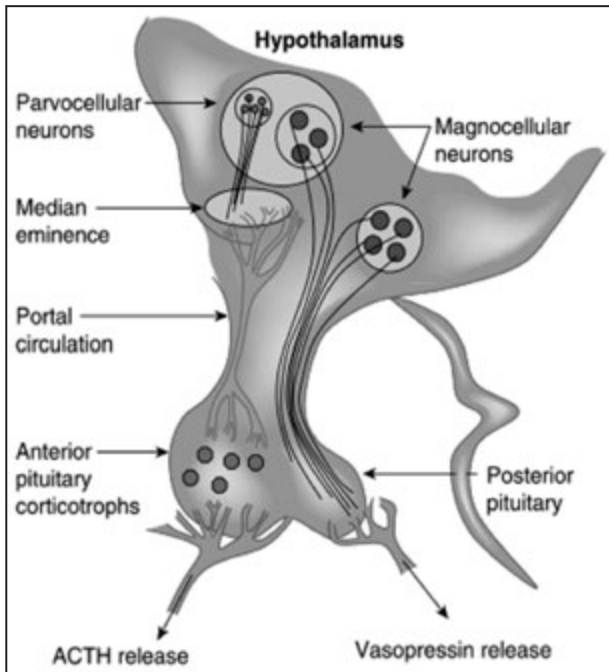
STRUKTUR KIMIA VASOPRESSIN

Oksitosin dan vasopressin merupakan peptide analog dihasilkan dari duplikasi gen molekul. Keduanya terdiri dari ring disulfide dengan 6 asam amino dan ekor 3 asam amino dengan amidasi karboksi terminal.²



Gambar 6.1. Struktur vasopressin, dDAVP, dan oksitosin. Pada dDAVP, sistein deamidated cysteine ditunjukkan dalam box. Dikutip dari Muglia LJ (2008).²

JALUR HIPOTALAMUS HIPOFISIS PADA DIABETES INSIPIDUS

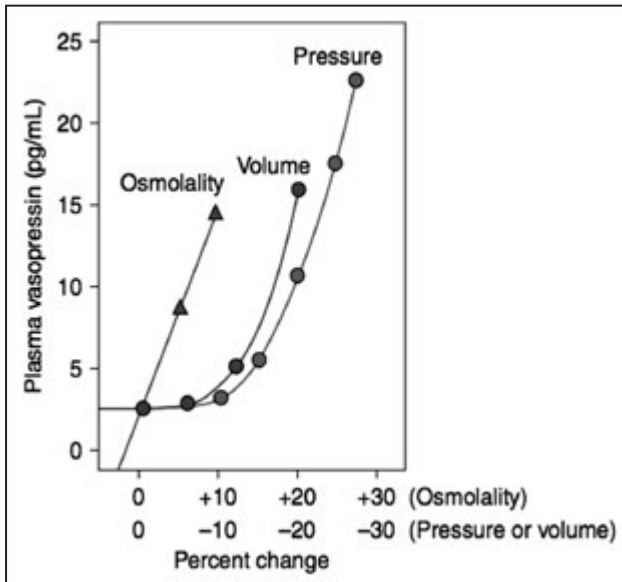


Gambar 6.2. Anatomi dari neuron penghasil vasopressin. Dikutip dari Srivatsa A (2010).⁵

Nukleus paraventricular (NPV) bilateral dan nukleus supra optik (NSO) hipotalamus mensintesa vasopressin. *Nukleus paraventricular* (NPV) mengandung neuron *magnocelular* dan neuron *parvoelular* sedangkan NSO mengandung neuron *magnocelular* saja. Neuron *magnocelular* NPV dan NSO mensintesis vasopressin pada sel soma dan dibawa melalui akson yang panjang ke pituitari posterior melalui *pituitary stalk*

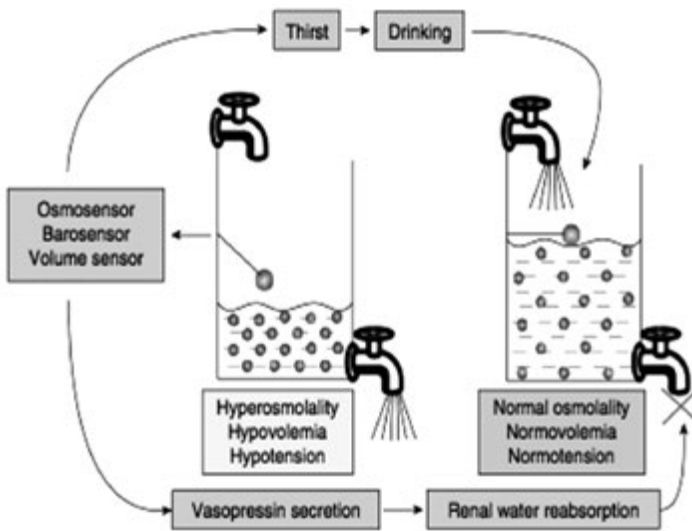
dan disekresi melalui jalur neurohipofisis. Vasopressin terutama berperan pada keseimbangan cairan. Neuron *parvoseluler* yang mensintesis vasopressin dan CRH (*Coticotropin Releasing Hormone*) mempunyai akson yang lebih pendek dan berhenti di system portal hipotalamus hipofisis. Nukleus supraotik juga menghasilkan vasopressin yang diduga menghasilkan vasopressin yang dapat mengatur ritme sirkadian (tidak ditunjukkan pada gambar 6.2).⁵

REGULASI SEKRESI VASOPRESSIN



Gambar 6.3. Sekresi vasopressin sebagai respon terhadap stimulus osmotic dan non osmotic. Dikutip dari Kronenberg HM (2008).⁶

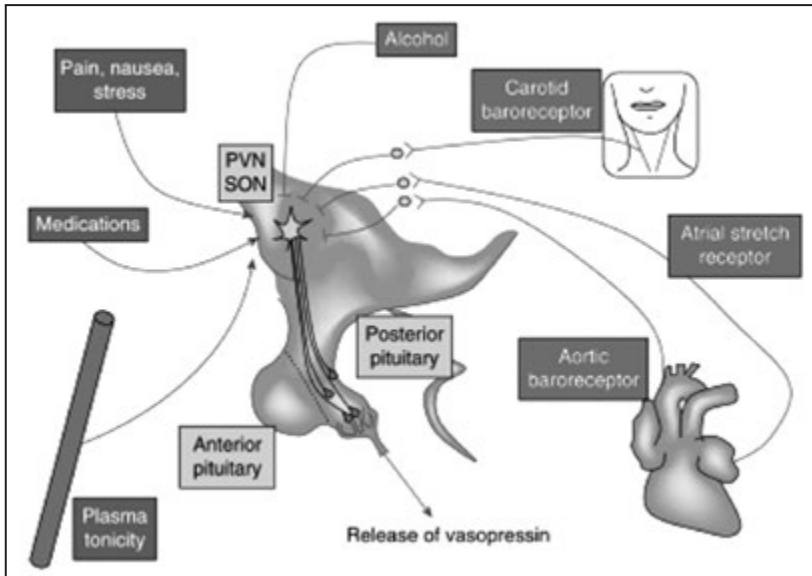
Pada gambar 6.3 ditunjukkan bahwa pada manusia, persentase perubahan osmolalitas (meningkat) dan tekanan atau volume (menurun) diperlukan untuk menstimulasi pelepasan vasopressin. Ketika terjadi peningkatan osmolalitas sebesar 1% akan meningkatkan sekresi vasopressin, jika peningkatan lebih dari 10-15% maka perubahan volume dan tekanan diperlukan untuk menstimulasi pelepasan vasopressin. Besaran respon vasopressin untuk menurunkan volume atau tekanan beberapa kali lebih besar dari respon untuk merubah osmolalitas.⁶



Gambar 6.4. Regulasi keseimbangan air. Dikutip dari Srivatsa A (2010).⁵

Hiperosmolalitas, hypovolemia atau hipotensi dideteksi dengan osmosensor, sensor volume, atau barosensor, yang menstimulasi pelepasan vasopressin dan sensasi rasa haus.

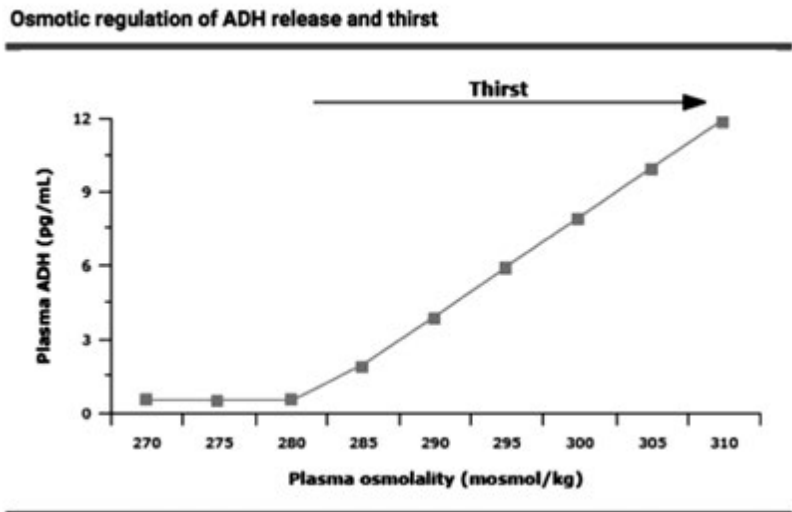
Vasopressin bekerja pada reseptor V2 pada ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi air dan meminimalkan kehilangan air di urin. Rasa haus meningkatkan asupan air dan mengganti cairan tubuh. Hasil umpan balik negatif menyebabkan penurunan hiperosmolalitas dan atau hipotensi atau hipovolemia.



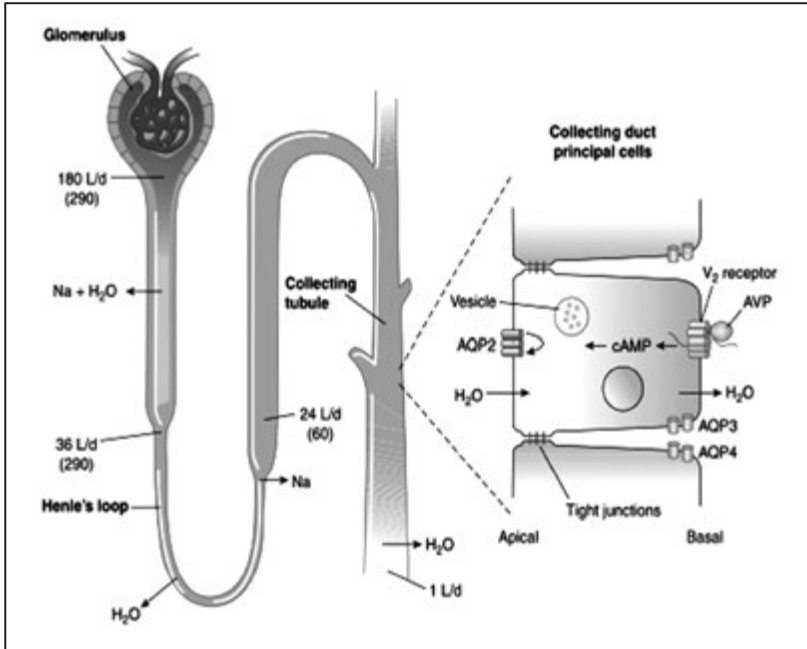
Gambar 6.5. Regulasi sekresi vasopressin. Dikutip dari Srivatsa A (2010).⁵

Gambar di atas menunjukkan sekresi vasopressin. Vasopressin dikontrol oleh faktor osmotik dan non osmotik. Regulasi osmotik melalui osmosensor di vasculosum of the lamina terminalis (OVLT). Peningkatan osmolalitas plasma menstimulasi sekresi vasopressin. Beberapa faktor non vasopressin mengatur sekresi vasopressin ini. Regulasi

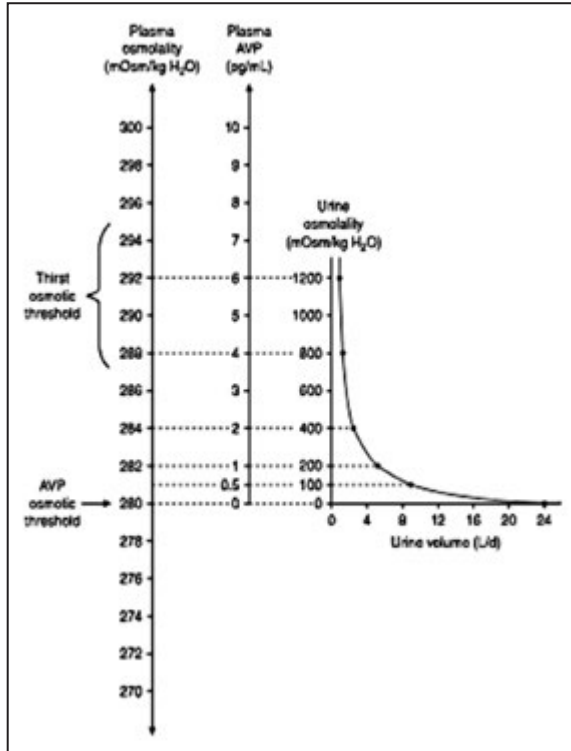
pengontrolan tekanan darah oleh vasopressin dimediasi saraf aferen dari baroreseptor di aorta dan sinus carotis melalui saraf kranial IX dan X melalui nukleus di batang otak. Nyeri, stress, dan obat dapat menstimulasi sekresi vasopressin, alkohol mencegah pelepasan vasopressin. Semua faktor ini bekerja melalui neuron vasopressin NPV dan NSO hipotalamus untuk meregulasi sintesis dan sekresi vasopressin.⁵



Gambar 6.6. Hubungan antara konsentrasi plasma ADH dan osmolalitas plasma pada manusia dimana osmolalitas plasma berubah sesuai derajat dehidrasi. Rentang osmotik untuk haus beberapa mosm/kg lebih tinggi dibandingkan ADH. ADH: antidiuretic hormone. Data dikutip dari Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72:339.



Gambar 6.7. Efek antidiuretik vasopressin pada regulasi volume urin. Dikutip dari Srivatsa A (2010).⁵



Gambar 6.8. Hubungan antara osmolalitas plasma, konsentrasi plasma AVP, volume urin, osmolalitas urin pada orang sehat. Osmolalitas saat vasopressin distimulasi adalah saat terjadi rangsang haus. Dikutip dari Srivatsa A (2010).⁵

Pada dewasa 70 kg, ginjal dapat melakukan filtrasi 180 L/hari. Lebih kurang 144 L (80%) direabsorpsi isoosmotik di tubulus proksimal dan 8 L (4-5%) direabsorpsi tanpa *solute* di fase descenden dari *Loop of Henle*. Dilusi dilakukan lebih kurang 60 mmol/kg melalui reabsorpsi selektif natrium dan klorida pada *pars ascenden*.⁵

DIAGNOSIS

Pada diabetes insipidus didapatkan polidipsi, poliuria dan urin hipotonik. Konsumsi air $> 2\text{L}/\text{m}^2/\text{hari}$, output urin $> 2\text{ ml}/\text{kgBB}/\text{jam}$, osmolalitas urine $< 300\text{ mOsm}/\text{kg}$ atau SG $< 1,010$.

Dari anamnesis perlu digali data antara lain riwayat pasien menjalani operasi kepala (daerah hipotalamus atau kelenjar hipofisis), riwayat sakit ginjal ataupun riwayat pengobatan yang dijalani. Pada bayi diagnosis sulit dilakukan karena tanda-tanda tidak spesifik seperti gagal tumbuh, menghisap kuat saat menyusui namun setelah itu muntah dan *irritable*. Penemuan kasus pada bayi biasanya setelah adanya dehidrasi (mata cekung, turgor kulit menurun, fontanela cekung, tidak ada air mata saat menangis).⁴

Untuk menegakkan diagnosis poliuria maka perlu dilakukan *water deprivation test* (uji haus). Untuk melakukan tes ini seseorang harus cukup dehidrasi untuk menstimulasi produksi ADH dan mengukur volumenya. Pada poliuria oleh karena *primary psychogenic* maka hasil pemeriksaan dengan *water deprivation test* akan didapatkan produksi urin berkurang. Pada DI tetap akan terjadi poliuria meski kondisi pasien sudah dehidrasi. Perbandingan *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS) dan *syndrome of inappropriate ADH secretion* (SIADH) dapat terlihat di dalam tabel berikut ini (tabel 6.1).

Tabel 6.1. Perbedaan klinis CSWS dan SIADH.

	CSWS	SIADH
<i>Plasma volume</i>	<i>Decreased</i>	<i>Increased</i>
<i>Clinical evidence of volume depletion</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>Plasma sodium concentration</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
<i>Urine sodium concentration</i>	<i>High</i>	<i>High</i>
<i>Urine output</i>	<i>Very high</i>	<i>Low</i>
<i>Plasma renin activity</i>	<i>Suppressed</i>	<i>Suppressed</i>
<i>Net sodium loss</i>	<i>Very high</i>	<i>Normal</i>
<i>Plasma aldosterone</i>	<i>Suppressed</i>	<i>Normal/high</i>
<i>Plasma ADH concentration</i>	<i>Suppressed</i>	<i>High</i>

Sumber: Srivatsa A (2010).⁵

Pemeriksaan *water deprivation test* harus memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

1. Pemeriksaan ini tidak dilakukan pada bayi.
2. Pemeriksaan tidak dilakukan bila kadar natrium plasma pasien >145 meq/L.
3. Harus dilakukan di Rumah Sakit dengan observasi ketat.
4. Pemeriksaan dihentikan apabila didapatkan salah satu hal tersebut dibawah ini:
 - Berat jenis urine >1.020 atau osmolaritas urine >600 mOsm/kg
 - Osmolaritas plasma >295 mOsm/kg atau natrium plasma >147 mEq/L.

- Penurunan berat badan lebih dari 7% atau ada tanda dehidrasi berat.

WATER DEPRIVATION TEST (WDT)⁴

1. Tes dilakukan pagi.
2. Langkah persiapan awal:
 - Hentikan semua asupan cairan pada tengah malam lebih kurang puasa 8 jam. Puasa/pembatasan dilakukan pagi hari pada anak-anak kurang dari 2 tahun.
 - Hentikan cairan intravena (bila diberikan)
 - Malam sebelum tes, ambil darah untuk urea, elektrolit dan osmolalitas serum dan urin.
 - Berat badan dasar dicatat (hingga pengukuran 0,1 kg) beserta tanda vital pasien sebelum pengujian dan 5% dari berat badan dihitung.
 - Pasien diposisikan berbaring terlentang (duduk/berdiri hanya saat berkemih dan pengukuran berat badan).
 - Catat berat badan dan pasang venflon untuk pengambilan darah.
 - Pengambilan darah 7-10 mL untuk osmolalitas plasma. Kirim spesimen segera ke laboratorium.
 - Pasien diminta mengosongkan kandung kemih (dipasang urin kateter), volume urin dicatat, dan diperiksa osmolalitasnya.
3. Teruslah menimbang anak setiap jam dan periksa vital sign untuk tanda-tanda dehidrasi / hipovolemia dan nilai hipoglikemia sesuai klinis.

4. Ulangi langkah di atas hingga muncul klinis dehidrasi sedang.
5. Selama dilakukan WDT, observasi tanda-tanda vital pasien tiap jam dan pemeriksaan kadar elektrolit darah dan osmolalitas urin setelah 2 jam, 4 jam dan pada akhir test tercatat dalam lembar protokol WDT.

PROTOKOL PEMERIKSAAN WATER DEPRIVATION TEST

Water Deprivation Test

ENDOCRINE FUNCTION TEST	Patient Name _____
DIAGNOSIS: <u>Suspected Diabetes Insipidus</u>	_____
TEST: <u>Water Deprivation</u>	_____

Present Health: _____ Good _____ Fair _____ Poor

Diet for previous two days (attach diet history), to avoid tobacco, ethanol: _____

Initial period of fast _____ hr

Initial body weight _____ kg Recent Medications: _____

Thirst sensation normal? _____

No	Hour	Interval Minutes	Body weight	Vital signs	Serum			Plasma	Urine			
					Na	OSM	BUN	VP	Na	OSM	S.G.	vol/hr
		-30	Place IV hep lock.									
		0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		60	X	X	X	X				X	X	X
		120	X	X	X	X			X	X	X	X
		180	X	X	X	X				X	X	X
		240	X	X	X	X		X	X	X	X	X
		300	X	X	X	X				X	X	X
		360	X	X	X	X			X	X	X	X
		420	X	X	X	X				X	X	X
		480	X	X	X	X	X	X*	X	X	X	X

*If patient has CI, last VP sample at last time point before VP administration (see below)

AT ANY TIME DURING TEST:

If serum osm <300 (Na<145), urine osm <600, continue test unless vital signs disclose hypovolemia

If urine osm >1000, or >600 and stable (<30 mosm change for 2 time points), stop test = NORMAL

If serum osm >300 and urine osm <600=DIABETES INSIPIDUS. Give P/ressor, 1U/m² SQ and measure:

TIME AFTER PITRESSIN ADMINISTRATION:

	0		X					X	X	X
	30		X					X	X	X
	60		X					X	X	X

COMMENTS:

Gambar 1.4. Water deprivation test.

Interpretasi hasil:

- Jika selama tes, osmolalitas urin >1000 mOsm/kg atau 600 mOsm/kg dan stabil selama 1 jam, pasien tidak memiliki diabetes insipidus.
- Jika suatu saat osmolalitas serum >300 mOsm/kg dan osmolalitas urin <600 mOsm/kg, pasien menderita diabetes insipidus.
- Jika osmolalitas serum <300 mOsm/kg dan osmolalitas urin <600 mOsm/kg, tes harus dilanjutkan kecuali tanda-tanda vital menunjukkan hipovolemia.

Penting diingat:

- Kesalahan yang umum terjadi adalah menghentikan tes terlalu cepat, berdasarkan pada jumlah berat badan yang hilang, sebelum osmolalitas urin telah berada di atas 600 mOsm/kg atau osmolalitas serum di atas 300 mOsm/kg telah tercapai. Kecuali jika osmolalitas serum meningkat di atas ambang batas untuk pelepasan vasopressin, kurangnya aksi vasopressin (seperti disimpulkan oleh urin yang tidak terkonsentrasi) tidak dapat dianggap patologis.
- Jika pasien memiliki diabetes insipidus sentral, volume urin harus turun dan osmolalitas harus pada paling tidak dua kali lipat selama satu jam berikutnya, dibandingkan dengan nilai sebelum terapi vasopressin.

Jika pada WDT didapatkan hasil pasien dengan DI, maka tes dilanjutkan dengan tes DDAVP (*desmopressin test*) untuk membedakan tipe DI. Protokol tes DDAVP sebagai berikut.

1. Berikan dDAVP 10 µg intranasal (1 spray)
2. Pantau tanda-tanda vital
3. Catat produksi urin tiap 30 menit
4. Jika produksi urin berkurang maka diagnosis DI sentral

DIABETES INSIPIDUS SENTRAL

Diabetes insipidus sentral adalah kelainan dimana tubuh tidak dapat menghemat air karena penurunan sintesis hormon anti-diuretik (ADH) atau arginine vasopressin (AVP). Poliuria dan polidipsia adalah manifestasi klinis utama yang terlibat dalam diabetes insipidus sentral. Produksi urin yang tinggi menyebabkan osmolalitas plasma yang tinggi dan hipernatremia yang mengancam jiwa dan dehidrasi berat.³

Tabel 6.2. Penyebab diabetes insipidus sentral.

Causes of central diabetes insipidus

Congenital:

Septo-optic dysplasia

Ectopia/hypogenesis of the pituitary

Holoprosencephaly

Other midline cranio-facial defects

Familial:

Autosomal dominant

Autosomal recessive

Wolfram syndrome (DIDMOAD)-AR

Acquired:

Postoperative: with or without triple phase response

Traumatic: transection of the stalk

Septic shock (infarction)

Hypoxic brain injury

Neoplasms:

Craniopharyngioma

Germinoma

Pinealoma

Optic glioma

Metastatic tumors: leukemias

Infiltrative:

Langerhans cell histiocytosis

Sarcoidosis

Pulmonary granulomatous diseases

Autoimmune: lymphocytic hypophysitis

Drugs: ethanol, phenytoin, opiate antagonists, a-adrenergics

Infectious: (meningitis/encephalitis)

Cryptococcus neoformans, Listeria monocytogenes

Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasmosis, congenital CMV

Aneurysm and cysts

Pregnancy: placental vasopressinase

Sheehan syndrome (postpartum hemorrhage)

Idiopathic

Sumber: Srivatsa A(2010).⁵

Diabetes insipidus sentral pada anak kerap dijumpai pada kasus bedah atau trauma pada neuron vasopressin, kelainan kongenital pada hipotalamus atau defek pituitary atau

keganasan. Diabetes insipidus sentral ini juga dapat disebabkan infiltrasi, autoimun, penyakit infeksi pada neuron vasopressin atau serabut saraf dan yang lebih jarang adalah disebabkan gen vasopressin. Pada sekitar 50% penderita diabetes insipidus sentral etiologi tidak diketahui (idiopatik).⁴

PENGobatan DIABETES INSIPIDUS SENTRAL

Tujuan utama manajemen diabetes insipidus (DI) adalah penurunan produksi urin dan kontrol haus. Penggantian ADH adalah pendekatan terapeutik terbaik untuk diabetes insipidus sentral. Pada pengaturan rawat jalan, pengobatan DI sentral pada anak-anak di luar masa bayi harus dimulai dengan tablet dDAVP oral. Anak kecil dapat merespons 25 atau 50 µg (mikrogram) sebelum tidur. dDAVP juga tersedia untuk pemberian intranasal sebagai semprotan hidung (10 µg/semprot).⁴

DIABETES INSIPIDUS *NEPHROGENIC*

Diabetes insipidus *nephrogenic* adalah akibat cacat pada tubulus ginjal, menyebabkan ginjal tidak berespons baik terhadap ADH.³ Manifestasi penyakit biasanya muncul dalam beberapa minggu pertama kehidupan,⁴ tetapi mungkin baru terlihat setelah mendapatkan ASI. Gejala utama adalah poliuria dan polidipsia. Rasa haus jarang terlihat dibandingkan dengan diabetes insipidus sentral. Banyak bayi awalnya mengalami demam, muntah, dan dehidrasi,⁴ yang seringkali mengarah pada evaluasi infeksi.

Tabel 6.3. Penyebab diabetes insipidus *nephrogenic*.

Causes of nephrogenic diabetes insipidus

Congenital:

X-linked: V2 receptor mutation

Autosomal dominant: Aquaporin-2 mutation

Autosomal recessive: Aquaporin-2 mutation

Acquired:

Metabolic:

Hypercalcemia

Hypercalciuria

Hypokalemia

Renal disease:

Polycystic kidney disease

Medullary cystic kidney

Sickle cell nephropathy (disease/trait)

Chronic pyelonephritis

Acute tubular necrosis

Obstructive uropathy

Primary polydipsia: washout of the gradient

Drugs:

Lithium

Demeclocycline

Amphotericin B

Foscarnet

Rifampin

Methicillin

Clozapine

Sumber: Srivatsa A (2010).⁵

Diabetes insipidus *nephrogenic* (resisten vasopressin) dapat disebabkan oleh faktor genetik atau penyebab yang didapat. Penyebab genetik jarang terjadi tetapi manifestasinya lebih parah daripada bentuk penyakit yang didapat,⁴ meskipun etiologi genetik lebih umum pada anak-anak daripada orang dewasa.

Diabetes insipidus *nephrogenic* terkait *X-linked* disebabkan oleh inaktivasi mutasi reseptor vasopressin V2, dan tersering pada laki-laki.³ Karena resistensi vasopressin pada diabetes insipidus *nephrogenic* kongenital, ginjal menguraikan volume besar urin hipotonik dengan osmolalitas berkisar antara 50 dan 100 mOsm/kg. Diabetes insipidus *nephrogenic* dapatan terjadi akibat gangguan elektrolit yang umum, seperti hipokalemia, hiperkalsemia, dan hiperkalsiuria. Obat-obatan seperti lithium, amfoterisin, dan cisplatin juga dapat menyebabkan penyakit ini.⁵

PENGOBATAN DIABETES INSIPIDUS (*NEPHROGENIC*)

Diabetes insipidus (*nephrogenic*) yang didapat berfokus pada eliminasi gangguan yang mendasarinya³, seperti obat-obatan, hiperkalsemia, atau hipokalemia.

Diabetes insipidus *nephrogenic* bawaan seringkali sulit untuk diobati. Tujuan utamanya adalah untuk memastikan asupan kalori yang cukup untuk pertumbuhan dan untuk menghindari dehidrasi parah. Makanan dengan rasio kandungan kalori tertinggi terhadap beban osmotik harus diberikan, untuk memaksimalkan pertumbuhan dan meminimalkan volume urin

yang diperlukan untuk mengeluarkan zat terlarut urin. Namun, bahkan dengan pendekatan terapi dini, pertumbuhan dan retardasi mental dapat terjadi.⁴

Diuretik tiazid kombinasi dengan amilorida atau indometasin adalah agen farmakologis yang paling berguna dalam pengobatan. Kombinasi diuretik thiazide dan amiloride paling sering digunakan,⁴ karena amiloride mengurangi efek hipokalemia yang diinduksi thiazide, menghindari nefrotoksisitas yang terkait dengan terapi indometasin, dan dapat ditoleransi dengan baik, bahkan pada bayi. Selain itu, amilorid menurunkan pengambilan litium oleh sel epitel ginjal, dan untuk alasan tambahan ini telah diusulkan kombinasi dengan tiazid sebagai pengobatan untuk diabetes insipidus nephrogenic yang dipicu oleh litium.

EFEK PSIKOSOSIAL

Anak dengan diabetes insipidus sering terbangun pada malam hari untuk kencing sehingga waktu tidur terganggu. Pada anak usia sekolah hal ini menyebabkan anak mengantuk pada pagi hari dan tidak dapat berkonsentrasi pada pelajaran. Selain itu, anak terus menerus ke kamar mandi, menyebabkan terganggunya pelajaran sehingga anak dapat dikritik oleh teman maupun guru.

PROGNOSIS

Pada umumnya, diabetes insipidus jarang menyebabkan kematian. Diabetes insipidus sentral akibat pembedahan

biasanya akan remisi setelah beberapa hari/minggu, tetapi kerusakan struktural infundibulum dapat mengakibatkan kondisi diabetes insipidus yang permanen. Diabetes insipidus nefrogenik disebabkan obat dapat remisi setelah penghentian obat, namun pada beberapa kasus penggunaan obat kronis dapat menyebabkan kondisi diabetes insipidus yang permanen.

Pada bayi, keterlambatan diagnosis berisiko kematian akibat dehidrasi. Kerusakan otak dan terganggunya pertumbuhan dapat terjadi akibat hipernatremia dan ensefalopati dalam jangka waktu lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al Haboob AAN, Al-Jurayyan NAM, Al-Jurayyan RNA, Al Otaibi M, I Babiker AM, Babiker AMI. An overview of diabetes insipidus in childhood: Perspectives of aetiology, diagnosis and management. *Sch J AppMed Sci.* 2014;2:1929–35.
2. Muglia LJ, Majzoub JA. Disorders of the posterior pituitary. In: Sperling, editor. *Pediatric endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 335-373.
3. Abbas MW, Iqbal MI, Iqbal MN, Javaid MAA. Diabetes insipidus: The basic and clinical review. *Int J Res Med Sci.* 2016;4:5–11.
4. Mishra G, Chandrashekhar SR. Review article management of diabetes insipidus in children. *Indian J EndocrMetab.* 2011;15:180-187.

5. Srivatsa A, Majzoub JA, Kappy MS. Posterior pituitary and disorders of water metabolism. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editors. Pediatric Practice Endocrinology. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 77-105.
6. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. William's Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008.

