



Diabetes Insipidus – Diagnosis dan Terapi

Felix Kusmana

Dokter Umum, Rumah Sakit Gotong Royong, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Diabetes insipidus adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan polidipsi dan poliuri. Dua mekanisme yang mendasari adalah gangguan pelepasan ADH oleh hipotalamus atau hipofisis (sentral) dan gangguan respons terhadap ADH oleh ginjal (nefrogenik). Diagnosis memerlukan pemahaman tata cara dan interpretasi pemeriksaan. Penentuan jenis dan etiologi sangat penting untuk pilihan terapi.

Kata kunci: ADH, *arginine vasopressin*, diabetes insipidus, poliuria, *water deprivation test*

ABSTRACT

Diabetes insipidus is an endocrine disorder characterized by polydipsia and polyuria. The underlying mechanisms are impaired release of ADH from hypothalamus or pituitary gland (central) and impaired kidney response to ADH (nephrogenic). Diagnosis is needed to determine therapy, and requires understanding of tests' procedures and interpretation. Determining the type and etiology is very important for the choice of therapy. **Felix Kusmana. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Therapy**

Keywords: ADH, *arginine vasopressin*, diabetes insipidus, polyuria, *water deprivation test*

PENDAHULUAN

Diabetes insipidus dijelaskan pertama kali pada abad ke-18.¹ Kelainan ini ditandai dengan rasa haus yang hebat meskipun mendapat banyak asupan cairan (polidipsi), dan berkemih berlebihan (poliuri). Hal ini terjadi karena tubuh tidak cukup menghasilkan *anti-diuretic hormone* (ADH)/*arginine vasopressin* (AVP), atau karena ginjal tidak dapat merespons hormon tersebut. Diabetes insipidus juga dapat terjadi saat kehamilan (diabetes insipidus gestasional), namun sangat jarang.²

Diagnosis jenis dan penyebab perlu untuk menentukan terapi. Penatalaksanaan yang tepat dapat menghindari gangguan keseimbangan elektrolit dan komplikasinya.

EPIDEMIOLOGI

Kejadian diabetes insipidus diperkirakan 1 kasus tiap 25.000 populasi.³ Penyebab utama adalah tindakan bedah saraf, tumor, trauma kepala, lesi infiltratif, dan malformasi (sentral).⁴ Di Indonesia belum ada laporan angka kejadian diabetes insipidus.

KLASIFIKASI

Diabetes insipidus diklasifikasikan berdasarkan sistem yang terganggu:

1. **Diabetes insipidus sentral.** Pada dewasa

penyebab yang sering antara lain karena kerusakan kelenjar hipofisis atau hipotalamus akibat pembedahan, tumor, inflamasi, cedera kepala, atau penyakit (seperti meningitis). Sedangkan pada anak-anak, penyebabnya karena kelainan genetik. Kerusakan ini mengganggu pembuatan, penyimpanan, dan pelepasan ADH.²

2. **Diabetes insipidus nefrogenik.** Kelainan akibat cacat tubulus ginjal, menyebabkan ginjal tidak berespons baik terhadap ADH. Beberapa obat juga menyebabkan kelainan ini.²
3. **Diabetes insipidus gestasional.** Kelainan akibat degradasi ADH oleh *vasopressinase* yang dihasilkan berlebihan oleh plasenta.^{5,6} Keadaan ini berhubungan dengan meningkatnya risiko komplikasi pada kehamilan, seperti pre-eklampsia.⁶
4. **Diabetes insipidus dipsogenik (polidipsi primer).** Kelainan akibat asupan cairan berlebihan yang merusak pusat haus di hipotalamus.^{2,7} Asupan air berlebihan jangka panjang dapat merusak ginjal dan menekan ADH, sehingga urin tidak dapat dikonsentrasikan.²

ETIOLOGI

Diabetes insipidus sentral disebabkan

kondisi-kondisi yang mengganggu pembuatan, penyimpanan, dan pelepasan ADH. Angka kejadian sama antara laki-laki dan perempuan, dapat terjadi pada seluruh rentang usia, dengan *onset* terutama pada usia 10-20 tahun.⁸

Penyebab diabetes insipidus sentral dibagi menjadi dua kategori (**Tabel 1**):

1. Didapat
 - a. Kerusakan regio hipotalamo-neurohipofiseal karena trauma kepala, operasi, atau tumor.^{9,10,11} Kerusakan bagian proksimal (30-40% kasus pasca-operasi trauma kepala) menghancurkan lebih banyak neuron dibandingkan kerusakan bagian distal (50-60% kasus).¹²
 - b. Idiopatik. Sebanyak 50% kasus diabetes insipidus sentral dilaporkan sebagai kasus idiopatik;¹³ sering disebabkan lesi intrakranial yang lambat pertumbuhannya.⁴ Beberapa otopsi kasus juga menunjukkan atrofi neurohipofisis, nukleus supraoptik, atau paraventrrikuler. Laporan lain mencatat antibodi bersirkulasi yang melawan neuron hipotalamus penghasil ADH, sehingga ada dugaan peranan autoimun.⁸ Kasus idiopatik



- c. Kelainan vaskular. Contoh: aneurisma dan sindrom Sheehan.⁴
- d. Racun kimia, antara lain racun ular.⁴

2. Diturunkan

Bersifat genetik. Beberapa jenis resesif autosomal dan *x-linked*.⁸

Diabetes insipidus nefrogenik disebabkan adanya gangguan struktur atau fungsi ginjal, baik permanen maupun sementara, akibat penyakit ginjal (penyebab tersering), obat-obatan, atau kondisi lain yang menurunkan sensitivitas ginjal terhadap ADH.⁸

Secara patofisiologi, kerusakan ginjal dapat berupa:^{9,12}

- Gangguan pembentukan dan/ atau pemeliharaan gradien osmotik kortikomedular yang mengatur tekanan osmosis air dari duktus kolektikus menuju interstitial.
- Gangguan penyesuaian osmosis antara isi tubulus dan medula di interstitial karena aliran cepat di tubulus akibat kerusakan komponen proksimal dan/atau distal sistem ADH-CAMP.

Penyebab diabetes insipidus nefrogenik (**Tabel 2**) dibagi menjadi dua kategori:

■ Didapat

1. Penyakit ginjal. Penyakit ginjal yang menyebabkan gagal ginjal kronis akan mengganggu kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasi urin.¹⁰⁻¹²
2. Obat, terutama lithium.¹⁴ Sekitar 55% pengguna lithium jangka panjang mengalami gangguan mengkonsentrasi urin.^{15,16} Obat lain seperti gentamisin dan furosemid.
3. Gangguan elektrolit. Pada hipokalemia terjadi gangguan dalam hal menciptakan dan mempertahankan gradien osmotik di medula. Selain itu, terjadi resistensi terhadap efek hidro-osmotik ADH di duktus kolektikus. Pada hiperkalsemia terjadi kalsifikasi dan fibrosis yang menyebabkan gangguan anatomis ginjal, sehingga mengganggu mekanisme konsentrasi urin.⁸
4. Kondisi lain. Kehamilan, mieloma multipel, *sickle cell anemia*, kekurangan protein, amiloidosis, dan sindroma Sjorgen dapat menyebabkan diabetes insipidus nefrogenik.

■ Diturunkan

1. Mutasi gen yang mengkode reseptor ADH tipe-2 (reseptor V2 atau *AVPR2*) pada kromosom Xq28 adalah bentuk paling sering.¹⁷
2. Mutasi gen *aquaporin-2* (*AQP2*) pada kromosom 12q13 (1% kasus) menyebabkan peningkatan kanal air yang diekspresikan di duktus kolektikus ginjal.¹⁸

Table 1. Etiologi diabetes insipidus sentral⁴

Didapat	
Kerusakan padaregio hipotalamo-neurohipofiseal	
Trauma kepala	Pendarahan intrakranial Edema serebri
Pasca-operasi kepala	Hipotalamus Pituitari
Tumor	Primer Kraniofaringoma Glioma hipotalamus Adenoma pituitari Disgerminoma Meningioma
Hematologi	Limfoma Leukimia
Metastase	Mammae Paru
Infeksi	Meningitis TB Meningitis viral Abses serebri Toksoplasmosis Ensefalitis
Granuloma	Sarkoidosis Histiositosis
Inflamasi	Lupus eritematosus sistemik Skleroderma Penyakit Wegener
Pasca-radioterapi	
Idiopatik	
Kelainan vaskular	
Aneurisma Ensefalopati hipoksik Sindroma Sheehan Trombosis	
Racun kimia	
Racun ular Tetrodotoksin	
Diturunkan	
Genetik	
Sindrom Wolfram	

Table 2. Etiologi diabetes insipidus nefrogenik⁴

Didapat	
Penyakit ginjal	
Gagal ginjal kronis Penyakit medula ginjal kronis Pielonefritis Uropati obstruktif Penyakit ginjal polistikistik Transplantasi ginjal Asidosis tubulus renal	
Obat	
Amfoterisin B Aminoglikosida Cisplatin <i>Cidofovir</i> Demeklosiklin Didanosin Diuretik loop Gentamisin Ifosfamid Kolkisin Lithium Metoksifluran Ofloksasin Orlistat	
Gangguan elektrolit	
Hipokalemia Hiperkalsemia Trombosis	
Kondisi lain	
Amiloidosis Kehamilan Kelaparan protein Mieloma multipel <i>Sickle cell disease</i> Sindroma Sjorgen	
Diturunkan	
Genetik	
Mutasi gen pengkode reseptor ADH tipe 2 (<i>AVPR2</i>) Mutasi gen <i>aquaporin 2</i> (<i>AQP2</i>) pada kromosom 12q 13	

PATOFISIOLOGI

ADH berperan penting dalam sistem regulasi volume cairan dan osmolalitas plasma tubuh. ADH diproduksi oleh hipotalamus, kemudian disimpan di hipofisis posterior, dan disekresikan saat diperlukan, yaitu jika osmolalitas plasma meningkat. Setelah disekresikan, ADH akan merangsang duktus kolektikus di nefron ginjal untuk menyerap kembali cairan, mengakibatkan osmolalitas urin meningkat dan osmolalitas plasma menurun. Bila osmolalitas plasma turun, sekresi ADH akan berkurang.

Segala kondisi yang mengakibatkan penurunan sekresi ADH atau berkurangnya respons nefron ginjal terhadap ADH akan menimbulkan diabetes insipidus (**Gambar 1**).

DIAGNOSIS

Anamnesis

Riwayat penyakit ginjal, obat-obat yang dikonsumsi, kelainan elektrolit, dan penyakit lain akan sangat membantu mencari kemungkinan penyebab.

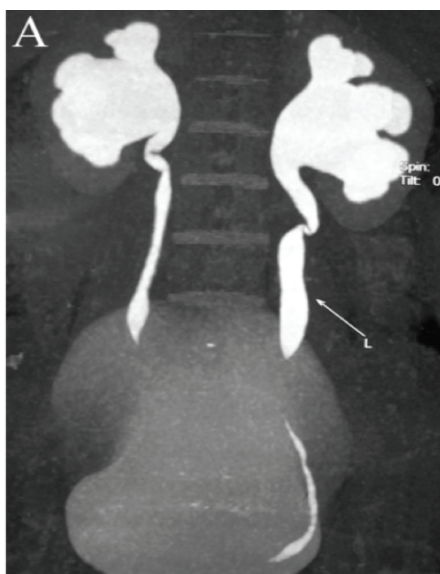
Gejala dominan diabetes insipidus adalah poliuri dan polidipsi. Volume urin pasien relatif menetap tiap individu, bervariasi antara 3-20 liter/hari.¹⁹ Pada dewasa, gejala utama adalah rasa haus, karena usaha kompensasi tubuh. Pasien ingin terus minum, terutama air dingin dalam jumlah banyak.²⁰ Pada bayi, anak-anak, dan lansia dengan mobilitas untuk minum terbatas, timbul keluhan-keluhan lain. Pada bayi, sering rewel, gangguan pertumbuhan, hipertermia, dan penurunan berat badan. Anak-anak sering mengompol, lemah, lesu, dan gangguan pertumbuhan.¹⁹ Lemah, gangguan mental, dan kejang dapat terjadi pada lansia.⁴

Pada diabetes insipidus sentral, terdapat 3 pola klinis yaitu sementara, menetap, atau trifasik, di mana yang terbanyak adalah pola trifasik:¹⁹

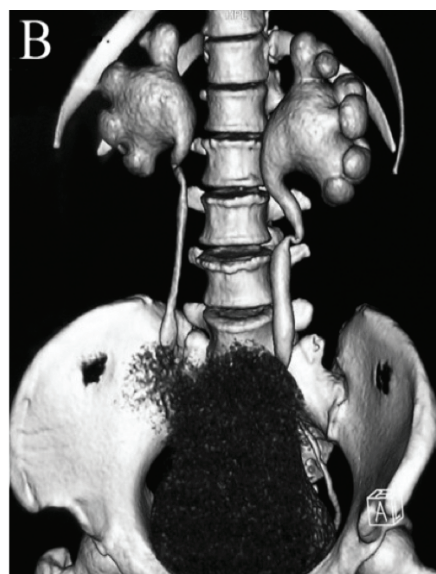
1. Fase poliuri (4-5 hari). Disebabkan hambatan pelepasan ADH, sehingga volume urin meningkat dan osmolalitas urin menurun
2. Fase antidiuretik (5-6 hari). Disebabkan pelepasan hormon ADH, sehingga osmolalitas urin meningkat.
3. Fase diabetes insipidus menetap. Disebabkan ADH telah habis dan tidak mampu menghasilkan lagi.



Gambar 1. Patofisiologi diabetes insipidus



Gambar 2. Hidronefrosis berat pada pasien diabetes insipidus pada pemeriksaan pielografi intravena.²³



Gambar 3. Hidronefrosis berat pada pasien diabetes insipidus pada pemeriksaan CT scan.²³

Pemeriksaan Fisik

Temuan dapat berupa pelvis penuh, nyeri pinggang, atau nyeri menjalar ke area genitalia, juga pembesaran kandung kemih.¹⁹ Anemia ditemukan jika penyebabnya keganasan atau gagal ginjal kronis.²⁰

Tanda dehidrasi sering ditemukan pada pasien bayi dan anak-anak.²¹ Inkontinensia urin akibat kerusakan buli-buli karena overdistensi berkepanjangan sering pada kasus nefrogenik sejak lahir.²²

Diabetes insipidus gestasional berhubungan dengan oligohidramnion, preeklampsia, dan disfungsi hepar.⁶

Radiologi

Gambaran radiologi dapat berupa hidronefrosis pada pemeriksaan IVP (Gambar 2) atau CT scan (Gambar 3).²³

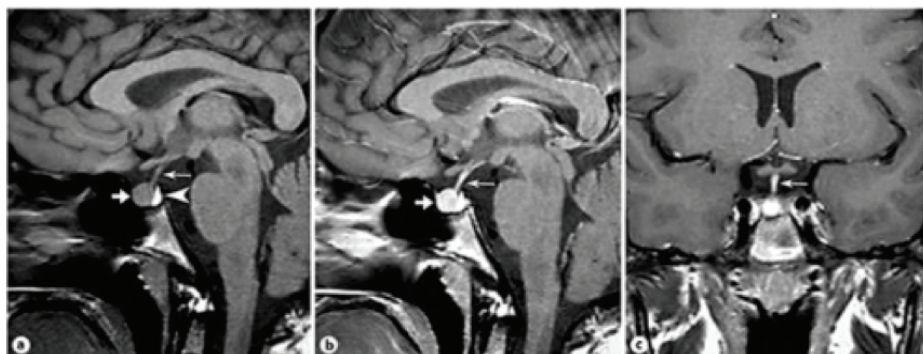
MRI untuk memeriksa hipotalamus, kelenjar hipofisis, dan jaringan sekitarnya mungkin perlu untuk menentukan penyebab.²¹⁹ Pada T1-weighted (T1M1), kelenjar hipofisis posterior sehat akan menunjukkan sinyal hiperintens, sedangkan pada penderita diabetes insipidus sentral sinyal tidak ditemukan (Gambar 4), kecuali pada anak-anak dengan penyebab diturunkan yang jarang.²⁴

Pemeriksaan Laboratorium

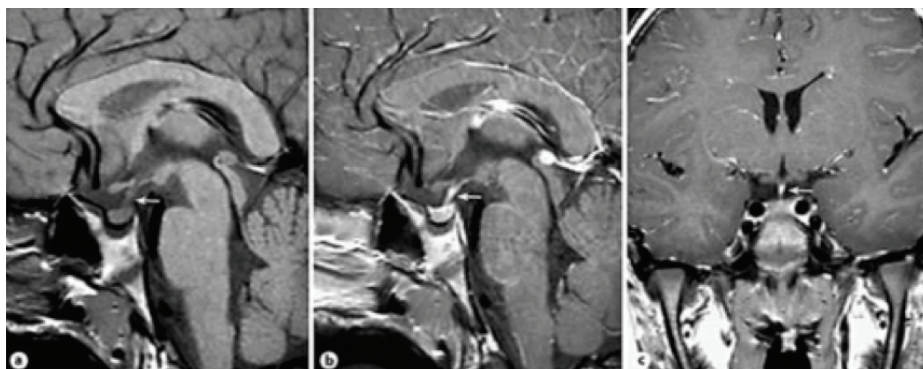
Pertama, dilakukan pengukuran volume urin selama 24 jam. Bila <3 liter, bukan poliuria. Jika >3 liter, osmolalitas urin perlu diukur. Osmolalitas urin >300 mOsm/kg menunjukkan kondisi diuresis zat terlarut yang disebabkan diabetes melitus atau gagal ginjal kronis.²⁰ Evaluasi lanjutan dengan memeriksa kadar gula darah, BUN (blood urea nitrogen), serum kreatinin, bikarbonat, dan serum elektrolit. Jika osmolalitas urin <300 mOsm/kg, dilakukan water deprivation test.

*Water deprivation test:*²⁵

1. Tes dilakukan sekitar pukul 8 pagi. Pasien dilarang merokok 2 jam sebelum dan saat tes dilakukan.
2. Langkah persiapan awal:
 - i. Pasien diposisikan berbaring terlentang selama langkah ke ii-iv (duduk/berdiri hanya saat berkemih dan pengukuran berat badan).
 - ii. Pengambilan darah 7-10 mL untuk osmolalitas plasma.



Gambar 4a. MRI normal. (a) *T1-weighted image* potongan sagital menunjukkan hipofisis anterior normal (panah tebal), hiperintensitas hipofisis posterior yang tipikal dikenal sebagai 'bright spot' (kepala panah), dan infundibulum normal (panah tipis). *T1-weighted image* potongan sagital pasca-kontras (b) dan koronal (c) menunjukkan pembesaran infundibulum (panah tipis) yang ketebalannya tidak melebihi 3 mm pada kedua potongan. Hipofisis anterior juga membesar (panah tebal, b).³



Gambar 4b. Diabetes insipidus sentral. (a) *T1-weighted image* potongan sagital menunjukkan ketiadaan hiperintensitas hipofisis posterior, hipofisis anterior normal, dan ukuran infundibulum normal (panah). *T1-weighted image* potongan sagital pasca-kontras (b) dan koronal (c) penebalan normal dari infundibulum membesar (panah). Kelenjar hipofisis juga membesar.³

- iii. Pasien diminta mengosongkan kandung kemih, volume urin dicatat, dan diperiksa osmolalitasnya.
 - iv. Timbang berat badan hingga pengukuran 0,1 kg beserta tanda vital pasien.
3. Hentikan cairan intravena (bila diberikan), pasien diposisikan setengah duduk.
 4. Setiap jam, ulangi langkah ii-iv di atas hingga salah satu kondisi ini muncul:
 - a. Konsentrasi natrium plasma/ osmolalitas plasma meningkat di atas batas normal, atau
 - b. Osmolalitas urin meningkat di atas 300 mOsm/kg H₂O

Bila (4a) muncul sebelum (4b), **diabetes insipidus dipsogenik, sentral parsial, dan nefrogenik parsial** dapat disingkirkan. Selanjutnya, dilakukan tes DDAVP (*desamino-d-arginine vasopressin* atau *desmopresin*) untuk menentukan **diabetes insipidus sentral komplisit** atau **nefrogenik komplisit**.

Tes DDAVP:

1. Injeksikan 2 mcg DDAVP subkutan.
2. Pasien diminta mengosongkan kandung kemih pada 1 dan 2 jam setelah injeksi dan kedua sampel diukur osmolalitasnya.
3. Jika osmolalitas sampel meningkat >50%, diagnosis **diabetes insipidus sentral komplisit**.
4. Jika osmolalitas sampel meningkat <50%, diagnosis **diabetes insipidus nefrogenik**.

Bila (4b) muncul sebelum (4a), diabetes insipidus sentral komplisit dan nefrogenik komplisit dapat disingkirkan. Selanjutnya diagnostik untuk membedakan diabetes insipidus sentral parsial, nefrogenik parsial, dan dipsogenik:

1. Mengukur kadar plasma ADH sampel dan dibandingkan dengan osmolalitas plasma, osmolalitas urin, dan konsentrasi natrium plasma.²⁵ Dengan cara ini (**Gambar 5**) ketiga kemungkinan dapat dibedakan dengan pasti. Kelemahan cara ini adalah sulit dilakukan di Indonesia dan

membutuhkan waktu lama.

2. Melihat osmolalitas urin saja. Bila osmolalitas urin >750 mOsm/kg setelah penghentian cairan, mungkin pasien menderita diabetes insipidus dipsogenik. Sedangkan bila berkisar 300-750 mOsm/kg atau tetap <750 mOsm/kg setelah pemberian DDAVP, ketiganya tidak dapat dibedakan.³
3. Membandingkan osmolalitas urin dan plasma setelah injeksi DDAVP²⁶ (**Gambar 6**). Kelemahan cara ini tidak dapat membedakan diabetes insipidus nefrogenik parsial dan dipsogenik.

Dari tiga cara di atas, gabungan cara kedua dan ketiga paling cocok di Indonesia, karena efisiensi waktu dan biaya.

TERAPI

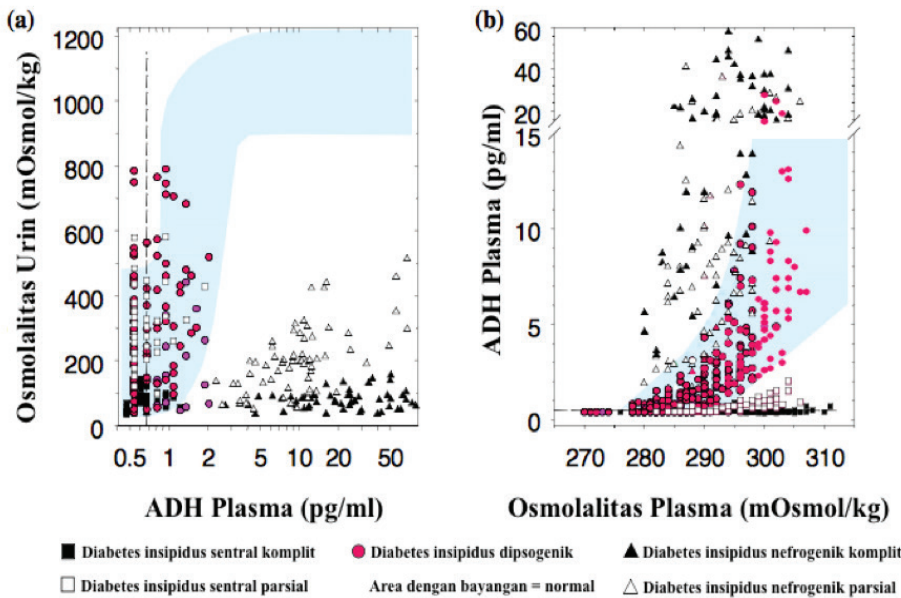
Diabetes Insipidus Sentral

Pada kasus ringan dapat ditangani dengan asupan air yang cukup. Faktor pemberat (seperti glukokortikoid) dihindari.⁴ Bila asupan air tidak cukup dan terjadi hipernatremia, segera berikan cairan intravena hipoosmolar. Hindari pemberian cairan steril intravena tanpa dekstrosa karena menyebabkan hemolisis. Untuk menghindari hiperglikemia, *overload* cairan, dan koreksi hipernatremia yang terlalu cepat, penggantian cairan diberikan dengan dosis maksimal 500-750 mL/jam.¹⁹

DDAVP

Penurunan ADH perlu mendapat terapi pengganti hormon ADH.² DDAVP adalah pilihan utama penanganan diabetes insipidus sentral.²⁷ DDAVP adalah analog ADH buatan, memiliki masa kerja panjang dan potensi antidiuretik dua kali ADH.⁴ DDAVP tersedia dalam bentuk subkutan, intravena, intranasal, dan oral.²⁸ Pemberian diawali pada malam hari untuk mengurangi gejala nokturia, sedangkan pada pagi hingga sore hari sesuai kebutuhan dan saat munculnya gejala. DDAVP *lyophilisate* dapat larut di bawah lidah, sehingga memudahkan terapi anak dan sangat efektif.²⁹

Dosis awal DDAVP oral adalah 2 x 0,05 mg dapat ditingkatkan hingga 3 x 0,4 mg. Preparat nasal (100 mcg/mL) dapat dimulai dengan dosis 0,05-0,1 mL tiap 12-24 jam, selanjutnya sesuai keparahan individu.⁴ Pengawasan perlu untuk mencegah retensi cairan dan hiponatremia.¹⁹



Gambar 5a dan 5b. Hasil *water deprivation test* pada individu normal (area bayangan) dan pasien dengan tiga bentuk diabetes insipidus. Setiap simbol menunjukkan hasil potong dua variabel: ADH plasma dan osmolalitas urin (a); dan osmolalitas plasma dan ADH plasma (b). Data berdasarkan GL. Robertson.²⁵

Obat-obatan selain DDAVP hanya digunakan bila respons tidak memuaskan atau harga terlalu mahal.¹⁹

Carbamazepine

Carbamazepine meningkatkan sensitivitas ginjal terhadap efek ADH.³⁰ Pada studi *in vivo*, *carbamazepine* menurunkan volume urin dan meningkatkan osmolalitas urin dengan meningkatkan ekspresi *aquaporin-2* pada duktus kolektikus medula interna.³¹ Obat ini mempunyai risiko efek samping ataksia, mual, muntah, dan mengantuk.¹⁹

Chlorpropamide

Chlorpropamide digunakan untuk diabetes insipidus ringan. Zat ini meningkatkan potensi ADH yang bersirkulasi, sehingga mengurangi urin hingga 50%. *Chlorpropamide* memiliki banyak efek samping, seperti hipoglikemi, kerusakan hati, anemia aplastik, sehingga penggunaannya perlu diawasi.

Diabetes Insipidus Nefrogenik

Diabetes insipidus nefrogenik tidak berespons terhadap ADH.

Terapi berupa koreksi hipokalemia dan hiperkalsemia atau menghentikan obat-obat yang dapat menyebabkan diabetes insipidus nefrogenik.⁸

Diuretik *thiazide* dan restriksi garam bertujuan untuk mengurangi laju segmen filtrasi menuju segmen dilusi pada nefron. Pengurangan penyerapan klorida dan natrium pada tubulus distal, akan meningkatkan penyerapan natrium dan air di tubulus proksimal.³²

NSAID membantu mengatasi poliuria pada diabetes insipidus nefrogenik dengan meningkatkan regulasi *aquaporin-2* dan *Na-K-2Cl co-transporter type-2 (NKCC2)*.³³

Diabetes Insipidus Gestasional

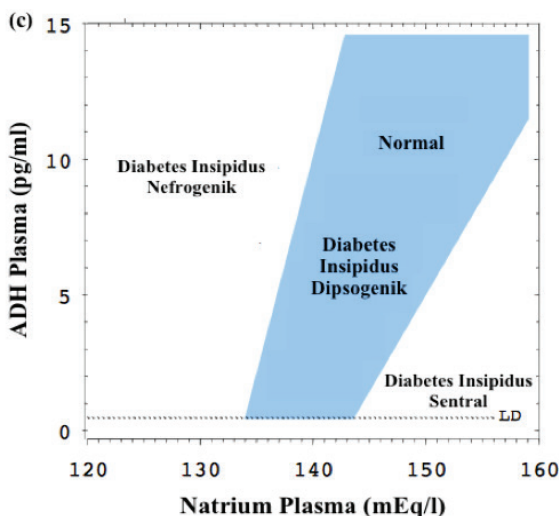
Pilihan pertama DDAVP karena tidak terdegradasi oleh vasopressinase yang bersirkulasi.⁴

Diabetes Insipidus Dipsogenik

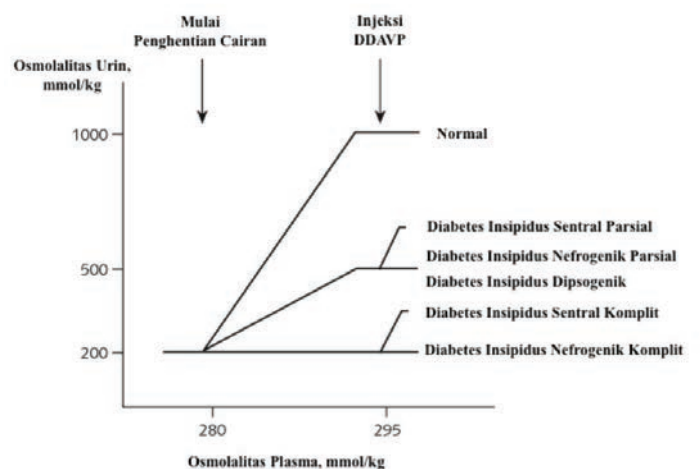
Tidak ada terapi spesifik selain mengurangi jumlah asupan cairan. Jika disebabkan oleh gangguan mental, terapi gangguan mental akan menyembuhkan.²

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.⁴ Diabetes insipidus



Gambar 5c. Batasan konsentrasi ADH plasma individu normal pada berbagai konsentrasi natrium plasma.²⁵



Gambar 6. *Water deprivation test*. Diagram menunjukkan respons setelah tes pada individu sehat, pasien diabetes insipidus sentral parsial dan komplit, nefrogenik parsial dan komplit, dan dipsogenik.²⁶



nefrogenik disebabkan-obat dapat remisi setelah penghentian obat, namun pada beberapa kasus penggunaan obat kronis dapat menyebabkan kondisi diabetes

insipidus yang permanen.¹⁹

SIMPULAN

Diabetes insipidus adalah penyakit yang jarang

menyebabkan kematian. Jenis dan etiologi penting untuk rencana terapi. Diagnosis dan terapi yang tepat akan membantu kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lindholm J. Diabetes insipidus: Historical aspects. *Pituitary*. 2004;7(1):33-8.
2. Mayo Clinic. Diabetes insipidus [Internet]. 14 March 2013. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes-insipidus/basics/definition/con-20026841> [Accessed 06.04.2015]
3. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84. doi: 10.1159/000336333.
4. Saifan C, Nasr R, Mehta S, Acharya PS, Perrera I, Faddoul G, et al., Diabetes insipidus: A challenging diagnosis with new drug therapies. *ISRN Nephrology*. 2013;2013:Article ID 797620.
5. Eknoyan G. History of diabetes insipidus: Paving the road to internal water balance. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;56(6):1175-83.
6. Ananthkrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: Etiology, evaluation, and management. *Endocr Pract*. 2009;15(4):377-82.
7. Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipsogenic diabetes insipidus: Report of a novel treatment strategy and literature review. *Clin Exp Nephrol*. 2006;10(1):63-7.
8. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *CCJM*. 2006;73(1):65-71.
9. Cagno JM. Diabetes insipidus. *Crit Care Nurse* 1989;9:86-93.
10. Singer I, Oster JR, Fishman LM. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med*. 1997;157:1293-301.
11. Adam P. Evaluation and management of diabetes insipidus. *Am Fam Physician*. 1997;55:2146-53.
12. Kovacs L, Lichardus B. Vasopressin, disturbed secretion and its effects. Prague: Kluwer Academic Publishers; 1989.
13. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med*. 2000;343(14):998-1007.
14. Alexander MP, Farag YMK, Mittal BV, Renke HG, Singh AK. Lithium toxicity: A double-edged sword. *Kidney Int*. 2008;73:233-7.
15. Livingstone C, Rampes H. Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):347-55.
16. Dans JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med*. 2006;144:186-94.
17. Spanakis E, Milord E, Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: Review and missense mutation significance. *J Cell Physiol*. 2008;217(3):605-17.
18. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: Clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):701-14.
19. Khardori R, Griffing GT, Talavera F, Ziel FH. Diabetes insipidus. *Emedicine* [Internet]. 2016 Jul 6. [cited 2015 Apr 8]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/117648-overview>
20. Sarma RVS. Algorithmic approach for the diagnosis of polyuria. *Medicine Update. The Association of Physicians of India*. 2013;23(69):311-3.
21. Ferlin MLS, Sales DS, Celini FPM, Martinelli JCE. Central diabetes insipidus: Alert for dehydration in very low birth weight infants during the neonatal period. A case report. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(1):60-3.
22. Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV, Lupa S, Landau D. Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):608-13.
23. Yang H, Li N, Xu L, Xia W. Severe hydronephrosis in nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Med Res*. 2009;7(4):170-1.
24. Li G, Shao P, Sun X, Wang Q, Zhang L. Magnetic resonance imaging and pituitary function in children with panhypopituitarism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(3):205-9.
25. Robertson GL, Vatlin H. Water deprivation protocol [Internet]. Available from: www.nccpeds.com/kidney/articles/water_deprivation_protocol.pdf
26. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):186-94.
27. Schrier RW. Systemic arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):570-2.
28. Vande WJ, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: A safety review. *Curr Drug Saf*. 2007;2(3):232-8.
29. De Waele K, Cools M, De Guchteneere A, De Walle JV, Raes A, Aken SV, et al. Desmopressin lyophilisate for the treatment of central diabetes insipidus: First experience in very young infants. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;12(4):16120. doi: 10.5812/ijem.16120
30. Lane RM. SSRIs and hyponatraemia. *The British Journal of Clinical Practice*. 1997;51(3):144-6.
31. De Braganca AC, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(12):3840-5.
32. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2836-43.
33. Kim GH, Choi NW, Jung JY, Song JH, Lee CH, Kang CM. Treating lithium induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294:702-9.