



Calcific Uremic Arteriopathy pada End-stage Renal Disease

Iraky Mardya Rakhmadhan

Dokter Umum, RSUD Kabupaten Lombok Utara, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

ABSTRAK

Calcific uremic arteriopathy (CUA) merupakan salah satu komplikasi *end-stage renal disease (ESRD)*, yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Faktor risiko CUA antara lain jenis kelamin (wanita), diabetes melitus, hiperfosfatemia, ESRD, gangguan mineral dan tulang, obesitas, warfarin, dan etnis Kaukasia. *Gold standard* diagnosis adalah penemuan patognomonik histopatologis spesimen biopsi kulit. Tatalaksana meliputi penanganan umum, perawatan luka, koreksi abnormalitas biokimia, sodium tiosulfat, dan beberapa terapi potensial seperti bisfosfonat, *low-molecular-weight heparin*, dan agen trombolitik. CUA berpotensi fatal, diagnosis sedini mungkin dan tatalaksana yang tepat dapat memperbaiki kondisi dan memberikan hasil memuaskan.

Kata kunci: *Calcific uremic arteriopathy, end-stage renal disease, histopatologis, sodium tiosulfat*

ABSTRACT

Calcific uremic arteriopathy (CUA) is one of many complications of *end-stage renal disease (ESRD)*, causing high morbidity and mortality. Several risk factors are female gender, diabetes mellitus, hyperphosphatemia, ESRD, mineral and bone disorders, obesity, warfarin, and Caucasian. The gold standard for diagnosis is pathognomonic findings in histological skin examination. Treatment requires multidisciplinary approach involving general measures, optimal wound management, correction of biochemical abnormalities, use of sodium thiosulfate, and other potential therapeutic options such as bisphosphonate, low-molecular-weight heparin, and thrombolytic agents. CUA is potentially fatal, but early diagnosis and optimal treatment can significantly improve outcomes. **Iraky Mardya Rakhmadhan. Calcific Uremic Arteriopathy in End-stage Renal Disease.**

Keywords: *Calcific uremic arteriopathy, end-stage renal disease, histopathologic, sodium thiosulfate*

PENDAHULUAN

Calcific uremic arteriopathy (CUA) atau *calciphylaxis* adalah kondisi terjadi kalsifikasi tunika media, hipertrofi tunika intima, dan trombosis pada pembuluh darah kecil. Kondisi ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi pada pasien gangguan ginjal, terutama pada *end-stage renal disease (ESRD)*.¹ Jika terjadi pada pasien tanpa gangguan ginjal, disebut *non-uremic calciphylaxis (NUC)* atau *calcific obliterative arteriopathy*, misalnya pada hiperparatiroidisme primer, keganasan, penyakit hati alkoholik, dan penyakit jaringan ikat.^{2,3}

Istilah *calciphylaxis* pertama kali diperkenalkan oleh Hans Seyle pada tahun 1962 untuk mendeskripsikan nekrosis kulit akibat kalsifikasi pada hewan coba yang diberi paparan substansi tertentu sebagai faktor "sensitisasi", seperti hormon paratiroid dan vitamin D, serta faktor "induksi", seperti trauma. Namun, lesi

pada pembuluh darah hewan coba berbeda dengan lesi pada manusia, sehingga Coates, *et al*, merekomendasikan penggunaan istilah *calcific uremic arteriopathy* untuk deskripsi lesi pada manusia. Istilah CUA juga dapat menyebabkan kekeliruan, hal ini karena lesi serupa juga dapat terjadi pada pasien dengan fungsi ginjal normal (*non-uremic*), sehingga pada kasus ini istilah *non-uremic calciphylaxis* atau *calcific obliterative arteriopathy* lebih tepat.^{4,1,3} Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas CUA pada pasien ESRD.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi CUA masih belum diketahui pasti, pada tahun 1990-an CUA dilaporkan terjadi pada 1% pasien hemodialisis.⁵ Pada dekade terakhir, beberapa studi kecil^{6,7} melaporkan bahwa kondisi ini terjadi pada 4% pasien hemodialisis. Selain itu, disebutkan bahwa sekitar 1,3-4,5 per 100 pasien ESRD menderita CUA. Meningkatnya prevalensi kasus CUA

mungkin karena sudah banyak dikenali praktisi kesehatan sehingga pelaporan juga meningkat.¹

FAKTOR RISIKO

Beberapa faktor risiko yang dapat berkontribusi terhadap terjadinya CUA:^{1,3}

1. Wanita
2. Diabetes melitus
3. Ras Kaukasia
4. Obesitas
5. Penyakit ginjal kronik/ESRD
6. Kadar albumin serum yang rendah (malnutrisi dan penurunan berat badan)
7. Hiperparatiroidisme sekunder
8. Hiperfosfatemia
9. Hiperkalsemia
10. Suplementasi vitamin D
11. Pengikat fosfat yang berbasis kalsium
12. Produk kalsium fosfat >70 mg²/dL²
13. Lama hemodialisis atau dialisis peritoneal
14. *Alkaline phosphatase* meningkat



15. Defisiensi protein C dan/atau S; dan
16. Penggunaan antikoagulan warfarin, kortikosteroid, besi dekstran, eritropoietin.

PATOFISIOLOGI

Peningkatan produk kalsium-fosfor sebelumnya dianggap sebagai penyebab utama kalsifikasi yang akhirnya menyebabkan CUA. Penelitian terbaru⁸ menyatakan bahwa proses kalsifikasi pada CUA melibatkan proses seluler aktif, bukan hanya proses mineralisasi pasif oleh peningkatan konsentrasi produk kalsium-fosfor.¹ Proses seluler aktif ini dimulai dengan diferensiasi sel otot polos menjadi kondrosit, yaitu suatu fenotip seluler yang menyerupai osteoblas. Mekanisme ini diinisiasi dengan interaksi uremik (hiperfosfatemia, toksin uremik multipel, dan *reactive oxygen species*/ROS) dengan menurunnya protein *inhibitor* kalsifikasi vaskular.³ CUA dapat terjadi karena gangguan keseimbangan antara faktor yang mencetuskan kalsifikasi dan faktor yang secara normal dapat mencegah kalsifikasi patologis.¹

Lesi khas CUA adalah kalsifikasi tunika media, hipertrofi tunika intima, dan trombus pada pembuluh darah kecil.¹ Studi *in vitro*^{9,10} sel otot polos manusia menunjukkan peningkatan ekspresi penanda osteogenik yang berperan dalam proses kalsifikasi karena paparan fosfor dan toksin uremik berulang. Pada CUA, didapatkan peningkatan ekspresi osteopontin pada sel otot polos vaskular, osteopontin ini dianggap dapat menyebabkan oklusi lumen vaskular dengan meluruhkan sel ke dalam lumen.¹ Selain itu, didapatkan pula peningkatan ekspresi *bone morphogenic protein-4* (BMP-4) yang berkontribusi terhadap proses kalsifikasi di dalam lumen pembuluh darah kecil.¹ BMP-4 tergolong ke dalam superfamili *transforming growth factor* yang secara aktif terlibat dalam pembentukan tulang *de novo* atau diferensiasi osteoklas dan kalsifikasi ekstraoseus.³ Kerja BMP-4 bergantung pada produksi ROS yang akan mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NFκB), pada kondisi inflamasi kronis seperti ESRD didapatkan peningkatan produksi NFκB dan aktivasi *receptor activator of NFκB ligand* (RANKL). Kombinasi kedua keadaan tersebut akan meningkatkan kerja aksis NFκB/ RANKL dalam homeostasis tulang dan kalsifikasi vaskular, sehingga dapat menyebabkan proses kalsifikasi dalam pembuluh darah kecil.³ Aktivasi NFκB juga diketahui dapat meningkatkan aktivitas *endothelin-1* (ET-1), suatu vasokonstriktor dan substansi

penginduksi pertumbuhan vaskular, yang selanjutnya akan mengakibatkan kalsifikasi sel otot polos vaskular, vasokonstriksi, dan berkurangnya diameter lumen.³

ROS diketahui memiliki peran penting dalam kesehatan. Namun, ROS yang berlebihan dapat merusak protein, lemak, karbohidrat, dan asam amino, melalui proses inflamasi (akut ataupun kronis), granulasi, dan fibrosis.³ ROS secara eksensif diproduksi pada kondisi uremik, selanjutnya berhubungan dengan peningkatan sitokin pro-inflamatorik, apoptosis sel otot polos vaskular, dan disfungsi endotel yang berakibat pada menurunnya konsentrasi *endothelial derived nitric oxide* (NO).³ Berkurangnya bioavailabilitas *endothelial derived* NO ini memiliki efek sangat merusak pada arteri kecil dan arteriol yang ditunjukkan melalui vaskulatur pro-inflamatorik, pro-konstriktif, dan pro-trombotik, kondisi ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pembentukan lesi CUA dan ulserasi kulit.³

Pada penderita CUA, didapatkan pula penurunan konsentrasi *fetuin-A/α 2-Heremans-Schmid glycoprotein* (AHSG), *inhibitor* proses kalsifikasi yang dihasilkan oleh hepar dan dapat ditemukan pada sirkulasi manusia dan hewan coba.¹ AHSG berperan menghambat pembentukan hidroksiapatit dan meningkatkan kalsifikasi vaskular. Produksi AHSG juga menurun pada keadaan inflamasi sistemik karena substansi ini merupakan *negative phase reactant*.^{1,3} Selain AHSG, didapatkan suatu *inhibitor* kalsifikasi, yaitu *matrix Gla protein* (MGP), protein ini diketahui dapat menghambat kerja BMP yang merupakan kontributor proses kalsifikasi vaskular. Percobaan pada hewan dengan gen pengekspresi MGP yang dihilangkan menunjukkan kalsifikasi vaskular yang ekstensif.^{1,3} Rendahnya konsentrasi *inhibitor* kalsifikasi pada sirkulasi penderita CUA memiliki dua interpretasi; pertama, konsentrasi substansi tersebut rendah karena *inhibitor* terjebak dalam lokasi kalsifikasi ekstensif, atau kedua, terdapat pemicu tertentu yang menyebabkan konsentrasi *inhibitor* menurun, sehingga secara sekunder menyebabkan kalsifikasi.⁴

Penurunan konsentrasi *inhibitor* kalsifikasi pada ESRD ditambah dengan kondisi uremik dan hiperfosfatemia diyakini merupakan pemicu proses diferensiasi sel otot polos

vaskular menjadi osteoblas yang berujung pada kalsifikasi vaskular.¹ Kalsifikasi vaskular bukan proses utama timbulnya lesi tipikal pada CUA, tetapi lebih merupakan proses awal penyakit ini. Wilmer dan Magro¹¹ merumuskan sebuah hipotesis bahwa perjalanan timbulnya CUA terdiri atas dua tahap. Tahap pertama adalah periode sensitisasi yang diinduksi oleh berbagai substansi seperti hormon paratiroid, vitamin D, dan fosfor serta kalsium, pada tahap ini mulai terbentuk lesi vaskular. Pada tahap kedua terjadi peningkatan sitokin pro-inflamatorik karena berbagai faktor "penantang" seperti trauma dan pembedahan. Tahap kedua ini ditandai oleh terjadinya iskemi organ tahap akhir karena perluasan lesi kalsifikasi vaskular yang berhubungan dengan fibrosis endovaskular obliteratif ataupun trombus vaskular.¹ Tahap kedua dapat langsung mengikuti tahap pertama atau beberapa bulan sampai tahun setelah tahap pertama.³

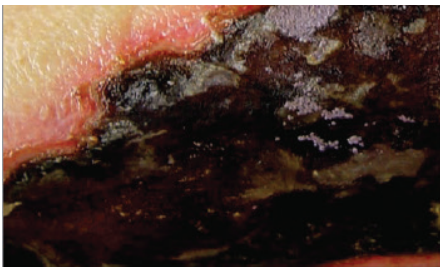
DIAGNOSIS

Anamnesis

Pada awalnya, pasien mungkin mengeluh timbul lesi kulit superfisial keunguan yang nyeri, hiperestetik, atau gatal. Lesi ini dapat berupa area kemerahan dikelilingi area keputihan atau kebiruan serupa memar. Iskemik fokal pada CUA dapat menimbulkan nodul subkutan dan bintik-bintik keunguan mirip *livedo reticularis*. Kematian jaringan akibat iskemi akan menyebabkan rasa nyeri hebat disertai nekrosis dan perdarahan pada lesi. Selanjutnya, lesi ini juga dapat berkembang menjadi ulkus dan *eschar* yang rentan terinfeksi, infeksi dapat memberat dan menyebabkan sepsis.⁵ Gambaran lesi CUA lengkap biasanya terlihat setelah hanya beberapa hari sampai dua minggu.⁴ Gambaran klinis *livedo reticularis* dan *eschar* pada penderita CUA dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

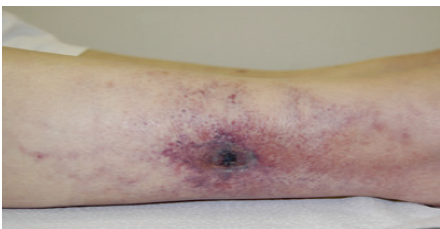


Gambar 1. *Livedo reticularis* pada awal CUA³



Gambar 2. Eschar pada akhir perjalanan CUA³

Berdasarkan lokasi lesi, CUA dapat dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu CUA dengan lesi distal dan CUA dengan lesi proksimal. Pada CUA lesi distal, lengan bawah dan betis menjadi lokasi predomnan, lesi sering terbatas pada lapisan kulit superfisial dan jarang menimbulkan ulkus, walaupun dapat ditemukan proses nekrosis yang akhirnya menyebabkan ulkus pada beberapa kasus. CUA lesi distal sering terjadi pada pasien kurus dan kekurangan nutrisi.⁴ Gambaran klinis CUA lesi distal dapat dilihat pada gambar 3 dan 4.



Gambar 3. CUA lesi distal dengan lesi superfisial non-ulseratif⁴



Gambar 4. CUA lesi distal di regio *cruris* dengan ulserasi berat⁴

Berbeda dari CUA lesi distal, CUA lesi proksimal lebih sering terjadi pada pasien obesitas. Mayoritas lesi CUA jenis ini muncul

pada area tubuh dengan konsentrasi jaringan lemak tinggi, seperti dada (payudara pada perempuan), bahu, perut, pinggul, paha, dan/atau pantat. Keterlibatan jaringan pada CUA lesi proksimal dapat mencapai bagian profundus, sehingga sering ditemukan ulkus dalam dan nekrosis jaringan lemak^{1,4} (Gambar 5).



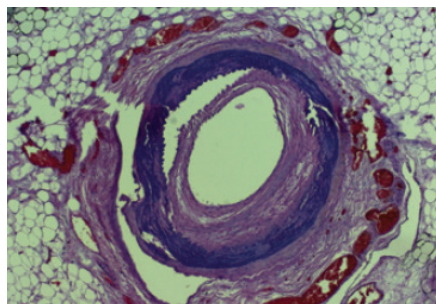
Gambar 5. CUA lesi proksimal pada paha dengan ulserasi berat⁴

Pemeriksaan Fisik

Pada inspeksi dapat ditemukan nodul subkutan disertai bintik-bintik keunguan, ulkus, dan *eschar* dengan plak retiformis yang mengalami indurasi. Pada palpasi lesi, kulit dan jaringan lunak yang mengelilingi area nekrotik sering terasa keras dan nyeri.⁴

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan histopatologis menggunakan spesimen biopsi kulit merupakan *gold standard* penegakan diagnosis CUA. Penemuan histopatologis yang patognomonik adalah kalsifikasi tunika media arteri kecil dan arteriol berukuran 100-600 μm disertai hiperplasia tunika intima, inflamasi, fibrosis endovaskular, trombotik, nekrosis jaringan, dan terkadang *panniculitis*.¹ Hiperplasia tunika intima arteriol adalah kunci untuk membedakan lesi CUA dengan beberapa kondisi lain seperti aterosklerosis kalsifik dan hipotensi.⁵ Gambaran kalsifikasi tunika media pada pemeriksaan histopatologis penderita CUA dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Kalsifikasi tunika media pada penderita CUA⁴

Metode biopsi kulit dikhawatirkan dapat menyebabkan ulkus baru yang sulit sembuh, sehingga beberapa referensi juga menyarankan skintigrafi tulang sebagai prosedur diagnostik noninvasif. Metode ini dapat mendeteksi mikrokalsifikasi jaringan lunak abnormal dengan sensitivitas 97%. Skintigrafi tulang juga dilaporkan berguna untuk memantau terapi CUA.¹

DIAGNOSIS BANDING

Pada awal penyakit hanya nyeri superfisial kulit, neuralgia zoster menjadi diagnosis banding. Sedangkan saat semua gambaran klinis CUA telah muncul, beberapa diagnosis banding yang berpotensi fatal seperti vaskulitis sistemik, *pyoderma gangrenosum*, gangren karena obstruksi makrovaskular pada *peripheral arterial disease* dapat dipertimbangkan.⁴

TATALAKSANA

Penanganan Umum

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi sebaiknya dihindari, misalnya berhenti menggunakan warfarin jika terdapat alternatif antikoagulan lain karena warfarin diketahui memiliki peran dalam menyebabkan CUA dengan menghambat regenerasi MGP (*inhibitor kalsifikasi*) yang bergantung pada vitamin K.¹² Modifikasi gaya hidup untuk mencegah obesitas juga dapat diterapkan. Injeksi subkutan dan intramuskuler sebaiknya dihindari untuk mencegah trauma dan pembentukan ulkus.¹ Penanganan kondisi metabolik lain yang dapat memperberat CUA harus dilakukan, misalnya sepsis, anemia, dan optimalisasi nutrisi pasien.⁵

Perawatan Luka

Tujuan perawatan luka pada kasus CUA adalah untuk membuang jaringan nekrotik, membantu penyembuhan luka, mencegah infeksi, dan membantu mengontrol nyeri karena luka. *Debridement* untuk membuang jaringan nekrotik sebaiknya perlahan agar penyembuhan luka dapat lebih optimal; namun *debridement* tidak dianjurkan pada luka tertutup *eschar*. Perawatan luka menggunakan belatung steril (*sterile maggot therapy*) juga dilaporkan berhasil membuang jaringan nekrotik dan dapat dijadikan pilihan tatalaksana.

Terapi oksigen hiperbarik dapat diterapkan karena diketahui dapat membantu proses penyembuhan luka melalui mekanisme



angiogenesis, vasokonstriksi arteriolar, aktivitas bakterisidal dari neutrofil dengan membentuk ROS, dan stimulasi fungsi fibroblas.¹

Untuk mengatasi nyeri hebat, sering dibutuhkan analgesik narkotik; *fentanyl* lebih dipilih dibandingkan morfin karena risiko akumulasi produk metabolit toksik morfin yang dapat mengakibatkan hipotensi, sehingga selanjutnya mengurangi perfusi jaringan dan memperburuk kondisi.¹

Koreksi Abnormalitas Biokimia

Setelah diagnosis CUA ditegakkan, perlu dilakukan koreksi kadar kalsium, fosfor, dan hormon paratiroid yang berlebihan. Sebaiknya digunakan pengikat fosfor berbasis non-kalsium, misalnya *sevelamer HCl*, *sevelamer carbonate*, dan *lanthanum carbonate*. Selain pengikat fosfor, perlu pembatasan konsumsi fosfat.⁵ Intensifikasi regimen hemodialisis (4 jam setiap hari selama 7 hari dilanjutkan 5-6 kali seminggu) juga dilaporkan dapat membantu mengoreksi hiperfosfatemia.¹

Suplemen kalsium dan analog vitamin D sebaiknya dihentikan untuk mencegah atau mengatasi hiperkalsemia. Penggunaan dialisis rendah kalsium dengan antikoagulan berbasis sitrat dapat diterapkan pada pasien hiperkalsemia yang menjalani dialisis. Hiperparatiroidisme dapat ditangani secara farmakologis menggunakan kalsimimetik seperti *cinacalcet*, ataupun pembedahan (paratiroidektomi) jika penanganan farmakologis dirasa tidak berhasil.¹

Sodium Tiosulfat

Sodium tiosulfat merupakan antidot kasus keracunan sianida dan bermanfaat mencegah keracunan *cisplatin* dan *carboplatin*. Di samping itu, sodium tiosulfat ternyata juga memiliki peran dalam pengobatan CUA.¹

Sodium tiosulfat diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan mampu mengikat kalsium untuk membentuk kompleks kalsium tiosulfat yang bersifat sangat larut, sehingga dapat mencegah presipitasi kalsium fosfat di dalam lumen pembuluh darah.¹ Sodium tiosulfat juga dilaporkan dapat mengurangi nyeri secara cepat pada pasien CUA, mungkin disebabkan oleh sifat antioksidannya.¹ Metabolit sodium tiosulfat, yaitu hidrogen sulfida, juga diketahui dapat memberikan efek menguntungkan berupa vasodilatasi pembuluh darah, sehingga mengurangi proses iskemi.⁵

Sodium tiosulfat biasanya diberikan pada akhir hemodialisis dengan dosis 25 gram intravena (dilarutkan dalam 100 ml NaCl 0,9%) selama 1 jam, 3 kali seminggu. Sodium tiosulfat juga dapat digunakan pada dialisis peritoneal.

Efek samping yang paling sering adalah mual, muntah, diare, dan kram perut. Penggunaan sodium tiosulfat jangka panjang dapat mengurangi kekuatan tulang, sehingga densitas tulang perlu diawasi. Nyeri dapat cepat berkurang setelah pengobatan sodium tiosulfat, penyembuhan ulkus kulit biasanya lebih lama (mingguan sampai bulanan) tergantung luas luka dan jumlah ulkus. Rata-rata lesi CUA dilaporkan sembuh sempurna setelah 3 bulan penggunaan sodium tiosulfat, beberapa literatur menyebutkan bahwa penggunaan agen ini dapat dilanjutkan sampai dengan 2 bulan setelah lesi CUA sembuh.^{1,3,5}

Terapi Potensial Lain

Antikoagulan seperti *low-molecular-weight heparin* dan trombolitik dapat dipertimbangkan untuk mengatasi trombus pada temuan histopatologis CUA. Bisfosfonat juga dilaporkan bermanfaat

melalui kerjanya yang dapat meningkatkan produksi osteoprotegerin dan menghambat aktivitas NFκB/RANKL, sehingga mengurangi kehilangan mineral tulang dan proses mineralisasi ekstraoseus. Selain itu, bisfosfonat diketahui dapat mengurangi sitokin proinflamatorik seperti TNF-α, IL-1, dan IL-6.¹

Bisfosfonat dapat digunakan jika pengobatan sodium tiosulfat tidak memuaskan setelah 2 minggu. Beberapa contoh bisfosfonat adalah *etidronate disodium* 200 mg per oral setiap hari selama 14 hari, *pamidronate* 30 mg intravena (5 dosis dalam 48 hari atau 9 dosis dalam 3 bulan), dan *alendronate* 35 mg sekali minggu. Hampir sama dengan sodium tiosulfat, nyeri dilaporkan berkurang dalam hitungan hari sampai minggu, diikuti penyembuhan luka yang dapat sampai bulanan.⁵

Penggunaan kortikosteroid masih kontroversial. Dalam satu laporan,¹ penggunaan prednison pada pasien CUA dengan lesi tidak membentuk ulkus memberikan hasil memuaskan. Di lain pihak, kortikosteroid diketahui merupakan salah satu faktor risiko timbulnya CUA dan dapat membuat pasien rentan terhadap infeksi sistemik karena mekanisme kerjanya yang menekan sistem imun, sehingga harus digunakan secara hati-hati.¹

PROGNOSIS

CUA merupakan penyakit yang berpotensi fatal, namun kecurigaan klinis yang besar, diagnosis dini, dan tatalaksana agresif yang salah satunya meliputi penggunaan sodium tiosulfat, dapat memperbaiki kondisi pasien dan memberikan hasil memuaskan.¹ Mortalitas CUA lesi proksimal ulseratif lebih tinggi (60-80%) daripada CUA lesi distal yang tidak ulseratif (20-30%).^{4,5}

DAFTAR PUSTAKA

1. Yerram P, Chaudhary K. Calcific uremic arteriopathy in end stage renal disease: Pathophysiology and management. *The Ochsner Journal* 2014;14:380-5.
2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139-43.
3. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2010;3(2):109-21.
4. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: A still unmet challenge. *J Nephrol*. 2011;24(2):142-8.
5. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol*. 2011;34:460-7.
6. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: A prevalence study. *Surgery* 1997;122(6):1083-9; discussion 1089-90.
7. Fine A, Fontaine B. Calciphylaxis: The beginning of the end? *Perit Dial Int*. 2008;28(3):268-70.
8. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: Advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial*. 2007;20(2):150-7.
9. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):34-7.
10. Nishizawa Y, Jono S, Ishimura E, Shioi A. Hyperphosphatemia and vascular calcification in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):178-82.
11. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: Emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2002;15(3):172-86.
12. Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19thed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1816.