

SEORANG PENDERITA *CALCIPHYLAXIS* PADA GAGAL GINJAL KRONIK

Arvanita, Jodi SL

Divisi Ginjal dan Hipertensi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam

FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: arvanitasb@yahoo.com

ABSTRACT

Calciphylaxis, also called calcific uremic arteriolopathy, is a rare abnormality which characterized by medial calcification of the small arteries and ischemia of the subcutaneous tissue, often leading to necrosis of subcutaneous fat and skin. It affects mainly woman with ESRD. A 48 year old woman with ESRD had a history of long standing ESRD which was being treated by hemodialysis for 13 years and peritoneal dialysis for 12 months. Two weeks prior to admission, she complained of a constant dull aching pain accompanied by multiple cutaneous ulcers on both distal extremities. The symptoms did not resolve with antibiotic and analgesic treatment. The skin of the leg had multiple violaceous lesions which were tender on palpation. There was multiple painful lesions with diameter 6 – 8 cm, necrotic ulcerated lesions surround by erythema. Laboratory data revealed serum calcium was 10.4 mg/dl, phosphate was 8.5 mg/dl and parathyroid hormone level 2,164. Plain Photo of abdomen and both extremity revealed calcification soft tissue. Skin biopsy was consistent of Calcific Uremic Arteriolopathy (CUA). Histopathology studies showed metastatic calcification sub cutis (cutaneous calciphylaxis) and arteriolosclerosis within superficial dermis. The patients was treated with local wound care, fosrenol 3 x 500 mg and usual treatment for CKD were continued. Response calciphylaxis after the treatment was getting better.

Keywords: cutaneous, calciphylaxis, CKD

PENDAHULUAN

Calciphylaxis merupakan manifestasi kelainan kulit dengan karakteristik terjadinya proses kalsifikasi mikrovaskuler, trombosis dan nekrosis pada kulit serta jaringan lemak.^{1,2} Bryant dan White melaporkan kejadian ini pertama kali berhubungan dengan keadaan uremia pada tahun 1898. Pada tahun 1981 dilaporkan kejadian *calciphylaxis* sekitar 50 kasus di dunia. *Calciphylaxis* merupakan kejadian yang sangat jarang terjadi dengan angka insiden 1 – 4 % pada gagal ginjal stadium akhir yang rutin menjalani hemodialis atau transplantasi ginjal setiap tahunnya.^{3,4} Beberapa penelitian juga melaporkan *calciphylaxis* dapat terjadi pada karsinoma

payudara, sirosis hepatitis, kolangiokarsinoma, arthritis rematoid, hiperparatiroid primer, *systemic lupus erythematosus* dengan atau tanpa disertai lupus nefritis. Dengan semakin seringnya kejadian *calciphylaxis* pada penderita uremia dalam dua dekade terakhir maka oleh Coates disebut juga *calcific uremic arteriolopathy*.²

Manifestasi kulit sangat khas berupa *livedo reticularis like eruption* luas yang cepat berkembang menjadi gangren. Manifestasi awal berupa lesi sangat nyeri, berindurasi dan berkembang menjadi ulserasi, nekrotik, disertai infeksi sekunder yang sering menjadi penyebab utama kematian.³

Patogenesis *calciphylaxis* masih belum dapat dijelaskan sampai saat ini. Hal inilah yang

menyebabkan timbulnya kontroversi dalam hal pengobatan sehingga menimbulkan angka mortalitas yang cukup tinggi.³ Adanya peningkatan kadar kalsium dan fosfat merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *calciophylaxis*.^{5,6} Prognosis buruk dan angka mortalitas dilaporkan cukup tinggi sebanyak 80% beberapa bulan setelah onset. Penyebab primer kematian karena infeksi sekunder dari ulkus dan sepsis.³ Berikut akan dilaporkan sebuah kasus penderita *calciophylaxis* pada gagal ginjal stadium akhir.

KASUS

Seorang wanita, Suku Jawa, umur 48 tahun masuk rumah sakit dengan keluhan luka multipel disertai nyeri pada kedua tungkai bawah sejak 2 bulan sebelum MRS. Luka pada awalnya dikatakan tampak biru seperti lebam makin lama dirasakan melebar, memerah dan menghitam. Luka dirasakan nyeri seperti terbakar dari tungkai bawah sampai ujung kaki bersamaan dengan timbulnya luka.

Dua minggu sebelum masuk rumah sakit penderita berobat ke dokter karena keluhan yang sama dan dikatakan menderita dermatitis serta alergi makanan. Pemberian salep dan antibiotik tidak menunjukkan perbaikan.

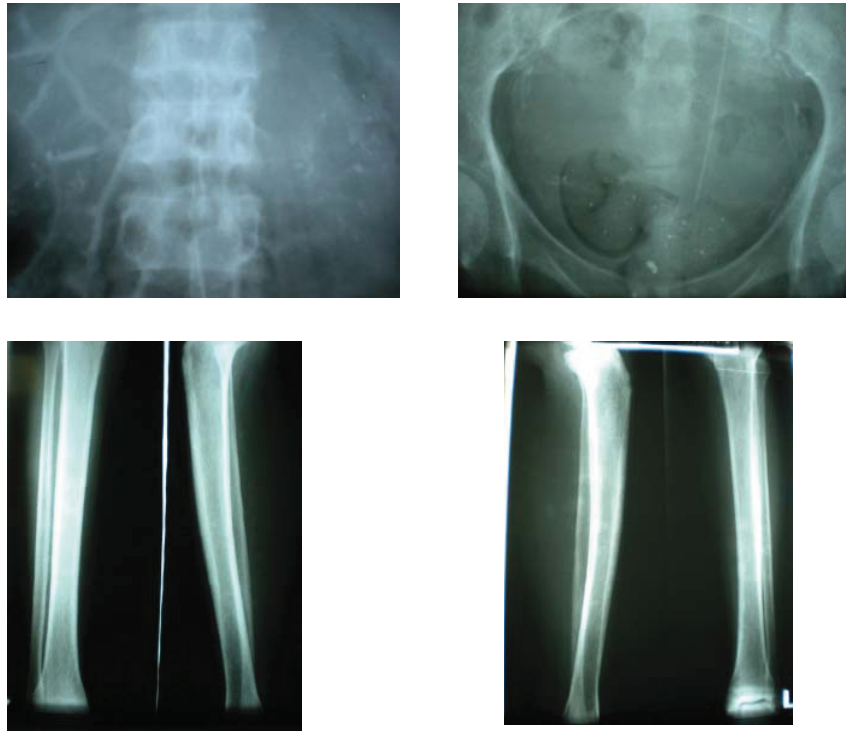
Penderita memiliki riwayat gagal ginjal stadium V *et causa* GNC yang menjalani cuci darah rutin sejak tahun 1996 dan CAPD sejak 1 tahun terakhir. Riwayat hipertensi sejak tahun 1996 terkontrol dengan terapi. Pengobatan terakhir berupa asam folat 2 x 2 mg, CaCO₃ 3 x 500 mg, adalat oros 1 x 30 mg, captopril 2 x 25 mg, penggunaan heparin sejak hemodialisis dan CAPD. Riwayat diabetes mellitus, peritonitis, alergi makanan dan trauma lokal disangkal penderita. Penyakit yang sama tidak didapatkan dalam keluarga. Pemakaian steroid, alkohol disangkal penderita.

Pada pemeriksaan fisik saat MRS tanggal 23 September 2009 didapatkan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 140/90 mmHg, nadi 82 kali/

menit, reguler, suhu aksila 37°C dan laju pernapasan 20 kali/menit, berat badan 58 kilogram, tinggi badan 160 cm, BMI 22,56 kg/m². Pada pemeriksaan mata didapatkan anemia dan THT tidak didapatkan kelainan. Pada leher tidak ada pembesaran kelenjar dan peningkatan JVP. Pemeriksaan jantung didapatkan ictus cordis tidak terlihat, suara jantung 1 dan 2 reguler, murmur tidak terdengar, batas kanan 3 sentimeter lateral parasternal kanan dan batas kiri 4 sentimeter midklavikularis kiri. Pemeriksaan paru didapatkan suara nafas vesikuler kanan dan kiri, tidak didapatkan ronki maupun *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen tidak ada distensi, bising usus normal, hepar dan lien tidak teraba tidak didapatkan nyeri tekan, *ballotement* tidak teraba. Pada pemeriksaan ekstremitas kanan bawah didapatkan ulkus dengan makula eritema di sekitarnya ukuran bervariasi dengan diameter 6 – 8 cm, batas berindurasi 0,5 – 1 cm, ditutupi krusta tebal warna kehitaman disertai nyeri tekan, tidak didapatkan nanah dan darah. Pada pemeriksaan ekstremitas kiri bawah didapatkan ulkus dengan makula eritema di sekitarnya ukuran bervariasi dengan diameter 6 – 8 cm, batas berindurasi 0,5 – 1 cm, ditutupi krusta tebal warna kehitaman disertai nyeri tekan, tidak didapatkan nanah dan darah. Pada kedua ekstremitas teraba pulsasi perifer dan edema tidak didapatkan.

Pada pemeriksaan laboratorium tanggal 23 Juni 2009, didapatkan WBC 8,4 x 10³/μl, Hb 7,6 g/dl, Hct 22,0%, MCV 96,9 fl, MCH 33,2 pg, trombosit 258 x 10³/μl, BT 1 menit, CT 8 menit, BUN 170,4 mg/dl, kreatinin 11,23 mg/dl, GDS 88,4 mg/dl, natrium 131,2 mmol/l, kalium 4,52 mmol/l, chlorida 89,7 mmol/l, T3 1,37 nmol/l, T4 38,60 pmol/l, FT4 4,95 pmol/l, TSH 0,55, kolesterol 244mg/dl, HDL 31,8 mg/dl, LDL 184 mg/dl, trigliserida 153mg/dl.

Pada pemeriksaan thoraks AP didapatkan kardiomegali, aterosklerosis aorta dan kongestif pulmonum. Hasil pemeriksaan BOF didapatkan kalsifikasi abdomen pada regio hipokondrium kiri dan suprapubik.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan foto cruris dekstra-sinistra AP/lateral didapatkan kalsifikasi soft tissue regio cruris kanan dan kiri serta osteoporosis.

Pada saat awal MRS penderita dikonsulkan ke bagian kulit dan kelamin dengan diagnosis suspek pioderma gangrenosum DD/ necrotizing venolitis dan vasculitis. Terapi yang dianjurkan paracetamol 3 x 500 mg, kloramfenikol dengan desoksimehtasone cream 0,25%. Rencana pemeriksaan penunjang dengan biopsi dan gram. Berdasarkan data-data tersebut di bagian penyakit dalam penderita didiagnosis CKD st V *et causa* GNC dengan CAPD, anemia sedang normokromik-normositer dan hipertensi terkontrol, observasi kardiomegali *et causa* suspek HHD DD/ kardiomiopati uremik. Pemberian terapi untuk pasien diet 2300 kkal dan 50 gram protein/hari, infus NaCl 0,9% 8 tetes/menit, asam folat 2 x 2mg, CaCO_3 3 x 500mg, adalat oros 1 x 30mg, captopril 2 x 25mg dan rawat bersama bagian kulit dan kelamin.

Pada hari ke-7 perawatan penderita dikonsulkan ke Bagian Bedah Kardiovaskuler dan jawaban konsul

dari bedah saran untuk dilakukan debridemen dengan optimalisasi keadaan umum penderita. Pada hari ke-8 perawatan penderita diberikan transfusi PRC 1 kolf untuk persiapan debridemen. Pada hari ke-9 perawatan penderita dilakukan debridemen. Setelah dilakukan debridemen sampai dengan hari ke-16 perawatan penderita masih dengan keluhan nyeri yang dirasakan seperti terbakar pada kedua tungkai bawah terapi ditambahkan dengan ciprofloxacin 2 x 500 mg. Pada hari ke-16 perawatan penderita masih dengan keluhan nyeri dan hasil debridemen didapatkan suatu stasis dermoid. Berdasarkan keadaan pasien yang tidak membaik serta tidak didapatkan respon setelah pemberian terapi maka dilakukan evaluasi ulang dan dicurigai adanya proses *calciphylaxis et causa* hiperparatiroid sekunder dengan infeksi pada penderita ini. Kemudian dilanjutkan pemeriksaan penunjang meliputi kalsium, fosfat dan kadar hormon paratiroid dan rencana biopsi

keesokan harinya. Penderita dilakukan biopsi dan rencana pemberian lanthanum 3 x 500 mg keesokan harinya. Dari hasil pemeriksaan didapatkan kalsium 10,4 mg/dl, fosfat 8,5 mg/dl, hormon paratiroid 2.164, pemeriksaan biopsi dengan kalsifikasi metastasik pada daerah medium subkutis (*cutaneous calciphylaxis*) dan arteriolosklerosis pada dermis superficial yang dapat merupakan manifestasi hipertensi lama, diagnosis klinis dengan *calciphyloides et causa* hipertiroidism sekunder. Pada hari ke-25 perawatan luka tampak membaik, mengering dan penderita dibolehkan untuk rawat jalan dan USG Doppler dilakukan di poliklinik.

Berdasarkan data-data tersebut penderita didiagnosis *calciphylaxis et causa* susp hipertiroid sekunder, CKD st V *et causa* GNC on CAPD dan anemia sedang normokromik-normositer dan hipertensi terkontrol, kardiomegali ec HHD dengan MR ringan. Pemberian terapi pada pasien dengan diet 2300 kkal dan 50 gram protein/hari, infus NaCl 0,9% 8 tetes/menit, paracetamol 3 x 500 mg, kompres NaCl 0,9% pada lesi, asam folat 2 x 2 mg, adalat oros 1 x 30 mg, captopril 2 x 25 mg, lanthanum karbonat 3 x 500 mg, CaCO₃ 3 x 500 mg dihentikan.

PEMBAHASAN

Calciphylaxis atau *calcific uremic arteriolopathy* merupakan sindrom yang jarang terjadi dengan karakteristik kalsifikasi mikrovaskuler yang progresif dan berkembang menjadi ulserasi multipel dan luas yang sukar sembuh disertai infeksi, nekrosis jaringan dan gangren. Ulkus yang timbul sering disertai nyeri yang dirasakan seperti terbakar.^{1,2,7}

Calciphylaxis sering terjadi pada kondisi uremia yaitu penderita gagal ginjal kronik yang rutin menjalani hemodialis atau transplantasi ginjal dan lebih jarang terjadi pada penderita gagal ginjal kronik tanpa dialisis.⁴ Beberapa kondisi non uremia yang dapat menyebabkan *calciphylaxis* adalah kanker payudara (pengobatan kemoterapi), sirosis hepatitis, kolangiokarsinoma, *Crohn's disease*, artritis rematoid dan *systemic lupus eritematous* (disertai lupus nefritis maupun tidak).^{3,5}

Tabel 1. Etiologi *calciphylaxis* pada kondisi non uremia

Etiologi
Hiperparatiroidism primer
Keganasan
<i>Alcoholic liver disease</i>
<i>Connective tissue diseases</i>
Diabetes
<i>Chemotherapy-induced protein C and S deficiency</i>
<i>Crohn's disease</i>
Osteomalasia yang mendapat terapi nadroparin kalsium
POEMS <i>syndrome</i>
Defisiensi vitamin D
<i>Weight loss</i>
CKD (bukan ESKD)

Kasus memiliki riwayat gagal ginjal kronik dengan hemodialisis rutin sejak 12 tahun yang lalu dan CAPD selama 1 tahun terakhir. Ulkus yang timbul pada penderita dirasakan sangat nyeri dan seperti terbakar.

Rasio insiden *calciphylaxis* pada wanita : pria = 3 : 1. *Calciphylaxis* dapat terjadi pada semua umur dengan usia termuda 6 bulan dan tertua 85 tahun. Onset keluhan *calciphylaxis* beragam dari 1 bulan sampai 12 tahun setelah onset gagal ginjal stadium akhir (median 2 tahun 9 bulan). Pada satu penelitian didapatkan insiden tertinggi pada usia muda dengan terapi dialisis jangka lama dengan rerata usia 48 tahun.⁶

Kasus adalah seorang wanita berusia 49 tahun dengan onset *calciphylaxis* yang timbul 13 tahun setelah onset gagal ginjal stadium akhir ditegakkan.

Lesi *calciphylaxis* paling banyak didapatkan pada ekstremitas bawah (90%) sedangkan lesi ekstremitas atas (10%). Lesi yang mengenai organ proksimal mempunyai prognosis yang lebih buruk (68% mortalitas) daripada distal (23% mortalitas). Tetapi Weenig, *et al.*³ meneliti tidak ditemukan adanya hubungan antara lokasi dengan prognosis pada 64 kasus.

Kasus memiliki ulkus multipel pada kedua ekstremitas bawah. Ulkus dengan makula eritema di sekitarnya dengan ukuran bervariasi diameter 6 – 8cm,

berindurasi 0,5 – 1 cm, ditutupi krusta tebal warna kehitaman disertai nyeri tekan serta tidak didapatkan nanah dan darah. Pada kedua ekstremitas masih teraba pulsasi perifer.

Beberapa faktor risiko terjadinya *calciophylaxis* meliputi kegemukan, pemakaian dextran, imunosupresan, warfarin, kalsium karbonat, hiperparatiroid dan hipoalbuminemia. Pada penelitian 25 pasien dialisis dengan *calciophylaxis* ditemukan beberapa faktor risiko terbanyak meliputi ras kulit putih, kegemukan, penurunan berat badan, penggunaan warfarin dan hipoalbumin. Pada penelitian kasus kontrol didapatkan peningkatan fosfat dan alkali fosfatase pada *calciophylaxis*. Pada analisis multivariat didapatkan pemakaian kalsium karbonat berhubungan dengan peningkatan *calciophylaxis*. Kejadian *calciophylaxis* juga meningkat pada wanita dan DM tipe 1. Penelitian terakhir menyimpulkan pemakaian warfarin mengakibatkan timbulnya defisiensi protein C dan S yang menyebabkan *hypercoagulable state* sehingga mempermudah trombosis pada pembuluh darah kecil. Penelitian eksperimental menyimpulkan penggunaan prednison pada transplantasi ginjal juga merupakan salah satu faktor risiko. Belum ada penelitian yang menyebutkan bahwa *calciophylaxis* didasari adanya kelainan mekanisme autoimun.

Tabel 2. Faktor risiko terjadinya *calciophylaxis*¹⁰

<i>Sensitizing agents</i>
Hiperfosfatemia
Hiperkalsemia
Peningkatan level produk kalsium x phosphorus
Peningkatan level hormon paratiroid
Aktivitas vitamin D
<i>Challenging agents</i>
Produk darah (protein)
<i>Metallic salts (iron salts and others)</i>
Glucocortikosteroid
Obat sitotoksik/immunosuppressive
Trauma lokal
Defisiensi protein C

Pada kasus didapatkan faktor risiko meliputi hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hiperkalsemia, peningkatan kadar paratiroid, penurunan berat badan, pemakaian kalsium karbonat sejak 13 tahun yang lalu tetapi tidak didapatkan adanya riwayat kegemukan, pemakaian dekstran serta imunosupresan, diabetes mellitus, penyakit autoimun dan riwayat trauma lokal.

Tabel 3. Manifestasi keluhan dan gejala pada *calciophylaxis*¹⁰

<i>Hyperphosphatemia</i> ^a	68%
<i>Hypercalcemia</i> ^b	20%
<i>Increased calcium x phosphorus product</i> ^c	33%
<i>Hyperparathyroidism</i>	82%
<i>Skin lesions on upper extremities</i>	42%
<i>Skin lesions on lower extremities</i>	90%
<i>Skin lesions on trunk</i>	
<i>Location of skin lesions of extremities</i>	
<i>Proximal involvement</i>	68%
<i>Distal involvement</i>	32%
<i>History of corticosteroid treatment</i>	49%
<i>History of kidney transplant</i>	38%

^aPhosphorus > 5 mg/dl

^bKalsium > 10,5 mg/dl

^cKalsium x phosphorus > 70 mg/dl

Pada kasus didapatkan adanya hiperfosfatemia, hiperkalsemia, peningkatan CaxP, hiperparatiroid dan lesi multipel pada kedua ekstremitas bawah.

Patogenesis *calciophylaxis* sampai saat ini belum jelas dan belum ada laboratorium tes yang bisa digunakan untuk diagnosis. Walaupun banyak pasien yang memiliki peningkatan kalsium, fosfat dan hormon paratiroid tetapi tidak menjadi fundamental terjadinya *calciophylaxis* oleh karena *calciophylaxis* dapat terjadi baik pada keadaan kadar kalsium dan fosfat normal ataupun meningkat. Sebagian besar kasus berhubungan dengan hiperfosfatemia karena keadaan hiperparatiroid sekunder melalui mekanisme peningkatan kalsium dan fosfat dari tulang. Penelitian terakhir menyimpulkan bahwa *calciophylaxis* berhubungan dengan peningkatan hormon paratiroid. Adanya gagal ginjal kronik

menyebabkan fosfat tidak dapat dieksresi dengan baik sehingga kadar fosfat meningkat di dalam darah. Kadar vitamin D yang rendah pada gagal ginjal kronik dan akibat penyerapan usus yang terganggu menyebabkan tulang menjadi resisten pada hormon paratiroid sehingga kelenjar paratiroid berusaha untuk menghasilkan hormon untuk meningkatkan kadar kalsium dalam sirkulasi darah. Kalsifikasi terjadi pada pembuluh darah kecil yang berkembang menjadi nekrosis yang luas. Pembuluh darah kecil tersumbat oleh bekuan darah yang menyebabkan terjadinya area nekrotik yang luas.^{7,8}

Penelitian Jannigan, *et al.* menyebutkan dua tingkatan terjadi pada proses *calciophylaxis* berupa lesi primer terjadi karena kalsifikasi pada pembuluh darah subkutaneus dan lesi sekunder terjadi pada jaringan dan kulit. Masih belum diketahui berapa lama lesi primer berkembang bila asimtomatis. Lesi primer hanya berhubungan dengan perkembangan lesi sekunder.⁸

Pada stadium awal lesi *calciophylaxis* sangat tidak spesifik sehingga menyerupai gambaran vaskulitis, *systemic lupus erythematosus*, cryoglobulin, skleroderma, *disseminated intravascular coagulation*, emboli lemak atau endokarditis bakterial. *Calciophylaxis* perlu dibedakan dengan ulserasi akral atau gangrene karena pada *calciophylaxis* pulsasi perifer masih dapat dirasakan.

Diagnosis *calciophylaxis* berdasarkan gejala klinis berupa lesi kulit yang didapatkan pada penderita gagal ginjal kronik. Pemeriksaan laboratorium sangat diperlukan berupa BUN, creatinin, kalsium, fosfat, alkaline fosfatase, albumin, kadar paratiroid, penanda inflamasi ESR dan CRP. Pemeriksaan radiologi cruris AP/lateal menunjukkan gambaran proses kalsifikasi jaringan berupa *pipelike artery* walaupun seringkali gambarannya tidak spesifik untuk penderita *calciophylaxis*. Pemeriksaan *bone scanning* mempunyai sensitivitas 97% dalam mendiagnosis kalsifikasi.

Pemeriksaan biopsi kulit sangat diperlukan untuk menegakkan diagnosis *calciophylaxis*. Gambaran patologis yang khas ditemukan kalsium pada pembuluh darah kulit dan ditemukan kalsifikasi pada pembuluh darah kecil. Pemeriksaan histologis dari lesi kulit menunjukkan kalsifikasi mikrovaskuler dengan epidermolisis iskemik. Adanya kalsifikasi pada pembuluh darah kecil dan rekanalisasi trombin memperkuat dugaan *calciophylaxis*.^{1,9,13} Pada beberapa kasus biopsi insisional sangat diperlukan karena *punch biopsi* sering kurang adekuat menunjukkan proses kalsifikasi karena kedalaman jaringan yang sukar dicapai. Tetapi biopsi kulit pada penderita *calciophylaxis* mempunyai risiko yang tinggi karena dapat memperluas infeksi.

Diagnosis *calciophylaxis* pada kasus ditegakkan dari anamnesis keluhan timbul luka multipel pada kedua tungkai bawah dengan riwayat gagal ginjal kronik rutin menjalani hemodialisis dengan faktor risiko pemakaian kalsium karbonat dan heparin. Pemeriksaan fisik pada kedua ekstremitas bawah didapatkan ulkus dengan makula eritema di sekitarnya dengan ukuran bervariasi diameter 6 – 8 cm, berindurasi 0,5 – 1 cm, ditutupi krusta tebal warna kehitaman disertai nyeri tekan serta tidak didapatkan nanah dan darah. Pada kedua ekstremitas masih teraba pulsasi perifer. Pemeriksaan penunjang laboratorium didapatkan peningkatan kadar kalsium 10,4 mg/dl (normal: 8,2 – 10,20 pg/ml), fosfat: 8,5 mg/dl (kadar normal 2,7 – 4,5 mg/dl), hormon paratiroid 2.164 (kadar normal 10 – 69 pg/ml). Pemeriksaan radiologis BOF serta cruris D/S AP lateral menunjukkan adanya proses kalsifikasi. Pemeriksaan biopsi menunjukkan proses kalsifikasi metastasik pada daerah medium subkutis (*cutaneous calciophylaxis*) dan arteriolosklerosis pada dermis superficial yang dapat merupakan manifestasi hipertensi lama.

Penanganan pada *calciophylaxis* sangat diperlukan sejak dini dan bersifat multidisiplin. Penanganan berupa medikamentosa dan pembedahan.⁹

Table 4. Terapi pilihan pada *calciophylaxis*

Normalisasi kalsium dan fosfat serum
Parathyroidektomi
Tatalaksana agresif pada infeksi
Menghilangkan <i>sensitizing/challenging agents</i>
Sympatektomi
Difosfonate
Oksigen hiperbarik

Penanganan medikamentosa *calciophylaxis* yang terpenting adalah mengurangi faktor pencetus, diet rendah kalsium dan fosfat, penggunaan dialisat rendah kalsium, pemberian *aluminium based phosphat binder*, menormalkan kadar kalsium dan fosfat serta mengontrol keadaan hiperfosfatemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik. Penelitian terbaru membuktikan penambahan frekuensi hemodialisis akan mengoptimalkan *clearance* dapat mengurangi konsentrasi kalsium dan fosfat.⁹

Diet rendah kalsium dan fosfat serta meminimalkan penggunaan dialisat dengan konsentrasi yang rendah kalsium sangat diperlukan pada penderita dengan hemodialisis. Koreksi abnormalitas kalsium dan fosfat dapat dilakukan dengan cara menurunkan kadar CaxP dibawah 55 mg²/dl. Pada penderita dialisis kadar fosfat yang dianjurkan 3,5 sampai 5,5 mg/dl. Pemberian *non calcium phosphat binder* seperti selevamer dan lanthanum daripada *calcium phosphat binder* dan intermiten hemodialisis dengan dialisat rendah kalsium didapatkan sangat bermanfaat pada beberapa penderita hiperfosfatemia.

Penelitian juga menunjukkan pemberian oksigen hiperbarik sangat berguna pada penderita *calciophylaxis* setelah debridemen yang luas dan sebelum dilakukan skin grafting. Oksigen hiperbarik (HBO₂) mengandung O₂ 100% dengan tekanan yang lebih tinggi daripada tekanan atmosfer absolut. Menjaga oksigenasi jaringan sangat membantu mencegah perkembangan bakteri dan mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan tekanan oksigen pada arteri darah dan jaringan serta difusi oksigen dari jaringan ke sel. Pemberian oksigen hiperbarik dapat meningkatkan tekanan oksigen sampai

400 mmHg (delapan kali lipat dibandingkan tekanan oksigen ruangan). Tekanan oksigen yang diberikan dipertahankan dibawah 300 atm dengan durasi dibawah 2 jam untuk meminimalisasi efek samping. Semakin tinggi tekanan oksigen yang diberikan semakin cepat proses penyembuhan luka yang terjadi. Keuntungan dari pemberian oksigen hiperbarik meliputi mempercepat proses angiogenesis dan penyembuhan luka, mempercepat proses fagositosis, membunuh organisme anaerob dan menstimulasi sintesis kolagen. Efek samping pemberian HBO miopia reversibel karena toksisitas lensa, sakit kepala, kejang, barotrauma dan gejala pulmonal. Vassa, *et al.* merekomendasikan pemberian oksigen hiperbarik sebagai salah satu terapi *calciophylaxis*.^{10,11}

Tindakan pembedahan meliputi perawatan luka, debridemen, skin grafting atau revaskularisasi. Perawatan luka dapat berupa menjaga kebersihan luka, pemberian antibiotika sistemik dan tindakan debridemen untuk menghilangkan jaringan nekrotik dalam hal ini tindakan amputasi kadang bisa dilakukan. Pada beberapa kasus tindakan debridemen pada saat awal diperlukan untuk menghindari infeksi dan sepsis. Pada penelitian 64 pasien didapatkan 12 *years survival rate* sebanyak 65% pada pasien yang mendapatkan debridemen dan sebanyak 27% pada pasien yang tidak mendapatkan debridemen.¹²

Paratiroidektomi masih merupakan tindakan yang kontroversial. Penelitian menunjukkan hasil yang masih ekuivokal. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbaikan rasa nyeri, mempercepat penyembuhan luka dan memperpanjang *survival rate* setelah kelenjar paratiroid diangkat. Penelitian yang terakhir menyebutkan tidak ada perbedaan angka survival pada penderita yang telah melakukan paratiroidektomi maupun tidak. Pada pasien dengan peningkatan kadar hormon paratiroid yang tidak bisa terkontrol dengan konservatif maka tindakan paratiroidektomi dapat dipertimbangkan. Paratiroidektomi dapat mempercepat penyembuhan luka terutama pada fase awal. Paratiroidektomi harus dihindari pada kondisi

calciophylaxis yang tanpa disertai hiperparatiroid. Paratiroidektomi diindikasikan untuk penderita dengan kadar kalsium dan fosfat yang tidak terkontrol dengan terapi konservatif dan dialisis. Masih diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk menilai efikasi paratiroidektomi.¹³ Pemberian antikoagulan untuk mencegah timbulnya bekuan terbukti tidak banyak memberikan manfaat.¹⁴

Pemberian bifosfonat dilaporkan banyak memberikan keberhasilan. Bifosfonat mempunyai efek inhibitor terhadap *osteoclast* serta banyak digunakan untuk terapi osteoporosis dan *Paget's disease*. Beberapa penelitian melaporkan bifosfonat mempunyai efek yang menguntungkan untuk mencegah timbulnya lesi nekrosis pada *calciophylaxis* dan *calcinosis tumor* dengan disertai respon inflamasi sistemik. Bifosfonat mempunyai efek inhibitor terhadap aktivitas makrofag dan produksi sitokin proinflamasi sehingga mempercepat penyembuhan luka, mengurangi rasa nyeri dan menurunkan kadar CRP. Monney, *et al.* menunjukkan bifosfonat mempunyai efek anti inflamasi masih kurang jelas selain berpengaruh terhadap reabsorpsi tulang. Tetapi pemberian bifosfonat perlu disesuaikan pada gagal ginjal kronik karena efeknya terhadap metabolisme tulang.^{15,16}

Pemberian prednison sebagai anti inflamasi masih diperdebatkan. Fine dan Zacharia melaporkan bahwa steroid mungkin berguna untuk beberapa pasien *calciophylaxis* tanpa ulkus tetapi sampai saat ini belum ada penulis yang menyarankan penggunaan steroid sebagai pilihan terapi *calciophylaxis*.¹⁷

Penelitian tentang pemberian calcimimetik sebagai terapi *calciophylaxis* masih sangat terbatas. Diindikasikan pada penderita yang menolak paratiroidektomi ataupun dengan intoleransi tindakan pembedahan. Efek samping berupa hipokalsemia. Obat ini tergolong aman dan ditoleransi dengan baik selama penggunaan 18 bulan. Velasco, *et al.* melaporkan pemberian cinacalcet sebagai alternatif paratiroidektomi 60 – 120 mg/hari lama periode 9 bulan terbukti menurunkan kadar hormon paratiroid

disertai perbaikan ulkus. Pada kasus yang lain juga dilaporkan pemberian dosis kecil cinacalcet (30 mg/hari) dengan kadar paratiroid awal 264 pg/ml dapat menurunkan kadar paratiroid menjadi normal dalam waktu 20 minggu disertai dengan perbaikan ulkus.¹⁸ Walaupun paratiroidektomi dapat menurunkan level paratiroid hormon sampai nilai nol atau mendekati nol tetapi belum ada penelitian yang melaporkan seberapa banyak penurunan kadar paratiroid dengan pemberian calcimietik. Kadar paratiroid harus dipertahankan kira-kira 100 pg/dl, dimana kadar paratiroid yang terlalu rendah berhubungan dengan *adynamic bone* sedangkan bila kadar paratiroid yang terlalu tinggi akan menghambat proses penyembuhan ulkus. NKF KDOQI juga melaporkan ternyata dengan kadar hormon paratiroid 150 – 300 pg/ml masih banyak penderita yang mengalami *adynamic bone*.

Pemberian sodium thiosulfate intravena menunjukkan perbaikan dalam waktu beberapa hari sampai 6 bulan menunjukkan perbaikan lesi dan mengurangi nyeri dan inflamasi. Walaupun sodium thiosulfate sekarang sudah banyak digunakan tetapi masih diperlukan penelitian prospektif yang diperlukan untuk keamanan dan efikasi sebagai penanganan standar karena terdapat perbedaan dosis dan durasi penggunaan. Cicone, *et al.* melaporkan penggunaan sodium thiosulfate (25 g intravena selama 60 menit setiap dua hari) pada pasien *calciophylaxis* dengan CAPD dimana didapatkan perbaikan setelah 2 minggu. Dosis sodium thiosulfate adalah 25 g/1,73 m persegi per dosis intravena setiap 3 kali seminggu setelah sesi hemodialisis. Lesi didapatkan sangat jauh berkurang dan rasa nyeri hilang setelah 8 bulan.¹⁹

Selama perawatan kasus mendapatkan terapi medikamentosa berupa diet rendah kalsium dan fosfat dan pemberian *non calcium phosphat binder*. Tindakan pembedahan berupa perawatan luka dengan kompres NaCl 0,9% serta debridemen.

Komplikasi *calciophylaxis* sering berakibat fatal. Lesi seringkali berupa ulkus yang sukar sekali sembuh dan menjadi ganggren mengakibatkan suatu

kondisi sepsis. Lesi pada akral kadang memerlukan tindakan amputasi. Prognosis kurang bagus dengan angka kematian 60 – 80 % dan *five years survival rate* didapatkan berkisar antara 35 – 45%.²⁰

Prognosis penderita *calciophylaxis* sangat buruk dengan angka mortalitas 60 – 80%. Penelitian menyebutkan 67% dari 47 pasien didapatkan meninggal. Sebagian pasien meninggal karena sepsis dari luka infeksi maupun kegagalan organ. Penelitian Chan, *et al.* menyebutkan lokasi dan progresivitas lesi sangat menentukan angka keberhasilan. Adanya deteksi dini dan penanganan yang tepat sangat diperlukan untuk mencegah progresivitas dan angka kegagalan penyakit ini. Infeksi sering menjadi sumber sepsis yang menjadi penyebab utama kematian pada *calciophylaxis*.²⁰

RINGKASAN

Telah dilaporkan kasus seorang penderita gagal ginjal kronik dengan *calciophylaxis*. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis riwayat gagal ginjal dengan hemodialisis rutin dan faktor risiko, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Selama perawatan penderita mendapatkan pengobatan diet 35 kkal dan 1,4 gram protein/kgBB/hari, infus NaCl 0,9% 8 tetes/menit, asam mefenamat 3 x 500 mg, kompres NaCl 0,9% pada lesi, asam folat 2 x 2mg, adalah oros 1 x 30 mg, captopril 2 x 25 mg, lanthanum 3 x 500 mg serta calcium carbonat 3 x 500 mg dihentikan. Selama perawatan dilakukan pemantauan keadaan klinis, keluhan serta laboratorium. Pada hari ke-25 perawatan keadaan klinis penderita membaik sehingga diijinkan rawat jalan.

DAFTAR RUJUKAN

1. Andrague HJ, Frazier MR, Seluff B, Suki WN. Systemic calciophylaxis revisited. *AM J Nephrol* 1981;1:177-83.
2. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384-91.
3. Weenig RH, Sewell LD, David MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciophylaxis: natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569-79.
4. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciophylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:978-82.
5. Levin A, Metha R, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis-a potentially lethal complication of chronic renal failure. *AM J Nephrol* 1993;13:448-53.
6. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman J, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324-32.
7. Campistol JM, Almirall J, Martin E, Torras A, Revert L. Calcium-carbonate-induced calciophylaxis. *Nephron* 1989;51:549-50.
8. Duh Q-Y, Lim RC, Clark OH. Calciophylaxis in secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1991;126:1213-9.
9. Roe SM, Graham LD, Brock WB, Barker DE. Calciophylaxis: early recognition and management. *AM Surg* 1994;60:81-6.
10. Leach RM, Rees PJ, Wilmhurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317:1140-3.
11. Dean SM, Werman H. Calciophylaxis: a favourable outcome with hyperbaric oxygen. *Vasc Med* 1998; 3:115-20.
12. Rogers NM, Teuber DJO, Coates PTH. Calcific uremic arteriolopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007;20:150-7.
13. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurlimann A, Von Weizsacker F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciophylaxis): A complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:954-62.

14. Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003;59:463-70.
15. Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, Cooper PH. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J Bone Miner Res* 1987;2:135-42.
16. Hanafusa T, Yamaguchi Y, Teni M, Umegaki N, Nishimura Y, Katayama I. Intractable wounds caused by calcific uremic arteriolopathy treated with bisphosphonates. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1021-5.
17. Fine A, Zacharias J. Calciophylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210-7.
18. Wilmer WA, Magro CM. Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis and treatment. *Sem Dial* 2002;15:172-86.
19. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciophylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104-8.
20. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciophylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998;27:137-43.