



Efektivitas Suplementasi Vitamin D Oral sebagai Terapi Adjuvan Ulkus Kaki Diabetikum

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Ariel Valentino Soetedjo,¹ Johan Cahyadirga,¹ Ko Abel Ardana Kusuma,¹ Lusian^f

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Ulkus kaki diabetikum (UKD), salah satu komplikasi terberat dari diabetes melitus (DM) dengan angka amputasi dan mortalitas tinggi. Penyembuhan luka tidak hanya mengandalkan perfusi jaringan, tetapi juga dari perspektif imunologi. Beberapa studi telah menunjukkan asosiasi vitamin D dan UKD serta peran vitamin D dalam menurunkan inflamasi. Studi ini bertujuan untuk menelaah bukti terkait efektivitas suplementasi vitamin D per oral dalam penyembuhan luka pasien UKD. Penelusuran literatur menggunakan 4 *database*: PubMed, Scopus, Cochrane, dan EBSCO Host. Dari 645 studi yang teridentifikasi pada awal penelusuran, 3 artikel dipilih untuk telaah kritis. Studi Kamble menunjukkan pengurangan luas permukaan luka lebih signifikan di kelompok vitamin D ($8,06 \pm 6,82 \text{ cm}^2$; $p=0,02$) dibandingkan di kelompok kontrol ($3,76 \pm 1,73 \text{ cm}^2$; $p=0,28$). Studi Razzaghi menunjukkan hasil signifikan terkait pengurangan panjang luka ($-2,1 \pm 1,1$ vs $-1,1 \pm 1,1 \text{ cm}$; $p=0,001$), lebar luka ($-2,0 \pm 1,2$ vs $-1,1 \pm 1,0 \text{ cm}$; $p=0,02$), kedalaman luka ($-1,0 \pm 0,5$ vs $-0,5 \pm 0,5 \text{ cm}$; $p<0,001$), dan persentase eritema (100% vs 80%; $p=0,01$). Studi Rahman menunjukkan persentase penurunan luas luka yang lebih signifikan di kelompok vitamin D dibandingkan di kelompok kontrol ($71,86 \pm 4,79\%$ vs $32,06 \pm 4,28\%$; $p<0,01$). Suplementasi vitamin D per oral dapat membantu penyembuhan UKD.

Kata kunci: Kaki diabetik, vitamin D

ABSTRACT

Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most devastating complications of diabetes mellitus, associated with high amputation rate and mortality. Previous studies have shown association between vitamin D and DFU, also the promising role of vitamin D in reducing inflammation. This study aims to appraise the current evidence regarding effectiveness of oral vitamin D supplementation on wound healing in DFU. Literature search was carried out using 4 databases: PubMed, Scopus, Cochrane, and EBSCOHost. From 645 studies identified at the start of the search, 3 articles were selected for critical appraisal. The study by Kamble shows significant wound surface area reduction in vitamin D group ($8.06 \pm 6.82 \text{ cm}^2$; $p = 0.02$) compared to the control group ($3.76 \pm 1.73 \text{ cm}^2$; $p=0.28$). The study by Razzaghi shows significant results regarding reduction in ulcer length (-2.1 ± 1.1 vs $-1.1 \pm 1.1 \text{ cm}$; $p = 0.001$), width (-2.0 ± 1.2 vs $-1.1 \pm 1.0 \text{ cm}$; $p = 0.02$), depth (-1.0 ± 0.5 vs $-0.5 \pm 0.5 \text{ cm}$; $p < 0.001$), and erythema rate (100% vs 80%; $p = 0.01$). The study by Rahman shows significant percentage of ulcer area reduction between vitamin D group and control group ($71.86 \pm 4.79\%$ vs $32.06 \pm 4.28\%$; $p<0.01$). Oral vitamin D supplementation can be used to aid wound healing in DFU. Ariel Valentino Soetedjo, Johan Cahyadirga, Ko Abel Ardana Kusuma, Lusiani. The Effectivity of Vitamin D Oral Supplementation as Adjuvant Therapy for Diabetic Foot Ulcer

Keywords: Diabetic foot, vitamin D



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Pada tahun 2014, sekitar 422 juta orang di seluruh dunia menderita DM dan menyebabkan 1,6 juta kematian di tahun 2016.^{1,2} Indonesia menempati urutan ke-7 kasus DM terbanyak di dunia.² Salah satu komplikasi DM yang paling serius adalah ulkus kaki diabetikum (UKD) karena berhubungan dengan tingginya angka amputasi dan kecacatan di seluruh dunia. Sekitar 15% pasien DM di dunia akan mengalami setidaknya satu episode UKD.³⁻⁵ Jika tidak diterapi dengan tepat, UKD dapat memerlukan amputasi hingga menyebabkan komplikasi sistemik mengancam jiwa seperti syok septik dan

asidosis metabolik.⁶

Pengobatan standar UKD lebih untuk mencegah komplikasi lebih lanjut dan perburukan ulkus daripada kuratif. Pasien UKD sangat bergantung pada perfusi jaringan untuk menyembuhkan luka.^{7,8}

Vitamin D memiliki efek imunomodulator.^{9,10} Studi menunjukkan bahwa reseptor vitamin D diekspresikan di beberapa jenis sel imun dan vitamin D bertindak sebagai stimulus anti-inflamasi dengan meningkatkan jumlah sitokin anti-inflamasi (IL-10) dan menurunkan sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, TNF).¹⁰ Oleh

karena itu, suplemen vitamin D secara biologis dapat berperan dalam proses penyembuhan luka. Selain itu, kekurangan vitamin D berat diketahui meningkatkan risiko UKD.¹⁰ Tablet vitamin D oral tersedia tanpa resep, membuatnya lebih mudah diperoleh.

Laporan kasus berbasis bukti ini dibuat untuk meninjau efektivitas suplementasi vitamin D oral sebagai terapi tambahan penyembuhan luka UKD. Penyembuhan luka dalam studi ini didefinisikan dengan pengurangan luas ulkus.

SKENARIO KLINIS

Seorang wanita usia 66 tahun datang dengan

Alamat Korespondensi email: tinotvs18@gmail.com



LAPORAN KASUS



beberapa luka memburuk pada kedua kaki sejak 6 hari. Pasien didiagnosis menderita DM tipe 2 satu tahun yang lalu dan diberi *metformin* 3 x 500 mg, tetapi saat ini sudah berhenti diminum. Luka muncul satu bulan yang lalu, tidak membaik dengan pemberian antiseptik luka. Pasien mengalami poliuria dan polidipsia, hipoestesia, parestesia, penglihatan kabur, dan gangguan pendengaran. Nyeri kedua kaki disangkal. Pasien juga memiliki penyakit ginjal kronis (PGK), riwayat operasi kista ovarium pada tahun 2003 dan ada riwayat DM dalam keluarga. Jari kedua kaki kiri dan jari pertama kaki kanan pasien sudah diamputasi baru-baru ini.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit dan somnolen. Terdapat takipnea (frekuensi pernapasan 28 kali/menit) dan ronki inspirasi pada lobus inferior kedua paru. Terdapat *pitting* edema pada ekstremitas atas dan bawah serta anhidrosis kedua kaki. Pemeriksaan kaki lebih lanjut menunjukkan ulkus multipel, dua di sisi punggung kaki kiri dan satu di sisi medial kaki kanan.

Hasil pemeriksaan lokal ulkus:

Kaki kiri:

- Pada dorsum pedis, di antara jari pertama dan ketiga, berbentuk segitiga, 10 x 2 cm, kedalaman otot, jaringan granulasi positif dengan pus
- Pada sisi lateral kaki, 3 cm anterior dari malleolus lateralis, berbentuk oval, 6 x 3

cm, kedalaman otot, jaringan granulasi positif tanpa pus

Kaki kanan:

- Lokasi *stump* amputasi jari kaki pertama, 3 x 3 cm, kedalaman otot, jaringan granulasi positif tanpa pus

Pemeriksaan penunjang menunjukkan anemia, limfopenia, peningkatan *marker* inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin, hiponatremia, uremia, peningkatan kreatinin, dan penurunan eGFR; urinalisis menunjukkan makroalbuminuria; rontsen toraks menunjukkan opasitas lobus inferior kedua paru, dan rontsen kedua kaki menunjukkan osteomielitis bilateral pada jari pertama kaki kanan dan jari kedua kaki kiri. CT angiografi menunjukkan aterosklerosis arteri dengan stenosis signifikan dan dugaan abses bilateral pada plantar dan regio dorsal kaki kiri dan regio plantar kaki kanan. Kami sedang mempertimbangkan apakah suplementasi vitamin D oral dapat membantu penyembuhan luka pasien ini.

RUMUSAN MASALAH METODE

Metode Penelitian Bukti

Penelitian bukti dilakukan pada 23 Februari 2021 melalui beberapa basis data, yaitu PubMed, Scopus, Cochrane, dan EBSCO Host. Kata kunci yang digunakan adalah UKD, vitamin D, dan luka beserta sinonim dan terminologi yang terkait. **Tabel 2** memuat

seluruh basis data dan kata kunci yang digunakan dalam studi ini.

Kriteria Kelayakan

Kriteria inklusi:

- Investigasi peran vitamin D terhadap UKD
- Desain studi: kajian sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trials*, percobaan klinis
- Populasi dewasa

Kriteria eksklusi:

- Bahasa selain Bahasa Inggris dan Indonesia
- Hasil selain penurunan area ulkus
- Naskah lengkap tidak tersedia
- Penggunaan vitamin D topikal dan/atau parenteral
- Konsumsi suplemen selain vitamin D

HASIL PENELITIAN

Alur Seleksi Studi

Karakteristik Studi

Dari 645 studi yang ditemukan pada awal penelitian studi, tiga artikel diseleksi untuk telaah kritis. Ketiga studi tersebut adalah uji klinis, dua di antaranya *randomized-controlled trial*. Karakteristik tiap studi dipaparkan pada **Tabel 3**. Untuk menilai tingkat bukti tiap studi, digunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.¹¹

Telaah Kritis Appraisal

Artikel yang telah diseleksi untuk laporan kasus berbasis bukti ini ditelaah kritis menggunakan *checklist* dari *Oxford Centre for Evidence-Based*

Tabel 1. Formulasi PICO

| Pasien/Problem (P) | Intervensi (I) | Comparison (C) | Outcome (O) |
|---|--|--|------------------------|
| Pasien UKD dewasa dengan terapi standar | Suplementasi vitamin D oral | Diberi suplementasi vitamin D oral atau diberi plasebo | Pengurangan luas ulkus |
| Tipe pertanyaan klinis | Terapi | | |
| Desain studi | Meta-analisis dan tinjauan sistematis dari uji coba terkontrol acak dan uji klinis, uji coba terkontrol acak, uji klinis | | |

Tabel 2. Metode penelitian bukti

| Basis Data | Strategi Penelitian dan Kata Kunci | Temuan |
|----------------|--|--------|
| PubMed | ((("diabetic foot"[Title/Abstract] OR "diabetic foot"[MeSH Terms] OR "diabetic ulcer"[Title/Abstract] OR ("diabetes"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] AND "ulcer"[MeSH Terms])) AND "vitamin d"[Title/Abstract] OR "calcitriol"[MeSH Terms] OR "1,25 dihydroxy 20 epi vitamin d3"[Title/Abstract] OR "calcitriol"[MeSH Terms] OR ("1"[All Fields] AND "25 dihydroxy 20 epi vitamin d3"[Title/Abstract]) OR "cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[Title/Abstract] OR "calcitriol"[MeSH Terms] OR ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms])) AND "wound"[Title/Abstract]) | 115 |
| Scopus | ("vitamin D" OR "vitamin D3" OR "cholecalciferol" OR "cholecalciferol-D3" OR "calcitriol" OR "1,25-dihydroxycholecalciferol") AND ("diabetic foot ulcer" OR "diabetic ulcer" OR "diabetes*") AND ("wound" OR "ulcer" OR "healing") | 355 |
| Cochrane | ("vitamin D" OR "vitamin D3" OR "cholecalciferol" OR "cholecalciferol-D3" OR "calcitriol" OR "1,25-dihydroxycholecalciferol") AND ("diabetic foot ulcer" OR "diabetic ulcer" OR "diabetes*") AND ("wound" OR "ulcer" OR "healing") | 16 |
| E B S C O Host | ("vitamin D" OR "vitamin D3" OR "cholecalciferol" OR "cholecalciferol-D3" OR "calcitriol" OR "1,25-dihydroxycholecalciferol") AND ("diabetic foot ulcer" OR "diabetic ulcer" OR "diabetes*") AND ("wound" OR "ulcer" OR "healing") | 159 |



LAPORAN KASUS



Medicine critical appraisal checklist.¹¹

1. Validitas
2. Kepentingan
3. Penerapan

DISKUSI

Dari ketiga penelitian, dosis vitamin D mingguan atau dosis 2 minggu yang dibutuhkan untuk menunjukkan pengurangan ukuran ulkus berkisar antara 50.000 hingga 60.000 IU, sedangkan dosis harian yang dibutuhkan adalah 1.000 IU.¹²⁻¹⁴

Pengurangan luas permukaan luka berkisar antara $4,2 \pm 1,21 \text{ cm}^2$ hingga $8,06 \pm 6,82 \text{ cm}^2$. Selain itu, perbedaan pengurangan area ulkus pada studi yang menggunakan dosis mingguan vitamin D menyerupai kurva dosis-respons karena pengurangan area ulkus lebih besar ($8,06 \pm 6,82 \text{ cm}^2$ vs $4,2 \pm 1,21 \text{ cm}^2$) dicapai pada dosis vitamin D lebih tinggi (60.000 IU vs 50.000 IU). Mengingat penelitian dosis 60.000 IU vitamin D diberikan setiap minggu, sedangkan penelitian dosis 50.000 IU diberikan setiap 2 minggu, dapat dilihat bahwa interval pemberian suplemen juga

mempengaruhi pengurangan area ulkus.^{12,13} Studi yang menggunakan vitamin D dosis harian tidak dapat dibandingkan karena hasilnya adalah persentase pengurangan area ulkus, bukan pengurangan area ulkus absolut.¹⁴ Dalam penelitian Ambad, dkk. (2020), vitamin D terbukti memperbaiki HbA1c dan resistensi insulin.¹² Studi Razzaghi, dkk. (2016) juga mendemonstrasikan peran vitamin D dalam memperbaiki insulin, HOMA-IR, HOMA-B, dan HbA1c. Hal ini penting karena hiperglikemia pada pasien diabetes menyebabkan gangguan produksi sitokin

Tabel 3. Karakteristik studi

| Penulis (Tahun) | Desain Studi | Populasi (Rerata Usia \pm SD) | Intervensi | Perbandingan | Hasil | Tingkat Bukti |
|---------------------------------------|--------------------------|--|---|-------------------------|---|---------------|
| Kamble, dkk. ¹² (2020) | Uji coba terkontrol acak | 60 pasien UKD derajat 2-3 dewasa ($60,2 \pm 9,3$ pada kelompok vitamin D dan $59,7 \pm 8,4$ pada kelompok plasebo) | <i>Cholecalciferol</i> oral 60000 IU <i>sachet</i> setiap minggu selama 12 minggu | Tidak diberi pengobatan | Reduksi luas permukaan luka | 2 |
| Razzaghi, dkk. ¹³ (2016) | Uji coba terkontrol acak | 60 pasien UKD derajat 3 dewasa ($59,6 \pm 8,2$ pada kelompok vitamin D dan $58,6 \pm 8,6$ pada kelompok plasebo) | Kapsul Vitamin D 50.000 IU oral setiap 2 minggu selama 12 minggu | Plasebo | Reduksi panjang, lebar dan kedalaman ulkus Gejala ulkus (eritema, nekrosis, discharge) | 2 |
| Rahman NMA, dkk. ¹⁴ (2013) | Uji klinis | 30 pasien UKD derajat 0-2 dewasa ($56,6 \pm 3,21$ pada kelompok vitamin D dan $55,71 \pm 1,81$ pada kelompok plasebo) | Tablet vitamin D 1.000 IU oral setelah makan setiap hari selama 4 minggu | Plasebo | Persentase reduksi ukuran ulkus | 3 |

Tabel 4. Telaah validitas

| Pertanyaan | Kamble (2020) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) | Razzaghi (2016) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) | Rahman (2013) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) |
|---|---|---|---|
| Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak? | Ya | Ya | Tidak Jelas |
| Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal mula uji coba? | Ya | Ya | Ya |
| Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama? | Ya | Ya | Ya |
| Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Dan apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak? | Ya | Ya | Tidak Jelas |
| Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan yang diterima? | Tidak Jelas | Ya | Tidak Jelas |

Tabel 5. Telaah kepentingan

| Pertanyaan | Kamble (2020) | Razzaghi (2016) | Rahman (2013) |
|---|---|---|--|
| Seberapa besar efek pengobatan? | Penurunan luas permukaan luka pada pasien yang diberi terapi vitamin D = $8,06 \pm 6,82 \text{ cm}^2$ ($p=0,02$) Penurunan luas permukaan pada pasien kelompok kontrol = $3,76 \pm 1,73 \text{ cm}^2$ ($p=0,28$) | Penurunan panjang ulkus ($-2,1 \pm 1,1$ vs $-1,1 \pm 1,1 \text{ cm}$; $p = 0,001$) Penurunan lebar ulkus ($-2,0 \pm 1,2$ vs $-1,1 \pm 1,0 \text{ cm}$; $p = 0,02$) Penurunan kedalaman ulkus ($-1,0 \pm 0,5$ vs $-0,5 \pm 0,5 \text{ cm}$; $p < 0,001$) Penurunan persentase eritema (100% vs 80%; $p = 0,01$) Penurunan persentase discharge (96,7% vs 83,3%; $p = 0,08$) tidak bermakna Penurunan persentase nekrosis (100% vs 66,6%; $p = 0,18$) tidak bermakna | Persentase penurunan luas ulkus antara kelompok vitamin D dan kelompok kontrol = ($71,86 \pm 4,79\%$ vs $32,06 \pm 4,28\%$; $p < 0,01$) |
| Seberapa presisi perkiraan efek terapi? | Tidak Tersedia | Tidak Tersedia | Tidak Tersedia |

Tabel 6. Telaah penerapan

| Pertanyaan | Kamble (2020) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) | Razzaghi (2016) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) | Rahman (2013) (Ya/Tidak/Tidak Jelas) |
|---|---|---|---|
| Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan? | Ya | Tidak | Tidak |
| Dalam kondisi saya, apakah terapi yang diberikan mampu laksana? | Tidak | Ya | Ya |
| Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien saya? | Ya | Ya | Ya |



LAPORAN KASUS



dan penurunan produksi faktor pertumbuhan, yang mengakibatkan perkembangan luka kronis.¹³ Penelitian Rahman, dkk. (2013) menunjukkan bahwa vitamin D mengikat reseptor vitamin D di kulit dan selanjutnya meningkatkan sekresi *cathelicidin*, yang merupakan peptida antimikroba dengan kemampuan meningkatkan proliferasi dan migrasi sel, berkontribusi pada penyembuhan luka.¹⁴ Vitamin D tidak hanya mendukung penyembuhan luka, tetapi juga memperbaiki faktor-faktor lain yang mengganggu penyembuhan luka pada pasien diabetes.

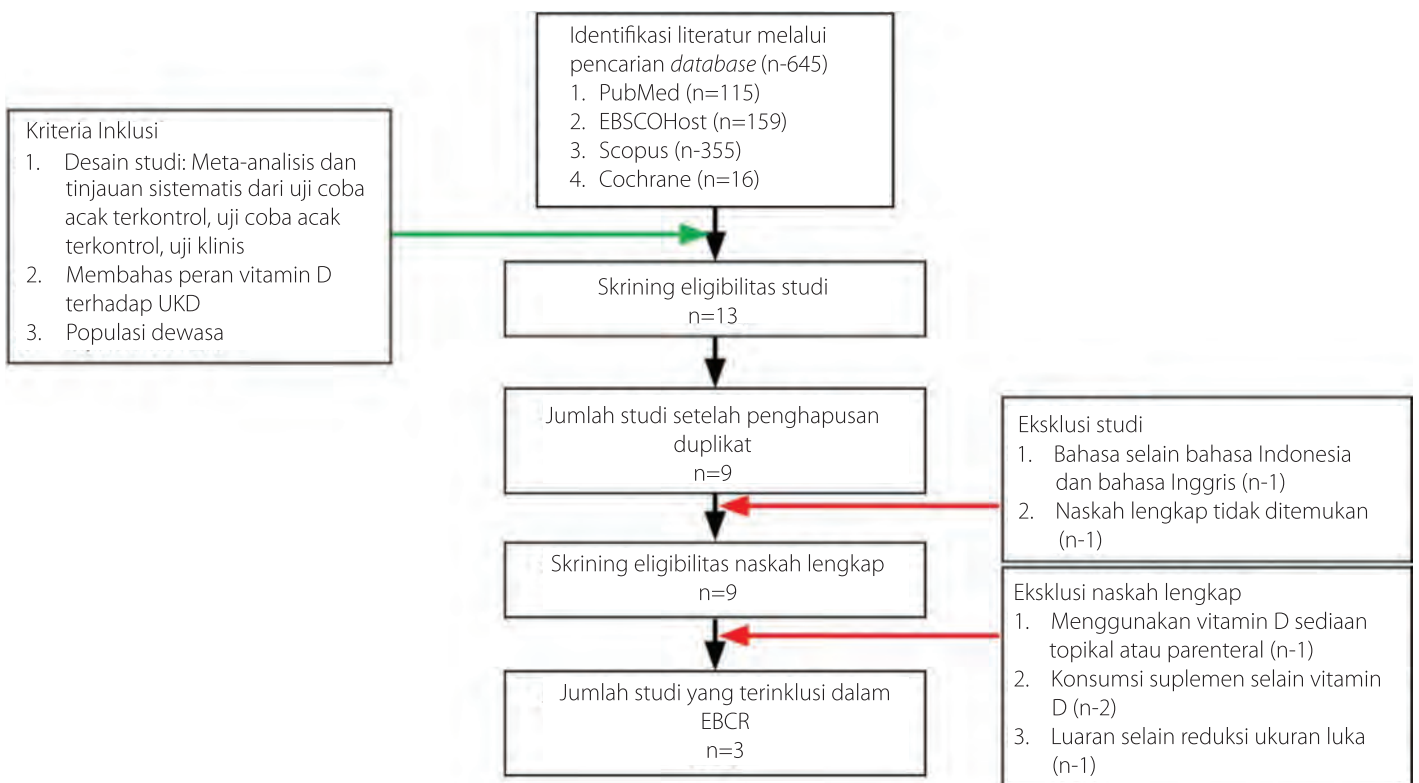
Hubungan antara kadar vitamin D dan UKD telah dipaparkan pada studi lain. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa komplikasi kaki diabetik berhubungan dengan kadar vitamin D rendah.¹⁵ Studi lain juga menyatakan bahwa kadar *25-hydroxyvitamin D3* lebih rendah pada pasien dengan UKD dibandingkan dengan pasien kontrol ($11,8 \pm 11,3$ vs $27,2 \pm 12,2$ ng/mL, $p < 0,001$). Hasil ini terutama karena peran vitamin D dalam mineralisasi tulang. Kurangnya vitamin D menyebabkan pelepasan kalsium dari tulang, sehingga menyebabkan osteopenia yang merupakan ciri osteoartropati diabetikum (kaki Charcot). Di sisi lain, pasien UKD sering imobil dan

membutuhkan istirahat untuk menurunkan tekanan kaki, sehingga paparan sinar matahari berkurang menyebabkan defisiensi vitamin D.¹⁶ Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β dan IL-6, yang memperlambat dan mengganggu penyembuhan luka.¹⁷ Oleh karena itu, ada lingkaran setan antara defisiensi vitamin D dan perburukan pada UKD.

Telaah Kurian, dkk. (2020) menyatakan vitamin D berpengaruh dalam penyembuhan luka. Vitamin D memodulasi sel yang terlibat dalam fase proliferasi dan *remodelling*, meningkatkan ekspresi peptida antimikroba dan menurunkan respons proinflamasi.¹⁸ Sebuah model *in-vitro* menemukan bahwa *calcitriol* meningkatkan faktor proangiogenik, seperti *vascular endothelial growth factor A* (VEGFA), *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α), dan angiogenin, menstimulasi migrasi sel dan menginduksi ekspresi peptida antimikroba pada sampel keratinosit UKD.¹⁹ Dalam studi *in-vitro* lain, vitamin D juga ditemukan dapat meningkatkan ekspresi gen DEFBA4 dan CAMP, sehingga meningkatkan produksi *human beta-defensin-2* (HBD-2) dan LL-37 yang merupakan peptida antimikroba

terhadap bakteri *Escherichia coli*. Peptida-peptida tersebut juga dapat menginduksi migrasi keratinosit.²⁰ Vitamin D juga memiliki efek vasoprotektif, terutama pada pasien PGK. Hasil ini sangat penting mengingat salah satu komplikasi diabetes adalah nefropati diabetikum yang dapat berprogresi menjadi PGK dan uremia. Pada pasien PGK, vitamin D mengurangi disfungsi endotel akibat uremia dengan meningkatkan hubungan antar sel endotel vaskular-*cadherin* dan mencegah pembentukan celah endotel intrasel. Dengan menurunkan disfungsi endotel, stenosis, hipoksia, dan meningkatkan aliran darah, maka UKD dapat diperbaiki.²¹

Laporan kasus berbasis bukti ini memiliki beberapa keunggulan dan keterbatasan. Keunggulan penelitian ini mencakup hanya menggunakan uji klinis yang merupakan baku emas studi terapi, meskipun aspek pengacakan satu studi tidak jelas. Selain itu, semua percobaan memiliki usia rata-rata sama (antara 55-60 tahun) yang dekat dengan usia pasien kami, sehingga semua aspek penuaan pasien cocok. Keterbatasan penelitian ini yakni tidak semua uji cocok untuk kondisi PGK karena dua studi dalam penelitian ini tidak menjelaskan kriteria eksklusi dan inklusi



Gambar. Alur seleksi studi



LAPORAN KASUS



pasien PGK. PGK mengubah metabolisme vitamin D dan menciptakan *bias*, sehingga perlu dilakukan *matching* sampel studi, yaitu mengeksklusi semua pasien dengan PGK untuk mengurangi *bias* tersebut. Selanjutnya, meskipun semua studi menggunakan sediaan oral vitamin D, dosisnya berbeda.

SIMPULAN

Simpulan

Suplementasi vitamin D oral dosis tinggi mingguan atau dosis rendah setiap hari membantu penyembuhan luka pasien UKD secara signifikan dengan mengurangi area ulkus. Dosis vitamin D lebih tinggi memberikan hasil penyembuhan luka lebih baik. Vitamin D memengaruhi penyembuhan luka dengan memperbaiki faktor yang mengganggu perbaikan luka diabetes dan

dengan merangsang imunitas tubuh. Vitamin D oral dapat sebagai terapi tambahan pasien UKD untuk membantu penyembuhan luka.

Rekomendasi

Studi lanjutan di Indonesia hendaknya dilakukan untuk mengevaluasi efek suplementasi vitamin D oral harian pada populasi Indonesia, juga pada pasien penyakit ginjal kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 10 facts on noncommunicable diseases [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 21]. Available from: http://www.who.int/features/factfiles/noncommunicable_diseases/en/
2. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2020 June 08 [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. Arlington (VA): American Diabetes Association [Internet]. 2018 Oct. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538977/>
4. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2016;49(2):106–16.
5. Begun A, Morbach S, Rümnapf G, Icks A. Study of disease progression and relevant risk factors in diabetic foot patients using a multistate continuous-time Markov chain model. *PLoS One* 2016;11(1):0147533.
6. Muduli IC, Ansar PP, Panda C, Behera NC. Diabetic foot ulcer complications and its management - a medical college-based descriptive study in Odisha, an Eastern State of India. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):270-4.
7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. Maastricht: IWGDF; 2019.
8. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. Nutrition in wound healing: Investigation of the molecular mechanisms, a narrative review. *J Wound Care*. 2019;28(10):683–93
9. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency. *StatPearls* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
10. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*. 2020;12(5):1248.
11. Howick J, Chalmers I, Lind J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, et al. Oxford Centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence [Internet]. [cited 2020 Apr 5]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
12. Kamble A, Ambad RS, Padamwar M, Kakade A, Yeola M. To study the effect of oral vitamin D supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism. *IJRPS*. 2020;11(2):2701–6.
13. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes and its Complications*. 2017;31(4):766–72.
14. Rahmed NMA, Al-Shamma'a K, Al-Ahmady SK. Study the effect of zinc/or vit.D3 on percentage of healing of diabetic foot ulcer in Iraqi patients. *IJAPBC*. 2013;2(4):600-4
15. Yammine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Rep Reg*. 2019;28(1):90–6.
16. Feldkamp J, Jungheim K, Schott M, Jacobs B, Roden M. Severe vitamin D3 deficiency in the majority of patients with diabetic foot ulcers. *Horm Metab Res*. 2018;50(08):615–9.
17. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK. Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr*. 2014;112(12):1938–43.
18. Kurian SJ, Miraj SS, Benson R, Munisamy M, Saravu K, Rodrigues GS, et al. Vitamin D supplementation in diabetic foot ulcers: A current perspective. *CDR*. 2020;16:512-21
19. Trujillo V, Marín-Luevano P, González-Curiel I, Rodríguez-Carlos A, Ramírez-Reyes M, Layseca-Espinosa E, et al. Calcitriol promotes proangiogenic molecules in keratinocytes in a diabetic foot ulcer model. *J Steroid Biochemistr Mol Biol*. 2017;174:303–11.
20. Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, Rincon K, Rivas-Calderon B, deHaro-Acosta J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: An in vitro model. *PLoS ONE*. 2014;9(10):111355.
21. Vila Cuenca M, Ferrantelli E, Meinster E, Pouw SM, Kovačević I, de Menezes RX, et al. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in uremic rats and maintains human endothelial stability. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):008776. doi: 10.1161/JAHA.118.008776.