

Efektivitas Suplementasi Vitamin D terhadap Skor *Beck Depression Inventory* pada Pasien *Acquired Immunodeficiency Syndrome* di Poliklinik VCT RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang

Ridzqie Dibyantari¹, Muhammad Ali Apriansyah², Mediarty Syahrir³, Erial Bahar⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH, Palembang

²Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH, Palembang

³Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH, Palembang

⁴Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

ridzqie@me.com

received 28 Juli 2020; accepted 4 Februari 2021

Abstrak

Depresi merupakan gangguan psikosomatik tersering pada pasien terinfeksi HIV dan mengganggu kualitas hidup penderita secara bermakna. Hipovitaminosis D sering terjadi pada pasien AIDS dan kadar vitamin D berkorelasi negatif dengan tingkat depresi. Namun, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai efektivitas suplementasi vitamin D terhadap tingkat depresi penderita AIDS. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh penambahan vitamin D terhadap perubahan tingkat depresi penderita AIDS. Penelitian uji klinis acak tersamar ganda melibatkan penderita AIDS dengan skor BDI ≥ 10 di Poliklinik VCT RSMH Palembang sejak April 2019 sampai dengan Februari 2020 menggunakan *nonprobability consecutive sampling*. Sampel dirandomisasi untuk mendapat vitamin D (calitriol 0,5 mcg per hari) atau plasebo selama 8 minggu. Uji T berpasangan digunakan untuk menilai perubahan tingkat depresi. Dari 37 subjek, terdapat 26 orang laki-laki dan 11 orang perempuan dengan skor BDI awal kelompok perlakuan $19,95 \pm 9,88$ dan kelompok plasebo $20,44 \pm 8,86$. Setelah 8 minggu penelitian, didapatkan skor BDI kelompok perlakuan $6,63 \pm 6,16$ dan kelompok plasebo $11,94 \pm 7,14$. Uji T berpasangan menunjukkan perbedaan bermakna pada tingkat depresi antara kelompok perlakuan dan plasebo ($p=0,000$). Suplementasi vitamin D secara bermakna memperbaiki skor BDI pada penderita AIDS.

Kata kunci AIDS, BDI, Depresi, Vitamin D.

Abstract

Effectivity of Vitamin D Supplementation on Beck Depression Inventory Score of Acquired Immunodeficiency Syndrome in VCT Clinic RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang. Depression is the most common psychosomatic disorder in people living with HIV and interfere with quality of life. Hypovitaminosis D often found in AIDS patients and vitamin D level was negatively correlated with depression level. However, there was no publication regarding effectivity of vitamin D supplementation in AIDS patients. This research is aimed to analyze vitamin D supplementation to depression level in AIDS patients. This is a randomized controlled trial conducted in VCT clinic RSUP Dr Moh Hoesin Palembang from April 2019 until February 2020 including 37 subjects with BDI score ≥ 10 . Sampling method was nonprobability consecutive sampling. Subjects were randomized to received either vitamin D (calitriol 0.5 mcg) daily or placebo. Paired T-test was used to analyze depression level changes. A total 37 subjects were included in this study, consist of 26 male subjects and 11 female subjects. Baseline BDI scores were $19,95 \pm 9,88$ and $20,44 \pm 8,86$ in vitamin D group and in placebo group, respectively. After 8 weeks, BDI scores were $6,63 \pm 6,16$ and $11,94 \pm 7,14$ in vitamin D group and in placebo group, respectively. Paired T-test showed significant difference between vitamin D group and placebo group ($p=0.000$). Vitamin D supplementation significantly improved BDI score in patients with AIDS.

Keywords: AIDS, BDI, Depression Symptom, Vitamin D

1. Pendahuluan

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) adalah kumpulan gejala yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), sebuah virus famili retroviridae. Data *Joint United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) pada tahun 2018 menyatakan terdapat 640.000 penderita HIV dengan 46.000 kasus baru dan 38.000 kematian terkait AIDS.^{1,2}

Depresi merupakan gangguan psikosomatik tersering pada pasien yang terinfeksi HIV dan menurunkan kualitas hidup penderita secara bermakna.¹ Prevalensi depresi pada penderita HIV/AIDS dua sampai empat kali lipat populasi sehat.³ Penelitian tahun 2019 di Pretoria, Afrika Selatan menemukan prevalensi depresi penderita HIV/AIDS sebesar 53,8%. Penelitian di Semarang menemukan prevalensi kasus depresi penderita HIV/AIDS adalah 30,4%.⁴ Penelitian serupa di Padang menemukan prevalensi depresi penderita HIV/AIDS adalah 55,8%.⁵

Hipovitaminosis D sering terjadi pada penderita HIV/AIDS dengan angka kejadian 70,3 % sampai dengan 83,7%.⁶ Faktor risiko hipovitaminosis D antara lain jenis kelamin perempuan, usia lanjut, kurang paparan sinar matahari, musim dingin, warna kulit gelap, Indeks Massa Tubuh (IMT) tinggi, asupan vitamin D kurang, gangguan absorpsi gastrointestinal, gangguan hati dan ginjal, serta penggunaan antiretroviral (ARV) terutama tenovofir dan efavirenz.⁷

Reseptor vitamin D dan 1α -dehidroksilase ditemukan di area substansial otak seperti sel glial dan sel neuron hipokampus, sementara itu vitamin D dan bentuk aktif vitamin D ditemukan juga di cairan serebrospinal.⁸ Reseptor vitamin D yang diaktifkan oleh vitamin D aktif, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pada sistem limbik, korteks dan serebelum mengatur perilaku, meningkatkan ekspresi serotonin serta mengendalikan inflamasi.⁹ Hubungan kadar vitamin D dengan tingkat depresi telah banyak

diteliti. Penelitian di Palembang tahun 2015 menemukan korelasi negatif antara kadar vitamin D dan skor *Beck's Depression Inventory* (BDI).¹⁰ Sampai saat ini belum ada publikasi mengenai manfaat suplementasi vitamin D untuk memperbaiki gejala depresi pada penderita AIDS. Untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efektivitas suplementasi vitamin D terhadap skor BDI pada penderita AIDS.

2. Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda pada penderita AIDS yang mengalami depresi. Penelitian dilakukan di Poliklinik VCT Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam kurun waktu April 2019 sampai dengan Februari 2020. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan No 214/kepkrsmhfkunsri/2019.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis AIDS/HIV stadium IV dengan gejala depresi, usia 18 – 60 tahun, telah mengkonsumsi ARV, menderita hipovitaminosis D dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah penderita penyakit ginjal kronik, penyakit hati kronik, penyakit hipertiroid, penyakit jantung koroner, keganasan, gangguan absorpsi usus, penderita sedang hamil dan/atau menyusui, penderita psikosis, sedang mengkonsumsi suplemen vitamin D.

Perhitungan besar sampel dihitung dengan rumus uji analitik numerik berpasangan dan ditambah 20% agar sampel tetap tercukupi bila ada *drop-out* atau *withdrawal* sehingga masing-masing kelompok berjumlah minimal 18 subjek. Semua subjek penelitian diambil data demografik melalui kuesioner, pemeriksaan fisik meliputi tanda vital, berat badan, tinggi badan dan indeks massa tubuh (IMT), lama mengkonsumsi ARV, jenis ARV yang dikonsumsi, paparan matahari harian dan proteksi terhadap sinar matahari. Pemeriksaan

selanjutnya adalah pengisian kuesioner BDI yang diisi sendiri oleh pasien secara spontan dalam waktu 5 menit. Jika skor BDI ≥ 10 , subjek menjalani pemeriksaan kadar vitamin D 25 OH total. Subjek dengan kadar vitamin D <30 ng/mL kemudian dirandomisasi untuk mendapatkan suplementasi vitamin D berupa calcitriol 0,5 mcg atau mendapatkan plasebo yang dikonsumsi satu kali sehari selama 8 minggu. Semua subjek mendapatkan terapi depresi sesuai tingkat depresinya, depresi ringan diberikan psikoterapi. Subjek dengan depresi sedang atau berat mendapat psikoterapi dan fluoxetin 10 mg per hari. Pada akhir minggu ke delapan, seluruh subjek mengisi kembali kuesioner BDI.

Setelah semua data tercatat, dilakukan analisis data dengan menggunakan uji T dan untuk data kategorik menggunakan uji *chi-square*.

3. Hasil

Penelitian ini menyertakan 37 pasien AIDS yang memenuhi kriteria seleksi dan melalui randomisasi terbagi dalam 2 kelompok. Kelompok perlakuan yang mendapat suplementasi vitamin D berupa calcitriol 0.5 mcg 1 x 1 kapsul/hari selama 8 minggu dan kelompok plasebo mendapat kapsul berisi *saccharine* 1 x 1 selama 8 minggu. Semua pasien melanjutkan ARV. Sampel dengan depresi ringan mendapat psikoterapi, sedangkan sampel dengan depresi sedang dan berat mendapat psikoterapi dan antidepresan fluoxetine 1 x 10 mg. Hasil uji Shapiro Wilk menunjukkan semua data numerik pada penelitian ini terdistribusi normal sehingga nilai rerata disajikan dengan mean (\bar{x}) \pm standar deviasi (SD).

Karakteristik umum terdiri dari jenis kelamin, usia, pekerjaan, lama konsumsi ARV, lama paparan sinar matahari dan kadar vitamin D awal. Sampel laki-laki lebih banyak daripada sampel perempuan dengan perbandingan 26:11, di mana laki-laki 26 orang (70,2%) dan perempuan 11 orang (18,8%). Terdapat

perbedaan bermakna antara jumlah sampel laki-laki dan sampel perempuan ($p=0,01$). Semua sampel penelitian ini berusia di bawah 60 tahun, dengan usia tertinggi 54 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Umum

Variabel	Perlakuan (n=19)	Plasebo (n=18)	Total (n=37)	p
Jenis Kelamin				
Laki-laki	18	8	26	0,01**
Perempuan	1	10	11	
Usia	34 \pm 8,84	34 \pm 7,84	34.1 \pm 8.2	0,936*
12-60 Tahun	19	18	37	-
>60 Tahun	-	-	-	-
Pekerjaan				0,013**
Guru	2	-	2	
Swasta	10	9	19	
Teknisi	3	-	3	
Pedangan	4	2	6	
IRT	-	7	7	
Lama ARV				0,582**
<6 bulan	8	6	14	
\geq 6 bulan	11	12	23	
Jenis ARV				0,063**
Efavirenz	19	15	34	
Nonevafirenz	-	3	3	
Lama Paparan UV				0,512**
< 30 menit	16	17	33	
30 -60 menit	1	0	1	
> 60 menit	2	1	3	
Kadar Vitamin D	17,53 \pm 6,1	15,5 \pm 6	16,5 \pm 6,1	0,342*
Insufisiensi	17	13	30	0,181**
Defisiensi	2	5	7	

*nilai rerata disajikan dengan $\bar{X} \pm SD$, Uji T, bermakna jika $p < 0,05$.

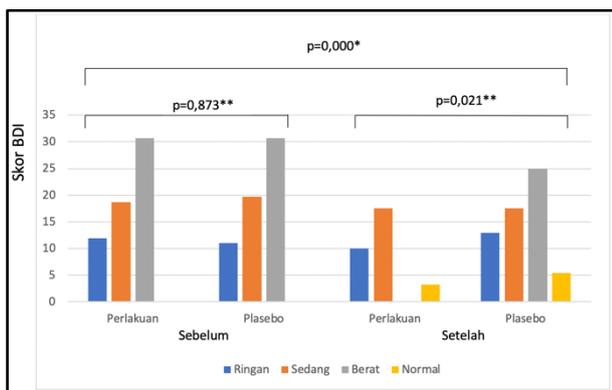
**nilai kategorik disajikan dengan n(%), Uji *Chi-square*, bermakna jika $p < 0,05$.

Tingkat depresi pada pasien AIDS dinilai dengan menggunakan BDI dan disajikan berdasarkan kelompok perlakuan dan plasebo. Penelitian ini menemukan 14(73,7%) sampel kelompok perlakuan yang telah normal sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 8(44,4%) sampel yang telah normal. Sampel yang mengalami perubahan menjadi depresi ringan sebanyak 1(5,3%) sampel di kelompok perlakuan sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 4(22,2%) sampel yang menjadi depresi

ringan. Sampel yang menjadi depresi sedang memiliki jumlah yang sama yaitu 4(21,2%) pada kelompok perlakuan dan 4(22,2%) pada kelompok plasebo. Hanya kelompok plasebo yang masih memiliki sampel dengan depresi berat 2(11,1%). Hasil uji Chi-square menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok plasebo sebelum dan setelah penelitian dengan nilai $p=0,044$.

Hasil uji T-test berpasangan menunjukkan hubungan yang signifikan pada pemberian vitamin D selama 8 minggu dengan nilai $p=0,000$. Dilihat dari kelompok perlakuan, terdapat perubahan yang signifikan di mana pada depresi akhir, sudah tidak ada sampel yang mengalami depresi berat sedangkan pada kelompok plasebo masih terdapat sampel yang mengalami depresi berat sebanyak 2(11%) sampel dengan nilai rerata skor BDI $25\pm 1,4$.

Dilihat pada kelompok perlakuan terdapat penurunan skor BDI dari awal ke akhir dengan rerata selisih $13,3\pm 6,8$, pada kelompok plasebo juga terdapat penurunan tetapi memiliki nilai rerata selisih yang lebih kecil yaitu $8,5\pm 6,6$. Hasil uji T-Test berpasangan menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan plasebo, sebelum dan setelah 8 minggu pemberian vitamin D dengan nilai $p=0,000$.



Gambar 1. Perubahan skor BDI sebelum dan setelah penelitian

4. Pembahasan

Penelitian serupa yang dilakukan pada tahun 2017 melibatkan 73 penderita AIDS yang berusia 8-25 Tahun dengan proporsi laki-laki juga lebih banyak dari perempuan, didapatkan sampel laki-laki sebesar 89% sampel dan sampel perempuan sebesar 11% pada 102 sampel.¹¹ Penelitian di Etiopia pada penderita AIDS yang berusia 18-45 Tahun dan didapatkan proporsi sampel laki-laki juga lebih banyak dari sampel perempuan sebesar 55,5% laki-laki dan 45,5% perempuan dari 105 sampel.¹² Penelitian ini menggunakan rentang usia yang lebih lebar dibandingkan kedua penelitian di atas, yaitu rentang usia 18 tahun sampai dengan 60 tahun.

Sampel yang mendapat ARV kurang dari 6 bulan 14 orang, terdistribusi pada kelompok perlakuan sebagai berikut, 3 orang dengan depresi ringan, 4 orang dengan depresi sedang dan 1 orang dengan depresi berat. Sementara itu, sebaran pada kelompok plasebo 3 orang dengan depresi sedang dan 3 orang dengan depresi berat. Sampel yang telah mengkonsumsi ARV lebih dari sama dengan 6 bulan sebanyak 23 orang, terdistribusi pada kelompok perlakuan sebagai berikut, 3 orang dengan depresi ringan, 3 orang pada depresi sedang dan 5 orang pada depresi berat. Distribusi pada kelompok plasebo 6 orang depresi ringan, 3 orang depresi sedang dan 3 orang depresi berat. Dilihat dari lama terapi ARV, dapat disimpulkan semakin lama pasien menderita AIDS maka tingkat depresinya akan semakin meningkat.

Rerata lama terapi ARV pada sebuah penelitian sebesar 3,2 tahun, dengan durasi terapi terendah adalah 1,3 tahun dan tertinggi 10 tahun.¹¹ Penelitian ini menyimpulkan bahwa terapi ARV berasosiasi dengan peningkatan gejala depresi pada sampel.¹¹ Penelitian lain juga menyimpulkan lama durasi terapi ARV akan menurunkan kadar vitamin D.¹² Sebuah penelitian menemukan lama terapi ARV merupakan salah satu faktor terjadinya defisiensi vitamin D pada penderita AIDS, selain itu pada penderita AIDS

cenderung terjadi insufisiensi/defisiensi vitamin D.¹³ Penelitian lain menyimpulkan semakin lama terapi ARV diberikan maka akan menurunkan kadar vitamin D di dalam tubuh.¹⁴

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang fokus pada dampak konsumsi ARV pada metabolisme vitamin D menemukan bahwa PI dan NNRTI memiliki asosiasi ada gangguan metabolik vitamin D. Darunavir dan ritonavir dapat mengganggu metabolisme vitamin D dengan menghambat vitamin D 1 α - dan 25 α -hidroksilasi baik pada hepatosit maupun pada kultur monosit. EFV dapat meningkatkan katabolisme 25(OH)D dan produksi metabolit tidak aktif, melalui interaksi dengan enzim sitokrom P450, beberapa di antaranya dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D (yaitu, induksi CYP24A1 dan mengurangi transkripsi CYP2R1). Hipotesis ini telah didukung oleh beberapa penelitian *in vivo*, yang menggambarkan hubungan antara NNRTI, terutama EFV dan penggunaan nevirapine (NVP) dan rendahnya kadar 25 (OH) D.⁶

Dilihat dari kelompok perlakuan, terdapat perubahan yang signifikan di mana pada depresi akhir, sudah tidak ada sampel yang mengalami depresi berat sedangkan pada kelompok plasebo masih terdapat sampel yang mengalami depresi berat sebanyak 2(11%) sampel dengan nilai rerata skor BDI 25 \pm 1. Perbandingan antara kelompok perlakuan sebelum dan setelah penambahan vitamin D berupa bentuk aktif calcitriol menunjukkan penurunan gejala depresi pada kelompok perlakuan dilihat dari skor BDI dari awal ke akhir dengan rerata selisih 13,3 \pm 6,8, pada kelompok plasebo juga terdapat penurunan tetapi memiliki nilai rerata selisih yang lebih kecil yaitu 8,5 \pm 6,6. Hasil uji T-Test berpasangan menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan plasebo, sebelum dan setelah 8 minggu pemberian vitamin D dengan nilai p=0,000.

Hasil ini sesuai dengan penelitian uji klinis acak tersamar ganda memberikan vitamin D 100 mcg atau setara 4000 UI selama tiga bulan terhadap penderita diabetes mellitus tipe 2

dengan depresi ringan atau sedang. Ditemukan penurunan skor BDI-II yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo (p=0,02). Mekanisme yang terlibat dalam pengaturan *mood* oleh vitamin D belum sepenuhnya dipahami, namun terdapat beberapa hipotesis. Vitamin D dapat mengatur produksi serotonin yang merupakan neurotransmitter penting pada pengaturan *mood*. Selain itu, depresi juga disebabkan oleh ketidakseimbangan antara neuron inhibisi dan eksitasi GABAnergik serta perubahan neuromal.¹⁵

Sebuah penelitian uji klinis memberikan suplementasi vitamin D3 sebesar 60.000 IU (menengah) dan 120.000 IU (tinggi) perbulan pada penderita AIDS yang mendapat ARV selama 18 bulan. Didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar vitamin D plasma pada bulan ke 3, 6, 12 dan 18. Hasil uji Friedman menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan meningkatnya serum 25(OH)D3 pada bulan ke 3, 6, 12 dan 18. Peningkatan serum 25(OH)D3 ini memiliki korelasi negatif kuat (r=-0,689) dengan penurunan gejala depresi pada penderita AIDS.¹⁶

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pertama kami tidak melakukan pemeriksaan kadar vitamin D di akhir penelitian. Kedua, penelitian ini tidak melakukan *food recalling* dan menilai paparan matahari terhadap sampel selama proses penelitian berlangsung. Ketiga, penelitian ini menggunakan skor BDI untuk penilaian tingkat depresi dan tidak melanjutkan dengan kriteria DSM 5.

5. Kesimpulan

Terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan dan plasebo terhadap perbaikan gejala depresi penderita AIDS di Poliklinik VCT RSUP Dr Mohammad Hoesin, Palembang.

Daftar Pustaka

1. Djoerban Z, Djauzi S. HIV/AIDS di Indonesia. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p.887-97.
2. Joint UN Program on HIV and AIDS. *Ending the AIDS epidemic by 2030*. Jenewa; 2020.
3. van Coppenhagen, Duvenage HS. Prevalence of depression in people living with HIV and AIDS at the Kalafong Provincial Tertiary Hospital Antiretroviral Clinic. *S Afr J Psychiatr*. 2019; 25: 1175-80.
4. Wicaksono YA, Fitrikasari A, Sofro MAU, Peni H. Hubungan stigma dan terapi ARV dengan komplikasi gangguan psikiatri pada pasien HIV/AIDS. *J Peny Dalam Indonesia*. 2018; 5(1): 24-8.
5. Yaunin Y, Afriant R, Hidayat NM. Kejadian gangguan depresi pada penderita HIV/AIDS yang mengunjungi poli VCT RSUP Dr M Djamil Padang periode Januari – September 2013. *J Kes Andalas*. 2014; 3(2): 244-7.
6. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: not only a bone disorder. *Bio Med Research Intl*. 2015; 735615: 1-18.
7. Poowuttikul P, Thomas R, Hart B, Secord E-J. Vitamin D insufficiency/deficiency in HIV-infected inner-city youth. *Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014; 13(5): 438-42.
8. Pludowski P, Holic MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhans MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem*. 2017; 4876: 1-11.
9. Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2017; 69: 80-92.
10. Nugraha MIA. Korelasi antara kadar 25(OH)D serum dan gejala depresi pada pasien *Acquired Immunodeficiency Syndrome* di Poliklinik Melati Rumah Sakit Dr Mohammad Hoesin Palembang [thesis]. [Palembang]: FK UNSRI; 2015. 88p.
11. Eckard AR, Thierry-Palmer M, Silverstrov N, Rosebush JC, O’Riordan AM, Daniels JE, et al. Effects of cholecalciferol supplementation on serum and urinary vitamin D metabolites and binding protein in HIV-infected youth. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2017; 168: 38-48.
12. Mudie K, Negassa B, Challa F, Sileshi M, Getahun T, Ayalkibet A, et al. Assessment of plasma levels of bone metabolism biomarkers among HIV infected adult patients in Ethiopia. *J Drug Res Dev*. 2018; 4(1): 1-5.
13. Akimbekov NS, Ortoski RA, Razzaque MS. Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on HIV patients. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2020; 200: 1-11.
14. Cuomo A, Giordano N, Goracci A, Fagiolini A. Depression and vitamin D deficiency: causality, assessment, and clinical practice implications. *Neuropsychy*. 2017; 7(5): 606–14.
15. Omidian M, Mahmoudi M, Abshirini M, Eshraghian MR, Javanbakht MH, Zarei M, et al. Effects of vitamin D supplementation on depressive symptoms in type 2 diabetes mellitus patients: randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(4): 2375-80.
16. Sudfeld CR, Manji KP, Dugan CP, Said Aboud, Muhihi A, Sando DM et al. Effect of maternal vitamin D3 supplementation on maternal health, birth outcomes, and infant growth among HIV-infected Tanzanian pregnant women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 411-22.

