

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D PLASMA DENGAN IMT DAN UMUR PADA KANKER PAYUDARA (*The Relationship of plasma vitamin D levels with BMI and Age on Breast Cancer*)

Zakirullah Syafei^{1*}, Sri Suryani W², Denny Rifsal S³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan dan Poltekkes Kemenkes Aceh, Email: zakie_asyhie@yahoo.co.uk

²Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, dan RS Murni Teguh Medan

³Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, dan RSUP-H Adam Malik Medan

Received: 10/9/2018

Accepted: 13/11/2018

Published online: 29/11/2018

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum terdapat pada wanita di seluruh dunia. Vitamin D memiliki sifat anti karsinogenik secara independen efektif dalam melindungi dari kanker payudara, secara biologis vitamin D aktif, dapat menghambat proliferasi sel, induksi diferensiasi dan apoptosis serta menghalangi angiogenesis pada sel payudara normal dan maligna. Indeks Masa Tubuh (IMT) berpengaruh terhadap bioavailabilitas vitamin D. Tujuan untuk menganalisis hubungan kadar vitamin D plasma dengan IMT dan umur pada kanker payudara. Penelitian menggunakan studi observasional analitik dengan desain cross sectional. Sebanyak 53 pasien kanker payudara rawat jalan di RSUP-HAM Medan dipilih sebagai subjek penelitian menggunakan tehnik consecutive sampling. Pengujian serum 25(OH)D menggunakan metode enzyme-linked immunoabsorbent assay. Data IMT diperoleh dengan pengukuran berat badan dan tinggi badan serta umur dari hasil wawancara responden. Analisis data menggunakan uji statistik korelasi spearman. Hasil, rerata kadar vitamin D subjek penelitian adalah $28,2 \pm 8,9$ ng/mL, IMT $25,5 \pm 4,6$ kg/m², dan usia subjek $51,1 \pm 10,2$ tahun. Hasil ini menunjukkan kadar vitamin D normal, IMT sedikit tinggi dan usia > 40 tahun. Hasil uji statistik, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang tergolong lemah antara kadar vitamin D plasma dengan IMT ($r=0,2$; $p=0,42$) dan usia ($r=0,15$; $p=0,86$) pasien kanker payudara. Kesimpulan, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D plasma dengan indeks masa tubuh dan usia pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: Kanker payudara, kadar vitamin D, IMT, umur

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. Statistics show breast cancer is the second leading cause of death after lung cancer. Vitamin D is

believed to have anti-carcinogenic properties independently effective in protecting against breast cancer, biologically active vitamin D, can inhibit cell proliferation, induction of differentiation and apoptosis and inhibit angiogenesis in normal and malignant breast cells. Basal metabolic index (BMI) affects the bioavailability of vitamin D. Also the incidence of cancer increases with age, especially the age group > 40 years. The objective to analyze the relationship of plasma vitamin D levels with BMI and age in breast cancer. Method, shaped analytic observational study with cross sectional design. A total of 53 outpatient breast cancer patients at Medan General Hospital were selected as study subjects using consecutive sampling technique. Serum 25 (OH) D testing used an enzyme-linked immunoabsorbent assay method. BMI data is obtained by measuring the body weight and height and age of the respondents' interviews. Data analysis used Spearman correlation statistical test. Results, the mean vitamin D levels of the study subjects were $28,2 \pm 8,9$ ng / mL, BMI $25,5 \pm 4,6$ kg / m², and subject age $51.1 \pm 10,2$ years. These results indicate normal vitamin D levels, a slightly high BMI and > 40 years of age. Statistical test results showed that there was a relatively weak relationship between plasma vitamin D levels and BMI ($r = 0,2$; $p = 0,42$) and age ($r = 0,15$; $p = 0,86$) breast cancer patients. Conclusion, there was no significant relationship between plasma vitamin D levels and the metabolic basal index and age in breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, vitamin D levels, BMI, age

PENDAHULUAN

World Cancer Report (WCR) tahun 2000 memprediksikan insiden kanker di seluruh dunia akan terus terjadi peningkatan sampai 50% ditahun 2020.¹ Kasus kanker menjadi masalah besar dalam perkembangan dunia, diperkirakan

* Penulis untuk korespondensi: zakie_asyhie@yahoo.co.uk

1,5 juta penderita karena kanker payudara, colon dan prostat setiap tahun, total kematian akibat kanker berjumlah 13% dari semua kematian dan 1 untuk setiap 4 kematian di Inggris dan US. Data statistik global menunjukkan bahwa kanker payudara adalah penyebab kematian kedua setelah kanker paru. Dampak terhadap ekonomi diperkirakan \$280 milyar dihabiskan setiap tahun untuk pengobatan.²

Vitamin D diyakini memiliki sifat anti karsinogenik secara independen efektif dalam melindungi dari kanker payudara. Secara biologis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ merupakan vitamin D aktif, dapat menghambat proliferasi sel, induksi deferensiasi dan apoptosis serta menghalangi angiogenesis pada sel payudara normal dan maligna.^{2,3,4} Penggunaan vitamin D mempunyai hubungan signifikan terhadap penurunan resiko kanker payudara.^{3,4}

Vitamin D juga berpengaruh terhadap perlindungan pada penyakit kronis, penyakit autoimun, infeksi pernafasan, diabetes melitus tipe 1 dan 2, kardiovaskuler, gangguan neuromuskuler serta kanker.^{5,6} Vitamin D merupakan kelompok *fat-soluble prohormone* yang larut dalam lemak. Dua bentuk utama alamiah vitamin D meliputi: vitamin D_2 (*ergocalciferol*) difotosintesis secara kimia oleh tumbuhan, dan vitamin D_3 (*cholecalciferol*) disintesis pada kulit manusia dan binatang dari respon paparan sinar matahari, khususnya radiasi ultraviolet B dengan panjang gelombang: 270-300 nm.^{7,8} Di negara Eropa dan Amerika kebutuhan vitamin D diberikan 90% dari sintesis kolesterol *7-dehydrocholesterol* pada kulit dari solar irradiasi dan hanya 10% didapatkan dari makanan.⁸

Penelitian menyatakan indeks masa tubuh yang tinggi berhubungan dengan meningkatnya resiko kanker payudara pada wanita postmenopause namun tidak ditemukan pada wanita premenopause. Peningkatan berat badan atau *body mass index*; berat badan (kg)/ tinggi badan (m^2) berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup. Peningkatan ukuran perut dibanding ukuran pinggang berhubungan dengan mortalitas kanker payudara pada wanita postmenopause.⁹

WHO merekomendasikan klasifikasi IMT termasuk derajat *underweight* atau *overweight*

berhubungan dengan peningkatan resiko beberapa penyakit tidak menular. Klasifikasi ini berdasarkan indeks masa tubuh, dihitung dengan berat badan dalam kilogram dibagi tinggi badan dikuadratkan (kg/m^2). Mengukur berat badan relatif, IMT mudah diperoleh dan dapat diterima untuk mewakili menilai kekurusan dan kegemukan seseorang.

Selanjutnya sekitar 48% insiden kanker payudara terjadi pada wanita berusia lebih 65 tahun dan 30% pada wanita berusia lebih dari 70 tahun. Hanya sepertiga kasus yang terdiagnosa pada wanita premenopause, biasanya kanker payudara yang terdiagnosa pada usia muda menunjukkan gambaran klinikopatologi yang lebih agresif dengan angka harapan hidup yang lebih rendah dibandingkan kelompok usia yang lebih tua.¹⁰

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D plasma dengan IMT dan umur pada Kanker Payudara. Penelitian dilakukan di bagian Poli Bedah Onkologi RSUP HAM Medan dari bulan November 2017 sampai Maret 2018. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik kesehatan RSUP HAM Medan No: 08/TGL/KEPK FK USU-RSUP HAM/2018. Populasi dalam penelitian ini adalah penderita yang terindikasi kanker payudara di Bagian Poli Bedah Onkologi. Sampelnya adalah seluruh penderita kanker payudara baru yang telah diseleksi melalui pemeriksaan histologi. menggunakan prinsip *non-probability sampling* dengan tehnik *consecutive sampling*. Besar sampel menggunakan rumus uji hipotesa satu populasi. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan uji analisis bivariat yaitu menggunakan uji schi-square.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Responden

Data responden yang memenuhi syarat dalam penelitian ini untuk dilakukan intervensi sebanyak 53 subjek penelitian sesuai kriteria

inklusi seperti penderita pertama kali didiagnosa secara klinis dan histopatologi sebagai kanker payudara, data penderita dibutuhkan lengkap (usia, berat badan, tinggi badan, stadium klinis, sub tipe histologi dan IMT). Kriteria eksklusi meliputi riwayat penyakit hematologi dan jantung sebelumnya, merokok, mengkonsumsi obat anti konvulsan, glukokortikoid, imunosupresan dan vitamin D selama 6 bulan terakhir, sudah mendapatkan obat kemoterapi serta adanya gangguan fungsi hati dan ginjal.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n	%
Umur (tahun)		
< 40	8	15,1
40 – 60	37	69,8
> 60	8	15,1
Usia menarache		
< 12 tahun	21	39,6
> 12 tahun	32	60,4
Usia manopause		
< 48 tahun	13	48,1
> 48 tahun	14	51,9
Riwayat penggunaan kontrasepsi		
Ada	26	49,1
Tidak ada	27	50,9
Umur melahirkan anak I		
< 25 tahun	31	58,5
25 – 40 tahun	15	28,3
Tidak pernah melahirkan	7	13,2
Berat Badan (kg)		
< 40	3	5,7
41 – 60	17	32,1
> 60	33	62,3

Tinggi badan (cm)		
< 150	28	52,8
> 150	25	47,2
Indek masa tubuh		
< 25 kg/m ²	26	49,1
25 – 30 kg/m ²	19	35,8
>30 kg/m ²	8	15,1

Berdasarkan tabel 1, menunjukkan bahwa subjek penelitian terbanyak pada usia antara 40–60 tahun yaitu 37 orang (69,8%), usia menarache terbesar > 12 tahun sebanyak 32 orang (60,4%), status manopause yaitu sudah manopause sebanyak 27 orang (50,9%), riwayat penggunaan kontrasepsi; tidak memakai sebanyak 27 orang (50,9%), melahirkan anak I terbanyak < 25 tahun sebanyak 31 orang (58,5%), berat badan > 60 kg sebanyak 33 orang (62,3%), tinggi badan < 150 cm sebanyak 28 orang (52,8%). Dan dilihat dari IMT < 25 yaitu 26 orang (49,1%).

2. Hubungan Kadar Vitamin D Plasma dengan IMT Penderita Kanker Payudara

Pada tabel 2, frekuensi indeks masa tubuh dihubungkan dengan kadar vitamin D menunjukkan kadar vitamin D < 20 ng/mL terdapat 1 kasus indek masa tubuh > 30 kg/m², dan pada kadar vitamin D > 30 – 80 ng/mL terdapat 14 kasus dengan indeks masa tubuh < 25 kg/m². Hasil uji statistik dengan *chi-square* menunjukkan bahwa $p = 0,42$. Hal ini menandakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D plasma dengan basal metabolik indek pada penderita kanker payudara di bagian Poli Bedah Onkologi RSUP HAM Medan.

Tabel 2. Hubungan kadar vitamin D plasma dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) pada penderita kanker payudara di bagian Poli Bedah Onkologi RSUP HAM Medan

Kadar Vitamin D (ng/mL)	Indeks Masa Tubuh (kg/m ²)			Total	p value
	< 25	25 – 30	>30		
< 20	5	2	1	8	0,42
20 – 30	7	8	5	20	
>30 - 80	14	9	2	25	
Total	26	19	8	53	

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan tidak bermaknanya hubungan antara kadar vitamin D plasma dengan indeks masa tubuh. Hasil ini diperkuat oleh penelitian Damayanti Y dkk, 2017 menyatakan tidak terdapat hubungan signifikan antara IMT dan asupan vitamin D dengan kadar serum vitamin D pada kanker payudara.

Penelitian lain menyatakan kadar IMT yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat vitamin D yang lebih rendah. Obesitas diakui berhubungan dengan defisiensi vitamin D sebagai penabung 25 (OH) D di jaringan adiposa, menghasilkan hubungan terbalik antara vitamin D dan IMT. Oleh karena itu, hasil ini sesuai dengan peneliti sebelumnya menyimpulkan bahwa kekurangan vitamin D lebih banyak terjadi pada mereka yang mengalami obesitas. Orang gemuk cenderung memiliki kadar vitamin D plasma rendah. Lemak akan menurunkan bioavailabilitas vitamin D sebanyak 57% pada tubuh yang mengalami penimbunan lemak pada obesitas karena sifat vitamin D yang larut lemak¹³ dan menurunkan sintesis 25(OH)D di dalam hati dengan meningkatkan 1,25(OH)₂D.¹⁴

Mekanisme hubungan IMT terutama *overweight* dan obes dengan kanker payudara melibatkan 3 sistem hormon, yaitu: 1) Hormon insulin dan *Insulin-like Growth Factors (IGFs)*, terutama IGF binding protein-1 factor (IGF-1). Obesitas berhubungan dengan resistensi insulin. Upaya kompensasi saat terjadi peningkatan glukosa bebas, pankreas akan meningkatkan konsentrasi insulin. Meningkatnya glukosa bebas akan membantu perkembangan tumor dan glukosa ini akan digunakan sel tumor melakukan proliferasi¹⁵ 2) Hormon seks. Obesitas mempengaruhi kanker payudara melalui mekanisme peningkatan sirkulasi beberapa hormon steroid seks, termasuk estrogen, total estradiol, testoteron, dan menurunkan konsentrasi *sex hormone binding globulin (SHBG)*¹⁶ 3) Hormon adipokin (adiponektin, leptin, interlukin, dan resistin) yang diproduksi oleh adiposit dan jaringan adiposa. Individu yang kelebihan berat badan, sel lemak dapat mengganggu fungsi utama adiponektin dan lektin, interleukin dan resistin sebagai anti inflamasi dan anti proliferasi.

Vitamin D berperan terhadap mineralisasi tulang, jika asupan kalsium rendah maka metabolisme vitamin D juga akan terganggu yang berakibat menurunnya kadar vitamin D plasma, selain itu dapat dipengaruhi oleh produksi vitamin D di kulit yang kurang dan menurunnya kemampuan organ pencernaan.¹⁷ Kadar vitamin D plasma juga dapat dipengaruhi oleh kemampuan absorpsi sistem pencernaan, seperti usus, pankreas, dan empedu. Bila salah satu organ tersebut terjadi gangguan terutama berhubungan dengan pencernaan lemak maka penyerapan vitamin D ikut terganggu, bahkan akan terjadi penurunan hingga 50% dari total asupan.¹⁷ Walau secara teori seperti tersebut dalam pembahasan diatas, namun kondisi ini kita tidak temukan dalam penelitian ini, kadar vitamin D < 20 ng/mL dengan IMT < 25 kg/m² hanya didapat pada 5 responden dan vitamin D > 30 ng/mL dengan indeks masa tubuh > 30 kg/m² pada 2 responden.

Reseptor vitamin D atau VDR merupakan hasil dari ikatan retinoid X receptor (RXR) dengan ligand (9 *cis-retinoic acid*). VDR memiliki pengaruh terhadap perkembangan sel kanker payudara melalui 2 jalur; yaitu genomik dan nongenomik. Jalur genomik dimulai ketika 1,25(OH)₂D atau kalsitriol berikatan dengan VDR kemudian masuk ke dalam rangkaian nukliotida *vitamin D response element (VDREs)*, selanjutnya akan menyebabkan transkripsi gen oleh vitamin D. Mekanisme genomik terjadi di dalam nukleus atau inti sel sedangkan non-genomik terjadi di membran plasma.¹⁸ Mekanisme non-genomik berawal dari interaksi antara 1,25(OH)₂D dengan VDR yang berada di *caveola* membran plasma. Selain itu 1,25(OH)₂D juga berinteraksi langsung dengan reseptor 1,25(OH)₂D yang disebut 1,25D3-MARRS (*membrane associated rapid response steroid binding*). Ikatan ini mengaktifkan satu atau lebih *second messenger systems*, termasuk diantaranya phospholipase C (PKC), protein kinase C, G protein-coupled receptors dan phosphatidylinositol-3kinase (PI3K). Protein ini akan mengaktifkan *second messengers*, terutama RAF/MARK, selanjutnya akan mengatur proses sebuah *cross talk* dengan inti sel untuk bersama mengatur transkripsi gen.¹⁹

3. Hubungan Kadar Vitamin D Plasma dengan Umur Penderita Kanker Payudara

Kadar vitamin D plasma dengan umur penderita kanker payudara (tabel 3), didapatkan frekuensi kelompok umur berdasarkan kadar vitamin D. Pada kadar vitamin D < 20 ng/mL terdapat 1 kasus kelompok umur < 40 tahun, dan kadar vitamin D > 30 – 80 ng/mL terdapat 3

kasus dengan kelompok umur > 60 tahun. Hasil uji statistik dengan chi-square menunjukkan bahwa $p = 0,86$. Hal ini menandakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D plasma dengan kelompok umur pada penderita kanker payudara di bagian Poli Bedah Onkologi RSUP HAM Medan.

Tabel 3. Hubungan kadar vitamin D plasma dengan kelompok umur penderita kanker payudara di bagian Poli bedah onkologi RSUP HAM Medan

Kadar Vitamin D (ng/mL)	Umur (Tahun)			Total	p value
	< 40	40 – 60	> 60		
< 20	1	6	1	8	0,86
20 – 30	2	14	4	20	
>30 – 80	5	17	3	25	
Total	8	37	8	53	

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar vitamin D plasma dengan kelompok umur. Kemungkinan besar disebabkan oleh rerata penderita kanker payudara pada penelitian ini bekerja out door sehingga semua terpapar dengan matahari yang cukup. Penelitian Nurbazlin et al, menyebutkan konsentrasi serum 25 (OH)D mempunyai hubungan positif terhadap lamanya terpapar sinar matahari.²¹ Islam et al, juga menjelaskan bahwa wanita yang bekerja 14-16 jam di perusahaan garmen mempunyai serum 25(OH)D rendah yaitu 14,68 ng/mL.²² Mengutip penelitian Harianto (2005) dari Caleste L berdasarkan program SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) oleh NCL menyatakan insiden kanker payudara meningkat seiring dengan penambahan usia. Umur sangat penting sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kanker payudara.²³

Namun data penelitian ini didukung oleh penelitian Nani (2009), yang menunjukkan bahwa distribusi kelompok umur terbanyak ditemukan pada golongan umur 40-49 tahun (36,5%) dan 50-59 tahun (30,8%).²⁰ Penelitian ini juga didukung oleh Azamris tahun 2006 yang menyebutkan bahwa usia puncak menderita kanker payudara di RSUP Dr. M.Djamil padang antara usia 40-50 tahun (34,3%) dengan usia

rata-rata 46,7 tahun. Insiden kanker payudara wanita yang lebih besar pada usia > 40 tahun.

KESIMPULAN

Tidak menunjukkan hubungan bermakna antara kadar vitamin D plasma dengan Indeks Masa Tubuh dan Umur pada pasien kanker payudara. Diharapkan pasien kanker payudara meningkatkan kadar vitamin D dan asupan suplemen vitamin D serta mempertahankan Basal Metabolik Indek yang normal. Perlu dikembangkan penelitian lain serta meningkatkan jumlah pasien yang diteliti sehingga peluang adanya hubungan signifikan akan lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jaime G, Abelardo M, Garcia CA. Imflamatory breast cancer. *Department of Medical Direction Instituto Nacional de Cancerología-Mexico, Mexico city.* 2013;(3):4-8.
2. Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2008;67(2):115-127. doi:10.1017/S0029665108006964.

3. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1427-1437. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0075.
4. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, Inagaki M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Science.* 2010;101(5):1234-1240. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01496.x.
5. Welsh JE, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *Journal of Nutrition.* 2003;133(7):2425S-2433S.
6. Colagar AH, Firouzjah HM, Halalkhor S. Breast Cancer Vitamin D Receptor Poly (A) Microsatellite Polymorphism and 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels : Association with Susceptibility to Breast Cancer. 2015;18(2):119-125.
7. Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, Bartnik E, Czarnecki JS, Czarnecka AM, Szczylik C. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches (Review). *International Journal of Oncology.* 2014;44(2):349-363. doi:10.3892/ijo.2013.2204.
8. Köstner K, Denzer N, Müller CSL, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: A review of the literature. *Anticancer Research.* 2009;29(9):3511-3536. doi:29/9/3511 [pii].
9. Tao MH, Shu XO, Zhi XR, Gao YT, Zheng W. Association of overweight with breast cancer survival. *American Journal of Epidemiology.* 2006;163(2):101-107. doi:10.1093/aje/kwj017.
10. Rahmatya A, Khambri D, Mulyani H. Hubungan Usia dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2015;4(2):478-484.
11. N Vilarrasa, Maravall J, Estepa A SR. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significar and relationship with anthropometric and body composition variables. *Journal of Endocrinology Investigation.* 2007;30(8):653-658. doi:10.1007/BF03347445.
12. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2009;280(4):559-563. doi:10.1007/s00404-009-0958-7.
13. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, Obesity, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: Interlocking Pieces of the Puzzle. *The Oncologist.* 2011;16(6):726-729. doi:10.1634/theoncologist.2011-0050.
14. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Secreto G, Amiano P, Bingham S, Boeing H, Bas Bueno de Mesquita H, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, van Gils CH, Gonzalez CA, Gurrea AB, Critselis E, Khaw KT, Krogh V, Lahmann PH, Nagel G, Olsen A, Onland-Moret NC, Overvad K, Palli D, Panico S, Peeters P, Quirós JR, Roddam A, Thiebaut A, Tjønneland A, Chirlaque MD, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Norat T, Ferrari P, Slimani N, Riboli E. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(10):755-765. doi:10.1093/jnci/dji132.
15. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Dermato-Venereologica.* 2011;91(2):115-124. doi:10.2340/00015555-0980.
16. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684-700. doi:nrc2196 [pii]r10.1038/nrc2196.
17. Norman AW. Minireview: Vitamin D receptor: New assignments for an already

busy receptor. *Endocrinology*.
2006;147(12):5542-5548.
doi:10.1210/en.2006-0946.

18. Nani D. Analisis Faktor-Faktor Yang
Berhubungan Dengan Kejadian Kanker

Payudara Di Rumah Sakit Pertamina
Cilacap. *Jurnal Keperawatan Soedirman*.
2009;4(2):61-66.