

Analysis of the 6174delT Mutation in the BRCA2 Gene in Families at Risk for Breast Cancer

[Analisis Mutasi 6174delT Pada Gen BRCA2 dalam Keluarga yang Berisiko Kanker Payudara]

Wafiq Zahro Putri¹⁾, Miftahul Mushlih^{*,1)}

¹⁾Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: mif.mushlih@umsida.ac.id

Abstract. Cancer is the second most common cause of death among other serious diseases. One of the most common and dangerous types of cancer in women is Breast Cancer (Ca Mamae). The most significant risk factor for breast cancer is family history. This study aims to analyze the 6174delT mutation of the BRCA2 gene in families at risk of breast cancer and have a history of cancer using the Multiplex Mutagenically Separated PCR Method. This study uses a Descriptive Correlative research design. Sampling was carried out by Purposive Sampling with Inclusion criteris, namely research respondents aged 18 years and over and have a history of breast cancer as evidenced by interviews and pedigree analysis. This study uses a descriptive method to test the relationship between age category variables and clinical diagnosis with the occurrence of 6174delT mutation using the Fisher Exact Test via SPSS version 23. The results of the 6174delT mutation analysis study on teh BRCA2 gene on 10 samples from 3 families shows that 3 samples had a Heterozygous genotype meaning carries of the 6174delT mutation, while 7 samples showed a Homozygous Wildtype genotype meaning there was no 6174delT mutation. The success of the 6174delT mutation analysis using the MS-PCR method can be used for intial screening in individuals with a family history and high risk of hereditary cancer without the need for advanced sequencing technology.

Keywords – Breast Cancer; BRCA2 gene; Mutation 6174delT; MS-PCR

Abstrak. Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang paling umum kedua diantara penyakit serius lainnya. Salah satu jenis kanker yang paling umum dan membahayakan pada wanita adalah kanker payudara (Ca Mamae). Faktor risiko yang paling signifikan untuk terkena kanker payudara yaitu riwayat keluarga. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis mutasi 6174delT gen BRCA2 pada keluarga yang berisiko kanker payudara dan memiliki riwayat kanker menggunakan metode Multiplex Mutagenically Separated PCR. Penelitian ini menggunakan desain penelitian Descriptive Correlative. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara Purposive Sampling dengan kriteria Inklusi yaitu responden penelitian berusia 18 tahun keatas dan memiliki riwayat kanker payudara yang dibuktikan dari tindakan wawancara dan analisis pedigree. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif untuk menguji hubungan antara variable kategori usia dan diagnosis klinis dengan kejadian mutasi 6174delT menggunakan uji Fisher Exact Test melalui SPSS versi 23. Hasil penelitian analisis mutasi 6174delT pada gen BRCA2 terhadap 10 sampel dari 3 keluarga menunjukkan bahwa 3 sampel memiliki genotipe Heterozigot yang berarti pembawa mutasi 6174delT, sedangkan 7 sampel menunjukkan genotipe Homozigot Wildtype yang berarti tidak terdapat mutasi 6174delT. Keberhasilan analisis mutasi 6174delT dengan metode MS-PCR dapat digunakan untuk skrinning awal pada individu dengan riwayat keluarga dan berisiko tinggi terhadap kanker yang bersifat hereditas tanpa memerlukan teknologi sequencing lanjutan.

Kata Kunci - Kanker Payudara; gen BRCA2; Mutasi 6174delT; MS-PCR

I. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian yang paling umum kedua di antara penyakit serius lainnya dan menjadi hambatan besar dalam peningkatan harapan hidup[1]. Salah satu jenis kanker yang paling umum dan membahayakan pada wanita adalah kanker payudara (Ca Mamae)[2]. Hingga kini, kanker payudara tetap menjadi epidemi global dengan angka kejadian yang terus meningkat. Faktor penyebabnya diyakini berasal dari faktor genetik dan hormonal (intrinsik dan ekstrinsik), virus dan bakteri, usia, gaya hidup dan riwayat keluarga[3].

Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* melaporkan bahwa kanker yang paling umum ditemukan di kalangan wanita adalah kanker payudara, dengan angka kejadian berkisar antara 8-9% [4]. Salah satu faktor risiko paling signifikan untuk terkena kanker payudara yaitu riwayat keluarga. Sekitar 10% dari semua kanker payudara yang bersifat hereditas dan keluarga ini mempunyai pola pewarisan yang dominan. Wanita dengan riwayat keluarga dua kali lebih mungkin terkena kanker payudara dibandingkan wanita tanpa riwayat keluarga. Hal ini

disebabkan oleh mutasi pada gen BRCA1(*Breast Cancer 1*) dan BRCA2 (*Breast Cancer 2*). Mutasi pada gen ini diwariskan secara autosomal dominan dan berperan besar dalam meningkatkan risiko kanker payudara [5].

Gen BRCA2 ditemukan pada kromosom 13q12-13 dengan 27 ekson pengkode dan mengkode 30-8- asam amino pada regio protein yang dikodekan oleh ekson 11 [6]. Salah satu mutasi patogenik yang cukup dikenal pada gen BRCA2 adalah 6174delT, yaitu penghapusan (delesi) satu basa Timin (T) pada posisi ke-6174. Mutasi ini menyebabkan frameshift dan menghasilkan kodon stop prematur, sehingga protein BRCA2 yang terbentuk menjadi terpotong dan kehilangan fungsi biologisnya dalam memperbaiki kerusakan DNA. Akibatnya, kerusakan DNA yang tidak diperbaiki dapat memicu proses karsinogenesis atau terbentuknya kanker dari sel normal menjadi sel ganas dan bisa menyebar ke jaringan lain [7].

Mutasi 6174delT diketahui sebagai salah satu mutasi pendiri (*Founder mutation*) yang paling umum ditemukan pada populasi Yahudi Ashkenazi [8]. Individu dalam populasi ini memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mewarisi mutasi tersebut dan mengembangkan kanker payudara. Kondisi ini menunjukkan betapa pentingnya skrining genetik berbasis populasi, terutama pada keluarga yang memiliki riwayat kanker hereditas [9].

Multiplex Mutagenically Separated PCR merupakan teknik amplifikasi DNA yang digunakan untuk mendeteksi mutasi spesifik dari urutan DNA secara cepat, efisien dan tanpa memerlukan teknologi sequencing lanjutan. Metode MS-PCR sangat membantu dalam skrining genetik, terutama untuk mutasi yang diketahui, seperti mutasi 6174delT pada gen BRCA2 yang berhubungan dengan risiko lebih tinggi terhadap kanker payudara [10]. Pada penelitian [11] telah berhasil dirancang primer yang dapat mendeteksi mutasi 6174delT pada gen BRCA2 dengan metode MS-PCR dan primer berhasil untuk mendeteksi alel normal (Wildtype) dan alel Mutan secara bersamaan dalam satu reaksi PCR. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis mutasi 6174delT gen BRCA2 pada keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai pentingnya menjaga gaya hidup yang lebih sehat dan melakukan upaya pencegahan melalui deteksi dini untuk mencegah terjadinya kanker payudara serta untuk mencegah morbiditas [12].

II. METODE

Penelitian ini telah lolos uji etik (*etichal cleareance*) di Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor 0935/HRECC.FODM/VIII/2024. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *descriptive correlative*. Populasi dalam penelitian ini yaitu keluarga yang berisiko kanker payudara dan mempunyai riwayat keturunan yang dibuktikan dari tindakan wawancara dan analisis *pedigree*. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling* dengan kriteria inklusi yaitu responden penelitian berusia 18 tahun keatas dan memiliki riwayat keluarga kanker payudara. Total sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 10 sampel diambil dari 3 keluarga dengan riwayat kanker payudara. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2024 – Januari 2025, adapun penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.

Preparasi sampel dimulai dengan makrosampling darah vena sebanyak 3cc menggunakan tabung EDTA, kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada kecepatan 3500rpm. Darah yang telah disentrifugasi kemudian diambil bagian buffycoat sebanyak 200 μ L ke tube 1,5 ml. Sampel kemudian dilakukan isolasi DNA column untuk mendapatkan DNA murni atau DNA genom dengan kit merk TianGen. Tahap PCR dilakukan dengan metode Multiplex Mutagenically Separated PCR menggunakan alat Thermal cycler Bio-Rad dengan desain primer Common Reverse 5' -AGCTGGTCTGAATGTTCTGTTACT-3', Primer Wild-type Forward 5' -GTGGGATTTTGTAGCACAGCTAGT-3' dan Primer Mutant Forward 5' -CAGTCTCATCTGCAAATACTTCAGGGATTTTGTAGCACAGCATGG -3' [11].

Proses PCR dilakukan dengan total volume 20 μ L komposisi diantaranya yaitu PCR mix 10 μ L, sampel DNA 4 μ L, Common Reverse primer 0,75 μ L, Wild-type Forward primer 0,6 μ L, Mutant Forward primer 0,75 μ L dan ddH₂O 3,9 μ L. Tahapan diantaranya pre-denaturasi dengan suhu 95°C selama 12 menit, denaturasi dengan suhu 94°C selama 15 detik, annealing dengan suhu 57°C selama 15 detik, elongasi dengan suhu 72°C selama 30 detik dan post elongasi dengan suhu 72°C selama 5 menit, siklus yang digunakan sebanyak 35 siklus. Setelah tahap PCR, produk PCR dianalisis dengan elektroforesis gel agarosa. Elektroforesis dilakukan pada gel agarosa 1% yang dibuat dengan larutan TBE dan diwarnai dengan Gelred. Marker DNA dibuat dengan mencampurkan 1 μ L marker, 1 μ L loading dye dan 4 μ L ddH₂O. Sementara itu sampel PCR terdiri dari 3 μ L sampel PCR, 1 μ L loading dye, dan 2 μ L ddH₂O. Elektroforesis dilakukan pada tegangan 100volt selama 30 menit, hasil dapat divisualisasikan menggunakan Transilluminator UV dan dianalisis secara visual.

Data dianalisis secara deskriptif dan uji statistik menggunakan SPSS versi 23 dilakukan uji Fisher Exact dengan taraf signifikan ($p < 0,05$) untuk menguji hubungan antara variabel dengan kategori usia pada responden (< 35 tahun dan > 35 tahun) serta diagnosis klinis pada responden (kanker payudara dan suspect carrier) dengan kejadian mutasi 6174delT pada gen BRCA2.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Dalam penelitian ini, analisis dilakukan terhadap 10 sampel diambil dari 3 keluarga dengan riwayat kanker payudara. Pada keluarga I, pengambilan sampel dilakukan pada 3 anggota keluarga perempuan dan 1 laki-laki, dengan riwayat kanker payudara dibuktikan pada generasi pertama dan diturunkan kepada salah satu anak. Mutasi 6174delT ditemukan pada generasi kedua dengan kode sampel S4 dan S6. Pada keluarga II, sampel diambil dari 4 anggota keluarga perempuan, dengan riwayat kanker payudara pada generasi pertama yang diturunkan kepada salah satu anak yang terkena kanker ovarium. Pada keluarga III, sampel diambil dari 2 anggota keluarga perempuan, dengan riwayat kanker payudara yang dibuktikan pada generasi pertama dan generasi kedua dan pada generasi ketiga ditemukan mutasi 6174delT dengan kode sampel S1, hal ini menunjukkan bahwa mutasi diturunkan secara autosomal dominan dari generasi sebelumnya. Analisis pedigree dapat dilihat pada Gambar 1. Yang menunjukkan adanya pola pewarisan vertikal dari mutasi 6174delT.

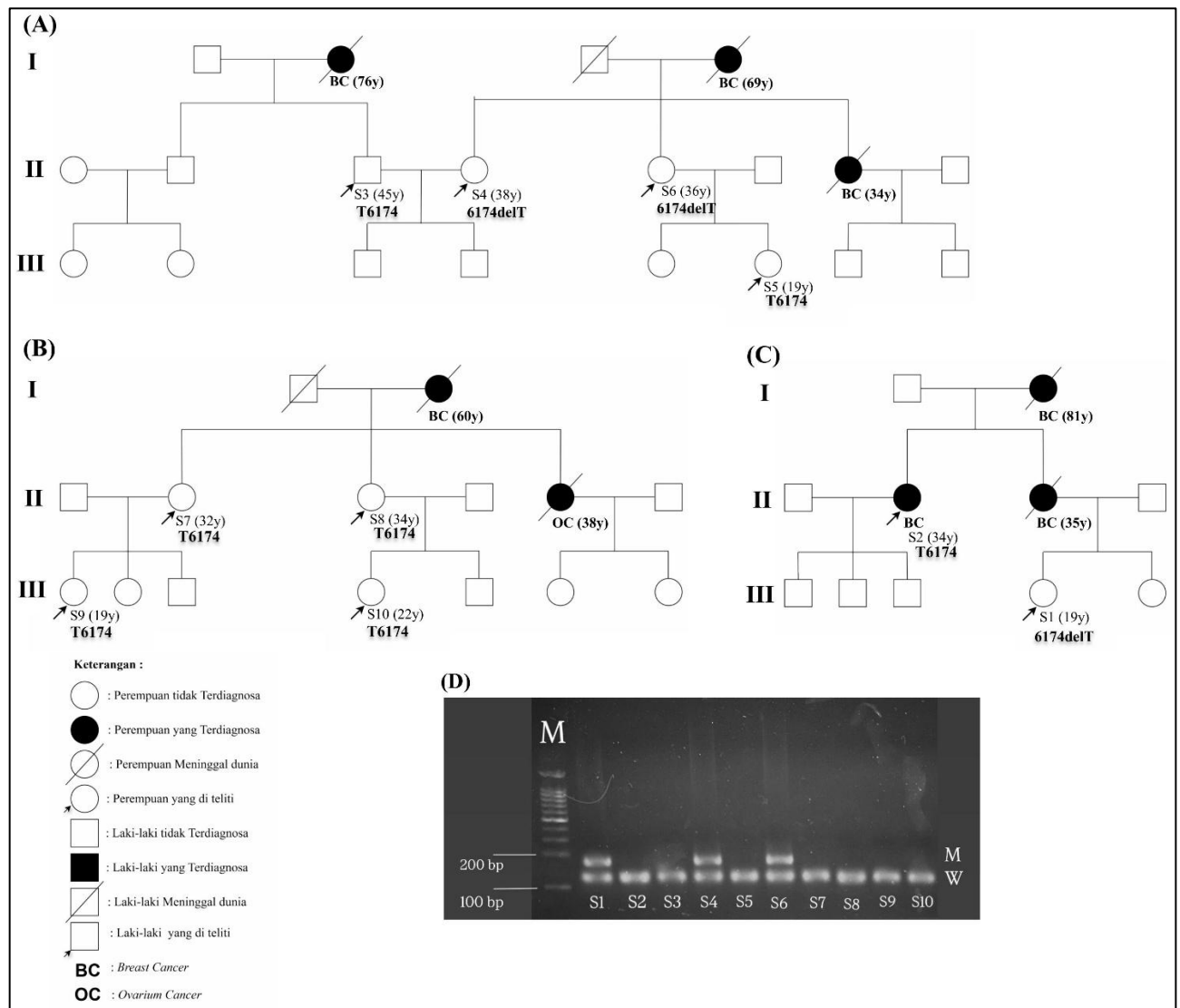
Pada analisis pedigree menunjukkan bahwa pola pewarisan mutasi 6174delT pada gen BRCA2 diturunkan secara autosomal dominan, yang dimana mutasi 6174delT diturunkan melalui garis maternal. Analisis terhadap 3 keluarga dengan riwayat kanker payudara mengindikasikan bahwa mutasi 6174delT dapat diwariskan secara vertikal dari orang tua ke anak. Pada keluarga I (A) mutasi 6174delT ditemukan pada dua individu digenerasi kedua yaitu dengan kode sampel S4 dan S6. Kedua individu tersebut merupakan anak dari seorang perempuan yang menderita kanker payudara (BC (69 tahun)). Hal ini mengindikasikan bahwa mutasi 6174delT kemungkinan besar diturunkan dari ibu yang menderita kanker payudara (BC (69 tahun)) kepada anaknya. Mutasi dalam keluarga ini diwariskan melalui ibu (BC (69 tahun)) dan mengikuti pola pewarisan autosomal dominan. Pada keluarga II (B), tidak ditemukan adanya mutasi 6174delT pada sampel yang dianalisis. Pada keluarga ini Riwayat kanker payudara dibuktikan pada generasi pertama (BC (68 tahun)) yang diturunkan kepada salah satu anak (OC (38 tahun)). Tidak ditemukannya mutasi 6174delT pada sampel yang dianalisis mengindikasikan bahwa Riwayat kanker dalam keluarga ini disebabkan oleh faktor lain. Pada keluarga III (C), mutasi 6174delT ditemukan pada generasi ketiga dengan kode sampel S1 yang merupakan anak dan cucu dari seorang perempuan yang menderita kanker payudara. Hal ini mengindikasikan bahwa mutasi 6174delT kemungkinan besar diturunkan dari nenek (BC (81 tahun)) dan ibu (BC (35 tahun)). Hal ini menunjukkan bahwa mutasi 6174delT diturunkan secara autosomal dominan dari generasi sebelumnya.

Hasil visualisasi elektroforesis gel agarosa pada Gambar 1.(D) Menunjukkan bahwa amplifikasi DNA target berhasil dengan pola pita (band) yang jelas dan tepat sesuai dengan ukuran yang diharapkan. Berdasarkan intensitas dan posisi pita (band), terlihat bahwa pada kode sampel S1, S4, dan S6 menunjukkan adanya satu alel normal (Wildtype) dengan fragmen DNA berukuran 151 bp dan satu alel mutan dengan fragmen DNA berukuran 171 bp. Ketiga sampel tersebut memperlihatkan kedua pita tersebut (151 bp dan 171 bp) secara bersamaan menunjukkan Genotipe Heterozigot atau pembawa mutasi BRCA2 6174delT. Hal ini menunjukkan individu tersebut memiliki risiko terkena kanker payudara dan memiliki potensi 50% untuk mewariskan alel mutan tersebut kepada keturunannya. Sedangkan pada kode sampel S2, S3, S5, S7, S8, S9, dan S10 menunjukkan satu pita saja pada fragmen DNA berukuran 151 bp, yang mengindikasikan bahwa hanya ada alel normal (Wildtype). Hal ini menunjukkan bahwa individu pada kode sampel tersebut menunjukkan genotipe Homozigot Wildtype, yang dimana tidak terdapat mutasi 6174delT gen BRCA2 pada individu tersebut.

Tabel 1. Hubungan Usia dan Diagnosis Responden dengan kejadian Mutasi 6174delT gen BRCA2 berdasarkan Uji Fisher Exact

Hasil Pemeriksaan	Kategori Usia			Kategori Diagnosis		
	MS-PCR	< 35 Tahun	> 35Tahun	Total	Kanker Payudara	Suspect Carrier
Wildtype	6	1	7	1	6	7
6174delT	1	2	3	0	3	3
Total	7	3	10	1	9	10
Uji Fisher Exact (<i>p-value</i>)			Uji Fisher Exact (<i>p-value</i>)			
0,183			1,000			

Dari Tabel 1. Dapat dilihat presentase Hubungan Usia dan Diagnosis pada responden dengan kejadian mutasi 6174delT pada gen BRCA2 berdasarkan dengan analisis uji Fisher Exact didapatkan ($p > 0,05$) menunjukkan hasil uji analisis statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan dengan total 10 sampel yang terdiri dari 7 sampel Wildtype dan 3 sampel mutasi 6174delT.



Gambar 1. (A) Diagram silsilah keluarga I (Keluarga penderita kanker payudara di Kecamatan Bangil, Pasuruan), (B) Diagram silsilah keluarga II (Keluarga penderita kanker payudara dan kanker ovarium di Kecamatan Lakarsantri, Surabaya), (C) Diagram silsilah keluarga III (Keluarga penderita kanker payudara di Kecamatan Krian, Sidoarjo) (D) Hasil elektroforesis produk amplifikasi PCR untuk mendeteksi mutasi 6174delT dengan metode Multiplex Mutagenically Separated PCR. Ket : M : Marker. S1-S10 : Kode sampel. W : Produk Wildtype. M : Produk Mutant

B. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan adanya mutasi 6174delT gen BRCA2 pada responden yang belum mengalami kanker, namun memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara. Hal ini dapat dijelaskan oleh faktor-faktor seperti riwayat keluarga, usia, pengaruh hormon, gaya hidup, dan modifikator genetik lainnya yang dapat mempengaruhi ekspresi fenotip dari mutasi. Meskipun responden belum menunjukkan manifestasi klinis, ditemukannya mutasi 6174delT gen BRCA2 pada responden dengan riwayat keluarga kanker payudara mengindikasikan adanya predisposisi genetik signifikan terhadap kanker payudara, sehingga menegaskan pentingnya pemantauan jangka panjang untuk pencegahan kanker payudara. Individu yang membawa mutasi patogen gen BRCA2 dan memiliki riwayat keluarga kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara. Sebaliknya, pada responden yang mengalami kanker tetapi tidak menunjukkan hasil mutasi 6174delT kemungkinan memiliki mutasi lain pada gen BRCA atau gen predisposisi kanker lain seperti TP53, CHEK2 atau PALB2 [13].

Mutasi 6174delT pada gen BRCA2 merupakan jenis mutasi yang berbahaya (patogenik) yang diturunkan secara autosomal dominan, sehingga individu yang mewarisi satu alel mutan dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Pola pewarisan ini memungkinkan anak dari orang tua yang pembawa mutasi dapat mewarisi alel mutan tersebut dengan peluang 50% [14]. Hal ini sangat penting untuk analisis pedigree, karena untuk mengidentifikasi pola

pewarisan penyakit terhadap individu yang berisiko dalam silsilah keluarga. Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko utama pada kanker payudara yang berperan sekitar 5-10% dari seluruh kasus kanker payudara, terutama jika terdapat faktor risiko tambahan seperti memiliki riwayat kanker pada anggota keluarga tingkat pertama. Adanya mutasi pada gen BRCA dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan berpotensi berkembang menjadi kanker. Mutasi ini umumnya ditemukan pada individu dengan usia yang relatif muda, khususnya <35 tahun [15].

Analisis pedigree merupakan aspek penting dalam pencegahan untuk kanker yang bersifat hereditas dan juga berperan penting dalam konseling genetik. Khususnya untuk individu dan keluarga dalam memahami risiko yang dapat diwariskan. Individu yang terbukti memiliki mutasi 6174delT perlu mendapatkan edukasi untuk pemantauan rutin, skrining kanker payudara dan pilihan pencegahan lainnya [16]. Dari analisis pedigree yang dihasilkan dalam penelitian ini, tampak individu dengan riwayat kanker payudara berasal dari garis keturunan yang menunjukkan pola pewarisan autosomal dominan. Hal ini konsisten dengan sifat pewarisan gen BRCA2, yang dimana satu alel mutan yang diturunkan dari salah satu orang tua cukup untuk meningkatkan risiko kanker. Individu yang pembawa mutasi tidak selalu menunjukkan gejala, namun memiliki risiko lebih tinggi [14].

Berdasarkan hasil analisis statistik SPSS menggunakan uji Fisher Exact Test menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian mutasi 6174delT dengan nilai $p = 0,183$ dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status diagnosis dengan kejadian mutasi 6174delT dengan nilai $p = 1,000$. Hal ini dapat diartikan bahwa keberadaan mutasi 6174delT dalam keluarga berisiko kanker payudara tidak bergantung secara signifikan pada usia individu ataupun status diagnosis kanker. Meskipun hasil uji statistik menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan, keberadaan mutasi ini tetap penting untuk dipantau karena mutasi 6174delT pada gen BRCA2 telah terbukti meningkatkan risiko kanker payudara.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia responden dengan kejadian mutasi 6174delT pada gen BRCA2 $p(>0,05)$ hasil ini sejalan dengan hasil dari penelitian [17] tidak menemukan adanya hubungan antara usia dengan kejadian mutasi 6174delT. Dalam penelitian tersebut, mutasi 6174delT yang dikenal sebagai *Founder mutation* pada populasi Ashkenazi di negara Israel, ditemukan juga pada pasien kanker payudara dari populasi umum di Amerika Serikat. Mutasi 6174delT ditemukan pada pasien dengan usia yang bervariasi antara 30 hingga 54 tahun. Hal ini mendukung bahwa keberadaan mutasi 6174delT tidak secara langsung dipengaruhi oleh faktor usia. Selain itu penelitian [18] menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara karakteristik usia dan kejadian kanker payudara dengan hasil uji Chi-square ($p = 0,724$) yang mengindikasikan bahwa usia bukan satu-satunya faktor risiko utama yang dimana penelitian tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa mutasi genetik dapat hadir sejak usia muda maupun tua dan menegaskan pentingnya deteksi dini berbasis genetik, khususnya pada individu dengan riwayat keluarga.

Analisis hubungan antara status diagnosis (terdiagnosis atau belum) dengan kejadian mutasi 6174delT juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan $p(>0,05)$ hasil ini sejalan dengan hasil dari penelitian [19] menunjukkan bahwa mutasi 6174delT dapat ditemukan pada individu sehat dengan frekuensi yang rendah. Sebaliknya pada penelitian [20] tidak menemukan adanya mutasi 6174delT pada pasien kanker payudara hereditas. Hal ini menunjukkan bahwa distribusi mutasi 6174delT bervariasi antar populasi dan mutasi 6174delT lebih umum ditemukan pada kelompok etnis tertentu seperti Yahudi Ashkenazi dibandingkan dengan populasi Asia Tenggara.

Mutasi 6174delT pada gen BRCA2 berperan sebagai faktor genetik yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara dalam keluarga, karena mutasi 6174delT diwariskan secara autosomal dominan sehingga menjelaskan adanya pola kanker yang muncul lagi di antara beberapa anggota keluarga, terutama pada garis keturunan yang membawa alel mutan [21].

BRCA2 merupakan gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*) yang berperan penting dalam perbaikan kerusakan DNA melalui jalur rekombinase homolog. Fungsi normal dari gen BRCA2 sangat penting untuk menjaga stabilitas genom dan mencegah mutasi yang dapat menyebabkan keganasan [22]. Analisis mutasi gen BRCA2 merupakan kunci untuk mencegah dan mendeteksi risiko kanker payudara sejak dini. Dalam penelitian ini dengan menggunakan metode Multiplex Mutagenically Separated PCR digunakan untuk menemukan mutasi 6174delT pada gen BRCA2. MS-PCR dirancang untuk mengidentifikasi atau membedakan alel normal (Wildtype) dan alel mutan secara spesifik dalam satu reaksi PCR, sehingga menghasilkan hasil yang efisien dan mudah untuk diinterpretasikan. MS-PCR dianggap sebagai metode yang relatif sederhana, cepat, dan sensitif, sehingga dapat digunakan untuk skrining awal pada individu dengan riwayat keluarga dan berisiko tinggi terhadap kanker yang bersifat hereditas tanpa memerlukan teknologi sequencing lanjutan.

IV. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa analisis mutasi 6174delT gen BRCA2 pada keluarga yang berisiko kanker payudara menggunakan metode Multiplex Mutagenically Separated PCR mendapatkan hasil 3 sampel menunjukkan Heterozigot atau pembawa mutasi dan 7 sampel Homozigot Wildtype atau tidak terdapat mutasi

6174delT. Keberhasilan analisis mutasi 6174delT dengan metode MS-PCR dapat digunakan untuk skrining awal pada individu dengan riwayat keluarga dan berisiko tinggi terhadap kanker yang bersifat hereditas tanpa memerlukan teknologi sequencing lanjutan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyusunan, sehingga penelitian dapat diselesaikan dengan baik, khususnya ditujukan kepada Laboratorium Biologi Molekuler dan Sitohistologi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo yang telah memberikan izin dan dukungan selama penelitian.

REFERENSI

- [1] C. Novitasari, A. Attamimi, and H. Pradjatmo, "Perbandingan Angka Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium yang Mendapat Terapi Regimen Kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin dan Vyclophosphamide-Adriamycin-Cisplatin di RSUP Dr. Sardjito: Studi retrospektif Januari 2014-Desember 2018," *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, vol. 7, no. 2, p. 73, Oct. 2020, doi: 10.22146/jkr.57002.
- [2] N. Abdullah Jon Tangka Juli Rottie Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, "Hubungan Pengetahuan Tentang Kanker Payudara Dengan Cara Periksa Payudara Sendiri Pada Mahasiswa Semester IV Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi," *ejournal keperawatan (e-kp)*, vol. 1, no. 1, pp. 1–7, 2013.
- [3] M. Sri, R. Pane, L. S. Andayani, and D. E. Syahrial, "Description of Knowledge, Attitude, and Act Girls Teenager on Breast Self Examination (BSE) at Budi Murni 1 Chatolic Senior High School Medan in 2014," Universitas Sumatera Utara, Sumatera Utara, 2014.
- [4] S. Ketut and S. L. M. Karuni Kartika, "Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, dan Stadium," *Ganesha Medicina Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 42–48, Mar. 2022.
- [5] A. Azmi, B. Kurniawan, A. Siswandi, and A. Detty, "Hubungan Faktor Keturunan Dengan Kanker Payudara DI RSUD Abdoel Moeloek," *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, vol. 9, no. 2, pp. 702–707, Dec. 2020, doi: 10.35816/jiskh.v10i2.373.
- [6] I. Godet and D. M. Gilkes, "BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer HHS Public Access," *Integr Cancer Sci Ther*, vol. 4, no. 1, pp. 1–17, 2017.
- [7] Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, Tran T, McGuire P, and Swensen J, "Recurrent BRCA2 6174delT Mutations in Ashkenazi Jewish Women Affected by Breast Cancer," *Nature Publishing Group*, pp. 126–128, May 1996, doi: <https://doi.org/10.1038/ng0596-126>.
- [8] Oddoux Carole, Struwing Jeffery P, Clayton C. Mark, Neuhausen Susan, Brody Lawrence. C, and Kaback Michael, "The Carrier Frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish Individuals is Approximately 1%," *Nature Publishing Group*, vol. 14, pp. 188–190, Oct. 1996, doi: 10.1038/ng1096-188.
- [9] S. G. Kuznetsov, P. Liu, and S. K. Sharan, "Mouse embryonic stem cell-based functional assay to evaluate mutations in BRCA2," *Nat Med*, vol. 14, no. 8, pp. 875–881, Aug. 2008, doi: 10.1038/nm.1719.
- [10] J. G. Chang, H. J. Liu, J. M. Huang, T. Y. Yang, and C. P. Chang, "Multiplex mutagenically separated PCR: Diagnosis of β -thalassemia and hemoglobin variants," *Biotechniques*, vol. 22, no. 3, pp. 520–527, 1997, doi: 10.2144/97223rr03.
- [11] Chan Pak Cheung, Wong Betty. Y, Ozcelik Hilmi, and Cole David. E, "Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR," *Clin Chem*, vol. 45, no. 8, pp. 1285–1287, 1999.
- [12] I. W. A. Sumardika and I. W. Sudarsa, "Manajemen Kanker Payudara Dengan Mutasi Gen BRCA," Denpasar, pp. 1–16.
- [13] T. Walsh, S. Casadei, K. H. Coats, E. Swisher, S. M. Stray, and J. Higgins, "Spectrum of Mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in Families at High Risk of Breast Cancer," *JAMA*, vol. 295, no. 12, p. 1379, Mar. 2006, [Online]. Available: www.jama.com
- [14] K. B. Kuchenbaecker, J. L. Hopper, D. R. Barnes, K. A. Phillips, T. M. Mooij, and M. J. Roos-Blom, "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers," *JAMA*, vol. 317, no. 23, pp. 2402–2416, Jun. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- [15] Zakia Dina Sukma, "Hubungan Riwayat Keluarga dengan Kejadian Kanker Payudara Usia Muda Di RSUD Ulin Banjarmasin," Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, 2024.
- [16] M. J. Wolyniak, L. T. Bemis, and A. J. Prunuske, "Improving medical students' knowledge of genetic disease: A review of current and emerging pedagogical practices," 2015, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/AMEP.S73644.

- [17] F. Meric-Bernstam, A. M. Gutierrez-Barrera, J. Litton, L. Mellor-Crummey, K. Ready, and A. M. Gonzalez-Angulo, "Genotype in BRCA-Associated Breast Cancers," *Breast Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 87–91, Jan. 2013, doi: 10.1111/tbj.12056.
- [18] N. Mujaddidah Mochtar, L. R. Aisy, D. N. Irawati, and Y. W. Finansah, "Hubungan Faktor Genetik dan Faktor Usia terhadap Kejadian Kanker Payudara pada Wanita di RSUD Dr. Soedomo Trenggalek Periode 2020-2021," 2021.
- [19] W. X. Wen, J. Allen, K. N. Lai, S. Mariapun, S. N. Hasan, and P. S. Ng, "Inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 in an unselected multiethnic cohort of Asian patients with breast cancer and healthy controls from Malaysia," *J Med Genet*, vol. 55, no. 2, pp. 97–103, Feb. 2018, doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104947.
- [20] Y. Sitompul, S. Syukur, and E. Purwati, "Absence of BRCA1 185delAG, BRCA1 5382InsC and BRCA2 6174delT among Hereditary Breast Cancer Patients in North Sumatera, Indonesia," *American Scientific Research Journal for Engineering*, vol. 38, no. 2, pp. 152–160, 2017, [Online]. Available: <http://asrjetsjournal.org/>
- [21] M.-C. King, J. H. Marks, J. B. Mandell, M. Ben-Yishay, J. P. Dutcher, and S. J. Gross, "Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2," *Science (1979)*, vol. 302, pp. 643–646, Oct. 2003, Accessed: Jun. 17, 2025. [Online]. Available: www.sciencemag.org
- [22] E. M. Rosen and M. J. Pishvaian, "Targeting the BRCA1/2 Tumor Suppressors," *Curr Drug Targets*, vol. 15, pp. 17–31, 2014, doi: 10.2174/1389450114666140106095432.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.