

**DETEKSI POLIMORFISM MALOKLUSI KELAS III
ETNIK JAWA DENGAN TEKNIK *NEXT-GENERATION
SEQUENCING (NGS2)* PASIEN RSGM UNAIR
TAHUN 2017-2020**

KARYA TULIS AKHIR



Oleh:

ROFI NURDIANSYAH
NIM 021918066301

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DETEKSI POLIMORFISM MALOKLUSI KELAS III ETNIK JAWA DENGAN TEKNIK *NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS2)* PASIEN RSGM UNAIR TAHUN 2017-2020

KARYA TULIS AKHIR

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Program Studi Ortodonti
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya

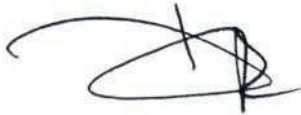
Oleh:

ROFI NURDIANSYAH

NIM. 021918066301

Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. I G.A. Wahyu Ardani, drg.,

M.Kes., Sp.Ort(K)

NIP. 196308061989022001

Pembimbing Serta



Alida, drg., M.Kes., Sp.Ort (K)

NIP. 198011022009122003

Mengetahui,
Koordinator Program Studi



Ervina Restiwulan Winoto, drg., M.Kes., Sp.Ort(K)

NIP. 197407212006042001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PANITIA PENETAPAN

PENGUJI KARYA TULIS AKHIR

Karya Tulis Akhir ini telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 1 Agustus 2022

PANITIA PENGUJI KARYA TULIS AKHIR

Ketua : 1. Dr. Ari Triwardhani, drg., MSc.,SpOrt(K)

Sekretaris : 2. Prof. Dr. I Gusti Aju Wahyu Ardani, drg., M.Kes., Sp.Ort(K)

Anggota : 3. Alida, drg.,Mkes.,SpOrt(K)

4. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg.,Sp.Ort(K)

5. Ervina Restiwulan Winoto, drg., M.Kes.,Sp.Ort(K)

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rofi Nurdiansyah
NIM : 021918066301
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti
Fakultas : Kedokteran Gigi
Universitas : Airlangga
Jenjang : Spesialis (Sp)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penelitian tugas akhir saya yang berjudul:

DETEKSI POLIMORFISM MALOKLUSI KELAS III ETNIK JAWA DENGAN TEKNIK *NEXT- GENERATION SEQUENCING (NGS2)* PASIEN RSGM UNAIR TAHUN 2017-2020 (Penelitian Observasional Analitik)

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Apabila suatu saat saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 1 Agustus 2022
Yang membuat pernyataan



Rofi Nurdiansyah
NIM : 021918066301

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat, karunia, kasih sayang dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan tugas karya tulis akhir yang berjudul “DETEKSI POLIMORFISM MALOKLUSI KELAS III ETNIK JAWA DENGAN TEKNIK NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS2) PASIEN RSGM UNAIR 2017-2020”. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. DR. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan ini.
2. DR. Ari Triwahyuni, drg., Sp.Ort.(K), M.Kes. selaku kepala Departemen Orthodonsia FKG Universitas Airlangga yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, pengarahan, bimbingan serta motivasi selama penulis menempuh masa studi di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Universitas Airlangga.
3. Ervina R. Winoto, drg., Sp.Ort(K), M.kes, selaku kepala Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Universitas Airlangga yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, pengarahan, bimbingan serta motivasi selama penulis menempuh masa studi di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. I G.A. Wahyu Ardani, drg., M.Kes., Sp. Ort (K), selaku guru besar bidang Ortodonti dan pembimbing utama dalam penulisan karya tulis ini yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, pengarahan, bimbingan serta motivasi selama penulis menempuh masa studi di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Universitas Airlangga.
5. Alida, drg., M.Kes., Sp.Ort (K) selaku pembimbing serta dalam penulisan karya tulis akhir ini yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, semangat, masukan dan bimbingan yang sangat berharga hingga terselesaikannya karya tulis akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Ortodonti Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang banyak memberikan ilmu pengetahuan yang

bermanfaat, pengalaman klinik dan pengajaran yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Seluruh pihak yang terkait di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Brawijaya Malang dan Research Center Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga atas bantuan dan kerjasamanya dalam proses pelaksanaan penelitian hingga karya tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Istri dan anak-anak penulis atas kasih sayang, dukungan, dan doa selama penulis melaksanakan pendidikan dokter gigi spesialis.
9. Kedua orangtua penulis atas kasih sayang, dukungan, dan doa selama penulis melaksanakan pendidikan dokter gigi spesialis.
10. Seluruh keluarga besar penulis, atas kasih sayang, dukungan, dan doa selama penulis melaksanakan pendidikan dokter gigi spesialis.
11. Teman-teman sejawat PPDGS Ortodonti, terutama angkatan 2019, atas dukungan, masukan, dan kerjasama yang baik selama penulis menempuh pendidikan.
12. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan dan sampai selesainya penulisan karya tulis akhir ini.

Surabaya, 18 Juli 2022

Penulis

ABSTARCT

***Polymorphism Detection in Javanese Ethnic Skeletal Class III Malocclusion
by Whole Genome Method: Pilot Study Project***

I Gusti Aju Wahyu Ardani, Rofi Nurdiansyah, Alida

Introduction Class III Malocclusion is still one of the most complex case that usually faced by the Orthodontists. Mostly, references said that the genetic factor is the main cause. That is why the manifestation of the growth pattern suddenly appear when the patients were in the last growing age. The skeletal class III Malocclusion pattern can make the orthodontic treatment more complicated and usually it has to be treated by orthognathic surgery. However, if it can be solved early, the treatment and the case could be more simple and stable. **Aim** The aim of this study is to detect the other Polymorphisms by whole genome method in Javanese ethnic skeletal class III Malocclusion. **Materials and Methods** The samples were selected by the Purposive sampling technic used the secondary lateral cephalograms at the Dental Hospital, Airlangga University in 2017 - 2020. After that the selected samples were taken their blood from cubital vein, then isolation DNA was held in Institute of Tropical Disease, Airlangga University. Moreover, the DNA were delivered to Novogene in order to be done the whole Genome process. **Result** ACTN3 played the important role in this research, because this gene had four exonic missence mutation, in which three SNP are benign and the rest is Damage. The other exonic missence gene are MYO1H which is benign, and COL 11A1 has Damage characteristic. On the other hand MSX1 and EPB41 experienced one synonymous mutation. **Conclusion** ACTN3 rs540874, ACTN3 rs618838, ACTN3 rs1671064, ACTN3 rs2229456, MYO1H rs1161277, MSX1 rs547137864, EPB41 rs968598001 dan COL11A1 rs199595073 are found in class III sample, and it can be the candidate of Javanese ethnic class III Malocclusion. ACTN3 has several exonic missence mutation so that it can be predicted having significant role in Javanese ethnic class III Malocclusion. Moreover ACTN3, COL11A1 dan MYO1H may change the amino acid pattern in central central Dogma process so it may have the relation to the phenotype of Javanese ethnic class III Malocclusion.

Keywords Javanese ethnic, Malocclusion class III, whole genome, genetic

ABSTRAK

**DETEKSI POLIMORFISM MALOKLUSI KELAS III ETNIK JAWA
DENGAN TEKNIK NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS2)**

Pendahuluan Maloklusi kelas III adalah salah satu kasus yang kompleks yang biasanya dihadapi oleh para Orthodontis. Sebagian besar referensi – referensi menyebutkan bahwa faktor genetik adalah faktor penyebab utamanya. Hal itu lah yang meyebabkan mengapa pola pertumbuhan tulang rahang seperti ini tiba – tiba bermanifestasi pada masa akhir pertumbuhan berhenti. Pola pertumbuhan tulang rahang Maloklusi skeletal kelas III dapat menyebabkan perawatan ortodonti yang lebih kompleks dan biasanya jika sudah melewati usia – usia pertumbuhan perawatannya harus dengan melibatkan perawatan Ortognatik bedah. Namun pola pertumbuhan maloklusi kelas III dapat dirawat secara dini agar tidak terlalu parah dan tingkat kesulitan perawatannya tidak terlalu kompleks, serta jika setelah dilakukan perawatan dapat memperoleh hasil yang stabil. **Tujuan** Tujuan dari penelitian ini adalah mendeteksi Polimorfism lain pada pasien maloklusi kelas III etnik jawa dengan metode whole genome. **Metode dan material** Sampel diseleksi dengan Teknik *purposive sampling* menggunakan data dekunder sefalometric di rumah sakit gigi dan mulut Universitas Airlangga pada tahun 2017 – 2020. Setelah itu sampel diambil darahnya dari vena cubitus, setelah itu dilakukan isolasi DNA yang dilakukan di Institut Penyakit Tropis universitas Airlangga. Setelah itu hasilnya dikirimkan ke Novogene untuk dilakukan proses sequencing whole genome. **Result** ACTN3 mempunyai peran yang penting pada hasil penelitian ini, karena gen ini mempunyai empat mutasi exonic missense yang mana tiga SNP bersifat jinak dan sisanya merusak atau berbahaya. Gen yang mengalami mutase exonic missense yang lain adalah MYO1H yang bersifat jinak dan COL 11A1 yang bersifat berbahaya. Sedangkan gen MSX1 dan EPB41 mengalami satu mutasi synonymous. **Kesimpulan** ACTN3 rs540874, ACTN3 rs618838, ACTN3 rs1671064, ACTN3 rs2229456, MYO1H rs1161277, MSX1 rs547137864, EPB41 rs968598001 dan COL11A1 rs199595073 ditemukan di sampel maloklusi kelas III dan mutasi ini dapat dijadikan kandidat gen marker pada pada maloklusi kelas III etnik jawa. ACTN3 mempunyai beberapa mutasi exonic missense oleh karena itu gen ACTN3 diprediksi mempunyai pengaruh yang signifikan pada maloklusi kelas III etnik Jawa. Mutasi pada ACTN3, COL11A1 dan MYO1H diprediksi merubah pola asam amino pada proses central dogma sehingga hal ini diprediksi berhubungan dengan pola fenotip maloklusi kelas III etnik jawa.

SUMMARY

Class III Malocclusion is still one of the most complex case that usually faced by the Orthodontists. Mostly, references said that the genetic factor is the main cause. That is why the manifestation of the growth pattern suddenly appear when the patients were in the last growing age. The skeletal class III Malocclusion pattern can make the orthodontic treatment more complicated and usually it has to be treated by orthognathic surgery.

However, if it can be solved early, the treatment and the case could be more simple and stable. The aim of this study is to detect the other Polymorphisms by whole genome method in Javanese ethnic skeletal class III Malocclusion.

The samples were selected by the Purposive sampling technic used the secondary lateral cephalograms at the Dental Hospital, Airlangga University in 2017 - 2020. After that the selected samples were taken their blood from cubital vein, then isolation DNA was held in Institute of Tropical Disease, Airlangga University. Moreover, the DNA were delivered to Novogene in order to be done the whole Genome process. ACTN3 played the important role in this research, because this gene had four exonic missence mutation, in which three SNP are benign and the rest is Damage. The other exonic missence gene are MYO1H which is benign, and COL 11A1 has Damage characteristic.

On the other hand MSX1 and EPB41 experienced one synonymous mutation. ACTN3 rs540874, ACTN3 rs618838, ACTN3 rs1671064, ACTN3 rs2229456, MYO1H rs1161277, MSX1 rs547137864, EPB41 rs968598001 dan COL11A1 rs199595073 are found in class III sample, and it can be the candidate of Javanese ethnic class III Malocclusion. ACTN3 has several exonic missence mutation so that it can be predicted having significant role in Javanese ethnic class III Malocclusion. Moreover

*ACTN3, COL11A1 dan MYO1H may change the amino acid pattern in central central
Dogma process so it may have the relation to the phenotype of Javanese ethnic class
III Malocclusion.*

RINGKASAN

Maloklusi kelas III adalah salah satu kasus yang kompleks yang biasanya dihadapi oleh para Orthodontis. Sebagian besar referensi – referensi menyebutkan bahwa faktor genetik adalah faktor penyebab utamanya. Hal itu lah yang menyebabkan mengapa pola pertumbuhan tulang rahang seperti ini tiba – tiba bermanifestasi pada masa akhir pertumbuhan berhenti. Pola pertumbuhan tulang rahang Maloklusi skeletal kelas III dapat menyebabkan perawatan ortodonti yang lebih kompleks dan biasanya jika sudah melewati usia – usia pertumbuhan perawatannya harus dengan melibatkan perawatan Ortognatik bedah. Namun pola pertumbuhan maloklusi kelas III dapat dirawat secara dini agar tidak terlalu parah dan tingkat kesulitan perawatannya tidak terlalu kompleks, serta jika setelah dilakukan perawatan dapat memperoleh hasil yang stabil.

Tujuan dari penelitian ini adalah mendeteksi Polimorfism lain pada pasien maloklusi kelas III etnik jawa dengan metode whole genome.

Sampel diseleksi dengan Teknik *purposive sampling* menggunakan data dekunder sefalometric di rumah sakit gigi dan mulut Universitas Airlangga pada tahun 2017 – 2020. Setelah itu sampel diambil darahnya dari vena cubitus, setelah itu dilakukan isolasi DNA yang dilakukan di Institut Penyakit Tropis universitas Airlangga. Setelah itu hasilnya dikirimkan ke Novogene untuk dilakukan proses sequencing whole genome.

ACTN3 mempunyai peran yang penting pada hasil penelitian ini, karena gen ini mempunyai empat mutasi exonic missense yang mana tiga SNP bersifat jinak dan sisanya merusak atau berbahaya. Gen yang mengalami mutase exonic missense yang lain adalah MYO1H yang bersifat jinak dan COL 11A1 yang bersifat berbahaya. Sedangkan gen MSX1 dan EPB41 mengalami satu mutasi synonymous.

ACTN3 rs540874, ACTN3 rs618838, ACTN3 rs1671064, ACTN3 rs2229456, MYO1H rs1161277, MSX1 rs547137864, EPB41 rs968598001 dan COL11A1 rs199595073 ditemukan di sampel maloklusi kelas III dan mutasi ini dapat dijadikan kandidat gen marker pada maloklusi kelas III etnik Jawa. ACTN3 mempunyai beberapa mutasi exonic missense oleh karena itu gen ACTN3 diprediksi mempunyai pengaruh yang signifikan pada maloklusi kelas III etnik Jawa. Mutasi pada ACTN3, COL11A1 dan MYO1H diprediksi merubah pola asam amino pada proses central dogma sehingga hal ini diprediksi berhubungan dengan pola fenotip maloklusi kelas III etnik Jawa.

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Penetapan Panitia Karya Tulis	iii
Surat Pernyataan Orisinalitas	iv
Ucapan Terimakasih	v
<i>Abstract</i>	vii
Abstrak	viii
<i>Summary</i>	ix
Ringkasan	xi
Daftar Isi	xiii
Daftar Tabel	xvi
Daftar Gambar	xvii
Daftar Singkatan	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Maloklusi	5
2.2 Karakteristik Maloklusi Kelas III	9
2.3 Etiologi Maloklusi	11
2.4 Dasar Biologi Molekuler	12
2.5 Kromosom, Gen, DNA	13
2.5.1 Kromosom	13
2.5.2 Struktur DNA	14

2.5.3	Sintesis Protein	14
2.5.4	Regulasi Gen	16
2.6	Peran Genetik pada Bidang Ortodonti	17
2.7	<i>Single Nucleotide Polymorphism (SNP)</i>	20
2.8	<i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	22
2.9	<i>Sanger Sequencing</i>	25
2.10	<i>Next Generation Sequencing (NGS)</i>	27
2.10.1	<i>Illumina Sequencing</i>	27
2.11	Indikator Sefalometri Pada Maloklusi Skeletal	29
2.11.1	Indikator Sefalometri Pada Bidang Vertikal	31
2.11.2	Indikator Sefalometri Pada Bidang Anterioposterior	32
2.11.3	Proporsi Panjang Maksila dan Mandibula	33
2.12	Gen ACTN2, ACTN3 dan Maloklusi	34
2.13	Mutasi <i>Exonic Missense</i>	37
2.14	Peran Gen ACTN3	38
2.15	Faktor Heriditer dan Faktor Genetik pada Bidang Ortodonti	39
2.16	Gen COL11A1	42
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		45
3.1	Kerangka Konsep	45
3.2	Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian	45
3.3	Hipotesis	46
BAB 4 METODE PENELITIAN		47
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	47
4.2	Identifikasi Variable	47
4.2.1	Variabel Bebas	47
4.2.2	Variabel Terikat	47
4.3	Kriteria Sampel	47
4.3.1	Sampel Maloklusi Kelas III	47
4.3.2	Sampel Maloklusi Kelas I	48
4.4	Definisi Operasional	48
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	50

4.6	Alat dan Bahan	50
4.7	Cara Kerja	51
4.7.1	Seleksi Sampel dan <i>Informed Consent</i>	51
4.7.2	Pengambilan Sampel Darah Perifer	51
4.7.3	Separasi Sel Darah Putih dari <i>Whole Blood</i>	51
4.7.4	Isolasi DNA menggunakan QIAamp DNA Blood Mini Kit	52
4.7.5	Sequencing dan analisis SNP	52
4.8	Alur Penelitian	54
4.9	Pengolahan dan Analisis Data	55
BAB 5	Hasil Penelitian	56
5.1	Karakteristik Sampel Maloklusi Skeletal Kelas I dan III	56
5.2	Hasil Single Nucleotide Polimorfism yang Terdeteksi Pada Pasien Maloklusi Skeletal Kelas I dan III Etnik Jawa dengan Teknik <i>NGS2</i> di RSGMP UNAIR Tahun 2019-2022	59
5.3	Tabel SNP yang Terdeteksi Maloklusi Kelas III	59
5.4	Gambar Prediksi Protein Modelling	60
5.5	Kualitas Hasil NGS pada Sample DNA	62
BAB 6	Pembahasan	65
BAB 7	Kesimpulan dan Saran	72
7.1	Kesimpulan	72
7.2	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA		73
LAMPIRAN		76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Titik- titik sefalometri (Melisa, 2020)	21
Tabel 2.2 Nilai Normal Panjang Maksila dan Mandibula	26
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel	30
Tabel 5.1 Hasil Pengukuran Sefalometri Sampel Kelas III Kontrol 2 dan Kontrol 1	54
Tabel 5.2 SNP yang Terdeteksi Maloklusi Kelas III	59
Tabel 5.3 Kualitas Sample Sequencing DNA	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Relasi Molar Pertama Permanen yang Normal (Singh, 2015).....	5
Gambar 2.2 Angulasi Gigi Normal (Singh, 2015)	5
Gambar 2.3 Inklinasi Gigi yang Normal (Singh, 2015)	6
Gambar 2.4 Susunan Gigi yang Ideal Tidak Terdapat Gigi yang Rotasi (Singh, 2015).....	6
Gambar 2.5 Susunan Gigi yang Normal Terdapat Kontak (Singh, 2015)	6
Gambar 2.6 <i>Curve of Spee</i> yang Normal (Singh, 2015)	7
Gambar 2.7 Klasifikasi Maloklusi Pada Bidang Sagittal (Profit, 2007)	8
Gambar 2.8 Klasifikasi Maloklusi Pada Tiga Bidang (Profit, 2007)	8
Gambar 2.9 Relasi Molar Pada Maloklusi Kelas III (Singh,2015)	9
Gambar 2.10 Relasi Kaninus Pada Maloklusi Kelas III (Singh,2015)	10
Gambar 2.11 Posterior <i>Cross Bite</i> Pada Maloklusi Kelas III (Sing,2015)	10
Gambar 2.12 Persentase Jumlah Etiologic Maloklusi yang Tidak Diketahui (Profitt, 2007)	11
Gambar 2.13 Struktur Kromosom, Gen dan DNA	13
Gambar 2.14 Struktur DNA (Cano, 2020)	14
Gambar 2.15 <i>Pre mRNA</i> dan <i>Spliced mRNA</i> (Cano, 2020)	15
Gambar 2.16 Gambaran Kromosom Manusia (Graber, 2017)	18
Gambar 2.17 Gene Sebagai Pusat Informasi Produksi Protein (Graber,2017)	19
Gambar 2.18 Locus Pada Rangkaian Gen (Graber,2017)	19

Gambar 2.19 Contoh SNP (Graber,2017)	20
Gambar 2.20 Tahap-Tahap Metode PCR (Garibyan, 2020)	24
Gambar 2.21 Metode <i>Sanger Sequencing</i> (Young, 2019)	26
Gambar 2.22 Titik-Titik Sefalometri (Ardani, 2020)	30
Gambar 2.23 Sudut-Sudut Sefalometri Pada Bidang Vertikal (Ardani,2020)	31
Gambar 2.24 Sudut-Sudut Sefalometri Pada Bidang Anterioposterior (Ardani, 2020)	32
Gambar 2.25 Indikator Proporsi Panjang Maksila dan Mandibula (Jacobson,2006)	33
Gambar 2.26 Mutasi <i>Nonsense</i> (Subono, 2021)	36
Gambar 2.27 Contoh Missense (Petrosino, 2021)	37
Gambar 2.28 Gambaran Protein ••actinin-3 Pada Serat Otot Skeletal (Smith, 2014)	38
Gambar 2.29 Kolagen Tipe XI Spesifik Terdapat Pada Jaringan Artikular Cartilage (Mckee,2019)	43
Gambar 2.30 Fungsi Protein Kolagen Tipe XI (Luo, 2017)	44
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	45
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	47
Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian	54
Gambar 5.1 Sefalogram Sampel Kelas III	57
Gambar 5.2 Sefalometri Diukur Menggunakan Aplikasi Web Chep	57
Gambar 5.3 Foto Klinis Sampel Kelas III	58
Gambar 5.4 Prediksi Protein Modelling Gen ACTN3	60
Gambar 5.5 Prediksi Lokasi Protein dan Asam Amino yang Mutasi	

Pada Gen ACTN3	61
Gambar 5.6 Tingkat Kebersihan Sampel DNA Kelas III	62
Gambar 5.7 Tingkat Kebersihan Sampel DNA Kelas I	62
Gambar 5.8 Diagram Kromosom yang Dilakukan <i>Sequencing</i> dan Kedalaman Membaca	63

DAFTAR SINGKATAN

NGS	: <i>Next Generation Sequencing</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polimorfism</i>
SNV	: <i>Single Nucleotide Variant</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Trancription Polymerase Chain Reaction</i>
Basa A	: Adenin
Basa G	: Guanin
Basa T	: Timin
Basa C	: Sitosin
mRNA	: <i>Messangger Ribonucleic Acid</i>
snRNA	: <i>Smallnuclear RNA</i>
HGP	: <i>Human Genome Project</i>
VNTR	: <i>Variable Number Tandem Repeats</i>
dNTP	: <i>Deoxynucleotide Triphospates</i>
ddNTP	: <i>Dideoxynucleotide Triphosphates</i>
ACTN2	: Alpha Actinin 2
ACTN3	: Alpha Actinin 3
COL 11A1	: Collagen Type XI Alpha 1
COL XXVII	: Collagen Type XXVII
ECM	: <i>Extra Celluler Matrix</i>

PCM	: <i>Pericellular Matrix</i>
MSX1	: Homeobox 1
EDN1	: Endothelin 1
MYO1H	: Myosin 1H
BMP2	: Bone Morphogenetic Protein 2
EPB41	: Erythrocyte Membran Protein Band 4.1