

## Penguraian Mekanisme Kerja Jamu dengan Menggunakan Analisis Graf Tripartit pada Jejaring Senyawa-Protein-Penyakit

### Penulis

Muchlishah Rosyadah<sup>1,\*</sup>, Farit Mochamad Afendi<sup>2</sup>, Wisnu Ananta Kusuma<sup>3</sup>

### Afiliasi

<sup>1</sup>Program Studi Statistika Terapan, Departemen Statistika Institut Pertanian Bogor, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Statistika, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Komputer, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

### Kata Kunci

- ☉ Senyawa aktif
- ☉ Penyakit
- ☉ Graf tripartit
- ☉ Jamu

Diterima 8 Agustus 2016  
Direvisi 9 Desember 2016  
Disetujui 7 Februari 2017

\*Penulis korespondensi  
Muchlishah Rosyadah  
Email :  
lisha.rosyadah@gmail.com

### ABSTRAK

Jamu adalah obat tradisional di Indonesia. Berbeda dengan konsep *one drug-one target* pada obat kimia, jamu memiliki konsep *multi components-network target*. Hal ini disebabkan oleh keterlibatan senyawa aktif di jamu yang menargetkan beberapa protein dalam tubuh manusia. Jaringan yang menghubungkan senyawa aktif dan protein target, serta penyakit yang berhubungan dengan protein target, memberikan dasar yang kuat guna menjelaskan mekanisme kerja jamu secara komputasi. Data yang digunakan berasal dari jamu yang terdiri dari 4 tanaman, yaitu: pare (*Momordica charantia*), sembung (*Blumea balsamifera*), bratawali (*Tinospora crispa*), dan jahe (*Zingiber officinale*). Setiap tanaman memiliki senyawa aktif dan protein target dari tiap-tiap senyawa. Terdapat 47 senyawa aktif yang diperoleh dari jahe, 4 senyawa aktif dari sembung, 4 senyawa aktif dari pare, dan 3 senyawa aktif dari bratawali. Total ada 58 senyawa aktif yang diperoleh dari empat tanaman. Database PubChem mengidentifikasi bahwa terdapat 3.059 koneksi antara senyawa aktif dan protein targetnya, dari 3059 koneksi tereduksi menjadi 396 protein yang unik. Selanjutnya, dengan menggunakan database *disgenet*, *PharmGKB*, dan *Theurapeutic Target Database* didapatkan 118 sasaran penyakit yang memiliki koneksi terhadap 396 protein yang unik. Jejaring senyawa, protein target, dan penyakit yang telah dianalisis menggunakan analisis graf tripartit menunjukkan bahwa 396 protein unik dari jamu terkait dengan beberapa penyakit, sebagian besar berkaitan dengan penyakit metabolik, penyakit kardiovaskular (jantung), penyakit mata, neoplasma, stomatognatik, penyakit sistem saraf, dan penyakit Saluran pernapasan.

### PENDAHULUAN

Pada permulaan abad ke-20, obat-obat kimia sintetis mulai tampak kemajuannya, dengan ditemukannya obat-obat termasyhur, yaitu *Salvarsan* dan *Aspirin* sebagai pelopor, yang kemudian disusul oleh sejumlah obat lain. Penemuan obat kimia sintetis ini pada umumnya mengikuti paradigma *one drug-one-target* yaitu bahwa obat bekerja pada reseptor tertentu untuk satu penyakit. Pendekatan jenis ini memiliki kelemahan, terutama dalam mengobati penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor. Kelemahan



dari pendekatan *one drug-one target* ini dapat diatasi dengan konsep keterlibatan beberapa senyawa aktif untuk menargetkan beberapa protein penyebab penyakit (*multicomponent-network target*) (Li & Zhang 2013). Jamu merupakan salah satu obat multi komponen yang bekerja secara multi target dan memberikan pengobatan yang bersifat menyeluruh. Selain itu jejaring farmakologi yang fokus terhadap interaksi kompleks beberapa senyawa aktif dengan beberapa reseptor (multitarget) dalam sistem biologis diharapkan menjadi pendekatan yang dapat mengatasi kelemahan paradigma penemuan obat kimia sintesis. Pendekatan jenis ini telah digunakan dalam penemuan obat maupun pembuktian formula obat herbal tradisional asal Cina.

Nurishmaya (2014) melakukan penelitian ramuan jamu untuk penyakit diabetes type II yang sedang dikembangkan pada Pusat Studi Biofarmaka di Bogor. Jamu yang digunakan terdiri atas empat tanaman yaitu jahe (*Zingiber officinale*), pare (*Momordica charantia*), bratawali (*Tinospora crispa*), dan sembung (*Blumeabalsamifera*). Jamu tersebut diprediksi dapat mengobati diabetes type II, setelah diujicobakan pada ikan zebra. Menurut penelitian Syahrir (2015) dari empat tanaman yang diprediksi dapat mengobati diabetes type II ditemukan sebanyak 397 protein yang berasal dari 58 bahan aktif yang memiliki target protein. Selanjutnya, dengan menggunakan jejaring farmakologi dan metode penggerombolan dianalisis lebih lanjut mengenai target penyakit lainnya dari ramuan jamu. Target penyakit dari protein dapat diperoleh dari beberapa database yang mengkaji hubungan antara gen dengan penyakit, seperti PharmGKB, *Therapeutic Target Database*, dan Disgenet.

Sebagian besar metode penggerombolan yang ada akan mengidentifikasi dan mengelompokkan data hanya tepat ke dalam satu klaster. Pada kasus sistem biologi metode penggerombolan tersebut menjadi tidak realistis, hal ini dikarenakan sistem biologi seperti

gen atau protein memiliki keterlibatan dengan beberapa proses. Sistem biologi tersebut bersifat kompleks dan divergen sehingga melibatkan objek dengan berbagai tipe dan akan memungkinkan bahwa data tersebut akan terlibat di dalam beberapa kluster yang berbeda. Salah satu metode penggerombolan yang sesuai dengan permasalahan data pada sistem biologi yaitu metode *fuzzy clustering* dengan model NMF (*Non-Negative Matrix Factorization*) (Hartsperger *et al.* 2010). Kelebihan dari metode tersebut yaitu dapat mendemonstrasikan struktur graf yang kompleks ke kluster biologi yang lebih bermakna. Hal ini akan memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang pengelompokan data sistem biologi tersebut seperti koneksi kompleks pada protein-gen-penyakit.

Berdasarkan data hasil penelitian terdahulu dan metode penggerombolan yang dikembangkan oleh Hartsperger *et al* (2010), maka pada penelitian ini akan ditelusuri mekanisme kerja jamu yang berasal dari tanaman pare (*Momordica charantia*), sembung (*Blumeabalsamifera*), bratawali (*Tinospora crispa*), and jahe (*Zingiber officinale*) dengan menggunakan analisis *Tri-Partite GraphClustering*.

## METODE

### Data

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan daftar senyawa dan protein yang berasal dari jamu T2D hasil penelitian Syahrir (2015) dan Qomariasih (2015).jamu T2D terdiri atas 4 tanaman yaitu pare (*Momordica charantia*), sembung (*Blumeabalsamifera*), bratawali (*Tinospora crispa*), dan j(*Zingiber officinale*). Daftar rincian senyawa aktif serta banyaknya koneksi terhadap target proteinnya seperti tertera pada Tabel 1.

### Metode Analisis

Metode analisis pada penelitian ini terdiri atas 4 tahapan.Tahap pertama yang dilakukan yaitu mencari target penyakit dari daftar 397 protein unik yang

**Tabel 1.** Jumlah Senyawa Aktif dan Koneksi Terhadap Target Protein

Tanaman	Senyawa	Sumber	Koneksi terhadap protein	Sumber
Jahe	47	KNApSack	2394	Pubchem
Pare	4	KNApSack	47	Pubchem
Sembung	4	KNApSack	548	Pubchem
Brotowali	3	KNApSack	70	Pubchem
<b>Total</b>	<b>58</b>		<b>3059</b>	



diketahui pada beberapa database. Identifikasi target penyakit pada database PharmGKB (<http://pharmgkb.org>) dan Disgenet (<http://disgenet.org>) dilakukan dengan memasukkan simbol dari tiap-tiap protein. Sedangkan target penyakit pada *Therapeutic Target Database* (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>) diidentifikasi dengan memasukkan TTD ID yang merupakan hasil konversi dari uniprot ID tiap-tiap protein.

Tahap selanjutnya yaitu menyesuaikan dan mengelompokkan penamaan target penyakit yang diperoleh dari ketiga database tersebut berdasarkan MESH (*Medical Subject Headings*), kemudian penamaan dan pengelompokkan jejaring penyakit menggunakan MESH pada level II. berdasarkan data target penyakit yang diperoleh, maka dapat disusun graf tripartit dari data senyawa-protein dan target penyakit. Ilustrasi graf tripartit antara senyawa, protein dan penyakit dapat dilihat pada Gambar 1.

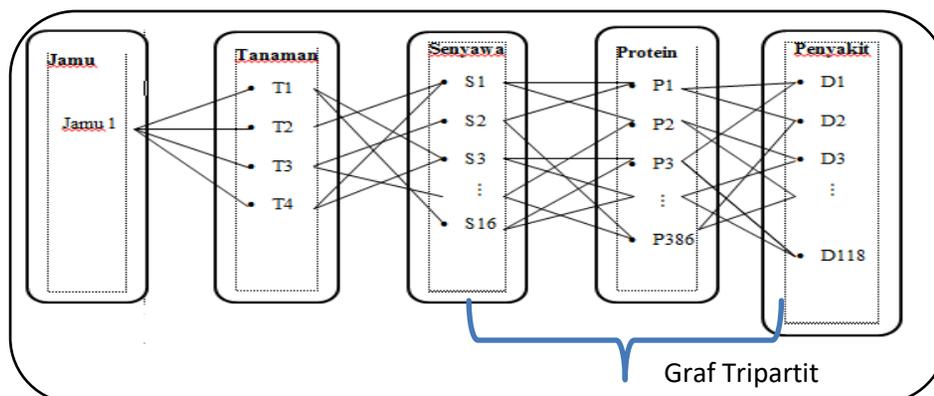
Analisis mekanisme kerja jamu kemudian dilanjutkan dengan menggunakan *Tri-Partite Graph Clustering*. Langkah yang dilakukan pada analisis dengan menggunakan *Tri-Partite Graph Clustering* yaitu: membentuk matriks kedekatan  $A^{(ij)}$ , jika antar verteks memiliki koneksi maka elemen matriks = 1 dan 0 jika tidak ada koneksi, menentukan jumlah gerombol, melakukan iterasi terhadap matriks  $B^{(ij)}$  dan  $C^{(ij)}$  sehingga didapatkan hasil aproksimasi yang terbaik pada  $A^{(ij)} = C^{(i)}B^{(ij)}(C^{(j)})^T$ . Penggerombolan yang terbentuk berdasarkan hasil matriks  $B^{(ij)}$  dan  $C^{(ij)}$  akan digunakan untuk menguraikan mekanisme kerja jamu sesuai dengan senyawa – protein - penyakit yang terkait.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Jejaring Farmakologi

Farmakologi dikenal sebagai ilmu yang mempelajari pengaruh obat pada sel hidup dan reaksi sel hidup terhadap obat tersebut. Seiring dengan perkembangan dalam bidang biologi kimia dan ilmu jaringan, terbentuklah pendekatan baru khusus untuk penemuan obat yang dikenal dengan jejaring farmakologi. Pendekatan ini melibatkan penerapan analisis jaringan untuk menentukan target protein yang paling penting dalam penyembuhan suatu penyakit, dan mengidentifikasi molekul atau senyawa yang mampu menargetkan protein-protein tersebut. Berbeda dari obat konvensional yang hanya melibatkan satu senyawa kimia tunggal dengan satu target (*one drug-one target*), jejaring farmakologi ini melibatkan banyak komponen senyawa kimia yang bekerja pada satu atau beberapa target (*multicomponent-network target*) (Li dan Zhang 2013).

Prediksi target penyakit diawali dengan tahapan pengumpulan data awal yaitu daftar senyawa aktif dan target protein pada ramuan jamu. Pengumpulan data dilakukan dengan menghimpun informasi tentang daftar senyawa yang dikandung pada ramuan jamu pada database *KNAPsACK family*. Penyaringan senyawa menghasilkan 58 senyawa aktif dari 595 senyawa yang dikumpulkan dari database. Senyawa aktif tersebut diidentifikasi sebagai senyawa yang mempunyai aktifitas farmakologis. Senyawa aktif yang memiliki aktifitas farmakologis tersebut terdiri atas 47 senyawa aktif dari tanaman jahe, 4 senyawa aktif dari tanaman pare, 4 senyawa aktif dari tanaman sembung, dan 3 senyawa aktif dari tanaman bratawali. Masing-masing



**Gambar 1.** Graf tripartit senyawa-protein-penyakit



senyawa aktif kemudian ditelusuri koneksinya terhadap protein target yang telah terdokumentasi pada database PubChem. Hasil penelusuran menghasilkan 3059 koneksi antara senyawa aktif dengan target proteinnya.

Koneksi terhadap protein yang berjumlah 3059 menghasilkan 396 target protein unik, hal ini disebabkan oleh adanya protein yang *overlapping* antara protein target yang berasal dari senyawa aktif pada tanaman yang berbeda. Selanjutnya, pengumpulan data target penyakit dilakukan dengan menelusuri beberapa database yang menghimpun informasi tentang koneksi antara protein dengan target penyakit. Database yang digunakan yaitu Disgenet, *Theurapeutic Target Database* (TTD), dan PharmGKB. Hasil target penyakit dari ketiga database secara ringkas disajikan pada Tabel 2.

Target penyakit yang diperoleh dari ketiga database tersebut kemudian disesuaikan dengan penamaan dan pengelompokan yang digunakan pada *Medical Subject Heading* (MESH). Berdasarkan hasil MESH, sebanyak 386 protein dari 396 target protein unik yang memiliki koneksi terhadap penyakit. Protein unik, target penyakit, dan koneksi protein dengan penyakit dapat dideskripsikan dalam bentuk jejaring. Jejaring ini mampu merepresentasikan informasi “hubungan” antar protein dan penyakit. Jejaring terdiri atas dua komponen utama, yaitu *node* dan *edge*. *Node* merupakan individu yang terlibat di dalam sebuah jejaring yang dilambangkan dengan bentuk lingkaran. *Edge* merupakan hubungan atau interaksi antar masing-masing individu yang dilambangkan dengan garis yang menghubungkan antar dua individu yang saling berhubungan.

Keterkaitan antara protein dengan penyakit digambarkan dengan jejaring yang terdiri atas 386 *node* sebagai protein yang terkumpul dalam lingkaran yang besar dan 118 *node* sebagai target penyakit, sedangkan koneksi antara protein dengan penyakit dapat

direpresentasikan sebagai *edge* pada jejaring. Jumlah koneksi antar protein dengan penyakit yang diperoleh dari dokumentasi database disgenet, TTD, dan PharmGKB sebanyak 886 koneksi (Gambar 2).

Target penyakit dominan dapat dilihat dari banyaknya *edge* yang menghubungkan antara *node* protein dan *node* penyakit. Beberapa penyakit yang dominan tersebut yaitu *neoplasm* dan *metabolic disease*. Penyakit diabetes mellitus tipe 2 masuk ke dalam kelompok *metabolic disease*. Berdasarkan jejaring senyawa aktif, protein dan target penyakit yang sudah diketahui akan ditelusuri lebih lanjut mengenai mekanisme kerja jamu.

Penguraian mekanisme kerja jamu dilakukan dengan analisis *graph clustering* dengan menggunakan algoritma *fuzzy clustering of tripartite graph*. *Graph clustering* yaitu proses pengelompokan *node* pada sebuah *graph*, sehingga *node* tersebut memiliki nilai kemiripan yang tinggi terhadap *node* lainnya yang berada dalam *cluster* yang sama, sedangkan antar *cluster* akan memiliki nilai kemiripan yang rendah. *Graph clustering* biasa digunakan untuk bidang biologi khususnya dalam mempelajari gen, protein dan unsur terkait dengan proses biologi. Keterhubungan antar partisi senyawa aktif, protein dan target penyakit terlebih dahulu dinyatakan dalam bentuk matriks kedekatan. Matriks kedekatan berisi angka 1 jika antara senyawa aktif dengan protein atau protein dengan target penyakit memiliki koneksi, dan angka 0 jika keduanya tidak memiliki koneksi.

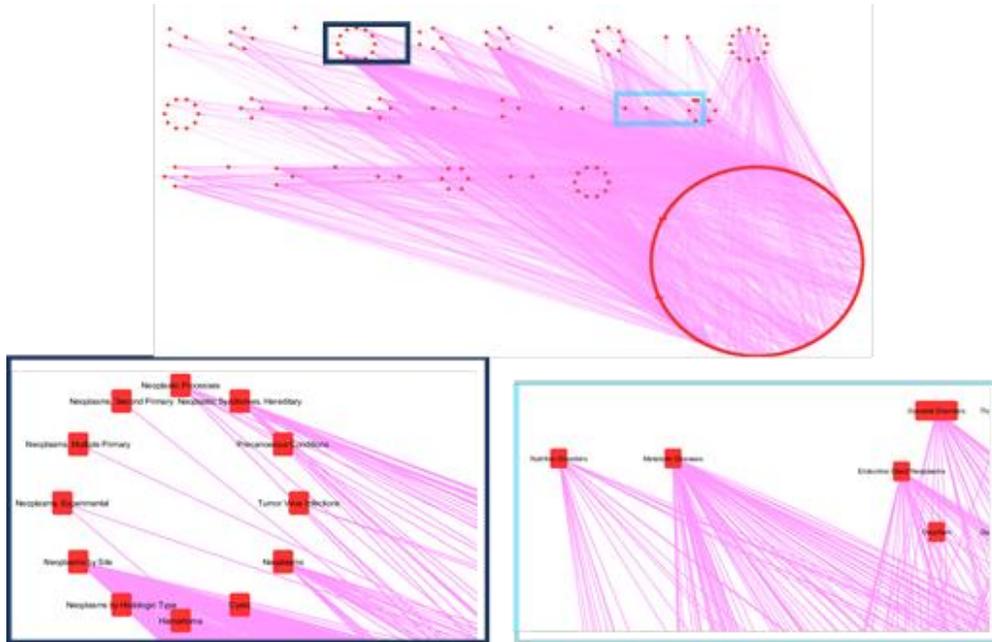
### Graph Clustering

*Graph clustering* adalah pengelompokan verteks dalam sebuah *graph*, sehingga verteks tersebut berada dalam satu *cluster* yang memiliki kesamaan sifat (Mishra *et al.* 2011). *Graph clustering* biasa digunakan untuk bidang biologi khususnya dalam mempelajari gen, VLSI *chip design*, *social network*, dan lainnya (Dhara & Shukla 2012).

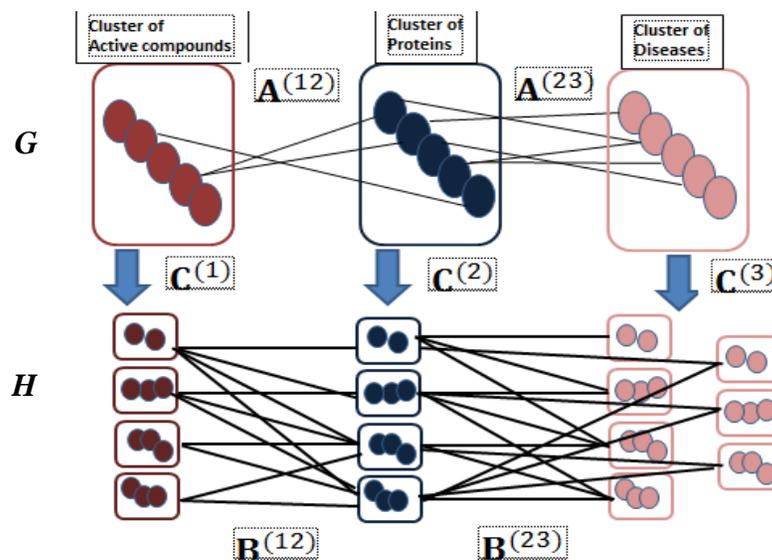
**Tabel 2.** Daftar hasil protein, penyakit dan koneksinya

Database	Protein	Penyakit	Koneksi Protein – Penyakit
Disgenet	340	60	341
<i>Theurapeutic Target Database</i> (TTD)	104	50	321
PharmGKB	74	50	224





Gambar 2. Jejaring protein–target penyakit



Gambar 3. Ilustrasi gambar tripartite graph clustering

Pada konteks penelitian ini Graf  $G = (V, E)$ ,  $V$  merupakan kumpulan *vertex* (titik) yang didalamnya berisi senyawa, protein dan penyakit, sedangkan  $E$  merupakan *edge* (koneksi) yang menghubungkan tiap-tiap *vertex* pada graf. Graf  $H$  merupakan kemungkinan hasil *cluster* dari graf  $G$ . Ilustrasi *tripartite graph clustering* dapat dilihat pada Gambar 3.

Matriks  $A^{(ij)}$  merupakan matriks kedekatan yang menggambarkan koneksi antar *vertex* pada graf  $G$ .

Matriks  $B^{(ij)}$  adalah matrik kedekatan yang menggambarkan koneksi antar *vertex* gerombol pada graf  $H$ . Sedangkan matriks  $C^{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, k$  merupakan matriks yang menggambarkan peluang *vertex* akan menempati suatu gerombol. Hubungan antara ketiga matriks tersebut dapat dituliskan kedalam bentuk:

$$A^{(ij)} \approx C^{(i)}B^{(ij)}(C^{(j)})^T$$



### Eksplorasi Jumlah Gerombol Optimal

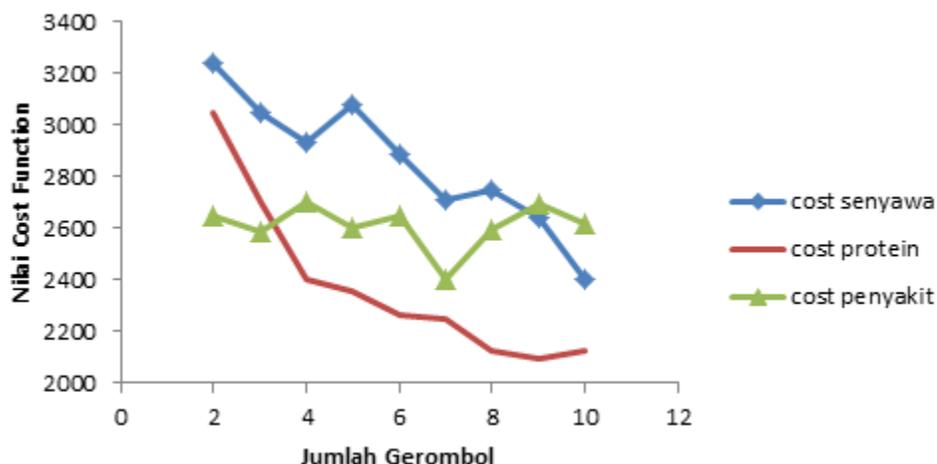
Nilai  $A^{(ij)} - C^{(i)}B^{(ij)}(C^{(j)})^T$  disebut dengan *cost function* dari persamaan fuzzy clustering, yang akan digunakan untuk menentukan jumlah gerombol yang optimum. Penentuan jumlah gerombol yang optimum dilakukan dengan cara mencari nilai *cost function* yang minimum pada setiap ulangan. Dengan melakukan 729 kombinasi penggerombolan yaitu mulai dari (2,2,2) sampai (10,10,10) dan setiap kombinasi dilakukan 10 kali pengulangan terhadap senyawa aktif, protein, dan target penyakit, maka diperoleh jumlah gerombol yang optimum yaitu 4 gerombol untuk senyawa, 4 gerombol untuk protein dan 7 gerombol untuk penyakit. Berikut nilai *cost function* pada gerombol senyawa aktif, gerombol protein, dan

gerombol penyakit. Hasil nilai *cost function* untuk tiap-tiap gerombol dapat dilihat pada Gambar 4.

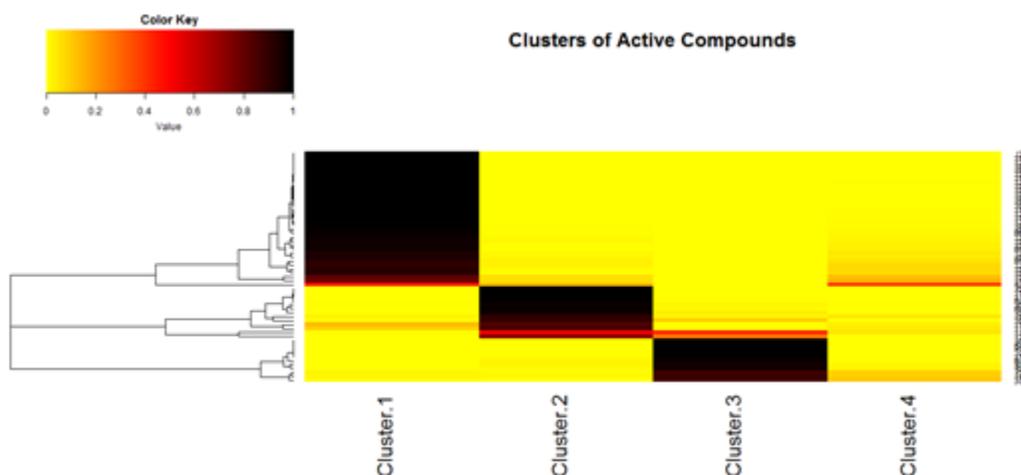
### Hasil fuzzy cluster untuk senyawa aktif, protein dan penyakit

Berdasarkan hasil eksplorasi jumlah gerombol optimum, senyawa aktif yang terdapat pada 4 tanaman obat digerombolkan menjadi 4 gerombol. Dendogram peluang suatu senyawa menempati suatu gerombol (matriks C) dapat dilihat pada Gambar 5.

Sebagian besar senyawa aktif dari 4 tanaman terdapat pada gerombol 1. Gerombol 1 didominasi oleh senyawa aktif yang berasal dari tanaman jahe serta 2 senyawa aktif dari tanaman pare, tetapi hanya terdapat 1 senyawa aktif yang memiliki kemiripan profil



Gambar 4. Hasil Cost untuk senyawa, protein, dan penyakit



Gambar 5. Gerombol senyawa aktif

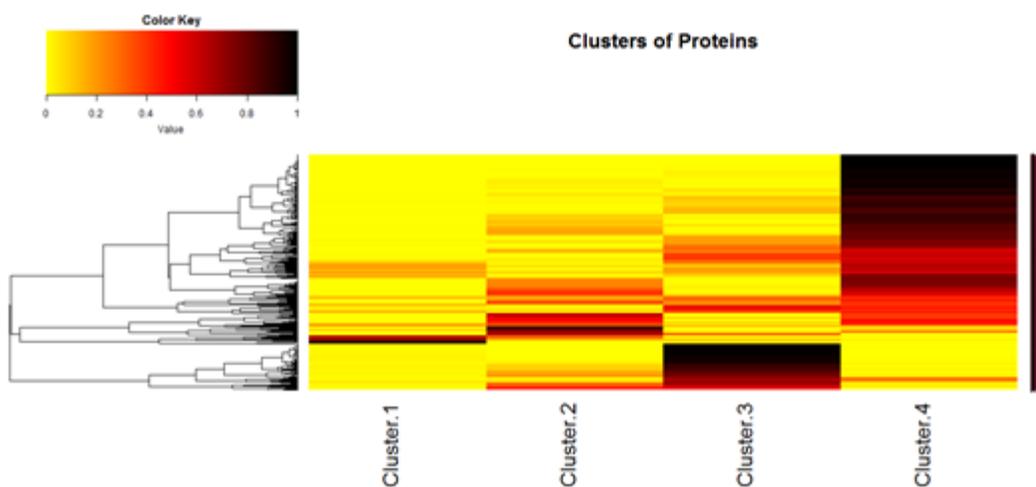


dengan obat sintesis anti diabetes yaitu 4-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-butanone; 3-Me ether (J153). Gerombol 2 bisa disebut sebagai gerombol utama senyawa anti diabetes. 10 dari 13 senyawa yang memiliki kemiripan profil dengan obat sintesis anti diabetes terkumpul pada gerombol ini, 2 senyawa utama dari brotowali yaitu *N-trans-Feruloyltyramine* (B015) dan *N-Formylanonaine* (B018), serta 8 dari senyawa jahe *Hexahydrocurcumin* (J270), *1,7-Bis(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-heptanediol; (3R,5R)-form, 3,5-Diketone, 3',3''-di-Me ether* (J135), *1,7-Bis(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-heptanediol; (3S,5S)-form, 3',3''-Di-Me ether* (J127), *Gingerdiols; [6]-Gingerdiol, 3-Epimer* (J010), *10-Shogaol* (J249), *Safrole* (J205), *Shogaols; [8]-Shogaol* (J091), dan *[6]-Shogaol* (J206). Sedangkan gerombol 3 terdiri dari campuran senyawa jahe, brotowali, sembung dan pare, 2 dari senyawa jahe diantaranya merupakan senyawa yang memiliki kemiripan profil dengan obat sintesis anti diabetes yaitu *Gingerols; [6]-Gingerol, Demethoxy* (J044), dan *Gingerols; [6]-Gingerol* (J036).

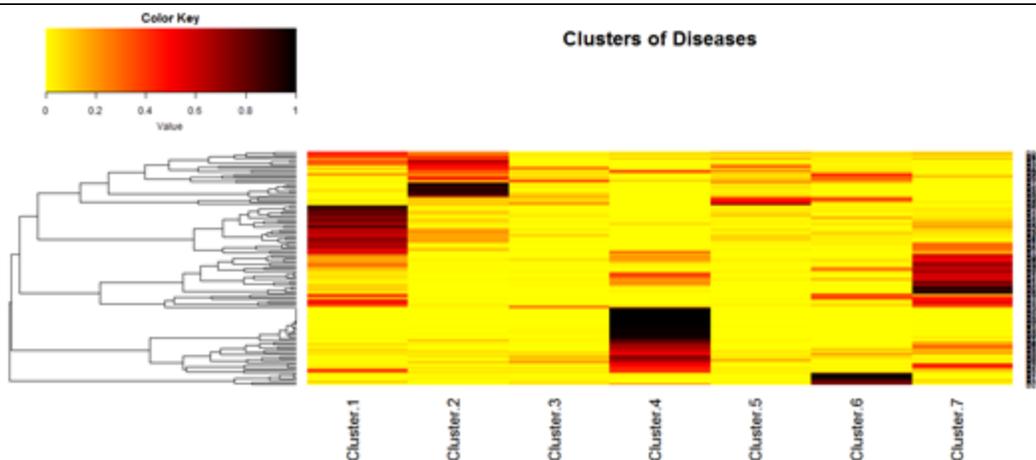
Menurut Syahrir (2015), terdapat 324 pasangan bahan aktif dari tanaman Bratawali dan Pare terhadap semua bahan aktif pada empat tanaman. Gerombol 2 yang terdiri dari 2 senyawa utama anti diabetes yang berasal dari tanaman Bratawali memiliki efek sinergis yang kuat terhadap senyawa aktif yang berasal dari tanaman Jahe. Senyawa aktif *N-Formylanonaine* (B018) bersinergis dengan senyawa *1,7-Bis(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-heptanediol; (3S,5S)-form, 3',3''-Di-Me ether* (J127) dan *Hexahydrocurcumin* (J270),

sedangkan senyawa aktif *N-trans-Feruloyltyramine* (B015) bersinergis dengan senyawa *Shogaols; [8]-Shogaol* (J091) dan *10-Shogaol* (J249). Efek sinergis juga terdapat pada gerombol 1 dan 3. Pada gerombol 1 terdapat efek sinergis antara senyawa aktif yang berasal dari tanaman Pare yaitu *5,19-Epoxycurcubita-6,23-diene-3,25-diol; (3B,5B,23E)-form* (P044) dengan senyawa aktif yang berasal dari tanaman Pare *Lycopene* (P183) dan Sembung *2-Bornanol; (1S,2R)-form, Ac* (S002). Senyawa aktif di gerombol 3 yang berasal dari tanaman Pare *Karaviloside I* (P195) memiliki efek sinergis yang kuat terhadap senyawa aktif dari tanaman Sembung *3,4-Dihydroxybenzoic acid* (S030) dan *Xanthoxylin* (S031).

Gambar 6 menjelaskan hasil *fuzzy clustering* untuk gerombol protein. Gerombol 1 dan 2 hanya terisi oleh sebagian kecil target protein dari 58 senyawa yang ada, sedangkan gerombol yang dominan yaitu gerombol 4 dan 3. Pada gerombol yang dominan terdapat protein-protein terkait dengan penyakit diabetes tipe 2, seperti *C-C chemokine receptor type 5* (CCR5), *eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3 precursor* (EIF2AK3), *G-protein coupled receptor 35 isoform a* (GPR35), *glycogen synthase kinase-3 beta isoform 1* (GSK3B), *Tyrosine-protein kinase Lck* (LCK), *lamin isoform A-delta10* (LMNA), *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPARG), *P-selectin* (SELP), *tumor necrosis factor ligand superfamily member 10 isoform 1* (TNFSF10), dan *UDP-glucuronosyltransferase 1-1* (UGT1A1). Selain itu, pada kedua gerombol tersebut terdapat pula protein-protein



**Gambar 6.** Gerombol protein



**Gambar7.** Gerombol target penyakit

**Tabel 3.** Nilai koneksi antara gerombol penyakit Diabetes tipe 2 terhadap gerombol protein

	Gerombol P1	Gerombol P2	Gerombol P3	Gerombol P4
Gerombol D2T	0.013899613	0.019837767	0.022094274	0.034876869

yang saling berinteraksi dengan protein terkait penyakit Diabetes tipe 2 yaitu *Protein kinase C alpha type* (PRKCA), dan *Smad3* (SMAD3) pada gerombol 4 serta *peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A isoform a* (FKBP1A) pada gerombol 3. Ketiga protein tersebut memiliki *protein protein interaction* (PPI) dengan protein anti diabetes hasil penelitian Qomariasih (2015). Sedangkan Protein yang sudah sangat familiar untuk mengobati diabetes yaitu *insulin-degrading enzyme isoform 1* masuk pada gerombol 4.

Penyakit Diabetes tipe 2 teridentifikasi hanya masuk ke dalam gerombol 4 dan mengelompok bersama beberapa penyakit lainnya seperti *Stomatognathic Diseases*, *Nervous System Diseases*, *Eye Diseases*, *Respiratory Tract Diseases*, *Neoplasms*, dan *Cardiovascular Diseases* (Gambar 7). Berdasarkan hasil matriks **B** dari *fuzzy clustering of k-partite Graph*, gerombol penyakit yang berisi Diabetes tipe 2 memiliki koneksi yang sangat kuat terhadap gerombol protein ke-4 dan gerombol protein ke-3. Koneksi gerombol Diabetes tipe 2 terhadap gerombol protein ke-4 yaitu sebesar 0.03488 dan 0.02209 terhadap gerombol protein ke-3. Gerombol protein yang memiliki koneksi paling besar teridentifikasi memiliki interaksi yang kuat dengan protein penyebab Diabetes yang telah ditemukan sebelumnya oleh Qomariasih (2015). Tabel nilai koneksi antara gerombol penyakit yang berisi

Diabetes tipe 2 terhadap gerombol protein disajikan pada Tabel 3.

**KESIMPULAN**

Penggerombolan pada senyawa, protein, dan penyakit yang diperoleh darimetode *Fuzzy Clustering* pada graf tripartite menghasilkan beberapa kesimpulan. Pertama, 2 senyawa utama yang berasal dari tanaman bratawaliyang diprediksi memiliki kemiripan profil dengan dengan obat sintetis anti diabetes memiliki aktivitas yang sama pada mekanisme kerja jamu T2D. Kedua, terdapat dua gerombol protein yang memiliki peran yang sama dalam mengatasi penyakit diabetes tipe 2 yaitu gerombol 3 dan 4. Pada gerombol tersebut terdapat protein-protein yang memiliki interaksi yang kuat terhadap kandidat protein antidiabetes hasil penelitian Qomariasih (2015). Selain itu pada Gerombol 3 dan 4 juga terdapat 10 protein terkait antidiabetes menurut OMIM. Ketiga, hasil gerombol pada jejaring senyawa aktif, protein dan penyakit, jamu yang terdiri dari tanaman bratawali, sembung, jahe dan pare tidak hanya diprediksi dapat mengobati penyakit diabetes tipe 2 tetapi juga beberapa penyakit komplikasi yang terkait dengan penyakit diabetes. Hal ini dikarenakan protein-protein yang saling berinteraksi dengan protein anti diabetes tidak hanya menargetkan diabetes tipe 2 tetapi juga



penyakit yang memiliki keterhubungan dengan penyakit diabetes tersebut.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Dhara M and Shukla KK. 2012. *Characteristic of Restricted Neighbourhood Search Algorithm and Markov Clustering on Modified Power-Law Distributor*. India (IN): Departement of Computer Engineering.
- Hartsperger ML, Blochl F, Stumpflen V, Theis FJ. 2010. Structuring Heterogeneous Biological Information Using Fuzzy Clustering of K-Partite Graphs. *BMC Bioinformatics*. 11: 522-537.
- Li S and Zhang B. 2013. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 11(2): 0110–0120.
- Mishra R, Shukla S, Arora D, Kumar M. 2011. An Effective Comparison of Graph Clustering Algorithms via Random Graphs. India: Department of Computer Science and Engineering Amity University.
- Nurishmaya MRN. 2014. Pendekatan Bioinformatika Formulasi Jamu Baru Berkhasiat Antidiabetes dengan Ikan Zebra (*danio rerio*) Sebagai Hewan Model [skripsi]. Bogor (ID): Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Qomariasih N. 2015. Analisis Gerombol Simultan dan Jejaring Farmakologi pada Penentuan Senyawa Aktif Jamu Anti Diabetes Tipe 2 [tesis]. Bogor (ID): Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Syahrir NH. 2015. Uji Permutasi Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berdasarkan Jejaring dengan Protein Target. [tesis]. Bogor (ID): Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

