

ANALISIS GRAPH MINING DALAM PENENTUAN SENYAWA DAN TANAMAN OBAT INDONESIA SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Lusi Agus Setiani^{1*}, Deden Ardiansyah², Asep Saepulrohman³, Arief Rachman Hakim¹, Olandina Cahyani P¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Jawa Barat, 16143, Indonesia

²Program Studi Teknik Komputer, Sekolah Vokasi, Universitas Pakuan, Jawa Barat, 16143, Indonesia

³Program Studi Ilmu Komputer, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Jawa Barat, 16143, Indonesia

*Corresponding Author: lusi.setiani@unpak.ac.id

Abstrak

Hipertensi atau dikenal juga sebagai penyakit tekanan darah tinggi merupakan suatu penyakit degeneratif yang prevalensinya cenderung meningkat tiap tahunnya. Masyarakat di Indonesia umumnya mengobati penyakit ini dengan menggunakan campuran beberapa jenis tanaman herbal atau yang disebut jamu. Penelitian ini bertujuan untuk mencari potensi senyawa dan tanaman yang memiliki efektifitas sebagai antihipertensi dengan menggabungkan konsep multicomponent-multi target dengan pendekatan bioinformatika. Penelitian ini bertujuan untuk mencari potensi senyawa dan tanaman obat yang ada di Indonesia yang memiliki efektifitas sebagai antihipertensi menggunakan analisis graph mining. Teknik penelusuran graph dapat diaplikasikan untuk mencari senyawa dan tanaman yang berkaitan dengan protein target pada suatu penyakit. Tanaman patikan kebo (*Euphorbia factor Ti2*, *betaAmyrin*, *alpha-Amyrin*), mangga (*3-Carene*, *L-Histidine*), cabai rawit (*Capsanthin*, *Capsorubin*, *Solasonine*), pepaya (*L-Histidine*, *Sterol*, *Caffeine*), dan klabet (*L-Histidine*) merupakan tanaman terbaik yang berperan sebagai agen antihipertensi dengan menargetkan 4 protein atau sekitar 80% dari total 5 protein signifikan pada hipertensi.

Kata kunci: Graph mining; protein target; senyawa; tanaman; hipertensi

Abstract

Hypertension, also known as high blood pressure, is a degenerative disease whose prevalence tends to increase every year. People in Indonesia generally treat this disease by using a mixture of several types of herbal plants or so-called herbs. This study aims to find out the potential of compounds and plants that have effectiveness as antihypertensives by combining the concept of multicomponent-multi-target with a bioinformatics approach. This study aims to find out the potential of compounds and medicinal plants in Indonesia that have effectiveness as antihypertensives using graph mining analysis. Graph tracing techniques can be applied to search for compounds and plants related to target proteins in a disease. Patikan kebo (*Euphorbia factor Ti2*, *betaAmyrin*, *alpha-Amyrin*), mango (*3-Carene*, *L-Histidine*), cayenne pepper (*Capsanthin*, *Capsorubin*, *Solasonine*), papaya (*L-Histidine*, *Sterol*, *Caffeine*), and fenugreek (*L-Histidine*) is the best plant that acts as an antihypertensive agent by targeting 4 proteins or about 80% of the total 5 significant proteins in hypertension.

Keywords: Graph mining; target proteins; compound; plant; hypertension

1. Pendahuluan

Peningkatan tekanan darah atau yang lebih dikenal dengan istilah hipertensi merupakan penyakit yang banyak terjadi dimasyarakat dan tanpa disadari penyakit ini menjadi silent killer

karena tanda serta gejalanya yang tidak bisa diprediksi [1]. Prevalensi penyakit ini banyak menyerang usia dewasa yang berusia diatas 18 tahun sekitar 22%. Berdasarkan data pelaporan di Indonesia, hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang banyak terjadi dan penyumbang kematian terbesar setelah penyakit jantung dan stroke [2] [3].

Indonesia merupakan negara yang memiliki potensi tanaman obat yang telah dimanfaatkan secara turun temurun dalam menurunkan tekanan darah. Semakin berkembangnya zaman, banyak teknik yang mengalami kemajuan. Pencarian kerja spesifik zat berkhasiat tanaman pun salah satunya dapat dilakukan dengan metode *in silico*. Mekanisme kerja dari suatu ekstrak ataupun tanaman dapat diketahui dengan mengetahui komponen senyawa aktif obat dan interaksinya dengan suatu protein target. Beberapa komposisi tanaman obat penyusun jamu memiliki banyak komponen senyawa kimia yang bekerja pada satu atau beberapa protein target (*multicomponent-network target*) [4]. Tahap pertama dalam pencarian obat pada suatu penyakit adalah dengan melakukan pencarian protein – protein yang berhubungan langsung dengan penyakit tersebut [5].

Pencarian tanaman dan senyawa pada penelitian ini menggunakan metode penelusuran *graph mining* dimana akan dibangun hubungan antara tanaman, senyawa aktif dan protein target yang dipresentasikan dalam bentuk *graph*. Dengan analisis *graph mining* dapat dilakukan pencarian prediksi senyawa tanaman apa saja yang dapat berkaitan pada protein target tertentu (*multicomponent-network target*). Data – data yang diperoleh tersebut diolah dengan proses data mining . Data mining merupakan proses pencarian pola atau informasi yang bermanfaat yang dapat melibatkan ilmu statistik dan sistem database yang besar [6] [7].

2. Metode Penelitian

2.1 Pengumpulan Data

Proses pengumpulan database meliputi data tanaman, senyawa, dan protein. Pengumpulan database senyawa dan tanaman dilakukan dengan KNApSack (*Integrated Metabolite-PlantSpecies Databases for Multifaceted Plant Research*) (<http://www.knapsackfamily.com>). KNApSack merupakan pangkalan data yang berisi daftar metabolit dari suatu spesies tumbuhan. Protein – protein yang berkaitan dengan penyakit hipertensi dapat diunduh pada <https://www.uniprot.org/>. Data protein yang diambil hanya pada kategori manusia atau *human*.

2.1.1 Desain Jaringan Interaksi Protein dan Protein

Daftar protein yang diperoleh dicari interaksi antara protein – protein dengan STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) yang dapat diakses pada (<https://string-db.org>). Pilih menu multiple protein, pada kolom organism pilih “*Homo Sapiens*” dan diatur *confidence* pada 0,900 (*highest confidence*) untuk meminimalisir potensi interaksi yang dianggap kecil. Klik *search* maka hasil akan berupa titik (*node*) dan garis (*edge*). Kemudian, disimpan dalam bentuk TSV.

2.2 Pra Proses Data

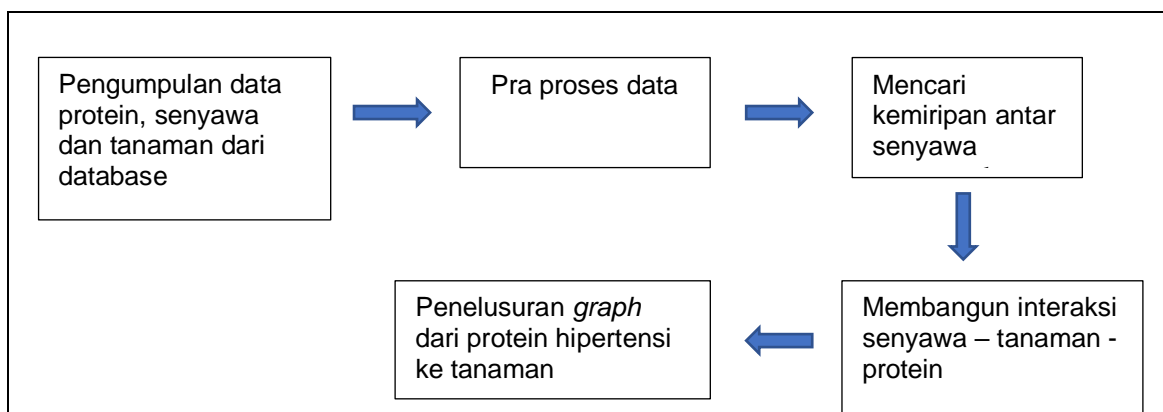
Pada tahapan pra proses data dilakukan clustering protein dengan menggunakan aplikasi Cytoscape. Kemudian dilakukan penghitungan nilai *overall centrality* menggunakan JupyterLab untuk mendapatkan protein signifikan.

2.3 Proses Data

Pengolahan data hasil dilakukan dengan *machine learning* yaitu Orange agar diperoleh prediksi senyawa – protein target.

2.4 Analisis Data

Proses ini menggunakan analisis *graph mining*, dimana dilakukan dengan penelusuran *graph* dan dibangun sebuah jaringan interaksi antara senyawa-protein dan senyawa-tanaman. Hasil kedua jaringan digabungkan agar menghasilkan sebuah jaringan yang menunjukkan tanaman yang mengandung senyawa kemudian berinteraksi dengan protein target. Gambaran tahapan penelitian dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini.

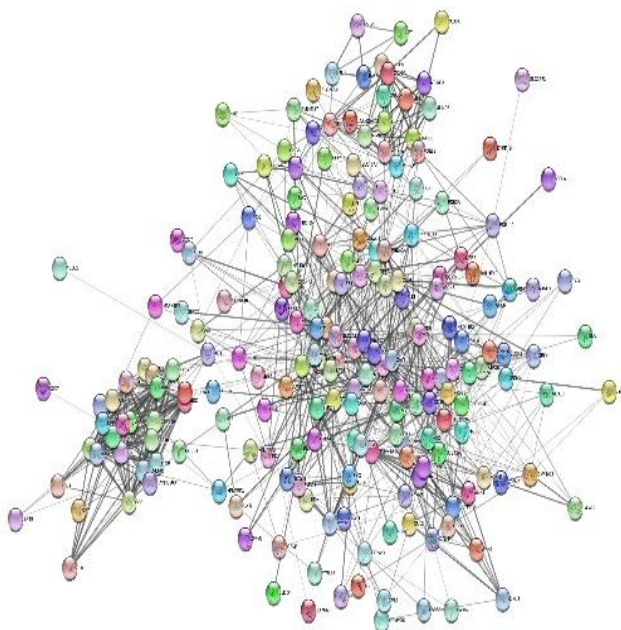


Gambar 1. Alur Penelitian

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pengumpulan data

Data senyawa dan tanaman diperoleh dari database KNApSack [8][9], Pubchem, dan data HerbalDB berjumlah 833 senyawa dan tanaman yang memiliki senyawa terkait sebanyak 77 tanaman. Protein – protein yang berkaitan dengan hipertensi didapatkan sebanyak 270 protein dan interaksi protein – protein pada STRING sebanyak 248 interaksi. Interaksi – interaksi protein pada STRING dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Interaksi – interaksi protein

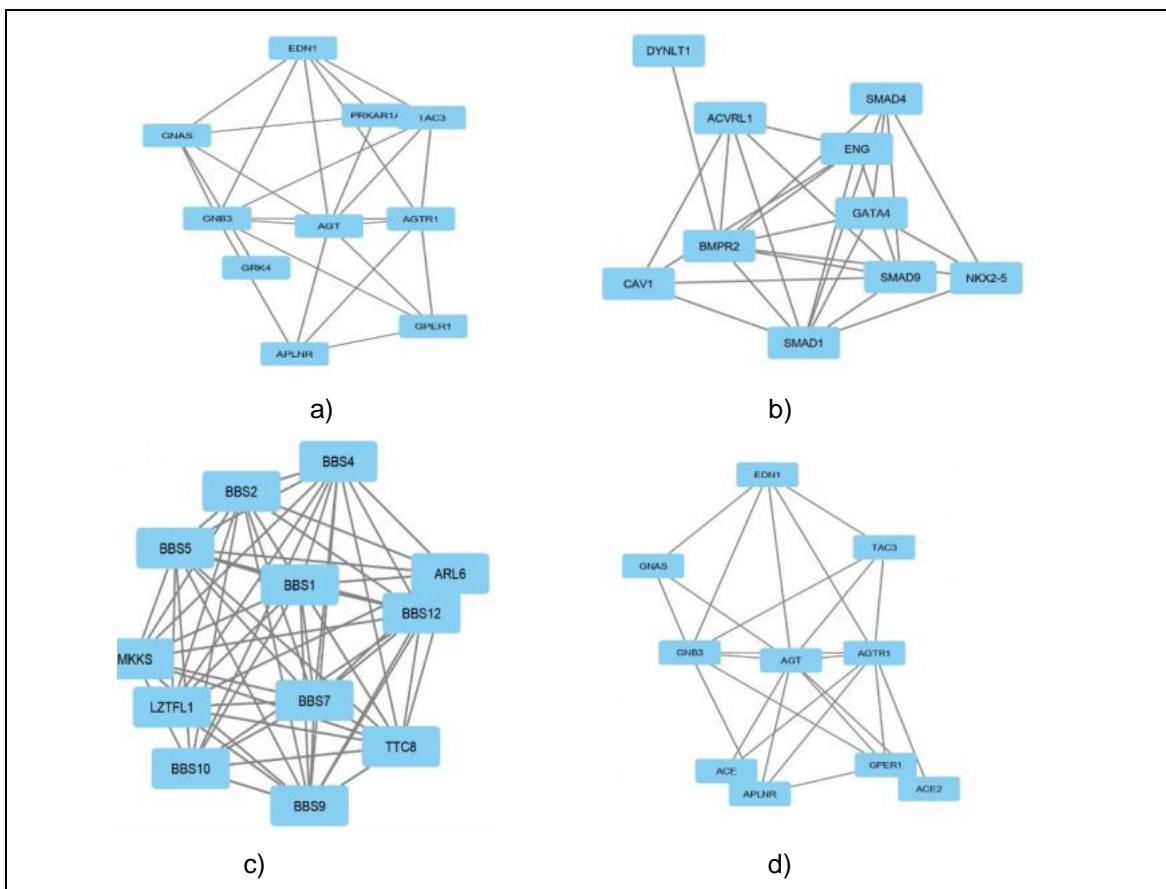
3.2. Pra Proses Data

Analisis cluster dan penghitungan nilai overall centrality

Interaksi protein – protein yang didapatkan kemudian dilakukan klusterisasi. Analisis cluster interaksi protein – protein dilakukan untuk mengetahui kelompok protein mana yang signifikan. Cluster yang terbentuk dapat dilihat pada Gambar 2 dimana a) merupakan cluster pertama b) cluster kedua c) cluster ketiga dan d) cluster keempat. Tahapan ini dilakukan dengan fitur CytoCluster pada Cytoscape. Hasil dari proses ini diperoleh sebanyak 4 cluster. Dari keempat cluster kemudian dilakukan perhitungan nilai

overall centrality. Parameter overall centrality diterapkan untuk mengidentifikasi protein yang signifikan. Nilai overall centrality merupakan nilai keseluruhan dari parameter degree, betweenness centrality dan closeness centrality dimana nilai tersebut merupakan parameter yang menentukan kegunaan node (protein) dalam jaringan interaksi protein - protein. Dari keempat cluster, cluster 4 merupakan cluster yang memiliki interaksi tertinggi. Nilai yang diperoleh dari 5 protein paling signifikan yaitu pada protein AGTR1 memiliki nilai *overall centrality* sebesar (2,76967082423431), protein GNAS memiliki nilai *overall centrality* sebesar (-1,38194807757488), protein ACE2 memiliki nilai *overall centrality* sebesar (-1,72856432286345), protein TAC3 memiliki nilai *overall centrality* sebesar (-1,01621749330442), protein EDN1 memiliki nilai *overall centrality* sebesar (-0,392822941980431).

Pengolahan data selanjutnya dilakukan dengan progam *python* untuk mendapatkan data pembandingan interaksi prediksi senyawa yang akan berinteraksi dengan protein. Dari hasil tersebut didapatkan 1912 senyawa yang akan diolah pada proses data. Data ini digunakan sebagai data uji sedangkan data senyawa yang diperoleh dari *database* digunakan sebagai data latih.



Gambar 3. Cluster Protein

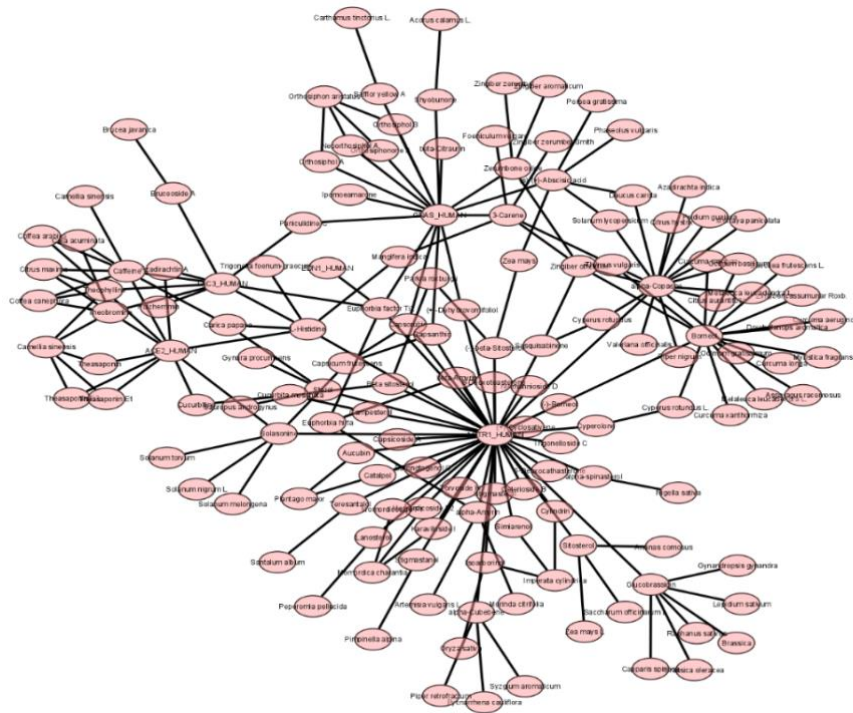
3.3. Proses Data

Prediksi data interaksi senyawa-protein pada *machine learning* Proses pengolahan data dilakukan dengan menggunakan *machine learning* yaitu *Orange*. Proses ini bertujuan untuk mengelompokkan variable dalam data. Dalam tahapan ini diperoleh prediksi interaksi senyawa dan protein.

3.4. Analisis Data

3.4.1. Penelusuran *graph* dari protein hipertensi ke Tanaman

Analisa data dilakukan dengan Teknik *graph mining* dari masing – masing data yang dibuat. Dari hasil analisis diperoleh 535 data interaksi, terdapat 5 protein yang menjadi target senyawa protein ini yaitu ACE2, AGTR1, EDN1,GNAS, dan TAC3. Protein – protein ini memiliki hasil yang sesuai dengan penelitian sebelumnya [10][11] yang menyebutkan bahwa protein – protein ini termasuk ke dalam daftar protein signifikan penyebab hipertensi. Sedangkan senyawa yang berinteraksi dengan protein diperoleh sebanyak 64 senyawa dan 77 tanaman yang memiliki senyawa – senyawa terkait. Jaringan interaksi antara protein dengan senyawa dan senyawa dengan tanaman dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Jaringan interaksi tanaman – senyawa – protein. Jaringan ini terdiri dari kumpulan tanaman, senyawa dan protein target yang dilambangkan dengan nodes dan interaksi antara tanaman, senyawa, dan protein dilambangkan dengan garis atau edges.

3.4.2. Prediksi Tanaman Terbaik

Hipertensi merupakan penyakit yang kompleks dan menjadi faktor resiko penyakit kardiovaskular yang paling banyak terjadi di masyarakat karena meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Hasil analisa menunjukkan bahwa herba patikan kebo (*Euphorbia hirta*) merupakan tanaman yang memiliki nilai prediksi terbaik dari keseluruhan 76 tanaman yang di ekstraksi menggunakan machine learning. Secara tradisional, herba patikan kebo banyak digunakan untuk mengatasi beberapa penyakit salah satunya hipertensi dengan mekanisme diuretik [12]. Analisis fitokimia yang ditelah dilakukan mengungkapkan bahwa tanaman ini memiliki kandungan gula perduksi, alkaloid, flavonoid, sterol, tannin dan triterpenoid [13]. Penyakit hipertensi dikaitkan dengan adanya proses peradangan dan keterkaitan stress oksidatif serta disfungsi endotel, sehingga peran obat-obat antiinflamasi dan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang tinggi memiliki peran dalam penataaksanaan penyakit ini [14]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan senyawa triterpenoid (α -amyrin, β -amyrin, taraxerone (EH-1), taxerol) yang telah diisolasi dari tanaman patikan kebo menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi yang signifikan. Diketahui

senyawa β -amyirin mampu menghambat produksi TNF- α , menghambat pengeluaran COX2 dan menghambat pembentukan edema pada kaki tikus [15]. Pemberian sediaan herba patikan kebo dosis 500mg/kg secara oral pada tikus yang dibuat hipertensi dapat mengurangi tekanan darah secara signifikan [16]. Daftar tanaman terbaik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Prediksi Senyawa dan Tanaman terbaik

No	Tanaman	Senyawa	Jumlah Protein	Jumlah Senyawa	Persentase Protein Target
1	<i>Euphorbia hirta</i>	['Euphorbia factor Ti2, betaAmyrin', 'alpha-Amyrin']	4	3	80
2	<i>Mangifera indica</i>	['3-Carene, 'L-Histidine']	4	2	80
3	<i>Capsicum frutescens</i>	['Capsanthin', 'Capsorubin', 'Solasonine']	3	3	60
4	<i>Carica papaya</i>	['L-Histidine', 'Sterol', 'Caffeine']	3	3	60
5	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	['L-Histidine']	3	1	60

4. Kesimpulan

Berdasarkan analisis *graph mining* dapat disimpulkan, pertama tanaman terbaik yang berpotensi sebagai antihipertensi diantaranya *Euphorbia hirta*, *Mangifera indica*, *Capsicum frutescens*, *Carica papaya*, dan *Trigonella foenum-graecum*. Kedua, komponen senyawa *Euphorbia factor Ti2*, *betaAmyrin*, *alpha-Amyrin*, *3-Carene*, *L-Histidine*, *Capsanthin*, *Capsorubin*, *Solasonine*, *Sterol*, *Caffeine* dapat berperan sebagai agen antihipertensi dengan menargetkan 4 protein atau sekitar 80% dari total 5 protein signifikan pada hipertensi

Ucapan Terima Kasih

Berdasarkan Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Pakuan yang telah mendanai hibah penelitian ini.

Referensi

- [1] G. Mancia *et al.*, 2007 *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*, vol. 25, no. 6. 2007.
- [2] World Health Organization, "Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014," 2014.
- [3] K. Riskesdas, "Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)," *J. Phys. A Math. Theor.*, vol. 44, no. 8, pp. 1–200, 2018, doi: 10.1088/1751-8113/44/8/085201.
- [4] N. Hilal A. Syahrir, F. Mochamad Afendi, and B. Susetyo, "Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berbasis Jejaring dengan Protein Target," *J. Jamu Indones.*, vol. 1, no. 1, pp. 35–46, 2016, doi: 10.29244/jjdn.v1i1.30594.
- [5] J. Li, X. Zhu, and J. Y. Chen, "Building disease-specific drug-protein connectivity maps from molecular interaction networks and PubMed abstracts," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 5, no. 7, 2009, doi: 10.1371/journal.pcbi.1000450.

- [6] P. Mair, *Data Mining the Web: Uncovering Patterns in Web Content, Structure, and Usage*, vol. 25, no. Book Review 1. 2008.
- [7] I. Takigawa and H. Mamitsuka, "Graph mining: Procedure, application to drug discovery and recent advances," *Drug Discov. Today*, vol. 18, no. 1–2, pp. 50–57, 2013, doi: 10.1016/j.drudis.2012.07.016.
- [8] F. M. Afendi *et al.*, "KNAPSAcK family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research," *Plant Cell Physiol.*, vol. 53, no. 2, pp. 1–12, 2012, doi: 10.1093/pcp/pcr165.
- [9] L. D. Mendelsohn, "Chapman and Hall Dictionary of Organic Compounds on CD-ROM," *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 33, no. 5, pp. 790–792, 1993, doi: 10.1021/ci00015a604.
- [10] J. Ran *et al.*, "Construction and analysis of the protein-protein interaction network related to essential hypertension," *BMC Syst. Biol.*, vol. 7, 2013, doi: 10.1186/1752-0509-7-32.
- [11] L. Zeng, K. Yang, and J. Ge, "Uncovering the Pharmacological Mechanism of Astragalus Salvia Compound on Pregnancy-Induced Hypertension Syndrome by a Network Pharmacology Approach," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-17139-x.
- [12] M. Kanedi, "DIURETIC ACTIVITY OF PLANT EXTRACT OF GARDEN SPURGE (EUPHORBIA HIRTA L.) ON MALE WISTAR RATS," 2017. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/312039768>.
- [13] M. Fen and J. Yuh, "Potential Applications of Euphorbia hirta in Pharmacology," *Drug Discov. Res. Pharmacogn.*, no. December, 2012, doi: 10.5772/34644.
- [14] Q. N. Dinh, G. R. Drummond, C. G. Sobey, and S. Chrissobolis, "Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/406960.
- [15] P. D. O. De Almeida, A. P. D. A. Boleti, A. L. Rüdiger, G. A. Lourenço, V. F. Da Veiga Junior, and E. S. Lima, "Anti-inflammatory activity of triterpenes isolated from Protium paniculatum oil-resins," *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/293768.
- [16] M. Z. Ali, M. H. Mehmood, M. Saleem, M. S. Hamid Akash, and A. Malik, "Pharmacological evaluation of Euphorbia hirta, Fagonia indica and Capparis decidua in hypertension through in-vivo and in vitro-assays," *Heliyon*, vol. 7, no. 10, p. e08094, 2021, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08094.