

PENDEKATAN IN SILICO DENGAN MENGGUNAKAN MOLECULAR FINGERPRINT DAN SUPPORT VECTOR CLASSIFIER UNTUK IDENTIFIKASI SENYAWA HERBAL INDONESIA UNTUK *TREATMENT* PASIEN ALZHEIMER

Thesion Marta Sianipar¹⁾, Ahmad Mu'min Faisal²⁾, Ivan Sholana²⁾, Rizal Rahman Rizkika¹⁾,
Rendika Nurhantanto Suharto¹⁾, Mohammad Hamim Zajuli Al Faroby^{1,*)}

²⁾Program Studi Informatika, Fakultas Teknologi Industri dan Bisnis, Institut Teknologi Telkom
Surabaya, Surabaya, 60321, Jawa Timur, Indonesia

*Penulis korespondensi: alfaroby@ittelkom-sby.ac.id

ABSTRAK

Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang hingga saat ini solusi farmakologis yang tersedia masih menghasilkan efek samping yang merugikan penggunaannya. Di lain sisi, penggunaan senyawa herbal memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai pengobatan alternatif. Sebuah senyawa herbal dapat diketahui berpotensi atau tidaknya menjadi alternatif pengobatan Alzheimer melalui tingkat kemiripan karakteristik senyawa tersebut dengan senyawa ligand protein target Alzheimer. Senyawa ligand sendiri berpotensi sebagai inhibitor yang dapat menghambat aktivitas protein target penyebab Alzheimer. Pendekatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pendekatan in silico atau melalui proses komputasi memanfaatkan data sekunder molecular fingerprint dan algoritma machine learning Support Vector Machine untuk pengklasifikasian. Data sekunder yang digunakan berupa data senyawa protein target, senyawa ligand, senyawa decoy, dan senyawa herbal yang didapatkan melalui database OMIM, StringDB, PubChem, DUDE, dan HerbalDB UI. Data sekunder tersebut diekstraksi fiturnya sehingga didapatkan data dengan format PubChem fingerprint dengan 881 fitur untuk mewakili karakteristik senyawa kimia dalam bentuk biner. Data senyawa ligand dan decoy dengan format PubChem fingerprint tersebut digunakan sebagai data training dan test untuk membuat model SVC. Melalui model SVC yang dibuat dapat dilakukan prediksi dan klasifikasi senyawa herbal sehingga didapatkan senyawa herbal yang memiliki tingkat karakteristik kemiripan fitur dengan senyawa ligand. Dapat disimpulkan senyawa herbal yang terklasifikasi sebagai senyawa ligand tersebut memiliki potensi sebagai senyawa ligand inhibitor protein target Alzheimer dan dikembangkan menjadi pengobatan alternatif Alzheimer. Berhasil didapatkan sejumlah senyawa herbal yang terkandung di dalam jenis tanaman Indonesia seperti senyawa Anigorufone yang terkandung dalam tanaman Pisang dengan tingkat kepercayaan model sebesar 94%.

Kata-kata kunci: alzheimer, support vector machine, pengobatan herbal, molecular fingerprint, senyawa ligand.

ABSTRACT

Alzheimer's is a neurodegenerative disorder for which the available pharmacological solutions still produce adverse side effects. On the other hand, the use of herbal compounds has the potential to be developed as an alternative treatment. An herbal compound can be known whether it has the potential to be an alternative Alzheimer's treatment through the level of similarity of the compound's characteristics with the Alzheimer's target protein ligand compound. The ligand compound itself has the potential as an inhibitor that can inhibit the activity of the target protein that causes Alzheimer's. The approach used in this research is an in-silico approach or through a computational process utilizing secondary molecular fingerprint data and the Support Vector Machine machine learning algorithm for classification. Secondary data used are data on target protein compounds, ligand compounds, decoy compounds, and herbal compounds obtained through the OMIM, StringDB, PubChem, DUDE, and HerbalDB UI databases. The secondary data were extracted features to obtain data in PubChem fingerprint format with 881 features to represent the characteristics of chemical compounds in binary form. The ligand and decoy compound data in PubChem fingerprint format are used as training and test data to create SVC models. Through the SVC model created, prediction and classification of herbal compounds can be done so as to obtain herbal compounds that have a characteristic level of feature similarity with ligand compounds. It can be concluded that herbal compounds that are classified as ligand compounds have the potential as ligand compounds of Alzheimer's target protein inhibitors and are developed into alternative Alzheimer's treatments. Successfully obtained several herbal compounds contained in Indonesian plant species such as Anigorufone compounds contained in Banana plants with a model confidence level of 94%.

Keywords: alzheimer, support vector machine, herbal treatment, molecular fingerprint, ligand compound.

Pendahuluan

Tercatat bahwa sekitar 55 juta orang di dunia mengalami penurunan kemampuan kognitif abnormal dan dikenal sebagai demensia dengan 60-70% disebabkan oleh Alzheimer (World Health Organization, 2022). Kondisi ini dipicu oleh proses neurodegeneratif pada otak yang diakibatkan oleh penumpukan plak amiloid pada sinapsis jaringan saraf sehingga mengakibatkan disfungsi kognitif secara serius (Madav et al., 2019). Kondisi ini memiliki implikasi serius bagi kelangsungan hidup penderita Alzheimer sehingga mendorong perlunya pencarian solusi terapeutik yang efektif.

Saat ini, solusi farmakologis yang tersedia hanya mampu mengurangi gangguan kognitif melalui penggunaan obat-obatan (Agnihotri & Aruoma, 2020). Namun, obat-obatan tersebut seringkali menyebabkan efek samping yang mengganggu seperti sakit kepala (Frederiksen et al., 2020). Karena adanya efek samping tersebut, pencarian potensi senyawa herbal dengan toksisitas yang lebih rendah sebagai alternatif pengobatan Alzheimer penting untuk dilakukan (Lin et al., 2019). Potensi ini muncul karena senyawa - senyawa herbal memiliki beragam manfaat terapeutik yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan herbal tradisional (Elfahmi et al., 2014). Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mengeksplorasi potensi tersebut adalah melalui pencarian kandidat senyawa herbal yang memiliki kemiripan dengan senyawa ligand protein target Alzheimer (Sehgal et al., 2018). Senyawa ligand yang didapatkan akan berperan sebagai inhibitor protein target sehingga dapat memberikan efek terhadap aktivitas protein target seperti penghambatan akumulasi plak amyloid yang berlebihan (El-Sayed et al., 2020). Pencarian senyawa ligand pada saat ini dapat dilakukan melalui pendekatan *in silico* (AlFaroby et al., 2022).

Pendekatan *in silico* dengan mengandalkan proses komputasi akan memiliki keunggulan dalam efisiensi biaya dan waktu jika dibandingkan dengan pendekatan *in vitro* dan *in vivo* (Makatita Anggraeni Fahrani et al., 2020). Pencarian tersebut dilakukan melalui pengklasifikasian senyawa herbal berdasarkan tingkat kemiripannya dengan senyawa ligand menggunakan algoritma machine learning Support Vector Classifier (SVC) (Rogers et al., 2019). Ini merupakan langkah penting dalam upaya mencari solusi pengobatan yang lebih efektif dan berkelanjutan bagi mereka yang menderita penyakit Alzheimer.

Metode

Untuk menemukan senyawa herbal yang berpotensi dalam pengobatan Alzheimer melalui pendekatan *in silico* maka diperlukan tiga tahapan utama. Tahapan pertama mencakup pengumpulan dataset protein dan senyawa dengan format SMILES (Lim & Lee, 2020). Tahapan kedua mencakup proses ekstraksi fitur pada setiap dataset untuk melakukan *formatting* seluruh dataset ke dalam format PubChem fingerprint. Kemudian, tahapan ketiga mencakup pembuatan model

prediktif *machine learning* menggunakan algoritma SVC dan melakukan pengklasifikasian senyawa herbal terhadap senyawa ligand dan senyawa decoy.

Akuisisi Dataset

Langkah awal dalam tahapan pertama adalah memperluas *dataset* protein target. Perluasan *dataset* dilakukan dengan akuisisi dataset protein target yang relevan dengan Alzheimer pada database Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (Wang et al., 2022). Selanjutnya, dilakukan pencarian protein yang memiliki interaksi dengan protein target pada database StringDB (Szklarczyk et al., 2021). Kemudian, dilakukan pengklasteran terhadap data yang telah diperoleh dari StringDB menggunakan perangkat lunak Cytoscape dan algoritma ClusterOne yang akan menghasilkan sejumlah kluster protein berbentuk graf dengan setiap kluster memiliki nilai P-Value. Setiap kluster yang dihasilkan dilakukan pengurutan berdasarkan P-Valuenya sehingga didapatkan kluster dengan P-Value terkecil yang dipilih sebagai kluster dengan signifikansi tertinggi dan probabilitas terkecil kluster terbentuk secara acak (Siti Amiroch et al., 2022). Kemudian, untuk setiap protein penyusun kluster tersebut dicari nilai overallnya berdasarkan hasil PCA terhadap 4 fitur yang dipilih (Siti Amiroch et al., 2022). Nilai overall yang dihasilkan pada setiap protein diurutkan dan diambil 10 protein dengan nilai overall tertinggi (Siti Amiroch et al., 2022).

Menggunakan database PubChem dilakukan pencarian senyawa ligand berdasarkan 10 protein target dengan nilai overall tertinggi. Hasil senyawa ligand yang didapatkan digunakan untuk menghasilkan protein decoy menggunakan layanan generate decoy pada website DUDE (Fernando et al., 2019). Selanjutnya dilakukan akuisi *dataset* senyawa herbal Indonesia melalui situs (herbaldb.farmasi.ui.ac.id) menggunakan metode *scrapping* (Farkhani et al., 2020). Data yang berhasil didapatkan kemudian disederhanakan dengan mempertahankan kolom IUPAC untuk memudahkan proses analisis. Pencarian SMILES dari atribut IUPAC dilakukan menggunakan dua sumber yaitu PubChem dan *Chemical Identifier Resolver*.

Ekstraksi Fitur

Setelah keseluruhan data senyawa yang terdiri dari ligand, decoy, dan herbal dalam format SMILES berhasil dikumpulkan maka dilanjutkan dengan ekstraksi fitur pada setiap dataset. Ekstraksi fitur dilakukan untuk menyamakan format dataset antara ketiga jenis dataset ke dalam format PubChem fingerprint. Proses ekstraksi fitur tersebut dilakukan menggunakan fungsi *pyfingerprint* pada pustaka RDKit. Melalui proses ekstraksi fitur dihasilkan dataset baru dengan bentuk PubChem fingerprint dengan 881 kolom fitur bernilai biner pada setiap fiturnya. Nilai 1 memiliki arti substruktur kimiawi di dalam senyawa tersebut terdeteksi sedangkan 0 tidak terdeteksi (Fadli et al., 2021). Keseluruhan data tersebut

kemudian dilakukan pelabelan dengan label 0 untuk decoy, 1 untuk ligand, dan 2 untuk herbal.

Ketiga jenis data tersebut memiliki kemungkinan terjadinya ketidakseimbangan kuantitas yang mana akan berpengaruh terhadap kualitas model yang dihasilkan seperti *overfitting* atau *underfitting* (Sir & Soepranoto, 2022). Oleh karena itu, perlu dilakukan *resampling* data. Tahapan *resampling* dilakukan di dalam lingkungan pengembangan Python dengan menggunakan pustaka SMOTE (*Synthetic Minority Oversampling Technique*) dan nilai parameter strategi adalah *auto*. Dengan nilai *auto* maka akan dilakukan *resampling* data berdasarkan perbandingan jumlah antara data minoritas dan mayoritas sehingga dihasilkan data yang seimbang. Pastikan selisih data antara minoritas dan mayoritas yang digunakan dalam proses *resampling* tidak terlalu jauh. Hal tersebut untuk menjaga kualitas sampel sintesis dari data asli.

Data dengan dimensi 881 fitur adalah data dengan dimensi yang sangat besar sehingga diperlukan reduksi fitur dengan menggunakan metode *Principal Component Analysis* (PCA). Tahapan PCA dilakukan menggunakan perangkat lunak R-Studio yang diawali dengan tahapan *preprocessing* data. *Preprocessing* dilakukan dengan mengeliminasi setiap atribut yang memiliki nilai 0 pada keseluruhan *dataset*. Eliminasi fitur dengan nilai 0 dilakukan karena dengan fitur bernilai 0 pada seluruh *dataset* menandakan fitur tersebut bersifat homogen sehingga tidak terdapat pembeda antara satu data dengan data lainnya. Data yang telah dipreprocessing kemudian diolah menggunakan metode PCA sehingga menghasilkan data baru dengan kompleksitas yang lebih rendah. Data baru dari ketiga jenis senyawa tersebut kemudian digabungkan menjadi satu tabel yang selanjutnya disimpan. Melalui proses PCA ini nantinya akan berpengaruh pada efektifitas proses komputasi dalam proses pembuatan model SVC dan proses pengklasteran senyawa herbal (Salih Hasan & Abdulazeez, 2021).

Pembuatan Model Prediktif

Tahapan ketiga dimulai dengan pembuatan model prediktif *Support Vector Classifier* (SVC). Proses pembuatan model ini dimulai dengan melakukan pembagian data menjadi data training dan data tes dengan perbandingan 8:2. Proses selanjutnya adalah *hyperparameter tuning* terhadap nilai C (*Cost*) yang mengatur besar margin *hyperline* yang akan menentukan seberapa ketat model menentukan kesalahan; dan jenis kernel untuk mentransformasikan data ke ruang N dimensi. Jenis kernel yang dipakai dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Jenis Fungsi Kernel

Kernel function	$K(X_i, X_j)$
Linear	$(X_i^T \cdot X_j)$
Polynomial	$(X_i \cdot X_j + 1)^h$

Radial Base Function	$e^{-\ x_i - x_j\ ^2 / 2\sigma^2}$
-------------------------	------------------------------------

Hyperparameter tuning dilakukan menggunakan GridSearchCV yang secara otomatis mencari kombinasi parameter yang ideal sehingga dapat menghasilkan model yang optimal (Ahmad et al., 2022).

Pengujian Model Prediktif

Model yang telah dibuat digunakan untuk memprediksi label senyawa dalam data uji atau X_{test} . Setelah model selesai dibuat, maka langkah selanjutnya adalah melakukan pengujian dengan menghitung *metric* evaluasi kinerja model seperti akurasi, presisi, *recall*, dan *f1-score*. Data pengujian tersebut digunakan sebagai patokan apakah model yang dibuat telah teroptimasi atau tidak.

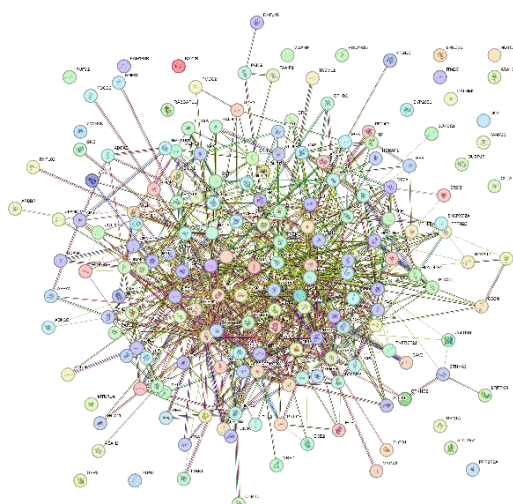
Prediksi Senyawa Herbal

Prediksi senyawa herbal dilakukan menggunakan model SVC yang telah teroptimasi. Pertama prediksi dilakukan menggunakan metode *predict* pada model yang telah dibuat dengan data senyawa herbal sebagai parameternya. Melalui proses prediksi ini akan dihasilkan data baru dengan bentuk list berupa label kelas hasil predict terhadap setiap data senyawa herbal. Setiap data yang telah diprediksi dan masuk ke dalam kelas yang sama dengan ligand selanjutnya dicari nilai probabilitas kepercayaan modelnya. Nilai probabilitas tersebut merupakan nilai keyakinan model terhadap prediksi yang dibuatnya. Nilai probabilitas tersebut selanjutnya diurutkan secara descending sehingga didapatkan urutan senyawa herbal dari nilai probabilitas terbesar hingga terkecil. Kemudian, dilakukan pencarian dan validasi jenis atau spesies tanaman dengan kandungan senyawa yang telah diklasifikasikan berpotensi menjadi senyawa ligand Alzheimer. Tahapan ini dilakukan dengan mencari dan merujuk berbagai sumber literatur yang relevan, termasuk artikel ilmiah, jurnal ilmiah, dan publikasi ilmiah. Pencarian dilakukan satu per satu dari senyawa dengan nilai probabilitas terbesar. Kemudian, setiap jenis tanaman yang ditemukan juga dilakukan studi literatur lanjutan guna memvalidasi keberadaan atau persebaran jenis tanaman tersebut di Indonesia.

Hasil dan Pembahasan

Konstruksi Data

Dataset yang digunakan merupakan data sekunder yang diakuisisi melalui database OMIM dan StringDB untuk data protein aktif, database PubChem untuk data senyawa ligand, DUDE untuk data protein decoy, dan database herbal Indonesia untuk data senyawa herbal. Melalui akuisisi data berhasil diidentifikasi sejumlah 200 protein target seperti yang tercantum pada gambar 1.



Gambar 1. Graf Protein Target pada Cytoscape

Graf protein target pada gambar 1 tersebut dilakukan seleksi berdasarkan nilai P-Value setiap klasternya yang mana didapatkan klaster dengan P-Value terendah bernilai 0.283. Klaster protein target tersebut diambil dan dilakukan perhitungan nilai overall sehingga didapatkan 10 protein target yang memiliki nilai signifikansi tertinggi terhadap Alzheimer berdasarkan nilai overallnya yang tercantum pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Protein Target dan Nilai Overall

Protein Target	Nilai Overall
TNF	11.428028
SNCA	6.378463
PSEN2	5.802998
IL1B	5.525219
CASP3	5.461991
RHOA	4.559682
CDK5	3.832354
VEGFA	3.721995
CACUL1	3.517905
PAXIP1	3.517905
GSK3B	3.431929

Berdasarkan akuisisi data senyawa ligand protein target dengan tingkat signifikansi tertinggi, berhasil didapatkan 78 senyawa ligand dengan format SMILES yang beberapa diantaranya tercatum pada tabel 3.

Tabel 3. Konstruksi Dataset Senyawa Ligand

CID	CMPDName	ISOSMILES
43816622	N-(3-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)phenyl)-8-methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide	<chem>COC1=CC=CC2=C1OC(=O)C(=C2)C(=O)NC3=CC=CC(=C3)C4=CN5C=CC=CC5=N4</chem>
57339250	Human beta-amyloid peptide (1-40)	<chem>CC[C@H](C)[C@@H](C(=O)N[C@@H]([C@@H](C)CC)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)O)NC(=O)[C@H](C)NC(=O)[C@H](CC(=O)O)N...</chem>
71773143	beta-Amyloid Peptide (1-42) (human)	<chem>CC[C@H](C)[C@@H](C(=O)N[C@@H]([C@@H](C)CC)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)N[C@@H](CCSC)...</chem>
91618027	N6-(beta-amyloid protein 42-(1-7)-peptidyl-cysteinyl-S-(2-oxoethyl))lysine	<chem>C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C)CC(=O)O)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=CC=C1)C(=O)N[C@@H](CCCN=C(N)N)...</chem>
9897590	Human beta-amyloid protein 42 (1-7)	<chem>C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C)CC(=O)O)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=CC=C1)C(=O)N[C@@H](CCCN=C(N)N)...</chem>

Berdasarkan senyawa ligand tersebut juga dihasilkan sejumlah 2446 senyawa decoy melalui fitur *generate* decoy pada DUDE yang tercantum pada tabel 4. Selain itu, melalui proses *scraping* pada website herbal Indonesia (herbaldb.farmasi.ui.ac.id) didapatkan sejumlah 6770 senyawa herbal yang tercantum pada tabel 5.

Tabel 4. Konstruksi Dataset Senyawa Decoy

Indeks	SMILES
0	<chem>CCOc1ccc(cc1)N2CC3=C(C2=O)[C@@H](NC(=O)N3C)c4ccc(cc4)OC</chem>
1	<chem>CCc1c(nc2ncnn2c1N3CCC(CC3)C(=O)Nc4cc(ccc4C)F)C</chem>
2	<chem>C[C@@H](C12CC3CC(C1)CC(C3)C2)N4C(=O)/C(=C/c5ccc6c(c5)OCO6)/C(=O)NC4=O</chem>
3	<chem>Cc1c(n(c2c1c3nc(nn3cn2)c4cc5ccccc5cc4O)Cc6ccncc6)C</chem>

Tabel 5. Konstruksi *Dataset* Senyawa Herbal

Indeks	Nama Senyawa	SMILES
0	2,4-Dihydrophthalic Anhydride	<chem>O=C1OC(=O)C2C=CCCC12</chem>
1	2-Vinyl-(4h)-1,3-Dithiin	<chem>C=CC1SCC=CS1</chem>
2	Arabinose	<chem>OC[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)C=O</chem>
3	b-Sitosterol	<chem>CC[C@H](CC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C(C)C</chem>

Data Resampling

Hasil analisis menunjukkan bahwa perbandingan antara data senyawa ligand dan senyawa decoy terlampaui jauh dengan perbandingan 78 senyawa ligand dan 2446 senyawa decoy. Perbandingan tersebut beresiko menimbulkan overfitting atau underfitting sehingga perlu dilakukan resampling data. Oleh karena itu, dilakukan oversampling terhadap 150 data decoy yang dipilih secara random untuk menjaga kualitas sample sintesis data dari data asli. Melalui proses oversampling dihasilkan data dengan perbandingan 150:150 sehingga dicapai keterseimbangan data.

Ekstraksi Fitur

Proses ekstraksi fitur menghasilkan dataset baru dengan format PubChem fingerprint. Data baru tersebut memiliki 881 kolom fitur bernilai biner pada setiap fiturnya. Nilai 1 memiliki arti substruktur kimiawi di dalam senyawa tersebut terdeteksi sedangkan 0 tidak terdeteksi. Namun, di dalam 881 fitur tersebut terdapat fitur dengan nilai 0 pada keseluruhan data atau disebut homogen. Fitur homogen tersebut lebih baik dieliminasi karena akan berpengaruh pada kompleksitas komputasi. Melalui proses eliminasi dihasilkan reduksi fitur menjadi 634 fitur yang dilanjutkan melalui proses PCA menghasilkan reduksi fitur menjadi 158 fitur dengan 90% informasi.

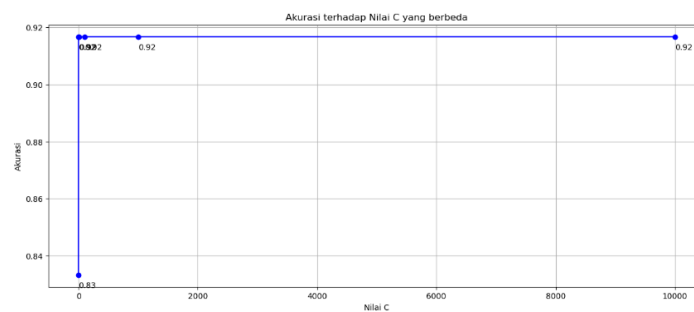
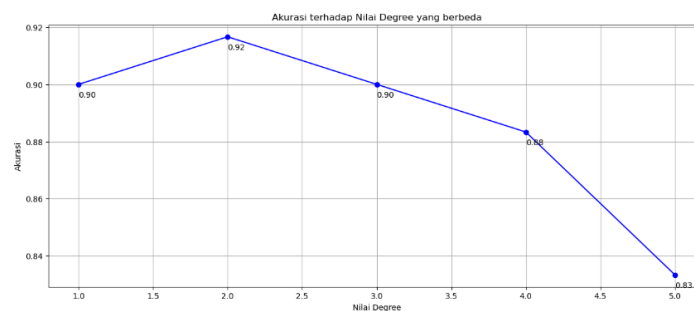
Model Support Vector Classifier

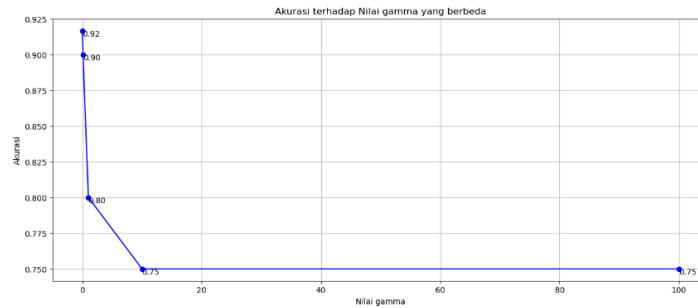
Dalam pembuatan model Machine Learning dihasilkan model SVC yang optimal. Pengoptimalan model tersebut dihasilkan melalui penggunaan GridSearchCV dengan melakukan training terhadap 240 data tes terhadap 80 data secara berulang ulang sehingga memperoleh performa maksimal pada perhitungan setiap matriks. Performa maksimal tersebut didapatkan melalui hasil kombinasi nilai parameter - parameter yang tercantum pada tabel 5.

Tabel 6. Perbandingan Base Model dan Optimized Model

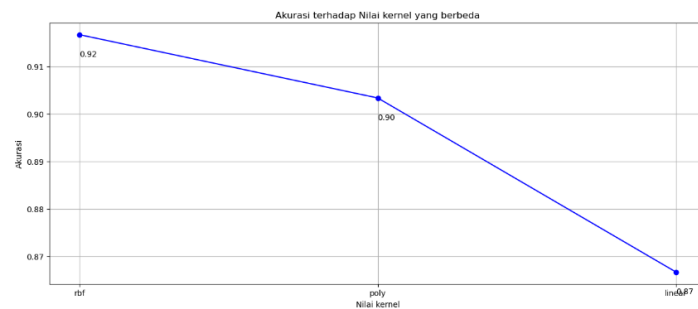
Keterangan		Base Model	Optimized Model
Parameter	<i>kernel</i>	"rbf"	"rbf"
	<i>c</i>	1	10
	<i>gamma</i>	"scale"	0.01
	<i>degree</i>	3	2
	<i>probability</i>	False	True
Matriks	<i>accuration</i>	90.0%	91.67%
	<i>f1-score</i>	90.62%	92.31%
	<i>recall</i>	87.88%	90.91%
	<i>precision</i>	93.55%	93.75%

Model yang dioptimasi menggunakan GridSearchCV menghasilkan performa yang lebih unggul dalam semua matriks yang diujikan. Oleh karena itu, model ini akan digunakan untuk memprediksi senyawa herbal di langkah selanjutnya. Adapun perbandingan pada akurasi yang didapatkan terhadap percobaan terhadap setiap parameter yang digunakan dapat dilihat pada gambar 2 - 5.

**Gambar 2** Akurasi Terhadap Setiap Nilai C**Gambar 3** Akurasi Terhadap Setiap Nilai Degree

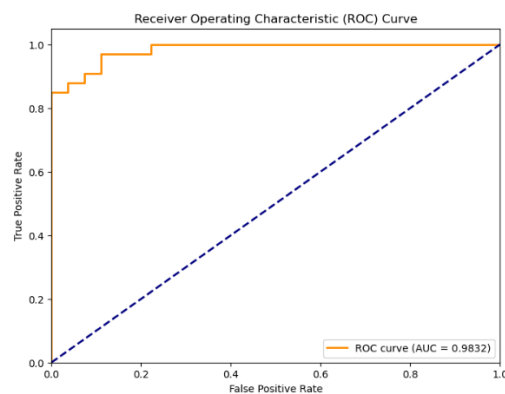


Gambar 4 Akurasi Terhadap Setiap Nilai Gamma



Gambar 5 Akurasi Terhadap Setiap Nilai Kernel

Pada setiap data yang diprediksi oleh model dilakukan perhitungan nilai evaluasi kinerja model dalam membedakan setiap kelas yang disebut dengan Receiver Operating Characteristic. Adapun ROC pada model SVC yang telah dibuat dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 6 Grafik ROC Model Prediksi

Kandidat Senyawa Herbal

Melalui proses prediksi menggunakan model SVC yang telah dibuat dan diuji terhadap *dataset* senyawa herbal, dihasilkan sejumlah 1125 senyawa herbal yang berpotensi menjadi *treatment* alternatif Alzheimer. Dengan melakukan pengurutan berdasarkan nilai probanya berikut merupakan 10 senyawa herbal indonesia dengan nilai probabilitas kepercayaan tertinggi.

Tabel 1 Kandidat Senyawa dan Species Tanaman

Senyawa	Spesies	Probabilitas
1162 Anigorufone	Musa (Hölscher et al., 2014)	0.948
5189 Tetraphyllicine	Rauvolfia serpentina (Kekuda & Pharm Biol Sci, 2019)	0.945
3069 Helicteric acid	Helicteres angustifolia (Huang et al., 2022)	0.939
1894 Cinchonine	Cinchona (Wasis & Sandra, 2020)	0.917
Alstiphyllanine A	Alstonia scholaris (Khyade et al., 2014)	0.927
Scoparic Acid B	Scoparia Dulcis (Sholikin, 2016)	0.916
Anthraquinone	Lactuca sativa L (Fadilah, 2022)	0.909
Chaulmoogric acid	Hydnocarpus wightiana (Yuvaraja et al., 2020)	0.900
Butylphthalide	Apium graveolens (Murray & Nowicki, 2020)	0.898
Cinnamic acid	Cinnamomum burmanii (Ita Dwi Rafita, 2015)	0.857

Kesimpulan

Terdapat sejumlah jenis tanaman herbal Indonesia yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi pengobatan alternatif Alzheimer. Senyawa herbal dengan tingkat kemiripan terhadap senyawa ligand tertinggi berdasarkan probabilitas keyakinan model SVC adalah 96% dengan nama senyawa herbal adalah Anigorufone yang terkandung dalam tanaman Musa atau umum dikenal dengan nama pisang. Namun, penting untuk dikonfirmasi bahwasannya hasil tersebut masih perlu validasi lebih lanjut melalui rangkaian uji pra-klinis dan uji klinis sehingga didapatkan kesimpulan mungkin tidaknya senyawa - senyawa tersebut diolah lebih lanjut menjadi pengobatan alternatif Alzheimer.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini berhasil dilakukan hingga menghasilkan hasil penelitian yang diharapkan tidak lepas dari dukungan pihak Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Indonesia melalui program Pekan Kreativitas Mahasiswa selaku pemberi modal utama dan pihak Institut Teknologi Telkom Surabaya yang telah mendukung dalam bentuk dalam bentuk tunai dan dalam bentuk fasilitas.

Kontribusi Penulis

Dalam penyusunan artikel ilmiah ini Ivan Sholana bertanggungjawab penuh dalam penyusunan laporan kemajuan dan artikel ilmiah. Rendika Nurhartanto

Soeharto bertanggungjawab dalam pengolahan dan penyiapan data hasil prediksi senyawa herbal. Thesion Marta Sianipar bertanggungjawab terhadap pengarahan seluruh anggota tim dalam pelaksanaan penelitian yang dilaksanakan. Ahmad Mu'min Faisal bertanggungjawab terhadap penyiapan dan pengolahan seluruh *dataset*. Rizal Rahman Rizkika bertanggungjawab terhadap penyiapan segala keperluan operasional pelaksanaan penelitian.

Daftar Pustaka

- Agnihotri, A., & Aruoma, O. I. (2020). Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Nutritional Toxicology Perspective of the Impact of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Nutrigenomics and Environmental Chemicals. *Journal of the American College of Nutrition*, 39(1), 16–27. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1683379>
- Ahmad, G. N., Fatima, H., Shafiullah, Salah Saidi, A., & Imdadullah. (2022). Efficient Medical Diagnosis of Human Heart Diseases Using Machine Learning Techniques with and Without GridSearchCV. *IEEE Access*, 10, 80151–80173. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3165792>
- AlFaroby, M. H. Z., Fadhilah, H. N., Amiroch, S., & Hidayat, R. S. (2022). XGB-Hybrid Fingerprint Classification Model for Virtual Screening of Meningitis Drug Compounds Candidate. *Kinetik: Game Technology, Information System, Computer Network, Computing, Electronics, and Control*. <https://doi.org/10.22219/kinetik.v7i2.1424>
- Elfahmi, Woerdenbag, H. J., & Kayser, O. (2014). Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. In *Journal of Herbal Medicine* (Vol. 4, Issue 2, pp. 51–73). Urban und Fischer Verlag GmbH und Co. KG. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2014.01.002>
- El-Sayed, N. F., El-Hussieny, M., Ewies, E. F., Fouad, M. A., & Boulos, L. S. (2020). New phosphazine and phosphazide derivatives as multifunctional ligands targeting acetylcholinesterase and β -Amyloid aggregation for treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103499>
- Fadilah, E. (2022). *KARAKTERISASI SENYAWA ANTHRAQUINONE DARI DAUN SELADA HIJAU (Lactuca sativa L.) DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SKRIPSI*.
- Fadli, A., Kusuma, W. A., Annisa, Batubara, I., & Heryanto, R. (2021). Screening of potential Indonesia herbal compounds based on multi-label classification for 2019 coronavirus disease. *Big Data and Cognitive Computing*, 5(4). <https://doi.org/10.3390/bdcc5040075>
- Farkhani, A., Sauriasari, R., & Yanuar, A. (2020). In Silico approach for screening of the indonesian medicinal plants database to discover potential dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(Special Issue 1), 60–68. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF008>

- Fernando, F., Irawan, M. I., & Fadlan, A. (2019). Bat Algorithm for Solving Molecular Docking of Alkaloid Compound SA2014 Towards Cyclin D1 Protein in Cancer. *Journal of Physics: Conference Series*, 1366(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1366/1/012089>
- Frederiksen, K. S., Cooper, C., Frisoni, G. B., Frölich, L., Georges, J., Kramberger, M. G., Nilsson, C., Passmore, P., Mantoan Ritter, L., Religa, D., Schmidt, R., Stefanova, E., Verdelho, A., Vandenbulcke, M., Winblad, B., & Waldemar, G. (2020). A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1805–1820. <https://doi.org/10.1111/ene.14412>
- Hölscher, D., Dhakshinamoorthy, S., Alexandrov, T., Becker, M., Bretschneider, T., Buerkert, A., Crecelius, A. C., De Waele, D., Elsen, A., Heckel, D. G., Heklau, H., Hertweck, C., Kai, M., Knop, K., Krafft, C., Maddula, R. K., Matthäus, C., Popp, J., Schneider, B., ... Swennen, R. L. (2014). Phenalenone-type phytoalexins mediate resistance of banana plants (*Musa* spp.) to the burrowing nematode *Radopholus similis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(1), 105–110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314168110>
- Huang, Y., An, W., Yang, Z., Xie, C., Liu, S., Zhan, T., Pan, H., & Zheng, X. (2022). Metabolic stimulation-elicited transcriptional responses and biosynthesis of acylated triterpenoids precursors in the medicinal plant *Helicteres angustifolia*. *BMC Plant Biology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12870-022-03429-8>
- Ita Dwi Rafita. (2015). *PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS*.
- Kekuda, P. T., & Pharm Biol Sci, I. J. (2019). *Rauvolfia tetraphylla* L. (Apocynaceae)-A Comprehensive Review on Its Ethnobotanical Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences-IJPBS TM*, 2, 9. <https://doi.org/10.21276/ijpbs.2019.9.2.81>
- Khyade, M. S., Kasote, D. M., & Vaikos, N. P. (2014). *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. and *Alstonia macrophylla* Wall. ex G. Don: A comparative review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 153, Issue 1, pp. 1–18). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.025>
- Lim, S., & Lee, Y. O. (2020). Predicting chemical properties using self-attention multi-task learning based on SMILES representation. *Proceedings - International Conference on Pattern Recognition*, 3146–3153. <https://doi.org/10.1109/ICPR48806.2021.9412555>
- Lin, S.-R., Chang, C.-H., Hsu, C.-F., Tsai, M.-J., Cheng, H., Leong, M. K., Sung, P.-J., Chen, J.-C., & Weng, C.-F. (2019). *Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence*. <https://doi.org/10.1111/bph.v177.6/issuetoc>

- Madav, Y., Wairkar, S., & Prabhakar, B. (2019). Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. In *Brain Research Bulletin* (Vol. 146, pp. 171–184). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.004>
- Makatita Anggraeni Fahrani, Wardhani Riuh, & Nuraini. (2020). RISET IN SILICO DALAM PENGEMBANGAN SAINS DI BIDANG PENDIDIKAN, STUDI KASUS: ANALISIS POTENSI CENDANA SEBAGAI AGEN ANTI-AGING. *Jurnal ABDI*, 2(1).
- Murray, M. T., & Nowicki, J. (2020). *Alzheimer's Disease*.
- Rogers, T., Sok, K., Erickson, T., Aguilera, E., Wootton, S. H., Murray, K. O., & Hasbun, R. (2019). Impact of antibiotic therapy in the microbiological yield of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz050>
- Salih Hasan, B. M., & Abdulazeez, A. M. (2021). A Review of Principal Component Analysis Algorithm for Dimensionality Reduction. *Journal of Soft Computing and Data Mining*, 02(01). <https://doi.org/10.30880/jscdm.2021.02.01.003>
- Sehgal, S. A., Hammad, M. A., Tahir, R. A., Akram, H. N., & Ahmad, F. (2018). Current Therapeutic Molecules and Targets in Neurodegenerative Diseases Based on in silico Drug Design. *Current Neuropharmacology*, 16(6), 649–663. <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180315142137>
- Sholikin, L. N. (2016). *SKRIPSI IDENTIFIKASI FRAKSI AKTIF ANTIVIRUS HEPATITIS C DARI EKSTRAK ETANOL 80% HERBA Scoparia dulcis Linn.*
- Sir, Y. A., & Soepranoto, A. H. H. (2022). Pendekatan Resampling Data Untuk Menangani Masalah Ketidakseimbangan Kelas. *Jurnal Komputer Dan Informatika*, 10(1), 31–38. <https://doi.org/10.35508/jicon.v10i1.6554>
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- Wang, Y., Yuan, Y., Wang, W., He, Y., Zhong, H., Zhou, X., Chen, Y., Cai, X. J., & Liu, L. qin. (2022). Mechanisms underlying the therapeutic effects of Qingfei Yin in treating acute lung injury based on GEO datasets, network pharmacology and molecular docking. *Computers in Biology and Medicine*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105454>
- Wasis, B., & Sandra, E. (2020). *KAJIAN EKOLOGIS POHON KINA (Cinchona spp.) DAN MANFAATNYA DALAM MENGATASI PENYEBARAN PENYAKIT MALARIA 1 ECOLOGICAL STUDY OF KINA TREE (Cinchona spp.) AND ITS BENEFITS IN OVERCOMING*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31150.87362>

- World Health Organization. (2022). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yuvaraja, K., Arockiasamy, S., Jasemin, S., & K, G. (2020). ANTIOXIDANT POTENTIAL OF MEDICINALLY IMPORTANT PLANTS EHRETIA MICROPHYLLA, DIPTERACANTHUS PATULUS AND HYDNOCARPUS LAURIFOLIA. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 9(2). <https://doi.org/10.31032/ijbpas/2020/9.2.4957>