

Identifikasi Interaksi Protein-Protein Meningitis Menggunakan ClusterONE dan Analisis Jaringan

Mohammad Hamim Zajuli Al Faroby^{*1)}, Helisyah Nur Fadhilah²⁾, dan Fikri Hartanta Sembiring³⁾

^{1,2,3)} Sains Data, Fakultas Teknologi Informasi dan Bisnis, Institut Teknologi Telkom Surabaya
Jalan Ketintang No.156, Surabaya, 60231, Indonesia

Email: alfaroby@ittelkom-sby.ac.id¹⁾, helisyah07@ittelkom-sby.ac.id²⁾, fikrihartanta@gmail.com³⁾

Abstrak

Patogen penyebab Meningitis menyebabkan peradangan pada selaput otak. Kondisi ini menyebabkan kondisi kronis jika dibiarkan dalam jangka waktu lama. Patogen Meningitis menyerang protein tertentu yang berkaitan langsung dengan fungsional selaput otak. Dengan mendeteksi protein signifikan dari Meningitis dapat kita dapat menganalisis lebih jauh untuk menemukan inhibitor dari patogen tersebut. Menemukan protein yang signifikan dengan menganalisis jaringan interaksi protein yang terlibat ketika meningitis menginfeksi. Data jaringan protein diolah untuk mendapatkan kluster protein yang signifikan. Data jaringan pada kluster terbaik digunakan untuk mencari protein tertentu yang memiliki pengaruh signifikan. Skor sigifikansi protein berdasarkan nilai karakteristik simpul pada jaringan graf dengan mendapatkan nilai eigen dan vektor eigen. Nilai keseluruhan karakteristik diperoleh dari hasil perkalian vektor eigen dengan vektor karakteristik simpul yang menghasilkan nilai skalar. Kami menemukan protein yang paling signifikan terhadap Meningitis adalah TLR2, hal ini diketahui dari nilai keseluruhan karakteristiknya yang paling tinggi dibandingkan protein lainnya.

Kata kunci: ClusterOne, Analisis Jaringan, Meningitis, Interaksi Jaringan Protein

1. Pendahuluan

Meningitis merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus maupun bakteri yang menyerang selaput otak. Penyakit ini menyebabkan peradangan pada membran otak, sehingga penderita mengalami gejala pusing yang sangat parah (Kohil et al., 2021). Infeksi akibat Meningitis berkembang cukup cepat pada tahap akut, perkembangannya akan meningkat dalam hitungan jam atau hari. Penyebab patogenik meningitis belum sepenuhnya terungkap sejauh ini. Beberapa penelitian menunjukkan beberapa protein yang menjadi target utama patogen Meningitis itu sendiri (Principi & Esposito, 2019). Akan tetapi, hasil dari penelitian yang dilakukan belum menunjukkan peran protein yang paling signifikan terhadap Meningitis.

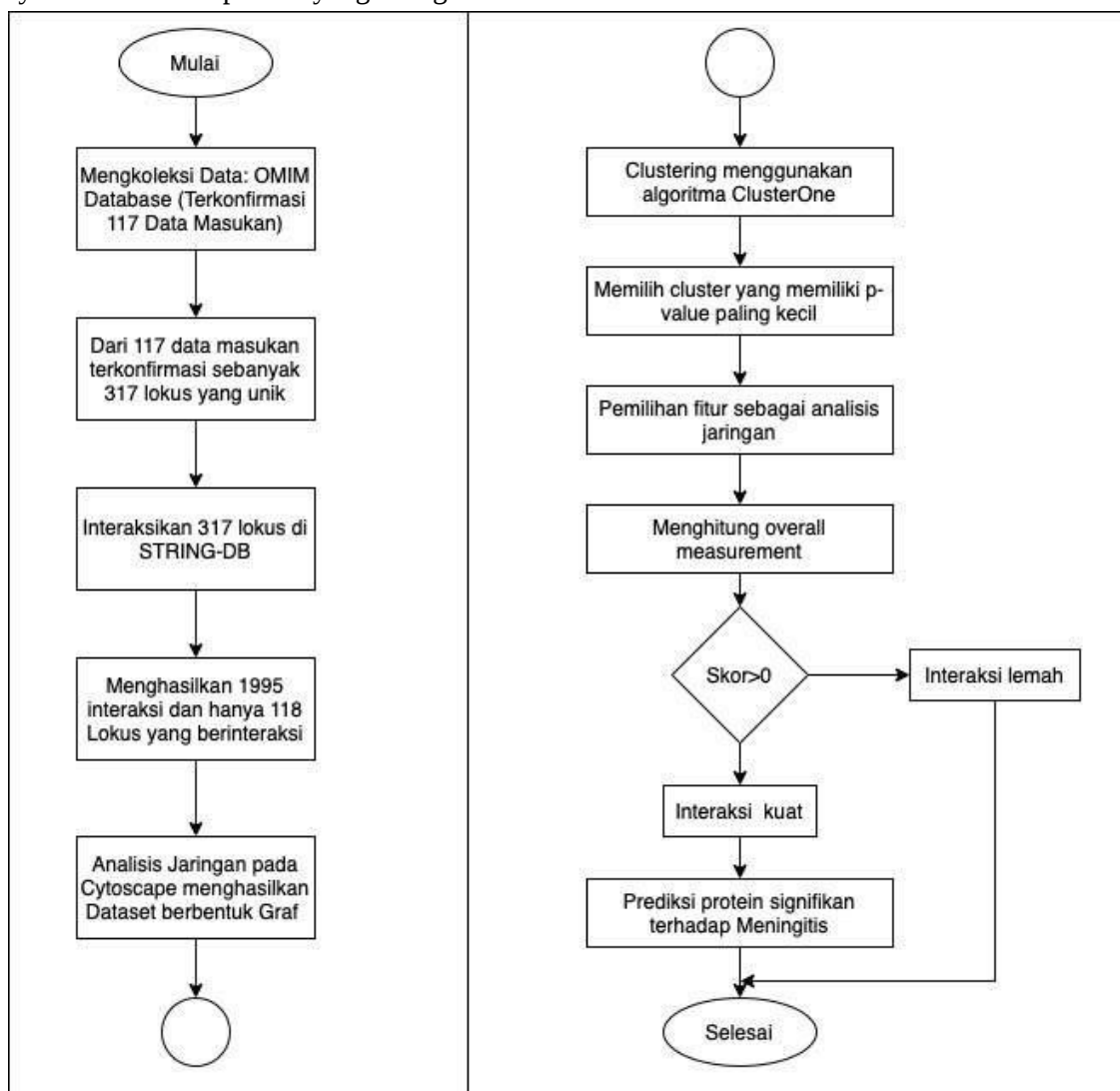
Protein menjadi pembentuk utama jaringan dasar pada tubuh. Fungsional protein tidak berjalan secara independen, melainkan saling terhubung dengan protein-protein lainnya. Jaringan hubungan protein satu dengan yang lainnya ini disebut interaksi protein-protein (PPI) (Tang et al., 2014). Struktur PPI mirip dengan graf atau jaringan yang memiliki simpul dan tepi. Simpul dari graf merepresentasikan protein itu sendiri dan tepi yang menghubungkan dua simpul merupakan relasi fungsional dari protein (Cook et al., 2018). Untuk menganalisis kondisi jaringan protein yang cukup besar, peranan algoritma komputasi sangat membantu untuk mempermudah dan mempercepat analisis.

Algoritma-algoritma pengelompokan yang tergolong dalam jenis pembelajaran mesin tidak semuanya bisa mempelajari data berbentuk graf. Sebut saja seperti K-means dan Self Organizing Map's tidak mampu beradaptasi terhadap jenis data graf. Metode pengelompokan dengan data graf dikembangkan pada tahun 2012 bernama ClusterONE (Nepusz et al., 2012). Metode pengelompokan dengan data khusus berupa graf sangat membantu untuk menyelesaikan masalah tersebut. Data graf dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok bergantung dengan keterhubungan antara data simpul dan tepi pada graf.

Hasil analisis ini bertujuan untuk menemukan protein-protein yang memiliki pengaruh signifikan terhadap Meningitis. Pengaruh dari protein dihitung berdasarkan nilai karakteristik simpul pada jaringan. Sehingga, dari perhitungan secara matematis dengan mencari nilai eigen maupun vektor eigen penskoran setiap protein akan lebih mudah dan terbukti secara kuantitatif.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan protein-protein yang memiliki keterkaitan dengan Meningitis. Protein-protein hasil dari penelitian ini memiliki kemungkinan sebagai protein target patogen penyebab meningitis. Apabila terkonfirmasi benar protein tersebut menjadi target injeksi patogen maka akan lebih memudahkan dalam penemuan ligan yang efektif untuk mencegah penyakit tersebut. Tahap pelaksanaan penelitian terlihat pada Gambar 1 yang menunjukkan alur pelaksanaan penelitiannya. Penelitian ini dimulai dari mengoleksi data protein-protein pada database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (Amberger et al., 2019). Proses mengoleksi data pada OMIM, kami mendapatkan sebanyak 117 data entri yang cocok terhadap Meningitis. Data hasil unduhan dari OMIM dibersihkan terlebih dahulu dan kami menemukan sebanyak 317 gen lokus unik. Data ini berupa kode protein yang dapat divalidasi pada database protein UniProt. Tahap selanjutnya yakni mencari interaksi terhadap semua protein unik yang ditemukan. Pencarian interaksi tersebut pada aplikasi STRING-DB (Szklarczyk et al., 2021). Hasil tersebut menunjukkan sebanyak 1995 interaksi yang terjadi dan hanya sebanyak 118 dari 317 protein yang saling berinteraksi.



Gambar 1. Alur penelitian untuk mengidentifikasi interaksi protein-protein Meningitis.

Proses selanjutnya yakni membuat graf yang merepresentasikan interaksi dari masing-masing protein. Graf yang terbentuk akan menjadi dataset untuk menganalisis data dengan mengklasterkan data graf tersebut. Algoritma kluster yang digunakan adalah ClusterOne, yakni salah satu algoritma yang dikhususkan untuk menyelesaikan kluster berupa data graf. Kluster terbaik dipilih untuk menentukan protein yang memiliki interaksi paling tinggi. Untuk merengking skor dari setiap data protein, kami memanfaatkan analisis jaringan dan menghitung nilai vektor eigen sebagai skor setiap protein.

2.1. ClusterONE

Metode ini termasuk dalam metode kluster yang dikhususkan pada data graf. Karena sifatnya tersebut, metode ini sangat berguna untuk mendeteksi kompleks protein dalam jaringan interaksi protein-protein. ClusterONE berusaha untuk menemukan wilayah yang terhubung rapat dan mungkin tumpang tindih dalam jaringan. ClusterONE bekerja dengan membangkitkan daerah padat dari kecil (biasanya satu atau dua simpul), didorong oleh fungsi kualitas yang disebut keterpaduan (*cohesiveness*).

Fungsi kohesivitas V dari ClusterONE direpresentasikan dalam bentuk (Nepusz et al., 2012),

$$f(V) = \frac{W_{in}(V)}{W_{in}(V) + W_{bound}(V) + P(V)} \quad (1)$$

dimana $W_{in}(V)$ menunjukkan bobot total tepi dalam kelompok simpul V , $W_{bound}(V)$ mewakili bobot total tepi yang menghubungkan suatu grup ke seluruh grafik, dan $P(V)$ adalah penalti. Kualitas dari setiap kluster yang teridentifikasi dapat dinilai dari kohesivitas kluster tersebut.

2.2. Analisis Jaringan

Peran analisis jaringan sangat penting dalam menentukan karakteristik dan pembobotan nilai dari simpul graf. Beberapa karakteristik jaringan yang dapat dihitung seperti Degree, Radiality dan Stress. Nilai-nilai ini dapat dicari dengan menggunakan aplikasi Cytoscape (Cook et al., 2018). Selain karakteristik graf, pembobotan graf terhadap simpul juga dapat dijadikan salah satu fitur. Metode *centrality* dapat dijadikan pilihan utama untuk mendapatkan nilai bobot dari simpul graf. Metode *centrality* yang sering digunakan yakni *Betweenness Centrality* dan *Closeness Centrality* (Al Faroby et al., 2020).

Metode *Betweenness Centrality* (BC) merupakan metode untuk mengetahui besarnya pengaruh sebuah simpul terhadap aliran *edge* pada suatu graf. Metode ini sering digunakan untuk menemukan simpul yang berfungsi sebagai jembatan dari satu bagian graf lain. Algoritmanya menghitung jalur terpendek dari graf yang tidak berbobot antara semua pasangan simpul pada graf. Skor BC dari suatu simpul v diberikan sebagai (Barthélemy, 2004),

$$g(v) = + \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} \quad (2)$$

dimana σ_{st} merupakan banyaknya jalur terpendek dari simpul s ke simpul t dan $\sigma_{st}(v)$ adalah jumlah jalur yang melewati v (dimana v bukan simpul akhir).

Metode *Closeness Centrality* (CC) merupakan pengukuran sentralitas yang dihitung sebagai kebalikan dari banyaknya jalur Panjang dan pendek simpul terhadap semua simpul dalam graf. Jadi, semakin terpusan kedudukan suatu simpul, maka semakin dekat juga simpul tersebut ke simpul lainnya. Nilai CC didefinisikan sebagai (Du et al., 2015),

$$C(v) = \frac{1}{\sum_y d(y, x)} \quad (3)$$

dimana $d(y, x)$ merupakan jarak antara simpul x dan y . Banyak orang menyebutkan, kedekatan sentral mengacu pada bentuk normal yang mewakili panjang rata-rata dari jalur terpendek dari semua kondisi.

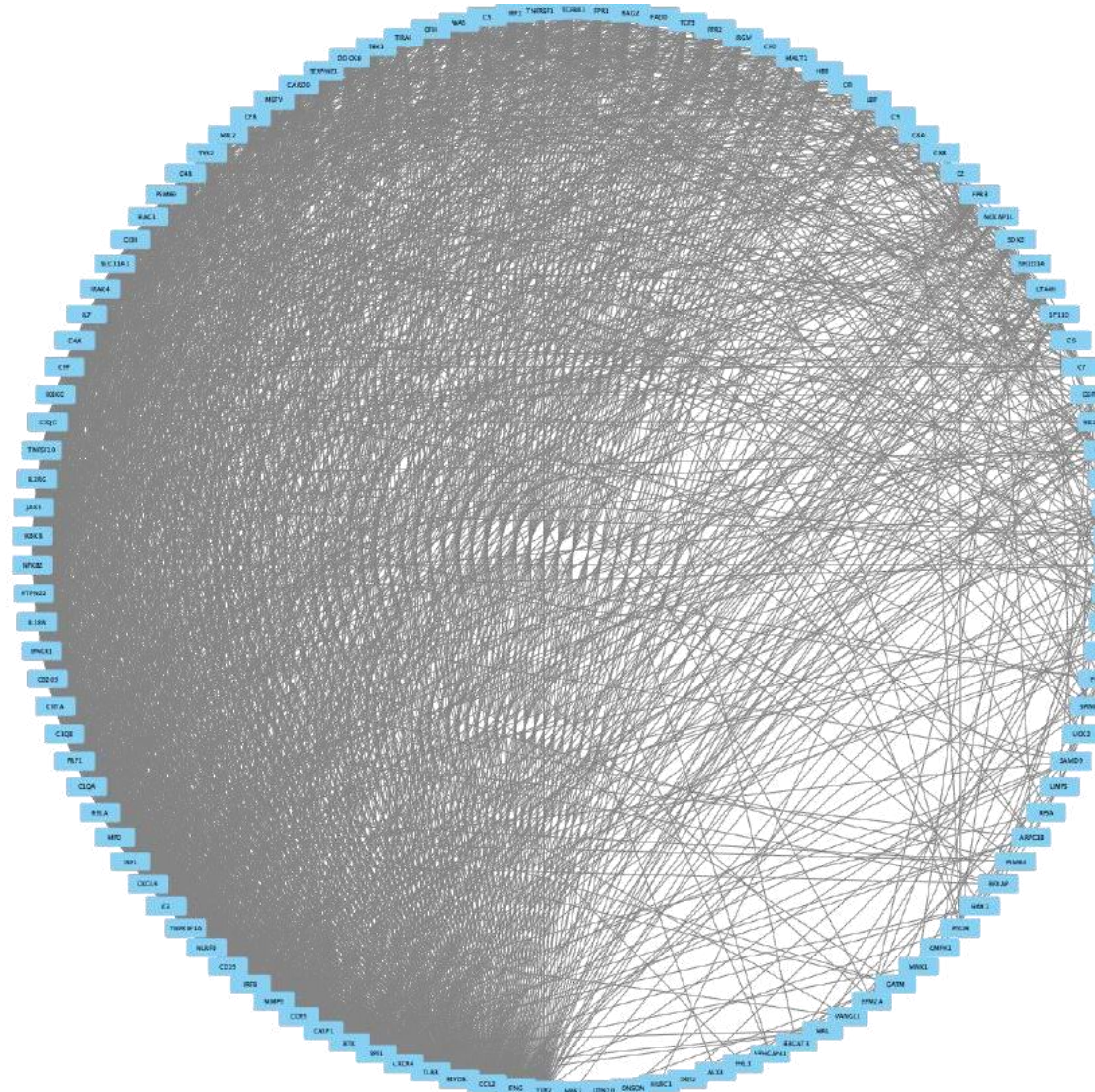
3. Hasil dan Pembahasan

Pada bagian ini menjelaskan hasil dari penelitian dan beberapa bahasan terkait analisis pada hasil. Beberapa hasil terkait data dan graf yang terbentuk berdasarkan analisis interaksi pada setiap protein.

Selain itu bagian ini juga memaparkan model dan parameter kluster yang digunakan. Setelah itu, kami menjelaskan juga bagaimana hasil pemeringkatan dan protein apa saja yang berpotensi memiliki interaksi signifikan.

3.1. Jaringan Interaksi Protein

Interaksi antara protein satu dengan yang lainnya di interpretasikan dalam bentuk jaringan. Jaringan pada protein digambarkan dengan graf tak berarah. *Node* pada graf merepresentasikan protein itu sendiri, sedangkan *edge* graf merupakan representasi interaksi. Apabila dua buah *node* terhubung dengan *edge* berarti kedua protein tersebut memiliki interaksi. Hasil dari pencarian interaksi terhadap 317 protein unik hanya terdapat 117 yang memiliki interaksi. Protein yang berinteraksi tersebut menghasilkan 1995 interaksi yang dihasilkan. Pembentukan graf untuk memvisualisasikan jaringan pada protein menggunakan aplikasi Cytoscape (Ragueneau et al., 2021). Hasil dari visualisasi graf jaringan protein tersebut disajikan pada Gambar 2. Pada gambar tersebut terlihat bahwa setiap *node* ada yang memiliki *edge* banyak dan ada yang memiliki *edge* sedikit. Semakin banyak suatu protein berinteraksi dengan protein lainnya, kemungkinan protein tersebut memiliki pengaruh signifikan terhadap terjadinya meningitis juga semakin besar. Data berupa graf ini selanjutnya akan di kelompokkan, tujuannya untuk menemukan kelompok jaringan mana yang memiliki nilai signifikan lebih tinggi, semakin bagus klaster yang terbentuk maka kemungkinan keberadaan protein yang berpengaruh pada jaringan tersebut juga akan semakin besar.



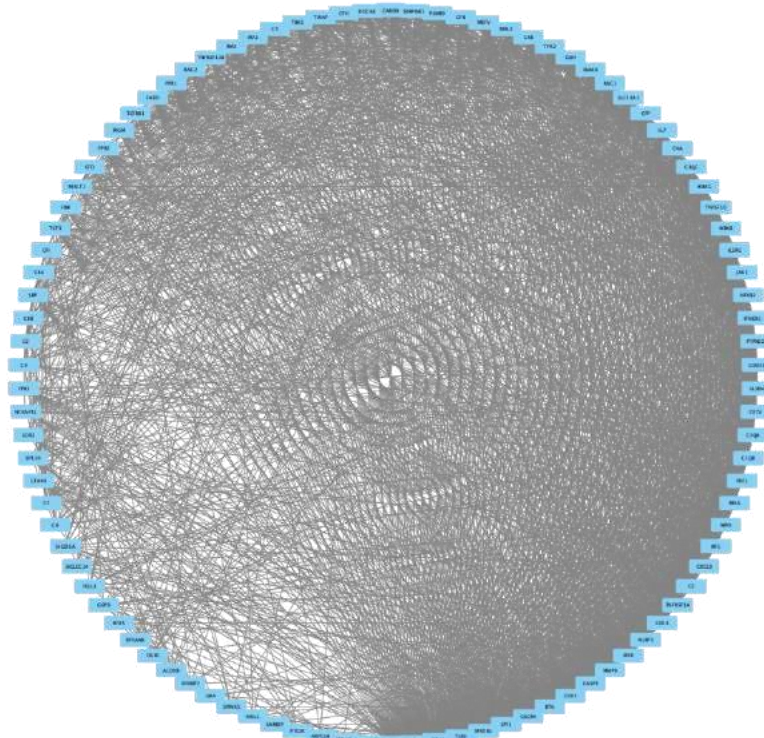
Gambar 2. Penampakan graf yang terbentuk berdasarkan data yang diperoleh dari analisis interaksi pada STRING-DB.

3.2. Parameter dan Model Klaster

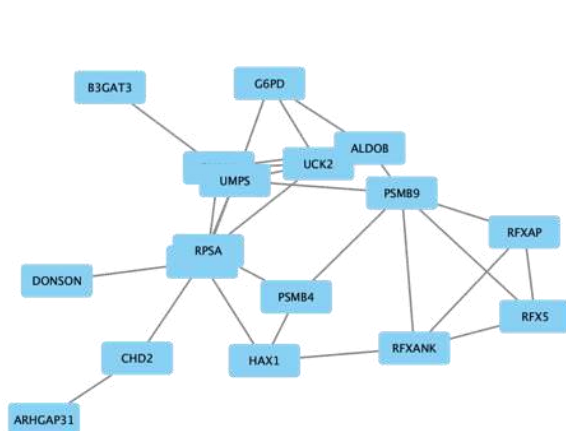
Metode ClusterOne sangat cocok digunakan terhadap jenis data graf. Model kluster bergantung dengan nilai parameter yang dimasukkan. Pada algoritma ClusterOne ini, jumlah kluster tidak menjadi parameter. Sehingga jumlah kluster yang terbentuk akan ditentukan sendiri oleh algoritma. Beberapa parameter yang diatur pada penelitian ini terdapat pada Tabel 1. Parameter ini merupakan hasil uji coba dan parameter ini menghasilkan model yang optimal.

Tabel 1. Parameter model ClusterOne yang digunakan untuk membentuk model klaster

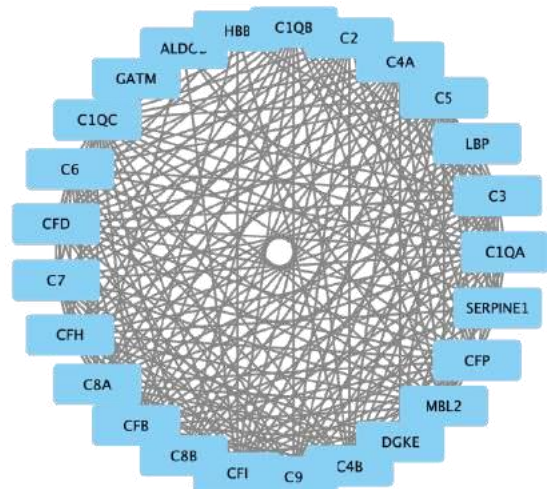
Parameter	Deskripsi	Nilai
minimum_size	Minimal data untuk membentuk kluster	8
minimum_density	Kepadatan minimum kluster, yakni jumlah total bobot <i>edge</i> dalam kluster dibagi dengan jumlah <i>edge</i> yang mungkin.	0
node_penalty	Nilai penalty yang sesuai untuk setiap simpul.	5
overlap_threshold	Rasio overlap yang memungkinkan penggabungan kluster	0.8



Klaster 1



Klaster 2



Klaster 3

Gambar 3. Visualisasi dari masing-masing klaster yang terbentuk, Klaster 1 memiliki anggota lebih banyak dibandingkan lainnya.

Algoritma ClusterOne mengelompokkan graf berdasarkan sifat-sifat graf yang dimiliki setiap *node*. Proses pelatihan algoritma terhadap data menghasilkan tiga kluster utama dari graf. Parameter masukan pada Tabel 1, mempengaruhi kondisi kluster yang terbentuk. Visualisasi dari kluster yang terbentuk dapat dilihat pada Gambar 3. Kluster 1 memiliki anggota sebanyak 98 *node*, Kluster 2 memiliki anggota sebanyak 17 *node*, sedangkan Kluster 3 memiliki anggota 25 *node*. Simpul pada masing-masing kluster terhubung berdasarkan fungsional setiap protein. Tampak pada Gambar 3, graf yang dihasilkan oleh Kluster 1 memiliki *node* yang saling terhubung dengan *edge*, dari 98 *node* pada Kluster 1 tersebut menghasilkan *edge* sebanyak 1932. Sedangkan untuk Kluster 2 dan Kluster 3 memiliki *edge* yang menghubungkan *node* sebanyak 29 dan 226.

Tabel 2. Atribut-atribut dari kluster yang dihasilkan oleh algoritma ClusterOne

Kluster Ke-	Jumlah Node	Jumlah Edge	Density	Quality	p-value
1	98	1932	0.406	0.978	0.000
2	17	29	0.213	0.216	0.370
3	25	226	0.753	0.362	0.283

Analisis kluster yang dihasilkan algoritma tidak berhenti sampai visualisasi grafnya saja. Akan tetapi, kita juga memilih kluster yang dianggap memiliki struktur lebih baik dari lainnya. Nilai-nilai evaluasi yang digunakan untuk menganalisis kluster disajikan pada Tabel 2. *Density* merupakan ukuran kepadatan pada setiap kluster. *Quality* merupakan ukuran untuk menentukan kualitas dari setiap kluster didukung dengan nilai *p – value* pada kluster. Kualitas kluster yang baik berisi banyak *edge* dengan bobot tinggi pada simpul anggota kluster (Li et al., 2017). Penentuan kluster terbaik menggunakan rasio pada *quality* dan *p – value*. Kebanyakan peneliti menentukan kluster terbaik dengan melihat nilai *p–value* terkecil pada semua kluster yang terbentuk. Kluster dengan nilai *p – value* terkecil merupakan kaster yang lebih signifikan. Oleh karena itu, untuk analisis selanjutnya kami memilih Kluster 1 yang memiliki *quality* paling tinggi dan *p – value* paling kecil dibandingkan kluster-kluster lainnya.

3.3. Hasil Analisis Jaringan

Analisis jaringan ini mengukur karakteristik dari setiap *node* berdasarkan nilai pembobotan graf dan ketetangaan. Kami menggunakan tujuh karakteristik graf untuk menentukan perangkingan dari setiap data. Ketujuh karakteristik graf tersebut antara lain, Betweenness Centrality, Closeness Centrality, Clustering Coefficient, Degree, Radiality, Stress dan Topological Coefficient. Nilai perhitungan karakteristik graf tersebut kami sajikan dalam tabel pada Tabel 3 di Lampiran 1. Ketujuh karakteristik graf ini selanjutnya akan dihitung nilai eigen dan vektor eigennya untuk selanjutnya dirangkingkan. Hasil rangking tersebut sebagai tolak ukur menentukan protein mana yang memiliki pengaruh signifikan terhadap Meningitis.

3.4. Nilai Eigen dan Vektor Eigen Sebagai Perangkingan

Perangkingan terhadap 98 protein yang menjadi *node* pada Kluster 1 dengan menggunakan operasi vektor untuk mendapatkan nilai eigen dan vektor eigen dari keseluruhan data. Karakter atau fitur yang digunakan pada penelitian ini sebanyak tujuh fitur, sehingga vector eigen yang dihasilkan memiliki dimensi 7 juga. Hasil perhitungan dengan menggunakan bantuan computer dengan Bahasa Python menghasilkan nilai eigen sebesar 4,2514, dan vektor eigen sebagai berikut;

$$e = \begin{pmatrix} -0,30427763 \\ 0.47832745 \\ -0.14566613 \\ 0.47433375 \\ 0.47377421 \\ 0.44959276 \\ -0.07623121 \end{pmatrix}$$

Nilai vektor eigen ini apabila dioperasikan secara perkalian titik dengan data hasil network analisis yang memiliki ukuran matriks $M_{9 \times 9}$ akan menghasilkan nilai scalar (Joo et al., 2021). Nilai skalar hasil operasi tersebut menjadi rasio perangkingan terhadap *node-node* pada Kluster 1.

3.5. Protein Signifikan terhadap Meningitis

Pensekoran dari *node* pada Klaster 1 menunjukkan hasil yang bervariasi. Node pada graf Klaster 1 merupakan representasi dari jenis protein tertentu. Dengan mengoperasikan titik antara vektor eigen dan vektor karakteristik dari setiap data menghasilkan skor yang merepresentasikan keseluruhan nilai dari karakteristik jaringan terhadap *node*. Secara grafik hasil perbandingan dapat dilihat pada Gambar 4 di Lampiran 2. Grafik bar menunjukkan skor keseluruhan dari setiap protein. Semakin ke kiri bentuk grafik bar menandakan bahwa pengaruh dari protein tersebut terhadap meningitis tidak signifikan. Sedangkan apabila grafik bar yang dihasilkan mendekati ujung kanan, maka protein tersebut signifikan terhadap Meningitis.

Tabel 4. Skor sepuluh teratas dari nilai keseluruhan karakteristik jaringan pada Klaster 1.

Kode Protein	Kode UniProt	Nama Protein	Skor Keseluruhan
TLR2	O60603	Toll-like receptor 2	4,216316
IFNG	P01579	Interferon gamma	4,125732
CCL2	P13500	C-C motif chemokine 2	4,069983
TLR3	O15455	Toll-like receptor 3	3,343972
SPI1	P17947	Transcription factor PU.1	3,275224
MYD88	Q99836	Myeloid differentiation primary response protein	3,120324
BTK	Q06187	Tyrosine-protein kinase	2,945953
C3	P01024	Complement C3	2,879677
CXCR4	P61073	C-X-C chemokine receptor type 4	2,874741
MMP9	P14780	Matrix metalloproteinase-9	2,629301

Kami menyajikan data pada Tabel 4 yang merupakan ranking 10 teratas dari protein-protein signifikan. Sebagai contoh protein Toll-like receptor 2 (TLR2), protein ini memiliki skor paling tinggi dibandingkan protein lainnya. Sehingga, protein TLR2 menjadi protein yang paling signifikan terhadap Meningitis dari pada lainnya. Fungsional dari protein TLR2 sebagai mediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein bakteri dan komponen dinding sel mikroba lainnya (Hu et al., 2021). Sehingga, protein ini merupakan pemicu imun ketika ada patogen yang masuk ke dalam tubuh (Al-Sadi et al., 2021).

4. Kesimpulan

Data interaksi protein-protein dapat klusterkan dengan algoritma ClusterOne dengan baik. Dengan parameter yang telah dioptimalkan, algoritma ini menghasilkan kluster data sebanyak tiga. Model yang dihasilkan menunjukkan kualitas yang sangat bagus dengan rasio kualitas sebesar 0,978 dan p-value sebesar 0,000 pada Klaster 1. Sehingga, model pada Klaster 1 digunakan untuk analisis jaringan untuk menemukan protein yang signifikan.

Analisis jaringan pada graf Klaster 1 menggunakan tujuh karakteristik graf. Data karakteristik graf diolah untuk mendapatkan nilai eigen dan vektor eigen yang digunakan untuk menentukan penyeoran dari keseluruhan nilai karakteristik. Hasil penyeoran menunjukkan protein TLR2 memiliki skor paling tinggi dibanding protein lainnya. Hal ini sejalan dengan bukti fungsional biologis dari protein tersebut sebagai mediator imun tubuh untuk menanggapi patogen Meningitis yang masuk ke tubuh.

Daftar Pustaka

- Al-Sadi, R., Nighot, P., Nighot, M., Haque, M., Rawat, M., & Ma, T. Y. (2021). Lactobacillus acidophilus Induces a Strain-specific and Toll-Like Receptor 2-Dependent Enhancement of Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier and Protection Against Intestinal Inflammation. *The American Journal of Pathology*, 191(5), 872–884. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2021.02.003>
- Al Faroby, M. H. Z., Irawan, M. I., & Puspaningsih, N. N. T. (2020). Prediction insulin-protein interactions associated based on ontology genes using extreme gradient boosting and centrality method. *Kinetik: Game Technology, Information System, Computer Network, Computing, Electronics, and Contr*, 4(5), 253–262. <https://doi.org/10.22219/kinetik.v5i4.1076>

- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2019). OMIM.org: Leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1038–D1043. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1151>
- Barthélemy, M. (2004). Betweenness centrality in large complex networks. *European Physical Journal B*, 38(2), 163–168. <https://doi.org/10.1140/epjb/e2004-00111-4>
- Cook, H. V., Doncheva, N. T., Szklarczyk, D., von Mering, C., & Jensen, L. J. (2018). Viruses.STRING: A virus-host protein-protein interaction database. *Viruses*, 10(10), 519. <https://doi.org/10.3390/v10100519>
- Orang, Y., Gao, C., Chen, X., Hu, Y., Sadiq, R., & Deng, Y. (2015). A new closeness centrality measure via effective distance in complex networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 25(3), 033112. <https://doi.org/10.1063/1.4916215>
- Hu, S., Kuwabara, R., Navarro Chica, C. E., Smink, A. M., Koster, T., Medina, J. D., de Haan, B. J., Beukema, M., Lakey, J. R. T., García, A. J., & de Vos, P. (2021). Toll-like receptor 2-modulating pectin-polymers in alginate-based microcapsules attenuate immune responses and support islet-xenograft survival. *Biomaterials*, 266, 120460. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2020.120460>
- Joo, H., Kim, H. S., Kim, S., & Sivakumar, B. (2021). Complex networks and integrated centrality measure to assess the importance of streamflow stations in a River basin. *Journal of Hydrology*, 598, 126280. <https://doi.org/10.1016/J.JHYDROL.2021.126280>
- Kohil, A., Jemmieh, S., Smatti, M. K., & Yassine, H. M. (2021). Viral meningitis: an overview. *Archives of Virology*, 166(2), 335–345. <https://doi.org/10.1007/S00705-020-04891-1>
- Li, M., Li, D., Tang, Y., Wu, F., & Wang, J. (2017). CytoCluster: A Cytoscape Plugin for Cluster Analysis and Visualization of Biological Networks. *Orang Journal of Molecular Sciences*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS18091880>
- Nepusz, T., Yu, H., & Paccanaro, A. (2012). Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks. *Nature Methods* 2012 9:5, 9(5), 471–472. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1938>
- Principi, N., & Esposito, S. (2019). Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(1), 97–105. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1685497>
- Ragueneau, E., Shrivastava, A., Morris, J. H., del-Toro, N., Hermjakob, H., & Porras, P. (2021). IntAct App: a Cytoscape application for molecular interaction network visualization and analysis. *Bioinformatics*, 37(20), 3684–3685. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTAB319>
- 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>
- Tang, X., Wang, J., Zhong, J., & Pan, Y. (2014). Predicting essential proteins based on weighted degree centrality. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 11(2), 407–418. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2013.2295318>

Lampiran 1

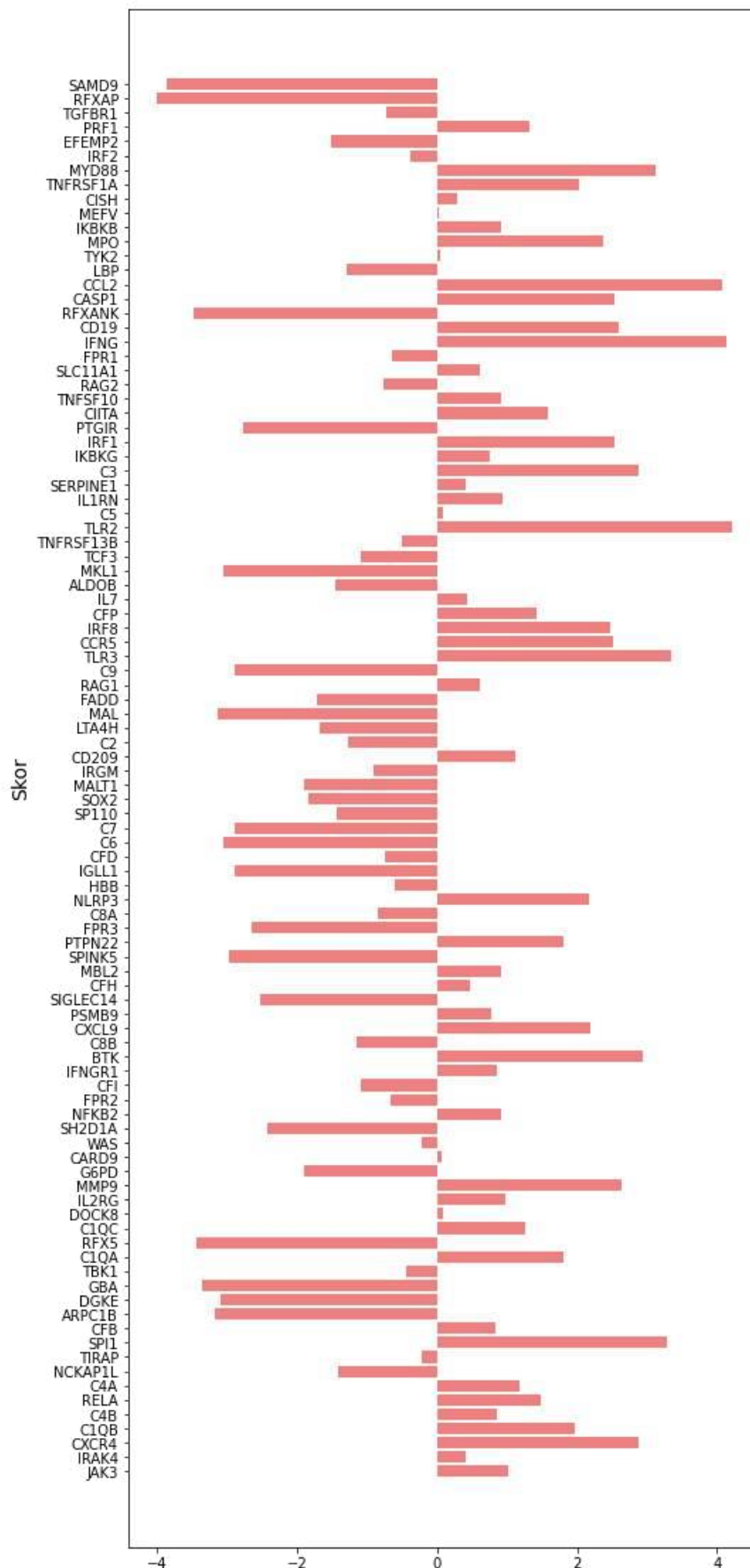
Tabel 3. Data hasil analisis jaringan dari Klaster 1

Node Name	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Cluster Coefficient	Degree	Radiality	Stress	Topological Coefficient
JAK3	0,0077	0,6783	0,6941	51	0,9938	1076	0,50839
IRAK4	0,0043	0,6554	0,7324	46	0,9931	742	0,53743
CXCR4	0,0138	0,7578	0,6121	66	0,9958	2346	0,49547
C1QB	0,0159	0,6929	0,5912	54	0,9942	2234	0,48167
C4B	0,0064	0,6510	0,6768	45	0,9929	1516	0,50011
RELA	0,0091	0,7029	0,6877	56	0,9944	1260	0,50608
C4A	0,0086	0,6644	0,6640	48	0,9934	1766	0,50451
NCKAP1L	0,0014	0,5640	0,7391	23	0,9898	192	0,51857
TIRAP	0,0021	0,6299	0,7782	40	0,9923	394	0,53119
SPI1	0,0212	0,7698	0,5891	68	0,9961	2740	0,48044
CFB	0,0081	0,6467	0,6406	44	0,9928	1492	0,48454
ARPC1B	1,0739	0,4974	0,9333	6	0,9867	2	0,52963
DGKE	0,0000	0,4850	1,0000	11	0,9860	0	0,50455
GBA	6,7443	0,4899	0,4722	9	0,9863	48	0,45515
TBK1	0,0020	0,6218	0,8178	39	0,9920	344	0,55208
C1QA	0,0106	0,6929	0,6247	54	0,9942	2020	0,49504
RFX5	6,4197	0,5079	0,7821	13	0,9872	116	0,54907
C1QC	0,0085	0,6690	0,6284	49	0,9935	1624	0,49022
DOCK8	0,0070	0,6258	0,6731	40	0,9921	774	0,50208
IL2RG	0,0055	0,6783	0,7114	51	0,9938	1074	0,52416
MMP9	0,0159	0,7462	0,6007	64	0,9955	2120	0,49066
G6PD	0,0011	0,5389	0,6813	14	0,9887	122	0,51767
CARD9	0,0027	0,6382	0,7329	42	0,9925	602	0,53166
WAS	0,0076	0,6101	0,6556	36	0,9916	662	0,50318
SH2D1A	1,0414	0,5330	0,9123	19	0,9885	30	0,59123
NFKB2	0,0069	0,6783	0,7114	51	0,9938	918	0,51526
FPR2	0,0050	0,5988	0,7298	32	0,9912	484	0,53576
CFI	0,0045	0,5543	0,6708	26	0,9894	328	0,38932
IFNGR1	0,0037	0,6831	0,7451	52	0,9939	800	0,53232
BTB	0,0282	0,7519	0,5827	65	0,9957	2514	0,47423
C8B	0,0037	0,5543	0,6449	24	0,9894	320	0,40987
CXCL9	0,0099	0,7348	0,6584	62	0,9953	1738	0,51247
PSMB9	0,0116	0,6424	0,6346	43	0,9927	1604	0,50995
SIGLEC14	2,3255	0,5330	0,8167	16	0,9885	52	0,56720
CFH	0,0060	0,6299	0,6487	40	0,9923	1328	0,48376
MBL2	0,0089	0,6510	0,6293	45	0,9929	1494	0,48339
SPINK5	7,1557	0,5079	0,3214	8	0,9872	88	0,44505
PTPN22	0,0162	0,6879	0,6176	53	0,9940	2210	0,50511
FPR3	6,6116	0,5607	0,8261	23	0,9897	124	0,57437
C8A	0,0065	0,5607	0,5667	25	0,9897	458	0,37548
NLRP3	0,0095	0,7405	0,6703	63	0,9954	1610	0,51645
HBB	0,0049	0,5879	0,6299	30	0,9908	626	0,51007
IGLL1	6,3595	0,5243	0,5729	16	0,9881	66	0,53472
CFD	0,0032	0,5879	0,7333	31	0,9908	508	0,49779

C6	5,0909	0,5132	0,9064	19	0,9875	36	0,45022
C7	4,8688	0,5215	0,8889	19	0,9879	46	0,45594
SP110	0,0033	0,5480	0,5947	20	0,9891	260	0,49570
SOX2	0,0012	0,5449	0,7810	21	0,9890	140	0,56470
MALT1	5,0174	0,5879	0,8602	31	0,9908	136	0,55144
IRGM	0,0010	0,5988	0,8165	32	0,9912	206	0,54414
CD209	0,0057	0,6879	0,6996	53	0,9940	1048	0,52500
C2	0,0027	0,5543	0,7246	24	0,9894	270	0,40625
LTA4H	0,0020	0,5480	0,6959	19	0,9891	218	0,54404
MAL	1,3098	0,4802	0,5000	4	0,9858	12	0,63095
FADD	4,6702	0,5988	0,8877	34	0,9912	130	0,57276
RAG1	0,0071	0,6554	0,6928	46	0,9931	976	0,51658
C9	8,9981	0,5480	0,7899	24	0,9891	168	0,46759
TLR3	0,0193	0,7760	0,6083	69	0,9962	2798	0,49111
CCR5	0,0096	0,7519	0,6389	65	0,9957	1840	0,50325
IRF8	0,0110	0,7462	0,6354	64	0,9955	1916	0,49791
CFP	0,0136	0,6644	0,5771	48	0,9934	1936	0,47530
IL7	0,0027	0,6644	0,7748	48	0,9934	592	0,53845
ALDOB	0,0016	0,5272	0,3455	11	0,9882	162	0,35133
MKL1	2,1535	0,4949	0,7143	8	0,9866	22	0,54023
TCF3	0,0014	0,5843	0,7931	30	0,9906	242	0,54632
TNFRSF13B	0,0019	0,6101	0,7603	36	0,9916	452	0,54022
TLR2	0,0243	0,8220	0,5607	76	0,9972	3250	0,47504
C5	0,0047	0,6178	0,6787	37	0,9919	998	0,47896
IL1RN	0,0037	0,6879	0,7315	53	0,9940	794	0,54036
SERPINE1	0,0075	0,6382	0,6481	42	0,9925	980	0,50270
C3	0,0197	0,7348	0,5838	62	0,9953	2872	0,48254
IKBKG	0,0048	0,6736	0,7388	50	0,9936	802	0,51814
IRF1	0,0172	0,7293	0,6388	61	0,9951	2506	0,50127
PTGIR	3,1036	0,4826	0,3333	6	0,9859	22	0,41270
CIITA	0,0104	0,6929	0,6827	54	0,9942	1796	0,51699
TNFSF10	0,0057	0,6783	0,7176	51	0,9938	1022	0,53265
RAG2	0,0014	0,6025	0,8067	35	0,9913	278	0,55098
SLC11A1	0,0049	0,6599	0,6901	47	0,9932	862	0,51941
FPR1	0,0035	0,6063	0,7966	35	0,9915	444	0,56220
IFNG	0,0213	0,8083	0,5709	74	0,9969	3436	0,47841
CD19	0,0138	0,7405	0,6318	63	0,9954	2298	0,49926
RFXANK	6,3092	0,4974	0,7121	12	0,9867	84	0,52183
CASP1	0,0108	0,7519	0,6457	65	0,9957	1908	0,50611
CCL2	0,0290	0,8017	0,5647	73	0,9967	3470	0,47635
LBP	0,0013	0,5673	0,7433	25	0,9900	246	0,51705
TYK2	0,0015	0,6510	0,8111	45	0,9929	394	0,55189
MPO	0,0170	0,7239	0,5808	60	0,9950	2156	0,48402
IKBKB	0,0062	0,6783	0,7059	51	0,9938	958	0,52335
MEFV	0,0017	0,6467	0,7970	44	0,9928	434	0,55061
CISH	0,0043	0,6554	0,7913	46	0,9931	646	0,54550
TNFRSF1A	0,0068	0,7348	0,6758	62	0,9953	1458	0,51630
MYD88	0,0162	0,7760	0,6151	69	0,9962	2370	0,49425

IRF2	0,0028	0,6178	0,7733	37	0,9919	462	0,53525
EFEMP2	0,0025	0,5132	0,2222	10	0,9875	160	0,36067
PRF1	0,0057	0,6978	0,7064	55	0,9943	1218	0,52933
TGFBR1	0,0031	0,5988	0,7576	33	0,9912	406	0,55398
RFXAP	3,5986	0,4597	0,8667	6	0,9845	6	0,53153
SAMD9	4,6970	0,4874	0,8095	7	0,9862	8	0,65042

Lampiran 2



Gambar 4. Skor keseluruhan karakteristik simpul setelah dikalikan dengan vektor eigen