

Analisis Jaringan Interaksi Protein pada Stunting Menggunakan Algoritma MCODE

Analysis of Protein Interaction Networks in Stunting Using the MCODE Algorithm

Wa Ode Rahma Agus Udaya Manarfa*¹, Helson Hamid², Henny Hamsinar³,
Fithriah Musadat⁴, Hasrat⁵

^{1,2,3,4,5} Program Studi Teknik Informatika
Universitas Dayanu Ikhsanuddin Baubau,
Jl. Dayanu Ikhsanuddin No. 124 Baubau, Sulawesi Tenggara
E-mail: *¹rahmamanarfa@gmail.com

Article	Received	Revised	Accepted	Published:
Info:	10 Juni 2026	11 Juni 2026	24 Juni 2026	27 Juni 2026

Abstrak

Stunting merupakan masalah gizi kronis yang berdampak pada pertumbuhan fisik dan perkembangan kognitif anak serta melibatkan mekanisme biologis yang kompleks, termasuk respons imun dan inflamasi kronis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis jaringan interaksi protein yang berperan dalam stunting menggunakan pendekatan in silico dengan algoritma Molecular Complex Detection (MCODE). Data protein terkait stunting diperoleh dari database STRING, OMIM, dan UniProt, kemudian dianalisis menggunakan implementasi MCODE berbasis Python untuk mengidentifikasi kluster protein dengan kerapatan interaksi tertinggi. Analisis terhadap 58 protein dan 448 interaksi menghasilkan 10 kluster protein, dengan Kluster 2 sebagai kluster utama yang terdiri dari 9 protein, 36 interaksi, dan skor densitas 1,000. Kluster ini didominasi oleh protein sitokin dan kemokin seperti CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A, IL18, IL1A, dan IL1B yang berperan dalam regulasi respons imun dan inflamasi. Analisis Gene Ontology dan KEGG Pathway mengindikasikan bahwa protein-protein tersebut berkaitan dengan jalur imun dan inflamasi yang relevan dengan mekanisme stunting, sehingga memberikan gambaran awal mengenai mekanisme molekuler stunting berbasis analisis jaringan yang masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut. Penelitian ini memberikan pemetaan kluster protein terkait stunting menggunakan algoritma MCODE yang dapat menjadi dasar identifikasi biomarker potensial pada penelitian lanjutan.

Kata Kunci: *Stunting, Interaksi Protein, Mcode, In Silico.*

Abstract

Stunting is a chronic nutritional disorder that adversely affects children's physical growth and cognitive development and involves complex biological mechanisms, including immune responses and chronic inflammation. This study aims to analyze protein interaction networks associated with stunting using an in silico approach based on the Molecular Complex Detection (MCODE) algorithm. Stunting-related protein data were obtained from the STRING, OMIM, and UniProt databases and subsequently analyzed using a Python-based implementation of MCODE to identify protein clusters with the highest interaction density. Analysis of 58 proteins and 448 interactions resulted in 10 protein clusters, with Cluster 2 identified as the principal cluster, consisting of 9 proteins, 36 interactions, and a density score of 1.000. This cluster is dominated by cytokine and chemokine proteins, including CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A,

IL18, IL1A, and IL1B, which are involved in the regulation of immune and inflammatory responses. Gene Ontology and KEGG Pathway analyses indicated that these proteins are associated with immune and inflammatory pathways relevant to the biological mechanisms underlying stunting, providing preliminary insights into the molecular basis of stunting through network-based analysis. However, these findings still require further experimental validation. This study provides a mapping of stunting-related protein clusters using the MCODE algorithm, which may serve as a foundation for the identification of potential biomarkers in future research.
Keywords: Stunting, Protein Interaction Network, MCODE, In Silico

This is an open access article under the CC BY-SA license.



1. PENDAHULUAN

Dalam perkembangan teknologi bioinformatika yang pesat, memahami mekanisme molekuler yang mendasari berbagai penyakit kini semakin mudah. Salah satu metode yang sering digunakan adalah analisis jaringan interaksi antar protein. Pendekatan ini membantu para peneliti mengungkap hubungan fungsional antar protein dalam sistem biologis, sehingga membuka peluang untuk memahami lebih dalam gangguan proses molekuler pada penyakit tertentu.

Stunting adalah kondisi gagal tumbuh pada anak balita yang disebabkan oleh kekurangan gizi kronis, infeksi berulang, dan kurangnya stimulasi psikososial. Balita yang mengalami stunting akan terdampak dalam aspek pertumbuhan fisik, perkembangan motorik dan verbal, serta kecerdasannya. Selain itu, mereka lebih rentan terhadap penyakit menular maupun tidak menular, memiliki produktivitas yang rendah saat dewasa, dan berisiko lebih tinggi mengalami *overweight* dan obesitas.

Kejadian stunting umumnya disebabkan oleh berbagai faktor yang saling berhubungan. Konsumsi zat gizi seperti energi, protein dan zat besi, serta riwayat penyakit infeksi merupakan faktor yang berpengaruh langsung terhadap pertumbuhan anak. Kurangnya asupan nutrisi pada anak dapat meningkatkan jumlah kasus growth faltering. Oleh karena itu, memahami mekanisme biologis yang mendasari stunting sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan intervensi yang lebih efektif [1]. Perkembangan teknologi saat ini mempermudah analisis data, salah satunya melalui penggunaan algoritma *Molecular Complex Detection* (MCODE) yang digunakan untuk menemukan kluster atau kompleks protein dalam jaringan interaksi protein.

Berbagai penelitian terdahulu telah menunjukkan kontribusi signifikan analisis jaringan PPI dalam memahami mekanisme molekuler penyakit. Studi *in silico* interaksi gen *Reg1b* dengan *Growth Hormone* dan IGF berhasil mengungkap mekanisme regulasi pertumbuhan dan metabolisme tubuh [2], sementara pendekatan Top-K *Skyline Query* pada jaringan PPI *Alzheimer* efektif menyaring protein paling relevan sebagai kandidat *biomarker* dan target terapi [3]. Dari sisi metodologi klusterisasi, *MSClustering* berbasis *Cytoscape* memperkenalkan pendekatan *multi-level hierarkis* untuk mengidentifikasi kluster jaringan biologis dari skala kecil hingga besar [4], sedangkan *ClusterONE* berhasil mengidentifikasi modul protein fungsional pada jaringan PPI meningitis [5]. Pendekatan berbasis *sekuens* dengan fitur *autocorrelation* dan *machine learning* juga menunjukkan potensi sebagai alternatif efisien dalam prediksi interaksi protein [6]. Secara teoretis, penerapan teori graf meliputi *degree centrality*, *betweenness centrality*, dan algoritma MCODE terbukti efektif dalam mendeteksi sub-jaringan fungsional dan mengidentifikasi protein kunci [7, 8]. Lebih lanjut, pendekatan *reinforcement learning* telah diujicobakan untuk deteksi kompleks molekul dalam jaringan PPI [9], dan penerapan MCODE pada jaringan PPI hipertensi berhasil mengidentifikasi kompleks protein yang relevan dengan mekanisme molekuler penyakit tersebut [10].

Meskipun demikian, terdapat celah penelitian yang belum sepenuhnya terjawab. Sebagian besar studi yang ada berfokus pada penyakit degeneratif atau infeksi seperti *Alzheimer*, meningitis, dan hipertensi, sementara penerapan analisis klusterisasi jaringan PPI secara spesifik

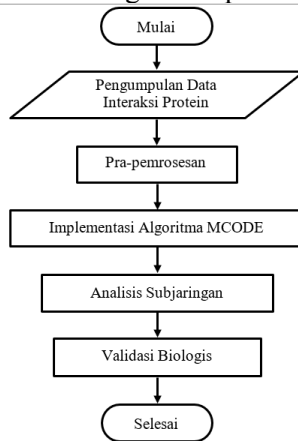
pada kondisi stunting masih sangat terbatas. Penelitian yang ada juga cenderung menggunakan satu pendekatan algoritma tunggal tanpa eksplorasi mendalam terhadap karakteristik kluster yang terbentuk, relevansi biologis protein-protein hub yang teridentifikasi, maupun validasi jalur biologis terkait inflamasi dan gangguan pertumbuhan dalam konteks stunting. Kebaruan penelitian ini terletak pada penerapan algoritma MCODE secara sistematis untuk menganalisis jaringan interaksi protein yang terkait stunting, disertai validasi biologis melalui *Gene Ontology* dan *KEGG Pathway*, sehingga memberikan gambaran mekanisme molekuler stunting yang lebih komprehensif sebagai landasan pengembangan strategi intervensi berbasis bioinformatika.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis jaringan interaksi protein pada penyakit stunting menggunakan algoritma MCODE, guna menemukan kluster atau sub-jaringan terpadat yang terkait dengan stunting serta mengidentifikasi protein-protein kunci yang berpotensi sebagai kandidat *biomarker* atau target intervensi.

2. METODE PENELITIAN

A. Tahapan Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* dengan algoritma *Molecular Complex Detection* (MCODE) untuk menganalisis jaringan interaksi protein yang terkait dengan stunting. MCODE menerapkan *unsupervised graph-based clustering* untuk mengidentifikasi kluster protein dengan kerapatan interaksi tinggi yang merepresentasikan kompleks fungsional biologis.



Gambar 2 Tahapan Penelitian

B. Pengumpulan Data Protein

Sebanyak 58 protein terkait stunting diperoleh melalui dua tahap. Pertama, penelusuran literatur ilmiah dilakukan pada basis data *PubMed* dan *Google Scholar* menggunakan kata kunci “stunting”, “*growth faltering*”, “*protein interaction stunting*”, dan “*molecular mechanism stunting*”. Artikel yang dipilih adalah artikel yang membahas mekanisme molekuler, faktor genetik, atau jalur biologis yang terlibat dalam stunting, terbit dalam rentang tahun 2013–2023, dan tersedia dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Kedua, penelusuran dilakukan pada basis data biologis OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) [17] dan *UniProt* [18] dengan memasukkan istilah “stunting”, “*linear growth retardation*”, dan nama protein kandidat yang ditemukan dari literatur. Kriteria inklusi protein meliputi: (1) protein yang secara eksplisit disebutkan terlibat dalam proses pertumbuhan linier, metabolisme nutrisi, regulasi hormon pertumbuhan, atau respons imun dan inflamasi yang berkaitan dengan stunting; (2) protein yang memiliki *entri valid* pada database *UniProt* dengan status *reviewed* (*Swiss-Prot*); dan (3) protein yang memiliki setidaknya satu interaksi terdokumentasi pada *STRING Database*. Protein yang hanya disebutkan secara tangensial atau tidak memiliki bukti keterlibatan langsung dalam mekanisme stunting dieksklusi. Daftar 58 protein hasil seleksi kemudian dimasukkan ke dalam *STRING Database* [15] untuk membangun jaringan PPI. Parameter *confidence score* $\geq 0,7$ dipilih karena nilai ini merepresentasikan interaksi dengan tingkat kepercayaan tinggi (*high confidence*), yang memastikan bahwa interaksi yang dianalisis memiliki bukti eksperimental atau

komputasional yang kuat, sehingga meminimalkan *false positive* dalam jaringan. Data interaksi diekspor dalam format TSV untuk analisis lebih lanjut menggunakan algoritma MCODE.

C. Pra-Pemrosesan

Tahap pra-pemrosesan dilakukan untuk menyederhanakan data jaringan interaksi protein. Informasi yang tidak relevan seperti anotasi tambahan dihilangkan, sehingga data hanya berisi pasangan protein yang berinteraksi. Proses ini bertujuan untuk meningkatkan efisiensi komputasi serta memfokuskan analisis pada struktur dan kekuatan interaksi dalam jaringan.

D. Implementasi Algoritma MCODE

Analisis klusterisasi dilakukan menggunakan implementasi MCODE berbasis *Python* terhadap jaringan interaksi protein yang terdiri dari 58 protein dan 448 interaksi. Tahapan algoritma MCODE meliputi:

1. *Vartex Weighting*

Setiap simpul (protein) diberi bobot berdasarkan *core-clustering coefficient*, yang merepresentasikan kepadatan lokal di sekitar simpul tersebut. Parameter yang digunakan adalah *Degree Cutoff* = 2, sehingga hanya protein dengan minimal dua interaksi yang dianalisis.

2. *Cluster Finding*

Simpul diurutkan berdasarkan bobot tertinggi dan dipilih sebagai *seed* kluster. Kluster diperluas dengan menambahkan simpul tetangga yang memenuhi kriteria *Node Score Cutoff* = 0,2 dan *K-Core* = 2, sehingga hanya sub-jaringan dengan konektivitas kuat yang dipertahankan.

3. *Post-processing*

Kluster yang terbentuk disaring untuk menghilangkan kluster kecil atau tidak stabil, sehingga diperoleh kluster protein yang memiliki struktur jaringan yang solid dan bermakna secara biologis.

Algoritma MCODE dipilih karena efektif mengidentifikasi kompleks molekuler dan kluster dengan tingkat konektivitas tinggi pada jaringan Protein-Protein *Interaction* (PPI), serta terintegrasi dengan *Cytoscape* untuk memudahkan analisis dan visualisasi. Meskipun algoritma lain, seperti *ClusterONE*, *MCL*, dan *Louvain*, memiliki keunggulan masing-masing, hasil penelitian ini merepresentasikan struktur jaringan berdasarkan pendekatan MCODE. Perbandingan dengan algoritma lain dapat menjadi arah penelitian selanjutnya untuk mengevaluasi konsistensi dan meningkatkan validitas hasil klusterisasi.

E. Analisis Sub-jaringan dan Identifikasi Protein Kunci

Setiap kluster yang dihasilkan dianalisis berdasarkan jumlah protein (*nodes*), jumlah interaksi (*edges*), dan skor densitas. Kluster dengan skor densitas tertinggi ditetapkan sebagai kluster utama untuk analisis lanjutan. Selain itu, protein kunci dalam setiap kluster ditentukan menggunakan *degree centrality*, di mana protein dengan jumlah koneksi terbanyak dianggap memiliki peran sentral dalam jaringan dan berpotensi sebagai biomarker atau target terapi stunting.

F. Validasi Biologis

Validasi biologis dilakukan untuk memastikan relevansi kluster dan protein kunci terhadap mekanisme stunting. Proses validasi meliputi:

1. Analisis *Gene Ontology* (GO)

Analisis difokuskan pada kategori *Biological Process* untuk mengidentifikasi proses biologis yang terkait dengan protein dalam kluster utama.

2. Analisis *KEGG Pathway*

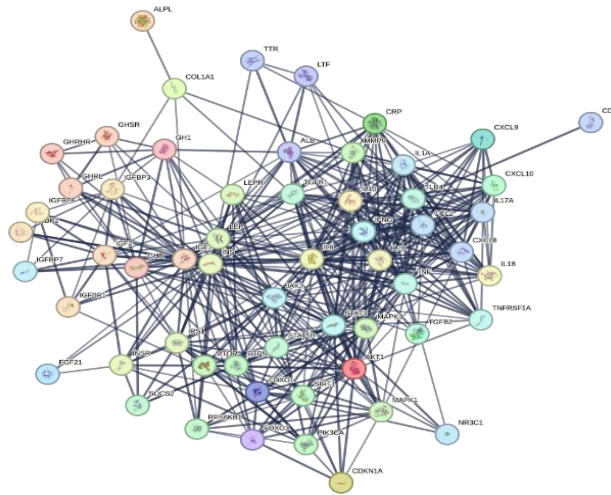
Digunakan untuk mengidentifikasi jalur biologis yang melibatkan protein protein dalam kluster utama, khususnya jalur yang berkaitan dengan pertumbuhan, metabolisme, dan respons imun.

Analisis GO dan KEGG dilakukan menggunakan platform *Enrichr*, dan hasilnya dibandingkan dengan literatur ilmiah sebelumnya untuk memperkuat interpretasi biologis penelitian.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Data Penelitian

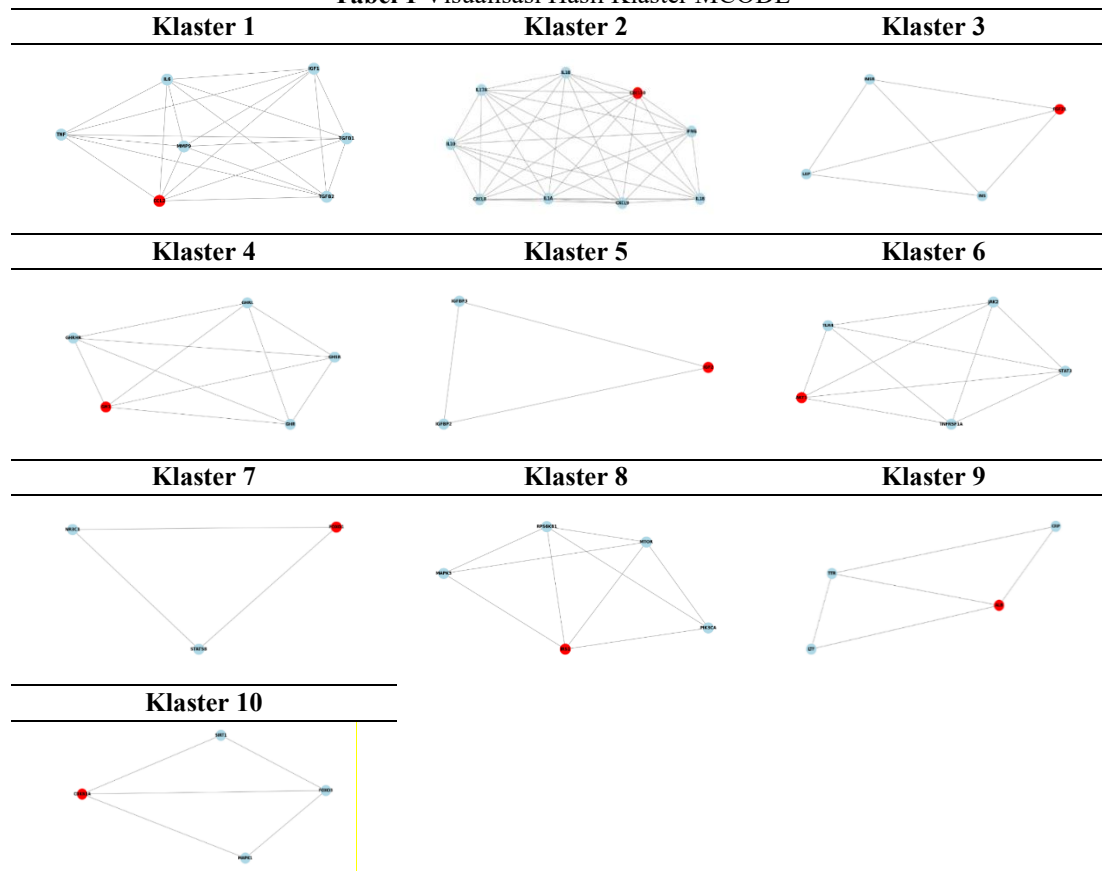
Penelitian ini menggunakan 58 protein terkait stunting yang diperoleh dari literatur, OMIM, dan UniProt. Protein tersebut dimasukkan ke STRING Database dengan *confidence score* 0.7 untuk membangun jaringan interaksi, menghasilkan 448 *edges* yang merepresentasikan hubungan antar protein. Data interaksi diunduh dalam format TSV dan dianalisis menggunakan algoritma MCODE untuk mengidentifikasi kluster protein dengan interaksi tinggi yang berpotensi berperan penting dalam stunting.



Gambar 2 Visualisasi Jaringan Interaksi Antarprotein

B. Hasil Penerapan Algoritma MCODE

Tabel 1 Visualisasi Hasil Kluster MCODE



Pada Tabel 1 menunjukkan visualisasi sepuluh kluster jaringan interaksi protein hasil algoritma MCODE. Setiap kluster memiliki tingkat keterhubungan dan kepadatan yang berbeda, yang mencerminkan variasi kekuatan interaksi antarprotein.

Tabel 2 Jumlah Kluster dan Karakteristiknya

Kluster	Nama Protein	Jumlah Protein	Jumlah Interaksi	Skor Densitas
1	CCL2, IGF1, IL6, MMP9, TGFB1, TGFB2, TNF	7	21	1,000
2	CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A, IL18, IL1A, IL1B	9	36	1,000
3	FGF21, INS, INSR, LEP	4	6	1,000
4	GH1, GHR, GHRHR, GHRL, GHSR	5	10	1,000
5	IGF2, IGFBP2, IGFBP3	3	3	1,000
6	AKT1, JAK2, STAT3, TLR4, TNFRSF1A	5	10	1,000
7	FOXO1, NR3C1, STAT5B	3	3	1,000
8	IRS1, MAPK3, MTOR, PIK3CA, RPS6KB1	5	9	0,900
9	ALB, CRP, LTF, TTR	4	5	0,833
10	CDKN1A, FOXO3, MAPK1, SIRT1	4	5	0,833

Dari 58 protein yang dianalisis, 49 protein berhasil bergabung dalam kluster, sedangkan sembilan protein lainnya tidak memenuhi ambang kepadatan interaksi yang ditetapkan. Kluster 2 ditetapkan sebagai kluster utama karena memiliki jumlah protein terbanyak yakni sembilan protein dengan 36 interaksi, sehingga menghasilkan skor densitas maksimum sebesar 1,000. Nilai densitas dihitung menggunakan rumus algoritma MCODE:

$$Densitas = \frac{2 \times \text{Jumlah Interaksi}}{\text{Jumlah Protein} \times (\text{Jumlah Protein} - 1)} = \frac{2 \times 36}{9 \times (9 - 1)} = \frac{72}{72} = 1,000 \quad (1)$$

Protein yang teridentifikasi dalam kluster ini meliputi CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A, IL18, IL1A, dan IL1B, yang didominasi oleh sitokin dan kemokin. Keterlibatan protein protein tersebut menegaskan bahwa kluster utama berfokus pada regulasi sistem imun dan respons inflamasi, yang berhubungan erat dengan mekanisme stunting melalui inflamasi kronis dan gangguan pertumbuhan.

Tabel 3 Protein Kunci Dalam Kluster

Kluster	Protein Kunci	Degree Centrality	Fungsi Biologis
1	CCL2	1,0000	Kemotaksis monosit dan sel imun serta berkontribusi pada respon inflamasi.
2	CXCL10	1,0000	Bertindak sebagai kemokin yang menarik sel T dan sel NK; terlibat dalam respons imun proinflamasi.
3	FGF21	1,0000	Mengatur metabolisme energi serta menjaga homeostasis glukosa dan lipid..
4	GH1	1,0000	Merupakan hormon pertumbuhan yang berfungsi mengatur pertumbuhan tubuh dan metabolisme.
5	IGF2	1,0000	Faktor pertumbuhan yang memediasi efek hormon pertumbuhan pada proses proliferasi dan diferensiasi sel.
6	AKT1	1,0000	Berperan sebagai kinase utama dalam jalur transduksi sinyal pertumbuhan; mengatur proliferasi dan kelangsungan hidup sel.
7	FOXO1	1,0000	Faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi metabolisme, siklus sel, dan respons terhadap stres.

8	IRS1	1,0000	Protein adaptor pada jalur insulin/IGF yang memediasi transduksi sinyal metabolik.
9	ALB	1,0000	Protein plasma utama yang berfungsi mengangkut molekul dan menjaga tekanan osmotik darah.
10	CDKN1A	1,0000	Penghambat siklus sel yang berperan dalam penghentian siklus sel dan respons terhadap kerusakan DNA.

Protein-protein kunci dalam jaringan yang memiliki nilai *degree centrality* tertinggi meliputi GH1, IGF2, FGF21, ALB, IRS1, AKT1, CDKN1A, FOXO1, CCL2, dan CXCL10. Temuan ini konsisten dengan studi Setiani et al. [10] pada hipertensi yang juga mengidentifikasi AKT1 sebagai protein hub sentral dalam jaringan PPI, mengonfirmasi peran AKT1 sebagai kinase utama lintas penyakit. Secara biologis, GH1 dan IGF2 merepresentasikan jalur hormon pertumbuhan yang terganggu pada kondisi stunting akibat defisiensi nutrisi kronis, di mana kadar IGF-1 dan IGF-2 yang rendah menjadi penanda klinis penting kegagalan pertumbuhan linier [23]. FGF21 sebagai regulator metabolisme energi dan *homeostasis glukosa-lipid* turut berperan dalam kondisi malnutrisi yang mendasari stunting. IRS1 dan AKT1 merepresentasikan jalur pensinyalan insulin/IGF yang menghubungkan status nutrisi dengan regulasi pertumbuhan seluler. ALB sebagai protein plasma utama mencerminkan status gizi secara keseluruhan; *hipoalbuminemia* merupakan tanda klasik malnutrisi protein-energi pada anak stunting. CDKN1A dan FOXO1 yang terlibat dalam regulasi siklus sel mengindikasikan hambatan *proliferasi* seluler sebagai konsekuensi dari inflamasi kronis dan defisiensi nutrisi. CCL2 dan CXCL10 sebagai protein imun-inflamasi mengonfirmasi peran sentral respons inflamasi dalam patogenesis stunting, sejalan dengan hipotesis *environmental enteric dysfunction* yang dikemukakan Harper et al. [12]. Posisi sentral kesepuluh protein ini dalam jaringan menjadikannya kandidat biomarker potensial yang perlu divalidasi secara eksperimental melalui studi *in vitro* maupun *in vivo*.

C. Validasi Biologis

Tabel 4 Validasi KEGG Pathway Klaster Utama (Klaster 2)

Protein	Nama Jalur (Pathway)	Deskripsi Biologis
CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A, IL18, IL1A, IL1B	<i>Cytokine-cytokine receptor interaction</i>	Jalur komunikasi antar sel imun melalui ikatan sitokin dan reseptornya, penting dalam pengaturan respons imun.
IL10, IL17A, IFNG, IL18, IL1A, IL1B	<i>Inflammatory bowel disease</i>	Jalur yang merepresentasikan proses inflamasi kronis pada usus, berpengaruh terhadap gangguan penyerapan nutrisi.
CXCL10, CXCL8, IL1B, IFNG, IL17A	<i>IL-17 signaling pathway</i>	Jalur yang melibatkan IL-17 dalam stimulasi respons imun terhadap infeksi dan inflamasi, serta aktivasi sel epitel.

Validasi KEGG Pathway menunjukkan bahwa protein dalam klaster utama berpartisipasi pada tiga jalur biologis utama yang relevan dengan patogenesis stunting. Pertama, jalur *cytokine-cytokine receptor interaction* merepresentasikan mekanisme komunikasi antar sel imun yang dimediasi sitokin dan kemokin. Hiperaktivasi jalur ini pada kondisi malnutrisi kronis menyebabkan status inflamasi sistemik persisten yang mengganggu sekresi GH dan sintesis IGF-1 di hati, sehingga menghambat pertumbuhan linier. Kedua, jalur *IL-17 signaling pathway* yang melibatkan IL-17A, CXCL8, dan IFNG menggambarkan *respons* imun adaptif terhadap infeksi berulang, suatu kondisi yang sangat umum pada anak stunting di lingkungan dengan sanitasi buruk [11]. Ketiga, jalur *inflammatory bowel disease* yang mencakup IL10, IL17A, IFNG, IL18, IL1A, dan IL1B menunjukkan keterlibatan inflamasi usus dalam gangguan penyerapan nutrisi, yang merupakan inti dari hipotesis *environmental enteric dysfunction* sebagai mekanisme utama stunting [12]. Temuan ini sejalan dengan studi Maulida et al. [19] pada kanker payudara yang juga menemukan dominasi jalur sitokin dalam klaster PPI yang dianalisis dengan MCODE,

mengonfirmasi bahwa inflamasi kronis merupakan mekanisme lintas penyakit yang dapat diidentifikasi melalui pendekatan analisis jaringan. [11]

Tabel 5 Validasi *Gene Ontology* Klaster Utama (Klaster 2)

Protein	GO (<i>Biological Process</i>)	Deskripsi biologis
CXCL10, CXCL8, CXCL9, IL10, IL18, IL1A, IL1B	<i>Cellular Response to Molecule of Bacterial Origin</i>	Respons sel terhadap molekul dari bakteri patogen (seperti LPS), yang memicu aktivasi imun bawaan.
CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL18, IL1A, IL1B	<i>Inflammatory Response</i>	Aktivasi sistem imun dalam merespons patogen atau kerusakan jaringan, ditandai dengan pelepasan sitokin proinflamasi.
CXCL10, CXCL9, IL10, IL17A, IL18, IL1A	<i>Cytokine-Mediated Signaling Pathway</i>	Proses penyampaian sinyal melalui sitokin untuk mengkoordinasikan aktivitas sel imun dalam mempertahankan homeostasis tubuh.

Validasi *Gene Ontology* (GO) kategori *Biological Process* mengonfirmasi relevansi biologis protein klaster utama terhadap *patogenesis* stunting. Proses *inflammatory response* yang ditunjukkan oleh CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL18, IL1A, dan IL1B mencerminkan aktivasi sistem imun *innate* yang persisten akibat paparan patogen berulang. Inflamasi sistemik kronik yang dimediasi protein-protein ini diketahui menekan produksi GH dan menurunkan sensitivitas reseptor IGF-1 di tulang, sehingga secara langsung menghambat pertumbuhan linier [11]. Proses *cytokine-mediated signaling pathway* yang melibatkan CXCL10, CXCL9, IL10, IL17A, IL18, dan IL1A menggambarkan jaringan komunikasi antar sel imun dalam menjaga *homeostasis* imunologis. IL10 yang teridentifikasi di sini berfungsi sebagai *sitokin* anti-inflamasi yang berupaya menyeimbangkan respons proinflamasi berlebihan; gangguan keseimbangan ini berkontribusi pada status inflamasi sublinis yang umum ditemukan pada anak stunting. Proses *cellular response to molecule of bacterial origin* yang melibatkan CXCL10, CXCL8, CXCL9, IL10, IL18, IL1A, dan IL1B merepresentasikan respons epitel usus terhadap translokasi bakteri yang terjadi akibat *environmental enteric dysfunction*, sebagaimana didokumentasikan oleh Harper et al. [12]. Secara keseluruhan, ketiga proses biologis ini membentuk suatu rangkaian mekanisme yang saling terkait: paparan patogen, aktivasi respons imun bawaan, produksi sitokin proinflamasi, gangguan penyerapan nutrisi dan supresi jalur hormon pertumbuhan, hambatan pertumbuhan linier. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa stunting bukan sekadar masalah kekurangan gizi, melainkan kondisi yang melibatkan disregulasi imun-inflamasi kompleks yang dapat menjadi target intervensi terapeutik [12].

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan analisis jaringan Protein-Protein Interaction (PPI) menggunakan algoritma *Molecular Complex Detection* (MCODE) dapat digunakan untuk mengidentifikasi pola interaksi protein yang berpotensi terkait dengan mekanisme biologis stunting. Analisis terhadap 58 protein dan 448 interaksi menghasilkan 10 klaster protein, dengan Klaster 2 sebagai klaster utama yang terdiri atas 9 protein sitokin dan kemokin, yaitu CXCL10, CXCL8, CXCL9, IFNG, IL10, IL17A, IL18, IL1A, dan IL1B.

Hasil analisis menunjukkan bahwa protein-protein dalam klaster utama banyak berkaitan dengan proses imun dan inflamasi yang dilaporkan berperan dalam stunting. Validasi biologis melalui *Gene Ontology* dan KEGG Pathway menunjukkan bahwa protein-protein dalam klaster utama terlibat pada jalur dan proses biologis yang berkaitan dengan respons imun, inflamasi, serta gangguan penyerapan nutrisi. Temuan ini memberikan gambaran mengenai kemungkinan keterlibatan mekanisme imun-inflamasi dalam patogenesis stunting berdasarkan pendekatan analisis jaringan.

Secara metodologis, penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan bioinformatika berbasis jaringan dapat digunakan sebagai alat eksploratif untuk mengidentifikasi protein dan jalur biologis yang berpotensi relevan dengan stunting. Namun demikian, seluruh temuan dalam penelitian ini masih bersifat *in silico* dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi

eksperimental maupun data klinis untuk mengonfirmasi peran biologis protein-protein yang teridentifikasi serta relevansinya dalam konteks stunting. Penelitian selanjutnya perlu melakukan validasi menggunakan data ekspresi gen atau protein, data klinis pasien stunting, serta membandingkan hasil MCODE dengan algoritma klasterisasi lain seperti MCL atau *ClusterONE*. Validasi tersebut diharapkan dapat memperkuat interpretasi biologis terkait fungsi biokimia dan lokasi subseluler protein dalam mekanisme stunting.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan (finansial, personal, maupun profesional) yang berkaitan dengan penelitian, penulisan, maupun publikasi naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] T. D. Adfar dan B. Hartini, "Hubungan Asupan Energi, Protein dan Zink terhadap Kejadian Stunting di SDN 11 Kampung Jua Kecamatan Lubuk Begalung," *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*, vol. 2, no. 1, hlm. 41–46, 2019.
- [2] A. Yuniastuti, R. Susanti, M. Dewi, K. Friska, S. Cindy, M. Anik, K. Rizka, M. Siti, A. S. Ratih, A. Rihadatul, dan N. A. Afifah, "Studi In Silico Interaksi Gen REG1B dengan Growth Hormon (GH), Insuline Like Growth Factor (IGF) dan Tiroid sebagai Prediktor Kejadian Stunting," *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, vol. 9, 2021.
- [3] M. R. Diansyah, W. A. Kusuma, dan A. Annisa, "Identifikasi protein signifikan pada interaksi protein-protein penyakit Alzheimer menggunakan algoritme top-k representative skyline query," *Jurnal Teknologi dan Sistem Komputer*, vol. 9, no. 3, hlm. 126–132, Jul. 2021, doi: 10.14710/jtsiskom.2021.13985.
- [4] B.-K. Ge, G.-M. Hu, R. Chen, dan C.-M. Chen, "MSClustering: A Cytoscape Tool for Multi-Level Clustering of Biological Networks," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 22, hlm. 14240, Nov. 2022, doi: 10.3390/ijms232214240.
- [5] M. H. Z. A. Faroby, H. N. Fadhilah, dan F. H. Sembiring, "Identifikasi Interaksi Protein-Protein Meningitis Menggunakan ClusterONE dan Analisis Jaringan," *Journal of Advanced Information and Industrial Technology*, vol. 4, no. 1, hlm. 17–28, Mei 2022, doi: 10.52435/jaiit.v4i1.180.
- [6] S. Abdullah, W. A. Kusuma, dan S. H. Wijaya, "Prediksi Interaksi Protein-Protein Berbasis Sekuens Protein Menggunakan Fitur Autocorrelation dan Machine Learning," *Jurnal Teknologi dan Sistem Komputer*, vol. 10, no. 1, hlm. 1–11, 2022, doi: 10.14710/jtsiskom.2021.13984.
- [7] Y. S. Suharini, M. Ramli, S. Sulistyowati, dan E. R. D., "Pendekatan Teori Graf untuk Analisis Jaringan Interaksi Protein-Protein," *Jurnal Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (IPTEK)*, vol. 7, no. 2, hlm. 1–7, 2023, doi: 10.31543/jii.v7i2.258.
- [8] A. Majeed dan S. Mukhtar, "Exploring Protein–Protein Interaction Networks Using Cytoscape," *Methods in Molecular Biology*, vol. 2749, hlm. 435–448, 2023, doi: 10.1007/978-1-0716-3327-4_32.
- [9] M. V. Palukuri, R. S. Patil, dan E. M. Marcotte, "Deteksi kompleks molekul dalam jaringan interaksi protein melalui pembelajaran penguatan," *BMC Bioinformatics*, 2023, doi: 10.1186/s12859-023-05425-7.
- [10] L. A. Setiani, W. A. Kusuma, dan S. A. Zulkarnaen, "Identification of Significant Proteins in Hypertension Using The Molecular Complex Detection (MCODE) Method," *Komputasi: Jurnal Ilmiah Ilmu Komputer dan Matematika*, vol. 20, no. 2, hlm. 81–92, Jul. 2023, doi: 10.33751/komputasi.v20i2.7905.
- [11] M. Kosek dkk., "Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Permeability Associated with the Subsequent Acquisition of Linear Growth Deficits in Infants," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 88, no. 2, hlm. 390–396, Feb. 2013, doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0549.

- [12] K. M. Harper, M. Mutasa, A. J. Prendergast, J. Humphrey, dan A. R. Manges, "Environmental Enteric Dysfunction Pathways and Child Stunting: A Systematic Review," *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 12, no. 1, hlm. e0006205, Jan. 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006205.
- [13] W. O. R. A. U. Manarfa, "Clustering Protein Diabetes Melitus Menggunakan Algoritma MCL," *Jurnal Akademik Pendidikan Matematika*, vol. 10, no. 1, hlm. 16–19, Mei 2024, doi: 10.55340/japm.v10i1.1441.
- [14] W. O. R. A. U. Manarfa, "Correlation of Diabetes Mellitus and Cellular Components Using Fuzzy K-Partite," *Nusantara Science and Technology Proceedings: 2nd Basic and Applied Science Conference (BASC)*, hlm. 56–64, 2022, doi: 10.11594/nstp.2022.2509.
- [15] D. Szklarczyk dkk., "STRING v11: Protein–Protein Association Networks with Increased Coverage Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets," *Nucleic Acids Research*, vol. 47, no. D1, hlm. D607–D613, Jan. 2019, doi: 10.1093/nar/gky1131.
- [16] G. D. Bader dan C. W. V. Hogue, "An Automated Method for Finding Molecular Complexes in Large Protein Interaction Networks," *BMC Bioinformatics*, vol. 4, no. 1, hlm. 2, Jan. 2003, doi: 10.1186/1471-2105-4-2.
- [17] A. Hamosh dkk., "Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a Knowledgebase of Human Genes and Genetic Disorders," *Nucleic Acids Research*, vol. 33, hlm. D514–D517, Jan. 2005, doi: 10.1093/nar/gki033.
- [18] UniProt Consortium, "UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2023," *Nucleic Acids Research*, vol. 51, no. D1, hlm. D523–D531, Jan. 2023, doi: 10.1093/nar/gkac1052.
- [19] S. Maulida, W. A. Kusuma, dan A. Annisa, "Identifikasi Klaster Protein Kanker Payudara Menggunakan Algoritma MCODE," *Jurnal Ilmiah Komputasi Agri-Informatika*, vol. 9, no. 2, hlm. 79–88, 2020, doi: 10.29244/jika.9.2.79-88.
- [20] M. Ashburner dkk., "Gene Ontology: Tool for the Unification of Biology," *Nature Genetics*, vol. 25, no. 1, hlm. 25–29, Mei 2000, doi: 10.1038/75556.
- [21] M. Kanehisa dan S. Goto, "KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes," *Nucleic Acids Research*, vol. 28, no. 1, hlm. 27–30, Jan. 2000, doi: 10.1093/nar/28.1.27.
- [22] M. V. Kuleshov dkk., "Enrichr: A Comprehensive Gene Set Enrichment Analysis Web Server 2016 Update," *Nucleic Acids Research*, vol. 44, no. W1, hlm. W90–W97, Jul. 2016, doi: 10.1093/nar/gkw377.
- [23] V. P. Subramanian, "Analisis Jaringan Interaksi Protein Penyakit Tuberkulosis Menggunakan Algoritma MCODE," *Jurnal Komputer Terapan*, vol. 8, no. 1, hlm. 45–54, 2022, doi: 10.25077/jkt.v8i1.456.
- [24] S. Prendergast, C. Bourke, J. Berkley, dan J. Humphrey, "Stunting and Wasting in Children: An Overview of the Evidence on Causes and Consequences," *World Review of Nutrition and Dietetics*, vol. 119, hlm. 26–36, 2019, doi: 10.1159/000496222.
- [25] R. E. Black dkk., "Maternal and Child Undernutrition and Overweight in Low-Income and Middle-Income Countries," *The Lancet*, vol. 382, no. 9890, hlm. 427–451, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X.