



## PENGUKURAN *SEMANTIC SIMILARITY* PADA GEN *PFCRT* DAN *DHFR* BERBASIS ONTOLOGY

Dinar Munggaran Akhmad<sup>1)</sup>, Siska Andriani<sup>2)</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Ilmu Komputer, Universitas Pakuan

<sup>1,2</sup>Jalan Pakuan, Tegallega, Kota Bogor

Email: <sup>1</sup>dinar.munggaran@unpak.ac.id, <sup>2</sup>siska.andriani@unpak.ac.id

### Abstract

One of the obstacles in the treatment of malaria caused by *Plasmodium falciparum* is the existence of resistance to antimalarial drugs including chloroquine and sulfadoxine-phyrimethamine. Genes known to be resistant to chloroquine are *P. falciparum chloroquine resistance (pfcr)* while *Dihydrofolate reductase (dhfr)* is resistant to sulfadoxine-phyrimethamine. One way to trace gene information is through Gene Ontology by calculating its semantic similarity through Wang's path length approach. The value of similarity between the *pfcr* and *dhfr* genes was tested for the three components in Gene Ontology using Wang's method for Ontology documents. The results showed that the highest similarity value was in the Cellular Component of 0.565, because it has similarities in several components such as the Endoplasmic Reticulum and Cytoplasm. Thus this study is expected to provide initial information regarding resistance and can detect other genes that indicate resistance before further molecular research.

**Keyword:** *dhfr*, *gene ontology*, *ontology*, *pfcr*, *semantic similarity*.

### Abstrak

Salah satu kendala di dalam penanganan malaria yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum* adalah adanya resistensi terhadap obat antimalarial diantaranya *chloroquine* dan *sulfadoxine-phyrimethamine*. Gen yang diketahui resisten terhadap *chloroquine* adalah *P. falciparum chloroquine resistance (pfcr)* sedangkan *Dihydrofolate reductase (dhfr)* resisten terhadap *sulfadoxine-phyrimethamine*. Salah satu cara untuk menelusuri informasi gen adalah melalui *Gene Ontology* dengan menghitung kemiripannya secara semantik melalui pendekatan *path length* metode Wang. Nilai kemiripan antar gen *pfcr* dan *dhfr* diuji pada ketiga komponen dalam *Gene Ontology* dengan menggunakan metode Wang untuk dokumen *Ontology*. Hasil penelitian menunjukkan nilai kemiripan tertinggi ada pada komponen *Cellular Component* sebesar 0.565, karena memiliki kemiripan pada beberapa komponen seperti *Endoplasmic Reticulum* dan *Cytoplasm*. Dengan demikian penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi awal mengenai resistensi serta dapat mendeteksi gen lain yang terindikasi resistensi sebelum penelitian lebih lanjut secara molekuler.

**Kata Kunci:** *dhfr*, *gene ontology*, *ontology*, *pfcr*, *semantic similarity*.

## 1. PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit yang dipindahkan dari seorang penderita ke orang lain melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang telah terinfeksi oleh *Plasmodium* [1] [1]. Penyakit ini memiliki penularan yang tinggi di Indonesia khususnya di wilayah bagian Timur [2]. Kejadian malaria di Indonesia adalah sebesar 343.527 kasus dengan kematian sebanyak 45 orang [3]. Ada 2 jenis antimalarial yang biasa digunakan untuk pengobatan malaria *falciparum* yaitu *chloroquine* dan *sulfadoxine-pyrimethamin*. Salah satu penyebab tingginya angka kejadian malaria di Indonesia disebabkan karena resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat antimalarial tersebut [4][5]. [6][7] Telah mengidentifikasi beberapa mutasi yang terkait dengan resistensi terhadap antimalarial *chloroquine* dan *sulfadoxine-pyrimethamin* pada 2 gen *plasmodium falciparum* yaitu *P. falciparum chloroquine resistance (Pfcr)* dan *Dihydrofolate reductase (Dhfr)*. Polymorphism yang menyebabkan 2 gen resisten terhadap obat antimalarial ini memungkinkan adanya kemiripan antar gen salah satunya dalam fungsi molekul.

Penelitian dengan teknik molekuler memiliki banyak kendala di antaranya pengadaan alat dan bahan memerlukan biaya yang sangat tinggi dan waktu pengerjaan memerlukan waktu yang relatif lama. Hadirnya teknologi knowledge berbasis ontology dapat membantu peneliti ataupun orang awam untuk memperoleh informasi awal mengenai suatu gen melalui *Gene Ontology*. Proses mutasi pada GO dapat dikelompokkan ke dalam komponen *Biological Processes*,



perubahan sel dikelompokkan dalam Cellular Component serta perubahan fungsi dikelompokkan ke dalam *Molecular Function*.

Dengan cara membandingkan sekuens DNA atau protein dari individu yang berbeda-beda perubahan evolusioner pada tingkat molekuler dapat diamati, begitu halnya dengan resistensi. Semakin banyak perbedaan yang dimiliki oleh dua sekuens, semakin jauh kekerabatan di antara mereka [7].

Untuk mengukur kemiripan antar gen di atas dapat diterapkan dengan menggunakan perhitungan kemiripan antar konsep dalam ontologi. Ada dua jenis perhitungan kemiripan semantik dalam data Ontology yaitu berbasis Information Content dan Berbasis Path [8][9][10].

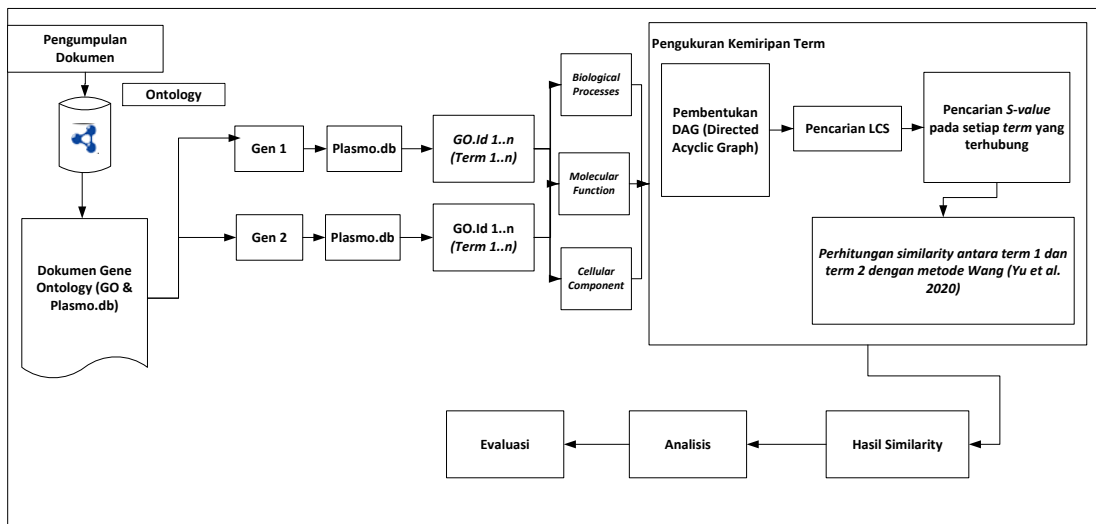
Penelitian sebelumnya pernah dilakukan oleh [11] mengukur kemiripan semantic antar 2 gen resistensi yaitu gen *pfmdr1* dan *pfprt* terhadap *antimalarial chloroquine* pada 3 komponen *Gene Ontology*. [12] mengukur kemiripan antara 2 gen resisten antimalarial *dhfr* dan *dhps* pada 1 komponen GO *Molecular Function*. [13] Memprediksi fungsi-fungsi protein dari spesies manusia dengan memanfaatkan 3 kelompok dari GO yaitu *Molecular function*, *Cellular component* dan *Biological processes*.

Berdasarkan pemaparan di atas pengukuran kemiripan semantik banyak dilakukan untuk memprediksi fungsi dari gen-gen berbagai species salah satunya malaria. Maka pada penelitian ini akan melakukan pengukuran *Semantic Similarity* antar gen penyebab resistensi *antimalarial sulfadoxine-pyrimethamin* berdasarkan dokumen GO (*Gene Ontology*) menggunakan metode Wang berbasis *path*. Diharapkan penelitian ini dapat memudahkan untuk mengidentifikasi gen-gen lain yang terindikasi resisten.

## 2. METODE PENELITIAN

### 2.1 Metode Penelitian

Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini mengacu pada Gambar 2. Tahapan dimulai dari Pengumpulan Dokumen, Pemasangan *query* gen hingga evaluasi.



Gambar 1. Metode Penelitian

### 1. Pengumpulan Dokumen dan Pencarian Kode Gen

Data yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah dokumen gene ontology. Gene ontology mencakup 3 komponen yaitu *Molecular Function*, *Biological Processes* dan *Cellular Component*. *Molecular Function* (Fungsi molekuler) menggambarkan aktifitas yang terjadi pada tingkat molekuler seperti “aktifitas katalitik” atau “kegiatan mengikat”. *Biological Processes* menggambarkan serangkaian proses yang dicapai oleh satu atau lebih organisasi fungsi molekuler. *Cellular Component* menggambarkan komponen dari sel yang merupakan bagian dari objek yang lebih besar, seperti struktur anatomi (mis kasar retikulum endoplasma atau inti) atau kelompok produk gen (misalnya ribosom, proteasome atau dimer protein)(Zhao, et al. 2020).

Data selanjutnya yang dibutuhkan yaitu database gen spesies *plasmodium falciparum*. Pasangan gen 1 dan gen



2 yang dimaksud yaitu *pfcr* dan *dhfr*. Kedua gen merujuk pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Basuki, *et al.* 2018).

**2. Perolehan Go Id**

Tahap selanjutnya yaitu memperoleh GO id pada setiap gen dari database *Plasmodium falciparum*. Karena pada dasarnya setiap gen direpresentasikan oleh Go id, untuk itu sangat perlu Go id dalam penelitian ini.

**3. Pembentukan Graph GO**

Setelah didapatkan GO id pada masing-masing komponen *gene ontology* maka langkah selanjutnya adalah pembentukan *Directed Acyclic Graph* (DAG). DAG yang telah disusun didefinisikan memiliki hubungan dengan satu sama lain dengan relasi “*is-a*” dan “*part-of*” (Yu, 2020). Garis titik-titik menunjukkan hubungan “*part-of*” dan garis tebal menunjukkan hubungan “*is-a*”.

**4. Pengukuran Kemiripan**

**a. Menghitung S-Value dari setiap node GO**

Untuk mengukur nilai kesamaan semantik (*semantic similarity*) pada istilah GO (*GO term*), pertama harus merubah bentuk semantik terlebih dahulu ke dalam format numerik dikenal dengan *S-Values* (Yu, 2020) dengan Persamaan 1 sebagai berikut:

$$\begin{cases} S_A(A) = 1 \\ S_A(t) = \max\{W_e * S_A(t') | t' \in \text{childrenof}(t)\} \text{ if } t \neq A \end{cases} \quad (1)$$

Setelah menentukan *S-values* dari semua istilah dalam DAG<sub>A</sub>, nilai semantik dihitung dari istilah A pada GO, SV(A) dengan Persamaan 2:

$$SV(A) = \sum_{t \in T_A} S_A(t) \quad (2)$$

Diasumsikan bahwa faktor kontribusi semantik untuk relasi “*is-a*” dan “*part-of*” adalah 0.8 dan 0.6 oleh Wang (Yu, 2020) kemudian gunakan Persamaan 1 dan 2 untuk menghitung *S-value* pada istilah GO pada setiap DAG.

**b. Pengukuran Kemiripan Node GO**

Diberikan DAG<sub>A</sub> = (A, T<sub>A</sub>, E<sub>A</sub>) dan DAG<sub>B</sub> = (B, T<sub>B</sub>, E<sub>B</sub>) untuk masing-masing istilah A dan B pada GO, sehingga *semantic similarity* antara 2 istilah GO, S<sub>GO</sub>(A, B), didefinisikan pada Persamaan 3.

$$S_{GO}(A, B) = \frac{\sum_{t \in T_A \cap T_B} (S_A(t) + S_B(t))}{SV(A) + SV(B)} \quad (3)$$

Di mana S<sub>A</sub>(t) adalah nilai dari *S-value* dari istilah t GO yang terhubung ke istilah A dan S<sub>B</sub>(t) adalah nilai *S-value* dari istilah t yang terhubung dengan istilah B. SV(A) adalah nilai semantik dari istilah / node A sedangkan SV(B) adalah nilai semantik dari istilah / node B.

**c. Pengukuran Kemiripan Gen**

Satu gen dijelaskan oleh banyak istilah GO. Kemiripan semantik antara istilah GO dan satu set istilah GO yaitu GO = {go<sub>1</sub>, go<sub>2</sub>, ..., go<sub>k</sub>}, Sim(go, GO), didefinisikan sebagai kemiripan semantik maksimum antara istilah go dan banyak istilah dalam set/kumpulan istilah GO dengan Persamaan 4.

$$Sim(go, GO) = \max_{1 \leq i \leq k} (S_{GO}(go, go_i)) \quad (4)$$

Oleh karena itu, mengingat dua gen G<sub>1</sub> dan G<sub>2</sub> dijelaskan dengan kumpulan istilah GO, GO<sub>1</sub> = {go<sub>11</sub>, go<sub>12</sub>, ..., go<sub>1m</sub>} dan GO<sub>2</sub> = {go<sub>21</sub>, go<sub>22</sub>, ..., go<sub>2n</sub>} maka wang *et al.* (2007) mendefinisikan kemiripan fungsional ke dalam Persamaan 5.

$$Sim(G1, G2) = \frac{\sum_{1 \leq i \leq m} Sim(go_{1i}, GO_2) + \sum_{1 \leq j \leq n} Sim(go_{2j}, GO_1)}{m+n} \quad (5)$$

**5. Hasil Kemiripan**



Hasil kemiripan yang diperoleh berupa nilai dengan rentang 0-1. Nilai kemiripan 1 diperoleh jika gen tersebut memiliki struktur *graph* yang sama.

**6. Analisis**

Analisis dilakukan berdasarkan hasil kemiripan yang telah diperoleh dan *graph* yang terbentuk. Analisis menjawab dari semua tujuan yang akan diperoleh dari penelitian ini.

**7. Evaluasi**

Hasil kemiripan yang diperoleh akan dianalisis serta dievaluasi dengan melihat studi literatur terkait.

**3. HASIL DAN PEMBAHASAN**

Dalam penelitan ini ada 2 gen dari spesies *Plasmodium Falciparum* yang menyebabkan resistensi terhadap antimalarial yaitu *P. falciparum chloroquine resistant (Pfcr)* yang resisten terhadap *chloroquine* dan *Dihydrofolate reductase (Dhfr)* yang resisten terhadap *sulfadoxine-pyrimethamin*. Dua gen tersebut akan dihitung kemiripannya secara semantik berbasis ontologi dengan metode *graph*. Berdasarkan pemaparan sebelumnya pada metodologi penelitian, 1 gen biasanya direpresentasikan oleh banyak *term* / istilah GO baik itu dalam *Molecular Function*, *Cellular Component* dan *Biological Processes*. Tabel 1 berisi informasi GO *terms* yang menjelaskan 2 gen *Pfcr* dan *Dhfr* pada komponen GO *Molecular Function*. Tabel 1 berisi informasi GO *terms* pada komponen GO *Cellular Component* dan Tabel 2 pada komponen GO *Biological Processes*. Sesuai dengan hasil pada yang tertulis pad abstrak, maka komponen GO yang akan dibahas adalah komponen *Cellular Component* karena bentuk DAG lebih sederhana serta memperoleh nilai kemiripan paling besar dari 2 komponen lainnya.

**3.1 Pencarian Kode Gen Resisten**

Pasangan gen yang akan diukur kemiripannya adalah antara gen *Pfcr* dan *Dhfr*. Kedua gen ini akan dihitung kemiripannya dalam tiga komponen *Gene Ontology (Molecular Function, Cellular Component dan Biological Processes)*. Tahap pertama adalah mencari kode 2 gen resistensi tersebut pada layanan *website* <http://plasmodb.org> dengan masing-masing kode *Pfcr* = PF3D7\_0709000 dan *Dhfr* = PF3D7\_0417200 .

**3.2 Perolehan Go id**

Setiap gen direpresentasikan oleh satu atau banyak GO id. Informasi GO id yang diperoleh terdapat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Informasi GO id pada gen *Pfcr* dan *Dhfr*

<i>Molecular Function</i>	
<i>Pfcr</i>	
GO:0015238	<i>Drug transmembrane transporter activity</i>
<i>Dhfr</i>	
GO:0003723	<i>RNA binding</i>
GO:0004146	<i>Dihydrofolate reductase activity</i>
GO:0004799	<i>Thymidylate synthase activity</i>
<i>Cellular Component</i>	
<i>Pfcr</i>	
GO:0005783	<i>Endoplasmic Reticulum</i>
GO:0016020	<i>Membrane</i>
GO:0020020	<i>Food vacuole</i>
<i>Dhfr</i>	
GO:0005737	<i>Cytoplasm</i>



*Biological Processes*

*Pfcr*

GO:0034635

*Glutathione transport*

GO:0042493

*Response to drug*

*Dhfr*

GO:0006231

*dTMP biosynthetic process*

GO:0006545

*Glycine biosynthetic process*

GO:0009165

*Nucleotide biosynthetic process*

GO:0042493

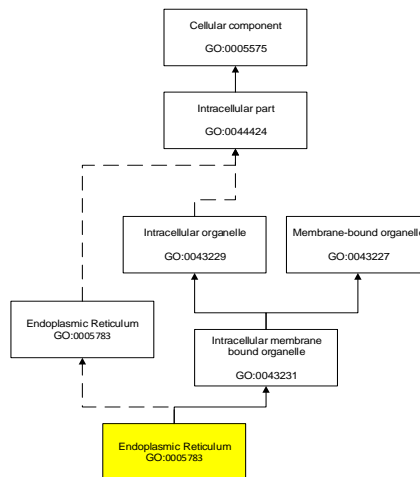
*Response to drug*

**3.3 Pembentukan Graph GO**

*Cellular Component*

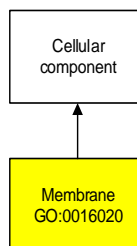
Berdasarkan Tabel 1 akan ada 4 DAG yang terbentuk dari gen *Pfcr* dan *Dhfr* yaitu untuk GO id GO:0005783 yang terlihat pada Gambar 1, GO:0016020 pada Gambar 2, GO: 0020020 pada Gambar 3, dan GO: 0005737 pada Gambar 4.

**Pembentukan DAG GO:0005783**



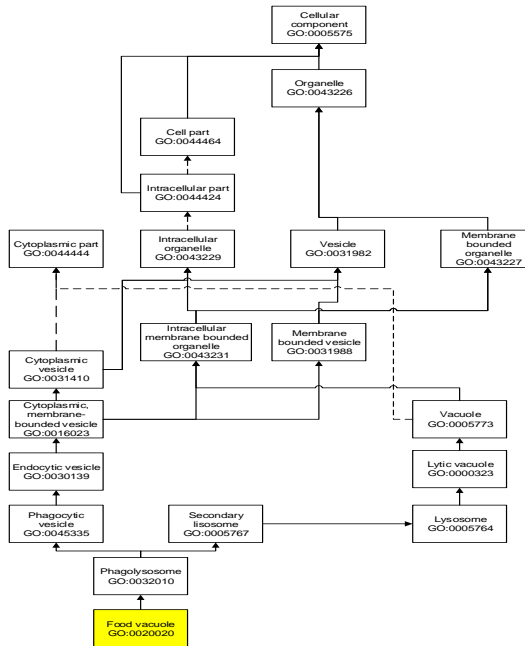
**Gambar 2.** DAG untuk istilah/*term* GO *Endoplasmic reticulum:0005783*

**Pembentukan DAG GO:0016020**



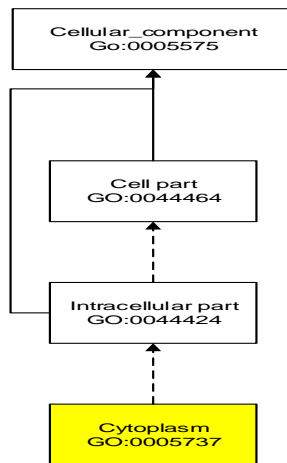
**Gambar 3.** DAG untuk *node / term* GO *membrane:0016020*

**Pembentukan DAG GO:0020020**



Gambar 4. DAG untuk istilah/term GO Food vacuole:0020020

**Pembentukan DAG GO:0005737**



Gambar 4. DAG untuk node / term GO Cytoplasm:0005737

**3.4 Pengukuran Kemiripan**

**3.4.1 Menghitung S-values Setiap Node GO Cellular Component**

Dari DAG yang terbentuk maka tahap selanjutnya adalah menghitung *S-values* pada masing-masing *node / term* dalam DAG dengan menggunakan Persamaan 1. Tabel 2 memuat *S-Values* untuk GO:0005783, Tabel 3 memuat *S-values* untuk GO:0016020, Tabel 4 memuat *S-Values* untuk GO:0020020 dan Tabel 5 memuat *S-Values* untuk GO: 0005737.

**Tabel 2.** *S-values* untuk *node / term* GO dalam DAG Endoplasmic reticulum:0005783

<b>GO terms</b>	GO:0005783	GO:0043231	GO:0005783	GO:0043229
<b>S-values</b>	1.0	0.8	0.6	0.64
<b>GO terms</b>	GO:0043227	GO:0044424	GO:0005575	
<b>S-values</b>	0.64	0.36	0.288	



**Tabel 3.** S-values untuk *node / term* GO dalam DAG Membrane:0016020

GO terms S-Values	GO:0016020	GO:0005575
	1.0	0.8

**Tabel 4.** S-values untuk *node / term* GO dalam DAG Food vacuole:0020020

GO terms	GO:0020020	GO:0032010	GO:0045335	GO:0005767
S-values	1.0	0.8	0.64	0.64
GO terms	GO:0030139	GO:0016023	GO:0031410	GO:0005764
S-values	0.512	0.41	0.33	0.512
GO terms	GO:0000323	GO:0005773	GO:0043231	GO:0031988
S-values	0.41	0.33	0.33	0.33
GO terms	GO:0044444	GO:0043229	GO:0031982	GO:0043227
S-values	0.2	0.26	0.26	0.26
GO terms	GO:0044424	GO:0044464	GO:0043226	GO:0005575
S-values	0.16	0.01	0.21	0.168

**Tabel 5.** S-values untuk *node / term* GO dalam DAG Cytoplasm:0005737

GO terms S-values	GO:0005737	GO:0044424	GO:0044464	GO:0005575
	1.0	0.6	0.36	0.48

### 3.4.2 Perhitungan Kemiripan Node GO pada DAG

#### Cellular Component

Hasil kemiripan antar gen *Pfprt* dan *Dhfr* dalam komponen GO lainnya yaitu *Cellular Component* sebagaimana terlihat pada Tabel 6.

**Tabel 6.** Kemiripan antara *node / term* yang menganotasi gen *Pfprt* dan *Dhfr* pada komponen *Cellular Component*

		<i>Dhfr</i>	
		GO_ID (CC)	GO:0005737
<i>Pfprt</i>		GO:0005783	0.565
		GO:0016020	0.234
		GO:0020020	0.39

Denga tahapan yang sama, maka diperoleh nilai kemiripan *node* yang menganotasi gen *pfprt* dan *dhfr* pada komponen *Molecular Function* dan *Biological Processes* seperti yang terlihat pada Tabel 7 dan 8 di bawah ini:

**Tabel 7.** Kemiripan antara *node / term* yang menganotasi gen *Pfprt* dan *Dhfr* pada komponen *Molecular Function*

		<i>Dhfr</i>			
		GO_ID (MF)	GO:0003723	GO:0004146	GO:0004799
<i>Pfprt</i>		GO:0015238	0.119	0.113	0.1

**Tabel 8.** Kemiripan antara *node / term* yang menganotasi gen *Pfprt* dan *Dhfr* pada komponen *Biological Processes*

		<i>Dhfr</i>				
		GO_ID (BP)	GO:0006231	GO:0006545	GO:0009165	GO:0042493
<i>Pfprt</i>		GO:0034635	0.031	0.049	0.052	0.027
		GO:0042493	0.025	0.05	0.042	1



**3.4.3 Perhitungan Kemiripan Gen**

Berdasarkan tabel 6, 7 dan 8 dengan menggunakan Persamaan 4 dan 5 maka diperoleh hasil kemiripan antar gen *Pfcr* dan *Dhfr* dalam 3 komponen GO seperti terlihat dalam Tabel 9.

**Tabel 9.** Kemiripan Gen pada 3 komponen GO *Cellular Component*, *Molecular Function* dan *Biological Processes*

<i>Gene Ontology Component</i>	<b>Gen Resistensi</b>		
	<i>pfcr</i>	//	<i>dhfr</i>
<i>Cellular component</i>			0.565
<i>Molecular function</i>			0.119
<i>Biological processes</i>			0.365

**3.5 Analisis**

Berdasarkan Tabel 6 nilai kemiripan terbesar yaitu 0.565 antara GO:0005783 dan GO:0005737 karena kedua id ini melewati 3 *node* yang sama. Berdasarkan Tabel 7 nilai kemiripan terbesar hanya 0.119 antara GO:0015238 dan GO:0003723, tidak ada *node* penghubung yang sama serta letak *node* induk sederajat antara GO:0005488 (*Binding*) dan GO:0005215. Berdasarkan Tabel 8 nilai kemiripan *term* terbesar diperoleh pasangan GO:0042493 sebesar 1. Kedua gen ini memiliki DAG yang sama untuk *term* GO:0042493 (*Response to drug*). Selain itu nilai kemiripan lainnya terlihat mendekati 0 karena antar *node* terletak berjauhan satu sama lain.

**3.6 Evaluasi**

Resistensi antimikroba merupakan kemampuan mikroba seperti parasit untuk hidup meskipun terdapat agen atau suatu bahan yang secara spesifik digunakan untuk membunuh mikroba tersebut. Salah satu penyebab resistensi adalah mutasi dalam susunan gen tersebut. Mutasi pada gen *dhfr* terjadi pada perubahan dari *alanine* menuju *glycine* dalam posisi *asam amino*. Informasi ini termuat pada GO dan sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh [7], seperti pada *term* GO:0006545—*Glycine biosynthetic process (Biological Processes)* di mana mutasi pun mempengaruhi perolehan *Glycine*.

**4. KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh kedua gen yang diketahui memiliki sifat resistensi ternyata memiliki kemiripan dalam 3 komponen di dalam Gene Ontology yaitu *molecular function*, *cellular component* dan *biological processes*. Dengan demikian penelitian ini diharapkan peneliti bidang molekuler dapat menggunakan *Gene Ontology* sebagai sumber informasi awal sebelum melakukan penelitian lebih lanjut secara molekuler untuk mendeteksi gen lain yang terindikasi resistensi.

**UCAPAN TERIMAKASIH**

Terima kasih disampaikan kepada LPPM Universitas Pakuan yang telah mendanai penelitian ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

[1] Subaidah, W.A., Juliantoni, Y., & Hajrin W. (2021). Edukasi penyakit malaria dan pengobatan menggunakan obat herbal pasca gempa di Lombok. *INDRA: Jurnal Pengabdian kepada Masyarakat*, 2(2), 48-52.

[2] Debora, J., Rinonce, H.T., Pudjohartono, M.F., Astari, P, dkk. (2018). Prevalensi malaria di Asmat, Papua: Gambaran situasi terkini di daerah endemic tinggi. *Journal of Community Empowerment for Health*, 1(1), 11-19.

[3] Hanida, S.F.(2018). Potensi Tinggi Faktor Lingkungan Fisik dan Biologis terjadinya Penularan Malaria di Wilayah Kerja Puskesmas Pandean Trenggalek. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 10(1), 82-91.

[4] Hakam, A., Puspitasari, C. E., & Hasina, R. (2022). Studi pola penggunaan obat antimalaria di Kabupaten Lombok Barat Nusa Tenggara Barat tahun 2018. *Journal of Pharmacy Practice and Development*, 1(1), 1-6.





- [5] Wijayanti, S. E., & Chaerunisaa, A. Y. (2019). Tanaman Herbal Berkhasiat Sebagai Obat Antimalaria. *Farmaka*, 17(2), 94-104.
- [6] Lubis, I. N. (2018). *Molecular epidemiology of Plasmodium spp. in North Sumatera, Indonesia, and the efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine and artemetherlumefantrine for treatment of clinical malaria* (Doctoral dissertation, London School of Hygiene & Tropical Medicine).
- [7] Basuki, S., Risamasu, P. M., Ariami, P., Riyanto, S., Hidayat, A., Susilowati, D., ... & Uemura, H. (2018). Origins and spread of novel genetic variants of sulfadoxine–pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates in Indonesia. *Malaria Journal*, 17(1), 1-14.
- [8] Milano, M., Agapito, G., Guzzi, P. H., & Cannataro, M. (2018). An experimental study of information content measurement of gene ontology terms. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*, 9(3), 427-439.
- [9] Pouriyeh, S., Allahyari, M., Liu, Q., Cheng, G., Arabnia, H. R., Atzori, M., ... & Kochut, K. (2019). Ontology summarization: Graph-based methods and beyond. *International journal of Semantic Computing*, 13(02), 259-283.
- [10]. Yu, G. (2020). Gene ontology semantic similarity analysis using GOSemSim. In *Stem Cell Transcriptional Networks* (pp. 207-215). Humana, New York, NY.
- [11] Akhmad, D. M., Herdiyeni, Y., & Sudarnika, E. 2018. *Similarities of Antimalarial Resistance Genes in Plasmodium Falciparum Based on Ontology*. *Telkonnika*, 16(1), 415-423.
- [12] Akhmad, D. M. (2020). PENGUKURAN KEMIRIPAN SEMANTIK BERBASIS GRAPH PADA GENE ONTOLOGY. *Computatio: Journal of Computer Science and Information Systems*, 4(2), 102-111.
- [13] Zhao, Y., Wang, J., Chen, J., Zhang, X., Guo, M., & Yu, G. (2020). A literature review of gene function prediction by modeling gene ontology. *Frontiers in genetics*, 11, 400.
- [14] Consortium GO. 2015. Gene ontology consortium: going forward. *Nucleic acids research*. 43:D1049-D1056.