

## 1. Pendahuluan

### Latar Belakang

Malaria adalah penyakit serius yang dapat membahayakan nyawa manusia, disebabkan oleh parasit yang masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk *anopheles*. Ada lebih dari 4 jenis parasit penyebab malaria, *plasmodium falciparum* adalah yang paling berbahaya di antaranya [1]. *Plasmodium falciparum*, masuk dan menyerang sel darah merah di mana mereka melakukan reproduksi aseksual dan bertransformasi ke fase selanjutnya. Proses inkubasi dan perusakan sel darah merah ini menyebabkan demam, keletihan, dan sakit kepala pada orang yang terinfeksi [2]. Dalam kasus yang lebih ekstrim, *plasmodium falciparum* dapat membungkus sel darah merah dengan protein lengket yang menyebabkan sel darah merah menempel satu sama lain, menghalangi saluran pembuluh darah dan menyebabkan komplikasi pada organ lain [3].

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa pada tahun 2019 saja, diperkirakan ada 229 juta kasus malaria, dengan 409 ribu korban jiwa di seluruh dunia, di mana sebagian besar dari mereka adalah anak-anak di Afrika yang berusia kurang dari 5 tahun [4]. Sedangkan dalam periode waktu 20 tahun sebelumnya (2000-2019) tercatat terdapat 4,7 miliar kasus malaria dengan total 11,8 juta kematian [4].

Salah satu masalah yang dihadapi dalam penanganan malaria ini adalah terus meningkatnya resistensi parasit terhadap anti-malaria yang sudah ada. Bahkan pada Artemisinin, obat yang paling ampuh untuk saat ini pun, tetap ditemukan tanda-tanda peningkatan resistensi atau ketahanan parasit dalam beberapa tahun terakhir [4]. Oleh karena itu, penelitian terhadap anti-malaria baru sangat dibutuhkan untuk mengatasi masalah resistensi parasit ini.

Penelitian yang terus dilakukan terhadap 4 jenis inhibitor pada parasit *falciparum* ini menyisakan 2 inhibitor utama yaitu *falcipain-2* dan *falcipain-3* sebagai fokus utama dalam penemuan anti-malaria baru. *Falcipain* adalah enzim sistein protease dari *Plasmodium falciparum* yang sangat berperan dalam siklus pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum*. Maka dari itu, menemukan senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan dan aktivitas *falcipain* ini berarti akan menghambat pertumbuhan dan perkembangan parasit *Plasmodium falciparum* sebagai anti-malaria.

Penelitian atau eksperimen dalam menemukan obat baru secara tradisional sangatlah tidak efektif, mereka membutuhkan banyak waktu dan biaya, serta tidak sedikit juga menunjukkan hasil yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, kita perlu cara yang lebih efisien dalam penemuan obat/senyawa baru ini, dan salah satu yang bisa kita lakukan adalah dengan melakukan eksperimen berbasis komputasi. Quantitative structure–activity relationship (QSAR), adalah salah satu metode yang bisa kita lakukan dalam akselerasi penemuan obat yang berbasis komputasi. QSAR bekerja dengan menghubungkan deskripsi numerik dari struktur molekul dengan aktivitas biologis yang diketahui. Dengan akselerasi komputasi ini, kita dapat menghemat banyak waktu dan biaya dalam eksperimen pencarian senyawa inhibitor yang tepat [5].

Beberapa tahun terakhir, sudah terdapat beberapa studi serupa yang memanfaatkan QSAR untuk memprediksi anti-malaria. Pada tahun 2011, Ghasemi dan Shiri melakukan studi QSAR terhadap *falcipain inhibitor* yang menghasilkan nilai *cross-validation*  $r_{pred}^2$  yang cukup baik pada angka 0,946 dan 0,662 [6]. Masih pada tahun yang sama, Potshangbam dan rekan juga melakukan studi QSAR terhadap *falcipain-3 inhibitor* dan mendapatkan nilai *cross-validation*  $r_{pred}^2$  sebesar 0,549 and 0,608 [7]. Pada tahun 2018, Shehu dan rekan menghasilkan 0,933 dan 0,894 pada  $r^2$  dan  $q^2$  dari hasil penelitian *falcipain* mereka [8]. Wang dan rekan, berhasil melakukan studi QSAR dengan hasil  $q^2 = 0,501$ ,  $r_{ncv}^2 = 0,821$  dan  $r_{pred}^2 = 0,750$  [9]. Dan pada tahun 2020, Kurniawan dan rekan melakukan prediksi QSAR-CoMFA yang menghasilkan nilai  $r^2$  dan  $q^2$  sebesar 0,700 dan 0,770 [10]. Masih pada tahun 2020, Rahman dan rekan melakukan studi QSAR untuk memprediksi aktivitas *Fusidic Acid* dengan menggunakan bantuan algoritma *Simulated Annealing* (SA) dan *Support Vector Machine* (SVM), yang menghasilkan nilai akurasi  $r^2$  sebesar 0,694 [11].

Pada penelitian ini, penulis akan membangun model prediksi aktivitas *inhibitor falcipain* untuk menemukan senyawa baru sebagai anti-malaria, dengan menggunakan kombinasi metode *Particle Swarm Optimization* (PSO) untuk melakukan seleksi fitur dan *Regularized Linear Regression* (RLR) untuk membangun model prediksi. Kedua metode ini dipilih karena PSO dapat menghasilkan performa yang tinggi dalam kasus optimasi [12], dan RLR dinilai baik dalam menghindari *overfitting* [13].

### Rumusan Masalah

1. Bagaimana proses seleksi fitur menggunakan *Particle Swarm Optimization* (PSO)?
2. Bagaimana proses klasifikasi menggunakan *Regularized Linear Regression* (RLR)?
3. Bagaimana hasil performa dari model yang dibangun dan mengalami proses seleksi fitur PSO dan regresi RLR?

### Tujuan

1. Mengimplementasikan *Particle Swarm Optimization* (PSO) sebagai metode seleksi fitur.
2. Mengimplementasikan *Regularized Linear Regression* (RLR) sebagai metode regresi.

3. Mengetahui performa model yang didapatkan dari proses seleksi fitur PSO dan regresi RLR yang dibangun.

