

1. Pendahuluan

1.1. Latar Belakang

Obat merupakan suatu perpaduan dari berbagai unsur kimia dan merupakan salah satu produk biologi yang digunakan untuk mendeteksi, mencegah, menyembuhkan, dan meningkatkan Kesehatan suatu organisme [1]. Penggunaan obat bermula pada masa prasejarah, dimana manusia pada saat itu menggunakan berbagai jenis tumbuhan dan bahan makanan lainnya sebagai obat untuk menyembuhkan luka dan penyakit yang menjangkiti manusia pada saat itu [2]. Telah diketahui sejak lama bahwa setiap obat memiliki berbagai jenis senyawa yang dapat mengakibatkan toksisitas pada suatu organisme. Efek toksisitas tersebut sangat berbahaya, salah satu kasus yang diakibatkan oleh efek toksisitas obat adalah terjadinya efek karsinogenik, hipersensifitas, dan Mutagenik [3]. Oleh karena itu, sangat penting untuk menentukan kadar toksisitas suatu bahan kimia untuk meminimalisir terjadinya paparan zat berbahaya pada obat. Beberapa riset menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 30% kandidat obat baru gagal pada tahapan uji klinis yang diakibatkan oleh adanya senyawa yang menimbulkan toksisitas [4].

Metode yang digunakan saat ini untuk menguji kadar toksisitas sebagian besar senyawa kimia bergantung pada *High-Throughput Screening* (HTS). Metode ini digunakan untuk menguji apakah suatu senyawa kimia pada kadar tertentu menunjukkan potensi toksisitas tertentu, untuk sejumlah senyawa kimia secara paralel. Hal ini tidak efektif karena diperlukannya prosedur secara berkali-kali untuk setiap senyawa [5]. Hal tersebut memakan banyak waktu dan biaya untuk menguji ribuan senyawa untuk setiap kasus toksisitas yang berbeda. Oleh karena itu, diperlukannya metode alternatif, salah satunya adalah menggunakan metode komputasi yang akurat untuk memprediksi efek toksisitas pada berbagai macam senyawa. Pendekatan ilmu komputasi untuk mensimulasikan interaksi fisik antar senyawa dan biomolekuler hanya dapat diterapkan jika struktur 3D lengkap dan seluruh molekul yang berinteraksi diketahui [6]. Hal tersebut juga dinilai tidak efektif karena kurangnya data mengenai struktur 3D dan interaksi molekul. Alternatif yang paling efektif dalam dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut adalah menggunakan metode memprediksi tingkat toksisitas adalah menggunakan metode *machine learning*.

Machine learning juga mulai memiliki dampak yang signifikan terhadap penelitian biologi dan aplikasi biomedis sebagai hasil dari kemampuannya untuk mengintegrasikan kumpulan data yang luas dan hubungan yang kompleks [7]. Dalam penggunaan *machine learning* untuk melakukan langkah perhitungan prediksi, diperlukan suatu data untuk menjadi acuan dalam memprediksi tingkat toksisitas. Penggunaan data yang efisien dalam memprediksi tingkat toksisitas adalah menggunakan data *molecular fingerprint*. *Molecular fingerprint* merupakan salah satu cara untuk memetakan struktur zat kimia dengan merepresentasikan ada atau tidaknya substruktur tertentu dalam suatu molekul. Penggunaan *molecular fingerprint* dapat memudahkan proses prediksi kadar toksisitas dan dapat menekan biaya yang sangat signifikan jika dibandingkan dengan menggunakan metode HTS [8].

Prediksi kadar toksisitas pada obat menggunakan *molecular fingerprint* dengan metode *machine learning* telah beberapa kali dilakukan penelitian sebelumnya. Dalam data asimetris yang digunakan untuk mengklasifikasikan dan mendeteksi toksisitas. Pada tahun 2015, Untherthiner dan koleganya meakukan penelitian menggunakan *deep neural network* dengan rata-rata akurasi sebesar 0.84 [9]. Pada tahun 2019, Yuan dan koleganya melakukan penelitian mengenai prediksi toksisitas berbasis fingerprint menggunakan metode multi-channel convolutional neural network dengan akurasi rata-rata sebesar 0.85 [10]. Pada tahun 2018, Fan dan koleganya melakukan penelitian dengan menggunakan metode random forrest berbasis MACS fingerprint dengan akurasi 0.94 [11]. Pada tahun 2020, Feng dan koleganya melakukan penelitian menggunakan data *molecular fingerprint* dengan metode *support vector machine*, *extreme gradient boosting* dan *random forrest* dengan nilai akurasi sebesar 0.86 [12]. Lalu terdapat pengujian yang dilakukan oleh Myint K dan koleganya menggunakan molecular fingerprint ECFP6, FP2, MACCS yang dikombinasikan dengan menggunakan permodelan ANN menghasilkan nilai akurasi rata-rata sebesar 0,75 [13], [14]. Pada penggunaan *molecular fingerprint* terdapat beberapa tantangan yaitu sulitnya proses penguraian dan beberapa penelitian saat ini menunjukkan bahwa butuhnya beberapa jenis kombinasi *fingerprint* untuk mengoptimalisasi perhitungan prediksi kadar toksisitas [15]. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, sebagian besar menggunakan masih menggunakan *manual tuning*. Alternatif dari penggunaan manual tuning adalah menggunakan metode *meta-heuristic* sehingga didapatkan arsitektur *autotuning*. Salah satu metode meta-heuristic yang akan digunakan adalah *grey wolf optimizer*.

Penelitian ini mengenai implementasi *grey wolf algorithm* pada optimasi metode *Artificial Neural Network* (ANN) untuk prediksi toksisitas berbasis fitur fingerprint. *Artificial neural network* merupakan suatu model matematika yang digunakan untuk melakukan simulasi struktur dan fungsi jaringan syaraf biologis [16], [17]. Dibandingkan dengan penggunaan teknik komputasi yang lain, ANN memiliki beberapa kelebihan dalam kecepatan komputasi yang tinggi, mudah dalam penggunaan dan mampu memecahkan relasi kompleks dan nonlinier antara variable dan data yang diekstraksi [18], [19]. *Grey wolf optimizer algorithm* merupakan suatu algoritma yang terinspirasi dari *grey wolf (Canis Lupus)* yang meniru hierarki kepemimpinan dan mekanisme

berburu serigala di alam, hierarki tersebut adalah alpha, beta dan omega, dimana prioritas utama terdapat pada hierarki alpha [20]. *GWO* memiliki kelebihan dalam konseptual yang sederhana namun dapat memberikan hasil yang baik dalam memecahkan berbagai masalah dunia nyata [21].

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana melakukan optimasi arsitektur menggunakan metode *Grey Wolf Algorithm* ?
2. Bagaimana melakukan prediksi toksisitas berbasis *fingerprint* menggunakan metode *Artificial Neural Network (ANN)* ?
3. Bagaimana hasil performa prediksi menggunakan metode *Grey Wolf Algorithm* dan *Artificial Neural Network (ANN)* ?

1.3. Tujuan

Tujuan pada penelitian ini adalah :

1. Menerapkan metode *Grey Wolf Algorithm* untuk melakukan optimasi arsitektur.
2. Melakukan prediksi toksisitas berbasis *fingerprint* menggunakan metode *Artificial Neural Network*.
3. Mengetahui hasil performa prediksi menggunakan metode *Grey Wolf Algorithm* dan *Artificial Neural Network*.