

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi adalah salah satu faktor risiko paling awal dalam rangkaian ini dan dapat dikendalikan pada sebagian besar pasien dengan obat antihipertensi yang tersedia saat ini[1]. Hipertensi adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan oleh karena itu pencegahannya merupakan prioritas utama kesehatan masyarakat[2]. Di antara orang-orang dengan tekanan darah tinggi, lebih dari 97% tidak mengonsumsi obat hipertensi, sehingga hipertensi tidak terkontrol secara pada hampir separuh pasien yang menjalani pengobatan[3]. Hipertensi terjadi karena tekanan darah yang tinggi, ini terjadi karena ada yang mengatur tekanan darah manusia, yaitu sistem renin-angiotensin. Dalam sistem ini terdapat sebuah enzim yaitu *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE). Enzim ini yang bertanggung jawab jika ada kenaikan tekanan darah, sehingga dengan menghambat enzim ini dapat mencegah hipertensi[4]. ACE inhibitor mewakili kelas obat *cardiovascular* yang paling banyak digunakan di dunia, untuk pengobatan kondisi *cardiovascular* seperti hipertensi dan gagal jantung[5].

Inhibitor ACE adalah obat antihipertensi yang memiliki banyak cara kerja[6]. Obat ini mencegah pembentukan angiotensin II dengan menghambat enzim ACE[6]. Enzim ACE mengubah Angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat dan penggerak sekresi aldosteron[6]. Menghambat enzim ini menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan resistensi pembuluh darah, yang menurunkan tekanan darah[7].

Dalam pengembangan inhibitor ACE banyak metode yang digunakan, salah satunya adalah *traditional wet-lab experiments*. Metode ini berfokus pada eksperimental di laboratorium yang melibatkan penggunaan bahan-bahan kimia dan reagen dalam bentuk cairan atau larutan. Namun, metode ini memiliki kelemahan waktu yang lama, biaya yang tinggi, dan ketidakpastian[8]. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan metode *in silico*, salah satunya menggunakan pendekatan *Machine Learning* yang dapat dilakukan dengan waktu yang lebih

singkat dan efisien.

Dalam beberapa tahun terakhir, telah dilakukan penelitian terkait dengan menggunakan berbagai metode *Machine Learning* untuk memprediksi aktivitas ACE Inhibitor. Pada 2011, He R. dan rekannya membuat berbagai model QSAR untuk memprediksi peptida inhibitor ACE, memanfaatkan deskriptor asam amino dan teknik regresi statistik multivariat. *Artificial Neural Network* (ANN) telah digunakan untuk membangun model QSAR untuk peptida inhibitor ACE, mencapai koefisien korelasi tinggi 0,928 dalam memprediksi aktivitas peptida[9]. Pada 2017, Liang Y. dan rekannya menggunakan algoritma *Support Vector Machine* (SVM) untuk memprediksi interaksi inhibitor ACE dengan reseptornya. Hasilnya menunjukkan bahwa SVM dapat melakukan prediksi dengan baik, dengan akurasi 88,74[10].

Pada 2020, Wang F. dan rekannya menyelidiki tri-peptida inhibitor ACE menggunakan model 3D-QSAR dan simulasi docking molekuler. Model QSAR, seperti MLR, ANN, dan PLS, telah digunakan untuk menyaring dan memprediksi aktivitas penghambatan ACE peptida secara efisien. Model ComFa dan ComSiA menunjukkan koefisien korelasi prediktif yang memuaskan (R_{pred}^2) masing-masing 0,6257 dan 0,6969[11]. Pada tahun 2021, Wang L. dan rekannya membandingkan metode XGBoost, *Random Forest* (RF), *Support Vector Machine* (SVM), dan *k-Nearest Neighbor* (kNN) untuk mengidentifikasi peptida yang memiliki efek antihypertensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode XGBoost memiliki kinerja terbaik dengan akurasi 86.5% dan AUC 94.11%[12]. Pada 2023, Yu T. dan rekannya Membuat model QSAR menggunakan deskriptor Mordred dan algoritma *Random Forest* dalam memprediksi kelas bioaktivitas inhibitor ACE. Hasil yang diperoleh untuk model *Random Forest* pada data latih, data validasi silang 10-fold, dan data uji untuk masing-masing akurasi adalah 0.981, 0.77, dan 0.745. Sedangkan, untuk deskriptor Mordred pada data latih, data validasi silang 10-fold, dan data uji untuk masing-masing akurasi adalah 0.973, 0.849, dan 0.823[13].

Dengan mengacu pada penelitian yang sudah dilakukan, kita bisa menyimpulkan bahwa penerapan *Machine Learning* secara umum dapat meningkatkan kemampuan prediksi aktivitas Inhibitor ACE. Namun, banyak penelitian yang belum memanfaatkan pendekatan *deep learning*, seperti *Artificial Neural Networks*

(ANN), untuk kasus tersebut. Oleh karena itu, penerapan deep learning dalam optimasi merupakan hal yang penting untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Salah satu kendala dari optimasi manual adalah kemungkinan adanya kelemahan karena keterbatasan dalam ruang pencarian serta peningkatan kompleksitas dengan meningkatnya jumlah fitur. Sebagai alternatif, pendekatan meta-heuristik seperti *Artificial Bee Colony* (ABC) dapat digunakan untuk mengatasi kendala tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari Prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi dengan Menggunakan *Artificial Neural Network* yang Dioptimalkan oleh *Artificial Bee Colony*. Penulis menggunakan *ABC Algorithm* karena ABC sebagai salah satu pendekatan dalam optimasi yang berbasis metaheuristic, menawarkan pendekatan yang terinspirasi dari perilaku lebah dalam mencari makanan. Dengan memanfaatkan koloni lebah yang bergerak dalam ruang pencarian parameter, ABC secara efisien dapat mengeksplorasi dan mengeksploitasi fitur-fitur yang relevan untuk meningkatkan kinerja model, ABC juga memiliki keseimbangan yang baik antara proses pencarian lokal dan global, memberikan hasil yang lebih baik pada masalah multimodal dan multivariabel[14][15]. Untuk model deep learning, penulis menggunakan *Artificial Neural Network* (ANN). ANN digunakan karena hasil yang diperoleh dari model ANN sesuai dengan data eksperimental dalam rentang yang luas. Ini menunjukkan akurasi dan validitas yang tinggi dari model ANN[16][17].

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan fakta yang telah disajikan pada point 1.1, maka rumusan masalah yang dapat diangkat menjadi topik permasalahan adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana efektivitas model baseline yang didapatkan dari optimasi *Artificial Neural Network* (ANN) yang menggunakan *Artificial Bee Colony* (ABC) dalam melakukan prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi?
2. Bagaimana hasil optimasi parameter terhadap performa ANN yang menggunakan ABC dalam melakukan prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi?
3. Bagaimana performa model ANN yang menggunakan ABC dalam

melakukan prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi?

1.3. Tujuan dan Manfaat

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disajikan pada point 1.2, maka tujuan yang akan dicapai pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Untuk mengetahui efektifitas model baseline yang didapatkan dari optimasi ANN yang menggunakan ABC dalam melakukan prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi.
2. Untuk mengetahui hasil optimasi ANN yang menggunakan ABC dalam melakukan prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi.
3. Untuk mengetahui performa model *Artificial Bee Colony Algorithm-Artificial Neural Network* dalam melakukan Prediksi Inhibitor Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sebagai Agen Antihipertensi.

1.4. Batasan Masalah

Penelitian ini memiliki beberapa batasan yang perlu diperhatikan:

1. Dataset yang digunakan berasal dari ChEMBL database dengan ukuran yang terbatas (255 senyawa) sehingga hasil penelitian mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan performansi model pada dataset yang lebih besar dan beragam.
2. Validasi model dilakukan menggunakan data in silico tanpa validasi eksperimental di laboratorium, yang dapat memengaruhi keakuratan hasil prediksi terhadap kondisi nyata.
3. Penelitian hanya menggunakan Artificial Neural Network (ANN) sebagai teknik deep learning utama, sehingga hasil penelitian tidak membandingkan efektivitas metode ini dengan model deep learning

lain seperti Convolutional Neural Network (CNN) atau Recurrent Neural Network (RNN).

1.5. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan simulasi dan analisis statistik. Simulasi dilakukan dengan membangun model Artificial Neural Network (ANN) yang dioptimasi menggunakan Artificial Bee Colony (ABC) algorithm. Dataset senyawa kimia diperoleh dari ChEMBL database, yang kemudian diproses untuk menghasilkan parameter pIC50 (-log10IC50) sebagai target prediksi. Model ANN dirancang dengan berbagai konfigurasi arsitektur dan hyperparameter yang dioptimasi oleh ABC algorithm. Analisis statistik dilakukan untuk mengevaluasi performansi model berdasarkan parameter seperti koefisien determinasi (R^2), nilai k, dan r^2m . Hasil simulasi dan analisis ini digunakan untuk menentukan konfigurasi model terbaik yang mampu memprediksi aktivitas ACE inhibitor secara akurat.

1.6. Jadwal Pelaksanaan

Tabel 1 Jadwal Pelaksanaan Kegiatan

No.	Deskripsi Tahapan	Bulan 1	Bulan 2	Bulan 3	Bulan 4	Bulan 5	Bulan 6
1	Studi Literatur						
2	Pengumpulan Data						
3	Desain Penelitian						
4	Implementasi dan Pengujian						
5	Penyusunan laporan						
6	Penyusunan Laporan/Buku TA						