
1. Pendahuluan

Latar Belakang

Berbagai macam bahan kimia dan biologi digabungkan untuk membuat obat yang dimaksudkan untuk mendeteksi, menghentikan, menyembuhkan, dan meningkatkan kesehatan makhluk hidup. Namun, obat-obatan ini mengandung senyawa yang dapat menyebabkan efek toksik seperti karsinogenik, hipersensitivitas, dan mutagenik, sehingga prediksi toksisitas klinis sangat penting untuk meminimalkan paparan agen berbahaya [1]. Badan pengatur seperti FDA, EMA, dan ICH memberikan pedoman untuk metode penilaian toksisitas. Data menunjukkan bahwa hanya 10% dari kandidat obat Fase 1 yang disetujui oleh FDA, dengan 57% gagal karena kemanjuran dan 35% karena masalah keamanan pada Fase 1 dan 2 [2]. Akibatnya, toksisitas obat merupakan penyebab utama penarikan obat pasca-pasar, yang menyoroti perlunya pengujian toksisitas praklinis yang efektif. Selain itu, hasil toksisitas dari model hewan mungkin tidak selalu secara akurat memprediksi respons manusia [3].

Penemuan obat tradisional adalah proses yang panjang dan berisiko tinggi, dengan tingkat gesekan 96% untuk kandidat obat, terutama karena masalah dengan kemanjuran dan profil ADMET yang merugikan. Meskipun *High Throughput Screening* (HTS) telah mengurangi keterlibatan manusia, proses ini tetap membutuhkan banyak sumber daya dan mahal. Sebaliknya, pendekatan *in silico* menawarkan alternatif yang lebih efisien dan hemat biaya dengan memanfaatkan kemajuan dalam teknik komputasi dan kumpulan data yang luas, yang secara signifikan merampingkan proses penemuan obat [4]. Pergeseran ini telah dipercepat oleh ketersediaan data yang luas dan kemajuan dalam metode komputasi dan teknik analisis bahasa. Industri farmasi mendapatkan keunggulan kompetitif dari kapasitas teknologi ini untuk secara cepat dan tepat memeriksa kumpulan data yang sangat besar [5].

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk memprediksi toksisitas obat klinis menggunakan pembelajaran mesin [6]. Sebagai contoh, Shungo Imai dkk. (2020) menunjukkan bahwa Artificial Neural Network (ANN) dapat memprediksi reaksi obat yang merugikan dalam praktik klinis dengan akurasi rata-rata 86% [7]. Sebelumnya, pada tahun 2012, Myint K et al. menerapkan teknik sidik jari molekuler (ECFP6, FP2, dan MACCS) yang dikombinasikan dengan ANN, dan mencapai akurasi sebesar 75% [8]. Demikian pula, Defang Fan dkk. (2018) menggunakan metode hutan acak dengan sidik jari MACCS untuk prediksi genotoksitas, mencapai akurasi 94% [9]. Baru-baru ini, Huawei Feng dkk. (2021) memperoleh akurasi 86% dengan mengintegrasikan 3 algoritme pembelajaran mesin yang berbeda yang diperkuat dengan sidik jari molekuler [10]. Dengan akurasi rata-rata 85%, Yuan et al. menggunakan Jaringan Syaraf Tiruan (CNN) multi-saluran pada tahun 2019 untuk memprediksi toksisitas berdasarkan sidik jari molekuler [11]. Xu dkk. (2021) membandingkan enam model pembelajaran mesin dengan sembilan jenis sidik jari molekuler untuk memprediksi toksisitas akut pada lebah madu. Temuan mereka menunjukkan bahwa menggabungkan SVM dengan sidik jari CDK yang diperluas menghasilkan model yang paling akurat, mencapai akurasi 94%. Meskipun penelitian ini menekankan perlunya kemajuan lebih lanjut, terutama dalam aplikasi deep learning yang membutuhkan prapemrosesan data yang ekstensif dan pelabelan yang tepat [12].

Metode konvensional dalam menyetel parameter model ANN sering kali dilakukan secara manual. Prosedur ini tidak hanya memakan sumber daya dan waktu, tetapi juga rentan terhadap masalah, termasuk skalabilitas yang terbatas dan overfitting. Penyetelan secara manual dapat menghambat pengembangan model yang kuat dan memperlambat kemajuan penelitian. Untuk mengatasi tantangan ini, para peneliti beralih ke metode metaheuristik seperti Grey Wolf Optimizer (GWO). Metode otomatis ini menawarkan solusi yang lebih efisien dan terukur untuk penyempurnaan model, sehingga meningkatkan alur kerja penelitian secara keseluruhan dan memfasilitasi pembuatan model deep learning yang sangat efisien.

Grey Wolf Optimizer (GWO) merupakan algoritma optimasi berbasis populasi yang diperkenalkan oleh Mirjalili et al. (2014). Algoritma ini terinspirasi oleh perilaku sosial dan teknik berburu serigala abu-abu (*Canis lupus*), yang diklasifikasikan ke dalam empat tingkatan hierarki utama: alpha (α), beta (β), delta (δ), dan omega (ω). Mekanisme utama dalam GWO mencakup pelacakan mangsa, mengepung mangsa, dan menyerang mangsa, yang digunakan untuk menyeimbangkan eksplorasi dan eksploitasi dalam pencarian solusi optimal. Struktur hierarkis ini memungkinkan eksplorasi luas pada tahap awal dan eksploitasi yang lebih terfokus pada tahap akhir optimasi, sehingga meningkatkan efisiensi algoritma dalam menemukan solusi optimal [13].

Dalam konteks optimasi Artificial Neural Network (ANN), Mirjalili meneliti efektivitas GWO dalam melatih jaringan Multi-Layer Perceptrons (MLP). Hasil penelitian menunjukkan bahwa GWO memiliki konvergensi lebih cepat dibandingkan dengan algoritma optimasi lain seperti Particle Swarm Optimization (PSO) dan Genetic Algorithm (GA). Selain itu, GWO unggul dalam menghindari overfitting karena kemampuannya dalam menyeimbangkan eksplorasi dan eksploitasi. GWO juga menunjukkan stabilitas dan robustitas yang tinggi dalam mengoptimalkan bobot dan bias MLP, menjadikannya pilihan yang menjanjikan untuk meningkatkan akurasi model [14].

Keunggulan ini didukung oleh studi lebih lanjut yang menunjukkan bahwa GWO tidak hanya efektif dalam optimasi ANN tetapi juga mampu mengatasi tantangan eksplorasi dalam ruang parameter yang besar. Dengan memanfaatkan perilaku berburu serigala, GWO secara adaptif menyesuaikan strategi pencariannya untuk menemukan konfigurasi terbaik bagi ANN. Dalam beberapa studi, GWO terbukti lebih unggul dalam hal stabilitas dan akurasi dibandingkan metode optimasi lainnya seperti Evolutionary Programming (EP) dan Gravitational Search Algorithm (GSA) [14]. Selain itu, penelitian lainnya menunjukkan bahwa GWO dapat mengatasi masalah lokal optima lebih baik dibandingkan metode lainnya, berkat mekanisme perburuan yang fleksibel dan adaptif [13]. Kemampuannya dalam menjaga keseimbangan eksplorasi dan eksploitasi menjadikannya metode yang efektif untuk berbagai aplikasi, termasuk klasifikasi dan prediksi berbasis ANN.

Dengan demikian, penerapan GWO dalam optimasi ANN dapat membantu meningkatkan performa model dalam berbagai tugas klasifikasi dan prediksi, terutama dalam bidang yang memerlukan akurasi tinggi, seperti biomedis dan toksikologi obat.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menciptakan Artificial Neural Network (ANN) yang menggunakan Grey Wolf Optimizer (GWO) untuk meramalkan toksisitas dalam uji klinis. Terinspirasi oleh jaringan saraf biologis, ANN adalah model komputer yang meniru aktivitas bioelektrik otak [15]. ANN memberikan fleksibilitas, kecepatan komputasi yang tinggi, dan kapasitas untuk memodelkan interaksi data yang rumit [16]. GWO secara efektif mereplikasi peran serigala alfa, beta, delta, dan omega selama proses berburu, mengambil ide dari strategi predator dan dinamika hirarki yang diamati pada serigala abu-abu. Jika dibandingkan dengan pendekatan metaheuristik lainnya seperti Particle Swarm Optimization (PSO), Evolutionary Programming (EP), dan Gravitational Search Algorithm (GSA), GWO menunjukkan kinerja yang kompetitif [13].

Topik dan Batasannya

Rumusan Masalah

Berdasarkan data dan masalah yang telah disajikan pada latar belakang, maka rumusan masalah yang dapat diangkat menjadi topik permasalahan adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana efektivitas dari model baseline Artificial Neural Network terhadap prediksi toksisitas uji klinis?
2. Bagaimana efektivitas dari optimisasi deteksi dengan menggunakan algoritma Grey Wolf Optimizer?
3. Bagaimana hasil performa dari model ANN-GWO yang telah diimplementasikan?

Batasan Masalah

Penelitian ini bertujuan mengimplementasikan Artificial Neural Network (ANN) yang dioptimalkan dengan algoritma Grey Wolf Optimizer (GWO) untuk prediksi toksisitas dalam uji klinis. Topik ini relevan mengingat pentingnya meningkatkan akurasi dan efisiensi proses prediksi toksisitas.

Batasan penelitian meliputi:

1. **Dataset:** Dataset Clintox digunakan sebagai satu-satunya sumber data, yang mungkin memiliki keterbatasan dalam mencakup variasi skenario toksisitas.
2. **Model ANN:** Penelitian hanya fokus pada ANN dengan optimasi GWO tanpa membandingkan secara menyeluruh dengan algoritma optimasi lainnya.
3. **Evaluasi Performa:** Evaluasi performa dibatasi pada metrik akurasi, presisi, recall, dan F1-score tanpa analisis biaya atau waktu proses secara mendalam.
4. **Sumber Daya:** Implementasi dilakukan menggunakan sumber daya komputasi terbatas yang dapat mempengaruhi skalabilitas metode.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan model Artificial Neural Network (ANN) yang dioptimalkan menggunakan algoritma Grey Wolf Optimizer (GWO) guna meningkatkan prediksi toksisitas dalam uji klinis. Model ANN yang diterapkan dirancang untuk memanfaatkan struktur jaringan saraf tiruan dalam menangkap pola kompleks dari data toksisitas. Melalui optimasi parameter yang dilakukan oleh GWO, penelitian ini berupaya untuk meningkatkan performa model ANN, khususnya dalam hal akurasi, presisi, recall, dan F1-score. Dengan pendekatan ini, penelitian diharapkan mampu mendukung pengembangan metode prediksi toksisitas yang lebih efisien, akurat, dan relevan untuk kebutuhan uji klinis modern, sehingga dapat mempercepat proses pengembangan obat yang lebih aman dan efektif. Untuk membantu menjelaskan hubungan antara tujuan, pengujian, dan kesimpulan yang diharapkan, tabel berikut merangkum poin-poin tersebut:

Tabel 1. Skema Eksperimen

No	Tujuan	Pengujian	Kesimpulan
1	Untuk melakukan implementasi dari model baseline <i>Artificial Neural Network</i> terhadap prediksi toksisitas uji klinis.	Pengujian implementasi model <i>Artificial Neural Network</i> sebagai model <i>baseline</i> .	Kesimpulan dari implementasi model terhadap pengujian toksisitas uji klinis.
2	Menerapkan model algoritma <i>Grey Wolf</i> untuk efektifitas optimasi deteksi.	Pengujian proses dan dampak implementasi algoritma <i>Grey Wolf</i> sebagai metode optimasi.	Kesimpulan dampak implementasi terhadap performa model.
3	Untuk menganalisis hasil performa dari model ANN-GWO yang dapat mengidentifikasi dan memberi evaluasi terhadap toksisitas uji klinis.	Pengujian performa dari model ANN-GWO terhadap prediksi toksisitas uji klinis.	Kesimpulan dari peforma model <i>Baseline</i> dan Optimasi dalam kondisi nyata.

Organisasi Tulisan

Bagian-bagian selanjutnya dalam jurnal tugas akhir ini disusun sebagai berikut:

- **Studi Terkait**

Pada sub-bab Studi Terkait, diulas berbagai penelitian terdahulu yang memiliki relevansi, termasuk metode yang telah diterapkan untuk memprediksi toksisitas klinis serta hasil yang diperoleh. Penjabaran ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai posisi penelitian ini dalam konteks kajian yang lebih luas.

- **Perancangan Arsitektur**

Pada sub-bab Perancangan Arsitektur, diuraikan rancangan serta implementasi sistem yang diterapkan dalam penelitian ini. Pembahasannya mencakup rincian Metode *Artificial Neural Network*, penggunaan algoritma *Grey Wolf* untuk optimasi, serta integrasi keduanya dalam sebuah kerangka kerja prediksi.

- **Evaluasi**

Pada sub-bab Evaluasi, dijelaskan prosedur pengujian model yang mencakup proses pengolahan data, pengukuran kinerja menggunakan metrik seperti akurasi, presisi, recall, dan F1-score, serta analisis hasil yang diperoleh untuk mengevaluasi kelebihan dan keterbatasan model.

- **Kesimpulan**

Pada sub-bab Kesimpulan, disajikan ringkasan hasil utama yang diperoleh dari penelitian ini. Bagian ini juga memuat rekomendasi untuk pengembangan lebih lanjut, khususnya dalam hal memperluas cakupan atau menyempurnakan pendekatan yang telah diterapkan.