

*Abstrak*— Penghalang Darah-Otak (Blood-Brain Barrier/BBB) berfungsi sebagai pelindung fisiologis antara aliran darah dan jaringan otak, menghalangi zat-zat berbahaya seperti racun, patogen, dan beberapa obat tertentu agar tidak memasuki otak dan berpotensi menyebabkan kerusakan atau mengganggu fungsinya. Memprediksi penetrasi BBB merupakan tantangan besar karena kompleksitas struktur dan fungsi BBB. Faktor-faktor seperti ukuran, polaritas, dan aktivitas biologis kandidat obat memainkan peran penting dalam menentukan kemampuan mereka untuk menembus penghalang ini. Penilaian penetrasi BBB biasanya dilakukan menggunakan eksperimen *in vitro* konvensional, yang mencakup berbagai metode dan uji penetrasi membran buatan. Meskipun efektif, pengujian ini seringkali mahal, memakan waktu, dan tidak praktis untuk skrining obat dalam skala besar. Sebagai alternatif, pendekatan pembelajaran mesin komputasional menawarkan cara yang lebih efisien untuk menilai penetrasi BBB. Tujuan dari studi ini adalah memprediksi penetrasi BBB untuk skrining awal kandidat obat berdasarkan kemampuan mereka menembus BBB. Studi ini memperkenalkan pendekatan inovatif untuk memprediksi penetrasi BBB menggunakan Metode Ensemble Cuckoo Search. Pengujian yang ketat, yang mencakup validasi silang yang menyeluruh dan perbandingan dengan data eksperimental, memberikan konfirmasi yang kuat tentang keandalan model ini. Di antara kumpulan model yang digunakan, model Random Forest muncul dengan hasil terbaik, mencapai F1-score tertinggi sebesar 0,914 dan akurasi 0,865.

*Keywords*— *Blood-Brain Barrier (BBB), Cuckoo Search, Ensemble Methods, AdaBoost, XGBoost, RandomForest, Feature Selection, Hyperparameter Tuning*