

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **II.1. Penyakit Hipertensi**

Hipertensi merupakan keadaan tekanan darah arteri (*Blood Pressure*) yang terus meningkat. Hipertensi sistolik terisolasi adalah nilai tekanan darah diastolik (DBP) kurang dari 90 mmHg dan nilai tekanan darah sistolik (SBP) 140 mmHg atau lebih (Dipiro, 2015). Menurut Kementerian Kesehatan pada tahun 2013, jika peningkatan tekanan darah berlangsung secara lama kemungkinan menyebabkan komplikasi seperti kerusakan pada organ jantung, otak dan ginjal jika tidak dideteksi semenjak dini dan mendapat pengobatan yang tidak layak.

Menurut *World Health Organization* (WHO), hipertensi dikenal sebagai tekanan darah tinggi atau meningkat. Suatu kondisi dimana pembuluh darah terus-menerus meningkatkan tekanan. Darah dibawa dari jantung ke seluruh bagian tubuh di pembuluh. Setiap kali jantung berdetak, terus memompa darah ke pembuluh darah. Tekanan darah diciptakan oleh kekuatan darah yang mendorong dinding pembuluh darah (arteri) karena dipompa oleh jantung. Semakin tinggi tekanan, semakin sulit jantung memompa.

Berdasarkan data terbaru Riskesdas 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan provinsi sebesar 8,4%. Prevalensi yang tertinggi terjadi di Sulawesi Utara (13,2%) dan yang terendah di Papua (4,4%). Sementara itu, peningkatan prevalensi hipertensi pada penduduk usia 18 tahun ke atas sebesar 34,1%. Dilihat dari data BPJS Kesehatan, biaya pelayanan hipertensi mengalami peningkatan setiap tahunnya mencapai Rp. 2,8 triliun pada 2014, Rp. 3,8 triliun pada 2015, dan Rp. 4,2 triliun pada 2016.

Faktor risiko penyakit hipertensi meliputi:

- a. Umur
- b. Jenis kelamin
- c. Riwayat keluarga
- d. Genetik (faktor risiko yang tidak dapat diubah/dikontrol)
- e. Kebiasaan merokok
- f. Konsumsi garam
- g. Konsumsi lemak jenuh
- h. Penggunaan jelantah
- i. Kebiasaan konsumsi minuman beralkohol

- j. Obesitas
- k. Kurang aktifitas fisik
- l. Stress
- m. Penggunaan estrogen

**Tabel II.1** Klasifikasi penyakit hipertensi menurut *The Joint National Committee* (JNC) 8

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal Tinggi	130 - 139	85 – 89
Hipertensi derajat 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensi derajat 2	160 - 179	100 – 109
Hipertensi derajat 3	$\geq 180$	$\geq 110$

Menurut Kementerian Kesehatan tahun 2013, hipertensi diklasifikasikan menjadi:

1. Berdasarkan penyebab

a. Hipertensi Primer/Esensial

Hipertensi idiopatik dimana tidak diketahui penyebabnya baik dari pola makan maupun gaya hidup. Terdapat sekitar 90% penderita.

b. Hipertensi Sekunder/Non Esensial

Hipertensi yang diketahui penyebabnya yaitu penyakit ginjal pada 5-10% penderita dan kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu seperti Pil KB pada 1-2% penderita.

2. Berdasarkan bentuk

a. Hipertensi Diastolik,

b. Hipertensi Campuran, dan

c. Hipertensi Sistolik

Jenis hipertensi lain:

1. Hipertensi pulmonal

Peningkatan tekanan darah pada pembuluh darah arteri paru-paru hingga menyebabkan sesak nafas, pusing dan pingsan. Umumnya terjadi pada usia muda dan pertengahan. Dan lebih banyak dialami oleh perempuan dengan perbandingan 2:1. Menurut *National Institute of Health* dikatakan hipertensi pulmonal apabila tekanan sistolik lebih dari 35 mmHg, atau lebih dari 25 mmHg pada saat istirahat dan lebih dari 30 mmHg pada saat melakukan aktifitas.

## 2. Hipertensi pada kehamilan

- a. Preeklampsia-eklampsia yaitu hipertensi diakibatkan kehamilan atau keracunan kehamilan dan didapatkan kelainan pada air kencingnya.
- b. Hipertensi kronik yaitu hipertensi yang telah ada semenjak ibu mengandung.
- c. Preeklampsia pada hipertensi kronik yaitu gabungan preeklampsia dengan hipertensi kronik.
- d. Hipertensi gestasional (hipertensi sesaat).

### II.1.1 Patofisiologi

Hipertensi dapat disebabkan oleh penyebab yang tidak diketahui (hipertensi primer atau essensial) atau penyebab spesifik (hipertensi sekunder). Hipertensi sekunder (<10% kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis (CKD) atau penyakit renovaskular. Kondisi lain yaitu *Cushing Syndrom*, koarktasio aorta, apnea tidur obstruktif, hiperparatiroidisme, pheochromocytoma, aldosteronisme primer, dan hipertiroidisme. Obat-obatan yang dapat meningkatkan tekanan darah yaitu kortikosteroid, obat Antiinflamasi Non-Steroid (NSAID), amfetamin, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin, dan venlafaxine (Dipiro, 2015).

Patofisiologi hipertensi yaitu terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I dengan bantuan *Angiotensin I Converting Enzyme* (ACE). ACE berperan penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensin yang diproduksi di hati. Oleh hormon renin akan diubah menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE yang terdapat di paru-paru (Anggraini, 2009).

### II.1.2 Gambaran Klinis

1. Pasien hipertensi primer tanpa komplikasi biasanya tidak menunjukkan gejala pada awalnya (Dipiro, 2015).
2. Pasien hipertensi sekunder mungkin memiliki gejala kelainan yang mendasarinya. Pasien dengan pheochromocytoma mungkin mengalami sakit kepala, berkeringat, takikardia, jantung berdebar, dan hipotensi ortostatik. Pada aldosteronisme primer, gejala hipokalemik dari kram otot dan kelemahan mungkin ada. Pasien dengan *Cushing Syndrom* mungkin mengalami kenaikan berat badan, poliuria, edema, ketidakaturan menstruasi, jerawat berulang, atau kelemahan otot di samping fitur klasik (wajah bulan, punuk kerbau, dan hirsutisme) (Dipiro, 2015).

### **II.1.3 Terapi Pengobatan**

#### **1. Non Farmakologi**

- a. Mengubah gaya hidup :
  1. Menurunkan berat badan jika kelebihan berat badan,
  2. Mengikuti cara diet dari *Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) eating plan*,
  3. Pembatasan natrium makanan direkomendasikan untuk 1,5 g / hari (3,8 g / hari natrium klorida),
  4. Aktivitas fisik seperti aerobik yang teratur,
  5. Konsumsi alkohol sedang (dua atau kurang minuman per hari), dan
  6. Berhenti merokok.
- b. Perubahan gaya hidup saja sudah cukup untuk sebagian besar pasien dengan hipertensi tetapi tidak untuk pasien dengan hipertensi dan faktor risiko penyakit kardiovaskular tambahan atau kerusakan organ target terkait hipertensi (Dipiro, 2015).

#### **2. Farmakologi**

Obat anti hipertensi yang sering digunakan berdasarkan mekanisme kerjanya terdiri dari golongan *Angiotensin II Receptor Blockers*, golongan *Calcium Channel Blockers*, golongan Diuretik, golongan *Beta Blockers* dan golongan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor*. (DiPiro dkk., 2015)

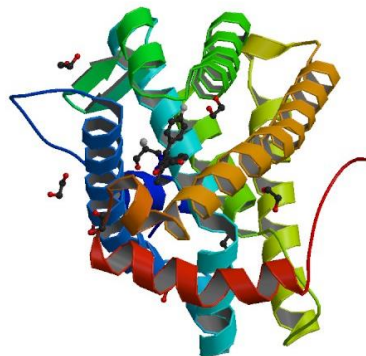
Antagonis reseptor mineralokortikoid telah digunakan untuk banyak kondisi klinis dalam sistem kardiovaskular. Obat golongan ini merupakan obat diuretik yang memusuhi aksi aldosterone pada reseptor mineralokortikoid. Antagonis reseptor mineralokortikoid adalah obat diuretik yang bekerja terutama pada ginjal. Mereka menurunkan reabsorpsi natrium yang menyebabkan peningkatan ekskresi air oleh ginjal (Clark dkk., 2013). Dengan mengatur ekskresi air, antagonis reseptor mineralokortikoid menurunkan tekanan darah dan mengurangi cairan di sekitar jantung yang sangat bermanfaat dalam beberapa kondisi penyakit kardiovaskular. Contoh obat golongan antagonis reseptor mineralokortikoid yaitu spironolakton dan eplerenone.

### **II.2. Antagonis Reseptor Mineralokortikoid**

Mineralocorticoid Receptor (MR) adalah anggota keluarga besar reseptor hormon nuklir (NHR), yang memiliki struktur homologi yang tinggi dengan reseptor hormon steroid

lainnya, contohnya oleh reseptor androgen (AR), reseptor progesteron (PR), dan reseptor glukokortikoid (GR). Aldosteron merupakan ligan alami utama untuk MR, bekerja mengatur cairan tubuh dan keseimbangan elektrolit melalui pengikatan pada MR dalam ginjal dan berperan penting dalam mengontrol tekanan darah. (Fardella dkk., 1996)

Antagonis reseptor mineralokortikoid merupakan obat diuretik yang bekerja terutama pada ginjal. Bekerja dengan menurunkan reabsorpsi natrium yang menyebabkan peningkatan ekskresi air oleh ginjal (Guichard dkk., 2013). Dengan mengatur ekskresi air, antagonis reseptor mineralokortikoid menurunkan tekanan darah dan mengurangi cairan di sekitar jantung yang dapat sangat bermanfaat dalam beberapa kondisi penyakit kardiovaskular. Antagonis reseptor mineralokortikoid telah digunakan untuk banyak kondisi klinis dalam sistem kardiovaskular. Telah terbukti bermanfaat untuk penyakit seperti aldosteronisme primer, hipertensi primer dan resisten, gagal jantung dan penyakit ginjal kronis. Sering dikombinasikan dengan obat lain, seperti ACE inhibitor atau *beta blocker*. (Maron dkk., 2010)



**Gambar II.1 Struktur reseptor Mineralokortikoid (4PF3)**

*“Mineralocorticoid receptor ligand-binding domain with compound 37a”*

**Classification** : *Transcription Inhibitor*

**Organism** : *Homo Sapiens*

**Method** : *X-ray Diffraction*

**Resolution** : 1,1 Å

**Ligan alami** : HFN (C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

**6-[1-(2,2-difluoro-3-hydroxypropyl)-5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one**

**Released** : 2014-11-26

### II.3. Kimia Komputasi

Metode pengembangan obat paling mutakhir salah satunya berdasarkan pendekatan komputasi (*in silico*). Metode kimia komputasi telah dikembangkan dan banyak digunakan untuk pengembangan hipotesis farmakologi dan pengujian (Ekins dkk., 2007). Kimia komputasi dikenal sebagai ilmu yang menjembatani antara kimia teori dengan kimia eksperimen karena kimia komputasi ini memiliki kelebihan tersendiri dibandingkan dengan kimia eksperimen.

Kimia komputasi dapat memecahkan masalah-masalah yang tidak dapat diselesaikan secara eksperimen. Kimia komputasi digunakan untuk menjelaskan beragam sistem kimia dengan kompleksitas yang sangat luas (Pranowo, 2002). Metode kimia komputasi memberikan hasil pengujian yang jauh lebih memadai dari prediksi teoritis, mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman (Rode dkk., 2007).

### II.4. Sumber Dataset dan Database

#### II.4.1 *Active set compound*

*Active set compound* adalah senyawa yang sudah terbukti aktif dan memiliki aktivitas yang diinginkan dari database lain sesuai dengan data yang diinginkan. Untuk memilih *active set compound* yaitu dengan mengaksesnya secara langsung pada ChEMBL (Gaulton dkk., 2012). ChEMBL adalah database bioaktivitas skala besar terbuka yang berisi informasi yang sebagian besar diekstraksi secara manual dari literatur kimia kedokteran. Informasi mengenai senyawa yang diuji (termasuk strukturnya), uji biologis atau fisikokimia yang dilakukan pada senyawa ini, dan target uji ini dicatat dalam bentuk terstruktur, yang memungkinkan pengguna untuk menjawab berbagai pertanyaan tentang penemuan obat. Pada ChEMBL, dipilih kelompok senyawa yang memiliki aktivitas yang sudah terbukti aktif berdasarkan keterangan aktifitas yang dilihat pada dokumen terpilih dan diunduh dalam format \*.xlsx agar dapat dibaca melalui Microsoft Office Excel pada kolom *Activity\_Comment*. Dipilih 50 senyawa yang memiliki nilai  $IC_{50}$  dengan rentang 0-40.000 nM serta terbukti berpotensi aktif dari kolom *Standard\_Type*.

#### II.4.2 ChEMBL

ChEMBL merupakan database terbuka yang berisi informasi, fungsional dan ADMET untuk sejumlah besar senyawa bioaktif seperti obat. Basis data ini berisi lebih dari 1 juta

senyawa dan 12.482 target protein. ChEMBL dapat di akses secara bebas pada (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db>).

#### **II.4.3 Decoy Set Compound**

*Decoy set compound* merupakan dataset yang berisikan senyawa-senyawa yang sudah dipastikan tidak aktif dan tidak memiliki aktivitas sebagai obat yang diinginkan. *Decoy set compound* dapat diperoleh dengan bantuan perangkat lunak penunjang, yaitu DecoyFinder atau bisa juga diunduh melalui situs Dude.docking.org (Cereto dkk., 2012).

#### **II.4.4 Database Uji**

Database uji merupakan kumpulan data yang telah diatur sehingga dapat digunakan untuk keperluan analisis. Database dapat diperoleh dari ZINC *Natural Product* yang terhitung terdapat 12 Database *Natural Product*. Dapat diunduh pada <http://www.zinc.docking.org> dengan format yang beragam termasuk SMILES, \*.mol2, 3D SDF, dan format DOCK (Irwin, 2005). Masing-masing database *Natural Product* berasal dari negara yang berbeda-beda dan berisikan senyawa alami yang berasal dari tumbuh-tumbuhan.

#### **II.5. Virtual Screening**

*Virtual screening* merupakan metode komputasi performa tinggi yang digunakan untuk menganalisa suatu set database dan senyawa kimia untuk mengidentifikasi kandidat senyawa obat. Metode ini mengurangi biaya penelitian dan mengefisienkan waktu dibandingkan dengan *screening* secara farmakologi (Tang & Marshall, 2011).

*Virtual screening* atau *in silico screening* bertujuan untuk mencari senyawa pemandu dengan mereduksi sejumlah besar senyawa kimia untuk dilihat interaksinya terhadap protein target tertentu. Pada penerapannya dibatasi oleh sifat-sifat dari senyawa yang dapat dihitung secara komputasi. Sehingga perlu dilakukan pertimbangan lebih lanjut pada perhitungan untuk database yang cukup besar atau mencapai satu juta senyawa (Vyas dkk., 2008).

Jenis-jenis dari *virtual screening* yaitu *structure-based virtual screening* dan *ligand-based virtual screening*.

#### 1. *Structure-Based Virtual Screening* (SBVS)

*Structure based virtual screening* digunakan untuk memprediksi ikatan protein target dengan metode komputasi. Menggunakan struktur tiga dimensi (3D) dari target yang telah diketahui yang diperoleh dari X-Ray, NMR, atau pemodelan komputasi. Tujuan SBVS adalah memprediksi posisi ikatan molekul kecil (ligan) menggunakan penambatan molekuler (*docking*) dan memprediksi energi bebas dari molekul tersebut (*scoring*) (Alvarez & Shoichet, 2005).

#### 2. *Ligand-Based Virtual Screening* (LBVS)

*Ligand based virtual screening* bertujuan untuk menemukan kandidat suatu obat menggunakan model farmakofor. LBVS dipilih ketika tidak ada struktur tiga dimensi (3D) dari protein target yang tersedia. Metode LBVS menggambarkan interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan suatu reseptor atau protein (Reddy dkk., 2007).

### II.5.1 PyRx

PyRx merupakan perangkat lunak desain obat secara komputasi dari program *AutoDock* dan *Vina* untuk melakukan otomatisasi preparasi, *screening* dan analisis. Digunakan sebagai pustaka senyawa terhadap sasaran obat yang potensial. PyRx merupakan perangkat *docking* untuk *Computer-Aided Drug Design* (CADD). (Yanuar, 2012)

### II.6. *Protein Data Bank*

*Protein Data Bank* (PDB) adalah basis data untuk data struktural tiga dimensi dari molekul biologis besar, seperti protein dan asam nukleat. Data biasanya diperoleh dengan kristalografi sinar-X, spektroskopi NMR, *cryo-electron microscopy*, dan diserahkan oleh ahli biologi dan ahli biokimia dari seluruh dunia, dapat diakses secara bebas di Internet melalui situs web organisasi anggotanya (PDBe, PDBj, RCSB dan BMRB). PDB diawasi oleh organisasi bernama *Worldwide Protein Data Bank*, wwPDB (Consortium, 2018).

RCSB *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org>) merupakan situs yang mengembangkan alat deposisi, anotasi, permintaan, analisis dan visualisasi, dan sumber daya pendidikan yang digunakan dengan arsip PDB (Rose dkk., 2015). Pada situs PDB terdapat parameter-parameter yaitu parameter organisme terdiri dari *Homo sapiens* dan *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Escherichia coli*, *Ovis aries*, *Bos taurus*, *Drosophila*



*melanogaster*, *Oryctolagus cuniculus*, *Bacillus amyloliquefaciens*. Parameter metode experimental terdapat X-ray, NMR, mikroskopik elektron. Sedangkan pada struktur protein tersebut secara umum resolusi yang paling baik adalah kurang dari 2 Å.

## **II.7. Model Farmakofor**

Model farmakofor merupakan metode *virtual screening* yang digunakan untuk mengevaluasi jutaan senyawa dengan komputer yang bertujuan untuk membentuk fitur interaksi ligan-protein yang paling penting untuk mengikat dan aktivitas biologis dan metode berbasis ligan yang tidak memerlukan informasi struktural tentang target tetapi menggunakan data yang dihasilkan dari pengujian molekul dalam biokimia atau tes fungsional dari target yang sesuai dengan model empiris yang menghubungkan atribut senyawa untuk diuji hasil (Liu dkk., 2018).

Beberapa pendekatan yang telah dikembangkan untuk mendapatkan model farmakofor berbasis protein dan berbasis ligan yang menerapkan model farmakofor dalam *virtual screening* (Hu dan Lill, 2014).

Penapisan berbasis farmakofor akan mengevaluasi jutaan senyawa dengan program komputer untuk mendapat struktur baru dari database. *Pharmacophore modeling* memberikan fungsi seleksi yang baik dalam *virtual screening* ketika struktur proteinnya tidak diketahui. Pemodelan farmakofor 3D bertujuan penemuan senyawa aktif biologis, struktur molekul 3D yang digunakan untuk pemodelan farmakofor harus mewakili konformer senyawa terikat pada protein yang disebut konformasi bioaktif yang dapat diambil dari struktur kristal kompleks protein-ligan.

Pada fitur farmakofor ditentukan dalam tiga tahapan yaitu membuat database konformasi dengan menggunakan satu set senyawa yang telah dioptimasi, membuat *Query Pharmacophore* dengan memilih titik anotasi berdasarkan pengikatan ligan protein yang hasil analisis PLIF, kemudian penyempurnaan struktur *Query* yang dapat dihitung dengan konformasi senyawa-senyawa aktif (Hamzah, 2013).

## II.8. *Molecular Docking*

*Molecular docking* adalah suatu desain obat dan biologi molekuler struktural dengan bantuan komputer. Tujuannya untuk memprediksi model pengikatan dan interaksi dari ligan dengan protein struktur tiga dimensi yang dikenal (Liu dkk., 2018).

Metode *docking* berdimensi tinggi secara efektif dan menggunakan fungsi skoring yang tepat untuk menyusun senyawa kandidat. *Docking* dapat digunakan untuk melakukan *virtual screening* pada pustaka besar senyawa, memberi peringkat hasil, dan mengusulkan hipotesis struktural tentang ligan yang menghambat target. Proses *docking* dilakukan dengan berbagai persiapan perangkat lunak komputer seperti *Autodock* dan *Autodock Vina*. *Autodock* adalah sebuah perangkat lunak yang digunakan untuk melakukan suatu prosedur dalam memprediksikan interaksi sebuah molekul kecil dari suatu senyawa dengan molekul target. Sedangkan *Autodock Vina* tidak memerlukan penggunaan atau pemilihan jenis penanda atom dan pra-kalkulasi *grid* tetapi pada perhitungan *grid* dilakukan pada jenis atom yang diperlukan (Yanuar, 2012).

## II.9. *Validasi Molecular Docking*

*Docking* terhadap ligan dilakukan untuk mencari konformasi tiga dimensi ligan terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat massa struktur dan besaran *gridbox* dari *binding site pocket* dalam satuan Angstrom (*Vina*) atau *number of points* (*Autodock*). Hasil *docking* diperoleh dari hasil pengukuran yang dinyatakan dalam nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Jika RMSD dibawah 2 Å, umumnya prediksi tersebut dianggap berhasil. Tujuannya adalah untuk menempati peringkat yang terbaik diantara rangkaian ligan yang dihasilkan (Vyas, dkk., 2008).

Selain dari nilai RMSD, parameter validasi juga bisa dilihat dengan menggunakan parameter validasi *virtual screening* atau sebagai parameter validasi retrospektif (Huang dkk., 2006).

## II.10. *Validasi Virtual Screening*

Validasi yang dilakukan pada metode permodelan farmakofor dengan LigandScout 4.3 adalah dengan melihat nilai AUC dan EF yang memenuhi standar dari hasil rasio antara satu set senyawa aktif dan satu set senyawa *decoy* yang ditampilkan dalam kurva ROC yang memberikan ringkasan visual serta *numeric* dari *predictor* yang berbeda dengan

indeks kerja yang sederhana dapat diterima. Kurva ROC mewakili distribusi yang ideal, tidak ada tumpang tindih antara skor molekul senyawa aktif dan tidak aktif. Kurva ROC yang ideal dapat divisualisasikan sebagai garis lurus horizontal ke arah sudut kanan atas dimana semua senyawa aktif dan tidak aktif diambil, yang sesuai dengan spesifitas dan sensitifitasnya.

Dari hasil kurva ROC akan menampilkan model farmakofor yang baik yang selanjutnya dapat dilanjutkan dalam proses skrining dengan database senyawa uji. Dalam kurva ROC akan ditampilkan beberapa informasi seperti jumlah senyawa yang dapat dikenali oleh *software* yang biasa dengan senyawa hit, kurva plot hasil validasi, nilai AUC serta persentasi hasil EF (Braga, 2013).

Validasi yang dilakukan pada *virtual screening* berbasis farmakofor dapat dilihat dari parameter-parameter yang berlaku pada LigandScout 4.3 yaitu *Enrichment Factor* (EF), *Sensitivitas* (Se), *Spesifitas* (Sp), Akurasi (ACC), Hasil akhir (Ya), dan *Goodness of Hit-list* (GH) (Braga dkk., 2013).

1. Faktor Pengayaan (EF)

Metode ukuran faktor pengayaan lebih baik dari daftar yang diurutkan secara acak. Cara yang paling sering digunakan dan paling sederhana untuk menghitung adalah pengayaan pada persentase tertentu dari database yang disaring. Pada *LigandScout* 4.3 nilai EF dapat diperoleh nilai EF secara otomatis yang dapat langsung dilihat pada kurva ROC. Nilai EF yang dikatakan valid dan memenuhi syarat ialah  $EF > 1.0$  (Braga, 2013).

2. Sensitivitas (Se)

Sensitivitas atau kepekaan merupakan ukuran untuk persentase dari senyawa yang benar-benar aktif yang dipilih selama penyaringan. Didefinisikan sebagai rasio dari senyawa positif sejati yang diambil (TP) untuk semua senyawa aktif dalam database, yang merupakan jumlah TP dan jumlah senyawa negatif palsu (FN) dan dirangkum sebagai proporsi dengan benar klasifikasi pengamatan positif. Kepekaan nilai dapat berkisar dari 0 hingga 1. Dimana  $Se = 0$  berarti bahwa pencarian tidak menemukan salah satu dari senyawa aktif dalam database dan  $Se = 1$  berarti pencarian menemukan semua senyawa aktif.

$$Se = \frac{TP}{TP + FN}$$

3. Spesifitas (Sp)

Spesifitas merupakan ukuran untuk fraksi dari senyawa yang benar-benar tidak aktif ditolak dengan benar pada saat *virtual screening*. Didefinisikan sebagai jumlah yang ditolak senyawa negatif (TN) dibagi dengan jumlah TN dan jumlah senyawa positif palsu yang didapat (FP). Kekhususan berkisar dari 0 hingga 1 dan menunjukkan persentase senyawa yang benar-benar tidak aktif. Spesifitas dapat berkisar dari 0 hingga 1. Dimana  $Sp = 0$  menentukan skenario terburuk di mana semua *inactives* dipilih oleh kesalahan sebagai aktif, sedangkan  $Sp = 1$  berarti semua senyawa tidak aktif telah ditolak dengan benar selama proses penyaringan.

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP}$$

4. Accuracy (ACC)

Akurasi (ACC) adalah menggambarkan persentase molekul yang diklasifikasikan dengan benar.

$$ACC = \frac{TP + TN}{P + N}$$

5. Yield of actives (Ya)

Hasil aktif (Ya) adalah salah satu deskriptor yang paling populer untuk mengevaluasi metode *virtual screening*. Ukuran deskriptor menunjukkan jumlah senyawa aktif yang benar-benar diambil (TP) dalam kaitannya ke ukuran daftar hit.

$$Ya = \frac{TP}{n}$$

6. Goodness of Hit-list (GH)

GH menggabungkan sensitivitas, spesifitas, dan hasil aktif. Ukuran yang berguna untuk evaluasi adalah model farmakofor karena menganggap keduanya rasio aktif dan rasio tidak aktif. Kuantitas senyawa aktif biasanya berbobot lebih tinggi dari pada aktif dalam hit-list (Braga & Andrade, 2013). Misalnya, Ya dengan 3/4 dan Se dengan hanya 1/4. Jadi, nilai GH yang tinggi hanya dapat dicapai dengan nilai tinggi aktif dan rendah rasio negatif palsu pada saat yang sama.











$$GH = \left( \frac{3}{4}Ya + \frac{1}{4}Se \right) \times Sp$$

7. Area Under Curve (AUC)

AUC dapat dihitung sebagai jumlah dari semua persegi panjang yang dibentuk oleh sensitivitas dan spesifitas dengan nilai untuk ambang batas yang berbeda. Sebuah nilai AUC yang tinggi menunjukkan klasifikasi yang lebih baik. Kinerja sempurna

dari skrining secara komputasi memberikan AUC yang baik apabila menunjukan nilai AUC pada rentang 0,50 - 1,0. Nilai AUC yang kurang dari 0,50 menunjukan bahwa sejumlah senyawa inaktif lebih tinggi dibandingkan senyawa aktif yang dikenal *software* (Andrade, 2013).

**Tabel II.2** Fitur-fitur farmakofor dalam LigandScout 4.3

No.	Ikon Fitur	Fitur Farmakofor
1.		<i>Hydrogen Bond Donor</i> (Ikatan Donor Hidrogen)
2.		<i>Hydrogen Bond Acceptor</i> (Ikatan Akseptor Hidrogen)
3.		<i>Positive Ionizable Area</i> (Area Ionisasi Positif)
4.		<i>Negative Ionizable Area</i> (Area Ionisasi Negatif)
5.		<i>Hydrophobic Interactions</i> (Interaksi Hidrofobik)
6.		<i>Aromatic Ring</i> (Cincin Aromatik)
7.		<i>Iron Binding Location</i> (Lokasi Ikatan Besi)
8.		<i>Zinc Binding Location</i> (Lokasi Ikatan Seng)
9.		<i>Magnesium Binding Location</i> (Lokasi Ikatan Magnesium)
10.		<i>Excluded Volume</i>