

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kanker Kolorektal

Menurut *American Cancer Society* 2019, kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal. Jika penyebaran tidak terkontrol, dapat mengakibatkan kematian. Meskipun penyebab kanker tidak sepenuhnya dipahami, banyak faktor diketahui dapat meningkatkan kejadian penyakit ini (misalnya, penggunaan tembakau dan kelebihan berat badan) dan yang tidak (misalnya, mutasi genetik yang diwariskan dan kondisi kekebalan tubuh). Faktor-faktor risiko ini dapat bertindak secara bersamaan atau berurutan untuk memulai dan mendorong pertumbuhan kanker.

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian pada sekitar 8,2 juta orang. Menurut *Data Global Cancer Statistic*, pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya disebabkan oleh kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara.

Menurut *American Cancer Society*, kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, yang terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).

Kanker Kolorektal menjadi masalah besar di dunia pada umumnya dan di Indonesia pada khususnya. Dengan menggunakan kolonoskopi, dapat melihat lesi di kolon dengan biaya yang mahal jika dilakukan pada semua pasien asimtomatik. Memakai komponen non-*Asia Pacific Colorectal Screening* (APCS) dapat memprediksi KKR pada pasien simtomatik jadi kolonoskopi hanya merupakan modalitas untuk menstratifikasi KKR (Lubis, 2015). Kanker kolorektal memiliki insiden, morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pembedahan sebagai terapi kuratif terbaik dalam penanganan namun belum memberikan hasil klinis yang memuaskan karena tingginya kejadian rekurensi pasca pembedahan akibat adanya residu mikroskopis sel kanker. Kemoterapi adjuvan dikembangkan untuk menangani hal tersebut namun pemberiannya memberikan masalah

efek samping dan risiko toksisitas. Penentuan stadium, kondisi pasien, indikasi kemoterapi dan pemilihan regimen yang tepat perlu dilakukan (Sari, 2014).

II.1.1 Epidemiologi dan Etiologi

Faktor lingkungan dan pola makan mempengaruhi perkembangan kanker kolorektal. Selain faktor lingkungan, kanker kolorektal berkembang lebih sering pada keluarga tertentu, dan kecenderungan genetik untuk kanker ini sudah diketahui. Insiden kanker kolorektal pada pria sekitar 1,5 kali lebih besar daripada yang diamati pada wanita. Secara keseluruhan, kanker usus besar dan dubur membentuk sekitar 12% dari semua diagnosis kanker pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 68 tahun dengan sangat sedikit kasus yang terjadi pada individu yang berusia kurang dari 45 tahun. Usia tampaknya menjadi faktor risiko terbesar untuk pengembangan kanker kolorektal dengan 70% kasus didiagnosis pada orang dewasa yang berusia lebih dari 65 tahun. Meskipun masih menjadi penyebab utama kedua kematian akibat kanker, angka kematian untuk kanker kolorektal telah menurun selama 30 tahun terakhir sebagai akibat dari modalitas skrining yang lebih baik, dan semakin banyak digunakan, dan perawatan yang lebih efektif (Siegel R. dkk., 2014).

Di Indonesia sudah banyak data mengenai angka kejadian kanker kolorektal. Menurut Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008, di Indonesia kanker kolorektal berada pada peringkat 9 dari 10 peringkat utama penyakit kanker pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia dengan jumlah kasus sebanyak 1.810 dengan proporsi sebesar 4,92%. Data Rumah Sakit Kanker Dharmas tahun 2010, kanker kolorektal masuk dalam 10 besar kanker yang banyak dialami di mana kanker rektum menempati urutan keenam dan kanker kolon menempati urutan kedelapan (Tatuhey dkk., 2014).

II.1.2 Faktor risiko dan pencegahan kanker kolon

Perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat KKR atau polip adenoma individual dan keluarga, dan riwayat individual penyakit kronis inflamatori pada usus. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu inaktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok dan konsumsi alkohol moderat-sering. Sementara aktivitas fisik diet berserat dan asupan vitamin D termasuk dalam faktor protektif.

Pencegahan kanker kolorektal dapat dimulai dari fasilitas kesehatan layanan primer melalui program KIE di populasi atau masyarakat dengan menghindari faktor-faktor risiko kanker kolorektal yang dapat di modifikasi dan dengan melakukan skrining atau deteksi dini pada populasi, terutama pada kelompok risiko tinggi.

II.1.3 Patofisiologi

Kanker kolon dan rektum (95%) adenokarsinoma (muncul dari lapisan epitel usus). Dimulai sebagai polip jinak yang dapat menjadi ganas dan menyusup serta merusak jaringan normal dan meluas kedalam struktur sekitarnya. Sel kanker dapat terlepas dari tumor primer dan menyebar kebagian tubuh yang lain yaitu yang paling sering ke hati (Japaries, 2013). Pertumbuhan kanker menghasilkan efek sekunder, meliputi penyumbatan lumen usus dengan obstruksi dan ulserasi pada dinding usus serta perdarahan. Penetrasi kanker dapat menyebabkan perforasi dan abses, serta timbulnya metastase pada jaringan lain. Prognosis relatif baik jika lesi terbatas pada mukosa dan submukosa pada saat reseksi dilakukan, dan jauh lebih jelek ketika telah terjadi metastase ke kelenjar limfe (Japaries, 2013).

II.1.4 Obat Penyakit Kanker Kolon

Panitumumab, regorafenib, BIBF 1120, cediranib panitumumab, regorafenib, BIBF 1120, dan cediranib merupakan obat penyakit kanker kolon yang belum tersedia di Indonesia. Panitumumab yaitu antibodi monoklonal murni dari manusia. Mekanisme kerjanya sama dengan cetuximab. Kedua antibodi monoklonal ini diindikasi pada pasien metastasis kanker kolorektal dengan KRAS dan NRAS *wild type*. Bila kedua RAS tersebut jenisnya *wild type*, perlu dipertimbangkan pemeriksaan BRAF (MENKES, 2018).

Regorafenib adalah obat dengan target ganda terhadap VEGFR2-TIE2 tyrosine kinase inhibitor, yang meliputi reseptor VEGF, reseptor *fibroblast growth factor* (FGF), reseptor *platelet derived growth factor* (PDGF), BRAF, KIT dan RET yang melibatkan berbagai proses termasuk pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Uji klinik regorafenib menunjukkan perbaikan terhadap ketahanan hidup bebas gejala buruk dan keseluruhan sebagai terapi lini ketiga atau terakhir pada pasien yang mengalami gejala buruk dengan terapi standar. BIBF 1120 adalah suatu tyrosine kinase inhibitor pada VEGFR, PDGF dan FGF, yang menunjukkan komperatif antara keberhasilan dan toksisitas dalam

kombinasi dengan FOLFOX dibandingkan FOLFOX+bevacizumab pada lini pertama (MENKES, 2018). Cediranib adalah tyrosine kinase inhibitor VEGFR, yang terbukti lebih baik dalam percobaan fase ketiga dengan FOLFOX di lini pertama dibandingkan hasilnya dengan FOLFOX/bevacizumab, kualitas hidup lebih baik dengan bevacizumab (MENKES, 2018).

II.2. Peran Protein Kinase B / AKT dalam pertumbuhan kanker kolon

Protein kinase B atau AKT terbagi kedalam tiga bagian diantaranya AKT1 memiliki distribusi jaringan yang luas dan terlibat dalam pertumbuhan sel dan kelangsungan hidup (Cho dkk., 2001). Sedangkan AKT2 sangat diekspresikan dalam otot dan adiposit dan berkontribusi terhadap regulasi homeostasis glukosa yang dimediasi insulin (Garofalo dkk., 2003). Distribusi AKT3 lebih terbatas dengan ekspresi terutama ditemukan di testis dan otak (Yang dkk., 2003).

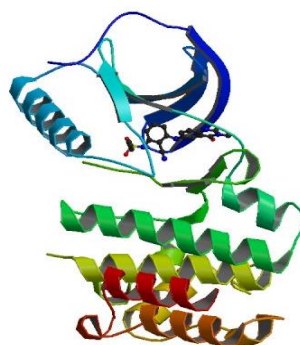
Aktivasi AKT berlebih dapat mempengaruhi banyak efektor hilir dan memediasi beberapa jalur yang mendukung tumorigenesis (seperti kelangsungan hidup sel, pertumbuhan sel dan proliferasi sel) dan dengan demikian merupakan salah satu protein kinase yang paling sering terhambat dalam kanker manusia (Altomare & Testa, 2005). Hampir semua faktor pertumbuhan onkogenik diketahui, faktor angiogenik dan sitokin mengaktifkan AKT karena semua elemen utama dari jalur telah ditemukan bermutasi atau diperkuat dalam berbagai kanker (Yuan & Cantley, 2008).

II.3. Inhibitor protein kinase B-Raf

B-RAF onkogenik, yang mendorong transformasi dan proliferasi sel, telah terdeteksi pada sekitar 50% melanoma ganas manusia dan 5-15% kanker kolorektal (KKR). Meskipun aktivitas klinis luar biasa yang dicapai oleh vemurafenib dan dabrafenib dalam mengobati melanoma metastasis B-RAFV600E, kemanjuran klinis mereka dalam B-RAFV600E CRC jauh lebih berhasil. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivasi umpan balik dari pensinyalan EGFR dan MAPK pada penghambatan B-RAF mungkin berkontribusi pada relatif tidak responsifnya CRC pada inhibitor B-RAF generasi pertama. Karakterisasi inhibitor RAF kinase / EGFR ganda, BGB-283, yang saat ini sedang diselidiki secara klinis. Secara *in vitro*, BGB-283 berpotensi menghambat fosforilasi ERK yang diaktifkan B-RAFV600E dan proliferasi sel. Itu menunjukkan sitotoksitas selektif dan secara istimewa menghambat proliferasi sel kanker yang

mengandung B-RAFV600E dan mutasi / amplifikasi EGFR. Dalam garis sel B-RAFV600E CRC, BGB-283 secara efektif menghambat reaktivasi proliferasi sel yang dimediasi EGFR dan EGFR. Secara *in vivo*, pengobatan BGB-283 mengarah pada penghambatan pertumbuhan tumor yang bergantung pada dosis disertai dengan regresi tumor parsial dan lengkap baik dalam *xenograft* tumor turunan sel maupun primer kolorektal manusia yang mengandung mutasi B-RAFV600E. Temuan ini mendukung BGB-283 sebagai kandidat obat antitumor yang kuat dengan potensi klinis untuk mengobati KKR yang mengandung mutasi B-RAFV600E.

Protein Data Bank (PDB) merupakan basis data untuk data struktur tiga dimensi dari molekul biologis berukuran besar, seperti protein dan asam nukleat. Data tersebut, biasanya diperoleh dari kristalografi sinar-X, spektroskopi NMR, atau, yang terbaru melalui mikroskopi elektron kriogenik, kemudian diunggah oleh para ahli biologi dan biokimiawan dari seluruh dunia, dapat diakses secara bebas di internet melalui situs web organisasi anggotanya (PDBe, PDBj, dan RCSB). PDB diawasi oleh suatu organisasi yang disebut dengan Worldwide Protein Data Bank, wwPDB. PDB merupakan basis data yang sangat penting dalam bidang biologi struktur, seperti genomika struktur. Beberapa jurnal ilmiah utama, dan beberapa agensi pendanaan mengharuskan ilmuwan untuk menyerahkan data struktur hasil penelitian mereka pada PDB. Banyak basis data lainnya yang menggunakan struktur protein yang tersimpan di PDB. Misalnya, SCOP dan CATH dengan mengelompokkan struktur protein, sementara PDBsum menyediakan ikhtisar grafis dari entri PDB menggunakan informasi dari sumber lain, seperti ontologi gen (Berman, 2008).



Gambar II.1 Struktur Protein Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf (5ITA)

(Karoulia dkk., 2016)

- **Method** : X-RAY DIFFRACTION
- **Resolution** : 1,95 Å

- ***R-Value Free*** : 0,244
- ***R-Value Work*** : 0,195
- **Ligan Alami** : 6DC (C₁₉H₁₉N₅O₃S)
- ***Released*** : 2016-08-10

II.4 Virtual screening

Virtual screening adalah metode komputasi yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa obat baru menggunakan pustaka senyawa kimia yang luas dan beragam sebagai referensi. Metode komputasi ini adalah alat penting untuk menemukan senyawa obat baru karena lebih cepat, lebih hemat biaya, dan kurang sumber daya intensif dibandingkan dengan metode eksperimental seperti penyaringan *throughput* tinggi (Walters dkk., 1998; Shoichet, 2004; Kitchen dkk., 2004; Schneider dan Bohm, 2002). Proses *virtual screening* terdiri dari dua langkah: *docking* dan *scoring*. *AutoDock* (Morris dkk., 1998; Huey dkk., 2007) melakukan pencarian konformasi ligan untuk mengidentifikasi konformasi ikatan potensial, dan *X-Score* (Wang dkk., 2002) digunakan dalam mengevaluasi kembali afinitas pengikatan prediksi struktur. Senyawa timbal baru dalam banyak penyelidikan telah berhasil diidentifikasi menggunakan *Autodock* dan skor-X yang tersedia secara bebas.

Virtual screening bagian dari kimia komputasi (*in silico*). Kimia komputasi merupakan cabang kimia dengan menggunakan hasil kimia teori yang diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya maupun melakukan simulasi terhadap sistem-sistem besar (makromolekul seperti protein atau sistem banyak molekul seperti gas, cairan, padatan, dan kristal cair), dan program tersebut diterapkan pada sistem kimia nyata (Intan, 2011). Kimia komputasi dikatakan sebagai ilmu yang menjembatani antara kimia teori dengan kimia eksperimen karena kimia komputasi ini memiliki kelebihan tersendiri dibandingkan dengan kimia eksperimen. Kelebihan kimia komputasi dibandingkan kimia eksperimen yaitu untuk menghemat bahan kimia yang digunakan. Kimia komputasi dapat menghasilkan informasi yang tidak dapat diterangkan secara eksperimen. Salah satu contohnya adalah penentuan keadaan transisi (keadaan antara) suatu reaksi (Rep, 2013). Dalam perkembangannya, kimia komputasi dapat memecahkan masalah-masalah yang tidak bisa diselesaikan dengan eksperimen. Kimia komputasi digunakan untuk menjelaskan beragam sistem kimia dengan kompleksitas yang sangat luas (Pranowo, 2002).

Virtual screening digunakan untuk menggambarkan proses analisis komputasi dari kumpulan senyawa besar untuk memprioritaskan senyawa yang disintesis atau untuk pengujian (Vyas dkk., 2008). Pada basis *virtual screening* adapun jenis-jenis dari *virtual screening* yaitu basis *structure based virtual screening* dan *ligand based virtual screening*.

1. *Ligand-based virtual screening*

Ligand based merupakan suatu metode komputasi yang menggambarkan interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan suatu reseptor atau protein. Reseptor atau target pada proses *docking* dapat diperoleh dari hasil eksperimen seperti NMR dan kristalografi sinar X ataupun homologi modeling. Tujuan dari studi *docking* adalah membuat pemodelan struktur yang akurat dan prediksi aktivitas yang tepat (Reddy dkk., 2007).

2. *Structure-based virtual screening*

Structure based merupakan prediksi ikatan pada protein target dengan menggunakan metode komputasi, struktur tiga dimensi target yang telah diketahui. Metode *virtual screening* ini digunakan untuk mengevaluasi secara otomatis jutaan senyawa oleh program komputer. Ada berbagai aplikasi yang bisa diterapkan untuk mendapatkan struktur baru dari database komersial dalam penemuan obat awal, untuk mencari basis data kombinatorial virtual untuk struktur yang dapat disintesis dalam fase optimalisasi pengembangan obat, atau untuk memprediksi aktivitas biologis baru atau efek samping untuk obat-obatan. Menggunakan *virtual screening* sebelum skrining laboratorium basah telah terbukti memberikan pengayaan molekul aktif lebih tinggi dari pada melakukan *screening high-throughput* (HTS) (Reddy dkk., 2007).

II.4.1 Active set compound

Pada pembuatan Dataset untuk senyawa aktif diambil dari ChEMBL, dimana database dengan data bioaktivitas terbesar di dunia, sebagian besar diekstraksi secara manual dari literatur kimia kedokteran (Papadatos, 2014). Kode senyawa ChEMBL yang digunakan dari senyawa aktif set adalah CHEMBL5145. Dari kode senyawa CHEMBL5145 yang dipilih, menunjukkan senyawa yang memiliki aktivitas yang sudah terbukti aktif dapat menghambat protein kinase B-Raf dan dipilih 50 senyawa aktif yang dilihat dari nilai IC_{50} dan memiliki aktivitas yang baik dengan rentang 0 – 100.000 nM. Keterangan aktifitas dapat dilihat dari dokumen CHEMBL5145 yang diunduh dalam format *.xlsx agar dapat dibaca melalui Microsoft Office Excel pada kolom *Activity_Comment*.

II.4.2 Decoy Set Compound

Dataset senyawa decoy dibuat dengan *software* DecoyFinder dan dibuat perbandingan senyawa yang tidak aktif dari ZINC Subset Clean Drug-Like terhadap 50 senyawa aktif yang telah dibuat.

II.4.3 Docking

Docking merupakan suatu proses yang menyatukan dan mengikat kedua struktur molekul. *Docking* telah diakui dengan perhatian yang signifikan di antara semua metode penapisan virtual. *Docking* telah menjadi pilihan yang mampu untuk pemodelan struktur 3 dimensi dari kompleks reseptor-ligan dan mengevaluasi stabilitas kompleks yang menentukan pengakuan biologis spesifik. Masalah *docking* dapat dibagi menjadi dua langkah pertama, menjelajahi ruang konformasi ligan yang berikatan dengan molekul target dan mencetak set, yaitu mengklasifikasikannya sesuai dengan afinitas pengikatan yang diperkirakan. Itu adalah konformasi ligan yang biasanya dihasilkan, dan dengan bantuan fungsi penilaian dibandingkan dengan konformasi sebelumnya. Konformasi saat ini kemudian diterima atau ditolak berdasarkan skor untuk konfigurasi masing-masing. Kemudian lagi konformasi baru dihasilkan, dan proses pencarian beralih ke titik akhir. Dengan demikian, pencarian dan penilaian dapat digabungkan secara erat dalam *docking*. Dan penting untuk memiliki fungsi penilaian yang lebih baik sehingga konformasi urutan tertinggi akan memiliki afinitas pengikatan eksperimental yang lebih tinggi dengan reseptor. Istilah "perpustakaan" dan "kemiripan obat", untuk senyawa juga terkait, sehingga dapat melakukan perbandingan dengan subset senyawa kimia dengan menghilangkan senyawa aktif dan toksik yang lebih rendah berdasarkan pada serangkaian karakter yang tidak diinginkan (Kitchen dkk., 2011).

Pada metode *docking* berdimensi tinggi secara efektif dan menggunakan fungsi skrining yang tepat untuk menyusun kandidat senyawa. *Docking* dapat digunakan untuk melakukan *virtual screening* pada pustaka besar senyawa, memberi peringkat hasil, dan mengusulkan hipotesis struktural tentang yang ligan menghambat target (Yanuar, 2012).

II.4.4 Validasi Virtual Screening

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

Pada tahap ini, beragam senyawa dengan struktur berbeda-beda yang memiliki aktivitas biologi dinilai/ditentukan oleh struktur yang dapat dipelajari dengan optimasi kimia medisinal dengan mengikuti tahap desain obat. Digunakan untuk pengembangan senyawa pemandu, gugus farmakofor yang baik harus dapat menggambarkan banyak aktivitas biologi dari hasil perbandingan dengan database macam-macam molekul yang memungkinkan dan dipilih juga senyawa yang terbukti tidak aktif. Berbagai referensi telah menyebutkan bahwa validasi *pharmacophore modeling* ditentukan dengan kuantifikasi rasio perbandingan dari senyawa aktif terhadap senyawa inaktif dari database yang telah dibuat (Langer, 2016).

Parameter-parameter yang berlaku pada tahap validasi:

1. Faktor Pengayaan (EF)

Faktor Pengayaan (EF), cara yang paling sering digunakan dan paling sederhana untuk menghitung adalah pengayaan pada persentase tertentu dari database yang disaring. Kerugian dari EF adalah ketergantungannya yang tinggi pada rasio senyawa aktif dari database yang disaring. Penghalang ini membuat metrik tersebut tidak cocok untuk menjadi perbandingan langsung untuk uji dan menjalankannya didasarkan pada set rasio yang berbeda antara senyawa aktif dan senyawa tidak aktif. Untuk menghindari ini, perbandingannya harus memperhitungkan persentase yang sama dari database yang disaring. Pada *LigandScout* 4.0 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).

$$EFx\% = \frac{\text{Hits}\% \text{selected} / \text{Nx}\% \text{selected}}{\text{Hits total} / \text{N total}}$$

2. Akurasi (ACC)

Akurasi adalah menggambarkan persentase molekul yang diklasifikasikan dengan benar. Hal ini didefinisikan sebagai rasio dari senyawa yang diambil benar positif atau *true positive* (TP) untuk semua senyawa aktif dalam database, yang merupakan jumlah dari TP dan jumlah senyawa negatif palsu atau *false negative* (FN). Nilai sensitivitas dapat berkisar dari 0 ke 1, di mana $Se = 0$ berarti bahwa pencarian tidak menemukan salah satu aktif dalam database dan $Se = 1$ berarti bahwa pencarian kembali semua senyawa aktif.

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

3. Spesifitas (Sp)

Spesifitas adalah ukuran untuk fraksi dari senyawa yang benar-benar tidak aktif ditolak dengan benar pada saat *virtual screening*. Maka, didefinisikan sebagai jumlah yang ditolak senyawa negatif (TN) dibagi dengan jumlah TN dan jumlah senyawa positif palsu yang didapat (FP), diringkas sebagai proporsi yang diklasifikasikan dengan benar pengamatan negatif. Kekhususan berkisar dari 0 hingga 1 dan menunjukkan persentase senyawa yang benar-benar tidak aktif. Oleh karena itu, $Sp = 0$ 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. Hasil Aktif (Ya)

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

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

5. Sensitivitas (Se)

Sensitivitas adalah suatu ukuran untuk persentase dari senyawa yang benar-benar aktif yang dipilih selama penyaringan. Maka ini 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, di mana $Se = 0$ berarti bahwa pencarian tidak menemukan salah satu aktif dalam database dan $Se = 1$ berarti bahwa pencarian kembali semua senyawa aktif.

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


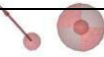








6. Goodness of Hit-list (GH)

GH menggabungkan *sensitivitas*, *spesifitas*, dan hasil aktif karena itu merupakan tolak ukur yang dapat digunakan untuk evaluasi dari model farmakofor, karena menganggap kedua rasio aktif yang benar dan rasio *inactives* benar. Jumlah senyawa aktif biasanya berbobot lebih tinggi dari aktif di *hit-list*. Misalnya, Ya

dengan 3/4 dan Se dengan hanya 1/4. Dengan demikian, nilai yang tinggi dari GH hanya dapat dicapai dengan nilai tinggi aktif dan rendah rasio negatif palsu pada saat yang sama.

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

Tabel II.1 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>

II.4.5 Database

Database uji merupakan kumpulan data yang telah diatur sedemikian rupa sehingga dapat digunakan untuk memudahkan penggunaannya untuk keperluan analisis. Database bisa diperoleh dari *ZINC Natural Product* yang dapat diakses pada zinc.docking.org (Irwin, dkk., 2012).