

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara atau disebut juga dengan (*Carcinoma mammae*) merupakan keganasan yang berasal dari jaringan payudara, baik dari epitel duktus maupun lobulusnya. *Carcinoma mammae* terjadi karena kondisi sel yang telah kehilangan kontrol dan mekanisme normalnya, sehingga berkembang dengan cepat, tidak terkendali (Nurhayati & Arifin H, 2019).

Pada seorang wanita sangat khawatir dengan kanker payudara karena penyakit ini sering ditemukan pada stadium yang sudah lanjut (Nurrohmah *et al.*, 2022). Namun, dalam beberapa tahun terakhir, angka kematian akibat kanker payudara telah menurun di sebagian besar negara barat berkat deteksi dini (Cardoso *et al.*, 2019).

2.1.2 Patofisiologi

Dalam fase awal kanker payudara, tidak memberikan gejala atau tanda apa pun. Tanda dan gejala yang paling umum dari kanker payudara adalah benjolan atau penebalan pada payudara. Meskipun proses terjadinya metastasis karsinoma masih belum diketahui secara pasti, para ahli menemukan bahwa ukuran tumor terkait dengan jumlah metastasis, yaitu semakin kecil tumor maka semakin sedikit metastasis (Afita *et al.*, 2016).

Tabel 1 Patofisiologi Kanker Payudara (Sun *et al.*, 2017).

Tipe Kanker Payudara			
	Subtipe	Hormon Yang Terlibat	Keterangan
Teori Sel Induk	Basal (Triple Negative)	ER- , PR- , HER2-	Semua subtipe tumor berasal dari sel progenitor atau sel punca yang sama.
	Luminal	ER+ , PR+ , HER2-	
	HER2 enriched	ER- , PR- , HER2+	
Teori Stokastik	Basal (Triple Negative)	ER- , PR- , HER2	Setiap subtipe tumor dimulai dari satu jenis (sel induk, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi).
	Luminal	ER+ , PR+ , HER2-	
	HER2 enriched	ER- , PR- , HER2+	

Teori sel induk kanker dan teori stokastik adalah dua teori yang membahas mengenai awal dan perkembangan kanker payudara. Semua jenis tumor berasal dari sel batang yang sama atau sel progenitor. Menurut teori sel induk kanker, Semua jenis tumor berasal dari sel induk, progenitor, atau terdiferensiasi. Menurut teori stokastik, mutasi genetik dan epigenetik yang ditemukan dalam sel batang atau sel progenitor menyebabkan berbagai fenotipe tumor. Setiap sel payudara dapat memiliki mutasi acak yang menumpuk secara bertahap. Ketika mutasi yang cukup menumpuk, sel tersebut akan berubah menjadi sel tumor. Meskipun kedua teori tersebut didukung oleh sejumlah besar informasi, tidak ada yang dapat sepenuhnya menjelaskan bagaimana kanker payudara manusia muncul (Sun *et al.*, 2017).

2.1.3 Etiologi

Berbagai faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi berkolaborasi secara kompleks untuk menentukan penyebab kanker payudara. Genetika, lingkungan, nutrisi, hormon, dan komponen keturunan memengaruhi

perkembangan penyakit ini. Keluarga dengan riwayat kanker payudara sebelumnya, obesitas, perawakan tinggi, merokok dan konsumsi alkohol, menarche dini, menopause terlambat, gaya hidup sedentary, nuliparitas, dan terapi penggantian hormon adalah faktor risiko. Multiparitas, riwayat menyusui, aktivitas fisik, penurunan berat badan, dan intervensi bedah dan pengobatan pencegahan adalah beberapa faktor yang menurunkan risiko kanker payudara (Mayrovitz, 2022).

2.1.4 Faktor Resiko

1. Penuaan

Penuaan merupakan salah satu faktor risiko kanker payudara yang paling signifikan karena ada korelasi kuat antara kejadian kanker payudara dan bertambahnya usia (Sun *et al.*, 2017).

2. Keturunan

Hampir seperempat kasus kanker payudara memiliki riwayat keluarga. Mutasi gen terkait kanker payudara seperti BRCA1 dan BRCA2 dapat menyebabkan kecenderungan keturunan terhadap kanker payudara (Mukama *et al.*, 2020).

3. Faktor Reproduksi

Risiko terkena kanker payudara dapat meningkat karena faktor reproduksi seperti menarche dini, menopause terlambat, usia kehamilan pertama yang terlambat, dan paritas yang rendah (Dall & Britt, 2017).

4. Estrogen

Estrogen endogen dan eksogen keduanya terkait dengan risiko kanker payudara. Pada wanita pramenopause, ovarium menghasilkan estrogen endogen, dan ovariectomi dapat mengurangi risiko tersebut. Kontrasepsi oral dan terapi penggantian hormon (HRT) adalah sumber estrogen eksogen utama. Sejumlah penelitian meunjukkan bahwa HRT dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara (Mukama *et al.*, 2020).

5. Gaya Hidup

Gaya hidup modern, seperti terlalu banyak lemak dan konsumsi alkohol berlebihan, meningkatkan risiko kanker payudara. Ini karena konsumsi alkohol dapat meningkatkan kadar hormon terkait estrogen dalam darah dan memicu jalur reseptor estrogen (Mukama *et al.*, 2020).

2.1.5 Epidemiologi

Pada tahun 2020 *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa kasus kanker payudara menjadi urutan kasus tertinggi setelah kanker paru-paru dengan total kasus 16,6% tertinggi dari kasus kanker lainnya (WHO, 2020). Menurut Swatara (2019) setiap 100.000 orang di Indonesia mengalami 100 kasus baru kanker. Karena tingkat kematiannya yang tinggi, kanker payudara adalah penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita di seluruh dunia (Sporikova *et al.*, 2018).

Pada dasarnya angka kejadian akibat kanker payudara di Indonesia menjadi yang pertama dari kasus kanker lainnya dengan kasus kanker payudara sebesar 148,11 per 100.000 penduduk dengan risiko kematian mencapai 1,78 dari total kasus 22.430 (WHO, 2020). Di tahun 2022, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa kanker payudara adalah penyebab paling umum dari jumlah kasus kanker. Menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi dan paling umum dibandingkan dengan jenis kanker lainnya pertama disebabkan oleh kanker (Kemenkes RI, 2022).

2.1.6 Deteksi Dini Kanker Payudara

Tabel 2 Guidelines Deteksi Kanker Payudara (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

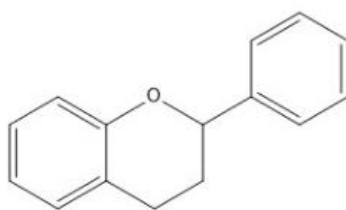
	<i>American Cancer Society</i>	<i>U.S Preventive Services Task Force</i>	<i>National Cancer Institute</i>
BSE (<i>Breast Self-Examination</i>)	Usia > 20 tahun beresiko	Tidak direkomendasi	Tidak direkomendasi
CBE (<i>Clinical Breast Examination</i>)	Usia 20-30 tahun setiap 3 tahun sekali Usia >40 tahun setiap 1 tahun sekali	Tidak ditangani secara khusus	Semua umur setiap tahun
Mammography	Setiap tahun dimulai pada usia 40 tahun	Usia 50-74 tahun setiap 2 tahun	Usia 40-49 tahun setiap 1-2 tahun Usia 50 tahun setiap 1-2 tahun

Deteksi dini diperlukan karena adanya hubungan yang jelas antara diagnosis awal kanker payudara dengan kemungkinan hidup jangka panjang. Oleh karena itu, pasien dengan tumor dengan kelenjar getah bening negatif lebih tinggi dan ukuran kurang dari 2 cm memiliki kemungkinan untuk disembuhkan. *U.S Preventive Services Task Force* (USPSTF), *American Cancer Society* (ACS), dan *National Cancer Institute* (NCI), membuat pedoman skrining untuk tahap awal deteksi kanker payudara pada Tabel 2. Hampir 80% kanker payudara terjadi pada wanita berusia 50 tahun atau lebih. Penggunaan skrining mamografi secara teratur dapat mengurangi angka kematian dari kanker payudara sebesar 20% hingga 40% pada kelompok populasi di mana penggunaan ini dilakukan (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

2.1.7 Pengobatan Kanker Payudara

Salah satu pengobatan kanker payudara menggunakan tererapi adjuvan endokrin. Secara klinis, reseptor hormon digunakan sebagai indikator prognosis, predictor respons terhadap terapi endokrin, dan baru-baru ini sebagai diskriminator sub tipe kanker payudara luminal. Terapi hormonal pada reseptor estrogen selektif modulator yaitu golongan SERMs seperti tamoxifen (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

2.2 Flavonoid

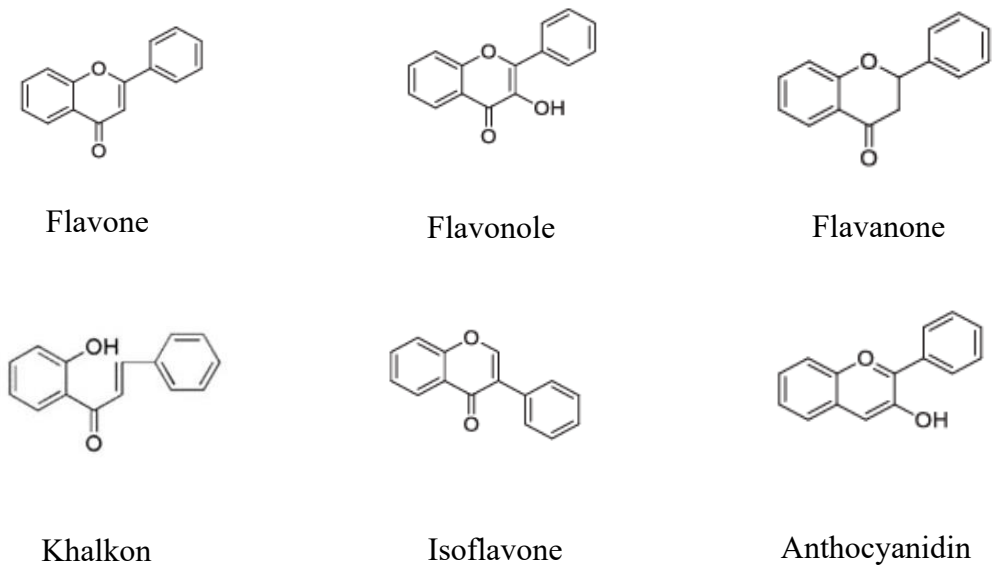


Gambar 1 Struktur umum senyawa flavonoid (Nugroho, 2017).

Flavonoid adalah polifenol yang terdiri dari lima belas atom karbon. Cincin aromatik (cincin A dan cincin B) memiliki jembatan dengan tiga atom karbon (cincin C). Dapat dilihat pada Gambar 1. Gugus hidroksil biasanya hadir pada posisi atom 4, 5, dan 7. Gula dan gugus hidroksil biasanya terikat dengan flavonoid untuk membentuk senyawa glikosida. Sebaliknya, gugus lain, seperti metil dan isopentil, menurunkan polaritas dan kelarutan air (Nugroho, 2017).

Flavonoid merupakan kelompok fenolik yang paling beragam dan dapat ditemukan di hampir semua tumbuhan. Flavonoid biasanya ditemukan pada jaringan epidermis pada daun dan kulit buah. Sub golongan flavonoid seperti flavone, isoflavone, flavanone, flavanol, khalkon, dan anthocyanin. Sebagai polifenol, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa flavonoid berfungsi sebagai anti-kanker, anti-inflamasi, antioksidan, antialergi, antiviral, dan antimelanogenesis (Nugroho, 2017).

Menurut penelitian Al-jumaili dan Khairi (2021) membuktikan bahwa senyawa turunan flavonoid yaitu flavonol, isoflavone, flavanone, flavanol, khalkon, dan anthocyanin. Memiliki aktivitas antikanker dengan melakukan pengujian secara *in silico* antara senyawa turunan flavonoid yang berikatan dengan enzim Cytochrome P450 (CYP) (Al-jumaili *et al.*, 2021)



Gambar 2 Sub Golongan Flavonoid (Al-jumaili *et al.*, 2021)

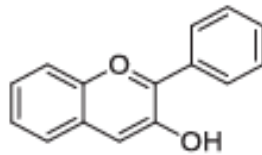
2.2.1 Flavon dan Flavonol



Gambar 3. Struktur kimia a) Flavonol b) Flavon (Al-jumaili *et al.*, 2021)

Struktur kimia dari flavonol dan flavone hampir mirip. Sebagai anggota kelompok flavonoid, flavonol dan flavone memiliki dua cincin aromatik yaitu cincin A dan cincin B, yang dihubungkan oleh tiga atom karbon yang membentuk cincin C sebagai antara. Flavonol dan flavone berbeda dari flavonoid lainnya karena memiliki dua ikatan ganda pada cincin antara karbon 2 dan 3. Selain itu, pada karbon 4 ada gugus keton yang dibentuk oleh atom oksigen. Flavonoid yang paling umum ditemukan pada sayuran dan buah-buahan adalah flavonol, yang biasanya ditemukan pada kulit daun dan buah, dan jarang ditemukan pada area daging buah. Flavonol berfungsi sebagai antioksidan, anti inflamatori, dan anti kanker, menurut banyak penelitian (Nugroho, 2017).

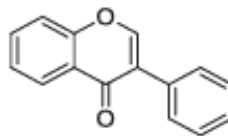
2.2.2 Anthocyanidin



Gambar 4 Struktur Kimia Anthocyanidin (Al-jumaili *et al.*, 2021).

Anthocyanin banyak ditemukan di alam dalam bentuk glikosida anthocyanidin. Anthocyanin adalah salah satu jenis flavonoid yang memiliki sifat mudah larut dalam air. Warnanya berkisar antara merah dan biru. Banyak studi telah menunjukkan efek farmakologis anthocyanin sebagai anti kanker, anti inflamatori, dan anti kardiovaskular, meskipun senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Nugroho, 2017).

2.2.3 Isoflavon

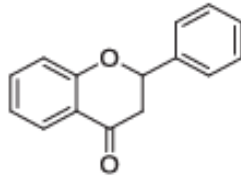


Gambar 5 Struktur Kimia Isoflavone (Al-jumaili *et al.*, 2021).

Isoflavon adalah subkelas flavonoid dengan struktur difenilpropana. Polifenol dengan lima belas karbon dengan dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh jembatan tiga karbon atau disebut rantai C₆-C₃-C₆ (Mierza *et al.*, 2023).

Isoflavon merupakan suatu senyawa metabolit sekunder yang banyak disintesa oleh tanaman. Namun, tidak seperti metabolit sekunder karena mikroorganisme tidak dapat menghasilkan senyawa ini. Dengan demikian, mikroorganisme tidak memiliki komponen dari senyawa isoflavon, sebagian besar senyawa isoflavon ditemukan di alam dari beberapa jenis Isoflavon lebih banyak ditemukan dalam tanaman pada tumbuhan Leguminosae (Sulistiani *et al.*, 2014).

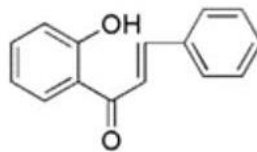
2.2.4 Flavanone



Gambar 6 Struktur Kimia Flavanone (Al-jumaili *et al.*, 2021).

Flavanone merupakan golongan flavonoid yang memiliki cincin C tunggal, sementara isoflavone atau flavone memiliki ikatan rangkap. Senyawa flavanone banyak ditemukan pada buah jeruk (Nugroho, 2017).

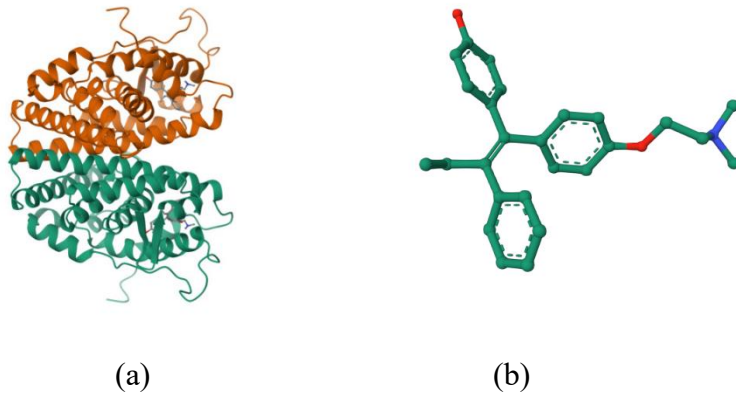
2.2.5 Khalkon



Gambar 7 Struktur Kimia Khalkon (Al-jumaili *et al.*, 2021).

Khalkon merupakan senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid yang ditemukan pada beberapa jenis tumbuhan. Senyawa ini dikenal memiliki banyak bioaktivitas, dan variasi substituen pada cincin aromatik yang dapat menghasilkan kalkon dengan berbagai struktur. Hanya sintesis kombinatorial yang dapat digunakan untuk mendapatkan kalkon dengan variasi struktur yang luas. Senyawa kalkon juga digunakan dalam berbagai jenis penelitian, seperti sintesis senyawa turunan kalkon dan uji toksisitas (Karsana *et al.*, 2015).

2.3 Target Terapi Reseptor Estrogen Alfa (ER α)



Gambar 8 Reseptor (a) dan Ligan Alami (b) (Protein Data Bank, 2024)

Protein target pada kanker payudara yaitu Reseptor Estrogen Alfa (ER α). ER- α adalah faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi urutan ligan yang mengandung komponen respons hormon tertentu dengan bertanggung jawab kepada tubuh untuk menjalankan fungsinya dalam sistem reproduksi (Lee *et al.*, 2012). Faktor transkripsi yang diaktifkan ligan pada ER α ini terdiri dari tiga domain fungsional yaitu untuk pengikatan DNA, aktivasi transkripsional, dan hormon pengikatan (Ng *et al.*, 2014). Modulator reseptor estrogen selektif (SERM) adalah ligan yang terhubung dengan reseptor estrogen dan bekerja melawan estrogen (Anggorowati, 2013). ER α yang terikat dengan estrogen dapat mempengaruhi transkrip gen, yang berperan atas pengaturan proliferasi sel (Oktaviani *et al.*, 2023).

Terapi antiestrogen dan penargetan sinyal Reseptor estrogen alfa (ER α) merupakan komponen penting dalam pengobatan pasien dengan kanker payudara positif (Cardoso *et al.*, 2017). Mekanisme kerja pengobatan kanker payudara yaitu memblokir aksi estrogen pada reseptor estrogen alfa (ER- α) (Anggorowati, 2013). Saat ini, tamoxifen masih merupakan pilihan pengobatan utama untuk kanker payudara ER, meskipun ada upaya untuk meningkatkan efektivitas terapi ER melalui pengembangan antagonis ER baru. Kemampuan tamoxifen untuk menyebabkan sel kanker menjadi apoptosis (Le *et al.*, 2019).

2.4 Penambatan Molekul

Penambatan molekul atau *molecular docking* merupakan metode komputasi yang bertujuan untuk memprediksi bagaimana ligan atau molekul kecil bergabung dengan reseptor protein melalui simulasi interaksi fisik. Hasil dari simulasi ini ditunjukkan dengan skor *docking*, dimana menghitung kekuatan ikatan molekul dan prediksi konformasi 3D (Varela-Rial *et al.*, 2022).

Dalam penemuan dan pengembangan obat baru metode *docking* lebih efektif dan metode ini sering digunakan. Metode ini memiliki peran penting dalam memprediksi hubungan pengikatan antara molekul kecil dengan afinitas terbaik dari reseptor target (Pratama *et al.*, 2017).

Salah satu manfaat metode *molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa yang belum disintesis. Hal ini dapat mencegah pemborosan waktu dan uang dalam proses sintesis senyawa yang tidak memiliki aktivitas yang diharapkan. Akibatnya, penambatan molekul menjadi metode yang lebih baik untuk desain senyawa karena dapat memprediksi mekanisme interaksi ligan-reseptor (Pratama *et al.*, 2017).

2.4.1 Parameter Penambatan Molekul

Parameter penambatan molekul ini memiliki tujuan untuk memprediksi afinitas ikatan dan menemukan ikatan. Hasil dari penambatan molekul ini diinterpretasikan dengan menggunakan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i), yang tercantum dalam persamaan berikut:

$$\Delta G = -RT \ln i$$

Keterangan :

ΔG : Eenergi Afinitas atau perubahan energi bebas ikatan

R : Konstanta ideal gas (1,98 kal/mol)

T : Suhu (298°K)

K_i : Konstanta Inhibisi

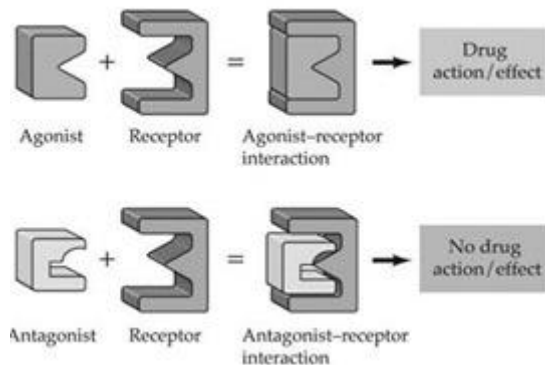
1. Energi Bebas Ikatan (ΔG)

Energi bebas ikatan menunjukkan kestabilan ikatan dengan reseptor. Nilai ΔG yang tinggi menunjukkan ikatan yang terbentuk yang tidak stabil, sementara nilai ΔG yang lebih rendah menunjukkan kestabilan yang lebih baik, sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat (Wei *et al.*, 2020).

2. Konstanta Inhibisi (K_i)

Analisis *docking* menemukan bahwa konstanta inhibisi (K_i) terkait dengan afinitas pengikatan. Kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor dikenal sebagai afinitas pengikatan. Afinitas ligan yang lebih tinggi ditunjukkan oleh nilai konstanta inhibisi (K_i) yang lebih rendah (Wei *et al.*, 2020).

3. Interaksi Intermolekuler



Gambar 9 Interaksi Ikatan (Rollando, 2017)

Ikatan yang mungkin terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, ikatan ionik, dan ikatan hidrofobik, dapat menunjukkan interaksi ikatan intermolekular yang terjadi. Meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh, ikatan hidrogen dapat terbentuk, membuatnya lebih kuat daripada interaksi van der Waals (Wei *et al.*, 2020).

a. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan interaksi ligan yang fleksibel dengan reseptor. Dapat berupa interaksi non kovalen atau non-ikatan, yang terjadi antara ligan dan reseptor dan dapat meningkatkan afinitas ligan terhadap reseptor (Syahputra *et al.*, 2014).

b. Ikatan Vander Waals

Berdasarkan polarisabilitas, ikatan Vander Waals terjadi pada semua atom karena nukleus atom tetangga menginduksi awan elektron asimetris pada atom. Ikatan Vander Waals lemah, tetapi gabungan beberapa ikatan vdW membentuk energi yang kuat (Septa *et al.*, 2023).

c. Ikatan Ionik

Ikatan yang terbentuk antara ion dengan muatan berlawanan disebut ikatan ionik. Memiliki interaksi elektrostatik yang kuat. Banyak ikatan ionik terlihat, dan sangat penting untuk aktivitas senyawa terionkan. Jumlah energi ikatan ionik adalah 5 kcal/mol (Septa *et al.*, 2023). Sebanding dengan ikatan hidrogen, ikatan ionik bertindak sebagai interaksi nonkovalen yang labil. Baik dalam larutan maupun dalam keadaan padat, ikatan ionik terarah dapat menunjukkan arah, memberikan metode baru untuk membangun molekul, rakitan supramolekul, dan material (Hutskalov *et al.*, 2023).

d. Ikatan Hidrofobik

Jika dua gugus hidrofobik berdekatan, molekul air akan berkurang, yang berarti energi turun. Karena gugus hidrofob menyebabkan molekul air berorientasi tinggi di sekitarnya. (Septa *et al.*, 2023).

2.4.2 Lipinski Rule of Five

Lipinski Rule of Five bertujuan untuk menentukan seberapa mirip suatu zat dengan elemen seperti bioavailabilitas. Sifat *Lipinski Rule of Five* dari senyawa aktif yang dapat diprediksi dengan menggunakan penambatan molekular. Untuk itu suatu molekul menjadi kandidat obat yang efektif dapat diprediksi melalui penilaian *Lipinski Rule of Five* pada *docking* (Ononamadu & Ibrahim, 2021). Dengan demikian, aturan "*Lipinski Rule of Five*" sangat penting saat membangun obat baru. Adapun aturan-aturan ini termasuk:

- Berat molekul < 500 g/mol.
- Memiliki gugus donor hidrogen tidak lebih dari 5.
- Memiliki gugus akseptor hidrogen tidak lebih dari 10.
- Nilai logP tidak lebih dari 5.

e. Luas Permukaan (PSA) <140 (Chagas *et al.*, 2018).

Beberapa komponen penting harus dipertimbangkan saat mendesain molekul obat. Salah satunya adalah kemampuan molekul obat untuk melewati membran biologis, berinteraksi dengan reseptor target, dan memiliki efek farmakologis. Dalam desain obat, berat molekul sangat penting semakin rendah nilai berat molekul, semakin mudah mediator memasuki organ biologis. Aturan *Lipinski* menyatakan bahwa berat molekul senyawa yang digunakan untuk membuat obat harus kurang dari 500 g/mol. Dengan berat molekul yang lebih besar, senyawa lebih sulit menembus membran biologis (Sen *et al.*, 2021).

Memiliki gugus donor hidrogen tidak lebih dari 5 adalah salah satu syarat aturan Lipinski. Karena kriteria ini, senyawa tidak boleh memiliki lebih dari lima gugus donor hidrogen (NH dan OH) untuk memiliki permeabilitas yang baik dan kemampuan untuk menembus membran biologis. Selain itu, kriteria ini dapat membantu memprediksi kemungkinan suatu molekul menjadi calon obat yang efektif (Nurfadhila *et al.*, 2023).

Sifat fisikokimia ligan ditentukan oleh parameter LogP, yang menunjukkan apakah ligan hidrofilik atau hidrofobik. Semakin tinggi nilai logP, semakin lipofilik atau larut dalam lemak ligan, yang memudahkan masuknya ke dalam membran biologis yang berinteraksi dengan reseptor target dalam kasus di mana keberadaan substituen donor elektron sangat penting, nilai log P (logaritma koefisien partisi) suatu senyawa dipengaruhi oleh panjang rantai karbon, jumlah substituen alkil (-CH₃) dan substituen pasangan tunggal (-OH) (Arcintha Rachmania *et al.*, 2015).

Besar kapasitas ikatan hidrogen, yang sebanding dengan jumlah energi yang dibutuhkan untuk proses penyerapan, diinterpretasikan oleh parameter akseptor hidrogen. Oleh karena itu, diharapkan bahwa dapat menembus membran biologis untuk waktu yang cukup lama (Rachmania *et al.*, 2018)

2.5 Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul merupakan metode uji *in silico* yang dapat memprediksi bagaimana ligan uji dan reseptor protein target berinteraksi, sehingga dapat melihat mekanisme kerjanya (Kusuma & Hadi, 2019). Simulasi dinamika

molekul ini menghasilkan informasi statis dan dinamis pada tingkat atom seperti posisi dan kecepatan. Dengan simulasi molekul menarik, mendorong, atau bertabrakan satu sama lain. perangkat lunak AMBER dan Gromacs digunakan pada komputer yang menjalankan sistem operasi Linux (Zubair *et al.*, 2020).

2.5.1 Parameter Dinamika Molekul

Beberapa parameter simulasi dapat digunakan untuk menggambarkan hasil simulasi dinamika molekul, yang meliputi:

1. *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

RMSD digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul yang dihasilkan dari simulasi. Metode ini menunjukkan perubahan konformasi selama simulasi. Parameter yang digunakan adanya kemiripan yang didasarkan pada perbandingan jarak atom antar senyawa yang sama. RMSD mengidentifikasi dan menunjukkan pelipatan protein (Singh *et al.*, 2021).

2. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF)

RMSF merupakan ukuran perpindahan dan perubahan atom dan residu yang ada dalam makromolekul. Parameter RMSF digunakan untuk mengidentifikasi perubahan pada masing-masing residu yang memberikan gambaran residu asam amino. Nilai RMSF yang rendah menunjukkan kestabilan yang baik (Singh *et al.*, 2021).

3. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MMGBSA)

Parameter MMGBSA bertujuan untuk menghitung energi bebas ikatan antara protein dan ligan dalam simulasi dinamika molekuler dengan menggabungkan perhitungan mekanika molekuler dengan perhitungan solvasi kontinum menggunakan model *Generalized Born* (GB). MMGBSA dapat digunakan untuk memprediksi afinitas ikatan protein-ligan dan untuk memahami interaksi pada tingkat atomik (Ramírez-Salinas *et al.*, 2020).