

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Salah satu kondisi non-spesifik dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik >140 mmHg untuk tekanan diastolik dan lebih >90 mmHg, yang diukur dua kali dalam jangka waktu lima menit. Hal ini biasa terjadi tetapi bisa menjadi serius jika tidak diobati. Hampir rata – rata penderita hipertensi tidak merasakan gejala apapun, namun di karenakan tekanan darah yang tinggi hanya memberikan gejala biasa seperti sakit kepala, penglihatan kabur, nyeri dada dan gejala seperti lemas. (Organization, 2023)

Menurut WHO, 1,28 juta orang di seluruh dunia yang berusia antara 30 dan 79 tahun menderita hipertensi. Diperkirakan 46% penderita hipertensi tidak menyadarinya. Pada tahun 2021, WHO menerbitkan laporan tentang penggunaan obat-obatan untuk mengobati hipertensi pada orang dewasa (Organization, 2023).

Peningkatan tekanan darah tidak dapat dianggap sebagai hal yang wajar dalam proses penuaan. Angka kejadian hipertensi di kalangan lansia cukup tinggi. Menurut survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional yang dilakukan antara tahun 1988 dan 1991, prevalensi hipertensi pada kelompok usia 65-74 tahun sekitar 49,6% derajat 1 (140-159/90-99 mmHg), 18,2% derajat 2 (160-179/100-109 mmHg), dan 6,5% derajat 3 ($\geq 180/110$ mmHg). Sebaliknya, prevalensi hipertensi sistolik terisolasi (HST) adalah 7% berusia 60-69 tahun, 11% pada orang berusia 70-79 tahun, 18% berusia 80-89 tahun, dan 25% pada orang berusia 90 tahun ke atas (Kuswardhani & Geriatri).

Hipertensi belum sepenuhnya dipahami penyebabnya, namun ada beberapa faktor risiko yang telah diidentifikasi. seperti karakteristik individu termasuk usia, jenis kelamin, dan etnis, faktor genetik, serta faktor lingkungan. Faktor-faktor lingkungan tersebut mencakup obesitas, stres, konsumsi garam yang berlebihan, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol. Sebagian besar faktor yang berkontribusi terhadap munculnya hipertensi biasanya tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling berinteraksi. Teori mozaik menjelaskan bahwa hipertensi dipengaruhi faktor genetik, faktor lainnya berkaitan dengan lingkungan

dan gaya hidup seseorang. (Yonata & Pratama, 2016).

Salah satu komponen terpenting dari sistem endokrin yang berfungsi dalam pengaturan tekanan darah adalah sistem renin-angiotensin. Renin berfungsi untuk mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I adalah zat fisiologis yang tidak aktif, namun dengan cepat diubah menjadi angiotensin II di paru-paru melalui enzim pengubah angiotensin (ACE). Angiotensin II berperan sebagai vasokonstriktor yang kuat, sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, angiotensin II juga merangsang pelepasan aldosteron dari zona glomerulosa kelenjar adrenal, yang lebih lanjut meningkatkan tekanan darah melalui retensi natrium dan air. (Yonata & Pratama, 2016).

Hipertensi memiliki dampak signifikan terhadap struktur pembuluh darah di otak. Berbagai faktor, termasuk mekanik, saraf, dan humoral, berperan dalam perubahan komposisi dan struktur dinding pembuluh serebrovaskular. Kondisi ini dapat memicu terbentuknya plak aterosklerotik di arteri serebral dan arteriol, yang pada gilirannya dapat menyebabkan oklusi arteri serta cedera iskemik. (Yonata & Pratama, 2016).

2.1.1 Etiologi Hipertensi

Menurut Smeltzer & Bare (2013), hipertensi dapat dibagi menjadi dua kategori berdasarkan penyebabnya, yaitu:

1. Hipertensi primer (hipertensi essensial)

Hipertensi yang tidak diketahui apa penyebabnya atau disebut juga idiopatik. Sering terjadi kepada orang – orang dewasa yaitu antara 90% - 95%. Hingga saat ini belum diketahui atau diidentifikasi penyebab klinisnya dan kemungkinan kondisi ini bersifat multifactor. Jenis ini tidak bisa disembuhkan, akan tetapimasih dapat diobati atau dikontrol dengan terapi yang tepat. Kemungkinan besar yang dapat menjadi penyebab hipertensi primer ini ialah faktor genetik, dan berkembang secara bertahap selama bertahun -tahun.

2. Hipertensi sekunder (hipertensi renal)

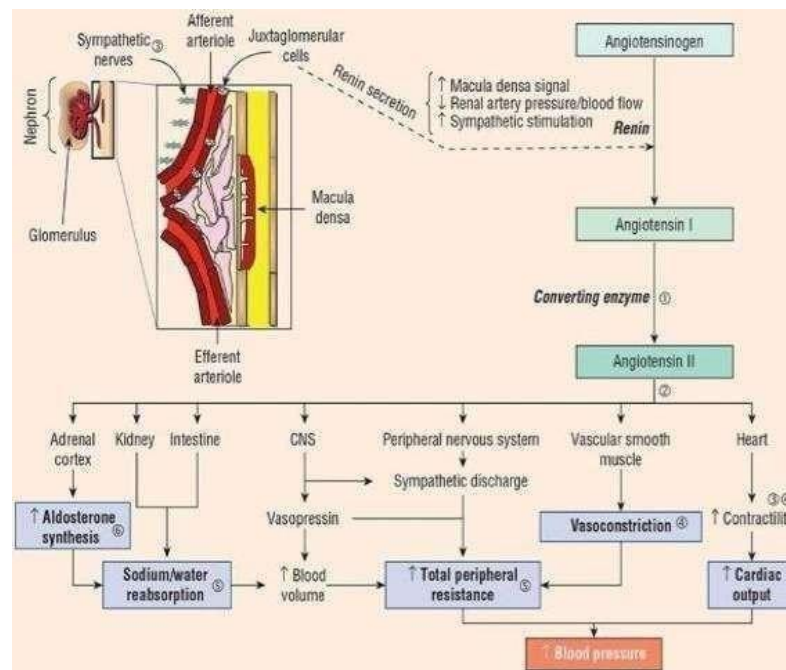
Hipertensi yang disebabkan oleh penyakit lain salah satunya adalah penyakit ginjal dan penyakit kelainan pada hormonal atau bisa juga

disebabkan oleh akibat dari obat – obatan tertentu. Hipertensi sekunder ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan disebabkan oleh faktor-faktor tertentu, seperti disfungsi arteri ginjal, kehamilan, penggunaan obat-obatan tertentu, dan faktor lainnya. Selain itu, hipertensi dapat menyebabkan gejala akut, yang mengindikasikan perubahan pada curah jantung.

2.1.2 Patofisiologi

Proses ini dimulai dengan aterosklerosis, yang merupakan perubahan anatomi darah perifer yang mengakibatkan kerusakan darah. Hal ini disebabkan oleh penyempitan dan kemungkinan pembesaran plak, yang menghambat aliran darah di daerah perifer. Akibatnya, kekakuan dan aliran darah yang tidak lancar membuat kerja jantung menjadi lebih produktif. Untuk mengimbangi keadaan ini, jantung harus meningkatkan usaha pemompaan, yang pada akhirnya mengakibatkan peningkatan tekanan darah dalam sistem sirkulasi.

Proses terjadinya hipertensi dapat melalui tiga mekanisme yang menyebabkan hipertensi adalah gangguan keseimbangan natrium, berkurangnya fleksibilitas, atau elastisitas pembuluh darah, dan penyempitan pembuluh darah.



Gambar 2.1 Renin Angiotensin Aldosteron System (Dipiro Joseph T., 2020)

2.1.3 Terapi Pada Penyakit Hipertensi

Terapi yang pertama kali kita lakukan yaitu dengan mengkaji dan menentukan faktor resiko, komorbiditas dan target pada kerusakan organ yang tentunya memiliki peran yang amat penting dalam memilih ataupun menentukan terapi obat hipertensi apa yang cocok bagi penderita. Tak hanya terapi farmakologi terapi dengan manajemen gaya hidup tentunya sangat amat diperlukan untuk penderita hipertensi. Gaya hidup memiliki faktor yang sangat penting tak hanya bagi penderita hipertensi tentunya bagi semua kalangan, karena gaya hidup memiliki faktor yang penting dalam Kesehatan. Bagi penderita hipertensi tidak bisa hanya bergantung dengan obat antihipertensi saja namun harus disertai dengan gaya hidup yang sehat selama observasi masih berlanjut. Efek obat antihipertensi ini dapat dibandingkan dengan perubahan gaya hidup, terutama mengurangi konsumsi alkohol dan mengendalikan tekanan darah.

Tabel 2.1 Agen Antihipertensi

Kelas	Subkelas	Obat (Nama Paten)	Range Dosis (mg/day)	Frekuensi perhari
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)		Benazepril (Lotensin)	10-40	1 atau 2
		Captopril (Capoten)	12.5-150	2 atau 3
		Enalapril (Vasotek)	5-40	1 atau 2
		Faasinopril (Monopril)	10-40	1
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10-40	1
Angiotensin reseptor blocker (ARB)		Losartan (Cozaar)	50-100	1 atau 2
		Valsartan (Diovan)	80-320	1
		Azilsartan (Edarbi)	40-80	1
		Eprosartan (Teveten)	600-800	1 atau 2
		Omesartan (Benicar)	20-80	1
Calsium chanel blockers	Dihydropyridine	Amlodipine (Norvasc)	2.5-10	1
		Felodipine (Pledil)	5-20	1
		Nisoldipine (Sular)	10-40	1
	Nondihydropyridine	Diltiazem sustained release (Cardizem CD, Cartia XT) Diltizen extended release (Cardizem LA, MATzim LA)	120-480 180-480	1 1 (pagi atau malam)
Diuretik	Thiazide	Indapamide (Lozol) Metolazone (Zaroxolyn)	1.25-2.5 2.5-10	1 1
	Loop	Furosemide (Lasix) Torsemid (Demadex)	20-80 5-10	2 2
	Potassium sparing	Amilorid (Midamor) Triamterene (Dyrenium)	5-10 50-100	1 atau 2 1 atau 2
	Mineralocorticoid receptor antagonist	Eplerenone (Inspra)	50-100	1 atau 2
-Blocker	Cardioselective	Atenolol (Tenormin) Bisoprolol (Zebeta)	25-100 2.5-10	1 atau 2 1
	Nonselectine	Nadolol (Corgard) Propranolol (Inderal)	40-120 160-480	1 2

2.2 Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Tanaman yang dapat menghasilkan buah yang hidup di daerah tropis. Kersen ini tentunya sangat mudah kita jumpai di Indonesia terutama dipinggiran jalan raya. Tanaman ini memiliki buah yang berwarna merah dan kecil yang mempunyai rasa yang manis. Kersen ini memiliki ukuran yang kecil, daun yang selalu hijau, berbunga dan selalu berbuah sepanjang tahun.

Kersen tentunya memiliki banyak sekali manfaat salah satunya yaitu di bagian Kesehatan. Daun pada tanaman kersen ini mengandung senyawa flavonoid, tannin, dan triterpene, saponin dan polifenol. Senyawa yang flavonol yang terkandung dalam daun kersen ini dapat bermanfaat sebagai penghambatan enzim xantin oksidase , sebagai antioksidan, antihipertensi, antimikroba, antivirus, mengobati gangguan fungsi hati dan merangsang pembentukan estrogen.

Tanaman kersen ini sudah banyak di uji coba terutama untuk terapi herbal pada manusia. Meskipun kebanyakan peneliti tidak langsung menguji cobakan kepada manusia, namun saat diuji coba pada tikus putih hasilnya sangat efektif untuk dijadikan terapi herbal. Terapi ini merupakan terapi komplementer.



Gambar 2.2 Visualisasi Tanaman Kersen
(<https://www.google.com>)

Berikut taksonomi tumbuhan kersen :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Anak Divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Anak Kelas : Dialypetalae

Family : Malvales/Columniferae

Ordo : Elaeocarpaceae

Genus : Muntingia

Spesies : *Muntingia calabura* L.

2.2.1 Analisa morfologi tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.)

Kersen merupakan tanaman tahunan dengan tinggi hampir mencapai 12 meter. Tanaman yang termasuk dalam tanaman kersen ini memiliki ciri khas cabang tegak, bulat, dan simpodial. cabang yang mendatar, menggantung ke arah ujung, dan memiliki bulu halus pada daunnya yang berbentuk bulat. Lembaran pada tanaman kersen ini memiliki pangkal yang nyata dan tidak simetris dengan ukuran daunnya yaitu berkisar 14 cm x 4 cm, memiliki tepi daun yang bergerigi dengan bagian bawah daun yang sedikit berbulu.



Gambar 2. 3 Visualisasi Daun kersen
(<https://www.google.com>)

Daun pada tanaman kersen ini memiliki warna hijau muda sedangkan bunga pada tanaman kersen ini memiliki warna putih yang biasanya terletak pada ketiak sebelah kanan atas daun. Tanaman kersen ini memiliki tangkai yang cukup panjang dengan mahkota bertepi rata berbentuk telur bundar. Buah pada tanaman kersen memiliki bentuk yang bulat dengan rasa yang manis saat kita memakannya. Buah pada tanaman kersen ini tergolong cukup unik karena biji yang terkandung di dalam buah memiliki tekstur seperti pasir, dengan ukuran biji sekitar 0,5 mm yang berwarna kuning.

2.2.2 Kandungan Senyawa Kersen

Kandungan pada tanaman kersen tentunya memiliki banyak sekali manfaat terutama bagi Kesehatan. Salah satunya yaitu daun kersen yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat yang memiliki kandungan senyawa yaitu flavonol, tannin, saponin, terpenoid dan polifenol yang dimana menunjukkan aktivitasnya sebagai antihipertensi, antimikroba dan antioksidan.

2.3 Angiotensin Converting Enzyme (ACE-1)

ACEI merupakan pilihan terapi pertama sebagian besar pasien dengan hipertensi. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berperan dalam meningkatkan produksi angiotensin II. ACE tersebar di berbagai jaringan dan dapat ditemukan pada berbagai jenis sel, dengan lokasi utama di sel endotel. ACEI bekerja memblokir ACE, sehingga menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Merangsang sekresi aldosteron yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air, serta disertai dengan kehilangan kalium. Dengan memblokir ACE, proses vasodilatasi dapat terjadi dan sekresi aldosteron pun berkurang.

Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) dalam darah dapat dikaitkan dengan hipertensi. Ginjal adalah organ yang dapat mengubah tekanan darah dan terlibat dalam patofisiologi hipertensi. Enzim pengubah angiotensin ginjal (ACE-1) memiliki afinitas yang kuat untuk resorpsi natrium, aktivitas perangsang renin-angiotensin (RAS) dan regulasi kaekolamin. (Williamson, Khurana, Nguyen, Byrne, & Tai, 2017).

Enzim pengubah angiotensin, atau ACE, adalah protease kategoris utama dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Enzim ini membantu mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Setelah proses ini, angiotensin II akan bereaksi dengan reseptor yang terdapat pada berbagai membran organ, yang kemudian akan menyebabkan vasokonstriksi. (2010, Prodjosudjadi). Selain berperan dalam menyebabkan vasokonstriksi, angiotensin II juga berperan dalam mengatur tekanan darah pada sistem saraf pusat. Ia menggunakan hormon antidiuretik (ADH) dari kelenjar hipofisis untuk membantu mempertahankan retensi kalsium dan menurunkan kadar aldosteron dari kelenjar adrenal. Aldosteron ini bekerja di tubulus ginjal untuk mempertahankan natrium dan mengeluarkan kalium, yang pada gilirannya dapat meningkatkan tekanan darah.

Enzim penting dalam sintesis angiotensin II adalah enzim pengubah angiotensin (ACE), yang memecah decapeptida angiotensin I yang tidak aktif. ACE adalah peptidase nonspesifik yang dapat mendegradasi berbagai jenis peptida pada terminal C. ACE juga dikenal sebagai karboksipeptidase. Selain itu, enzim kininase II, yang identik dengan ACE, juga berperan dalam inaktivasi kinin, termasuk bradikinin, dan vasodilator lainnya.

Lisinopril adalah vasokonstriktor kuat yang menghambat enzim yang memecah angiotensin (ACE) dan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Selanjutnya, kadar angiotensin II menurunkan kadar aldosteron, yang mengurangi penyerapan natrium di duktus pengumpul dan ekskresi kalium.

Proses ini dapat mengakibatkan sedikit peningkatan kalium serum. Dengan menghambat umpan balik negatif angiotensin II, lisinopril meningkatkan aktivitas renin serum. Efek menguntungkan pada pasien hipertensi berasal dari penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron, yang mengakibatkan berkurangnya aktivitas vasopresor dan aldosteron bahkan pada pasien dengan kadar renin rendah. Akan tetapi, ACE juga mendegradasi bradikinin. Oleh karena itu, penghambat ACE dapat meningkatkan risiko angioedema (Lopez, E Parmar, M Pendela, V Terrell 2024).

2.4 Computer Aided Drug Design (CADD)

Computer Aided Drug Design (CADD) adalah pengembangan obat baru dengan menggunakan alat komputasi dan software yang diperuntukkan untuk simulasi interaksi antara obat dengan reseptor. Dengan adanya CADD ini memudahkan kita tak hanya untuk melakukan pengembangan obat baru namun mempermudah kita juga dalam pencarian data pada struktur protein target.

2.4.1 Optimasi Geometri

Optimasi geometri ini digunakan untuk menentukan energi terendah atau energi minimum ada suatu molekul senyawa. Struktur senyawa yang memiliki energi terendah dapat diinterpretasikan sebagai senyawa yang paling stabil. Optimasi ini mempunyai banyak sekali metode salah satunya ada metode DFT, pemilihan metode dalam optimasi geometri itu sendiri dapat di sesuaikan dengan kebutuhan dalam penelitian yang akan dilakukan.

2.4.2 Parameter Fisikokimia

Parameter fisikokimia ini merupakan faktor dalam penentuan suatu senyawa apakah senyawa yang digunakan baik secara fisik maupun secara sifat kimianya. Parameter yang perlu kita ketahui sebagai peran dalam aksi dari suatu senyawa yaitu antara lain :

1. Bobot Molekul (BM) merupakan faktor krusial untuk obat yang menjalani proses absorpsi seperti obat yang diberikan melalui rute oral yang harus menembus membran tersebut terlebih dahulu sebelum berinteraksi dengan reseptor, dan BM yang tinggi juga sulit untuk melewati sawar darah otak.
2. Koefisien Partisi (Log P) adalah parameter yang menggambarkan karakteristik lipofilisitas atau hidrofobisitas dari suatu senyawa serta keadaan larutnya dalam lemak atau kemampuannya untuk menembus lapisan membran biologis. (Ruswanto, Ratnasari, & Tuslinah, 2015). Jika nilai LogP semakin kecil, maka senyawa itu bersifat hidrofilik, tetapi jika nilai log P semakin besar, maka senyawa tersebut bersifat hidrofobik. (Fauzi, 2019). Persyaratan untuk nilai LogP berdasarkan ketentuan Lipinski adalah <5 (Lipinski, Lombardo, Dominy, &

Feeney, 2012).

3. Refraktivitas molar (CMR) menjelaskan kemampuan suatu senyawa untuk mengisi tempat pengikatan reseptor dalam sistem fisiologis tubuh yang menunjukkan volume dari senyawa tersebut. Semakin tinggi nilai CMR dari suatu senyawa menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat mengisi tempat pengikatan dari reseptor. (Widiandani, Hardjono, & Sondakh, 2013).
4. HOMO-LUMO Orbital yang paling penting dalam molekul adalah *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) dan *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO). Orbital ini memengaruhi cara molekul berinteraksi dengan senyawa lain. HOMO merupakan orbital yang berfungsi sebagai donor elektron, sedangkan LUMO sebagian besar berperan sebagai akseptor elektron. Jarak energi antara HOMO dan LUMO adalah parameter penting dalam menentukan transport elektron molekul. (Suhasini, Sailatha, Gunasekaran, & Ramkumaar, 2015).

2.4.3 Validasi Penambatan Molekul

Validasi penambatan molekul merupakan langkah untuk mendapatkan gambaran apakah metode atau model yang digunakan dalam sebuah penelitian telah tepat. Nilai RMSD dihitung untuk memvalidasi pendekatan penambatan molekuler. Metrik yang dikenal sebagai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sering digunakan untuk mengevaluasi tingkat ketidaktepatan atau linearitas obat yang akan dievaluasi terhadap senyawa standar. Nilai RMSD adalah parameter yang terlihat. Oleh karena itu, nilai standar pengukuran validasi didefinisikan sebagai nilai $\text{RMSD} < 2$ (Muttaqin 2019a).

2.5 Dinamika Molekul

Dinamika molekuler merupakan bentuk simulasi komputer yang memungkinkan interaksi antara atom dan molekul dalam satu periode waktu tertentu. Pendekatan yang digunakannya secara fisik memberikan wawasan mengenai gerak dan perilaku partikel. Dinamika molekuler berlandaskan pada

prinsip bahwa atom dalam suatu molekul merasakan gaya yang mendorongnya untuk bergerak. Tujuan simulasi dinamika molekuler untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi kompleks antara protein dan ligan dalam kondisi yang fleksibel. Hal ini pergerakan tersebut menghambat kemampuan protein untuk menyesuaikan konformasi akibat ikatan dengan ligan. (Karyawati and Ruswanto 2014).

2.5.1 Tahapan Simulasi Dinamika Molekul

Persiapan berkas input ligan dan reseptor, pembuatan topologi serta koordinat ligan dan reseptor, solvasi, minimisasi, ekuilibrisasi, produksi, dan hasil analitik adalah beberapa langkah yang membentuk simulasi molekuler. (D.A. Case *et al.*, 2020).

1. Tahap pertama dalam persiapan file ligan dan reseptor adalah mempersiapkan berkas masukan untuk simulasi dinamika molekuler. Pada langkah ini, kita akan menggunakan ligan yang merupakan senyawa dengan kluster terbaik yang diperoleh dari hasil docking senyawa uji. (D.A. Case *et al.*, 2020).
2. Pembuatan topologi dan koordinat dilakukan dengan menggunakan berkas yang berisi informasi tentang ligan, reseptor, dan kompleks ligan-reseptor, baik dalam kondisi vakum maupun dalam pelarut air. Pada tahapan topologi, susunan atom pada molekul tetap tidak mengalami perubahan dari awal hingga akhir simulasi, meskipun posisinya dapat berubah. Tahapan ini sangat penting untuk memastikan bahwa susunan atom tetap, tanpa adanya perubahan pada struktur atom-atom backbone residu maupun ligan. (D.A. Case *et al.*, 2020).
3. Solvasi memainkan peran krusial dalam mendeskripsikan stabilitas elektrostatik lingkungan air serta interaksi antar makromolekul. Model air digunakan untuk melarutkan ligan dan reseptor dalam suatu medium yang menyerupai kondisi fisiologis tubuh manusia, yang sebagian besar terdiri dari air. (Sneha & Priya Doss, 2016).

4. Selanjutnya, dilakukan proses netralisasi untuk mencapai keadaan netral pada sistem. Hal ini penting karena muatan listrik yang dihasilkan oleh air dapat mengganggu kinerja sistem. Proses ini melibatkan penambahan ion-ion seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dan Cl^- . Pengurangan energi dilakukan untuk menghindari kontak yang tidak diinginkan antar atom, yang dikenal sebagai relaksasi sistem. Struktur yang telah diminimalkan ini sangat berguna dalam perhitungan termodinamika rata-rata serta estimasi entropi untuk banyak struktur yang sulit dianalisis. Proses ini terdiri dari tiga tahap: tahap pertama difokuskan pada minimisasi molekul air saja, tahap kedua memberikan tahanan hanya pada protein, dan tahap ketiga merupakan minimisasi pada seluruh sistem tanpa tahanan agar hasil minimisasi dapat optimal. (D.A. Case *et al.*, 2020).
5. Ekuilibrasi merupakan proses yang dilakukan untuk menstabilkan suhu, volume, dan tekanan dalam suatu sistem, sehingga sistem tersebut dapat mencapai kondisi konstan sebelum menjalani simulasi dinamika molekul. Setelah proses ekuilibrasi, terdapat empat parameter yang perlu diamati, yaitu temperatur, berat jenis, energi potensial, dan RMSD. (D.A. Case *et al.*, 2020).
6. Sebelum memulai proses produksi, dilakukan pemeriksaan terhadap beberapa parameter penting, yaitu temperatur, berat jenis, energi potensial, dan RMSD. Penilaian terhadap parameter-parameter ini bertujuan untuk memastikan apakah sistem sudah siap untuk melanjutkan ke tahap produksi. (D.A. Case *et al.*, 2020).

2.5.2 Parameter Dinamika Molekul

Hasil simulasi dipastikan dengan menginterpretasikan data setelah simulasi dinamika molekuler.

1. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) mengukur rata-rata deviasi kuadrat dari posisi atom dalam dua struktur yang dibandingkan. Ini memberikan indikasi seberapa jauh dua konfigurasi molekul berbeda satu sama lain. Semakin kecil nilai RMSD, maka dianggap tingkat

kesalahannya lebih sedikit. Sehingga nilai $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ dianggap nilai standar pengukuran validasi (Maya Mardiana 2020).

2. RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) atau fluktuasi akar kuadrat rata-rata adalah ukuran deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung untuk masing-masing residu penyusun protein, yaitu dengan menganalisis sejauh mana fluktuasi pergerakan setiap residu selama simulasi berlangsung. RMSF berperan penting dalam mengevaluasi fluktuasi nomor urut residu asam amino yang membentuk protein selama simulasi. (Maya Mardiana 2020).
3. MMGBSA (Mekanika Molekul – Area Permukaan Generalized Born) adalah sebuah metode perhitungan energi bebas interaksi sistem ligan-reseptor yang paling menggambarkan dalam simulasi dinamika molekul. (Sari, Suhendar, and Hamdani 2023) . Parameter dalam estimasi aditivitas, di mana variasi energi bebas bersih diperlakukan sebagai total dari komponen energi individu yang menyeluruh, masing-masing dengan dasar fisik (Tuccinardi 2021).