

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan suatu bentuk penyakit kanker yang menimbulkan kekhawatiran besar, terutama di kalangan perempuan setelah kanker serviks. Penyakit ini adalah suatu jenis tumor ganas yang muncul di dalam jaringan payudara, termasuk kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, dan jaringan ikat payudara. Pertumbuhan tumor ini tidak normal dan dapat menyebar ke jaringan atau organ di sekitar payudara atau bahkan ke bagian tubuh lainnya. Faktor risiko yang bervariasi dapat memicu pengembangan kanker payudara, yang kemudian dapat diobati dengan terapi gen (Permanawati & Hertinjung, 2016).

Kanker payudara dimulai sebagai pertumbuhan ganas pada sel-sel epitel duktallobuler di payudara dan memiliki potensi untuk menyebar melalui sistem limfatik ke nodus limfatik aksila. Identifikasi kanker payudara pada nodus limfatik aksila menunjukkan kemampuan tumor untuk menyebar ke lokasi yang lebih jauh, tidak hanya berkembang di sekitar payudara atau organ yang berdekatan (Harahap, 2015).

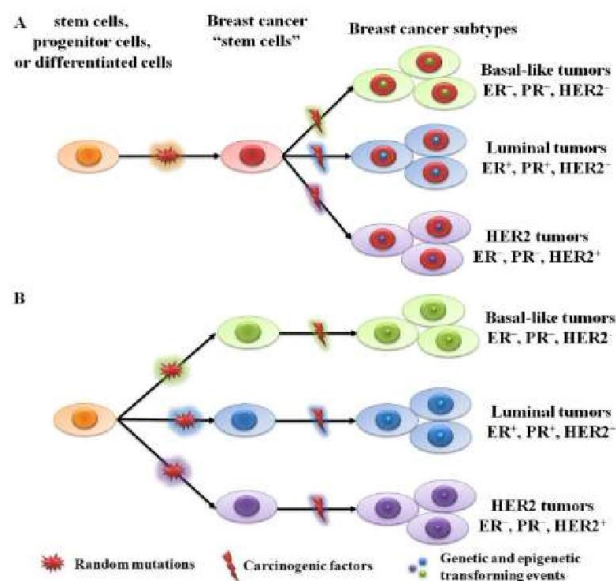
II.2 Patofisiologi Kanker Payudara

Pada tahap awal, kanker payudara seringkali tidak menunjukkan gejala yang jelas. Namun, benjolan atau penebalan pada payudara dapat menjadi tanda umum. Pada tahap lanjut, gejala bisa meliputi kulit yang cekung, retraksi atau deviasi puting susu, dan keluarnya darah dari puting. Tanda-tanda lainnya mencakup kulit yang menebal dengan pori-pori yang menonjol seperti kulit jeruk dan ulserasi pada payudara. Jika nodul limfa terlibat, bisa terjadi pembesaran nodul limfa aksilaris serta teraba nodus supraklavikula di daerah leher (Aim Matun, 2019).

Metastasis yang meluas dapat menyebabkan gejala seperti anoreksia, penurunan berat badan, nyeri pada bahu, pinggang, punggung bawah, atau pelvis, gangguan pencernaan, pusing, penglihatan kabur, dan sakit kepala. Meskipun proses metastasis karsinoma belum sepenuhnya dipahami, ukuran tumor diyakini berhubungan dengan kemungkinan metastasis; semakin kecil tumor, semakin kecil

kemungkinan terjadinya metastasis. Deteksi dini kanker payudara dapat meningkatkan peluang keberhasilan perawatan. (A. A. Prayoga, 2019).

Ada dua teori hipotesis terkait inisiasi dan perkembangan kanker payudara, yaitu teori sel induk kanker dan teori stokastik. Teori sel induk kanker menyatakan bahwa semua subtype tumor berasal dari sel batang yang sama atau sel progenitor (sel yang memperkuat transit). Mutasi genetik dan epigenetik pada sel batang atau sel progenitor ini dapat menyebabkan berbagai fenotipe tumor (Sabunga, 2021). Sementara itu, teori stokastik menyatakan bahwa setiap subtype tumor dimulai dari jenis sel tunggal (sel induk, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi) (Katuwu & Maelissa, 2023). Mutasi acak yang bertumpuk di setiap sel payudara dapat secara bertahap mengubah sel tersebut menjadi sel tumor ketika mutasi yang cukup terakumulasi (Hamzah et al., 2021).



Gambar I. Mekanisme Kanker Payudara.

(Dharmayanti dkk., 2022)

II.3 Tahapan Kanker Payudara

Pada pertengahan abad ke-20, para profesional medis menyadari variasi prognosis kanker payudara yang mengharuskan pendekatan pengobatan yang berbeda. Dr. Steinthat dari Jerman mengusulkan pada tahun 1904 bahwa kanker

payudara dibagi menjadi tiga tingkat prognosis. Tingkat tersebut mencakup tumor kecil yang terlokalisasi di jaringan payudara (stadium I), tumor yang lebih besar dengan melibatkan kelenjar aksila (stadium II), dan tumor yang menyerang jaringan sekitar payudara secara signifikan (stadium III). Pada tahun 1942, Denoix mengembangkan sistem tumor-nodus-metastasis (TNM) yang pertama kali dipublikasikan, mengklasifikasikan kanker berdasarkan morfologi tumor, termasuk ukuran tumor primer (T), keterlibatan kelenjar limfe (N), dan adanya metastasis (M). Sistem ini memberikan informasi klinis penting untuk memperkirakan prognosis. Terdapat korelasi antara stadium kanker dan tingkat kelangsungan hidup relatif 10 tahun pada pasien kanker payudara, di mana pasien stadium I/II memiliki tingkat kematian 5-12%, pasien stadium III memiliki tingkat kematian melebihi 60%, dan lebih dari 90% pada pasien stadium IV (Utami dkk., 2019).

Sistem penilaian kanker payudara memberikan pedoman tentang pilihan terapi berdasarkan stadiumnya:

1. Stadium 0: Sel kanker tetap dalam kelenjar payudara tanpa invasi ke jaringan normal di sekitarnya.
2. Stadium I: Tumor berukuran 2 cm atau kurang dengan batas yang jelas.
3. Stadium IIA: Sel kanker tidak ditemukan di payudara, tetapi terdapat di kelenjar getah bening ketiak dengan ukuran 2 cm.
4. Stadium IIB: Tumor berukuran 2-5 cm atau lebih besar, dengan penyebaran ke kelenjar getah bening ketiak.
5. Stadium IIIA: Tidak ditemukan tumor di payudara, tetapi kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak yang melekat bersama atau dengan struktur lainnya, atau di kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
6. Stadium IIIB: Tumor dengan ukuran tertentu telah menyebar ke dinding dada atau kulit payudara, mungkin dengan keterlibatan kelenjar getah bening ketiak atau di dekat tulang dada. Kanker payudara inflamatori dianggap setidaknya pada tahap IIIB.

7. Stadium IIIC: Kanker dapat ditemukan di payudara atau telah menyebar ke dinding dada, kulit payudara, dan kelenjar getah bening di atas atau di bawah tulang selangka atau di dekat tulang dada.
8. Stadium IV: Kanker telah menyebar atau bermetastasis ke bagian tubuh lainnya (Saniah, 2017).

II.4 Tanda dan Gejala Kanker payudara

Tanda dan gejala kanker payudara, seperti yang dijelaskan oleh Kementerian Kesehatan (2018), meliputi:

1. Penemuan benjolan di payudara yang seringkali tidak menimbulkan rasa nyeri.
2. Perubahan tekstur kulit payudara, di mana kulit dapat mengeras dan menunjukkan permukaan yang mirip dengan kulit jeruk.
3. Keberadaan luka pada bagian payudara yang tidak sembuh.
4. Keluarnya cairan dari puting payudara.
5. Adanya cekungan atau tarikan pada kulit payudara.

II.5 Efek Samping Kanker

Pasien yang mengidap penyakit kanker dapat menampakkan berbagai dampak samping yang melibatkan:

1. Gangguan pada Fungsi Organ
Organ mengalami gangguan fisiologis karena tumor yang menghambat atau menekan, contohnya tumor besar di usus yang dapat mengakibatkan henti gerak usus dan obstruksi.
2. Perubahan pada Hematologi
Modifikasi dalam sistem hematologi dapat menghambat fungsi normal sel darah. Sebagai contoh, pada leukemia, penyakit yang mempengaruhi sistem hematopoietik, sel darah putih tidak matang dan tidak dapat menjalankan fungsi fagositik dan imun secara normal.
3. Risiko Infeksi
Pertumbuhan tumor di dekat permukaan tubuh dapat merusak kulit dan membran mukosa, membuka pintu bagi mikroorganisme penyebab infeksi.

Keterlibatan organ atau jaringan imun seperti hati, sumsum tulang, bercak Peyer dalam usus halus, limpa, atau nodus limfe dapat merusak respons imun dan memungkinkan terjadinya infeksi.

4. Perdarahan

Tumor yang merusak pembuluh darah dapat menyebabkan perdarahan berlebihan, meningkatkan risiko anemia berat. Perdarahan ini bisa menjadi serius dan bahkan mengancam jiwa, menyebabkan syok hipovolemik.

5. Sindrom Anoreksia

Sindrom ini khusus terkait dengan kanker, di mana sel kanker memengaruhi metabolisme pasien dan mengurangi nafsu makan. Pada tahap awal, perubahan metabolisme glukosa dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa serum, menghasilkan umpan balik negatif, dan menyebabkan anoreksia.

6. Sindrom Paraneoplastik

Sindrom paraneoplastik, terutama yang terkait dengan masalah endokrin dan neurologis, dapat terjadi ketika kanker menghasilkan hormon secara abnormal atau merusak sistem saraf.

7. Nyeri

Nyeri merupakan masalah utama bagi pasien kanker. Meskipun pemahaman ilmiah tentang nyeri telah maju, lebih dari 60% pasien kanker mengalami nyeri sedang hingga berat pada beberapa tahap penyakit.

8. Stres Fisik dan Psikologis

Sistem imun berusaha melawan kanker, menggunakan sumber daya tubuh termasuk mediator kimia, hormon, sel darah, antibodi, protein, dan respons inflamasi serta imun. Diagnosa kanker dapat menimbulkan berbagai respons psikologis dan emosional pada individu (Ambarwati & Wardani, 2014).

II.6 Reseptor Estrogen Alpha (ER- α)

II.6.1 Pengertian Reseptor Estrogen Alpha (ER- α)

Reseptor Estrogen Alpha (ER- α) merupakan salah satu dari dua jenis reseptor estrogen yang hadir pada sel target dalam tubuh manusia (Mulyati, 2019). Fungsi utama reseptor ini adalah merespons hormon estrogen, yang memiliki peran kunci dalam mengatur berbagai fungsi tubuh, termasuk pertumbuhan dan perkembangan organ reproduksi pada wanita (Sidauruk, 2020). 3ERT adalah kode identifikasi *Protein Data Bank* (PDB) yang merujuk pada struktur kristalografi Reseptor Estrogen Alpha manusia (ER- α) dengan resolusi tinggi. Dalam konteks penelitian atau pemodelan molekuler, para ilmuwan sering menggunakan struktur kristalografi ini sebagai dasar untuk memahami interaksi molekuler antara reseptor estrogen dan berbagai ligan atau senyawa lainnya.



Gambar II. Struktur Reseptor Estrogen Alpha (ER- α) (3ERT)

“HUMAN ESTROGEN RECEPTOR ALPHA LIGAND-BINDING DOMAIN IN COMPLEX WITH 4-HYDROXYTAMOXIFEN”

(Sumber: RCSB *Protein Data Bank*)

Classification	: <i>NUCLEAR RECEPTOR</i>
Organism(s)	: <i>Homo sapiens</i>
Method	: <i>X-RAY DIFFRACTION</i>
Resolution	: 1.90 Å
Ligan alami	: 4-HYDROXYTAMOXIFEN (C ₂₆ H ₂₉ N O ₂)
Released	: 1999-04-08

II.6.2 Fungsi Reseptor Estrogen Alpha (ER- α)

1. ER- α berfungsi sebagai reseptor yang merespons estrogen, hormon yang memainkan peran penting dalam pengaturan siklus menstruasi, pertumbuhan payudara, dan persiapan rahim untuk kehamilan.
2. Aktivasi ER- α oleh estrogen memicu respons biologis, seperti proliferasi sel, diferensiasi sel, dan pengaturan ekspresi gen (Mahmudati, 2011).

II.6.3 Peran Reseptor Estrogen Alpha (ER- α) dalam Kanker Payudara

1. ER- α memainkan peran kritis dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara. Beberapa jenis kanker payudara bersifat estrogen-reseptor positif (ER+), yang berarti sel kanker memiliki reseptor estrogen, dan pertumbuhannya dapat dipicu oleh estrogen.
2. Terapi hormonal yang mengarah pada penghambatan ER- α sering digunakan dalam pengobatan kanker payudara, untuk menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang bergantung pada estrogen (Devy, 2023).

II.7 *Milk Kefir*

Milk Kefir merupakan minuman probiotik yang dihasilkan melalui fermentasi susu dengan menggunakan massa gelembung yang terdiri dari bakteri dan ragi yang hidup bersama-sama, yang disebut butir kefir (Lestari dkk., 2018). Proses fermentasi ini mengubah komposisi susu, menghasilkan minuman yang mengandung probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi kesehatan, terutama saluran pencernaan. Laktosa dalam susu diubah menjadi asam laktat selama fermentasi, sementara mikroorganisme dalam kefir menambahkan berbagai bakteri baik ke dalam susu (Guzel-Seydim dkk., 2021). Tidak hanya memberikan nutrisi yang lebih mudah dicerna, tetapi *Milk Kefir* juga mendukung kesehatan mikrobiota usus. *Milk Kefir* memiliki rasa khas, seringkali asam, dan sedikit berbuih karena produksi gas karbon dioksida selama fermentasi. Minuman ini merupakan sumber baik protein, kalsium, vitamin B, dan probiotik (Jaya, 2019).

Gambar III. *Milk Kefir*.

II.7.1 Senyawa bioaktif pada *Milk Kefir*

Tabel I. Senyawa Bioaktif pada *Milk Kefir*.

No.	NAMA METABOLITE	KODE SMILE
1.	Acetoin	<chem>CC(C(=O)C)O</chem>
2.	Orotic acid	<chem>C1=C(NC(=O)NC1=O)C(=O)O</chem>
3.	Citric acid	<chem>C(C(=O)O)C(CC(=O)O)(C(=O)O)O</chem>
4.	Pyruvic acid	<chem>CC(=O)C(=O)O</chem>
5.	Lactic acid	<chem>CC(C(=O)O)O</chem>
6.	Uric acid	<chem>C12=C(NC(=O)N1)NC(=O)NC2=O</chem>
7.	Butyric acid	<chem>CCCC(=O)O</chem>
8.	Hippuric acid	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC(=O)O</chem>
9.	Diacetyl	<chem>CC(=O)C(=O)C</chem>
10.	n-Hexanal	<chem>CCCCCC=O</chem>
11.	Carbon dioxide	<chem>C(=O)=O</chem>
12.	Carbonyl sulfide	<chem>C(=O)=S</chem>
13.	Acetone	<chem>CC(=O)C</chem>
14.	Ethyl acetate	<chem>CCOC(=O)C</chem>
15.	1,2-Ethanediol	<chem>C(CO)O</chem>
16.	2,3-Butanedione	<chem>CC(=O)C(=O)C</chem>
17.	Hexan-2-one	<chem>CCCCC(=O)C</chem>
18.	2-Methylpropan-1-ol	<chem>CC(C)CO</chem>

No.	NAMA METABOLITE	KODE SMILE
19.	Pentan-2-ol	<chem>CCCC(C)O</chem>
20.	1-Methoxy-2-propanol	<chem>CC(COC)O</chem>
21.	Butan-1-ol	<chem>CCCCO</chem>
22.	3-Methylbutan-1-ol	<chem>CC(C)CCO</chem>
23.	Ethyl butyrate	<chem>CCCC(=O)OCC</chem>
24.	Hexadecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
25.	Heptan-2-ol	<chem>CCCCCC(C)O</chem>
26.	Hexan-1-ol	<chem>CCCCCCO</chem>
27.	1-Propanol	<chem>CCCO</chem>
28.	2-Methyl-1-butanol	<chem>CCC(C)CO</chem>
29.	3-Methyl-(s)	<chem>CC(C)C(C)O</chem>
30.	Octanal	<chem>CCCCCCCC=O</chem>
31.	3-Hydroxy-2-butanone	<chem>CC(C(=O)C)O</chem>
32.	2-Hydroxy-ethyl ester	<chem>C=CC(=O)OCCO</chem>
33.	Nonanal	<chem>CCCCCCCCC=O</chem>
34.	Propionic acid	<chem>CCC(=O)O</chem>
35.	2-Methyl	<chem>CC1=NC=C(N1CCO)[N+](=O)[O-]</chem>
36.	2,3-Butanediol	<chem>CC(C(C)O)O</chem>
37.	Heptanoic acid	<chem>CCCCCCC(=O)O</chem>
38.	Iso-valeric acid	<chem>CC(C)CC(=O)O</chem>
39.	Ethanol	<chem>CCO</chem>
40.	2-Heptanol	<chem>CCCCCC(C)O</chem>
41.	3-Methyl-1-butanol	<chem>CC(C)CCO</chem>
42.	Benzeneethanol	<chem>C1=CC=C(C=C1)CCO</chem>
43.	3-Methylbutanal	<chem>CC(C)CC=O</chem>
44.	Acetaldehyde	<chem>CC=O</chem>
45.	Benzoic acid	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>
46.	Carbamic acid	<chem>C(=O)(N)O</chem>
47.	Dodecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
48.	1,2-Benzenedicarboxylic acid	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>

No.	NAMA METABOLITE	KODE SMILE
49.	Diethyl ester	<chem>CCOC(=O)CC(C(=O)OCC)SP(=S)(OC)OC</chem>
50.	Acetic acid ethyl ester	<chem>CCOC(=O)C</chem>
51.	2-Heptanone	<chem>CCCCC(=O)C</chem>
52.	2-Butanone	<chem>CCC(=O)C</chem>
53.	2-Nonanone	<chem>CCCCCCCC(=O)C</chem>
54.	2,6-Dimethyl-4-heptanone	<chem>CCCCCCCC(=O)C</chem>
55.	Dimethyl sulfone	<chem>CS(=O)(=O)C</chem>
56.	Acetic acid	<chem>CC(=O)O</chem>
57.	Propanoic acid	<chem>CCC(=O)O</chem>
58.	Butanoic acid	<chem>CCCC(=O)O</chem>
59.	Hexanoic acid	<chem>CCCCC(=O)O</chem>
60.	Octanoic acid	<chem>CCCCCCCC(=O)O</chem>
61.	Decanoic acid	<chem>CCCCCCCCC(=O)O</chem>

II.8 Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rule of Five adalah panduan praktis untuk mengevaluasi potensi obat atau menentukan apakah senyawa kimia dengan aktivitas farmakologi atau biologi tertentu memiliki karakteristik yang memungkinkannya menjadi obat yang efektif jika diberikan secara oral kepada manusia. Aturan ini memberikan panduan tentang sifat molekuler yang penting untuk farmakokinetika obat dalam tubuh manusia, termasuk aspek penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Lipinski, 2001 & Lipinski et al., 2004). Oleh karena itu, untuk merancang obat yang memiliki aktivitas oral, disarankan agar senyawa tersebut memenuhi "*Lipinski's Rule of Five*" yang meliputi:

1. Berat molekul kurang dari 500.
2. Tidak lebih dari 5 gugus donor hidrogen.
3. Tidak lebih dari 10 gugus akseptor hidrogen.
4. Nilai log P tidak lebih dari 5.

5. Molar refractivity sebaiknya berada dalam rentang 40-130 (Lipinski, 2001 & Lipinski et al., 2004).

II.9 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul atau *docking* adalah metode dalam ranah kimia komputasi yang dipakai untuk memodelkan dan memahami interaksi antara dua molekul, seperti ligand (molekul kecil) dan reseptor (umumnya sebuah protein). Teknik ini sering digunakan dalam penelitian obat untuk merancang senyawa-senyawa yang mampu berinteraksi secara spesifik dengan protein target (Nurfadhila dkk., 2023).

II.9.1 Parameter Penambatan Molekul

Energi bebas ikatan (ΔG) dalam satuan kkal/mol, digunakan untuk mengurangi entropi substrat atau menyebabkan perubahan konformasi enzim. Energi bebas ikatan juga mencerminkan tingkat spesifisitas enzim terhadap substrat (Kiswandaru, 2020). Persamaan Energi bebas ikatan sebagai berikut:

$$\Delta G = \Delta EEL + \Delta EVDW + \Delta GPOL + \Delta GNP \quad (II. 1)$$

Keterangan Tiga konsep awal merujuk pada standar energi mekanika molekuler, yaitu interaksi ikatan elektrostatik dan van der Waals. Di sisi lain, Gpol dan Gnp mencakup kontribusi polar dan nonpolar terhadap energi bebas solvasi. Gpol umumnya dihitung menggunakan persamaan *Poisson Boltzmann* (PB) atau model *Generalized Born* (GB), sementara istilah nonpolar diperkirakan berdasarkan korelasi linear dengan luas permukaan pelarut. Komponen terakhir melibatkan suhu absolut (T) yang dikalikan dengan entropi (S) (Alamhari, 2020).

Nilai konstanta inhibisi (K_i) merupakan konstanta penghambatan dari suatu enzim terhadap substrat. Nilai K_i sering digunakan sebagai parameter untuk menentukan penambatan antara substrat dan enzim. Saat nilai K_i semakin kecil maka akan semakin baik suatu substrat dalam menghambat suatu enzim (Furi dkk., 2022). Persamaan nilai K_i sebagai berikut:

$$K_i = e^{-\Delta G / RT}$$

(II. 2)

ΔG adalah energi yang terlibat dalam pengikatan molekul, dengan R sebagai konstanta gas, dan T sebagai suhu (Alamhari, 2020). Konstanta inhibisi (K_i) mengacu pada kemampuan penghambatan aktivitas protein oleh ligan tertentu. Nilai K_i mencerminkan stabilitas kompleks yang terbentuk antara ligan dan enzim. Semakin rendah nilai K_i , semakin tinggi afinitas ligan terhadap situs aktif protein, yang mengindikasikan aktivitas senyawa yang lebih baik (Furi dkk., 2022).

Interaksi ikatan dalam fungsi penilaian berbasis medan gaya klasik dinilai berdasarkan energi ikatan yang dihasilkan dari interaksi elektrostatis dan van der Waals yang tidak terikat. Dalam fungsi penilaian empiris, energi ikatan dianalisis menjadi beberapa komponen, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik (Mushizar, 2021).

a. Ikatan Hidrogen

terjadi antara atom hidrogen dengan atom Oksigen (O), Nitrogen (N), atau Fluorin (F). Biasanya, atom hidrogen membentuk ikatan kovalen dengan atom lainnya, namun atom hidrogen yang terikat kovalen tersebut juga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan atom penerima (akseptor) seperti O, N, atau F (Rusianti & Fatah, 2019).

b. Ikatan hidrofobik

Ikatan hidrofobik adalah gaya yang menyebabkan molekul-molekul hidrofobik cenderung mengelompok di bagian molekul yang nonpolar dan cenderung tidak larut dalam air (Alamhari, 2020).

c. Ikatan van der Waals

Ikatan van der Waals terjadi antara dua atom atau molekul yang saling mendekat. Interaksi ini terjadi melalui gaya tarik-menarik lemah dan nonspesifik antara elektron di satu molekul dengan inti atom atau molekul lainnya (Sunanti dkk., 1996).

II.10 Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul adalah metode analisis kestabilan interaksi antara ligan dengan protein dalam jangka waktu tertentu. *Simulasi dinamika molekul* (MD) merupakan suatu metode dalam kimia komputasional yang digunakan untuk memodelkan gerakan dan interaksi atom dan molekul selama periode waktu tertentu dengan menggunakan prinsip-prinsip mekanika molekular dan hukum fisika (Cahyono dkk., 2022). Dinamika molekul disimulasikan secara virtual yaitu dapat melihat interaksi antar molekul secara fleksibel. Tujuan dari *simulasi dinamika molekul* untuk mengamati kestabilan interaksi antara ligan senyawa uji dengan enzim target (Muttaqin, 2019a).

II.10.1 Parameter Simulasi Dinamika Molekul

1. Selama simulasi berlangsung, terjadi penurunan energi potensial yang menunjukkan bahwa sistem kompleks ligan dan enzim mengalami relaksasi. Semakin lama periode ekuilibrasi, semakin rendah nilai energi potensial yang tercatat pada kompleks tersebut.
2. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah metrik umum dalam geometri 3D molekul yang digunakan untuk membandingkan pergerakan atau perubahan struktur molekul dari waktu ke waktu. RMSD berguna untuk menganalisis pergerakan dan memastikan stabilitas struktural pada titik-titik waktu tertentu. Grafik evolusi RMSD digunakan untuk memvisualisasikan perubahan ini sepanjang simulasi.
3. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) adalah ukuran deviasi posisi partikel dari referensi tertentu dalam beberapa rentang waktu. RMSF menggambarkan pergeseran tiap residu asam amino, mencerminkan fleksibilitas protein. Perhitungan RMSF biasanya dilakukan pada periode di mana fluktuasi energi potensial minimal, seperti dari 1 ns hingga akhir simulasi. Analisis RMSF membantu memahami fluktuasi di setiap residu dan mengevaluasi fleksibilitas struktur protein.
4. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MMGBSA) adalah metode untuk memproyeksikan energi bebas dengan mempertimbangkan aksesibilitas pelarut dan informasi struktural. MMGBSA menggunakan

parameter untuk memperkirakan energi bebas sebagai hasil dari komponen energi individu. Dalam simulasi dinamika molekul, MMGBSA digunakan untuk memproyeksikan energi bebas ikatan dan kontribusi dari konstanta inhibisi.

II.11 Autodock

Autodock merupakan program yang digunakan untuk penambatan molekul yang efektif dan akurat. *Autodock* dapat memprediksi konformasi dan energi ikatan antara ligan dan makromolekul target. Program utama *Autodock* terbagi menjadi 2, yaitu *Autodock* dan *Autodock grid*. Dalam melakukan docking molekuler ligan dan protein target dilakukan pendeskripsian set grid terlebih dahulu yang dibuat dengan Autogrid untuk mengaktifkan pemeriksaan kompatibilitas. *Autodock* membutuhkan ruang pencarian dalam sistem koordinat tempat ligan yang dianggap akan terkait dengan protein target (Morris et al. 2009). Dalam penelitian ini program yang digunakan adalah *Autodock*. *Autodock* dipilih dalam penelitian ini karena merupakan aplikasi open source pada sistem operasi *Windows* dan hasil data yang diperoleh memiliki kecepatan dan akurasi yang tinggi (Putranto, t.t.).

II.12 Avogadro

Avogadro merupakan software editor dan visualisator molekul canggih yang dirancang untuk penggunaan lintas platform dalam kimia komputasi, pemodelan molekul, bioinformatika, ilmu material dan bidang terkait. *Software Avogadro* sering digunakan dalam pemodelan struktur molekul. *Avogadro* dapat meningkatkan aksesibilitas tipe dari data kimia dengan *framework paradigma model, view dan controller* (López, 2014). Pemodelan struktur dengan *avogadro* terdiri dari molekul, atom dan ikatan. *Avogadro* dirancang untuk penggunaan dalam lintas platform dalam kimia komputasi, pemodelan molekul dan bioinformatika berkualitas tinggi yang lebih fleksibel (López, 2014).

II.13 Discovery Studio Visualizer

Discovery Studio Visualizer merupakan aplikasi yang digunakan untuk membuka, mengedit dan menganalisis suatu data yang dihasilkan melalui perangkat lunak yang lain. Aplikasi ini dirancang untuk melihat dan mengedit suatu struktur molekul melihat urutan, data refleksi sinar-X, skrip, serta memberikan efek visual interaktif. Aplikasi ini dapat digunakan pada *Windows* dan *Linux* dan terintegrasi dengan desktop (Fadhli dkk., 2020).

II.14 GROMACS (GRONingen Machine for Chemical Simulations)

GROMACS merupakan sebuah perangkat lunak yang dikembangkan untuk simulasi biomakromolekul seperti protein, asam nukleat, ataupun lipid (Van Der Spoel dkk., 2005). Secara umum, GROMACS membutuhkan dua berkas input utama: berkas koordinat molekul dan berkas topologi. Berkas koordinat molekul berisi informasi tentang atom-atom yang membentuk molekul beserta koordinatnya, sedangkan berkas topologi mengandung parameter medan gaya yang spesifik untuk molekul tersebut. Parameter ini mencakup jenis ikatan, sudut, torsi, dihedral, muatan atom, dan parameter lain yang diperlukan untuk medan gaya yang digunakan dalam simulasi. Proses simulasi dinamika molekul di GROMACS terdiri dari tiga tahap utama: minimisasi energi, ekuilibrasi, dan produksi. Minimisasi energi bertujuan untuk mencari energi potensial terendah dalam sistem. Tahap ini diikuti oleh ekuilibrasi menggunakan ensemble kanonik (NVT) dan ensemble isobarik-isothermal (NPT) untuk mencapai keadaan sistem pada temperatur dan tekanan yang ditentukan. Ekuilibrasi penting karena tahap minimisasi hanya mempertimbangkan energi potensial, sementara ekuilibrasi melibatkan juga energi kinetik sistem. Tahap terakhir adalah simulasi produksi yang berlangsung dalam jangka waktu yang relatif lebih panjang untuk menghasilkan data yang diperlukan untuk analisis lebih lanjut (Van Der Spoel dkk., 2005).