

ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA, FARMAKOKINETIK, DAN TOKSISITAS SENYAWA AKTIF DALAM JAHE MERAH (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*)

Masita Zumna Maulida^{1)*}, Daril Ummahati²⁾, Laili Nailul Muna³⁾

^{1,2,3}Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Ilmu Tarbiyah dan Keguruan, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Jl. Laksda Adi Sucipto, Yogyakarta, Indonesia

Info Artikel

Submitted: 14-11-2023

Revised: 24-11-2023

Accepted: 27-11-2023

*Corresponding author
Masita Zumna Maulida

Email:
masitazm@gmail.com

DOI: 10.33859/jpcs.v4i1.454

ABSTRAK

Latar belakang: Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*) mengandung senyawa metabolit sekunder yang menunjukkan aktivitas farmakologi. Namun, belum banyak yang mengetahui bahwa rimpang jahe merah mengandung suatu senyawa yang berkhasiat sebagai anti inflamasi.

Tujuan: Tujuan penelitian ini untuk menganalisis kandungan senyawa zat aktif yang terdapat dalam jahe merah untuk mengetahui sifat fisiko kimia, farmakokinetik dan toksisitas.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara deskriptif dengan menggunakan software ChemDraw kemudian dianalisis sifat fisikokimia senyawa tersebut. Selanjutnya, server predictor yaitu Lipinski dan PreADMET untuk melihat karakteristik farmakokinetika. Sedangkan untuk menganalisis toksisitasnya menggunakan software Toxtree.

Hasil: Hasil menunjukkan analisis sifat fisikokimia senyawa terbaik yaitu zingerone (titik didih, titik lebur, titik kritis temperatur, dan titik kritis tekanan) dan zingiberene (Log P dan energi gibs). Hasil analisis lipinski menunjukkan senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol memenuhi kriteria lipinski. Selain itu, data farmakokinetika menunjukkan keempat senyawa tersebut memiliki kelarutan dalam air yang tinggi. Nilai intestinal absorption senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol semuanya dalam kategori sangat baik. Senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol semuanya mempunyai permeabilitas terhadap sawar darah ke otak bagus namun dari keempat senyawa yang permeabilitasnya paling bagus adalah senyawa zingiberene.

Kesimpulan: Senyawa yang permeabilitasnya paling bagus adalah senyawa zingiberene. Semua senyawa menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah untuk penggunaan kulit dan tidak toksik bagi hati.

Kata Kunci: fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas, *Zingiber officinale var rubrum rhizoma*.

ABSTRACT

Background: Red ginger (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*) contains secondary metabolites that show pharmacological activity. However, not many know that Red ginger rhizome includes a compound produced as an anti-inflammatory.

Objective: This research aims to provide an initial screening by looking at the potential of the compounds produced by red ginger rhizomes

Method: This research was carried out descriptively using ChemDraw software and then analyzed the physicochemical properties of the compounds. Next, the predictor servers, namely Lipinski and PreADMET, are used to see the

pharmacokinetic characteristics. Meanwhile, to analyze the toxicity using Toxtree software.

Result: Based on the analysis, distinct physicochemical compounds are best: zingerone (period boil, period melted, a period critical temperature, and point necessary pressure) and zingiberene (Log P and gibs energy). Analysis results in Lipinski show geraniol, zingiberene, zingerone, and 1.8 cineol compounds criteria Lipinski. Besides That, pharmacokinetic data show the fourth compound has its solubility in high water. The intestinal absorption values of geraniol, zingiberene, zingerone, and 1.8 cineol are excellent. The compounds geraniol, zingiberene, zingerone, and 1.8 cineol all have good permeability to the blood-brain barrier, but of the four compounds, the compound with the best permeability is zingiberene.

Conclusion: All compounds show a level of low toxicity for using skin and no toxicity for the heart.

Keywords : physicochemical, pharmacokinetics, toxicity, *Zingiber officinale var rubrum rhizoma*.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang beragam (Sutoyo, 2015). Hal ini dibuktikan bahwa di Indonesia terdapat lebih kurang 30.000 jenis tanaman yang tersebar di seluruh tanah air, sekitar 9.600 spesies berkhasiat sebagai obat dan kurang lebih 300 spesies digunakan sebagai bahan pengobatan tradisional oleh industri obat tradisional. Menurut Menteri Kesehatan Republik Indonesia keanekaragaman hayati yang ada adalah aset dan sumberdaya yang harus dipelihara dan dikelola bermanfaat bagi masyarakat untuk pemeliharaan kesehatan. Salah satu tanaman yang sering digunakan masyarakat adalah jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*) (Hidayat et al., 1967).

Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*) adalah salah satu jenis tanaman obat termasuk famili *zingiberaceae* dan memiliki banyak manfaat. Salah satunya digunakan sebagai bahan mentah dalam pembuatan obat modern maupun obat tradisional (Parwata, 2016). Jahe merah merupakan tanaman obat dan rempah berupa rumpun berbatang semu dan membentuk rimpang yang bernilai tinggi baik secara ekonomi maupun khasiatnya. Jahe berperan penting dalam berbagai aspek berupa kegunaan, perdagangan, kehidupan, adat kebiasaan, kepercayaan dalam masyarakat bangsa Indonesia yang sifatnya majemuk dan terpecah-pecah. Jahe juga termasuk komoditas yang sudah ribuan tahun digunakan sebagai bagian dari ramuan rempah - rempah yang diperdagangkan secara luas di dunia.

Manfaat jahe yang sudah dipercaya secara turun temurun oleh masyarakat baik di Indonesia maupun di negara - negara lain adalah sebagai obat gosok untuk penyakit encok, obat sakit kepala, bahan obat, bumbu masak, penyedap, minuman penyegar, manisan, penghangat badan, menghilangkan flu, masuk angin, mengatasi keracunan, mengatasi lemah syahwat, antioksidan, antimikroba, dan antitusif (Aryanta, 2019). Sebagian besar kepercayaan masyarakat terhadap khasiat jahe ini sudah dapat dibuktikan secara ilmiah (Muafiah, 2019).

Penggunaan berbagai tumbuhan serta bahan alam lainnya sebagai alternatif obat terus berkembang semakin besar di masyarakat, baik untuk pengobatan suatu penyakit maupun pemeliharaan kesehatan (Damanti, 2021). Keadaan ini tentunya didukung dengan

adanya keanekaragaman hayati yang tersebar luas di wilayah Indonesia yang pemanfaatannya mengalami sejarah panjang sebagai bagian dari kebudayaan Indonesia.

Pengembangan produk dari senyawa bahan alam untuk dijadikan calon kandidat obat baru membutuhkan biaya yang cukup tinggi, sehingga perlu dilakukan analisis secara *in silico* (Nasjum, 2020). Tujuan pada penelitian ini yakni menganalisis kandungan senyawa zat aktif yang terdapat dalam jahe merah untuk mengetahui sifat fisiko kimia, farmakokinetik dan toksisitas.

METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah struktur molekul isolat murni yang diperoleh dari senyawa aktif dari *Zingiber officinale var rubrum rhizoma* selanjutnya digambar di software ChemDraw.

Perangkat keras dan lunak

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Laptop dan Windows 10 64-Bit Operating System. Perangkat lunak yang digunakan adalah ChemDraw Professional versi 16.0, Toxtree versi v3.1.0.1851 website Lipinski, dan website Pubchem.

Prosedur Kerja

Struktur kimia senyawa uji di gambar menggunakan software ChemDraw Professional, selanjutnya senyawa tersebut dianalisis kecocokan dan kesesuaian strukturnya, file senyawa tersebut disimpan dalam bentuk format. Sdf. Nama senyawa selanjutnya di input dalam pubchem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> diperiksa kembali nama *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*. Format penyimpanannya yaitu data (.sdf) yang disimpan tersebut selanjutnya dianalisis menggunakan ChemDraw. Dipilih bagian *analysis for chemical properties* untuk diperoleh hasil prediksi sifat kimia fisika dari masing-masing senyawa. Hasil Prediksi yang diperoleh menggunakan ChemDraw adalah *Boiling Point (K)*, *Melting Point (K)*, *Critical Temperature (K)*, *Critical Press (Bar)*, *Gibbs Energy (kJ/mol)*, dan *Log P*. Untuk menyelidiki Lipinski rule of five menggunakan predictor swiss ADME dan analisis sifat farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitas suatu senyawa dilakukan menggunakan aplikasi Toxtree.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Tabel 1. Keterangan Senyawa

No	Nama senyawa	Rumus molekul	Bobot molekul	% unsur dalam senyawa
1	Geraniol	C ₁₀ H ₁₈ O	154,14	C=77,87%; H=11,76%; O=10,37%
2	Zingiberene	C ₁₅ H ₂₄	204,19	C,88.16; H, 11,84
3	Zingerone	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	194,09	C,68.00; H. 7,27; O. 24.71
4	1, 8 Cineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154,25	C=77,87; H=11,76; O=10,37

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang terdapat dalam rimpang jahe merah ini mempunyai karakteristik yang berbeda-beda. Hal ini dikarenakan perbedaan struktur dalam suatu senyawa.

Tabel 2. Sifat Fisikokimia Senyawa

No	Nama senyawa	Titik didih	Titik lebur	Temperatur kritis	Tekanan kritis	Energi gibs	Log P
1	Geraniol	528,66 K	224,7 K	684,9 K	25,71 Bar	39,84 kJ/mol	2,49
2	Zingiberene	569,25 K	245,69 K	727,56 K	18,4 Bar	219,39 kJ/mol	4,64
3	Zingerone	639,85 K	436,05 K	785,14 K	32,17 Bar	-224,02 kJ/mol	1.18
4	1,8 Cineol	473,18 K	300,93 K	657,75 K	30,19 Bar	25,81 kJ/mol	1,86

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan hasil analisis sifat fisikokimia senyawa menggunakan aplikasi ChemDraw. Titik didih dan titik lebur tertinggi pada senyawa *zingerone* yaitu 639,85 K dan 436,05 K. Hal ini dikarenakan *zingerone* merupakan padatan kristal yang sedikit larut dalam air dan larut dalam eter dan *zingerone* mempunyai rumus struktur kimia yang mirip dengan bahan kimia lain seperti vanillin dan eugenol. Temperatur kritis terendah adalah senyawa 1,8 cineol sebesar 657,75 K dan tertinggi adalah senyawa zingerone sebesar 785,14 K. Titik kritis tekanan (*Critical Press*) adalah tekanan minimum yang harus diterapkan untuk membawa pencairan pada suhu kritis. Senyawa titik kritis tekanan terendah adalah zingiberene sebesar 18,4 Bar dan tertinggi adalah senyawa zingerone sebesar 32,17 Bar. Log P tertinggi adalah senyawa zingiberene dan terendah adalah senyawa zingerone.

Energi bebas Gibbs dilambangkan dengan ΔG digunakan untuk memprediksi apakah suatu reaksi dapat berjalan secara spontan atau tidak. Nilai $\Delta G < 0$ berarti reaksi dapat berlangsung dengan spontan, $\Delta G = 0$ reaksi berlangsung dalam kesetimbangan, $\Delta G > 0$ reaksi berjalan tidak spontan. Senyawa geraniol, zingiberene, dan 1,8 cineol memiliki $\Delta G > 0$ sehingga reaksi berjalan tidak spontan. Sedangkan senyawa zingerone memiliki Nilai $\Delta G < 0$ sehingga reaksi dapat berlangsung dengan spontan.

Tabel 3. Hasil Analisis Farmakokinetik Senyawa menggunakan *Lipinski rule of five*

No	Nama senyawa	Mass	Hydrogen bond donor	Hydrogen bond acceptors	Log P	Molar refractivity
1	Zingerone	194.000000	1	3	2.032800	52.501793
2	Zingiberene	312.000000	5	6	-0.053101	77.145782
3	Geraniol	154.000000	1	1	2.423110	52.327789
4	1,8 Cineol	154.000000	0	1	2.744100	45.526985

Aturan Lipinski mensyaratkan calon obat yang baik adalah mempunyai donor ikatan hidrogen (jumlah total ikatan nitrogen - hidrogen dan oksigen - hidrogen) tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen (semua atom nitrogen atau oksigen) tidak lebih dari 10, massa molekul kurang dari 500 dalton dan memiliki koefisien partisi oktanol-air (log-P) yang tidak melebihi 5. Berdasarkan tabel 3 menunjukkan keempat senyawa dapat digunakan secara per oral.

Tabel 4. Fase Absorpsi

No	Nama senyawa	Water solubility (log S)	CaCO ₂	HIA	Skin permeability
1	Geraniol	-2.365050	8.75688	100.000000	-1.05921
2	Zingiberene	-4.521850	23.4036	100.000000	-0.602686
3	Zingerone	-1.742430	29.045	94.251826	-1.80601
4	1,8 Cineol	-2.061350	21.895	100.000000	-1.32117

Pada tabel 4 menunjukkan profil Absorpsi diperoleh seperti Water solubility (log S), CaCO₂ permeability, Intestinal absorption, *Human Intestinal Absorption* (HIA), dan Skin permeability. Water Solubility < -6 menunjukkan kelarutan yang rendah. Data menunjukkan bahwa keempat senyawa memiliki kelarutan yang tinggi. CaCO₂ > 0.90, sel Caco-2 merupakan model in vitro untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Data menunjukkan bahwa permeabilitas keempat senyawa untuk dapat melewati epitel testinal sangat baik. HIA (Human intestinal absorption) > 90% (sangat baik), < 30% (kurang baik) HIA merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio eksresi melalui urin, empedu, dan feses. Data menunjukkan bahwa keempat senyawa mempunyai persentase HIA yang berada pada rentang diabsorpsi dengan baik. logKp > -2,5 cm/jam (permeabilitas rendah), Data menunjukkan bahwa permeabilitas keempat senyawa rendah sehingga tidak cocok untuk pemakaian transdermal.

Tabel 5. Fase Distribusi

No	Nama senyawa	VDs	LogBBB	CNS Permeability
1	Geraniol	-	6.7413	-
2	Zingiberene	-	15.1953	-
3	Zingerone	-	0.587171	-
4	1,8 Cineol	-	1.46723	-

Pada uji fase distribusi ini hanya mengetahui nilai LogBBB saja seperti tabel 5. Permeabilitas darah ke otak diukur secara in vivo pada model hewan sebagai logBBB. Jika senyawa memiliki logBB > 0,3 dianggap mudah melintasi sawar darah ke otak sementara molekul dengan logBB < -1 didistribusikan dengan buruk ke otak. Berdasarkan tabel 5 menunjukkan keempat senyawa (geraniol, zingiberene, zingerone, dan 1,8 cineol) mudah melintasi sawar darah ke otak.

Tabel 6. Hasil Uji Toksisitas Senyawa

Uji	Nama senyawa			
	Geraniol	Zingiberene	Zingerone	1, 8 Cineol
Kroes TTC decision tree	-	-	-	-
Carcinogenicity genotox and mutagenicity rulebase by ISS	-	-	-	-
Carcinogenicity nongenotox and mutagenicity rulebase by ISS	-	-	-	-
In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS	-	-	-	-

Berdasarkan tabel 6 menunjukkan hasil uji toksisitas senyawa yang menyatakan bahwa semua senyawa aman digunakan untuk penggunaan kulit, tidak memicu kanker, dan tidak toksik bagi hati.

Pembahasan

Keterangan senyawa yang terdapat dalam rimpang jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*)

Rimpang dari jahe merah (*Zingiber Officinale Var Rubrum*) merupakan salah satu rempah fungsional yang dimanfaatkan untuk obat tradisional dan digunakan dalam berbagai resep masakan sejak zaman dahulu (Verawati et al., 2021). Rimpang jahe merah memiliki sifat khas yang menambah cita rasa pedas dan hangat. Kandungan senyawa yang terdapat pada jahe bermanfaat untuk menambah selera makan, mengatasi influenza, melegakan pernafasan, sebagai karminatif, mengurangi inflamasi, diare, bisa ular dan berbagai penyakit infeksi (Masniah et al., 2021). Rimpang jahe merah mengandung beberapa senyawa diantaranya yaitu geraniol, zingiberene, zingerone, dan 1,8 cineol. Tabel 1 merupakan beberapa senyawa beserta keterangan senyawa yang terdapat dalam rimpang jahe merah.

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang terdapat dalam rimpang jahe merah ini mempunyai karakteristik yang berbeda-beda. Hal ini dikarenakan perbedaan struktur dalam suatu senyawa.

Karakteristik fisikokimia

Sifat fisika kimia dari senyawa yang diuji dapat dilihat di Tabel 2. Perbedaan sifat fisikokimia mempengaruhi absorpsi, distribusi, efikasi, metabolisme dan ekskresi dari komponen senyawa tersebut dalam tubuh, selain itu perbedaan tersebut juga berkorelasi dengan interaksi antar komponen senyawa tersebut. Hal ini berkaitan dengan senyawa dengan hidrofobisitas tinggi, berat molekul, fleksibilitas struktur (jumlah ikatan yang dapat diputar), serta selektivitas target yang rendah. Sebagai tambahan, senyawa yang bermuatan positif dengan keasaman tinggi mengandung beberapa atom nitrogen yang berkorelasi dengan interaksi antar komponen tersebut (Putra et al., 2020).

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan hasil analisis sifat fisikokimia senyawa menggunakan aplikasi ChemDraw. Titik didih suatu senyawa merupakan suhu yang tekanan uap jenuhnya sama dengan tekanan di atas permukaan zat cair (Firmansyah, 2018). Titik didih tertinggi adalah senyawa *zingerone* sebesar 639,85 K dan terendah adalah senyawa 1,8 cineol sebesar 473,18. Hal ini dikarenakan *zingerone* merupakan padatan kristal yang sedikit larut dalam air dan larut dalam eter dan *zingerone* mempunyai rumus struktur kimia yang mirip dengan bahan kimia lain seperti vanillin dan eugenol.

Titik leleh atau titik lebur merupakan sifat yang harus dimiliki oleh suatu senyawa karena menunjukkan apakah suatu bahan kimia akan padat atau cair pada suhu tertentu yang akan menentukan cara penanganannya. Selain itu titik lebur digunakan untuk memprediksi kelarutan dalam air. Titik leleh senyawa kristal sebagian besar ditentukan oleh dua faktor yaitu interaksi antarmolekul dan simetri molekul (Abdullah et al., 2021). Data *melting point* digunakan untuk mengkarakterisasi senyawa organik dan mengkonfirmasi kemurniannya, senyawa murni

memiliki titik leleh yang lebih tinggi dibanding senyawa yang belum dimurnikan. Zingerone menunjukkan melting point tertinggi yaitu sebesar 436,05 K. Titik leleh meningkat dengan meningkatnya berat molekul dan kenaikan *boiling point* diikuti dengan meningkatnya ukuran molekul. Pengaruh ikatan hidrogen terhadap titik leleh tidak terlalu besar, karena pada wujud padat jarak antar molekul cukup berdekatan.

Titik kritis (*Critical Temperature*) temperatur adalah suhu suatu senyawa tidak dapat berubah menjadi cair meskipun telah diberikan tekanan. Temperatur kritis terendah adalah senyawa 1,8 cineol sebesar 657,75 K dan tertinggi adalah senyawa zingerone sebesar 785,14 K. Titik kritis tekanan (*Critical Press*) adalah tekanan minimum yang harus diterapkan untuk membawa pencairan pada suhu kritis (Putra et al., 2020). Senyawa titik kritis tekanan terendah adalah zingiberene sebesar 18,4 Bar dan tertinggi adalah senyawa zingerone sebesar 32,17 Bar. Log P tertinggi adalah senyawa zingiberene dan terendah adalah senyawa zingerone.

Energi bebas Gibbs dilambangkan dengan ΔG digunakan untuk memprediksi apakah suatu reaksi dapat berjalan secara spontan atau tidak. Nilai $\Delta G < 0$ berarti reaksi dapat berlangsung dengan spontan, $\Delta G = 0$ reaksi berlangsung dalam kesetimbangan, $\Delta G > 0$ reaksi berjalan tidak spontan. Senyawa geraniol, zingiberene, dan 1,8 cineol memiliki $\Delta G > 0$ sehingga reaksi berjalan tidak spontan. Sedangkan senyawa zingerone memiliki Nilai $\Delta G < 0$ sehingga reaksi dapat berlangsung dengan spontan.

1. Analisis Lipinski rule of five

Menurut aturan 5 Lipinski, dalam pengembangan obat dan penemuan kandidat obat yang penggunaannya secara oral, harus memenuhi lima syarat yang dikenal dengan "*rule of five*" (Thahara et al., 2022). Aturan Lipinski mensyaratkan calon obat yang baik adalah mempunyai donor ikatan hidrogen (jumlah total ikatan nitrogen-hidrogen dan oksigen-hidrogen) tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen (semua atom nitrogen atau oksigen) tidak lebih dari 10, massa molekul kurang dari 500 dalton dan memiliki koefisien partisi oktanol-air ($\log P$) yang tidak melebihi 5 (Brier & lia dwi jayanti, 2020). Berdasarkan tabel 3 menunjukkan keempat senyawa dapat digunakan secara per oral.

2. Profil farmakokinetika

Pada tabel 4 menunjukkan profil absorpsi diperoleh seperti *Water solubility* ($\log S$), *CaCO₂ permeability*, *Intestinal absorption*, *Human Intestinal Absorption* (HIA), dan *Skin permeability*. Kelarutan dalam air ($\log S$) adalah kelarutan molekul dalam air pada suhu 25°C. Obat yang larut dalam lemak kurang baik diabsorpsi dibandingkan obat yang larut dalam air, terutama jika obat tersebut bersifat enteral (Susanti, 2017). *Water Solubility* < -6 menunjukkan kelarutan yang rendah. Data menunjukkan bahwa keempat senyawa memiliki kelarutan yang tinggi.

Sel CaCO_2 digunakan model *in vitro* dari mukosa usus manusia untuk memprediksi penyerapan obat yang diberikan secara oral. Sel ini berdiferensiasi membentuk lapisan monolayer pada sel epitel yang menyediakan barrier fisika dan biokimia untuk lewatnya ion dan molekul kecil. Apabila $\text{CaCO}_2 > 0.90$ maka obat itu baik, sel CaCO_2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Data menunjukkan bahwa permeabilitas keempat senyawa untuk dapat melewati epitel testinal sangat baik.

Human Intestinal Absorption merujuk ke usus untuk penyerapan obat dari larutan yang diberikan secara oral. Apabila persentasi senyawa yang dapat diserap melalui usus manusia dengan HIA < 30% maka dianggap absorpsinya kurang baik. Sedangkan apabila HIA (*Human intestinal absorption*) > 90% maka semua senyawa yang diuji menunjukkan syarat absorpsi yang baik. HIA merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio eksresi melalui urin, empedu, dan feses (Nursamsiar et al., 2016). Data menunjukkan bahwa keempat senyawa mempunyai persentase HIA yang berada pada rentang diabsorpsi dengan baik. Permeabilitas kulit merupakan pertimbangan penting untuk syarat efikasi produk dan menarik untuk pengembangan sistem penghantaran obat rute transdermal. Senyawa dianggap memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah jika memiliki $\log K_p > -2,5$ cm/jam. Data menunjukkan bahwa permeabilitas keempat senyawa rendah sehingga tidak cocok untuk pemakaian transdermal.

Pada uji fase distribusi ini hanya mengetahui nilai $\log BBB$ saja seperti tabel 5. Permeabilitas darah ke otak diukur secara *in vivo* pada model hewan sebagai $\log BBB$. Jika senyawa memiliki $\log BB > 0,3$ dianggap mudah melintasi sawar darah ke otak sementara molekul dengan $\log BB < -1$ didistribusikan dengan buruk ke otak. Berdasarkan tabel 5 menunjukkan keempat senyawa (geraniol, zingiberene, zingerone, dan 1,8 cineol) mudah melintasi sawar darah ke otak.

Otak manusia dilindungi dari senyawa eksogen melalui sawar darah ke otak. Kemampuan obat mencapai otak merupakan parameter penting yang harus diperhatikan untuk mengurangi efek samping dan toksisitas atau meningkatkan efektivitas obat yang memiliki efek farmakologis di otak. Permeabilitas darah-otak diukur *in vivo* pada model hewan sebagai $\log BW$, rasio logaritmik dari konsentrasi obat dalam plasma otak.

3. Toksisitas

Toksisitas obat diartikan sebagai tingkat kerusakan yang dapat disebabkan oleh suatu obat terhadap organisme. Efek toksik suatu obat bergantung pada dosis dan dapat memengaruhi seluruh sistem tubuh. Berdasarkan tabel 6 menunjukkan hasil uji toksisitas senyawa yang menyatakan bahwa semua senyawa aman digunakan untuk penggunaan kulit, tidak memicu kanker, dan tidak toksik bagi hati.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis sifat fisikokimia senyawa terbaik yaitu zingerone (titik didih, titik lebur, titik kritis temperatur, dan titik kritis tekanan) dan zingiberene ($\log P$ dan energi gibs). Hasil analisis lipinski menunjukkan senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol memenuhi kriteria lipinski. Selain itu, data farmakokinetika menunjukkan keempat senyawa tersebut memiliki kelarutan dalam air yang tinggi. Nilai intestinal absorption senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol semuanya dalam kategori sangat baik. Senyawa geraniol, zingiberen, zingerone, dan 1,8 cineol semuanya mempunyai permeabilitas terhadap sawar darah ke otak bagus namun dari keempat senyawa yang permeabilitasnya paling bagus adalah senyawa zingiberene. Semua senyawa menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah untuk penggunaan kulit dan tidak toksik bagi hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Brier, J., & lia dwi jayanti. (2020). *Studi In Vitro Hubungan Logaritma Koefisien Partisi Dengan Ikatan Protein Plasma Dari Antidiabet Turunan Sulfonil Urea Sebagai Bahan Pembelajaran Mata Kuliah Farmasi Fisik*. 21(1), 1–9. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
- Damanti, E. N. (2021). Kepercayaan Masyarakat Memilih Obat Herbal Sebagai Alternatif Dalam Pengobatan. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1(1), 1–7.
- Firmansyah, J. (2018). Eksplanasi Ilmiah Air Mendidih Dalam Suhu Ruang. *Jurnal Filsafat Indonesia*, 1(2), 75. <https://doi.org/10.23887/jfi.v1i2.13993>
- Masniah, Rezi, J., & Faisal, A. P. (2021). Isolasi Senyawa Aktif Dan Uji Aktivitas Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale*) Sebagai Isolation of Active Compounds and Activity Test of Red Ginger Extract (*Zingiber Officinale*) As. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 77–91.
- Miftahul Reski Putra Nasjum. (2020). Studi In Silico Senyawa Dalam Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (5W9C). *Kaos GL Dergisi*, 8(75), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jnc.2020.125798> <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.02.002> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810049> <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.197505391> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857090409500205>
- Muafiah, A. F. (2019). *Zingiber officinale* Rosc. *Ayan*, 8(5), 55.
- Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon Dan Pirmidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100.
- Parwata, I. M. O. A. (2016). Obat Tradisional. *Jurnal Keperawatan Universitas Jambi*, 218799. https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/a6a48203e23370286113d07440fa07ef.pdf
- Putra, P. P., Fauzana, A., & Lucida, H. (2020). Analisis Sifat Fisika-Kimia, Potensi Target dan Toksikologi Senyawa Isolat Murni dari Bahan Alam dengan Metode In Silico. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 7(3), 107–117. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD>
- Redi Aryanta, I. W. (2019). Manfaat Jahe Untuk Kesehatan. *Widya Kesehatan*, 1(2), 39–43. <https://doi.org/10.32795/widyakesehatan.v1i2.463>
- Susanti, N. (2017). Bab iv farmakologi umum. *Kementrian Pendidikan Dan Kebudayaan*. <https://sertifikasiguru.uad.ac.id/wp-content/uploads/2016/10/BAB-IV-FARMAKOLOGI-UMUM-1.pdf>
- Sutoyo. (2015). *Keanekaragaman Hayati Indonesia Suatu Tinjauan : Masalah dan Pemecahannya Sutoyo*. 10, 101–106.
- Thahara, C. A., Rizarullah*, R., Atika, R. A., & Wahab, A. (2022). Potensi Pendekatan in Silico Sebagai Penghambat Aktivitas Protein Protease Utama SARS-CoV-2 dari Tiga Senyawa Tanaman Obat Jahe Merah. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 6(3), 207–218. <https://doi.org/10.24815/jipi.v6i3.24914>
- Verawati, Martinus, B. ., & Ramadhani, R. (2021). Profil Kimia Oleoresin Rimpang Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum*) Kabupaten Dharmasraya Menggunakan GC-MS. *Jurnal Katalisator*, 6(1), 126–135. <http://publikasi.ildikti10.id/index.php/katalisator/article/view/258>
- Yayat Rahmat Hidayat, Perguruan, P., & Tinggi, T. (1967). Jahe Merah. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 4(March), 763–773.