

Studi *In Vitro* dan *In Silico* Efektivitas Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*) dalam Menurunkan Hipertensi

Irianto¹, Andi Alief Utama Armyn², La Ode Abdul Haris Hijriansyah³, Hermilasari³, Hardyanty Subair⁴

¹Staf Pengajar Program Studi S1 Fisioterapi Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin, Makassar-Indonesia

²Staf Pengajar Program Studi S1 Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar – Indonesia

³Program Studi S1 Fisioterapi Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin, Makassar –Indonesia

⁴Program Studi S1 Ilmu Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin, Makassar-Indonesia

Corresponding Author

Name: Irianto

Email: Iriantokadir91@gmail.com

ARTICLE INFO

Keywords:

Hypertension, cucumber extract, *In Silico*, *In Vitro*

How to cite:

Irianto., Armyn A., Hijriansyah L., Hermilasari., Subair A. Studi *In Vitro* dan *In Silico* Efektivitas Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*) dalam Menurunkan Hipertensi. Nusantara Medical Science Journal. 2020; 5(2): 61-70

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is one of the major causes of stroke. Stroke can be prevented by controlling hypertension. Cucumber proved to have antihypertensive effect. cucumber contains ficetin compounds that play a role in antihypertensives. This study aims to determine the effectiveness of cucumber extract to controlling hypertension. **Methods:** The research method used is pre-test and post-test matched control group. The 6 wistar rats were divided into 3 groups consisting of 1 treatment groups and 2 control groups. Group P1 was induced by using ketamine 0.05 ml + epinephrine 0.2 ml + 6 ml cucumber extract, group K (-) induced by ketamine 0.05 ml + epinephrine 0.2 ml without extract, and group K (+) induced by using ketamine 0.05 ml + epinephrine 0.2 ml + captopril 2.5 mg. **Results:** The results showed that epinephrine can be used as a hypertensive inducer. cucumber extract as much as 6ml can provide antihypertensive effects. *In Vitro* test result showed that cucumber extract can reduce blood pressure by an

DOI:nmsj.v5i2.8181

*average decrease in blood pressure of 102 mmHg While captopril 25,5 mmHg. **Conclusions:** in addition to the in vitro test, the results of the in silico test showed that the cucumber extract can significantly reduce blood pressure compared to anti-hypertensive drugs (captopril). the value of ficetin in cucumber is -9.3. and captopril only -5.7.*

Copyright © 2020 NMSJ. All rights reserved.

1. PENDAHULUAN

WHO (*World Health Organization*) mengemukakan bahwa hipertensi terjadi apabila keadaan seseorang mempunyai tekanan sistolik sama dengan atau lebih tinggi dari 160 mmHg dan tekanan diastolic sama dengan atau lebih tinggi dari 90 mmHg secara konsisten dalam beberapa waktu. Data WHO tahun 2011 menunjukkan, di seluruh dunia sekitar 972 juta orang atau 26,4 % penghuni bumi mengidap hipertensi dan kemungkinan akan meningkat menjadi 29,2 % di tahun 2025. Di Indonesia berdasarkan hasil pemeriksaan Riskesdas tahun 2013 prevalensi hipertensi pada penduduk umur 18 tahun ke atas adalah sebesar 25,8%. Berdasarkan data Riskesdas 2013, presentasi prevalensi hipertensi di Sulawesi Selatan sebesar 28,1%. Hasil riskesdas prevalensi stroke di Indonesia dari tahun 2007 sampai 2013 mengalami peningkatan yakni 8,3% pada tahun 2007 dan 12,1% pada tahun 2013. Sedangkan prevalensi stroke tertinggi di Indonesia berada di Sulawesi selatan yakni 17,9% pada tahun 2013.

Berdasarkan data yang berhasil dikumpulkan oleh Yayasan Stroke Indonesia (Yastroki), masalah stroke semakin penting dan mendesak karena kini jumlah penderita stroke di Indonesia terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia. Jumlah yang disebabkan oleh stroke menduduki urutan kedua pada usia diatas 60 tahun dan urutan kelima pada usia 15-59 tahun (Yastroki, 2012). Hipertensi merupakan penyebab utama terjadinya stroke (Anies, 2006). Berdasarkan hasil penelitian seseorang yang mempunyai riwayat hipertensi 2 kali lebih berisiko terkena stroke (Juan dkk,2010). Berdasarkan hasil penelitian, hipertensi meningkatkan risiko 3,8 kali terkena stroke (Sorganvi dkk,2014).

Dari uraian di atas, hipertensi membutuhkan perhatian yang cukup besar dalam penanganannya karena merupakan salah satu faktor yang paling utama dalam kasus terjadinya stroke. Sehingga untuk meminimalkan prevalensi peningkatan terjadinya stroke dapat dilakukan dengan mengendalikan hipertensi. Pada umumnya, masyarakat menggunakan obat-obatan kimia dalam menurunkan hipertensi.

Akan tetapi, obat kimia tersebut memiliki beberapa kelemahan diantaranya menimbulkan efek samping negatif bagi tubuh. Hal ini menyebabkan banyak penelitian yang dilakukan untuk menemukan obat dengan efektifitas yang lebih baik dengan efek samping minimal melalui pengobatan tradisional. Diantaranya adalah dengan memanfaatkan buah mengkudu dan mentimun. Banyak penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan jus mengkudu untuk menurunkan hipertensi. Hasil penelitian mendapatkan adanya hasil yang signifikan antara jus mengkudu dan penurunan tekanan darah. Namun, kelemahan dari penelitian ini adalah dapat memicu respon muntah dari responden dikarenakan adanya reaksi sistem pencernaan terhadap rasa dan bau dari buah mengkudu yang menyengat. Selain itu juga, belum diketahui dengan

pasti dosis yang sesuai dari buah mengkudu yang dapat menurunkan tekanan darah. Selain mengkudu, mentimun juga sering digunakan untuk menurunkan hipertensi. Hal ini karena mentimun kaya akan potasium, fosfor, kalium, kalsium dan magnesium yang bersifat diuretik dan memiliki kandungan air yang tinggi sehingga membantu menurunkan tekanan darah dan berperan penting dalam pompa natrium-kalium. Buah ini dapat dijadikan solusi alternatif karena mudah didapatkan dan harganya terjangkau.

Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan tingkat efektifitas pemberian ekstrak mentimun dalam menurunkan hipertensi melalui studi secara *In Vitro* dan *In Silico*.

2. METODE

Lokasi, Jenis Penelitian dan Variabel Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia Universitas Hasanuddin, Laboratorium Fitokimia dan Farmakologi Universitas Muslim Indonesia. Penelitian ini merupakan jenis penelitian Eksperimental dengan metode *pre-test and post-test matched control group*. Variabel independen pada penelitian ini adalah ekstrak mentimun, Sedangkan variabel dependen pada penelitian ini adalah hipertensi.

Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan timbangan, spoit 1 ml, *blood preassure analyzer* (alat pengukur tekanan darah), gelas kimia, kandang hewan uji, timbangan hewan, batang pengaduk, aluminium foil, kertas penyaring, rotary evaporator, spatula lab, oven simplisia, cawan porselen, corong gelas, toples simplisia, buah mentimun, obat *epinephrine*, *Air pro* injeksi, *captopril*, *aquades*, dan *ketamin*.

Cara Kerja

Pembuatan Ekstrak

Buah mentimun dikeringkan dengan menggunakan oven simplisia dengan suhu 55°C. Setelah kering simplisia kemudian dihaluskan. Setelah itu simplisia yang telah halus di maserasi dengan menggunakan etanol 70% sebanyak 1000ml (1 liter) selama 5 hari. Setelah itu, disaring dengan menggunakan kertas saring sebanyak 2 kali. Kemudian pelarut yang mengandung zat aktif di uapkan dengan menggunakan rotary evaporator sehingga dihasilkan ekstrak kental. Kemudian ekstrak kental dilarutkan dengan menggunakan *aquades*.

Pemilihan Dan Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan bobot badan >150 gram. Tikus yang digunakan sebanyak 6 ekor dan dibagi kedalam 3 kelompok perlakuan. Satu kelompok kontrol (-) maupun (+) masing-masing sebanyak 2 ekor, dan satu kelompok perlakuan ekstrak yang terdiri dari 2 ekor tikus.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Sebelum diberikan perlakuan, hewan uji tersebut diberikan konsumsi makanan standar dan air minum selama 4 minggu untuk memaksimalkan bobot badannya >150

gram. Setelah itu semua hewan dikelompokkan dan diinduksikan ketamin sebanyak 0,05 ml dan *epinephrine* sebanyak 0,2 ml selama 1 hari.

Adapun perlakuan yang dilakukan terhadap hewan uji yang telah dibagi menjadi 3 kelompok adalah sebagai berikut;

P1: diinduksi dengan menggunakan ketamin 0,05 ml + *epinephrine* 0,2 ml + ekstrak mentimun 6 ml.

K(-): diinduksi dengan menggunakan ketamin 0,05 ml + *epinephrine* 0,2 ml tanpa diberikan ekstrak.

K(+): diinduksi dengan menggunakan ketamin 0,05 ml + *epinephrine* 0,2 ml + captopril 2,5 mg.

Pemberian Ketamin dan *epinephrine* bertujuan untuk membuat tikus wistar hipertensi dalam keadaan teranestesi sehingga akan memudahkan pengukuran tekanan darahnya. Setelah diinduksi ketamin dan *epinephrine* tekanan darah diukur dengan menggunakan *blood pressure analyzer*. Setelah itu diinduksi dengan ekstrak 30 menit kemudian dan diukur kembali tekanan darahnya.

Pemeriksaan Tekanan Darah Tikus

Pengukuran tekanan darah tikus dengan menggunakan alat *blood pressure analyzer* dengan *tail cuff method*. Alat ini dapat memperlihatkan hasil pengukuran tekanan darah melalui monitor alat.

Uji In Silico Senyawa Aktif

Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan protein sel target yang menjadi reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dapat digunakan untuk mengetahui *pharmacophore* dari suatu senyawa (Ekin, S., 2007). Proses penapisan secara virtual digunakan untuk membantu menemukan senyawa yang paling berpotensi untuk menjadi obat dalam hal ini senyawa yang terkandung dalam ekstrak mentimun.

3. HASIL

Kelompok K- (Tidak Diberikan Ekstrak).

Kelompok tikus kontrol negatif (K), hanya dibuat hipertensi saja tanpa diberikan ekstrak. Tekanan darah awal pada kelompok K- yaitu 101/71 mmHg dan 115/100 mmHg. Setelah diinduksi dengan *epinephrine* 0,2ml tekanan darahnya menjadi 78/121 mmHg dan 193/140 mmHg. Setelah 40 menit dilakukan pengukuran tekanan darah akhir, Hasil membuktikan bahwa tikus pada kelompok K- (Tidak diberikan ekstrak), tetap menunjukkan tekanan darah tinggi (Hipertensi) pada pengukuran tekanan darah akhirnya yakni 179/119 mmHg dan 192/138 mmHg.

Kelompok K+ (Pemberian Captopril 2,5mg)

Sebelum kelompok kontrol positif (K+) dibuat hipertensi, tekanan darah awal tikus yakni 124/78 mmHg dan 130/85 mmHg. Setelah diinduksi dengan *epinephrine* 0,2 ml tekanan darah tikus naik menjadi 195/118 mmHg dan 188/120 mmHg. Setelah diinduksi dengan *epinephrine*, 20 menit kemudian tikus yang mengalami hipertensi diberikan captopril dan 20 menit kemudian dilakukan pengukuran. Hasil menunjukkan, tekanan darah tikus turun menjadi 171/102 mmHg dan 161/100 mmHg. Walaupun tekanan darah

akhir tikus tetap menunjukkan hipertensi, Captopril tetap dapat menurunkan tekanan darah. Hal tersebut dapat dilihat pada penurunan yang cukup signifikan antara tekanan darah saat diinduksi *epinephrine* dan setelah pemberian captopril. Rata-rata penurunan tekanan darah sistol setelah diberi captopril yakni 25,5 mmHg.

Kelompok P1 (Pemberian Ekstrak Mentimun).

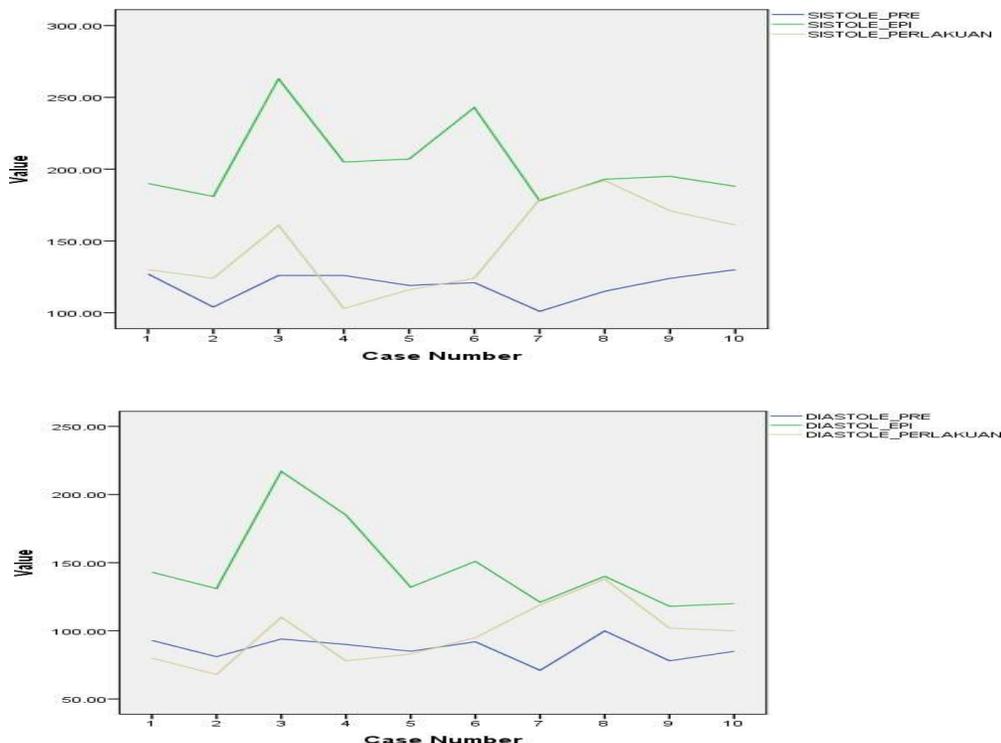
Sebelum kelompok P2 dibuat hipertensi, tekanan darah awal tikus yakni 126/94 mmHg dan 126/90 mmHg. Setelah diinduksi dengan *epinephrine* 0,2ml tekanan darah tikus naik menjadi 263/217 mmHg dan 205/185 mmHg. Setelah diinduksi dengan *epinephrine*, 20 menit kemudian tikus yang mengalami hipertensi diberikan ekstrak mentimun. 20 menit kemudian dilakukan pengukuran. Hasil menunjukkan bahwa tekanan darah tikus menjadi 161/110 mmHg dan 103/78 mmHg. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak mentimun dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan, sehingga dapat digunakan untuk menurunkan hipertensi. Rata-rata penurunan tekanan darah sistol setelah diberi ekstrak mentimun yakni 102 mmHg.

4. PEMBAHASAN

Mentimun (*Cucumis sativus* L.) salah satu tanaman yang termasuk dalam famili Cucurbitaceae (tanaman labu- labuan) dan merupakan tanaman semusim yang bersifat menjalar atau merambat dengan perantaraan alat pemegang yang berbentuk spiral.

Buah mentimun sangat baik dikonsumsi untuk pembuluh darah dan jantung, dimana kandungan pada mentimun yang mampu membantu menurunkan tekanan darah, kandungan pada mentimun diantaranya kalium (potassium), magnesium, dan fosfor efektif mengobati hipertensi (Khusnul & Munir: 2013). Buah mentimun mempunyai sifat hipotensif (menurunkan tekanan darah). Kandungan mentimun yang berperan dalam meregulasi tekanan darah adalah potasium/kalium yang tinggi akan meningkatkan konsentrasi didalam cairan intraseluler, sehingga cenderung menarik cairan dari bagian ekstraseluler dan menurunkan tekanan darah karena efek vasodilatasi pembuluh darah.

Berdasarkan penelitian, dalam 100g Mentimun terdapat 147mg kalium dan hanya 2mg natrium. Kalium sangat berperan penting dalam mengatur kadar elektrolit tubuh. Karena kadar kalium dalam mentimun sangat tinggi dibandingkan natrium, maka buah ini sangat berpotensi untuk menurunkan tekanan darah. Selain itu juga mentimun mengandung senyawa aktif yang disebut fisetin yang berperan dalam merelaksasikan otot dinding pembuluh darah. Ekstrak mentimun berdasarkan hasil diatas terbukti dapat menurunkan hipertensi secara signifikan jika dibandingkan dengan captopril. Untuk memperkuat hasil uji in vitro, dilakukan juga uji in silico melalui pemodelan dengan metode komputerasi untuk melihat aktifitas senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak yang telah dibuat.

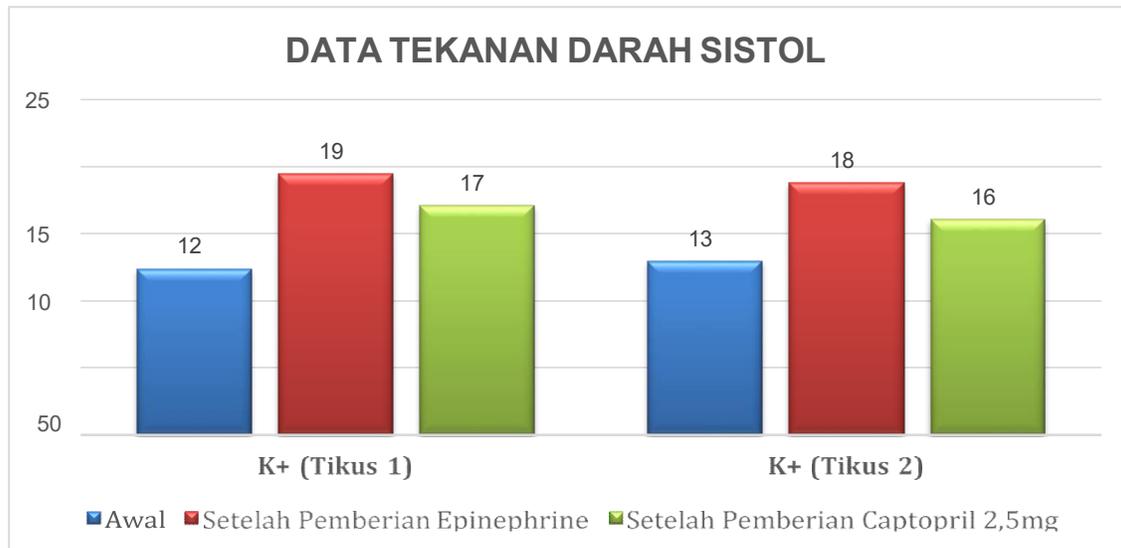


Gambar 1. Gambaran Tekanan Darah Sistol Dan Diastol Tikus Mula-Mula (Garis Biru),Setelah Pemberian Epinefrin (Garis Hijau), Dan Setelah Perlakuan (Garis Abu-Abu)

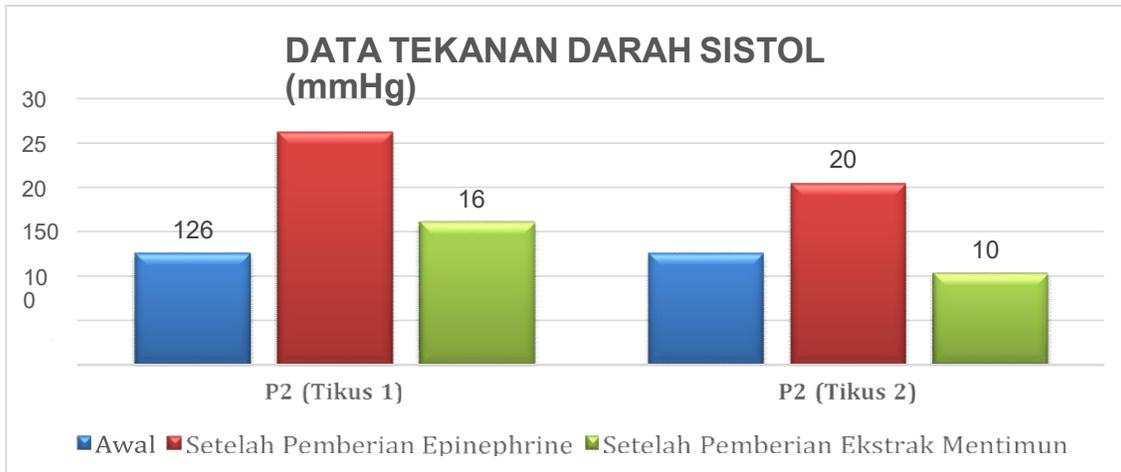
Saat ini kajian biologi molekuler telah bergeser yang awalnya tekanan darah dipengaruhi oleh otak dan ginjal, saat ini dapat juga disebabkan karena permasalahan endotel. Endotel pembuluh darah dapat memproduksi Nitric Oxide (NO) yakni relaxing faktor yang mempunyai karakteristik sebagai gas vasoaktif (Sulastri D,2011). Mekanisme terjadinya hipertensi lainnya adalah dengan peningkatan tahanan perifer yang diakibatkan oleh vasokonstriksi pembuluh darah. Proses vasokonstriksi dan vasodilatasi pembuluh darah dipengaruhi oleh kadar NO yang dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah. Kadar NO dipengaruhi oleh adanya enzim eNOS yang diekspresikan oleh gen NOS3 (Li J, 2011). Oleh karena itu, Protein NOS3 merupakan salah satu protein yang dapat meregulasi tekanan darah. Uji secara in silico dilakukan untuk melihat nilai binding affinity protein sel target (NOS3) terhadap senyawa yang terkandung dalam mentimun sebagai ligand-nya. Hasil uji in silico menunjukkan bahwa ekstrak mentimun dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan dibandingkan dengan obat antihipertensi Captopril. Senyawa aktif yang terkandung dalam mentimun yakni fisetin memiliki nilai binding affinity sebesar -9,3. Sedangkan obat anti-hipertensi yakni captopril hanya memiliki nilai binding affinity sebesar -5,7. Semakin rendah nilai binding affinity maka semakin kuat pula pengikatan antara senyawa aktif dan protein sel target dalam hal ini adalah protein NOS3.



Gambar 2. Data Perbandingan Tekanan Darah Sistol Tikus Kelompok K-



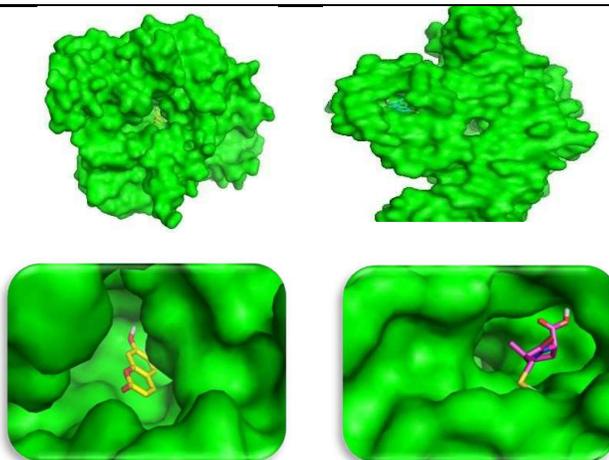
Gambar 3. Data Perbandingan Tekanan Darah Sistol Tikus Kelompok K+



Gambar 4. Data Perbandingan Tekanan Darah Sistol Tikus Kelompok P1

Tabel 1. Nilai *Binding Affinity* Senyawa Aktif

Ligand	Binding Affinity
Captopril_NOS3	-5,7
Fisetin_NOS3	-9,3



Gambar 5. Visualisasi Senyawa Aktif Fisetin Pada Mentimun Dan Obat Anti-Hipertensi (Captopril) dengan Reseptor Sel Target Yaitu NOS3 (*Nitric Oxide Synthase*)

Hal ini membuktikan bahwa ekstrak mentimun dapat menurunkan tekanan darah. Senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak mentimun (fisetin) berikatan dengan protein reseptor sel target yakni NOS3 yang terdapat pada pembuluh darah.

5. KESIMPULAN

Ekstrak mentimun dengan volume pemberian 6ml terbukti dapat menurunkan tekanan darah tinggi. Ekstrak mentimun dapat menurunkan tekanan darah sistolik dengan rata-rata penurunan tekanan darah sebesar 102 mmHg. Sedangkan captopril sebagai kontrol positif berada pada posisi terakhir dengan rata-rata penurunan tekanan darah sebesar 25,5 mmHg. Selain uji in vitro, hasil uji in silico membuktikan bahwa ekstrak mentimun juga dapat menurunkan hipertensi secara signifikan dibandingkan dengan obat anti- hipertensi (captopril) karena mengandung senyawa aktif yaitu fisetin pada mentimun. Nilai *binding affinity* fisetin sebesar -9,3. Sedangkan obat anti hipertensi (captopril) hanya memiliki nilai *binding affinity* sebesar -5,7. Semakin rendah nilai *binding affinity*, maka semakin kuat pengikatan antara senyawa aktif dengan sel target. Sehingga fisetin yang terkandung pada buah mentimun memiliki kemampuan yang lebih besar (signifikan) dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan obat anti-hipertensi (captopril).

DAFTAR PUSTAKA

- Ekin, S., Mestres, J., Testa, B., 2007. In Silico Pharmacology For Drug Discovery: Methods For Virtual Ligand Screening And Profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152, 9-20
- Lebalado, Lovindy Putri. 2015. *Pengaruh Pemberian Jus Mentimun (Cucumis Sativus L.) Terhadap Tekanan Darah Sistolik Dan Diastolik Pada Penderita Hipertensi*.
- Li J, *et al*, 2012. Association of NOS3 gene polymorphism with essential hypertension in the han population in southwestern china. *Genetic and molecular Research*. 2011;10(3):2202-12
- Medika, M. 2011. Pengaruh Mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap Hipertensi pada Kelompok Usia Lanjut. *Jurnal UMY*. Vol. 11 (3): 167-174
- Maheshwari, Raaz K, dkk. 2014. Invigorating Efficacy of cucumis sativas for health care and radiance. *International Journal Of chemistry and pharmaceutical Science*. Vol. 2(3):737-744
- Syaiful, N. 2012. Efektifitas Jus Mentimun Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tinggi Pada Penderita Hipertensi. *Jurnal Florence*. Vol 5 (2)
- Sulastri D, Liputoni. Konsumsi anti oksidan dan ekspresi gen NOS3 alel - 786T>C pada penderita hipertensi etnik minangkabau. *MBK*, 2011;43(1):1-19
- Syaiful, N. 2012. Efektifitas Jus Mentimun Terhadap Penurunan Tekanan Darah Tinggi Pada Penderita Hipertensi. *Jurnal Florence*. Vol 5 (2)

Winarti,C. 2005. Peluang Pengembangan Minuman Fungsional Dari Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L.). *Jurnal Litbang Pertanian*,. Vol 24(4)

Zackiyah. Dwiyanti.G, Supriyanti, Florentina Maria Titin. 2014. Buah mengkudu (Morinda Citrifolia L) Sebagai Antioksidan Pada Produksi Minuman Fungsional Yoghurt. *UKSW Salatiga*. Vol 5