



Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Paku (*Diplazium Esculentum*) terhadap Gambaran Histopatologik Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Diet Tinggi Lemak

Jeremy Elim Janilauren Pantouw¹, Carla Felly Kairupan^{2*}, Nur Anindhita Kurniawaty Wijaya³

¹⁻³ Universitas Sam Ratulangi, Indonesia

Email: jeremypantouw011@student.unsrat.ac.id

Korespondensi penulis: ckairupan@unsrat.ac.id

Abstract: Atherosclerosis, as the leading cause of cardiovascular disease, can be triggered by a high-fat diet leading to hyperlipidemia. Fern leaves (*Diplazium esculentum*) contain various bioactive compounds (alkaloids, phenols, flavonoids, terpenoids) with potential antioxidant and anti-inflammatory properties, which are suspected to inhibit the formation of atherosclerotic lesions. This study aimed to determine the effect of administering fern leaf extract on the histopathological features of the aorta in Wistar rats induced by a high-fat diet. This laboratory experimental study used 25 male Wistar rats that were divided into five groups: (A) normal control, (B) negative control (high-fat diet), (C) positive control (high-fat diet + simvastatin), (D) treatment I (high-fat diet + fern leaf extract 600 mg/kgBW), and (E) treatment II (high-fat diet + fern leaf extract 1200 mg/kgBW). Treatments were administered for 21 days, and on the 22nd day, the rats were euthanized. Aortic tissue was collected and processed into histopathological preparations with Hematoxylin-Eosin (H&E) staining. Foam cells were counted at 400x magnification. Differences in foam cell count were found among the groups. The mean foam cell count in group B (high-fat diet) was higher than in all other groups. The mean foam cell count in group E was lower than in group D, and approached the mean count in group C. Fern leaf extract (*Diplazium esculentum*) inhibits foam cell formation in the aorta of Wistar rats induced by a high-fat diet; the extract fern leaf at a dose of 1200 mg/kgBW provides a better effect than the dose of 600 mg/kgBW and was almost comparable to simvastatin.

Keywords: Atherosclerosis, Fern Leaf, High-Fat Diet, Foam Cell, Histopathology

Abstrak: Aterosklerosis, sebagai penyebab utama penyakit kardiovaskular, dapat dipicu oleh diet tinggi lemak yang menyebabkan hiperlipidemia. Daun paku (*Diplazium esculentum*) mengandung berbagai senyawa bioaktif (alkaloid, fenol, flavonoid, terpenoid) yang memiliki potensi antioksidan dan antiinflamasi, diduga dapat menghambat pembentukan lesi aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun paku terhadap gambaran histopatologik aorta tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Penelitian eksperimental laboratorium ini menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi lima kelompok: (A) kontrol normal, (B) kontrol negatif (diet tinggi lemak), (C) kontrol positif (diet tinggi lemak + simvastatin), (D) perlakuan I (diet tinggi lemak + ekstrak daun paku 600 mg/kgBB), dan (E) perlakuan II (diet tinggi lemak + ekstrak daun paku 1200 mg/kgBB). Perlakuan diberikan selama 21 hari dan pada hari ke-22 tikus diterminasi. Jaringan aorta diambil dan diproses menjadi preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (H&E). Jumlah sel busa dihitung pada pembesaran 400x. Ditemukan adanya perbedaan jumlah sel busa antar kelompok. Rata-rata jumlah sel busa pada kelompok B (diet tinggi lemak) lebih tinggi dibandingkan dengan semua kelompok lainnya. Rata-rata jumlah sel busa pada kelompok E lebih rendah dibandingkan dengan kelompok D, dan mendekati rata-rata jumlah sel busa pada kelompok C. Ekstrak daun paku (*Diplazium esculentum*) berpengaruh terhadap penghambatan pembentukan sel busa pada aorta tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak; ekstrak daun paku dosis 1200 mg/kgBB memberikan efek lebih baik dibandingkan dengan dosis 600 mg/kgBB dan hampir sebanding dengan simvastatin.

Kata kunci: Aterosklerosis, Daun Paku, Diet Tinggi Lemak, Sel Busa, Histopatologik

1. LATAR BELAKANG

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2023 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular (termasuk penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung rematik dan stroke) merupakan penyakit yang telah merenggut sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahunnya, menjadikan penyakit ini sebagai penyebab kematian utama di dunia.¹ Amerika Serikat telah menyumbang sekitar satu dari lima kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dengan total sekitar 700.000 per tahun dan diikuti oleh jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker.² Data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan prevalensi penyakit jantung berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,85%, sedangkan di Provinsi Sulawesi Utara tercatat sebesar 0,82%.³

Aterosklerosis merupakan vaskulopati yang paling sering menyebabkan penyakit kardiovaskular. Kondisi ini terjadi di lapisan tunika intima dan media dari pembuluh darah arteri. Aorta abdominal merupakan arteri yang sering mengalami aterosklerosis. Ciri khas dari aterosklerosis ialah sel busa (*foam cell*) yang terbentuk dari kolesterol LDL teroksidasi (oxLDL) oleh radikal bebas dan difagosit oleh makrofag, kemudian terjadi perkembangan lesi yang dapat memicu terjadinya fase klinis seperti aneurisma dan ruptur, oklusi akibat trombus, dan stenosis akut, yang mendorong terjadinya penyakit kardiovaskular.²

Penelitian Handayani yang dilakukan pada tahun 2025 menjelaskan tentang pengaruh faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular terhadap aterosklerosis yang merupakan dasar dari proses patologis penyakit kardiovaskular.⁴ Pola makan yang tidak sehat seperti konsumsi makanan tinggi lemak, gula, dan garam, berkontribusi terhadap peningkatan kolesterol LDL, hipertensi, resistensi insulin, dan obesitas. Hal ini dapat mempercepat terbentuknya plak aterosklerotik pada pembuluh darah sehingga meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular.⁴ Prevalensi penyakit ini akan terus ada dan bertambah jika tidak ada kesadaran akan perubahan gaya hidup sehat.⁵

Berbagai macam alternatif pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular telah banyak dilakukan, seperti pengobatan komplementer yang menjadikan tanaman sebagai obat herbal,⁶ salah satunya dengan menggunakan tanaman daun paku (*Diplazium esculentum*). *Diplazium esculentum* merupakan tanaman yang tersebar luas di beberapa wilayah di Indonesia.⁷

Penelitian sebelumnya oleh Agustina *et al* pada tahun 2022 menyatakan bahwa flavonoid yang terkandung dalam tanaman paku memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hidrogennya kepada radikal bebas sehingga berpotensi sebagai antioksidan di mana dapat menghambat peroksidasi lipid dengan menonaktifkan lipoksigenase dan

mengikat radikal bebas.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Urvina *et al* pada tahun 2022 mengatakan bahwa flavonoid juga dipercaya dapat mengurangi pembentukan plak aterosklerotik dengan menghambat peningkatan oxLDL yang mampu mencegah kerusakan endotel dan pembentukan sel busa sehingga mencegah terjadinya plak aterosklerotik.⁷

Penelitian yang telah dilakukan Urvina *et al* mengenai efek anti-aterogenik ekstrak sayur paku yang diukur dari penghambatan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) melalui gambaran histopatologik, tidak mengukur jumlah sel busa pada aorta tikus Wistar aterogenik.⁷ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun paku terhadap gambaran histopatologik jumlah sel busa pada aorta tikus Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium *in vivo* dengan desain *true experimental* menggunakan pendekatan *post-test only control group design*. Kegiatan penelitian berlangsung pada periode Agustus 2025 hingga Januari 2026. Seluruh proses pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Bidang Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dan telah memperoleh surat persetujuan etik dari Komisi Etik Hewan Fakultas Peternakan Universitas Sam Ratulangi dengan nomor 17/KEH-UNSRAT/REC/2025. Pembuatan jaringan preparat dan analisis mikroskopis dilakukan di Pusat Diagnostik Patologi Anatomi Manado. Subjek penelitian berupa 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus.

Daun paku (*Diplazium esculentum*) diperoleh dari tepi sungai Desa Sawangan Kabupaten Minahasa, diubah menjadi simplisia halus, kemudian diekstrak menggunakan metode maserasi. Dosis ekstrak yang digunakan adalah dosis 600 mg/kgBB dan 1200 mg/kgBB.⁷ Diet tinggi lemak yang digunakan ialah lemak babi 3 ml dan 2 gram kuning telur bebek.⁹ Akumulasi jumlah lemak babi dan kuning telur bebek per tikus per hari dibagi dua dan diberikan pada pagi dan sore hari. Pemberian ekstrak daun paku dilakukan bersamaan dengan pemberian diet tinggi lemak pada pagi hari. Simvastatin 10 mg digerus halus dan diberikan pada tikus Wistar sebanyak 0,18 mg.¹⁰ Tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok A hanya diberikan pakan standar AD2, kelompok B diberi diet tinggi lemak, kelompok C diberi diet tinggi lemak dan simvastatin, kelompok D diberi diet tinggi lemak dan ekstrak daun paku 600 mg/kgBB, dan kelompok E diberi diet tinggi lemak dan ekstrak daun paku 1200 mg/kgBB.

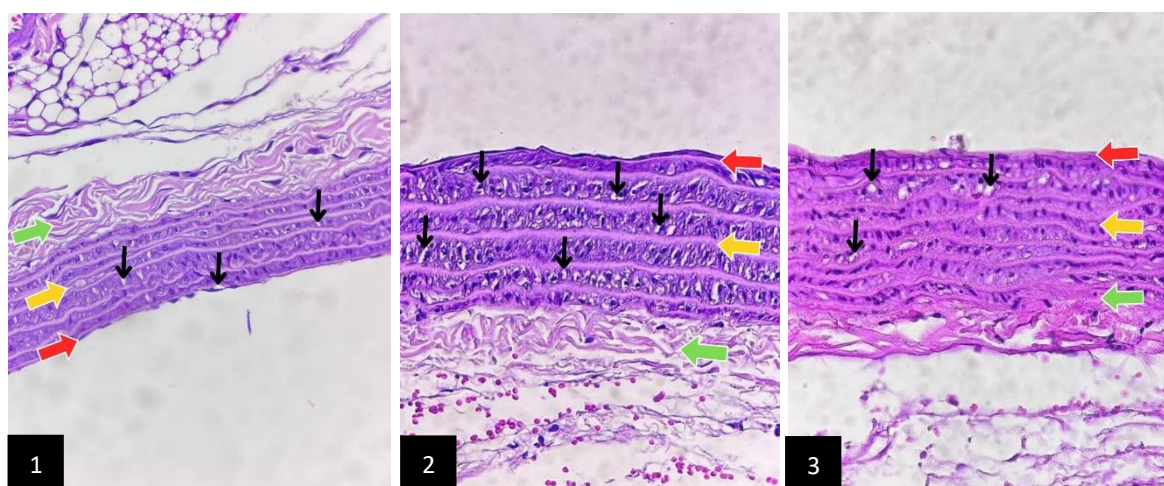
Perlakuan diberikan selama 21 hari, kemudian pada hari ke-22 tikus diterminasi. Pembuatan preparat menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E). Parameter yang diamati adalah jumlah sel busa (*foam cells*) pada lapisan dinding aorta tikus Wistar. Sel busa dihitung pada empat lapang pandang preparat aorta tikus Wistar di tunika intima dan media dengan pembesaran 400x, kemudian diambil nilai rerata jumlah sel busa pada setiap kelompok

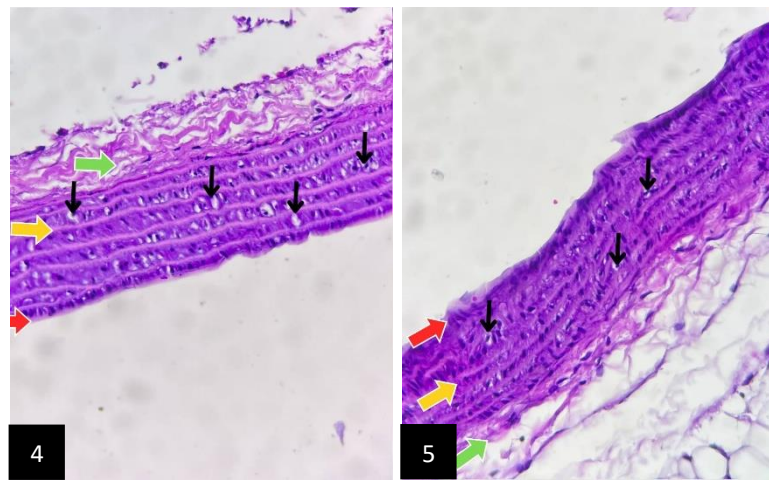
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan sebagai sampel. Tetapi, terdapat pengurangan jumlah sampel pada saat perlakuan di kelompok C dan E, sehingga jumlah sampel pada kelompok tersebut menjadi 4 sampel dan jumlah total tikus Wistar yang diterminasi berjumlah 23 ekor.

Pada Gambar 1 menunjukkan struktur dinding pembuluh darah yang relatif utuh dan terorganisasi dengan baik. Sel busa ditemukan menyebar secara tidak teratur baik berupa sel-sel individual maupun kelompok-kelompok kecil disepanjang tunika intima dan tunika media. Pada Tabel 1 dan Tabel 2 menunjukkan hasil perhitungan jumlah sel busa pada masing-masing kelompok. Kelompok kontrol normal (1) menunjukkan adanya sel busa pada lapisan tunika intima dan media dengan total sebanyak 18 sel. Kelompok kontrol negatif (2) memperlihatkan keberadaan sel busa dengan total sebanyak 66 sel. Kelompok kontrol positif (3) 15 sel, kelompok perlakuan I (4) 33 sel, dan kelompok perlakuan II (5) 23 sel.





Gambar 1. Gambaran Histopatologik Aorta Tikus Wistar

Keterangan: (1) kontrol normal, (2) kontrol negatif, (3) kontrol positif, (4) perlakuan I, (5) perlakuan II. Panah hitam: sel busa, panah merah: tunika intima, panah kuning: tunika media, panah hijau: tunika adventisia. Pembesaran 400x, pewarnaan H&E.

Tabel 1. Jumlah Sel Busa

Nama Kelompok	Jumlah sel busa						Rerata
	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Jumlah	
Kelompok Kontrol Normal	38	5	14	18	15	90	18
Kelompok Kontrol Negatif	62	60	85	55	69	331	66,2
Kelompok Kontrol Positif	16	18	15	12	-	61	15,25
Kelompok Perlakuan I	21	35	36	35	40	167	33,4
Kelompok Perlakuan II	33	30	14	15	-	92	23

Tabel 2. Analisis Deskriptif

Komponen	N	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation
Kelompok Normal	5	18.0000	5.00	38.00	12.18606
Kelompok Negatif	5	66.2000	55.00	85.00	11.64903
Kelompok Positif	4	15.2500	12.00	18.00	2.50000
Kelompok Perlakuan I	5	33.4000	21.00	40.00	7.23187
Kelompok Perlakuan II	4	23.0000	14.00	33.00	9.89949

Pembahasan

Daun paku (*Diplazium esculentum*) telah lama dimanfaatkan sebagai bahan pangan di Indonesia dan diketahui mengandung senyawa fitokimia bioaktif seperti alkaloid, fenol, flavonoid, dan terpenoid yang bersifat antioksidan serta antiinflamasi, sehingga berpotensi menghambat patogenesis aterosklerosis.¹¹

Secara histopatologi, pengamatan mikroskopik aorta tikus Wistar menunjukkan bahwa sel busa masih dapat ditemukan pada berbagai kelompok, meskipun dengan jumlah dan distribusi yang berbeda. Pada kelompok kontrol normal, keberadaan sel busa tetap dijumpai meskipun tikus hanya diberikan pakan standar AD2 dengan rerata jumlah sel busa sebanyak 18 sel. Temuan ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menjelaskan tidak terdapat adanya sel busa pada kelompok normal, namun dapat dijelaskan oleh faktor lain yang turut mempengaruhi proses aterosklerosis, seperti jenis pakan, stres, faktor genetik, kondisi lingkungan, dan metabolisme, sehingga pembentukan sel busa tidak semata-mata bergantung pada hiperkolesterolemia.^{2,8,9}

Kelompok kontrol negatif yang diberikan diet tinggi lemak menunjukkan terdapat jumlah sel busa yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal dengan rerata jumlah sel busa sebanyak 66 sel. Hal ini dapat menegaskan bahwa induksi aterosklerosis berhasil dilakukan. Secara teori, asupan lemak jenuh dan kolesterol tinggi dapat meningkatkan kadar LDL, memicu disfungsi endotel dan pembentukan oxLDL, yang kemudian difagositosis oleh makrofag menjadi sel busa sebagai tahap awal pembentukan plak aterosklerosis.²

Pada kelompok kontrol positif yang diberi simvastatin, jumlah sel lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif dengan rerata jumlah sel busa sebanyak 15 sel. Hasil ini sesuai dengan mekanisme kerja simvastatin sebagai penghambat enzim HMG-KoA reduktase yang menurunkan sintesis kolesterol endogen dan meningkatkan klirens LDL dari sirkulasi, sehingga mengurangi pembentukan oxLDL dan sel busa.¹²

Pemberian ekstrak daun paku pada kelompok perlakuan I (600 mg/kgBB) menunjukkan jumlah sel busa lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif, meskipun masih lebih tinggi dibandingkan kelompok simvastatin dengan rerata jumlah sel busa sebanyak 33 sel. Temuan ini menunjukkan adanya efek protektif ekstrak daun paku terhadap lesi awal aterosklerosis, yang diduga berasal dari aktivitas antioksidan flavonoid dan fenol dalam menghambat oksidasi LDL, serta peran alkaloid dan terpenoid dalam menekan respon inflamasi dan ekspresi molekul adhesi seperti VCAM-1.^{7,11,13}

Pada kelompok perlakuan II (1200 mg/kgBB), jumlah sel busa lebih rendah dari kelompok perlakuan I dan mendekati kelompok kontrol positif dengan rerata jumlah sel busa

sebanyak 23 sel, menunjukkan adanya efek yang bergantung dosis. Dosis yang lebih tinggi diduga meningkatkan konsentrasi senyawa aktif yang dapat membuat kapasitas antioksidan dan antiinflamasi ekstrak menjadi lebih optimal, sehingga ekstrak daun paku dapat berpotensi dikembangkan sebagai terapi komplementer atau alternatif dalam pencegahan aterosklerosis.^{7,11}

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan berupa kehilangan data pada beberapa kelompok dan variasi respons metabolik hewan uji. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar, durasi yang lebih panjang, serta kajian mekanisme molekuler yang lebih spesifik untuk memperkuat dan memvalidasi temuan ini.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun paku (*Diplazium esculentum*) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi aorta tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak melalui kemampuannya dalam menghambat pembentukan sel busa. Ekstrak daun paku dosis 1200 mg/kgBB memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 600 mg/kgBB dan hampir sebanding dengan simvastatin.

Saran

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan untuk menggunakan sampel dengan jumlah lebih besar guna meningkatkan validitas temuan. Perluasan variasi dosis ekstrak daun paku (*Diplazium esculentum*) juga diperlukan untuk mengidentifikasi dosis optimal yang memberikan efek protektif paling efektif terhadap aterosklerosis. Durasi penelitian sebaiknya diperpanjang agar efek jangka panjang dapat dievaluasi. Selain itu, parameter penelitian perlu diperluas dengan mencakup pemeriksaan biokimia darah, seperti kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida, untuk memperkuat dan mendukung temuan histopatologis yang telah diperoleh.

DAFTAR REFERENSI

1. WHO. *Cardiovascular disease* [Internet]. www.who.int. 2023.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Kumar Basic Pathology*. In: Elsevier. 11th ed. Elsevier; 2023. p. 274–307.
3. Tim Penyusun SKI dalam Angka. Survei Kesehatan Indonesia 2023 [Internet]. www.badankebijakan.kemendes.go.id. 2023.
4. Handayani W. Faktor-faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular: Artikel Review. Jurnal Pengembangan dan Ilmu Praktik Kesehatan [Internet]. 2025
5. Werdiningsih W, Octavia I. Pengaruh Pemberian Kulit Buah Naga Merah Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *J Nurs Health*. 2024;9(3):287–92.
6. Korengkeng LC, Mangolo AVOS. Persepsi Dan Sikap Masyarakat Terhadap Terapi Komplementer. *Klabat Journal of Nursing*. 2023;5(1):31.
7. Urvina T, Sulistyaningsih E, Sutejo I. Efek Antiaterogenik Ekstrak Pakis Sayur (*Diplazium esculentum*) melalui Penghambatan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* pada Tikus Model Aterogenik. MANUJU: *Malahayati Nursing Journal* [Internet]. 2022;4:2611–9.
8. Agustina E, Saraswati R, Tana S. Respon Histologis Aorta dan Jantung Rattus Norvegicus Hiperlipidemia Setelah Pemberian Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura L.*) dan Ekstrak Daun Lakum (*Cayratia trifolia L.*). *E-Journal UNDIP*. 2022;24(2):1410–8801.
9. S Palobo GD, Kairupan CF, Sambuaga MK. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus L.*) Terhadap Gambaran Histopatologik Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Diet Tinggi Lemak. *J Bios Logos*. 2024;13(2):80–7.
10. Kertika Untari M, Pramukantoro E. Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Stevia Rebaudiana Bertoni Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research* [Internet]. 2020;2(1).
11. Hasan H, Uno WZ, Utami YP, Syachriyani, Paturusi AAE, Wahyudin, et al. Farmakognosi dan Fitokimia: Dasar Pengobatan Herbal. PT Mafy Media Literasi Indonesia; 2024.
12. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
13. Husna PAU, Kairupan CF, Lintong PM. Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi. *eBiomedik*. 2022;10(1):76–83.