

Efek Toksisitas Subakut Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) pada Lambung Tikus *Wistar*

(Subacute Toxicity Effect of Ethanolic Extract of *Psidium guajava* Leaves on Gaster in Wistar Rat)

¹*ESTI DYAH UTAMI, ¹HANIF NASIATUL BAROROH, ¹NURYANTI

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman
*Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal, Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

Diterima 20 Januari 2018, Disetujui 24 Februari 2018

Abstrak: Daun jambu biji terbukti memiliki aktivitas sebagai antialergi. Hasil penelitian sebelumnya, ekstrak daun jambu biji termasuk bahan dalam kelas “praktis tidak toksik”. Pemberian suatu bahan secara berulang dapat meningkatkan kemungkinan munculnya efek toksik pada berbagai organ, salah satunya lambung. Uji toksisitas subakut ekstrak etanol daun jambu biji telah dilakukan pada 20 tikus *Wistar* jantan dan 20 betina, dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan ekstrak daun jambu biji dosis 250, 500, dan 750 mg/kg BB, dipejankan secara per oral selama 28 hari. Pengamatan gejala klinis umum dilakukan setiap hari. Pengambilan organ gaster pada hari ke-29 untuk pemeriksaan histologi dan scoring dengan Metode Barthel-Manja. Hasil uji menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun jambu biji selama 28 hari tidak menyebabkan perubahan kondisi fisik dan perilaku hewan uji, tetapi menyebabkan perubahan kondisi feses menjadi lembek dan berlendir, serta 20-40% kematian pada tikus jantan perlakuan ekstrak 750 mg/kg BB serta tikus betina perlakuan ekstrak 500 dan 750 mg/kgBB. Perlakuan ekstrak daun jambu biji 250, 500, dan 750 mg/kg BB tidak menyebabkan perubahan histologi organ gaster pada tikus jantan maupun betina. Pemberian subakut ekstrak etanol daun jambu biji selama 28 hari tidak menyebabkan kerusakan pada organ gaster, tetapi dapat menyebabkan efek toksik secara klinik pada dosis yang tinggi, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Kata kunci: *Psidium guajava*, toksisitas subakut, lambung.

Abstract: *Psidium guajava* leaves have been proven be antiallergic. From the results of previous research, the ethanolic extract of *P. guajava* leaves was included in the class materials “Practically Non-Toxic.” However, repeated administration may cause toxic effects on body organs, one of which was gaster. Subacute toxicity had been carried out on 20 male Wistar rats and 20 female Wistar albino rats, divided into 4 groups ie negative control group and treatment groups of *P. guajava* leaves extract dose 250 mg, 500 mg, and 750 mg/kg BW, were administered orally for 28 days. Observation of the general toxic effect was performed everyday, then organ sampling was performed on day 29 to examined gaster histology and score using Barthel-Manja methods. The result showed that administration of *Psidium guajava* leaves extract for 28 days caused physical and behavioral changes, caused soft and mucous feces, and 20-40% animal death in higher dose. But the extract at dose 250 mg, 500 mg and 750 mg/kg BW did not caused changes on gaster histology profile and score. In conclusion, the extract did not have subacute toxicity effect on gaster rat, but might caused general toxic effect in the higher dose, so further research is needed.

Keywords: *Psidium guajava*, subacute toxicity, gaster.

*Penulis korespondensi: Hp : 081215606445
Email: estinesia@gmail.com

PENDAHULUAN

DAUN jambu biji (*Psidium guajava*) yang telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi dan antialergi. Studi *in vivo* dan *in vitro* pada hewan coba membuktikan bahwa daun jambu mengandung senyawa fitokimia berkhasiat sebagai anti inflamasi. Daun jambu biji pada dosis 250 mg/kg, 500 mg/kg dan 750 mg/kg terbukti menurunkan radang pada sendi, skor artritis, dan skor mobilitas⁽¹⁾.

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa daun jambu biji memiliki aktivitas sebagai antialergi. Dilaporkan bahwa *Psidium guajava* mampu menghambat ekspresi chemokine (TARC/CCL17) pada keratinosit yang bisa dikembangkan pada terapi alergi kulit (dermatitis atopik)⁽²⁾. *Psidium guajava* mampu menekan level IgE, TNF- α dan IL-4 pada dermatitis yang diinduksi 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)⁽³⁾.

Ekstrak etil asetat dari *Psidium guajava* terbukti mampu menghambat respon alergi dengan menggeblok Fc ϵ RI signaling⁽⁴⁾. Ekstrak etanol daun jambu biji juga terbukti mampu menghambat area pigmentasi dan mampu menghambat degranulasi sel mast⁽⁵⁾. Fraksi etil asetat daun jambu biji juga telah terbukti memiliki aktivitas antialergi pada dosis 150 mg/kg BB⁽⁶⁾.

Daun jambu biji mengandung tanin, fenol, flavonoid, minyak atsiri, sesquiterpen, dan triterpenoid⁽⁷⁾. Quercetin-3-O-glucopyranoside dan morin merupakan senyawa utama yang memiliki aktivitas antioksidan pada daun jambu biji. Quercetin diduga memiliki aktivitas anti alergi dengan mekanisme penghambatan pelepasan histamin dari sel mast⁽⁸⁾.

Sediaan obat bahan alam dapat dikatakan aman apabila keamanannya telah diuji toksisitasnya menggunakan hewan uji meliputi uji toksisitas akut, subakut, kronis, dan mutagenitas, serta terbukti aman digunakan pada manusia⁽⁹⁾. Penelitian uji toksisitas subakut ini dilakukan untuk melihat keamanan penggunaan ekstrak daun jambu biji dalam pemakaian jangka panjang terhadap fungsi organ lambung atau gaster. Pengujian dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi organ gaster. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek toksisitas subakut dari pemberian ekstrak daun jambu biji terhadap organ gaster tikus wistar yang dapat digunakan sebagai acuan dalam pelaksanaan uji toksisitas kronis.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Daun Jambu biji (*Psidium guajava*) diambil dari Desa Ketenger Baturaden Purwokerto, Tikus *Wistar* jantan dan betina diperoleh dari Purbalingga

(Jawa Tengah), etanol 96% (Merck), CMC-Na, Aquades. Bahan-bahan untuk pembuatan preparat histopatologi yaitu larutan formalin 10%, pewarna sediaan histologik (larutan Mayer's Hematoxylin dan larutan eosin), xylol, alkohol, alkohol absolut.

METODE. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan metode *post test control group design*. Hewan uji yang digunakan yaitu 40 ekor tikus (20 tikus jantan dan 20 tikus betina) galur *Wistar*, umur 1,5-2 bulan dengan berat 110-170 gram/ekor, dalam keadaan sehat dan tidak tampak ada kelainan anatomi. Rancangan penelitian menggunakan rancangan acak lengkap (RAL).

Preparasi Ekstrak. Sebanyak 1 kg serbuk daun jambu biji dimaserasi dengan 5 L etanol 96%. Proses maserasi dilakukan selama 3 hari dengan penggantian pelarut setiap 1 x 24 jam dan dilakukan pengadukan setiap penggantian pelarut. Maserat yang diperoleh kemudian dievaporasi menggunakan rotary evaporator selama \pm 90 menit pada suhu 80 °C dengan putaran 60 rpm. Hasil evaporasi diuapkan di atas penangas air sambil dikurangi tekanan uapnya dengan menggunakan kipas angin sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh ditimbang bobotnya dan dilakukan perhitungan rendemen.

Uji Toksisitas Subakut. Tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus betina dan 5 ekor tikus jantan yang dibagi secara acak. Tikus sebelumnya telah diadaptasikan selama lebih kurang 7 hari untuk memungkinkan aklimatisasi terhadap kondisi laboratorium⁽¹⁰⁾. Kelompok I merupakan kontrol normal yang diberi larutan Na-CMC 1% sebanyak 1 mL, kelompok II diberi sediaan uji dengan dosis 250 mg/kgBB/hari, kelompok III diberi sediaan uji dengan dosis 500 mg/kgBB/hari, dan kelompok IV diberi sediaan uji dengan dosis 750 mg/kg BB/hari.

Pemberian perlakuan ke tikus dilakukan sehari sekali selama 28 hari secara peroral⁽¹¹⁾. Selama penelitian, dilakukan pemeriksaan gejala toksik klinis umum yang diamati setiap hari, meliputi kondisi fisik bulu dan kulit, mata, pola perilaku tikus, kelesuan dan diare.

Pemeriksaan Histologi Lambung/Gaster. Pada hari ke-29, dilakukan pengambilan atau sampling organ lambung untuk pengamatan gambaran histologi organ lambung/gaster dan perhitungan skor. Hewan uji dibedah dan diambil organ lambungnya. Organ dicuci kemudian direndam menggunakan formalin 10%.

Pemeriksaan histologi gaster dilakukan dengan cara pembuatan preparat jaringan gaster, dengan pewarnaan Hematoksin dan Eosin alkohol (HE) untuk dapat diperiksa secara mikroskopis. Perhitungan skor kerusakan organ gaster dilakukan dengan sistem

skoring Barthel Manja yang menilai berdasarkan ada tidaknya edema di lapisan submukosa gaster, ada tidaknya infiltrasi sel PMN (polimorfonuklear) di lamina propria gaster, dan integritas epitel di lapisan mukosa gaster. Hasil perhitungan skor dianalisis secara statistik untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan, menggunakan uji One way Anova dilanjutkan dengan uji LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian toksisitas subakut menggunakan 3 peringkat dosis yaitu dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB. Pengamatan yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengamatan fisik gejala toksik serta scoring dan pengamatan histologi organ lambung/gaster.

Pengamatan Fisik Gejala Toksik Klinis. Gejala-gejala klinis umum yang diamati setiap hari, yaitu perilaku dan gerakan tikus (berupa perubahan postur tubuh, konvulsi), kondisi feses (lembek, berlendir), serta kematian hewan. Pengamatan fisik terhadap gejala toksik tersebut dilakukan selama 3 jam setelah pemberian sediaan uji selama 28 hari. Hasil pengamatan fisik gejala toksik secara keseluruhan pada hewan uji tikus jantan dan betina disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Hasil pengamatan gejala klinis ketoksikan subakut ekstrak etanol daun jambu biji pada tikus *Wistar* jantan selama 28 hari.

Perlakuan	Tanda-tanda Ketoksikan				
	A	B	C	D	E
Na-CMC 1 %	-	-	-	-	0
EEDJB 250 mg/kgBB	-	-	√	√	0
EEDJB 500 mg/kgBB	-	-	√	√	0
EEDJB 750 mg/kgBB	-	-	√	-	1

Tabel 2. Hasil pengamatan gejala klinis ketoksikan subakut ekstrak etanolik daun jambu biji pada tikus *Wistar* betina selama 28 hari.

Perlakuan	Tanda-tanda ketoksikan				
	A	B	C	D	E (n=5)
Na-CMC 1 %	-	-	-	-	0
EEDJB 250 mg/kgBB	-	-	√	√	0
EEDJB 500 mg/kgBB	-	-	√	-	1
EEDJB 750 mg/kgBB	-	-	√	√	2

Keterangan:

(-) = normal / tidak terjadi	(√) = terjadi
A = perubahan postur tubuh	B = konvulsi
C = feses lembek	D = feses berlendir
E = jumlah kematian hewan uji	EEDJB = Ekstrak etanol daun jambu biji

Hasil pengamatan (Tabel 1 dan 2) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun jambu biji selama 28 hari tidak menyebabkan perubahan postur tubuh maupun munculnya gejala konvulsi pada semua kelompok uji, baik pada tikus jenis kelamin jantan maupun betina. Akan tetapi terlihat adanya perubahan pada feses yaitu berupa tinja lembek baik pada tikus jantan maupun betina yang diberi perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji pada semua dosis. Selain itu, feses berlendir juga ditemukan pada tikus jantan perlakuan ekstrak dosis 250 dan 500 mg/kgBB, serta pada tikus betina dengan perlakuan ekstrak dosis 250 dan 750 mg/kg BB.

Kematian hewan uji jantan terjadi pada dosis tertinggi (750 mg/kg BB) yang terjadi pada 1 ekor (20%) hewan uji, sementara itu pada hewan betina pemberian EEDJB dosis 500 dan 750 mg/kg BB menyebabkan kematian pada masing-masing 1 ekor (20%) dan 2 ekor (40%) hewan uji. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan, maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya kematian hewan uji. Hewan uji berjenis kelamin betina juga lebih rentan mengalami kematian, yang terlihat dari jumlah kematiannya yang lebih banyak dibandingkan tikus berjenis kelamin jantan. Kematian tikus yang terjadi hampir semuanya diawali dengan adanya gejala pernafasan yang berat secara mendadak.

Hasil uji toksisitas subakut pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian uji toksisitas akut yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu biji tidak menimbulkan efek toksik pada mencit, serta tidak menyebabkan perubahan perilaku dan kondisi tubuh pada hewan uji bahkan sampai pada dosis tertinggi 21 g/kg BB⁽¹²⁾. Demikian pula hasil penelitian sebelumnya tentang ekstrak air daun *P. Guajava* pada tikus wistar yang terinfeksi *S. Typhi* dengan dosis 10-50 mg/100 g tidak menunjukkan adanya efek toksik pada pengamatan selama 72 jam dilihat dari angka kematian dan perubahan perilaku pada hewan uji⁽¹³⁾. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol daun jambu biji dalam jangka waktu yang lebih panjang dapat meningkatkan potensi ketoksikannya. Oleh karena itu perlu dilakukan pengujian toksisitas lebih lanjut dengan pemberian dosis yang lebih rendah.

Efek Toksik Subakut terhadap Organ Gaster.

Histologi jaringan gaster diamati dan ditentukan skor kerusakannya dengan sistem skoring Barthel Manja dengan mengamati edema di lapisan submukosa, infiltrasi sel PMN (polimorfonuklear) di lamina propia, serta integritas epitel di lapisan mukosa gaster. Hasil skoring histologi gaster pada tikus jantan dan betina disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Nilai rata-rata skor histopatologi gaster setelah pemberian daun jambu biji dalam uji toksisitas subakut pada tikus *Wistar* jantan.

Kelompok		Skor			Total Skor
		Edema Sub Mukosa	Lamina Propia	Epitel	
Kontrol	1	0	0	0	0,4 (tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
	4	0	0	0	
	5	0	1	1	
	Rerata	0	0,2	0,2	
EEDJB 250 mg/kgBB	1	0	1	1	1,2 (Tanda-tanda minimal dari inflamasi)
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
	4	0	1	1	
	5	0	1	1	
	Rerata	0	0,6	0,6	
EEDJB 500 mg/kgBB	1	0	0	0	0,8 (Tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	1	1	
	4	0	0	0	
	5	0	1	1	
	Rerata	0	0,4	0,4	
EEDJB 750 mg/kgBB	1	0	0	0	0 (Tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
	Rerata	0	0	0	

Tabel 4. Nilai rata-rata skor histopatologi gaster setelah pemberian daun jambu biji dalam uji toksisitas subakut pada tikus *Wistar* betina.

Kelompok		Skor			Total Skore
		Edema Sub Mukosa	Lamina Propia	Epitel	
Kontrol	1	0	0	0	0 (tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
	Rerata	0	0	0	
EEDJB 250 mg/kgBB	1	0	0	0	0 (tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	0	0	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
	Rerata	0	0	0	
EEDJB 500 mg/kgBB	1	0	0	0	0,5 (Tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	1	1	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
	Rerata	0	0,25	0,25	
EEDJB 750 mg/kgBB	1	0	0	0	0,33 (Tidak ada tanda peradangan)
	2	0	0	0	
	3	0	0	1	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
	Rerata	0	0	0,33	

Keterangan :

* = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol berdasarkan Uji *one way* ANOVA dan LSD ($p < 0,05$).

EEDBJ = ekstrak etanol daun jambu biji.

Pada pengamatan edema submukosa gaster (Tabel 3), semua tikus jantan baik kelompok kontrol maupun perlakuan menunjukkan tidak adanya edema. Sedangkan hasil pengamatan infiltrasi sel di lamina propia menunjukkan bahwa rata-rata tiap kelompok memiliki skor 0-1 yang menunjukkan jumlah sel PMN 5-20 di lamina propia, kecuali pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji pada dosis tertinggi justru tidak menunjukkan adanya infiltrasi sel PMN (skor = 0). Demikian pula pada semua kelompok kecuali dosis tertinggi dilihat dari parameter integritas epitel di mukosa gaster rata-rata memiliki skor 0 – 1, yang menunjukkan belum terjadi deskuamasi epitel mukosa.

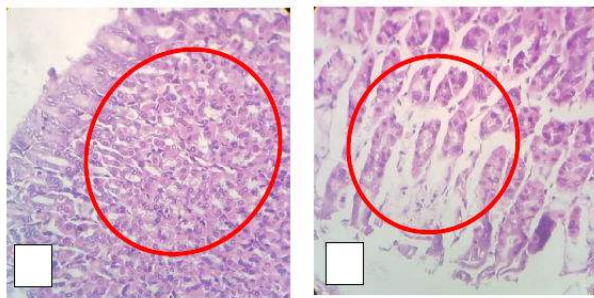
Dari skor total ketiga bagian gaster tersebut, menunjukkan bahwa semua kelompok tikus jantan tidak mengalami peradangan pada gaster, kecuali pada pemberian ekstrak dosis 250 mg/kg BB, yang memperlihatkan adanya tanda-tanda minimal inflamasi (skor 1,2), akan tetapi nilai tersebut tidak berbeda signifikan secara statistik ($p > 0,05$) apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan skor total, pemberian ekstrak etanol daun jambu biji dengan dosis yang semakin tinggi justru memberikan nilai skor yang semakin rendah. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan ekstrak etanol daun jambu biji dapat meminimalisir kerusakan yang terjadi pada lambung tikus jantan dengan semakin meningkatnya dosis.

Pada tikus betina semua kelompok, hasil pengamatan edema submukosa menunjukkan tidak adanya perubahan patologi atau tidak menyebabkan terjadinya edema. Pada pengamatan infiltrasi sel di lamina propia, terlihat bahwa kelompok kontrol serta kelompok ekstrak dosis 250 dan 750 mg/kg BB tidak menunjukkan adanya infiltrasi sel PMN atau tidak ada peradangan (skor 0). Sedangkan pada perlakuan ekstrak dosis 500 mg/kg BB, diperoleh skor rata-rata 0,25 yang menunjukkan bahwa jumlah infiltrasi sel PMN <5.

Sementara itu pada pengamatan integritas epitel di mukosa, kelompok kontrol dan dosis 250mg/kg BB tidak mengalami perubahan patologis (skor = 0), dan kelompok dosis 300 dan 600 mg/kgBB memiliki rata-rata skor <1 atau belum menunjukkan adanya deskuamasi epitel mukosa. Skor total menunjukkan bahwa semua kelompok tikus betina tidak mengalami peradangan pada gaster dan tidak berbeda signifikan secara statistik ($p > 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 4).

Secara histologis, lambung terdiri atas beberapa lapisan, yaitu: mukosa, submukosa, muskularis mukosa, dan serosa. Lapisan mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis

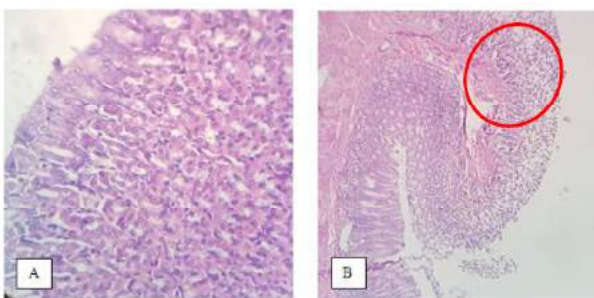
mukosa⁽¹⁴⁾. Gambaran histopatologi organ gaster dari hasil penelitian ini ditampilkan pada Gambar 1, Gambar 2, dan Gambar 3.



Gambar 1. Histopatologi jaringan gaster pada submukosa.

Keterangan:

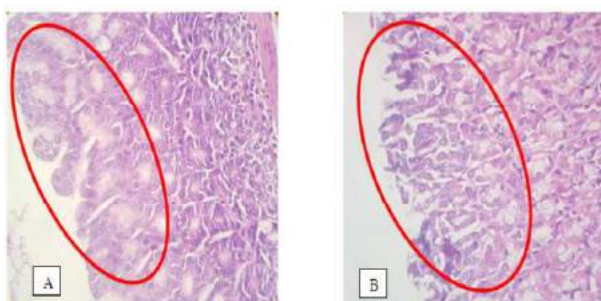
Gambaran gaster yang menunjukkan tidak terjadi edema pada tikus betina setelah pemberian ekstrak dosis 750 mg/kg BB, perbesaran 40x (A), gambaran gaster yang menunjukkan terdapat edema, perbesaran 40x (B)..



Gambar 2. Histopatologi Jaringan gaster menunjukkan peradangan di lamina propia.

Keterangan:

Menunjukkan tidak terdapat peradangan pada tikus betina perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji dosis 750 mg/kgBB, perbesaran 100x (A); Terjadi peradangan pada tikus jantan perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji dosis 250 mg/kg BB, perbesaran 40x (B).



Gambar 3. Gambaran histopatologi jaringan gaster pada bagian epitel.

Keterangan:

Menunjukkan adanya gambaran epitel normal pada tikus jantan dengan perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji 750 mg/kgBB (A) dan gambaran terjadinya deskuamasi epitel pada perlakuan dosis 250 mg/kgBB (B), perbesaran 100x.

Edema pada lapisan mukosa dapat ditandai dengan meregangnya jarak antar sel kelenjar selain itu juga jaringan yang mengalami edema terlihat sebagai ruangan yang meluas dan terisi cairan. Gambar 1A menunjukkan gambaran gaster dimana tidak terdapat edema mukosa. Edema submukosa tidak terjadi pada semua tikus jantan dan betina, baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan. Sedangkan Gambar 1B, merupakan gambaran adanya edema mukosa. Edema yang terjadi terlihat sebagai perluasan lapisan mukosa dan terisi oleh cairan sehingga terjadi edema.

Lamina propia lambung terdiri atas jaringan ikat longgar yang disusupi sel otot polos dan sel limfoid⁽¹⁵⁾. Pada Gambar 2A, merupakan gambaran gaster dimana tidak terdapat radang atau dapat dikatakan bahwa histologi normal, seperti yang terjadi pada tikus jantan yang diberi ekstrak dosis 750 mg/kg BB serta tikus betina kelompok kontrol, perlakuan dosis 250 dan 750 mg/kg BB. Sedangkan gambar 2B merupakan gambaran gaster yang mengalami peradangan. Adanya radang ditandai dengan sel-sel yang berwarna biru. Infiltrasi sel radang di lamina propia tersebut terlihat pada tikus jantan perlakuan ekstrak dosis 250 dan 500 mg/kg BB, dan tikus betina pada dosis ekstrak 500 mg/kg BB. Sedangkan sel-sel berwarna kebiruan pada Gambar 2A merupakan sel kelenjar yang memiliki jalinan saluran halus di sekitar inti.

Dalam keadaan normal, lapisan sel-sel epitel saluran pencernaan terus menerus berganti dan tetap utuh (Gambar 3A). Namun, pada Gambar 3B merupakan gambaran dimana terjadinya deskuamasi epitel, sebagaimana terlihat pada tikus jantan kelompok kontrol, perlakuan ekstrak etanol daun jambu biji dosis 250 dan 500 mg/kg BB, serta tikus betina dengan perlakuan ekstrak dosis 500 dan 750 mg/kg BB. Deskuamasi epitel merupakan lepasnya lapisan epitel pada mukosa jaringan sebagai respon pertahanan jaringan terhadap suatu iritan. Lapisan sel epitel berperan sebagai pertahanan lini selanjutnya melalui beberapa faktor, termasuk produksi mukus, tranpoter sel epitel ionik yang mengatur pH intraselular dan produksi bikarbonat dan taut erat intraselular⁽¹⁶⁾. Peradangan yang nampak pada pemeriksaan gambaran histopatologis menggambarkan kerusakan yang terjadi pada daerah mukosa gaster biasa ditandai dengan erosi disertai bendungan perdarahan⁽¹⁷⁾.

Berdasarkan skor dan gambaran histopatologis gaster pada penelitian ini, pemberian ekstrak daun jambu biji tidak berpengaruh pada kerusakan

gaster, sehingga relatif aman pada lambung jika dikonsumsi secara peroral. Namun adanya kematian hewan uji yang terjadi pada penelitian ini mungkin berkaitan dengan adanya kerusakan organ yang lain, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan pemberian ekstrak etanol daun jambu biji secara berulang pada organ lain.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun jambu biji secara subakut tidak menimbulkan efek toksik pada organ gaster tikus Wistar, tetapi dapat menimbulkan efek toksik secara klinik pada dosis yang tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dilaksanakan atas biaya DP2M Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Tahun Anggaran 2017. Terima kasih kepada Ilmi Nur H. dan Ristra Putri A. yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baroroh HN, Utami ED, Achmad A. *Psidium guajava* leaves decrease arthritic symptoms in adjuvant-induced arthritic rats. *Universa Medicina*. 2015. 34(1):169-176.
2. Han EH, Hwang YP, Kim HG, Park JH, Choi JH, Hye Im J, et al. Ethyl acetate extract of *Psidium guajava* inhibits IgE-mediated allergic responses by blocking FcεRI signaling. *Food and Chemical Toxicology*. 2011a. 49(1):100-108.
3. Choi JH, Park BH, Kim HG, Hwang YP, Han EH, Jin SW, Seo JK, Chung YC, Jeong HG. Inhibitory effect of *Psidium guajava* water extract in the development of 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2012. 50(8):2923-2929.
4. Han EH, Hwang YP, Choi JH, Yang JH, Seo JK, Chung YC, Jeong HG., *Psidium guajava* extract inhibits thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) production in human keratinocytes by inducing heme oxygenase-1 and blocking NF-κB and STAT1 activation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011b. 32(2):136-145.
5. Baroroh HN, Utami ED, Harwoko. Inhibitory effect of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves in rat active cutaneous anaphylaxis reaction. *IJPCR*. 2016. 8(1).
6. Hakiki N. Efek Farksi Etil Asetat Daun Jambu Biji Terhadap Degranulasi Sel Mast dan Hitung Eosinofil Darah Tikus Model Anafilaksis Kutaneus Aktif [Skripsi]. Purwokerto: Jurusan Farmasi Universitas Jenderal Soedirman; 2016.
7. Cavalher-Machado SC, Rosas EC, Brito Fde A, Heringe AP, de Oliveira RR, Kaplan MA, et al. The anti allergic activity of the acetate fraction of *Schinus terebinthifolius* leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy. *Int. Immunopharmacol*. 2008. 8:1552-1560.
8. Tachakittirungrod S, Ikegami F, Okonogi S. Antioxidant active principles isolated from *Psidium guajava* grown in Thailand. *Sci.Pharm*. 2007. 75:179-193.
9. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Menggunakan obat bahan alam dengan bijaksana. dalam *Natura Kos*. III. Jakarta. BPOM. 2008. Hal 9.
10. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *OECD Guidelines For The Testing of Chemicals Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development. 2008. P. 3-5.
11. World Health Organization (WHO). *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva: World Health Organization. 2000. p. 29.
12. Naini A, Uji Toksisitas Akut Ekstrak Daun *Psidium guajava* Linn (Daun Jambu Biji) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*). *IJD*. 2004. 1(2): 63-65.
13. Etuk UU and Francis UU. Acute Toxicity and Efficacy of *Psidium guajava* Leaves Water Extract on *Salmonella typhi* Infected Wistar Rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2003. 6(3):195-197.
14. Ganong WF. *Fisiologi Kedokteran*. ed 2. Jakarta: EGC. 2002.
15. Tortora GJ. *The Digestive Systems In:Principles of anatomy & physiology*. ed 13. Jakarta: EGC. 2012.
16. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A.S. *Endocrinology In Harrison's Principle of Internal Medicine*. ed 17. New Yorks: Mc. Graw Hill. 2008.
17. Astri Y, Truly S, Joseph I, Sigit, Muchtan S. Toksisitas akut peroral ekstrak etanol daun dewa (*Gynura procumbens* (Lour.) Mer) terhadap kondisi lambung tikus jantan dan betina galur wistar. *MKB*. 2012 44(1):38-43