

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH ASAM JAWA (*TAMARINDUS INDICA*) TERHADAP PENURUNAN KONTRAKSI OTOT POLOS UTERUS TERPISAH MARMUT BETINA (*CAVIA PORCELLUS*)

Mochamad Ma'roef¹, Arifatul Jannah²

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang, Jl. Bendungan Sutami 188 A Sumbersari Malang, Lowokwaru, Kota Malang, 65145, Indonesia, (0341) 582060

ABSTRACT

Ma'roef, Arifatul. *The Influence of Tamarind (Tamarindus indica) Fruit Extract On Reducing Isolated Uterine Smooth Muscle Contraction of Female Guinea Pig (Cavia porcellus)* **Background** : Tamarind (*Tamarindus indica*) is medicinal plant that is easy to get and has many advantages. Flavonoid, tannin, and some minerals in this plant have been supposed to be able to inhibit uterine contraction that could reduce menstrual cramps and decrease preterm delivery. **Objective** : To know the influence of tamarind fruit extract on reducing isolated uterine smooth muscle contraction of female guinea pig. **Methods** : True experimental with post test only control group design. Non-pregnant female guinea pig uterine strips in De Jalon solutions were contracted by 0,03 IU oxytocin and 3 doses of extract were added to the preparation, namely 2 mg/ml (P1), 4 mg/ml (P2), and 6 mg/ml (P3). Those groups were compared to positive control (only oxytocin induced) and negative control (without intervention). The contractions were recorded for 20 minutes and the result was shown in Labscribe2 software. **Result** : The result of ANOVA showed a significant difference between control group and treatment ($p=0,00$). The correlation test result showed that the higher dose of tamarind extract, the less contractions will be. Linear regression result showed a strong influence of tamarind extract on reducing uterine contraction, namely 84,7% with 4 mg/ml as effective dose. **Conclusion** : Tamarind extract has influence on reducing the isolated uterine smooth muscle contraction of female guinea pig.

Key word : tamarind, uterine contraction, guinea pig

PENDAHULUAN

Dismenore adalah keluhan menstruasi umum dengan dampak yang besar pada kualitas hidup perempuan, kemampuan bekerja serta produktivitas, dan pemanfaatan layanan kesehatan. Sebuah tinjauan secara komprehensif dilakukan dengan metode longitudinal atau kasus-kontrol atau studi cross-sectional dengan sampel masyarakat yang besar untuk secara akurat menentukan prevalensi dan / atau kejadian dan faktor risiko dismenore. Lima belas studi utama, yang diterbitkan antara tahun 2002 dan 2011, memenuhi kriteria inklusi.

Prevalensi dismenore bervariasi antara 16% dan 91% pada wanita usia reproduksi, dengan sakit parah di 2% - 29% dari wanita yang diteliti. Perempuan usia, paritas, dan penggunaan kontrasepsi oral yang terbalik diasosiasikan dengan dismenore, dan stres yang tinggi meningkatkan risiko dismenore. Efek ukuran umumnya sederhana sampai sedang, dengan odds ratio bervariasi antara 1 dan 4. Riwayat keluarga dismenore sangat peningkatan risiko, dengan rasio odds antara 3,8 dan 20,7. bukti konklusif yang ditemukan untuk faktor seperti merokok, diet, obesitas, depresi, dan penyalahgunaan obat.

Prevalensi dismenore dilaporkan dalam literatur bervariasi secara substansial. Sebuah prevalensi yang lebih besar umumnya diamati pada wanita muda, dengan perkiraan mulai dari 67% sampai 90% bagi mereka yang berusia 17-24 tahun. Sebuah penelitian di Australia baru-baru ini pada gadis SMA menemukan proporsi yang lebih tinggi, 93%, dari remaja melaporkan nyeri haid. Studi pada wanita dewasa kurang konsisten dalam prevalensi dismenore dan sering fokus pada kelompok tertentu, dengan nilai bervariasi dari

15% - 75% . Nyeri yang dapat membatasi kegiatan sehari-hari jauh lebih sering dikeluhkan dan mempengaruhi sekitar 7% -15% dari wanita , meskipun studi remaja dan dewasa muda berusia 26 tahun atau kurang dilaporkan 41%.

Dismenore adalah gejala yang signifikan untuk sebagian besar wanita usia reproduksi; Namun, rasa sakit yang parah membatasi kegiatan sehari-hari kurang umum. Nampaknya dismenore membaik dengan meningkatnya usia, paritas, dan penggunaan kontrasepsi oral dan berhubungan positif dengan stres dan riwayat keluarga dismenore.

Antusiasme penggunaan obat-obatan alami dari bahan herbal maupun tanaman pribumi di kalangan masyarakat masih tinggi karena kepercayaan bahwa bahan alami memiliki efek samping yang minimal. Salah satu tanaman yang banyak digunakan untuk pengobatan adalah asam jawa (*Tamarindus indica*). Buah dari tanaman ini terbukti memiliki efek antimikroba, menurunkan inflamasi, kontrol gula darah, analgetika, dan menghambat kontraksi otot polos (Kuru, 2014).

Tanaman asam jawa (*Tamarindus indica*) banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bahan herbal untuk meredakan diare, nyeri saat menstruasi, dan asma. Ekstrak asam jawa telah terbukti memiliki efek spasmolitik pada otot polos melalui mekanisme *Calcium channel blocking* (Ali dan Shah, 2010). Namun, belum ada penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa dalam menurunkan kontraksi uterus atau sebagai agen tokolitik. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui apakah ada pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*).

Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*)?

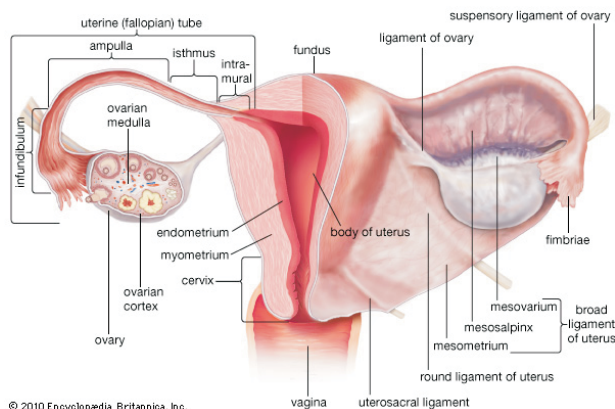
Tujuan Penelitian

Mengetahui dosis efektif ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) dalam menurunkan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*).

Kepustakaan

Anatomi dan Fisiologi

Uterus adalah organ genitalia femina interna yang memiliki panjang 8 cm, lebar 5 cm dan tebal 2-3 cm. Bagian-bagian uterus antara lain Corpus uteri, Fundus uteri, Cervix uteri, serta Isthmus uteri yang menjadi penanda transisi antara corpus dan cervix. Bagian memanjang di kedua sisi yang merupakan penghubung antara corpus uteri dan ovarium disebut Tuba uterina. Terdapat dua ruang dalam uterus, yaitu Cavitas uteri di dalam Corpus uteri dan Canalis cervicis di dalam Cervix uteri. Dinding uterus terdiri dari 3 lapisan. Dimulai dari yang terdalam yaitu Tunica mukosa atau endometrium, kemudian lapisan otot yang kuat disebut Tunica muscularis atau miometrium, dan lapisan terluar adalah Tunica serosa atau perimetrium (Paulsen dan Waschke, 2013).



Otot polos uterus terdiri dari 2 sel penting, yaitu sel-sel otot polos dan sel intersisial yang disebut *telocyte*. Sel-sel ini dapat ditemukan di organ lain seperti jantung, trakea, placenta, pembuluh darah, dan lain-lain (Cretoiu, *et al.*, 2013).

Perkembangan uterus dipengaruhi oleh hormon maternal dan plasental. Pada saat lahir, besarnya Corpus uteri lebih kecil atau sama dengan besar Cervix uteri. Saat dewasa, ukuran corpus uteri dua atau tiga kali lebih besar dari cervix. Uterus divaskularisasi oleh 2 arteri uterina, cabang dari arteri iliaca interna yang masuk mulai dari kedua sisi lateral bawah uterus. Target steroid seks ovarium adalah endometrium. Seiring dengan pertumbuhan folikel, terjadi perubahan histologik pada endometrium. Ada 2 lapisan pada endometrium, yaitu lapisan basalis atau nonfungsional dan lapisan fungsional. Lapisan basalis menempel pada miometrium dan tidak banyak berubah selama siklus menstruasi. Disebut nonfungsional karena tidak memberikan respon terhadap stimulus steroid seks. Lapisan di atasnya

adalah lapisan fungsional yang memberikan respon terhadap stimulus steroid seks dan nantinya akan terlepas pada saat menstruasi. Pada hari ke-7 pascaovulasi terjadi peningkatan kadar estrogen dan progesteron yang memicu sintesis prostaglandin sehingga permeabilitas pembuluh darah kapiler meningkat dan terjadi edema stroma. Dengan meningkatnya kadar estrogen, progesteron, dan prostaglandin, menyebabkan proliferasi pembuluh darah spiralis yang berlangsung sampai hari 22. Sel desidua mulai terbentuk pada hari 22-23 siklus (Noerpramana, 2011; Samsulhadi, 2011).

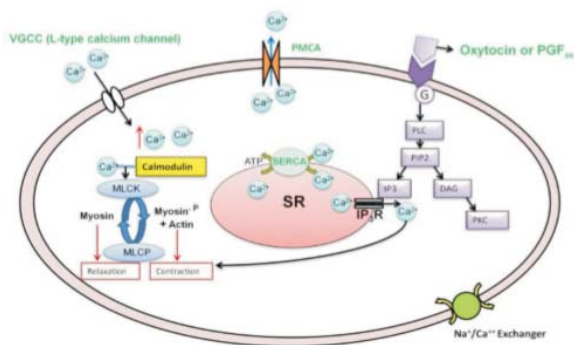
Mekanisme Kontraksi Uterus

Kontraksi uterus memiliki fungsi penting dalam sistem reproduksi wanita meliputi transport sperma dan embrio, menstruasi, kehamilan, dan kelahiran. Kontraksi abnormal dan irreguler dapat menyebabkan masalah infertilitas, kesalahan implantasi, dan kelahiran prematur. Sebaliknya, jika kontraksi uterus tidak adekuat dan terkoordinasi, bayi akan sulit dilahirkan. Lapisan yang paling berperan dalam kontraksi uterus adalah miometrium. Pada dasarnya, uterus berkontraksi secara spontan dan reguler walaupun tidak ada rangsangan hormonal. Selama masa kehamilan awal, uterus cenderung dalam keadaan relaksasi. Kontraksi kuat akan muncul pada masa menjelang partus di bawah pengaruh hormon oksitosin dan prostaglandin (Rahbek, *et al.*, 2014).

Sebagai sel eksitabel, proses kontraksi miometrium pada wanita yang hamil dan tidak hamil melalui mekanisme yang sama, yaitu difasilitasi oleh influks kalsium. Aktivitas listrik pada sel-sel miosit uterus terjadi karena siklus depolarisasi dan repolarisasi yang terjadi pada membran plasma uterus dan ini disebut dengan potensial aksi. Potensial aksi diperantarai oleh beberapa jenis jalur, seperti VGCC (*Voltage Gated Calcium Channel*), SOCE (*store-operated calcium entry*), ROCE (*receptor-operated calcium entry*), dan atau melalui penyimpanan kalsium di ruang intrasel. Kontraksi uterus dapat terjadi karena adanya aktivitas spontan pada otot polos uterus yang disebabkan oleh potensial aksi tersebut dan sangat bergantung pada peningkatan ion kalsium intraseluler, elemen kontraksi, serta sistem konduksi antara sel-sel uterus (Chin-Smith, *et al.*, 2014).

Rangsangan otot polos uterus sangat ditentukan oleh pergerakan ion natrium (Na^+), kalsium (Ca^{2+}) dan klorida (Cl^-) ke dalam sitoplasma dan gerakan ion kalium (K^+) ke dalam ruang ekstraseluler. Sebelumnya, ketiga ion ini terkonsentrasi di luar miometrium. Membran plasma biasanya lebih permeabel terhadap K^+ yang nantinya mengubah gradien elektrokimia hingga terjadi potensial aksi pada miosit. Selanjutnya, depolarisasi membran plasma membuka VGCC (*Voltage Gated Calcium Channel*) atau *L-type Ca²⁺ Channel* yang mengakibatkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Ion Kalsium kemudian membentuk ikatan kompleks dengan protein kalmodulin dan mengaktifkan *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK). MLCK harus memfosforilasi rantai ringan 20-kDa dari myosin, memungkinkan interaksi molekul myosin dengan aktin. Energi yang dilepaskan dari ATP oleh myosin ATPase menghasilkan siklus *cross-bridge* antara aktin dan myosin untuk menghasilkan kontraksi (Otaibi, 2014; Cretoiu, *et al.*, 2014).

Oksitosin dan stimulan rahim lainnya (seperti prostaglandin) meningkatkan kontraksi dengan mengikat reseptor spesifik mereka pada membran sel dan menyebabkan monomer kecil G-protein berikatan dengan Guanosin-5-Trifosfat (GTP) dan mengaktifkan Phospholipase C (PLC). Hal ini kemudian akan membelah phosphatidylinositol bifosfat (PIP₂) di membran sel dan menghasilkan inositol trifosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG) *second messenger*. IP₃ kemudian mengikat reseptor spesifik pada permukaan Retikulum Sarkoplasma dan dengan demikian meningkatkan ion kalsium intrasel. DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang juga akan meningkatkan kontraksi (Otaibi, 2014). Gambar 2.2 menunjukkan mekanisme influks kalsium hingga terjadi kontraksi.



(Otaibi, 2014)

Gambar : Mekanisme Influks Kalsium Hingga Terjadi Kontraksi

Asam Jawa

Taksonomi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Fabales</i>
Famili	: <i>Fabaceae</i>
Genus	: <i>Tamarindus</i>
Species	: <i>Tamarindus indica</i>



(National Tropical Botanical Garden, 2015)

Gambar: Asam Jawa (*Tamarindus indica*)

Morfologi

Tanaman asam jawa membutuhkan iklim tropis untuk bisa tumbuh dengan baik (Kuru, *et al*, 2014). Tanaman ini tumbuh lambat, tapi hidup dengan umur panjang, tingginya

bisa mencapai 30 m dengan diameter batang hingga 7,5 m dan lingkaran batang 8 m. Pohonnya resisten terhadap angin dan sangat kuat. Tanaman ini telah dibudidayakan di 54 negara. Pada umumnya, tumbuhan ini termasuk hijau abadi namun sebagian yang tumbuh di area yang terlalu kering bisa menggugurkan daunnya. Pohon yang masih muda tidak begitu tahan terhadap suhu dingin seperti pohon dewasa sehingga perlu dilindungi. Dalam pertumbuhannya, asam jawa membutuhkan cuaca yang kering sehingga di wilayah yang frekuensi hujannya cukup tinggi tidak bisa tumbuh dengan baik. Tanaman ini memiliki toleransi terhadap segala jenis tanah untuk tumbuh. Pada tanah yang kering atau berbatu, menggaung, juga pada tanah yang tinggi garam, asam jawa bisa tumbuh dengan baik. Tingkat keasaman yang paling optimal untuk tumbuh adalah pada pH 5,5-6,8. Walau umumnya bisa tumbuh baik pada tanah yang asam, tanaman ini bisa tumbuh pada tanah yang bersifat basa. Jika asam dewasa dibiarkan pada pohonnya selama 6 bulan, kelembaban buah akan menurun sebesar 20%. Pohon dewasa bisa menghasilkan 150-225 kg buah dengan kandungan bulir sekitar 30-55%, kulit dan serabut 11-30% dan biji 33-40%. Dilihat dari sisi ekonomi, seluruh bagian dari tanaman ini bisa dieksploitasi, terutama buahnya. Pemasaran buah asam jawa terus meningkat setiap tahunnya. Perawatan tanaman asam jawa cukup mudah karena sangat toleran terhadap hama dan penyakit. Kecuali pada penanaman luas, toleransi terhadap penyakit menurun karena rendahnya kelembaban dan tingginya keasaman. Buah asam jawa memiliki kandungan air rendah, sementara kandungan protein, karbohidrat, dan mineralnya cukup tinggi. (Yahia, 2011; Hiwale, 2015).

Manfaat

Asam jawa (*Tamarindus indica*) merupakan tanaman tropis yang banyak digunakan sebagai bahan pengobatan tradisional oleh masyarakat, terutama di wilayah Jawa. Hampir seluruh bagian dari tanaman ini dapat dimanfaatkan, seperti daun, daging buah, batang, hingga akarnya. Tanaman ini tidak hanya dimanfaatkan untuk bahan makanan dan pengobatan karena kandungan nutrisinya yang tinggi, tapi juga untuk kepentingan ekonomi dan industri. Beberapa penelitian telah menunjukkan khasiat asam jawa sebagai antioksidan, anti inflamasi, *laxative*, dan analgetika (Kuru, *et al.*, 2014).

Kandungan polifenol dalam semua bagian tanaman asam jawa bermanfaat sebagai antioksidan untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Ekstrak buah asam jawa dapat meningkatkan ekspresi gen *Apo A1*, *Abcg5*, dan reseptor LDL serta mensupresi *HMG-CoA reductase* dan ekspresi gen *Mtp* di hepar. Dengan demikian, asam jawa dapat meningkatkan efluks kolesterol serta menghambat biosintesis kolesterol, meningkatkan uptake dan clearance LDL-C dari jaringan perifer. Buah asam jawa juga mengurangi akumulasi trigliserida dalam hepar (Lim, *et al.*, 2013).

Khasiat lain dari asam jawa adalah untuk menurunkan tekanan darah, pengobatan diabetes, juga asma. Daun dan buah asam jawa diolah dengan cara direbus atau direndam, kemudian dikonsumsi per oral. Air rebusan dan rendaman ini digunakan untuk memperbaiki tekanan dan kadar gula darah secara simptomatik (Clement, *et al.*, 2015).

Konsumsi buah asam jawa (*Tamarindus indica*) sebagai obat-obatan perlu diperhatikan dosisnya. Dalam konsentrasi tinggi, asam jawa dapat meningkatkan enzim hati (AST dan ALT) dalam serum (Nwodo, *et al.*, 2011).

Kandungan Nutrisi dan Kimia

Tanaman asam jawa (*Tamarindus indica*) hampir seluruh bagiannya dapat dimanfaatkan, mulai dari akar, batang,

daun, daging buah, hingga bijinya. Asam jawa merupakan sumber ideal untuk semua jenis asam amino esensial kecuali triptofan. Hasil analisis fitokemikal menunjukkan bahwa asam jawa mengandung bahan fenol seperti *catenin*, *procyanidin B2*, *epicatechin*, asam tartrat, *muilage*, *pectin*, arabinosa, *xylose*, galaktosa, glukosa, asam uronic, dan triterpen (Kuru, 2014).

Tabel Nilai Gizi Asam Jawa (*Tamarindus indica*) per 100g

Nutrien	Nilai	Satuan
Air	31,40	G
Energi	239	Kkal
Protein	2,80	G
Lemak total	0,60	G
Karbohidrat	62,50	G
Serat	5,1	G
Gula	38.80	G
Ca	74	Mg
Fe	2,80	Mg
Mg	92	Mg
P	113	Mg
K	628	Mg
Na	28	Mg
Zn	0,10	Mg
Vitamin C	3,5	Mg
Thiamin	0,428	Mg
Riboflavin	0,152	Mg
Niacin	1,938	Mg
Vitamin B-6	0,066	Mg
Folat	14	µg
Vitamin B-12	0,00	µg
Vitamin A	2	µg
Vitamin A	30	IU
Vitamin E	0,10	Mg
Vitamin D	0,00	Mg
Vitamin K	2,8	µg
Asam lemak, total saturated	0,272	G
Asam lemak, total monounsaturated	0,181	G
Asam lemak, total polyunsaturated	0,059	G
Kolesterol	0,00	G
Caffeine	0,00	G

(USDA National Nutrient Database, 2015)

Asam jawa merupakan tanaman yang kaya polifenol, yaitu senyawa antioksidan yang terbukti mampu bekerja lebih baik dibandingkan dengan senyawa antioksidan lain. Ada beberapa jenis polifenol yang dapat ditemukan dalam tanaman, di antaranya flavonoid, tannin, lignin dan stilbene. Pada tanaman asam jawa, kandungan antioksidan terdapat hampir di seluruh bagiannya. Kadar polifenol tertinggi ditemukan pada kulit batang dan buahnya. Pada buahnya sendiri kadarnya adalah 152 ± 2.2 µg GAE /g (Atawodi, *et al.*, 2014).

Sebuah skrining fitokemikal menunjukkan turunan polifenol yang terdapat dalam buah asam jawa adalah flavonoid dan tannin. Hal ini menunjukkan adanya potensi besar dalam buah asam jawa untuk terapi hiperkolesterolemia, inflamasi, infeksi, penyakit metabolik, dan penyakit lain yang disebabkan oleh stress oksidatif (Lim, *et al.*, 2013; Anu, *et al.*, 2014).

Asam Jawa Sebagai

Penurun Kontraksi Otot Polos

Mekanisme untuk menurunkan kontraksi bisa dilakukan dengan beberapa cara. Prinsipnya adalah mencegah adanya ikatan aktin dan myosin agar tidak terjadi tarikan secara berkala. Regulasi pada enzim yang bekerja dalam siklus kontraksi serta penurunan konsentrasi ion kalsium dapat merelaksasikan otot polos (Blackburn, 2014).

Asam jawa (*Tamarindus indica*) diduga dapat menurunkan kontraksi otot polos dengan memblok kanal kalsium serta menghambat pengeluaran kalsium intrasel dari Retikulum Sarkoplasma. Mekanisme ini dilakukan oleh flavonoid, tannin, dan magnesium yang terkandung di dalamnya.

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada tanaman. Jumlah yang terkandung dalam buah asam jawa adalah sebesar $24 \pm 1.4 \mu\text{g Q E/g}$ (Atawodi, *et al.*, 2014). Senyawa ini memiliki efek yang potensial terhadap otot polos, terutama efek relaksasi. Flavonoid telah terbukti dapat merelaksasikan otot polos aorta tikus melalui beberapa jalur, yaitu blok reseptor α_1 adrenergik secara non kompetitif, membuka kanal K^+ secara non selektif, menghambat influks Ca^{2+} yang melewati VGCC dan ROCs (*Receptor Operated Channels*), serta menghambat keluarnya Ca^{2+} intraseluler dari Retikulum Sarkoplasma (Macedo, *et al.*, 2014).

Selain itu, flavonoid juga memiliki efek relaksasi terhadap kontraksi otot polos pencernaan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhang, *et al.*, tahun 2014 pada otot polos gaster dan duodenum tikus putih yang diberi flavonoid genistein menunjukkan adanya penurunan kontraksi. Efek relaksasi ini melalui reseptor α -adrenergik, jalur NO dan cAMP, *ATP-sensitive K⁺ Channel*, dan inhibisi *L-type Ca²⁺ channel*.

Ekstrak asam jawa sendiri mampu menurunkan kontraksi otot polos pencernaan melalui mekanisme *calcium channel blocking*. Penelitian dilakukan pada jejunum kelinci yang diinduksi oleh larutan KCl 80 mM sehingga terjadi

kontraksi. Ekstrak metanol asam jawa (*Tamarindus indica*) memberikan efek relaksasi pada kontraksi jejunum sebesar 65% dibandingkan dengan kontrol. Mekanisme *calcium channel blocking* dibuktikan melalui plotting kurva kalsium dibandingkan dengan verapamil sebagai agen bloker kanal kalsium (Ali dan Shah, 2010).

b. Tannin

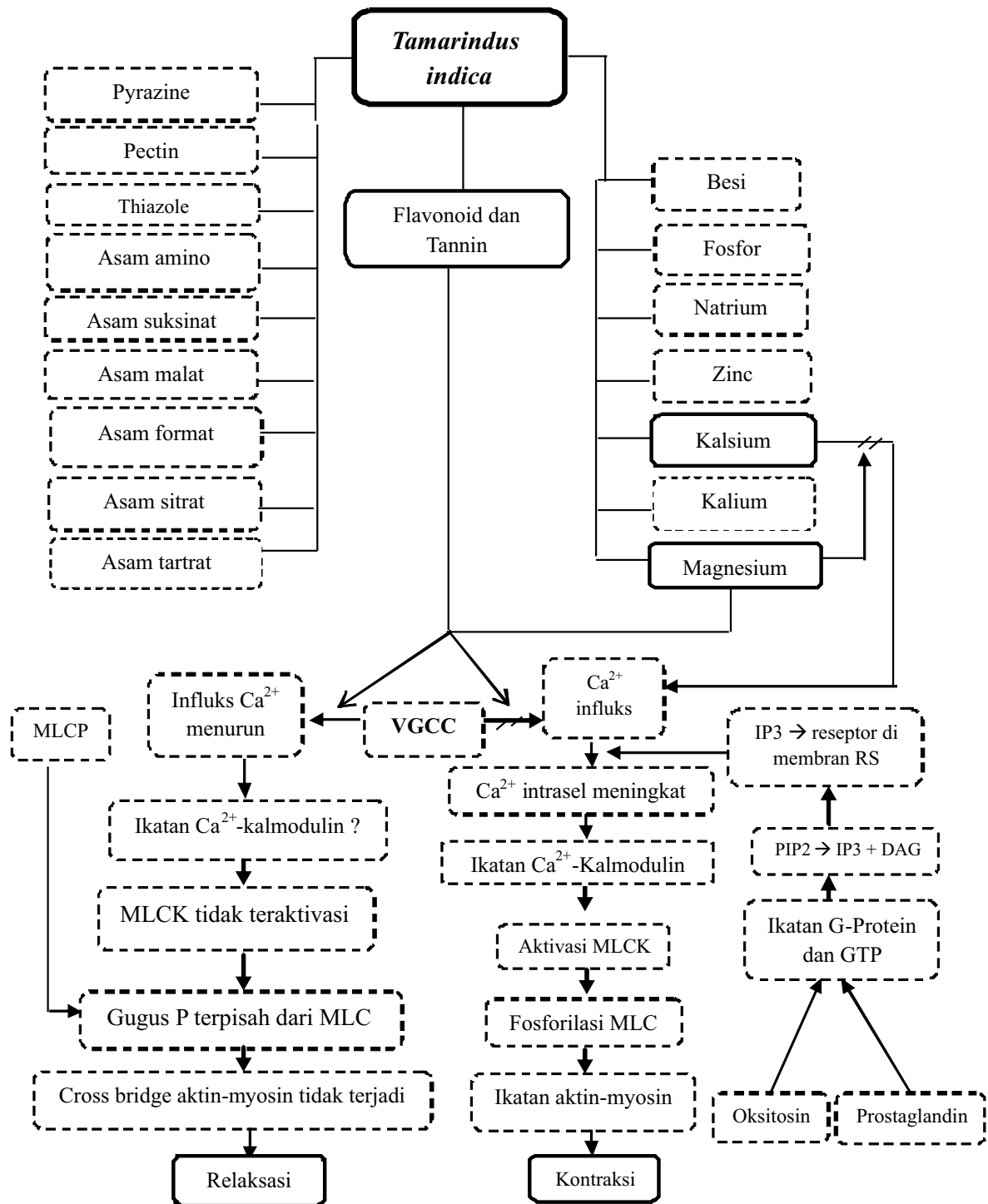
Tannin memiliki aktivitas antikarsinogenik, antibakteri, serta relaksasi otot polos. Efek relaksasi tannin dapat melalui *Ca²⁺-activated Cl channels* (CaCC) dan *L-type Ca²⁺ channel* atau VGCC. Kandungan tannin dalam beberapa tanaman telah terbukti memiliki aktivitas tokolitik. Salah satunya adalah ekstrak daun jarak pagar terhadap uterus tikus putih betina secara *in vitro*. Ekstrak yang sebelumnya telah melalui proses skrining fitokemikal dan terbukti mengandung tannin dapat menghambat kontraksi spontan otot polos uterus di dalam larutan De Jalon (Namkung, *et al.*, 2010; Falodun, *et al.*, 2011).

c. Magnesium

Magnesium terkandung dalam buah asam jawa sebesar 92 mg (*USDA National Nutrient Database*, 2015). Peran Magnesium dalam menurunkan kontraksi otot polos adalah sebagai antagonis kompetitif untuk mengontrol masuknya kalsium ke dalam sel. Mekanisme pencegahan eksitasi dan kontraksi otot polos adalah dengan mengatur *uptake*, *binding*, juga distribusi kalsium ke dalam sel. Magnesium juga mencegah terbukanya VGCC sebagai respon terhadap potensial aksi, sehingga influks kalsium tidak terjadi (Blackburn, 2014).

Dengan menurunnya konsentrasi ion kalsium intrasel, maka ikatan kalsium-kalmodulin akan berkurang. Miosin kinase tidak teraktivasi sehingga tidak ada fosforilasi rantai ringan miosin (Guyton dan Hall, 2012). Sebaliknya, *myosin light chain phosphatase* (MLCP) akan teraktivasi. Enzim ini terletak dalam cairan sel otot polos uterus. Sistem kerjanya adalah menguraikan fosfat dari rantai ringan tersebut. Akibatnya, myosin tidak bisa melakukan interaksi *cross-bridge* dengan aktin sehingga kontraksi tidak terjadi (Otaibi, 2014).

Kerangka Konseptual



Keterangan :

- : Diteliti
- : Tidak diteliti
- : Penghambatan

Kontraksi uterus dapat terjadi karena depolarisasi membran plasma membuka VGCC (*Voltage Gated Calcium Channel*) atau *L-type Ca²⁺ Channel* yang mengakibatkan masuknya Ca²⁺ ke dalam sel. Kalsium kemudian membentuk ikatan kompleks dengan protein kalmodulin dan mengaktifkan *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK). MLCK harus memfosforilasi rantai ringan 20-kDa dari myosin,

memungkinkan interaksi molekul myosin dengan aktin. Energi yang dilepaskan dari ATP oleh myosin ATPase menghasilkan siklus *cross-bridg* antara aktin dan myosin untuk menghasilkan kontraksi (Chin-Smith, *et al.*, 2014).

Sedangkan Oksitosin dan stimulan rahim lainnya (seperti prostaglandin) meningkatkan kontraksi dengan mengikat reseptor spesifik mereka pada membran sel dan

menyebabkan monomer kecil G-protein berikatan dengan Guanosin-5-Trifosfat (GTP) dan mengaktifkan Phospholipase C (PLC). Hal ini kemudian akan membelah phosphatidylinositol bifosfat (PIP2) di membran sel dan menghasilkan inositol trifosfat (IP3) dan diasilgliserol (DAG) *second messenger*. IP3 kemudian mengikat reseptor spesifik pada permukaan Retikulum Sarkoplasma dan dengan demikian meningkatkan ion kalsium intrasel. DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang juga akan meningkatkan kontraksi (Otaibi, 2014).

Flavonoid, tannin, dan magnesium yang terkandung dalam asam jawa (*Tamarindus indica*) dapat menurunkan kontraksi uterus dengan memblok kanal kalsium (VGCC) sehingga konsentrasi ion kalsium intrasel berkurang. Bila nilai konsentrasi ion kalsium menurun, ikatan kalsium-kalmodulin akan berkurang. Miosin kinase tidak teraktivasi sehingga tidak ada fosforilasi rantai ringan miosin. Sebaliknya, *myosin light chain phosphatase* (MLCP) akan teraktivasi. Enzim ini bekerja menguraikan fosfat dari rantai ringan tersebut. Akibatnya, myosin tidak bisa melakukan interaksi *cross-bridge* dengan aktin sehingga kontraksi tidak terjadi (Guyton dan Hall, 2012).

METODE

Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) berpengaruh terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*).

Jenis Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental (*true experiment design*) dengan metode *post test only control group design*. Pengukuran kontraksi dilakukan dengan menggunakan organ bath yang hasilnya nanti akan direkam dengan kymograph untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus marmut betina (*Cavia porcellus*).

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang dengan estimasi waktu selama 3 minggu pada bulan Mei 2016.

Populasi dan Sampel

Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah marmut betina (*Cavia porcellus*).

Sampel

Sampel yang digunakan adalah marmut betina dewasa dengan umur antara 4-6 bulan. Berat badan marmut antara 400-450 gram.

Besar sampel

Dalam penelitian ini, sampel akan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu satu kelompok kontrol kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, dan 3 kelompok perlakuan.

Estimasi besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sesuai dengan rumus Federer.

Berdasarkan perhitungan tersebut diperoleh jumlah sampel untuk masing-masing perlakuan adalah lebih besar sama dengan 4,75. Dalam penelitian ini akan digunakan 6 sampel (5 sampel replikasi dan 1 sampel cadangan) untuk mengantisipasi kemungkinan seperti kegagalan pengambilan sampel atau kesalahan preparasi, sehingga jumlah total sampel adalah 30.

Jumlah sampel secara keseluruhan dibagi dalam 5 kelompok, yaitu :

Kontrol negatif : kontraksi spontan dalam larutan De Jalon

Kontrol positif : kontraksi dengan induksi oksitosin

Perlakuan 1 (P1): oksitosin + ekstrak buah asam jawa 2 mg/ml

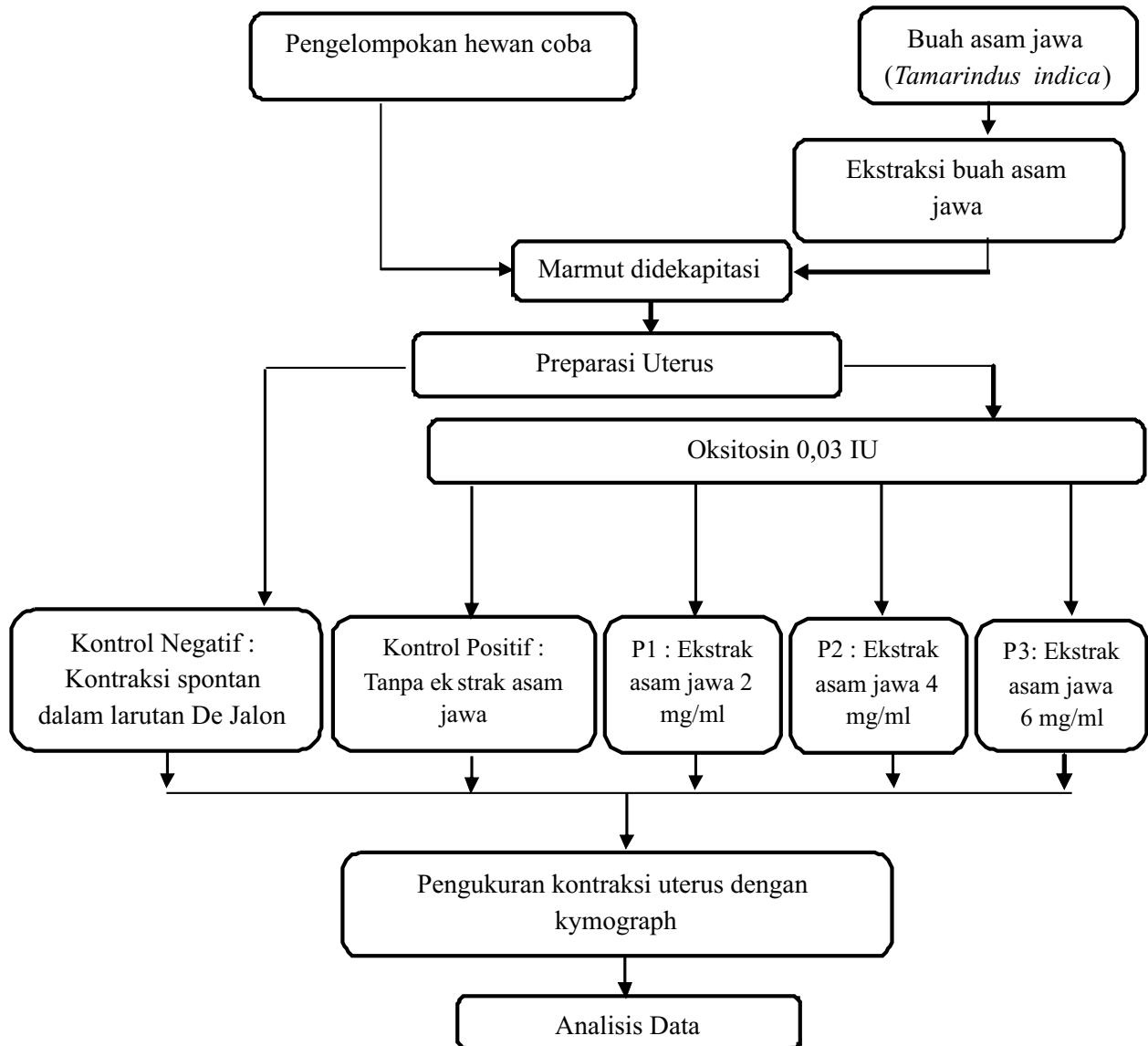
Perlakuan 2 (P2): oksitosin + ekstrak buah asam jawa 4 mg/ml

Perlakuan 3 (P3): oksitosin + ekstrak buah asam jawa 6 mg/ml

Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling*.

Kerangka operasional penelitian



Gambar: Kerangka Operasional Penelitian

Analisis Data

Data diperoleh dengan menghitung frekuensi yang terekam dalam kymograph, dalam satuan jumlah/menit. Data tersebut kemudian dianalisa dengan menggunakan uji *one way Anova (Analysis of Variance)* untuk membuktikan adanya perbedaan yang bermakna antara kontrol dengan perlakuan (pemberian ekstrak buah asam jawa 2 mg/ml, 4 mg/ml, 6 mg/ml). Hasil uji *one way Anova* dikatakan ada perbedaan bermakna jika signifikansi (sig) $< 0,05$. Sebelum dilakukan uji *one way Anova*, perlu dilakukan uji Normalitas yang bertujuan untuk mengetahui kenormalan data (data bersifat normal jika $\text{sig} > 0,05$) dan uji Homogenitas untuk mengetahui kehomogenan varian dari data yang diperoleh (data bersifat homogen jika $\text{sig} > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji Korelasi untuk mengetahui hubungan yang signifikan

antara dosis ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan penurunan kontraksi otot polos uterus serta uji Regresi linear untuk mengetahui seberapa kuat hubungan yang didapat dari analisis Korelasi.

DISKUSI

Hasil penelitian

Dalam menguji pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*), digunakan 3 dosis ekstrak buah asam jawa yang berbeda yaitu 2 mg/ml, 4 mg/ml, 6 mg/ml, serta digunakan juga pembanding sebagai kontrol positif dan kontrol negatif. Pemeriksaan kontraksi otot polos uterus dilakukan di Laboratorium

Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang yang terekam dalam kymograph. Hasil dari penelitian adalah sebagaimana tertera pada Tabel sebagai berikut.

Tabel: Kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina

Dosis Ekstrak buah asam jawa	Ulangan sampel					Rata-rata±SD
	1	2	3	4	5	
K (-)	0.25	0.05	0.15	0.1	0.1	0.13±0.08
K (+)	1.3	1.4	1.2	1	1.3	1.24±0.15
Dosis 2 mg/ml	0.7	0.6	0.5	0.6	0.8	0.64±0.11
Dosis 4 mg/ml	0.15	0.2	0.1	0.15	0.25	0.17±0.06
Dosis 6 mg/ml	0.2	0.15	0.05	0.1	0.2	0.14±0.07

Berdasarkan tabel data di atas terlihat bahwa adanya perbedaan dosis ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) memberikan pengaruh atau efek yang berbeda terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina. Adanya pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) tersebut mulai terlihat dimana kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina menjadi lebih rendah setelah diberikan perlakuan berupa ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) mulai pada dosis 2 mg/ml dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Kemudian kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina cenderung semakin menurun ketika diberi dosis yang lebih tinggi. Dengan demikian, berdasarkan penilaian secara deskriptif terhadap rata-rata kontraksi otot polos uterus marmut betina, dapat dikatakan bahwa pemberian perlakuan berupa ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan dosis 2 mg/ml, 4 mg/ml, 6 mg/ml menunjukkan efek atau pengaruh yang berbeda dimana semakin tinggi dosis yang diberikan akan semakin menurunkan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina tersebut.

Analisis Data

Hasil penelitian dianalisis dengan software SPSS. Penelitian ini menggunakan variabel numerik dengan satu faktor yang ingin diketahui yaitu perbedaan dari rata-rata frekuensi kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina berdasarkan faktor perlakuan yaitu pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) dalam beberapa variasi dosis perlakuan, sehingga uji statistik yang digunakan adalah One-Way Anova.

Uji Asumsi Data

Sebelum melakukan analisis data terhadap pengaruh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina dari hasil penelitian (lampiran) dengan menggunakan Oneway ANOVA, maka diperlukan pemenuhan atas beberapa asumsi data, yaitu data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina harus mempunyai sebaran normal dan mempunyai ragam yang homogen.

Normalitas Data

Menurut Santoso (2004), sebelum melakukan pengujian dengan menggunakan statistika inferensial, maka diperlukan pemenuhan terhadap asumsi kenormalan data. Distribusi normal merupakan distribusi teoritis dari variabel random yang kontinyu (Dajan, 1995). Kurva yang menggambarkan distribusi normal adalah kurva normal yang berbentuk

simetris. Pada penelitian ini digunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel < 50.

Tabel Uji Normalitas

Variabel	Nilai Signifikansi	Kesimpulan
Kontraksi otot polos uterus marmut betina	0.766	Data berdistribusi normal

Berdasarkan pengujian normalitas data dengan menggunakan Uji *Shapiro-Wilk*, data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina mempunyai nilai signifikansi 0.766 ($p > 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data variabel tersebut menyebar mengikuti sebaran normal. Dengan demikian dapat dilakukan pengujian dengan Oneway ANOVA, karena asumsi kenormalan distribusi data telah terpenuhi.

Homogenitas Ragam Data

Untuk mendeteksi ada atau tidaknya heterogenitas menurut Santoso, S. & Tjiptono, F (2002) dilakukan dengan menggunakan uji kesamaan ragam yaitu uji Levene (*Levene test homogeneity of variances*), dengan hasil pengujian sebagai berikut.

Tabel: Uji Kesamaan Ragam

Variabel	Uji Levene nilai p
Kontraksi otot polos uterus marmut betina	0.255

Berdasarkan uji Levene data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina mempunyai nilai signifikansi 0.255 menunjukkan lebih besar dari alpha 0.05 ($p > 0.05$). Maka dapat disimpulkan bahwa ragam data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina masih relatif homogen. Sehingga dapat dilakukan pengujian dengan *One Way* ANOVA pada tahap berikutnya, karena asumsi homogenitas ragam data telah terpenuhi.

Analisis Oneway ANOVA

Penelitian ini menggunakan variabel numerik dengan satu faktor yang ingin diketahui yaitu perbedaan dari rata-rata frekuensi kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada setiap perlakuan terutama yang disebabkan oleh pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan 3 variasi dosis yang diuji di laboratorium, yaitu 2 mg/ml, 4 mg/ml, dan 6 mg/ml.

Normalitas Data

Menurut Santoso (2004), sebelum melakukan pengujian dengan menggunakan statistika inferensial, maka diperlukan pemenuhan terhadap asumsi kenormalan data. Distribusi normal merupakan distribusi teoritis dari variabel random yang kontinyu (Dajan, 1995). Kurva yang menggambarkan distribusi normal adalah kurva normal yang berbentuk simetris. Pada penelitian ini digunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel < 50.

Tabel Uji Normalitas

Variabel	Nilai Signifikansi	Kesimpulan
Kontraksi otot polos uterus marmut betina	0.766	Data berdistribusi normal

Berdasarkan pengujian normalitas data dengan menggunakan Uji *Shapiro-Wilk*, data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina mempunyai nilai signifikansi 0.766 ($p > 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data variabel tersebut menyebar mengikuti sebaran normal.

Homogenitas Ragam Data

Untuk mendeteksi ada atau tidaknya heterogenitas menurut Santoso, S. & Tjiptono, F (2002) dilakukan dengan menggunakan uji kesamaan ragam yaitu uji Levene (*Levene test homogeneity of variances*), dengan hasil pengujian sebagai berikut.

Uji Kesamaan Ragam

Variabel	Uji Levene nilai p
Kontraksi otot polos uterus marmut betina	0.255

Berdasarkan uji levene data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina mempunyai nilai signifikansi 0.255

menunjukkan lebih besar dari alpha 0.05 ($p > 0.05$). Maka dapat disimpulkan bahwa ragam data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina masih relatif homogen.

Analisis Oneway ANOVA

Berdasarkan hasil analisis ragam didapatkan data kontraksi otot polos uterus marmut betina, menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.000 ($p < 0.05$), sehingga H_0 ditolak, dan dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina antar kelompok perlakuan dosis ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*).

Pengujian Berganda (*Multiple Comparisons*)

Langkah selanjutnya adalah mengolah data yang ada dengan menggunakan metode *Post Hoc Test* sebagai uji perbandingan berganda (*multiple comparisons*) dengan uji Tukey (*Tukey's Test*) sebagai salah satu uji perbandingan berganda yang mempunyai sensitivitas cukup tinggi dalam menguji adanya perbedaan antar perlakuan dalam *multiple comparisons*. Dengan metode ini akan dilakukan perbandingan yang berganda terhadap data kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina antara setiap kelompok perlakuan berupa ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) karena dari hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, dengan hasil uji Tukey sebagai berikut.

Tabel Uji Perbandingan Berganda Tukey

Perbandingan antar Kelompok		Beda rata-rata	Sig.	Keputusan
KP	P1	0.600	0.000	Berbeda signifikan
	P2	1.070	0.000	Berbeda signifikan
	P3	1.100	0.000	Berbeda signifikan
	KN	1.110	0.000	Berbeda signifikan
P1	P2	0.470	0.000	Berbeda signifikan
	P3	0.500	0.000	Berbeda signifikan
	KN	0.510	0.000	Berbeda signifikan
P2	P3	0.300	0.989	Tidak berbeda signifikan
	KN	0.040	0.967	Tidak berbeda signifikan
P3	KN	0.010	1.000	Tidak berbeda signifikan

Keterangan:

Jika nilai signifikansi (p) $< \alpha 0.05$ = ada perbedaan yang signifikan

Jika nilai signifikansi (p) $> \alpha 0.05$ = tidak ada perbedaan yang signifikan

Kemudian dari hasil uji perbandingan berganda (*Tukey's Test*) pada setiap perlakuan pada Tabel 6, menunjukkan bahwa kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok kontrol positif berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol negatif serta kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 2 mg/ml (P1), 4 mg/ml (P2), 6 mg/ml (P3) ($p < 0.05$).

Perbandingan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok kontrol negatif berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol positif dan kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 2 mg/ml (P1) ($p < 0.05$). Namun, kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok kontrol negatif tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan

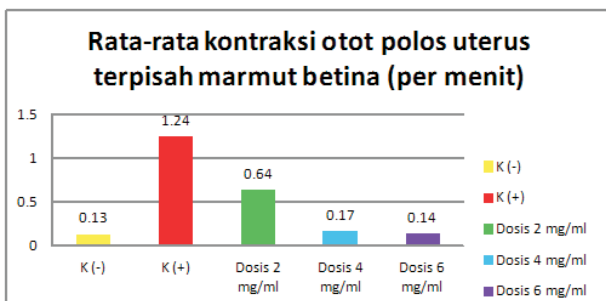
kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 4 mg/ml (P2) dan 6 mg/ml (P3) ($p > 0.05$).

Perbandingan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 2 mg/ml (P1) berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 4 mg/ml (P2), 6 mg/ml (P3), dan kelompok kontrol positif ($p < 0.05$).

Perbandingan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 4 mg/ml (P2) berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol positif dan kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 2 mg/ml (P1) ($p < 0.05$), namun tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 6 mg/ml (P3) ($p > 0.05$).

Perbandingan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina pada kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 6 mg/ml (P3) berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok kontrol positif dan kelompok yang diberi ekstrak buah asam jawa pada dosis 2 mg/ml (P1) ($p < 0.05$), namun tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kontrol negatif dan kelompok yang diberi ekstrak asam jawa pada dosis 4 mg/ml (P2) ($p > 0.05$).

Adanya perbedaan rata-rata kontraksi otot polos uterus marmut betina sebagai pengaruh dari setiap perlakuan dosis ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar Rata-rata kontraksi otot polos uterus marmut betina pada setiap dosis ekstrak buah asam jawa

Plot respon (*main effect*) pada Grafik di atas menunjukkan besarnya pengaruh (efek) dari setiap perlakuan terutama adanya pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina. Berdasarkan plot respon tersebut dapat dibentuk urutan dari pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap rata-rata kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina dari urutan yang paling rendah sampai dengan yang paling tinggi, sebagai berikut.

Pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) pada dosis 6 mg/ml dapat menurunkan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina dengan rata-rata yang paling rendah (mean=0.16 kontraksi/ menit) jika dibandingkan dengan dosis 4 mg/ml dan 2 mg/ml. Akan tetapi perbedaan kelompok yang diberikan dosis ekstrak

sebesar 6 mg/ml dan 4 mg/ml tidak signifikan, sehingga dosis 4 mg/ml merupakan dosis efektif dalam menurunkan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina. Selain itu, adanya perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok P2 (dosis 4 mg/ml) dan P3 (dosis 6 mg/ml) dengan kelompok Kontrol Negatif menunjukkan bahwa perlakuan ini memberikan hasil yang menyerupai keadaan normal.

Adapun rata-rata kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina yang diberi ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) pada dosis 2 mg/ml masih lebih rendah daripada kelompok kontrol positif, namun ada perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak sebesar 2 mg/ml belum mampu menurunkan kontraksi sampai menyerupai keadaan normal.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

- Pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) terbukti berpengaruh terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*).
- Pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) memiliki pengaruh yang cukup kuat terhadap penurunan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*), yaitu sebesar 84,7%.
- Dosis efektif pemberian ekstrak buah asam jawa (*Tamarindus indica*) untuk menurunkan kontraksi otot polos uterus terpisah marmut betina (*Cavia porcellus*) adalah 4 mg/ml.

KEPUSTAKAAN

- Ali, N., Shah SWA, 2010, *Spasmolytic Activity of Fruits of Tamarindus indica L.*, J Young Pharm, 2(3), pp. 261-264.
- Anu, M.P.D. and Ankita Banerjee, 2014, *Extraction of tamarind pulp and its antibacterial activity*, Asian Journal of Plant Science and Research, 4(2), pp. 47-49.
- Atawodi, S.E., Mubarak L. Liman, Jonah O. Ottu, et al., 2014, *Total Polyphenols, Flavonoids and Antioxidant Properties of Different Parts of Tamarindus indica Linn of Nigerian Origin*, Annual Research & Review in Biology, 4(24), pp. 4273-4283.
- Blackburn, Susan, 2014, *Parturition and Uterine Physiology*, In : Maternal, Fetal, and Neonatal Physiology : A Clinical Perspective, 4th Edition, Elsevier Health Sciences, pp. 135-136.
- Chin-Smith, Evonne C., Donna M. Slater, Mark R. Johnson, et al. 2014. *STIM and Oral isoform expression in pregnant human myometrium : a potential role in calcium signaling during pregnancy*. Frontiers in Physiology, May, Volume 5, Article 169.
- Clement, Y. N., Y. S. Baksh-Comeau, and C. E. Seaforth, 2015, *An ethnobotanical survey of medicinal plants in Trinidad*, J Ethnobiol Ethnomed; 11: 67.
- Cretoiu, S.M., Beatrice Mihaela Radu, Adela Banciu, et al., 2014, *Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels*, Histochem Cell Biol, 143, pp. 83-94.

- Cretoiu, S.M., Dragos Cretoiu, Adela Marin, *et al.*, 2013, *Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium*, *Reproduction*, 145, pp. 357–370.
- Cunningham, F.G., Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, *et al.*, 2014, *Kelahiran Kurang Bulan*, dalam : *Obstetri Williams*, Ed. 23, Vol. 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hlm. 846-876.
- Dajan, A., 1995, *Pengantar Metode Statistik*. Jilid I, Pustaka LP3ES Indonesia, Jakarta.
- Guyton, Arthur C, John E. Hall, 2012a, *Kehamilan dan Laktasi* dalam : *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hlm. 1080-1095.
- Guyton, Arthur C, John E. Hall, 2012, *Kontraksi dan Eksitasi Otot Polos* dalam : *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hlm. 95-103.
- Katzung, B.G., 2012, *Obat-Obat yang Berpengaruh Besar terhadap Otot Polos*, dalam : *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Ed. 10, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hlm. 259-340.
- Kuru, Pinar, 2014, *Tamarindus indica and its health related effects*, *Asian Pac J Trop Biomed*, 4(9), pp. 676-681.
- Lim, C.Y., Sarni Mat Junit, Mahmood Ameen Abdulla, *et al.*, 2013, *In Vivo Biochemical and Gene Expression Analyses of the Antioxidant Activities and Hypocholesterolaemic Properties of Tamarindus indica Fruit Pulp Extract*, *Plos One*, Vol. 8, Issue 7.
- Nwodo, U.U., Augustine A. Ngene, Aruh O. Anaga, *et al.*, 2011, *Acute Toxicity and Hepatotoxicokinetic Studies of Tamarindus indica Extract*, *Molecules*, 16, 7415-7427; doi:10.3390/molecules16097415.
- National Tropical Botanical Garden, 2015, *Tamarindus indica*, viewed 25 Mei 2015 <http://www.ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=10971>.
- Noerpramana, N.P., 2011, *Perempuan Dalam Berbagai Masa Kehidupan*, dalam : Mochammad Anwar, dkk (Ed), *Ilmu Kandungan Edisi Ketiga*, PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Hlm. 92-110.
- Otaibi, M.A., 2014, *The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion*, *Research Pub*, Jun, VOL.1 NO.2, pp. 2373-1168.
- Safdar, A.H.A., , Hussein Daghigh Kia, dan Ramin Farhadi, 2013, *Physiology of Parturition*, *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research* ISSN: 2322 - 4827, Volume 1, Issue 3, pp. 214-221.
- Saifuddin, A.B., Trijatmo Rachimhadhi, dan Gulardi H. Wiknjosastro, 2014, *Persalinan Preterm*, dalam : *Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo* Ed. 4, Cet. 4, PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Hlm. 667-675.
- Samsulhadi, 2011, *Haid dan Siklusnya* dalam : Mochammad Anwar, dkk (Ed), *Ilmu Kandungan Edisi Ketiga*, PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Hlm. 73-91.
- Santoso, S. dan Tjiptono, F, 2002, *Riset Pemasaran Konsep & Aplikasi Dengan SPSS*, Penerbit PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Sukwan, Catthareeya, Susan Wray and Sajeera Kupittayanant. 2014. *The effects of Ginseng Java root extract on uterine contractility in nonpregnant rats*. *Physiol Rep*, 2(12), pp. 1-11.
- Syamsuni, 2006, *Perhitungan Pengenceran* dalam : *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hlm. 114-127.
- The Editors of Encyclopadia Britannica, 2010, *Uterus : Anatomy*, diakses tanggal 3 Juni 2015, <<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/620603/uterus>>.
- Ugoh, S.C. and Isa Mohammed Haruna, 2013, *Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of The Fruit and Leaf Extracts of Tamarindus indica (Linn.)*, *Report and Opinion*, 5(8), pp. 18-27.
- USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2015, *Basic Report 09322, Tamarinds, raw*, diakses tanggal 22 Mei 2015, <<http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/2436?fgcd=&manu=&lfaet=&format=&count=&max=35&offset=&sort=&qlookup=tamarindus+indica>>.
- Yahia, E.M., 2011, *Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits Volume 4: Mangosteen to white sapote*, Oxford : Woodhead Publishing.