



**UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN
DARI BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) PADA TIKUS JANTAN
GALUR *Sprague Dawley* DENGAN METODE RADIAL ARM MAZE**

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Disusun oleh:
Iva Leona Marwanti
1504015194









PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN
DARI BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) PADA TIKUS JANTAN
GALUR *Sprague Dawley* DENGAN METODE *RADIAL ARM MAZE***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh
Iva Leona Marwanti, NIM 1504015194

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>15/10/20</u>
<u>Penguji I</u> Dwitiyanti, M. Farm., Apt.		<u>12-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> Elly Wardani, M. Farm., Apt.		<u>16-06-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt.		<u>18-06-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Landyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.		<u>15-06-2020</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>28-08-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: 20 Februari 2020

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN DARI BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) PADA TIKUS JANTAN GALUR *Sprague Dawley* DENGAN METODE *RADIAL ARM MAZE*

Iva Leona Marwanti
1504015194

Buah tomat memiliki khasiat sebagai antidepresi karena mengandung likopen. Likopen dapat ditingkatkan bioavailabilitasnya dengan sistem pembawa nanoemulsi. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan aktivitas nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat sebagai antidepresi dengan metode *Radial Arm Maze*. Penelitian diawali dengan ekstraksi dilanjutkan pembuatan nanoemulsi. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok uji. Kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif (Donepezil 0,5139 mg/kgBB), kelompok kontrol negatif (aquadest), dan nanoemulsi ekstrak likopen buah tomat dosis I (5 mg/kgBB), dosis II (10 mg/kgBB) dan dosis III (20mg/kgBB). Semua kelompok diinduksi ECS kecuali kelompok kontrol normal. Data dianalisis secara statistik dengan ANOVA satu arah dilanjutkan uji *Tukey HSD*. Evaluasi karakteristik sediaan nanoemulsi memberikan hasil viskositas 3,1645 cPs, zeta potensial 1,22 mV, ukuran partikel 12,5 nm dan PDI 0,197. Hasil penelitian uji aktivitas menunjukkan semua dosis nanoemulsi dapat meningkatkan memori spasial. Kelompok dosis I dan II berbeda bermakna dengan kontrol positif. Hasil pada tiga pengujian menunjukkan nanoemulsi dengan dosis III (20 mg/kgBB) merupakan dosis efektif karena memberikan efek yang sama dengan kelompok kontrol positif yaitu Donepezil 0,5139 mg/kgBB ($p = 0,545$) sehingga sediaan nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat dapat digunakan sebagai pengobatan antidepresi.

Kata Kunci: Antidepresi, Buah tomat, Likopen, Nanoemulsi, *Radial Arm Maze*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN DARI BUAH TOMAT (*Solanum lycopersicum* L.) PADA TIKUS JANTAN GALUR *Sprague Dawley* DENGAN METODE *RADIAL ARM MAZE*”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada Kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA, dan selaku pembimbing I.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan FFS UHAMKA
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA. Dan selaku Pembimbing Akademik dan para dosen FFS UHAMKA yang telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, dan saran yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
4. Bapak Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu, memberikan ilmu, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik.
5. Keluarga tercinta atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi.
6. Sahabat dan teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan bantuan dan dorongan semangat.
7. Seluruh staf FFS UHAMKA yang telah membantu dalam penelitian.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam melakukan penelitian serta penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk membangun dan menyempurnakan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Demensia	4
2. Memori Spasial	6
3. Buah Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> L.)	7
4. Likopen	8
5. Donepezil	9
6. Ekstrak	9
7. Emulsi	10
8. Metode Induksi Model Hewan Demensia	12
9. Metode Pengujian Hewan Model Demensia	13
B. Kerangka Berpikir	13
C. Hipotesis	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Tempat dan Waktu Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Pola Penelitian	15
C. Metode Penelitian	15
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	16
3. Hewan Uji	16
D. Prosedur Penelitian	16
1. Determinasi Tanaman	16
2. Pengumpulan dan Penyediaan Bahan Baku	16
3. Pembuatan Ekstrak	17
4. Uji Penapisan Fitokimia	17
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstak	19
6. Perhitungan dan Penetapan Dosis	20
7. Pembuatan Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Likopen	21
8. Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen	21
9. Pembuatan Bahan-bahan Uji	23
10. Pengelompokan Hewan Uji	24

	11. Persiapan dan Aklimatisasi Hewan	24
	12. Induksi Hewan Uji dengan ECS	25
	13. Perlakuan terhadap Hewan Uji	25
	14. Pengujian dengan <i>Radial Arm Maze</i>	25
	15. Analisis Data	26
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	27
	A. Hasil Penelitian	27
	1. Hasil Determinasi Tanaman	27
	2. Hasil Ekstraksi Buah Tomat	27
	3. Hasil Uji Penapisan Fitokimia	28
	4. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	30
	5. Hasil Pembuatan Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Likopen	32
	6. Hasil Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen dari Buah Tomat	32
	7. Hasil Aklimatisasi Hewan Uji	37
	8. Hasil Uji Aktivitas Antidemensia	37
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	44
	DAFTAR PUSTAKA	45
	LAMPIRAN	53



DAFTAR TABEL

	Hlm	
Tabel 1.	Formula Nanoemulsi Ekstrak Likopen	21
Tabel 2.	Hasil Ekstraksi Buah Tomat	28
Tabel 3.	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Tomat	28
Tabel 4.	Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	30
Tabel 5.	Hasil Rendemen Ekstrak Kental, Susut Pengerinan, Kadar Air, dan Kadar Abu	30
Tabel 6.	Hasil Uji Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial	36
Tabel 7.	Rata-rata Nilai Memori Spasial pada RAM I	38
Tabel 8.	Rata-rata Nilai Memori Spasial pada RAM II	39
Tabel 9.	Rata-rata Nilai Memori Spasial pada RAM III	41
Tabel 10.	Data Perhitungan Bobot Gliserin 70%	70
Tabel 11.	Data Perhitungan viskositas Gliserin 70% Menggunakan Viscometer Oswald	71
Tabel 12.	Data Kalibrasi Viskometer Stormer Menggunakan Gliserin 70%	72
Tabel 13.	Konstanta Alat (Kv)	72
Tabel 14.	Data Viskositas Nanoemulsi Ekstrak Likopen dari Buah Tomat	73
Tabel 15.	Perhitungan Kesalahan Tipe A	73

DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Buah Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i> L.)	8
Gambar 2.	Struktur Kimia Likopen	8
Gambar 3.	Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Likopen	29
Gambar 4.	Hasil Identifikasi Likopen dengan Kromatografi Lapis Tipis	33
Gambar 5.	Absorpsi Sinar Tampak Spektrum Likopen Standar dalam Petroleum Eter	34
Gambar 6.	Hasil Absorpsi Sinar Tampak Spektrum Likopen pada Ekstrak Tomat dan Hasil Absorpsi SinarTampak Spektrum Likopen pada Sediaan Nanoemulsi	35
Gambar 7.	Grafik Persamaan Garis Lurus Hasil Memori Spasial RAM I	39
Gambar 8.	Grafik Persamaan Garis Lurus Hasil Memori Spasial RAM II	40
Gambar 9.	Grafik Persamaan Garis Lurus Hasil Memori Spasial RAM III	42



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1.	Skema Pola Penelitian 53
Lampiran 2.	Skema Pembuatan Ekstrak Likopen Buah Tomat 54
Lampiran 3.	Skema Pembuatan Nanoemulsi Ekstrak Likopen 55
Lampiran 4.	Skema Perlakuan Hewan Uji 56
Lampiran 5.	Hasil Determinasi Buah Tomat 57
Lampiran 6.	Hasil Determinasi Hewan Uji 58
Lampiran 7.	Surat Keterangan Lolos Kaji Etik 60
Lampiran 8.	Hasil Pengukuran Ukuran Partikel, PdI, dan Zeta Potensial 61
Lampiran 9.	Hasil Absorpsi Sinar Tampak Spektrum Likopen pada Ekstrak Tomat 64
Lampiran 10.	Hasil Absorpsi Sinar Tampak Spektrum Likopen pada Sediaan Nanoemulsi 65
Lampiran 11.	<i>Certificate of Analysis</i> Petroleum Eter 66
Lampiran 12.	<i>Certificate of Analysis</i> Tween 80 67
Lampiran 13.	<i>Certificate of Analysis</i> PEG 400 68
Lampiran 14.	Perhitungan 69
Lampiran 15.	Hasil Analisa Data Statistik 74
Lampiran 16.	Alat dan Bahan Penelitian 81
Lampiran 17.	Hasil Ekstraksi 84
Lampiran 18.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Buah Tomat 85
Lampiran 19.	Hasil Penetapan Kadar Abu dan Susut Penguapan 87
Lampiran 20.	Hasil Pembuatan Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Likopen 88
Lampiran 21.	Hasil Perlakuan Hewan Uji 89

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Laju perkembangan penduduk dunia termasuk Indonesia saat ini menuju proses penuaan yang ditandai dengan meningkatnya jumlah penduduk lanjut usia (Andini, 2013). Dari data Badan Pusat Statistik (2013), Jumlah penduduk Indonesia yang berusia 65 tahun ke atas akan meningkat dari 5,0% pada tahun 2010 menjadi 10,6% pada tahun 2035. Menurut *The National Old People's Welfare Council* di Inggris, penyakit atau gangguan umum pada lansia salah satunya adalah demensia (Tumipa *et al.*, 2017). Demensia adalah gangguan fungsi intelektual dan memori yang disebabkan oleh penyakit otak, yang tidak berhubungan dengan gangguan tingkat kesadaran (Setiati *et al.*, 2014). Diperkirakan kasus demensia di Indonesia adalah 1,2 juta kasus pada tahun 2015 dan diperkirakan akan meningkat sekitar 1.894.000 kasus pada tahun 2030 dan akan terus menjadi 3.980.000 pada tahun 2050 (Prince *et al.*, 2015).

Salah satu penyebab demensia adalah kurangnya jumlah asupan mikronutrien esensial, seperti antioksidan dan vitamin B (Parigi *et al.*, 2006). peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan penurunan kadar antioksidan menyebabkan gangguan keseimbangan pembentukan pro-oksidan dan antioksidan yang menimbulkan suatu kondisi yang disebut stres oksidatif (Giergiel *et al.*, 2012). Berbagai studi menunjukkan keterkaitan antara stres oksidatif dengan patogenesis dari penyakit demensia sehingga memungkinkan terapi menggunakan senyawa antioksidan (Devore *et al.*, 2010). Salah satu tanaman buah yang mengandung senyawa antioksidan adalah Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L.). Antioksidan terbesar yang terkandung di dalam buah tomat adalah likopen yaitu sebesar 30-200 mg/kg buah segar (Roh *et al.*, 2013).

Sebuah studi melaporkan bahwa ekstrak tomat yang larut dalam lemak, dengan karoten sebagai unsur antioksidan utama, dapat mencegah gangguan kognitif yang diinduksi D-galaktosa, meningkatkan antioksidan dan mencegah kerusakan otak (Zhang *et al.*, 2016). Selain itu studi yang dilakukan Zhao *et al.* (2018) telah menunjukkan manfaat yang serupa dari likopen bahwa pengobatan dengan likopen mampu mengurangi gangguan kognitif akibat stres oksidatif

melalui peningkatan neurodegradasi, memulihkan aktivitas antioksidan, dan menurunkan respon inflamasi pada tikus CD-1 yang berusia lanjut. Hal ini menunjukkan bahwa likopen memiliki kemampuan untuk menghambat stres oksidatif pada patogenesis demensia dan memungkinkan suplementasi likopen sebagai pengobatan penyakit demensia.

Penggunaan likopen tidak meluas karena diketahui likopen mengalami degradasi melalui isomerisasi dan oksidasi selama pemrosesan tomat (Shi dan Marguer, 2000). Paparan temperatur tinggi, oksigen dan cahaya dapat mempercepat terjadinya isomerisasi dan oksidasi likopen yang mengakibatkan penurunan aktivitas biologis likopen (Urbonaviciene *et al.*, 2015). Selain itu salah satu tantangan utama dalam gangguan neurologis adalah menemukan suatu terapi yang efektif yang dapat melewati sawar darah otak (Saraiva *et al.*, 2016). Untuk mengatasi masalah tersebut dilakukan pengembangan sediaan ekstrak likopen buah tomat dalam bentuk nanoemulsi. Bentuk partikel berukuran nanometer telah digunakan sebagai pengobatan untuk penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, Parkinson dan Stroke karena pengiriman yang ditargetkan dan kemampuan untuk melewati sawar darah otak (Spuch *et al.*, 2012). Menurut Ha *et al.* (2015) Nanoemulsi sebagai sistem pembawa likopen memiliki manfaat yang baik untuk aplikasi dalam sediaan karena nanoemulsi memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas likopen. Hal ini didukung dengan penelitian (Young *et al.*, 2014) yang menyatakan nanoemulsi efektif untuk merangkul berbagai senyawa bioaktif yang tidak stabil dalam kondisi *in vivo* sehingga diharapkan nanoemulsi dapat menjadi solusi dalam pengiriman yang efektif ke otak.

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini akan dibuat suatu sediaan ekstrak likopen dari buah tomat yang berbasis sistem nanoemulsi untuk menguji potensi nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat secara *in vivo* pada tikus jantan galur *Sprague dawley*, selanjutnya untuk menilai kinerja memori spasialnya digunakan metode *Radial Arm Maze*. Menurut Fande *et al.* (2018) *Radial arm Maze* merupakan metode yang sederhana tetapi memberikan hasil yang sangat berguna untuk memahami berbagai komponen kognitif dan perilaku pengujian memori pada tikus.

B. Permasalahan Penelitian

Diketahui likopen mudah mengalami isomerisasi dan oksidasi yang mengakibatkan penurunan aktivitas biologinya. Salah satu teknik yang dapat dilakukan untuk meningkatkan efektifitas likopen pada tomat adalah dengan membuat dalam bentuk sediaan nanoemulsi. Adapun permasalahan dari penelitian ini apakah nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dapat memberikan aktivitas antidemensia pada tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan metode *Radial Arm Maze* dan pada dosis berapa nanomulsi ekstrak likopen dari buah tomat dapat memberikan aktivitas antidemensia secara efektif.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidemensia nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) secara *in vivo* pada tikus jantan galur *Sparague dawley* dengan metode *Radial Arm Maze*. Pemberian dosis berbeda untuk memperoleh dosis efektif nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) pada tikus model demensia.

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi semua kalangan bahwa nanoemulsi ekstrak likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) dapat digunakan sebagai salah satu alternatif untuk terapi atau pencegahan penyakit demensia.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G., 2012. *Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)*. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 280, 282.
- Andayani, R., Maimunah dan Lisawati, Y. 2008. Penentuan Aktivitas Antioksidan, Kadar fenolat Total dan Likopen Pada Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum L.*). *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. Vol 13. No 1. Hlm 31-37.
- Andini, N. K., Nilakusmawati, D. P. E., dan Susilawati, M. 2013. Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Penduduk Lanjut Usia Masih Bekerja. *PIRAMIDA*. Vol 9. No 1. Hlm 44- 49.
- Angelia, I. O. 2018. Uji Karakteristik Kopi Non Kafein Dari Biji Pepaya Dengan Variasi Lama Penyinaran. *Journal Of Agritech Science (JASc)*. Vol 2. No 1. Hlm 16-29.
- Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan farmasi*. Edisi Keempat. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta. Hlm 376, 387-388.
- Azmi, Z., Animan dan Ishak. 2016. Sistem Penghitung Ph Air Pada Tambak Ikan Berbasis Mikrokontroler. *Jurnal SAINTIKOM*. Vol 15. No 2. Hlm 101-108.
- Bala, R., Khanna, D., Mehan, S., and Kalra, S. 2015. Experimental evidence for the potential of lycopene in the management of scopolamine induced amnesia. *RSC Advances*. Vol 5. No 89. Hlm 1-35.
- Barba, A.I.O., Hurtado, M.C., Mata, M.C.S., Ruiz, V.F., and de Tejada, M.L.S. 2006. Application of a UV-vis detection-HPLC method for a rapid determination of lycopene and beta-carotene in vegetables. *Food Chemistry*, Vol 95. No 2. Hlm 328-336.
- Badan Pusat Statistik. 2013. *Proyeksi Penduduk Indonesia 2010-2035*. Badan Pusat Statistik Republik Indonesia, Jakarta. Hlm 29.
- Chabib, L., Ikwati, Z., Martien, R., dan Ismail, H. 2016. Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEEDDs) Turunan Kurkumin Gamavuton Sebagai Kandidat Obat Rheumatoid Arthritis : Karakterisasi Surfaktan. Dalam : *Proceeding Seminar Nasional Obat Herbal Indonesia*, Yogyakarta. Hlm 119-126.
- Chauhan, K., Sharma, S., Agarwal, N., and Chauhan, B. 2011. Lycopene of tomato fame: its role in health and disease. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Vol 10. No 1. Hlm 99-115.

- Chu, B.S., Ichikawa, S., Kanafusa, S., and Nakajima, M. 2007. Preparation of protein-stabilized β -carotene nanodispersions by emulsification–evaporation method, *Journal of the American Oil Chemists' Society*. Vol 184. No 11. Hlm 1053-1062.
- Das, S. and Chaudhury A. 2011. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. Vol 12. No 1. Hlm 62–76.
- Departemen kesehatan, RI. 2000. *Buku Panduan teknologi Ekstrak*. Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm 6, 11,13, 17, 39.
- Departemen kesehatan, RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Jilid 2. Badan Penelitian dan Pengembangan Tanaman, Jakarta. Hlm 313-314.
- Departemen kesehatan, RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Badan pengawas Obat dan makanan, Jakarta. Hlm 165.
- Dewi, E. S. 2018. Isolasi Likopen Dari Buah Tomat (*Lycopersicum Esculentum*) Dengan Pelarut Heksana. *Jurnal AGROTEK*. Vol. 5 No. 2. Hlm 123-125.
- Devore, E.E., Grodstein, F., van Rooij, F.J.A., Hofman, A., Stampfer, M.J., Witteman, J.C.M., and Breteler, M.M.B. 2010. Dietary antioxidants and longterm risk of dementia. *Arch. Neurol*. Vol 67. No 7. Hlm 819–825.
- Dinas Kesehatan. Pemerintah Kabupaten Bantul. 2019. Buah Tomat Sebagai Penggempur Komedo. <https://dinkes.bantulkab.go.id/berita/340-buah-tomat-sebagai-penggempur-komedo> (Diakses Pada 12 Maret 2019).
- Evola, M., Hall, A., Wall, T., Young, A., and Grammas, P., 2010. Oxidative stress impairs learning and memory in apoE knockout mice. *PharmacolBiochemBehav*. Vol 96. Hlm 181–6.
- Fande. S., Mishra. P., Agrawal R., and Thakur. R. 2018. Development Of Radial Arm Maze Apparatus Used In Memory Enhancing Activity. *IJRAR*. Vol 5. No 3. Hlm 876-881.
- Federer, W. 1963. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford: Oxford and Lbh Publish Hincó. Dalam Furqon, A., Nurmukhlis, H., dan Kasiman, S. 2015. Stabilitas Konsentrasi Glukosa Darah Simpan Jangka Pendek Dalam Tabung Berteknologi Pemisah Jel. *Pharmaciana*. Vol 5. No 2. Hlm 108-114.
- Gresack, J. E., and Frick, K. M. 2003. Male mice exhibit better spatial working and reference memory than females in a water-escape radial arm maze task. *Brain research*, Vol 982. No 1. Hlm 98-107.
- Gupta, B. K., Kumar, S., Kaur, H., Ali, J., and Baboota, S. 2018. Attenuation of Oxidative Damage by Coenzyme Q10 Loaded Nanoemulsion Through Oral Route for the Management of Parkinson's Disease. *Rejuvenation Research*. Vol 21. No 3. Hlm 232-249.

- Guyton, A.C.1994. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 7. Bagian II. EGC : Jakarta. Hlm 425.
- Giergiel, M., Lopucki, M., Stachowicz, N., and Kankofer, M. 2012. The influence of age and gender on antioxidant enzyme activities in humans and laboratory animals. *Aging Clin. Exp. Res.* Vol 24. No 6. Hlm 561-569.
- Giovannucci, E. 1999. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *Journal of the national cancer institute.* Vol 91. No 4. Hlm 317-331.
- Ha, T.V.A., Kim, S., Choi, Y., Kwak, H.S., Lee, S.J., Wen, J., Oey, I. and Ko, S., 2015. Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract. *Food chemistry.* 178. Hlm 115-121.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Penerbit Institut Teknologi bandung, Bandung. Hlm 49.
- Hanani, E. 2015. *Analisis fitokimia*. EGC, Jakarta. Hlm 11, 20.
- Handayani, S., Najib, A., dan Wati, N. P. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Daruju (*Achantus Illicifolius* L.) Dengan Metode Peredaman Radikal Bebas 1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazil (DPPH). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia.* Vol 5. No 2. Hlm 299-308.
- Haroon, S. 2014. Extraction of Lycopene from Tomato Paste and its Immobilization for Controlled Release. *Thesis.* University of Waikato. Hamilton. Hlm 55.
- Hildreth, K. L., and Church, S. 2015. Evaluation and management of the elderly patient presenting with cognitive complaints. *Med Clin North Am.* Vol 99. No 2. Hlm 311-335.
- Hodisan, T., Socaciu, C., Ropan, I., and Neamtu, G. 1997. Carotenoid composition of *Rosa canina* fruits determined by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* Vol 16. No 3. Hlm 521-528.
- ITIS report: *Solanum lycopersium* L. Taxonomic serial No : 521671 https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=521671#null (Diakses pada 12 Maret 2019).
- Juniatik, M., Hida, K., Wulandari, F. P., Pangestuti, N., Martien, R., dan Pratiwi, S. U. T. 2017. Formulation Of Nanoemulsion Mouthwash Combination Of Lemongrass Oil (*Cymbopogon Citratus*) And Kaffir Lime Oil (*Citrus Hystrix*) For Anticandidiasis Against *Candida Albicans* ATCC 10231. *Majalah Obat Tradisional.* Vol 22. No 1. Hlm 7-15.

- Kartikasari, D., dan Handayani, F. 2012. Pemenuhan Kebutuhan Dasar Manusia Pada Lansia Demensia Oleh Keluarga. *Jurnal Keperawatan Diponegoro*. Vol 1. No 1. Hlm 175-182.
- Kalogeropoulos, N., Chiou, A., Pyriochou, V., Peristeraki, A., and Karathanos, V. T. 2012. Bioactive phytochemicals in industrial tomatoes and their processing byproducts. *LWT - Food Science and Technology*. Vol 49. No 2. Hlm 213-216.
- Kang, J. H., Cho, J., and Ko, Y. T. 2019. Investigation on the effect of nanoparticle size on the blood–brain tumour barrier permeability by in situ perfusion via internal carotid artery in mice. *Journal of drug targeting*, Vol 27. No 1. Hlm 103-110.
- Kasim, R., dan Barra, A. L. S. 2017. Pengaruh Penambahan Lemak Kakao Terhadap Kestabilan, Efek Iritasi, Dan Sifat Sensori Sampo Rambut. *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*. Vol 12. No 2. Hlm 40-52.
- Kesumaningtyas, F. 2017. Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Demensia Menggunakan Metode Forward Chaining Studi Kasus (Di Rumah Sakit Umum Daerah Padang Panjang). *Edik Informatika*. Vol 3. No 2. Hlm 95-102.
- Kontush, A. 2006. Lipid peroxidation and Alzheimer's disease: Key role of Amyloid- β . *OCL Journal*. Vol 13. No 1. Hlm 46-53.
- Kumar, R., Soni, G. C., and Prajapati, S. K. 2017. Formulation development and evaluation of Telmisartan Nanoemulsion. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Science*. Vol 6. No 4. Hlm 2711-2719.
- Kusumaningsih, T., Asrilya, N. H., Wulandari, S., Wardani, D. R. T., dan Fatikhin, K. 2015. Pengurangan Kadar Tanin Pada Ekstrak Stevia rebaudiana dengan Menggunakan Karbon aktif. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. Vol 11. No. 1. Hlm 81-89.
- Limthin, D., and Phromyothin, D. 2019. Improving Stability of Nanoemulsion Containing Centella asiatica, Lycopersicon Esculentum Mil. and Moringa oleifera Lam. Extract. *Materials Today: Proceedings*, Vol 17. Hlm 1852-1863.
- Luo, J., Min, S., Wei, K., Li, P., Dong, J., and Liu, Y. F. 2011. Propofol protects against impairment of learning-memory and imbalance of hippocampal Glu/GABA induced by electroconvulsive shock in depressed rats. *Journal of anesthesia*. Vol 25. No 5. Hlm 657-665.
- Makiah, S.N.N. 1999. Pengaruh Pemberian Alkohol Secara Akut Terhadap Memori Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Idea edisi 5*. Hlm 4-29.

- Manjare, R M., Tilak, A. V., Rane B. T., Dabhade, S. A., Bhalsinge R. R., and Patil, H. P. 2014. Study of effects of donepezil and aspirin on working memory in rats using electroconvulsive shock model. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* . Vol 3. No 6. Hlm 1012-1015.
- Mardiyanto, herlina, Fithri, N. A., dan Rahmi, Y. 2019. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel gelas-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Sains san farmasi Klinis*. Vol 6. No 2. Hlm 171-179.
- Mastrangelo, M.E., Schleich, C.E., and Zenuto, R. R. 2009. Short-term effects of an acute exposure to predatory cues on the spatial working and reference memory performance in a subteranean rodent. *Anim Behav*. Vol 77. No 3. Hlm 685-692.
- McConnell, E.L., Basit, A.W., and Murdan, S. 2008. Measurement of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue, and implication for in-vivo experiments. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol 60. No 1. Hlm 63-70.
- Miller, E. C., Giovannucci, E., Erdman, J. J., Bahnson, R., Schwartz, S. J., and Clinton, S. K. 2002. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *The Urologic Clinics of North America*. Vol 29. No 1. Hlm 83-93.
- Moeliono, A. P., Maryadhi, N. M. D. D., Cahyadi, M. F., Irmayanti, N. M. F., dan Leliqia, N. P. E. 2014. Uji Aktivitas Antidementia Minuman Gambir Dan Minuman Gambir Kombucha Lokal Bali Secara In Vivo. *Jurnal Farmasi Udayana*. Vol 3. No 1. Hlm 1-3.
- Monica, E., dan Rollando, R. 2019. Identifikasi dan isolasi Senyawa Likopen dari Semangka (*Citrullus Lanatus*). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. Vol 16. No 1. Hlm 80-85.
- More, S., Kumar, H., Cho, D. Y., Yun, Y. S., and Choi, D. K. 2016. Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. *International journal of molecular sciences*, Vol 17. No 9. Hlm 1-34.
- Napsah, R., dan Wahyuningsih, I. 2014. Preparasi Nanopartikel Kitosan-TPP/Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleriamacrocarpa* (Scheff) Boerl) dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Hlm 11. No 1. Hlm 7-12.
- Narwanto, M. I., Soedjono Aswin, S., Mustofa. 2008. Pemberian Etanol Jangka Panjang Menurunkan Memori Kerja Spasial Pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol 24. No 2.
- Nurdianti, L., Aryani, R., dan Indra. 2017. Formulasi dan Karakterisasi SNE (Self Nanoemulsion) Astaxanthin dari *Haematococcus pluvialis* sebagai Super Antioksidan Alami. *Jurnal Sains & Farmasi Klinis*. Vol 4. No 2. Hlm 30-36.

- Parigi, A. D., Panza, F., Capurso, C., and Solfrizzi, V. 2006. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Research Bulletin*. Vol 69. No 1. Hlm 1-19.
- Patel, R. P., and Joshi, J. R. 2012. An overview on nanoemulsion: A novel approach. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol 3. No 12. Hlm 4640.
- PERDOSSI. 2015. *Panduan Praktik Klinik, Diagnosis dan Penatalaksanaan Demensia*. PERDOSSI, Jakarta. Hlm 1, 3-5.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M, et al. 2015. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London
- Purnamasari, A.W. dan isnawati, M., 2014. Pengaruh Pemberian Jus Pare (*Momordica charantia* L.) dan Jus jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus *Sprague Dawley* Hiperkolestolemia. *Journal of Nutrition College*. Vol 3. No 4. Hlm 893-902.
- Reagan-shaw, S., Nihal, M., and Ahmad, N. 2007. Dose Translation From Animal to Human Studies Revisited. *FASEB Jurnal*. Vol 22. No 3. Hlm 659-661.
- Rees, G., Chye, A. P., and Lee, S. H. 2006. Dementia In The Asia Pasific Region The Epidemic Is Here. Diambil Dari <https://www.alz.co.uk/research/fiels/apereport.pdf> (Diakses pada 12 maret 2019).
- Rodriguez-Amaya, D. B. 2001. A guide to carotenoid analysis in foods. ILSI press. Washington. Hlm 14-15.
- Roh, M., Jeon, M., Moon, J., Moon, W., Park, S., and Choi, J. 2013. A Simple Method For The Isolation of Lycopene from *Lycopersicon Esculentum*. *Botanical Sciences*. Vol 91. No 2. Hlm 187-192.
- Saifudin, A., Rahayu, V., dan Teruna, H. Y. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alami Edisi Pertama*. Graha ilmu. Yogyakarta.
- Salim. M, Sulistyningrum. N, Isnawati. A, Sitorus. H, Yahya dan Ni'mah. T. 2016. Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum* Corr) Dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol 6. No 2. Hlm 117-128.
- Saraiva, C., Praça, C., Ferreira, R., Santos, T., Ferreira, L., and Bernardino, L. 2016. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood–brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*. Vol 235. Hlm 34–47.

- Sari, D. C. R., Pratama, R. S., Aswin, S., dan Suharmi, S. 2011. Pengaruh Durasi Pemberian Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica sp.*) terhadap Memori Spasial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) pascastres Listrik. *Mutiara Medika*. Vol 11. No 2. Hlm 67-78.
- Selamet, R. N., Sugito, dan Dasrul. 2013. The Effect Of Tomato Extract (*Lycopersicon Esculentum*) On The Formation Of Athero-Sclerosis In White Rats (*Rattus Norvegicus*) Male. *Jurnal natural*. Vol 13. No 2. Hlm 5-9.
- Setiati, S., Idrus A., Aru W.S., Marcellus S. K., Bambang S., dan Ari F. S., 2014. Ilmu Penyakit Dalam. jilid III. edisi VI. *InternaPublishing*, Jakarta. Hlm 3804-3805, 3811.
- Shi, J., and Maguer, M. L. 2000. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol 40. No 1. Hlm 1–42.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisika Dan Ilmu Farmasetika*. Edisi 5. EGC, Jakarta. Hlm 623.
- Spuch, C., Saida, O., and Navarro, C., 2012. Advances in the treatment of neurodegenerative 605 disorders employing nanoparticles. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. Vol 6. Hlm 2-18.
- Susanti, N. M. P., Dewi, L. P. M. K., Widjaja,, Wirasuta, I.M.A.G., Dan Gityarani, K. G. 2016. Ekstraksi Likopen Dari Limbah Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum L.*). *Jurnal Farmasi Udayana*. No 5. Vol 1. Hlm 12-14.
- Syafitri, S. 2018. Pengaruh Kecepatan Pengadukan Terhadap Sifat Fisik Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof DR. HAMKA, Jakarta. Hlm 17,19.
- Tumipa, S. Y., Bidjuni, H., dan Lolong, J. 2017. Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kejadian Demensia Pada Lansia Di Desa Tumpaan Baru Kecamatan Tumpaan Amurang Minahasa Selatan. *e-Journal Keperawatan (e-Kp)*. Vol 5. No1.
- Urbonaviciene, D., Pranas, V., Jonas, V., and Ceslovas, B. 2015. Stability of tomato lycopene under thermal and light irradiation treatments in an oil-based model system. *Zemdirbyste Agric*. Vol 102. No 2. Hlm 185-192.
- Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M., Butterfield, D.A., 2000, Review: Alzheimer's amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity, *Journal of Structural Biology*. Vol 130. No 2-3. Hlm 184 - 208.
- Wathoni, N.,Sopyan, I., Budiman, A., dan Sriwidodo. 2018. Karakterisasi Sediaan Cair Farmasi, Edisi 1, Cetakan 1. *Deepublish*. Yogyakarta. Hlm 57, 85-86

- Wietrzych, M., Meziane, H., Sutter, A., Ghyselinck, N., Chapman, P. F., Chambon, P., and Krężel, W. 2005. Working memory deficits in retinoid X receptor γ -deficient mice. *Learning & Memory*. Vol 12. No 3. Hlm 318-326.
- Wiyono, N., Aswin, S., dan Harijadi. 2007. Hubungan antara tebal lamina pyramidalis CA1 hippocampus dengan memori kerja pada tikus (*Rattus norvegicus*) pascastres kronik. *Jurnal Anatomi Manusia*. Vol 1. No 3. Hlm 104-111.
- Yang W, Shen Z, Wen S, Wang W, Hu M (2018). Mechanisms of multiple neurotransmitters in the effects of lycopene on brain injury induced by hyperlipidemia. *Lipids in Health and Disease*. Vol 17. No 13. Hlm 1-13.
- Yuliani, S. H., Hartini, M., Stephanie, Pudyastuti, R., and Istyastono, F. P. 2016. Comparison of physical stability properties of pomegranate seed oil nanoemulsion dosage forms with long-chain triglyceride and medium-chain triglyceride as the oil phase. *Traditional Medicine Journal*. Vol 21. No 2. Hlm 93-98.
- Yuliasari, S., Fardiaz, D., Andarwulan, N., dan Yuliani, S. 2014. Karakteristik Nanoemulsi Minyak Sawit Merah yang Diperkaya Beta Karoten. *Jurnal Litri*. Vol 20. No 3. Hlm 111-121.
- Yunanto, A., Sanyoto, D. D., Noor, M. S., Oktavianti, I. K., dan Triawanti. 2016. *Kapita Selekta Memori dan Nutrisi*. Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Banjarmasin. Hlm 5-7
- Young, N. A., Bruss, M. S., Gardner, M., Willis, W. L., Mo, X., Valiente, G. R., and Wu, L. C. 2014. Oral administration of nano-emulsion curcumin in mice suppresses inflammatory-induced NF κ B signaling and macrophage migration. *PLoS one*, Vol 9. No 11. Hlm 1-12.
- Zhang, Y., Chen, H., Zhu, W., and Li, C. 2016. Comparison of the carotenoid compositions and protection of in-season and anti-season tomato extracts against D-galactose-induced cognition deficits and oxidative damage in mice. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. Vol 67. No 8. Hlm 983-994.
- Zhao, B., Liu, H., Wang, J., Liu, P., Tan, X., Ren, B., and Liu, X. 2018. Lycopene supplementation attenuates oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive impairment in aged CD-1 mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. Vol 66. No 12. Hlm 3127-3136.
- Zuorro, A., Fidaleo, M., and Lavecchia, R. 2011. Enzyme-assisted extraction of lycopene from tomato processing waste. *Enzyme and microbial technology*. Vol 49. No 6-7. Hlm 567-573.