

**UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN
DARI BUAH SEMANGKA (*Citrullus lanatus* Thunb.) PADA TIKUS
JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN METODE
*MORRIS WATER MAZE***

Skripsi
**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

Disusun oleh:
Ria Bellaliana
1504015320









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 SEMANGKA (*Citrullus lanatus* Thunb.) PADA TIKUS
JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN METODE
*MORRIS WATER MAZE***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh
Ria Bellaliana, NIM 1504015320

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>22/3/21</u>
<u>Penguji I</u> Dwitiyanti, M.Farm., Apt.		<u>19-03-2020</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>25-06-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.		<u>24-06-2020</u>
<u>Mengetahui:</u>		
<u>Ketua Program Studi</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>23-10-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: 20 Februari 2020

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN DARI BUAH SEMANGKA (*Citrullus lanatus* Thunb.) PADA TIKUS JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN METODE *MORRIS WATER MAZE*

Ria Bellaliana
1504015320

Semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) mengandung likopen yang tidak larut dalam air sehingga perlu dibuat dalam bentuk sediaan nanoemulsi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antidemensia dari nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka. Penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak likopen dengan metode maserasi dan dilanjutkan dengan pembuatan nanoemulsi ekstrak likopen. Penelitian ini dibagi enam kelompok yaitu kontrol positif (Donepezil 0,5139 mg/kgBB, kontrol negatif, kontrol normal, dosis 1 (5 mg/kgBB), dosis 2 (10 mg/kgBB), dan dosis 3 (20 mg/kgBB). Semua kelompok menggunakan MWM bertujuan sebagai navigasi pada hewan percobaan dan diinduksi ECS dengan intensitas 120mA kecuali kelompok normal, lalu diujikan dengan MWM. Analisa data dilakukan dengan metode Uji Distribusi Normal dengan melihat *Shapiro-Wilk*, Uji Homogenitas, Uji Anova Satu Arah dan Uji Tukey dan hasil pengujian yang diperoleh berupa %TPPQ. Rara-rata kontrol positif (44,1675%), kontrol negatif (20%), kontrol normal (35,8325%), dosis 1 (34,1675%), dosis 2 (33,25%), dosis 3 (45,4175%). Berdasarkan hasil yang didapat dosis 2 (10 mg/kgBB) dan dosis 1 (5 mg/kgBB) memiliki efek yang sama dengan kontrol normal. Hasil penelitian menunjukkan semua kelompok dosis uji mempunyai aktivitas anti demensia karena meningkatkan daya ingat dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Dosis 3 (20 mg/kgBB) memiliki aktivitas anti demensia yang sebanding dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Nanoemulsi, Antidemensia, Likopen, *Morris Water Maze*, Buah Semangka.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis panjatkan puji dan syukur atas ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“UJI AKTIVITAS ANTIDEMENSIA NANOEMULSI EKSTRAK LIKOPEN DARI BUAH SEMANGKA (*Citrullus lanatus thunb.*) PADA TIKUS JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN METODE MORRIS WATER MAZE”**

Penulisan skripsi ini 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 terimakasih 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. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm, selaku wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si., selaku dosen pembimbing akademik.
8. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, saran, bantuannya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
9. Bapak Ibu seluruh Civitas Akademik FFS UHAMKA.
10. Terima kasih khususnya kepada Mamah dan Bapak atas doa dan Dukungan moril maupun materil yang tiada henti-hentinya kepada saya serta Ario, Mba Nonic dan adik saya Cici yang selalu memberikan dukungan tiada henti kepada saya. sehingga saya selalu bersemangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

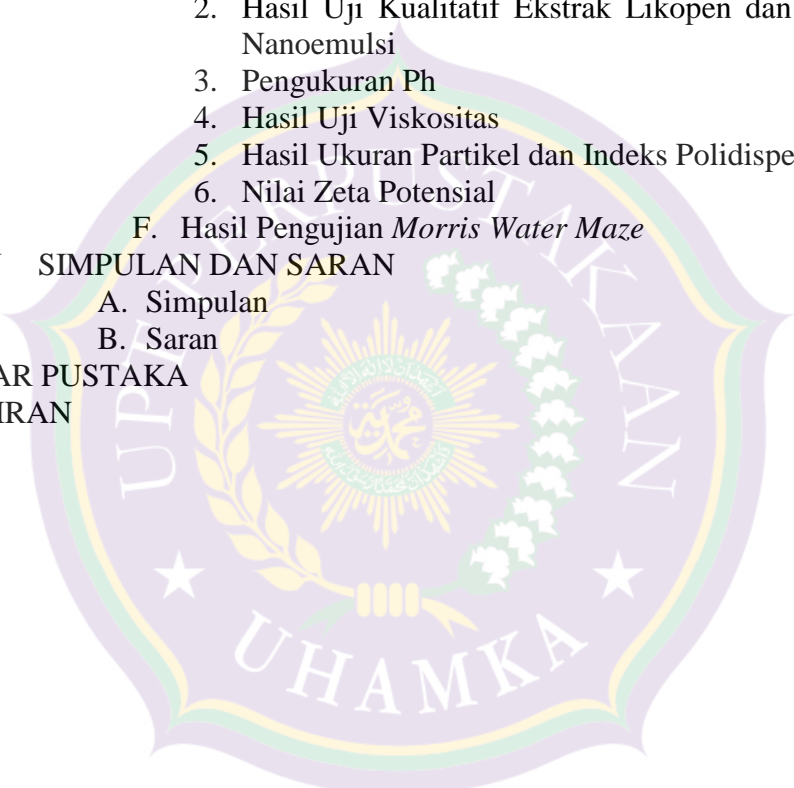
Jakarta, Maret 2020

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	2
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Demensia	4
2. Donepezil	5
3. Buah Semangka	5
4. Likopen	6
5. Ekstrak	7
6. Emulsi	8
7. <i>Electroconvulsive Shock</i> (ECS)	10
8. Morris Water Maze (MWM)	10
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Waktu Penelitian	12
B. Pola Penelitian	12
C. Cara Penelitian	12
D. Pola Kegiatan	13
1. Determinasi Tanaman	13
2. Pengumpulan dan Penyediaan Bahan Baku	13
3. Pembuatan Ekstrak Likopen	14
4. Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak	14
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	16
6. Perhitungan dan Penetapan Dosis	16
7. Formula Ekstrak Likopen dengan Kecepatan Pengadukan 900 rpm	17
8. Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen	18
9. Pembuatan Sediaan Uji	20
10. Pengelompokan Hewan Uji	20
11. Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji	21
12. Induksi Hewan Uji dengan ECS	21

	13. Pengujian dengan <i>Morris Water Maze</i>	21
	14. Analisis Data	22
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	23
	A. Hasil Determinasi Buah Semangka	23
	B. Hasil Pembuatan Ekstrak Likopen Buah Semangka	23
	C. Hasil Skrining Fitokimia	24
	D. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	26
	1. Pemeriksaan Organoleptis	26
	2. Rendemen Ekstrak Likopen Buah Semangka	26
	3. Penetapan Susut Pengeringan	27
	E. Hasil Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka	27
	1. Pengamatan Organoleptis Nanoemulsi	27
	2. Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Likopen dan Sediaan Nanoemulsi	28
	3. Pengukuran Ph	30
	4. Hasil Uji Viskositas	30
	5. Hasil Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	31
	6. Nilai Zeta Potensial	31
	F. Hasil Pengujian <i>Morris Water Maze</i>	32
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	35
	A. Simpulan	35
	B. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		36
LAMPIRAN		42



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Jumlah Likopen pada Buah dan Sayuran	7
Tabel 2. Formula Nanoemulsi Ekstrak Likopen	17
Tabel 3. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Semangka	24
Tabel 4. Hasil Organoleptis Ekstrak Likopen	26
Tabel 5. Organoleptis Nanoemulsi Ekstrak Likopen	27



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Likopen	25
Gambar 2. Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Likopen dan Sediaan Nanoemulsi	28
Gambar 3. Spektrum Standar Likopen	29
Gambar 4 Hasil Spektrofotometri Ekstrak Likopen dan Nanoemulsi Likopen dari Buah Semangka	30
Gambar 5. Grafik Pengujian <i>Morris Water Maze</i>	33



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman Buah Semangka	42
Lampiran 2. Surat Keterangan Kelaikan Etik	43
Lampiran 3. Surat Keterangan Hewan Uji	44
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Likopen	46
Lampiran 5. Skema Pembuatan Nanoemulsi	47
Lampiran 6. Skema Perlakuan Hewan Uji	48
Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Ekstrak Likopen Buah Semangka	49
Lampiran 8. Perhitungan Rf (<i>Retardation Factor</i>) Ekstrak Likopen Buah Semangka	50
Lampiran 9. Skrining Fitokimia	51
Lampiran 10. Organoleptis Nanoemulsi Ekstrak Likopen	52
Lampiran 11. Perhitungan Rf (<i>Retardation Factor</i>) Ekstrak Likopen dan Nanoemulsi Ekstrak Likopen	53
Lampiran 12. Spektrofotometri UV-Vis	54
Lampiran 13. Data Perhitungan Viskositas	56
Lampiran 14. Data Viskositas Nanoemulsi Ekstrak Likopen	62
Lampiran 15. Hasil Pengukuran PSA	63
Lampiran 16. Hasil Perhitungan Dosis Donepezil	65
Lampiran 17. Hasil Penimbangan Hewan Uji dan Dosis Perlakuan	66
Lampiran 18. Data <i>Morris Water Maze</i>	67
Lampiran 19. Hasil Analisa Data	69
Lampiran 20. Gambar Alat dan Bahan	72
Lampiran 21. CoA Petroleum Eter	75
Lampiran 22. CoA Tween	76

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seiring dengan peningkatan jumlah penduduk lanjut usia terjadi juga peningkatan jumlah penduduk dengan penyakit degeneratif seperti demensia di Indonesia, terutama tingkat keparahan tertinggi di Daerah Istimewa Yogyakarta. Sebanyak 60-70% demensia, merupakan demensia Alzheimer. Prevalensi demensia lanjut usia umur 60 tahun atau lebih di Daerah Istimewa Yogyakarta mencapai 20.1%. (*Alzheimer's Indonesia Scientific Committee* 2016). Demensia adalah penurunan yang progresif terhadap fungsi kognitif, tingkah laku dan kepribadian (Aspamufita dan Yuliani, 2013). Safwan dkk (2014) menyatakan demensia mempengaruhi fungsi-fungsi dasar tubuh seperti daya ingat, daya pikir, daya orientasi, daya pemahaman, berhitung, kemampuan belajar, Bahasa, dan kemampuan menilai. Salah satu penyebab penyakit demensia adalah minimnya jumlah asupan mikronutrien seperti vitamin B dan antioksidan yang menyebabkan stress oksidatif dan akumulasi radikal bebas. Sehingga, antioksidan diperlukan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif, yang berperan penting dalam berbagai macam penyakit seperti neurodegenerative (Singhet *et al.*, 2004). Menurut penelitian yang telah dilakukan Aspamufita *et al.* (2013) antioksidan dapat meningkatkan memori spasial tikus model demensia. Antioksidan likopen merupakan salah satu antioksidan yang dapat mencegah terjadinya penyakit neurodegenerative (Naz *et al.*, 2014). Likopen dari sumber tanaman menunjukkan aktivitas dalam jaringan hewan dan dapat menembus sawar darah-otak (Sinha dan Dua, 2015). Likopen adalah salah satu antioksidan yang paling kuat, dengan kemampuan 2 kali lebih tinggi dari β -karoten dan 10 kali lebih tinggi dari α -tokoferol (Agarwal *et al.*, 2000). Salah satu tanaman yang berfungsi sebagai antioksidan ialah semangka. Semangka adalah sumber antioksidan alami khusus likopen, asam askorbat, dan sitrulin. Semangka berdaging merah mengandung likopen dan β -karoten tinggi (Tadmor *et al.*, 2005). Kadar likopen di dalam daging buah semangka sebanyak 23-72 $\mu\text{g/g}$ (Novita *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini menggunakan sediaan nanoemulsi karena nanoemulsi mempunyai keuntungan absorpsi yang lebih baik dibandingkan sediaan

konvensional lainnya contohnya seperti jus (Sari dan Herdiana, 2018). Penelitian tentang uji aktivitas terhadap peningkatan memori spasial dengan menggunakan jus semangka ini sudah dilakukan oleh (Suryadi, 2017). Oleh karena itu, penggunaan nanoemulsi dalam penelitian ini adalah untuk meningkatkan stabilitas dari penelitian sebelumnya Anggraeni (2016) yaitu Jus Buah Tomat yang kurang stabil. Sehingga dibuat dalam bentuk sediaan Nanoemulsi. Keuntungan nanoemulsi lainnya adalah stabil, kejernihan optik, flokulasi, dan bioavailabilitas. Nanoemulsi adalah kinetik stabil dan isotropik dengan ukuran rata-rata dalam kisaran 20-100 nm (Gadhawe, 2014). Manfaat Nanoemulsi dengan ukurannya yang kecil sebagai luas permukaan, stabilitas yang tinggi dengan waktu yang lama, transparan dan relatif tidak sensitif terhadap perubahan fisika dan kimia (Gupta *et al.*, 2016). Nanoemulsi dapat dibuat tanpa melibatkan energi tinggi atau menggunakan energi rendah, yaitu dengan emulsifikasi spontan maupun fase inverse (Anton dan Vandamme, 2011).

Pada penelitian ini menilai fungsi memori pada tikus dengan metode *Morris Water Maze*, karena metode ini sudah digunakan untuk mengevaluasi hipokampus yang terkait dengan memori spasial (Bromley *et al.*, 2011).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi nanoemulsi ekstrak likopen dari ekstrak buah semangka yang mengacu pada penelitian syafitri (2018) dengan menggunakan kecepatan pengadukan yang paling efektif yaitu sebesar 900 rpm secara *in vivo* pada tikus galur *Sparague dawley*, dan selanjutnya untuk menilai kinerja memori spasialnya digunakan Metode *Morris Water Maze*.

B. Permasalahan Penelitian

Penggunaan nanoemulsi dalam penelitian ini adalah untuk meningkatkan stabilitas dari penelitian sebelumnya Anggraeni (2016) yaitu Jus Buah Tomat yang kurang stabil. Berdasarkan penelitian Ha *et al*(2015) menunjukkan bahwa nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil dari 100 nm menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi dan perlindungan yang lebih baik dari bahan inti yang mudah rusak dari lingkungan seperti oksigen dan radikal bebas dalam emulsi. Adapun permasalahan dari penelitian ini yaitu Apakah nanoemulsi ekstrak likopen dari ekstrak buah semangka (*Citrullus lanatus* thunb.) dapat memberikan aktivitas

antidemensia pada tikus jantan galur *Sprague dawley* menggunakan metode *Morris Water Mazed* berapakah dosis efektif nanoemulsi ekstrak likopen dari ekstrak buah semangka (*Citrullus lanatus* thunb.) yang dapat memberikan aktivitas antidemensia?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antidemensia dari nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) *in vivo* pada tikus putih galur *sprague dawley* untuk menilai kinerja memori spasialnya digunakan metode *morris water maze* dan dapat membuktikan dosis yang efektif.

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menguji potensi nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) *in vivo* pada tikus putih galur *sprague dawley* untuk menilai kinerja memori spasialnya digunakan metode *morris water maze* sehingga dapat diaplikasikan penggunaannya sebagai terapi ataupun pencegahan yang dapat diterapkan oleh masyarakat bahwa nanoemulsi ekstrak likopen dari ekstrak buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) dapat berkhasiat sebagai antidemensia.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S. and Rao, A.V., 2000. Tomato Lycopene And Its Role In Human Health And Chronic Diseases. *International Journal of Canadian Medical Association or its licensors*. Vol 163. No 6. Hlm 740.
- Alda, L.M., Gogoasa, I., Bordean, D.M., Gergen, I., Alda, S., Moldovan, C. and Nita, L., 2009. Lycopene Content Of Tomatoes And Tomato Products. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*. Vol 15. No 4. Hlm 540-542.
- Alzheimer's Association. 2019. Dementia http://www.alz.org/alzheimer_s_dementia. Diperoleh Tanggal 10 Juni 2019. Alzheimer's Association. 2019.
- Anggaeni, D.T. 2017. Uji Aktivitas Antidemensia Jus buah Tomat (*Solanum lycopersicu* L.) Berdasarkan Peningkatan Memori Spasial Terhadap Tikus Model Demensia. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Hlm 26.
- Ansel, H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Terjemahan: Farida Ibrahim. UI Press, Jakarta. Hlm 387-388.
- Anton, N. and Vandamme, T.F. 2011. Nano-emulsions and Micro-emulsions: Clarifications of the Critical Differences. *Pharmaceutical Research*. Vol 28. No 5. Hlm 978-985.
- Arista, M. 2013. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 80% dan 96% daun katuk (*Sauropus androgynous* (L.) Merrr.). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol 2. No 2. Hlm 1-16.
- Ariviani, S., Atmaka, W. and Raharjo, S. 2018. Karakterisasi dan Uji Stabilitas Digestif Nanoemulsi β -Karatol yang Dibuat dengan Metode Emulsifikasi Spontan. *agriTECH*. Vol 38. No 1. Hlm 30-38.
- Aspamufita, N. dan Yuliani S. 2013. Efek Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Terhadap Memori Spasial Tikus Model Demensia Yang Diinduksi Trimethyltin. Dalam: *Pharmaciana*. Vol 3. No 2. Hlm 57-62.
- 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 72881-72892.
- Barner, E.L. and Gray, S.L., 1998. Donepezil use in Alzheimer disease. *Annals of Pharmacotherapy*. Vol 32 No 1. Hlm 70-77.
- Ben, E. S., M. Suardi., T. C. Chalid, dan Tomi. Y. 2013. Optimasi Nanoemulsi Minyak Kelapa Sawit Menggunakan Sukrosa Monoester. Dalam: *Seminar, Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. Hlm 31-62.
- Bhatt, P. and Madhav, S., 2011. A Detailed Review On Nanoemulsion Drug Delivery System. *SYNTHESIS*. Vol 2. No 210. Hlm 2292-2298.

- Bromley-Brits, K., Deng, Y. and Song, W., 2011. Morris Water Maze Test For Learning And Memory Deficits In Alzheimer's Disease Model Mice. *Journal of Visualized Experiments*. Vol 53. Hlm 1-5.
- 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.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm 6-7, 511, 630, 687, 796.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. Hlm 193-194.
- Diba, R.F., Yasni, S. and Yuliani, S., 2014. Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jintan Hitam Dan Karakteristik Produk Enkapsulasinya (Spontaneous Nanoemulsification of Black Cumin Extract and the Characteristics of Encapsulation Product). *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. Vol 25. No 2. Hlm 134-139.
- Duong, S., Patel, T. and Chang, F., 2017. Dementia: What Pharmacists Need To Know. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*. Vol 150. No 2. Hlm 118-129.
- Elvira., Sylvia, D., Hadisukanto. dan Gitayanti. 2010. Buku Ajar Psikiatri. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hlm 197-208.
- Gadhawe, A.D., 2014. Nanoemulsions: Formation, Stability and Application. *International Journal for Research in Sciesce and Advanced Technologies*. Vol 2. No 3. Hlm 38-43.
- Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A. and Doyle, P. S. 2016. Nanoemulsions Formation, Properties and Application. *The Royal Society of Chemistry*. Vol 12. No 11. Hlm : 2826-2841.
- Gupta, P.K., Pandit, J.K., Kumar, A., Swaroop, P. and Gupta, S., 2010. Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion-high Energy Emulsification Preparation, Evaluation and Application. *The Pharma Research*. Vol 3. Hlm 117-138.
- 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*. Vol 178. Hlm 115-121.
- Halnor, V.V., Pande, V.V., Borawake, D.D. and Nagare, H.S. 2018. Nanoemulsion: A Novel Platform For Drug Delivery System. *J Mat Sci Nanotechol*, vol 6 no.1, hlm:104.
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hlm 79-90.
- Handayani, S.F., Nugroho, H.B., dan Munawiroh, Z.S. 2018. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol 14 no. 1. Hlm: 20.

- Harbone, JB. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. ITB. Bandung.
- Haroon, S. 2014. Extraction of Lycopene from Tomato Paste and its Immobilization for Controlled Release. *Thesis*. The University of WAIKATO. Hlm 50.
- 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.
- Huang, S. and Chang, W.H., 2009. Advantages of Nanotechnology-based Chinese Herb Drugs On Biological Activities. *Current Drug Metabolism*. Vol 10. No 8. Hlm 905-913.
- ITIS report: *Citrullus lanatus* (Thumb). Matsum & Nakai Taxonomic Serial No 527396 Dalam https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TS&search_value=527396#nullDiperoleh Tanggal 29 maret 2019.
- Jaiswal, M., Dudhe, R. and Sharma, P.K., 2015. Nanoemulsion: An Advanced Mode Of Drug Delivery System. *3 Biotech*. Vol 5. No 2. Hlm 123-125.
- Jelic, V. and Darreh-Shori, T., 2010. Donepezil: a review of pharmacological characteristics and role in the management of Alzheimer disease. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. Vol 2 No 1. Hlm: 772.
- KEMENKES RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hlm 165.
- KEMENKES RI. 2010. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hlm 136.
- Kim, G.H., Kim, J.E., Rhie, S.J. and Yoon, S., 2015. The Role Of Oxidative Stress In Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology*. Vol 24. No 4. Hlm 325-335.
- Kumar, N. V., Elango, P., Asmathulla, S., and Kavimani, S. 2017. A Systematic Review on Lycopene and its Beneficial Effects". *Biomedical and Pharmacology Journal*, Vol.10 No.4. Hlm: 2115.
- Kusumastuti, U.D., Sukarsa, S. and Widodo, P., 2017. Keanekaragaman Kultivar Semangka [*Citrullus Lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai] di Sentra Semangka Nusawungu Cilacap. *Scripta Biologica*. Vol 4. No 1. Hlm 15-19.
- Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L.A., Brayne, C., Copeland, J.R.M., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P. and Lobo, A., 1999. Rates and Risk Factors For Dementia and Alzheimer's Disease: Results from EURODEM Pooled Analyses. *Neurology*. Vol 52 No 1. Hlm 1,52,78-84.
- Luo, J., Min, S., Wei, K., Cao, J., Wang, B., Li, P., Dong, J. and Liu, Y., 2014. Propofol Prevents Electroconvulsive-shock-induced Memory Impairment Through Regulation Of Hippocampal Synaptic Plasticity In a Rat Model of

- Depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Vol 10. Hlm 1847-1859.
- 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.
- Martin A, Swarbick J. and Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik II Edisi 3*. Terjemahan: Yoshita. UI Press, Jakarta. Hlm 1077-1160.
- Miller, L.A., Hsieh, S., Lah, S., Savage, S., Hodges, J.R. and Piguet, O., 2012. One Size Does Not Fit All: Face Emotion Processing Impairments In Semantic Dementia, Behavioural-variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease Are Mediated by Distinct Cognitive Deficits. *Behavioural Neurology*. Vol 25. No 1. Hlm 53-58.
- Monica, E. and Rollando, R., 2019. Identifikasi dan Isolasi Senyawa Likopen dari Semangka (*Citrullus Lanatus*). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. Vol. 16. No.01. Hlm 80-85.
- Naz, A., Butt, M.S., Sultan, M.T., Qayyum, M.M.N. and Niaz, R.S., 2014. Watermelon Lycopene and Allied Health Claims. *EXCLI journal*. Vol 13. Hlm 255-260.
- Ningrum, R., 2015. Identifikasi Senyawa Alkaloid dari Batang Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa*) Sebagai Bahan Ajar Biologi Untuk SMA Kelas X. *Skripsi*. University of Muhammadiyah Malang. Hlm 1-8.
- Novita, M., Mangimbulude, J. and Rondonuwu, F.S. 2010. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains Universitas Kristen Satya Wacana*. Hlm 30-31.
- Nunez, J. 2008. Morris Watrer Maze Experiment. *Journal of Visualized Experiments*. Vol 19. Hlm 1-2.
- Pahuja, M., J. Mehla and Y.K. Gupta. 2012. Anticonvulsant and Antioxidative of Hydroalcoholic Extract of Tuber of Orchis Mascula in Pentylenetetrazole and Maximal Electroshock Induced Seizure in Rats. *J Ethnopharmacol*. Vol. 142. No 1. Hlm 23-27.
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B. and Periyasamy, L., 2015. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. Vol 30. No 1. Hlm 11-12.
- Purnamaningsih, H., Nururrozi, A. and Indarjulianto, S., 2017. Saponin: Dampak terhadap Ternak (Ulasan). *Jurnal Peternakan Sriwijaya*. Vol 6. No 2. Hlm 79-80.
- Reagen-Shaw, S., Nihal, M. and Ahmad, N. 2008. Dose Translation From Animal To Human Studies Revisited. *The FASEB journal*. Vol 22. No 3. Hlm 659-661.

- Robinson, T. 1995. Kandungan organik tumbuhan tinggi. Bandung: ITB. Vol 14 No.33. Hlm 1-6.
- Rodriguez-Amaya, D.B., 2001. *A guide to carotenoid analysis in foods*. Washington: ILSI press. Hlm 5-10.
- Rusdi, M. 2013. Desain Formulasi Nanoemulsi Pewarna Alam Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* linn). *Tesis*. Magister Sains Program Studi Teknologi Industri Pertanian IPB, Bogor. Hlm 29,32.33.
- Safwan S, Yuliani S. dan Pramono S. 2014. Uji Aktivitas Minyak Atsiri Rimpang Kunyit (*Curcuma longa Linn*) Pada Tikus Sprague Dawley Model Demensia. Dalam: Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi. Hlm 20-26.
- Salamah, N., Rozak, M., Al Abror, Muhti. 2017. Pengaruh Metode Penyarian Kadar Alkaloid Total Daun Jembirit dengan Metode Spektrofotometri Visibel. *Pharmaciana*. Vol 7. No 1. Hlm 113-122.
- Salvia-Trujillo, L., Martin-Belloso, O. and McClements, D., 2016. *Excipient Nanoemulsions For Improving Oral Bioavailability Of Bioactives*. Nanomaterials. Vol 6. No 1. Hlm 17.
- Sari, A.I., Herdiana, Y. 2018. Formulasi Nanoemulsi Terhadap Peningkatan Kualitas Obat. *Farmaka*. Vol 16. No 1. Hlm 247-252.
- Sari, D. K, dan R. S. D. Lestari. 2015. Pengaruh Waktu Dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Emulsi Minyak Biji Matahari (*Helianthus annuus L*) Dan Air. Dalam: *Jurnal Integrasi Proses*. Vol 5. No 3. Hlm 312-322.
- Sari, D.C.R., Pratama, R.S., Aswin, S. and Suharmi, S., 2016. Pengaruh Durasi Pemberian Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica* sp.) terhadap Memori Spasial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) pascastres Listrik. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. Vol 12. No 2. Hlm 67-68.
- Savardekar, P., and A. Bajaj. 2016. Nanoemulsions. Dalam :*International of Research In Pharmacy and Chemistr*. Vol 06. No 2. Hlm 312-322.
- Shi, J., and Le Maguer. M. 2000. Lycopene In Tomatoes: Chemical And Physical Properties Affected By Food Processing. Dalam: *Critical Reviews in Biotechnology*. Vol 20. No 4. Hlm 293-334.
- Singh, R., Lillard, JW. 2009. Review Nanoparticle Based Targeted Drug Delevery. *Experimental and Molecular Pathology*. Hlm 86, 215-223.
- Singh, R.P., Sharad, S. and Kapur, S., 2004. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*. Vol 5. No 3. Hlm 218-225.
- Sinha, N., Dua, D. and Wadhwa, D. 2015. Antioxidant Activity, Free Radical Scavanging Capacity and Phytochemical Screening of Some Selected Indian Plants of Medicinal Importance. *Int J Innov Pharm Sci Res*. Vol 3. Hlm 151-63.

- Sulastris, E., Ikram, M. and Yuliet, Y., 2017. Uji Stabilitas Dan Aktivitas Antioksidan Mikroemulsi Likopen Tomat (*Solanum lycopersicum L.*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. Vol 3 No 1. Hlm: 15.
- Suryadi, D. 2017. Uji Aktivitas Jus Kukusan Buah Semangka (*Citrullus lanatus* thumb.) Terhadap Peningkatan Memori Spasial Pada Tikus Model Demensia. *Skripsi.*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Hlm 18.
- Swain, S., C. N. Patra, and Bhanoji, R. M. E. 2016. *Pharmaceutical Drug Delivery System and Vehicles*. Woodhed Publishing India. Hal. 27, 31-32,38.
- Syafitri, S. 2018. Pengaruh Kecepatan Pengadukan Terhadap Sifat Fisik Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka (*Citrullus lanatus*). *Skripsi.* Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Hlm 1-34.
- Tadmor, Y., King, S., Levi, A., Davis, A., Meir, A., Wasserman, B., Hirschberg, J. and Lewinsohn, E., 2005. Comparative Fruit Colouration in Watermelon and Tomato. *Food Research International*. Vol 38. No 8. Hlm 837-841.
- United States Department of Agriculture. 2019. Agricultural Research Service. Dalam <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/09326?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=watermelon&ds=&qt=&qp=&qa=&qn=&q=&ing=>. Diperoleh tanggal 24 Juni 2019.
- Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P. and Mahajan, R.T., 2009. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: a Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*. Vol 7. No 1. Hlm 65-74.
- Vorhees, C.V. and Williams, M.T., 2006. Morris Water Maze: Procedures For Assessing Spatial and Related Forms of Learning and Memory. *Nature Protocols*. Vol 1. No 2. Hlm 848-858.
- Yuliani S. 2016. Efek Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa Linn*) Terstandar Kurkumin. Tikus Model Demensia Yang Diinduksi Trimetiltin. *Disertasi.* Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm 1-170.