

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

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

**Disusun oleh:  
Lia Rizkiana  
1504015208**









**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  
*RADIAL ARM MAZE***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh  
**Lia Rizkiana, NIM 1504015208**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.</b>		<u>27/21</u>
<u>Penguji I</u> <b>Dwitiyanti, M.Farm., Apt.</b>		<u>19-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> <b>Elly Wardani, M.Farm., Apt.</b>		<u>16-06-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt.</b>		<u>19-06-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc., Apt.</b>		<u>24-06-2020</u>
Mengetahui:		
<u>Ketua Program Studi</u> <b>Kori Yati, M.Farm., Apt.</b>		<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 *RADIAL ARM MAZE*

**Lia Rizkiana**  
**1504015208**

Buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) merupakan tanaman yang mengandung antioksidan likopen. Buah semangka di ekstraksi secara maserasi dan dibuat nanoemulsi. Tujuan penelitian untuk mengetahui aktivitas nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka dalam meningkatkan memori spasial pada tikus putih jantan yang diinduksi *electroconvulsive shock* (ECS). Pengujian dilakukan dengan membagi 24 ekor tikus dalam 6 kelompok, kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (Donepezil), dosis I (5mg/ kg BB), dosis II (10 mg/ kg BB), dan dosis III (20 mg/ kg BB) nanoemulsi ekstrak likopen buah semangka. Semua kelompok diinduksi menggunakan *electroconvulsive shock* (ECS) kecuali kelompok normal. Persentase kesalahan *radial arm maze* (RAM) dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji *Tukey*. Hasil nanoemulsi ekstrak likopen menunjukkan bahwa semua kelompok uji memiliki aktivitas antidemensia ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kontrol negatif yang hanya diinduksi ECS. Dosis III memiliki aktivitas paling baik sebagai antidemensia, sebanding dengan kontrol positif ( $p > 0,05$ ).

**Kata Kunci:** Antidemensia, Buah Semangka (*Citrullus lanatus* Thunb), Likopen, Nanoemulsi, *Radial Arm Maze*.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Alhamdulillah, puji serta syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, Shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya hingga akhir zaman. Dengan segala kehendaknya 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 *RADIAL ARM MAZE*”**. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA dan selaku pembimbing 1.
2. Bapak Drs. apt. Iniding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA dan selaku pembimbing akademik yang telah senantiasa memberikan motivasi, dukungan, dan arahan dari awal hingga akhir kelulusan ini.
4. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dalam memberikan bimbingan, waktu, serta berbagai dukungan yang sangat berarti selama pengerjaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Bapak dan ibu yang selalu memberikan doa, semangat serta saran kepada lia. Serta teman-temanku yang selalu memberikan dukungan dan motivasi, terimakasih sudah menjadi panutan yang baik
6. Terima kasih kepada teman-teman satu tim saya yang telah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan penelitian ini.
7. Pimpinan dan seluruh staf FFS UHAMKA yang telah membantu dalam penelitian.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu pengetahuan dan kemampuan penulis. Untuk itu segala kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan, Aamiin.

Jakarta, Januari 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR 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	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Demensia	4
2. Buah Semangka	7
3. Likopen	8
4. Donepezil	9
5. Ekstrak	9
6. Nanoemulsi	9
7. Metode Induksi Model Hewan Demensia	10
8. Metode Pengujian Model Hewan Demensia	11
B. Kerangka Berpikir	11
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
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	13
3. Hewan Uji	13
D. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Tanaman	13
2. Pengumpulan dan Penyediaan Bahan Baku	13
3. Pembuatan Ekstrak Likopen	14
4. Uji Fitokimia Ekstrak	14
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	15
6. Perhitungan Dosis	16
7. Pembuatan Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Likopen	17
8. Evaluasi Nanoemulsi Likopen	17
9. Pembuatan Bahan-bahan Uji	19
10. Pengelompokan Hewan Uji	20
11. Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji	20

12. Induksi Hewan Uji dengan ECS	20
13. Perlakuan terhadap Hewan Uji	21
14. Pengujian dengan <i>Radial Arm Maze</i>	21
15. Analisa Data	22
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>23</b>
A. Hasil Determinasi Tanaman	23
B. Hasil Pembuatan Ekstrak Likopen Buah Semangka	23
C. Hasil Skrining Fikomia	24
D. Hasil Uji Evaluasi Ekstrak Likopen Buah Semangka	26
E. Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen	27
F. Hasil Pengujian dengan <i>Radial Arm Maze</i> (RAM)	31
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>39</b>
A. Simpulan	39
B. Saran	39
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>40</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>45</b>



## DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Formula Nanoemulsi Ekstrak Likopen	17
Tabel 2.	Hasil Skrining Fitokimia	24
Tabel 3.	Hasil Organoleptis Ekstrak Likopen	26
Tabel 4.	Hasil Pemeriksaan Parameter Ekstrak	26
Tabel 5.	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Nanoemulsi Ekstrak Likopen	27
Tabel 6.	Hasil Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Likopen	27
Tabel 7.	Kinerja Tiap-tiap Kelompok (%) Ketepatan Pemilihan Lengan Masuk pada 12 Hari Pengamatan pada RAM 1	32
Tabel 8.	Kinerja Tiap-tiap Kelompok (%) Ketepatan Pemilihan Lengan Masuk pada 8 Hari Pengamatan setelah Induksi ECS	34
Tabel 9.	Kinerja Tiap-tiap Kelompok (%) Ketepatan Pemilihan Lengan Masuk pada 12 Hari Pengamatan pada RAM III	35



## DAFTAR GAMBAR

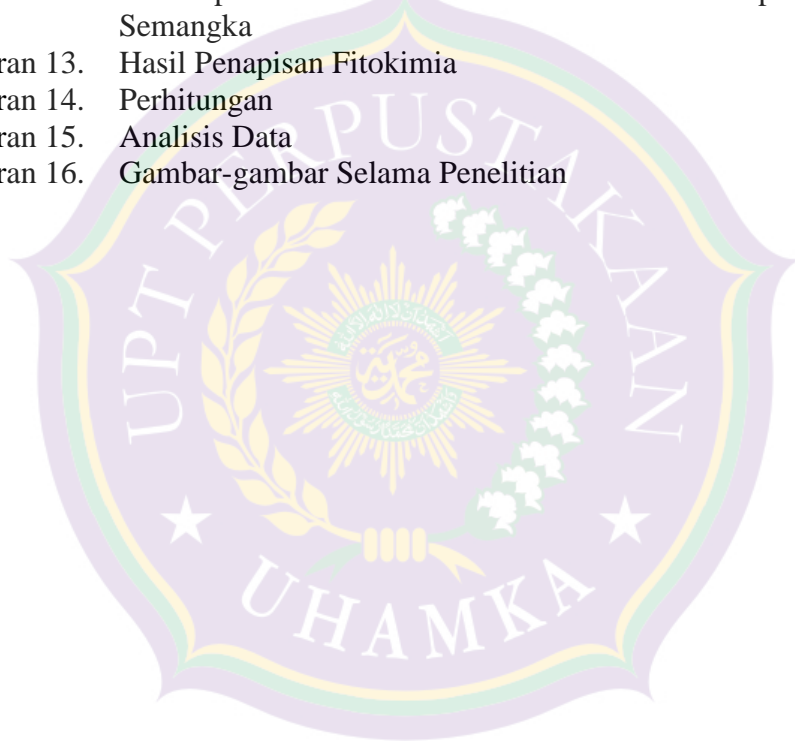
	<b>Hlm</b>
Gambar 1. Hasil Uji Ekstrak Likopen	25
Gambar 2. Hasil Uji Kualitatif Ekstrak Likopen Buah Semangka pada Sediaan Nanoemulsi.	30
Gambar 3. Grafik Spektrum Likopen Standar	31
Gambar 4. Hasil Spektrum Nanoemulsi Likopen dari Buah Semangka	31
Gambar 5. Grafik Rata-rata Nilai Memori Spasial pada RAM I	33
Gambar 6. Grafik Rata-rata Nilai Memori Spasial pada RAM II	34
Gambar 7. Grafik Persamaan Garis Lurus Hasil Memori Spasial RAM III	36





## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm</b>	
Lampiran 1.	Skema Pola Penelitian	45
Lampiran 2.	Skema Pembuatan Ekstrak Likopen dari Buah Semangka	46
Lampiran 3.	Skema Pembuatan Nanoemulsi	47
Lampiran 4.	Skema Perlakuan Hewan Uji	48
Lampiran 5.	Hasil Determinasi Tanaman	49
Lampiran 6.	Hasil Determinasi Hewan	50
Lampiran 7.	Surat Persetujuan Etik	52
Lampiran 8.	<i>Certificate of Analysis Petroleum Ether Denaturation</i>	53
Lampiran 9.	<i>Certificate of Analysis Tween 80</i>	54
Lampiran 10.	Hasil Pengukuran Ukuran Partikel, Zeta Potensial, dan Indeks Polidispersitas dengan <i>Particle Size Analyzer</i>	55
Lampiran 11.	Hasil Spektrofotometri Ekstrak Likopen Buah Semangka	58
Lampiran 12.	Hasil Spektrofotometri Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka	59
Lampiran 13.	Hasil Penapisan Fitokimia	61
Lampiran 14.	Perhitungan	63
Lampiran 15.	Analisis Data	69
Lampiran 16.	Gambar-gambar Selama Penelitian	74



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperingatkan bahwa penderita demensia di seluruh dunia akan naik dua kali lipat menjadi 65,7 milyar pada 2030 (Ernawati *et al.*, 2014). Di Indonesia diprediksi lansia akan meningkat lebih tinggi dari pada populasi di Asia dan Global setelah tahun 2050 (Rajagukguk *et al.*, 2017). Semakin meningkatnya populasi lansia di Indonesia, maka sejalan dengan peningkatan prevalensi demensia (Putri, 2017). Demensia adalah kehilangan kemampuan kognisi yang sedemikian berat hingga mengganggu fungsi sosial dan pekerjaan (Hartati *et al.*, 2010). Salah satu penyebab demensia yaitu karena stres berkepanjangan yang dapat menimbulkan kerusakan neuron otak khususnya pada bagian hippocampus (Sari *et al.*, 2013). Otak sangat mudah rusak akibat radikal bebas, karena bahan kimia berbahaya ini mudah terserap oleh lemak sedangkan sebagian besar struktur otak adalah lemak sehingga radikal bebas merupakan penyebab tanda-tanda penuaan (Ernawati *et al.*, 2014). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat oksigen reaktif dan radikal bebas dalam tubuh (Agustikawati *et al.*, 2017). Salah satu tanaman buah yang mengandung antioksidan adalah Buah Semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.).

Semangka memiliki daging buah berwarna merah menandakan memiliki kandungan likopen yang lebih tinggi dibandingkan dengan daging buah berwarna kuning (Kusumasuti *et al.*, 2017). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Suryadi (2019) bahwa buah semangka mengandung likopen yang mempunyai aktivitas sebagai antidemensia. Menurut Bala dan Khanna (2015) dosis likopen sebesar 10mg/kgBB secara signifikan dapat meningkatkan kemampuan belajar dan retensi memori pada mencit. Hal ini menunjukkan bahwa likopen memiliki kemampuan untuk menghambat stres oksidatif pada patogenesis demensia dan memungkinkan suplementasi likopen sebagai pengobatan penyakit demensia.

Salah satu karakteristik likopen tidak larut dalam air dan terikat kuat dalam serat. Sehingga untuk meningkatkan kelarutan likopen yaitu dengan memformulasikan menjadi suatu emulsi minyak dalam air atau yang sering dikenal dengan nanoemulsi. Dengan ukuran droplet yang semakin kecil,

nanoemulsi mempunyai luas permukaan yang lebih besar sehingga kelarutan dan penyerapan meningkat (Yuliasari *et al.*, 2014). Hal ini didukung oleh penelitian Kang, J. H (2019) bahwa ukuran partikel 10 nm berhasil menembus dan menyebar dalam tumor otak dengan 2,3 kali lebih baik dari ukuran nanopartikel 50 nm.

Metode ECS diterapkan dalam terapi pada pasien yang mengalami gangguan mental parah depresi berat. ECS sering digunakan dalam penelitian untuk menghasilkan model hewan demensia. ECS dapat menghilangkan penghambatan magnesium pada reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) yang merupakan salah satu reseptor *glutamate ionotropic*, sehingga akan menyebabkan pemasukan kation dan air dalam sel dan kerusakan oksidatif maupun menyebabkan kenaikan jumlah dan aktivitas GABA (neurotransmitter inhibitor utama bagi glutamate) yang berakibat pada kerusakan proses *Learning and memory* (Luo *et al.*, 2011). Belajar (*learning*) dan memori spasial pada binatang berperan membantu binatang menemukan lokasi yang dapat menyediakan diantaranya makanan dan keselamatan untuk mempertahankan hidup. Tikus menunjukkan kemampuan spasial yang luar biasa. Oleh karena itu tikus digunakan sebagai hewan model kemampuan kognisi spasial dengan maze. Maze radial dengan lengan adalah alat yang bermanfaat untuk menilai kemampuan memori kerja spasial (Narwanto *et al.*, 2008).

Berdasarkan latar belakang diatas penelitian ini akan menguji potensi aktivitas antidemensia nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka secara *in vivo* yang bertujuan untuk mengetahui potensi kandungan antioksidan likopen dalam aktivitas antidemensia pada tikus yang diinduksi menggunakan *Electro Convulsive Shock* (ECS) dinilai dari kinerja peningkatan daya ingat tikus pada *Radial Arm Maze* (RAM).

## **B. Permasalahan Penelitian**

Penggunaan nanoemulsi dalam penelitian ini adalah untuk meningkatkan stabilitas dari penelitian sebelumnya (Suryadi *et al.*, 2019) yaitu Jus Buah Semangka yang kurang stabil. Berdasarkan penelitian Ha *et al* (2015) menunjukkan bahwa nanoemulsi dengan ukuran tetesan lebih kecil dari 100 nm menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi dan perlindungan yang lebih baik dari bahan inti yang mudah rusak dari lingkungan dan agen degradatif seperti oksigen

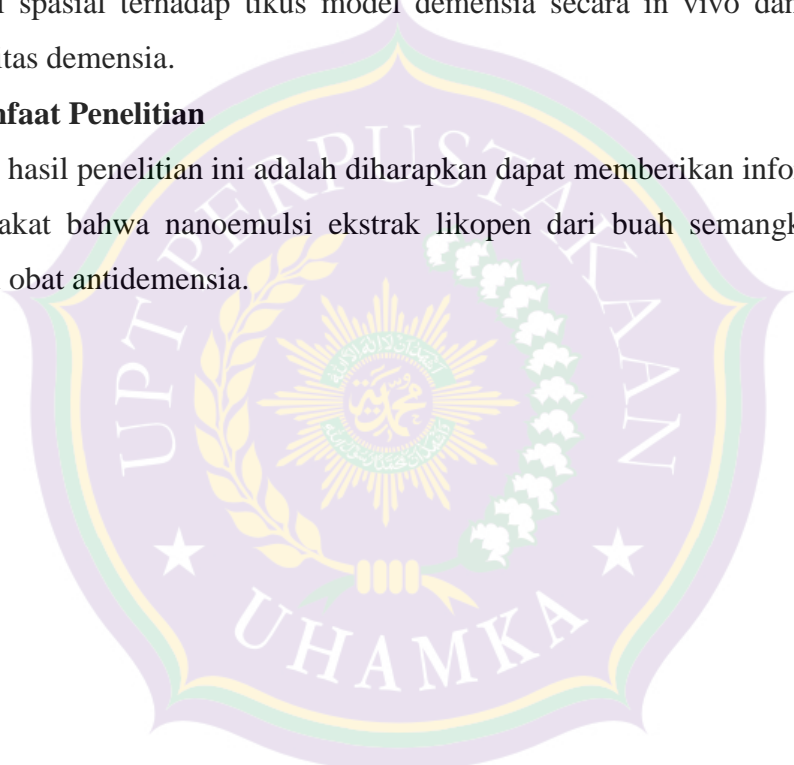
dan radikal bebas dalam emulsi. Adapun permasalahan dari penelitian ini yaitu Apakah nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) dapat memberikan aktivitas antidemensia pada tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan menggunakan metode *Radial Arm Maze* dan berapakah dosis efektif nanoemulsi likopen dari ekstrak buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) yang dapat memberikan aktivitas antidemensia?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas sediaan nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.) berdasarkan peningkatan memori spasial terhadap tikus model demensia secara *in vivo* dan mengetahui efektivitas demensia.

### **D. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa nanoemulsi ekstrak likopen dari buah semangka berkhasiat sebagai obat antidemensia.



## DAFTAR PUSTAKA

- Andayani, R., Maimunah., 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: 32.
- Agustikawati, N., Andayani, Y., and Suhendra, D. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan dan Penapisan Fitokimia dari Ekstrak Daun Pakoasi dan Kluwih sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, Hlm 60-67.
- Agustina E, Andiarna F, Lusiana N, Purnamasari S, Hadi IM. 2018. Identifikasi Senyawa Aktif dari Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) dengan Perbandingan Beberapa Pelarut Pada Metode Maserasi. *BIOTROPIC The Journal of Tropical biology*. Vol 2(2): 108 – 118.
- Almatsier S. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Gramedia Pustaka Umum, Jakarta.
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press. 357,551-553.
- Ardila, A., Nurdiati, N., Fitriyah, N. H. (2017). Fabrikasi Nanoemulsi Herbal Dalam Tablet Effervescent Menggunakan Metode Solvent Emulsifikasi Diffusion Kombinasi High Speed Homogenizer. *Prosiding Semnastek*. 1-8.
- 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*, 5(89), 72881-72892.
- Basuki, R., & Anggraini, M. T. (2015). Pengaruh pemberian etanol secara akut terhadap memori kerja pada tikus (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 1(2). 96-101.
- Bhatt, P., & Madhav, S. (2011). A detailed review on nanoemulsion drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical sciences and research*, 2(10), 2482-2489.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 324 – 325.
- Departemen Kesehatan, RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Badan Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm 7,511,630,687,796.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta Hlm, 17,39,42-46.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*, Direktorat Jendral Pengawasa Obat dan Makanan, Jakarta Hlm, 165.



- Diba, R. F, Sedarnawati Yasni., Sri Yuliani., 2014, Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jinten Hitam dan Karakteristik Produk Enkapsulasinya, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 25 (2): 134 – 139.
- Ernawati, E., & Wijayanti, L. (2014). Konsumsi Apel Merah Mempengaruhi Perubahan Tingkat Demensia Pada Lansia di RT 05 RW 03 Kelurahan Wonokromo. *Journal of Health Sciences*, Hlm 94-106.
- Ha, T. V. A., Kim, S., Choi, Y., Kwak, H. S., Lee, S. J., Wen, J., & Ko, S. (2015). Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract. *Food chemistry*, 178, 115-121.
- Handayani, Fatimah Syam., Nugroho, Bambang H. Munawiroh, Siti Zahliyatul. 2019. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan DOptimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Yogyakarta. 17-34.
- Harborne, J.B. 1987. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Penerbit ITB. Bandung. 49, 102, 147, 161, 234.
- Hodisan, T., C. Socaiu, I. Ropan., and G. Neamtu. 1997. Carotenoid composition of *Rosa canina* fruits determinatined by thin-layer chromatography and hig-performance liquid chromatography. Dalam: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol 16. Hlm 521-528.
- ITIS report: *Citrullus Lanatus* (Thunb). *Matsum & Nakai Taxonomix* Serial No 84754 dalam [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=22356#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=22356#null) diperoleh tanggal 10 Mei 2019.
- Juniatik, M., Hida, K., Wulandari, F. P., Pangestuti, N., Munawaroh, N. M., Martien, R., & 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*, 22(1), 7-15.
- Kang, J. H., Cho, J., & 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*, 27(1), 103-110.
- 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*. Vol6.No4.Hlm2711-2719.
- Kusumaningsih, T., Asrilya, N. J., Wulandari, S., Wardani, D. R. T., & Fatikhin, K. (2015). Pengurangan Kadar Tanin Pada Ekstrak Stevia Rebaudiana dengan Menggunakan Karbon Aktif. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 11(1), 81-89.



- Kusumastuti, U. D., Sukarsa, S., & Widodo, P. (2017). Keanekaragaman kultivar semangka [*Citrullus lanatus* (THUNB.) MATSUM. & NAKAI] di sentra semangka Nusawungu Cilacap. *Scripta Biologica*, 4(1), 15-19.
- 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*, 25(5), 657-665.
- Makiyah, S. N. N., & Arifah, R. U. (2018). Ekstrak Etanol Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) sebagai Antiinflamasi melalui Pengamatan Tebal Epitel Duodenum Mencit BALB/c. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 30(1), 24-28.
- 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 1012-1025.
- Martin A, Swarbick J, Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik II Edisi 3*. Terjemahan: Yoshita. UI Press, Jakarta. Hlm 1077,1102-1104,154-1160, 1176-1182.
- Mariani, S., Rahman, N., and Supriadi, S. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Semangka (*Citrullus lanatus*). *Jurnal Akademika Kimia*, 7(2), 96-101.
- Maryati, H., Bhakti, D. S., & Dwiningtyas, M. (2013). Gambaran Fungsi Kognitif Pada Lansia Di Upt Panti Werdha Mojopahit Kabupaten Mojokerto. *Jurnal Metabolisme*, 2(2), 1-6.
- Mehra, M., Pasricha, V., and Gupta, R. K. (2015). Estimation of nutritional, phytochemical and antioxidant activity of seeds of musk melon (*Cucumis melo*) and water melon (*Citrullus lanatus*) and nutritional analysis of their respective oils. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(6), 98-102.
- Moeliono AP, Maryadhi NMDD, Cahyadi MF, Irmayanti NMF, Leligila NPE 2014. Uji Aktivitas Antidemensia Minuman Gambir dan Minuman Gambir Kombucha Lokal Bali Secara In Vivo. Dalam *Jurnal Farmasi Udayana*. Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana 3(1): 1-3.
- Monica, E., & Rollando, R. (2019). Identifikasi dan Isolasi Senyawa Likopen Dari Semangka (*Citrullus Lanatus*). *JIFFK: Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(01), 80-85.
- Narwanto, I., Aswin, S., and Mustofa, M. (2013). Pemberian Etanol Jangka Panjang Menurunkan Memori Kerja Spasial Pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 24(2).
- Napsah, R., & 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 (Journal of Pharmaceutical Sciences and Community)*, 11(1).
- Patel, R. P., & Joshi, J. R. (2012). An overview on nanoemulsion: a novel approach. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(12), 4640.
- PERDOSSI (2015). *Panduan Praktik Klinik Diagnosis dan Penatalaksanaan Demensia*. PERDOSSI, Jakarta. Hlm 1,3-5.
- Putri, Y. S. E., and Riasmini, N. M. (2017). The Predictors of Caregiver's Burden and Depression Level in Caring Elderly People with Dementia at Community. *Jurnal Ners*, 8(1), Hlm 88-97.
- Pritchett, K., & Mulder, G. B. (2003). T, Radial Arm, and Barnes Mazes. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 42(3), 53-55.
- Rajagukguk, N. (2017). Tingkat Demensia dengan Tingkat Aktivitas Dasar Sehari-hari pada Lansia. *Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan Indonesia*, 7(04), 323.
- Reagan-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.
- Rao A. V, Balachandaran B. 2003. Role of oxidant stress abd anti-oxidant in neurodegenerative diseases. Dalam: *Jurnal Nutr Neurosci*. 5(5). Hlm. 291-309.
- Salamah, N., Rozak, A. M., & Al Abror, M. (2017). Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa* BL) dengan metode Spektrofotometri Visibel, *Pharmacia. Mei*, 7(1), 113-122.
- Sari, D. C. R., Pratama, R. S., Aswin, S., and Suharmi, S. (2013). Lamanya Pemberian Ekstrak Etanol *Centella asiatica* sp. Meningkatkan Memori Spasial Tikus Pasca Stres Listrik. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 13(3), 151-161.
- 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.
- Sinko, P. J., 2011, *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika* edisi 5, diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, 706, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Suryadi, D. 2017. Uji Kukusan Buah Semangka (*Citrullus lanatus* thumb.) Terhadap Peningkatan Memori Spasial Pada Tikus Model Demensia. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sans Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Hlm:18.

- Susanty, S., and Bachmid, F. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays L.*). *Jurnal Konversi*, 5(2), Hlm 87-93.
- Syafitri, S. 2018. Pengaruh Kecepatan Pengadukan Terhadap Sifat Fisik Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sans Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA. Jakarta. Hlm 1-34.
- Tetti, M. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 361-367.
- Tumipa, S. Y., Bidjuni, H., and Lolong, J. (2017). Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kejadian Demensia Pada Lansia Di Desa Tumpaan Baru Kecamatan Tumpaan Amurang Minahasa *Jurnal Keperawatan. Selatan*, 5(1).
- Varadarajan, S., Kanski, J., Aksenova, M., Lauderback, C., & Butterfield, D. A. (2001). Different Mechanisms of Oxidative Stress and Neurotoxicity for Alzheimers A $\beta$  (1– 42) and A $\beta$  (25– 35). *Journal of the American Chemical Society*, 123(24), 5625-5631.
- Warditiani, N. K., Indrani, A. A. I. S., Sari, N. A. P. P., Swasti, I. A. S., Dewi, N. P. A. K., Widjaja, I. N. K., & Wirasuta, I. M. (2015). Pengaruh pemberian fraksi terpenoid daun katuk (*Sauropus Androgynus (L.) Merr*) terhadap profil lipid tikus putih (*Rattus Novergicus, L.*) jantan galur wistar yang diinduksi pakan kaya lemak. *Jurnal Farmasi Udayana*. 66-71.
- Yuliani S. 2016. Efek Samping Rimpang Kunyit (*Curcuma longa Linn*) Terstandar Kurkumin Pada Tikus Demensia Yang diinduksi Trimetilin. Disertasi. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hlm 1-4.
- Yuliasari, S., Fardiaz, D., Andarwulan, N., and Yuliani, S. (2014). Karakteristik Nanoemulsi Minyak Sawit Merah Yang Diperkaya Beta Karoten. *Industrial Crops Research Journal*, 20(3), Hm 111-121.