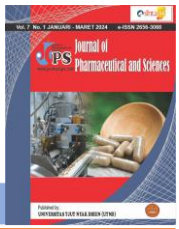
Journal of Pharmaceutical and Sciences
Electronic ISSN: 2656-3088 DOI: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com
Homepage: https://journal-jps.com



ORIGINAL ARTICLE JPS. 2026, 9(4), 3387-3394

Evaluation of the Behavioral Effects of Areca Nut (*Areca catechu* L.) Ethanol Extract Suspensions and Nanosuspensions in Mice

Evaluasi Pengaruh Suspensi dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) terhadap Perilaku Imobilitas Mencit

Debi Angraini [a], Gabena Indrayani Dalimunthe [a]*, Zulmai Rani [a], Haris Munandar Nasution [a]

[a] *Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan, Sumatera Utara, Indonesia.*

Corresponding Authors: gabenaindrayanidalimunthe@umnaw.ac.id

Abstract

Introduction: Depression remains a major public health concern, highlighting the need for rigorous preclinical evaluation of pharmacologically active natural products. This study investigated the effects of areca nut (*Areca catechu* L.) ethanol extract, formulated as conventional suspensions and nanosuspensions, on immobility duration in male mice subjected to the forced swimming test (FST). **Methods:** The extract was prepared by maceration with 96% ethanol and incorporated into formulations containing 0.5%, 0.75%, or 1% extract. **Results:** Particle sizes of nanosuspensions F1, F2, and F3 were 373.12, 507.12, and 660.32 nm, respectively. Mean post-treatment immobility durations were 70.3, 29.0, and 20.0 s in the nanosuspension groups and 71.2, 62.1, and 40.3 s in the corresponding suspension groups. A concentration-related decrease in immobility was observed, with the lowest mean value in the 1% nanosuspension group. **Discussion:** These preliminary behavioral findings warrant further investigation; they neither establish a specific antidepressant mechanism nor demonstrate clinical efficacy or safety.

Keywords: Areca catechu; ethanol extract; nanosuspension; forced swimming test; immobility time

Abstrak

Pendahuluan: Depresi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang mendorong eksplorasi kandidat farmakologis melalui penelitian praklinis. Penelitian ini mengevaluasi pengaruh ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) dalam bentuk suspensi konvensional dan nanosuspensi terhadap durasi imobilitas mencit jantan pada forced swimming test (FST). **Metode:** Ekstrak diperoleh melalui maserasi menggunakan etanol 96% dan diformulasikan pada konsentrasi 0,5%, 0,75%, dan 1%. **Hasil:** Ukuran partikel nanosuspensi F1, F2, dan F3 masing-masing sebesar 373,12; 507,12; dan 660,32 nm. Rerata durasi imobilitas pascaperlakuan pada kelompok nanosuspensi berturut-turut sebesar 70,3; 29,0; dan 20,0 detik, sedangkan kelompok suspensi menunjukkan rerata sebesar 71,2; 62,1; dan 40,3 detik. Durasi imobilitas cenderung menurun seiring peningkatan konsentrasi ekstrak, dengan nilai terendah pada nanosuspensi 1%. **Pembahasan:** Temuan ini mengindikasikan adanya perubahan respons perilaku pada model praklinis dan memerlukan konfirmasi melalui pengujian mekanisme, keamanan, serta analisis komparatif yang lebih komprehensif.

Kata kunci: biji pinang; ekstrak etanol; nanosuspensi; forced swimming test; durasi imobilitas.

Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License

https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i4.2125

Article History:
Received: 13/08/2026.,
Revised: 27/10/2026.
Accepted: 27/10/2026.,
Available Online: 27/10/2026.

QR access this Article

Pendahuluan

Depresi merupakan gangguan multifaktorial dengan implikasi luas terhadap fungsi psikologis, interaksi sosial, dan kualitas hidup. Variabilitas respons terhadap farmakoterapi yang tersedia mendorong kajian terhadap sumber senyawa bioaktif baru. Meskipun demikian, aktivitas yang teramati pada pengujian hewan merupakan bukti awal dan tidak dapat secara langsung diterjemahkan menjadi manfaat klinis [16–18].

Biji pinang (*Areca catechu* L.; Arecaceae) mengandung metabolit sekunder, terutama alkaloid, yang berpotensi memengaruhi respons biologis. Kajian terhadap bahan ini harus disertai pertimbangan toksikologis yang ketat, mengingat konsumsi biji pinang dikaitkan dengan risiko karsinogenik dan arekolin telah dievaluasi sebagai senyawa yang mungkin bersifat karsinogenik bagi manusia [18]. Oleh karena itu, eksplorasi aktivitas farmakologisnya tidak serta-merta menunjukkan kelayakan penggunaan terapeutik.

Nanosuspensi merupakan sistem dispersi yang dapat memodifikasi ukuran partikel dan sifat fisik suatu formulasi. Karakteristik tersebut berpotensi memengaruhi perilaku dispersi, namun implikasinya terhadap absorpsi, distribusi ke sistem saraf pusat, dan respons farmakologis hanya dapat ditentukan melalui pengujian tersendiri. Selain distribusi ukuran partikel, evaluasi agregasi, sedimentasi, dan stabilitas selama penyimpanan merupakan aspek penting dalam karakterisasi nanosuspensi [19]. *Forced swimming test* (FST) digunakan untuk menilai perubahan durasi imobilitas pada rodensia dalam kondisi paparan air yang tidak dapat dihindari. Walaupun telah digunakan secara luas dalam penapisan farmakologi, parameter ini tidak spesifik untuk depresi dan dapat dipengaruhi oleh aktivitas lokomotor maupun respons terhadap stres [17,20]. Interpretasi efek perlakuan karenanya dibatasi pada perubahan perilaku yang diukur.

Penelitian ini bertujuan membandingkan karakteristik formulasi dan durasi imobilitas mencit setelah pemberian suspensi dan nanosuspensi ekstrak etanol biji pinang pada tiga konsentrasi. Penilaian difokuskan pada kecenderungan respons antarperlakuan tanpa mengasumsikan bahwa perbedaan deskriptif membuktikan keunggulan efektivitas antidepresan.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental laboratorium dengan dua bentuk sediaan ekstrak etanol biji pinang, yaitu suspensi konvensional dan nanosuspensi. Masing-masing sediaan dibuat pada konsentrasi 0,5% (F1), 0,75% (F2), dan 1% (F3), disertai kontrol negatif berupa pembawa dan kontrol positif fluoksetin. Karakteristik fisik formulasi dievaluasi sebelum pengamatan perilaku mencit jantan menggunakan FST.

Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan meliputi biji pinang, etanol 96% sebagai pelarut ekstraksi, Na-CMC sebagai agen pensuspensi, nipagin sebagai pengawet, serta akuades. Fluoksetin digunakan sebagai pembanding farmakologis (kontrol positif). Penapisan fitokimia dilakukan menggunakan pereaksi pengidentifikasi golongan alkaloid, flavonoid, dan metabolit sekunder lainnya. Peralatan penelitian mencakup timbangan analitik, alat penggiling, wadah maserasi, alat penyaring, rotary evaporator, homogenizer, sonikator, dan particle size analyzer. Karakterisasi fisik sediaan dilakukan dengan perangkat pengukur pH, viskositas, dan bobot jenis.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Identifikasi botani

Identitas botani biji pinang dikonfirmasi melalui determinasi tanaman di laboratorium Universitas Sumatera Utara.

Asal bahan tanaman

Buah pinang diperoleh dari Gampong Lamceu, Kecamatan Kuta Baro, Kabupaten Aceh Besar, Aceh. Sebanyak 10 kg buah dikumpulkan dan bijinya dipisahkan untuk tahap preparasi.

Teknik pengambilan sampel

Bahan tanaman diambil secara purposif dari satu lokasi untuk mempertahankan konsistensi sumber sampel.

Preparasi simplisia

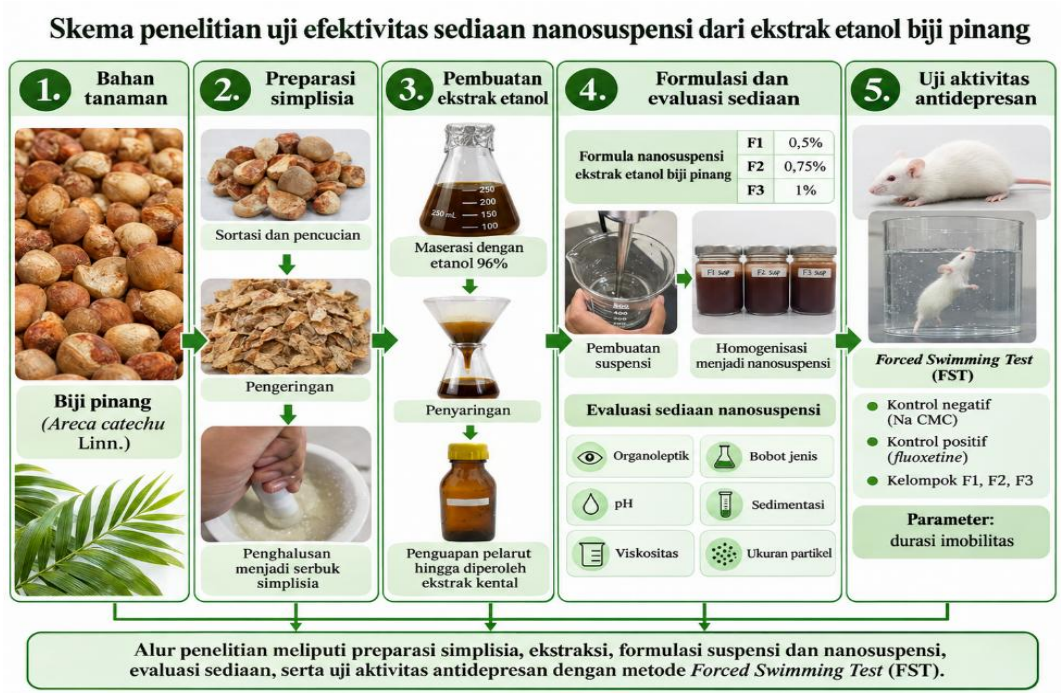
Sebanyak 7 kg biji pinang dicuci menggunakan air mengalir, dikeringkan tanpa paparan langsung sinar matahari, lalu digiling hingga menjadi serbuk simplisia.

Ekstraksi biji pinang

Serbuk simplisia (2.000 g) dimaserasi dalam 15 L etanol 96% selama lima hari dengan pengadukan berkala. Residu kemudian diremaserasi menggunakan 5 L etanol 96% selama dua hari. Maserat digabungkan dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu sekitar 50 °C. Proses ini menghasilkan 724,714 g ekstrak kental dengan rendemen 36,24% (b/b).

Pembuatan suspensi dan nanosuspensi

Ekstrak kental diformulasikan pada konsentrasi 0,5% (F1), 0,75% (F2), dan 1% (F3; b/v). Setiap 100 mL sediaan mengandung Na-CMC 1 g, nipagin 0,1 g, dan akuades hingga volume akhir. Suspensi dibuat dengan mengembangkan Na-CMC dalam air hangat hingga terbentuk musilago, kemudian menambahkan ekstrak dan nipagin secara bertahap hingga homogen. Pada pembuatan nanosuspensi, dispersi selanjutnya dihomogenisasi selama sekitar empat jam dan disonikasi selama satu jam.



Gambar 1. Alur preparasi biji pinang, ekstraksi etanol, formulasi suspensi dan nanosuspensi, karakterisasi sediaan, serta pengukuran durasi imobilitas dengan forced swimming test.

Karakterisasi sediaan dan pengujian perilaku

Sediaan dievaluasi berdasarkan organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, bobot jenis, sedimentasi, dan ukuran partikel menggunakan particle size analyzer. Pengujian perilaku dilakukan terhadap mencit

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

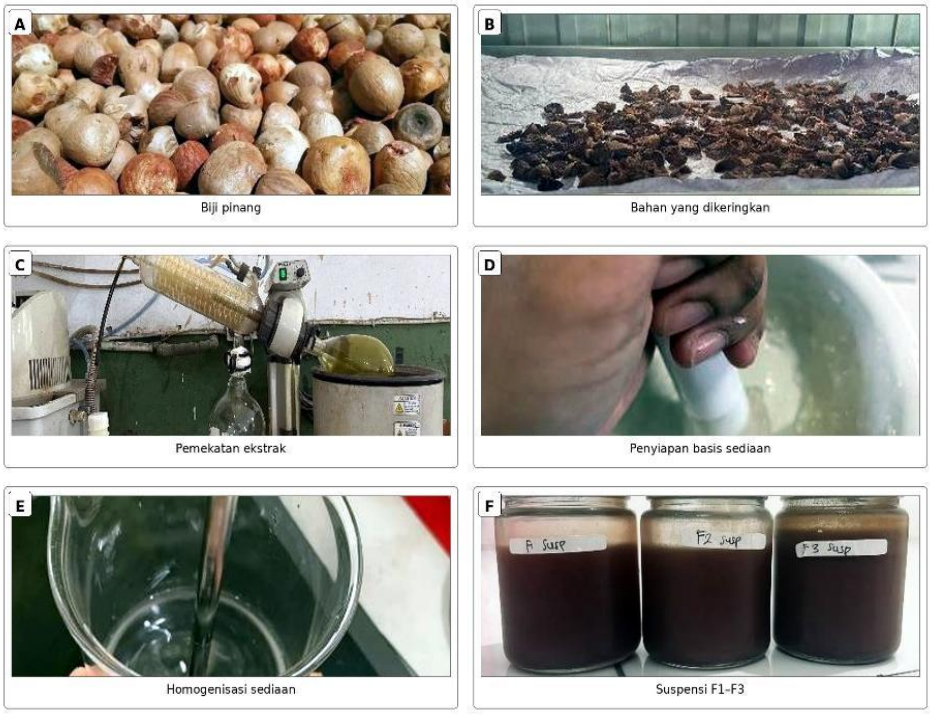
jantan menggunakan FST. Pada setiap seri pengujian, hewan dibagi menjadi lima kelompok (n = 5 per kelompok), yaitu kontrol negatif, kontrol positif (fluoksetin), serta F1, F2, dan F3. Setelah pemberian sediaan secara oral, pengujian dilakukan pada menit ke-60. Durasi imobilitas dicatat selama empat menit terakhir dari total enam menit pengujian, sedangkan dua menit pertama digunakan sebagai fase adaptasi. Rangkaian preparasi bahan tanaman, ekstraksi, pembuatan dan evaluasi formulasi, serta pengujian perilaku disajikan pada Gambar 1.

Hasil dan Pembahasan

Maserasi 2.000 g serbuk simplisia menggunakan total 20 L etanol 96% menghasilkan 724,714 g ekstrak kental, setara dengan rendemen 36,24% (b/b). Rendemen mencerminkan proporsi komponen yang terlarut dan berhasil diperoleh pada kondisi ekstraksi tersebut, bukan kadar senyawa aktif tertentu.

Karakteristik makroskopis

Karakterisasi makroskopis dilakukan berdasarkan bentuk, warna, bau, dan rasa biji pinang sebagai bagian dari penilaian identitas bahan tanaman.



Gambar 2. Dokumentasi tahapan penyiapan dan formulasi ekstrak biji pinang: (A) bahan baku; (B) pengeringan; (C) pemekatan ekstrak; (D) penyiapan basis; (E) homogenisasi; dan (F) suspensi ekstrak formula F1–F3.

Tabel 1. Karakteristik makroskopis biji pinang

No	Parameter Organoleptis	Keterangan
1	Bentuk	Biji pinang berbentuk bulat lonjong, sedikit pipih, dengan permukaan keras dan agak melengkung
2	Warna	Memiliki warna coklat kemerahan (luar) Putih kecoklatan (dalam)
3	Bau	Memiliki bau khas, agak tajam
4	Rasa	Pahit dan sepat
5	Diameter	Sekitar 2 cm

Secara makroskopis, biji pinang berbentuk bulat lonjong, relatif pipih, dan berpermukaan keras. Lapisan luar berwarna cokelat kemerahan, sedangkan bagian dalam tampak putih kecokelatan dengan pola serat menyerupai marmer. Bahan memiliki bau khas yang agak tajam serta rasa pahit dan sepat; diameter biji dilaporkan sekitar 2 cm.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Karakteristik mikroskopis

Pengamatan irisan melintang dan membujur menunjukkan struktur perisperm, sklereid berdinding tebal, dan endosperm. Ciri anatomi tersebut mendukung deskripsi morfologi biji pinang, meskipun penegasan identitas diagnostik memerlukan dokumentasi mikrofoto beserta skala pengamatan.

Parameter mutu simplisia

Karakterisasi mutu simplisia mencakup penetapan kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam. Kelima parameter memberikan informasi mengenai karakteristik bahan sebelum proses formulasi.

Tabel 2. Hasil karakterisasi mutu simplisia biji pinang

No.	Karakteristik Simplisia	Kadar (%)	Syarat
1.	Kadar air	5,3%	**≤ 10%**
2.	Kadar sari larut dalam air	26,66%	**≥ 8,8%**
3.	Kadar sari larut dalam etanol	35%	**≥ 11%**
4.	Kadar abu total	0,775%	**≤ 1,4%**
5	Kadar abu tidak larut asam	0,585%	≤ 0,9%

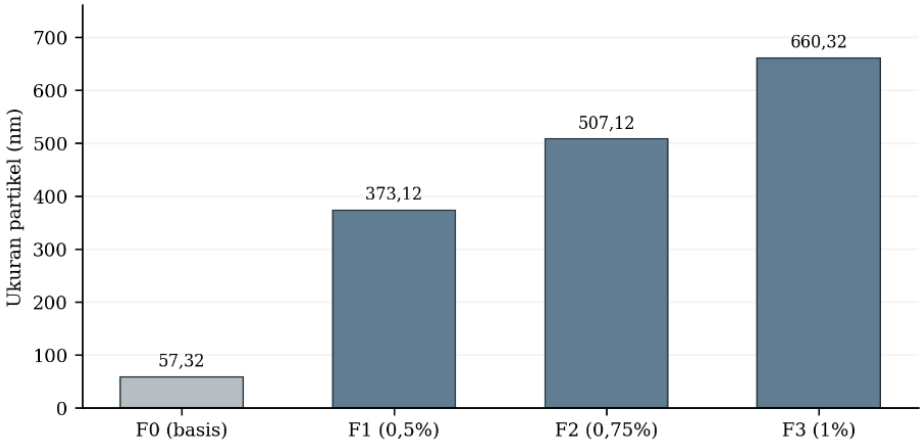
Keterangan: ≥ menunjukkan batas minimum; ≤ menunjukkan batas maksimum. Seluruh hasil berada pada rentang persyaratan yang dicantumkan.

Hasil karakterisasi menunjukkan kadar air sebesar 5,3%, kadar sari larut air 26,66%, kadar sari larut etanol 35,0%, kadar abu total 0,775%, dan kadar abu tidak larut asam 0,585% (Tabel 2). Profil tersebut memberikan informasi awal mengenai mutu fisikokimia simplisia yang digunakan.

Kadar air sebesar 5,3% menunjukkan kandungan air yang relatif rendah pada saat pengujian. Namun, parameter ini saja tidak cukup untuk memastikan stabilitas penyimpanan atau keamanan mikrobiologis bahan. Demikian pula, kadar sari larut menggambarkan fraksi terlarut pada kondisi pengujian dan tidak secara langsung merepresentasikan kadar metabolit aktif.

Kadar sari larut etanol (35,0%) melampaui kadar sari larut air (26,66%), menunjukkan perbedaan kemampuan kedua pelarut dalam mengekstraksi komponen simplisia. Identitas senyawa yang dominan dalam masing-masing fraksi tetap memerlukan analisis kimia lebih lanjut.

Kadar abu total (0,775%) dan abu tidak larut asam (0,585%) menggambarkan residu mineral setelah proses pengabuan. Skrining fitokimia memberikan hasil positif terhadap golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid, dan glikosida. Karena pengujian bersifat kualitatif, hasil tersebut tidak dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi atau kontribusi farmakologis senyawa secara individual.



Gambar 3. Distribusi ukuran partikel berdasarkan hasil particle size analyzer: F0, basis tanpa ekstrak; F1, ekstrak 0,5%; F2, ekstrak 0,75%; dan F3, ekstrak 1% (b/v).

Ukuran partikel dan respons perilaku pada FST

Ukuran partikel yang terukur pada F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah 373,12; 507,12; dan 660,32 nm, sedangkan basis tanpa ekstrak (F0) menunjukkan ukuran 57,32 nm (Gambar 3). Peningkatan kadar ekstrak diikuti ukuran partikel yang lebih besar. Hubungan tersebut menggambarkan perubahan karakteristik sistem

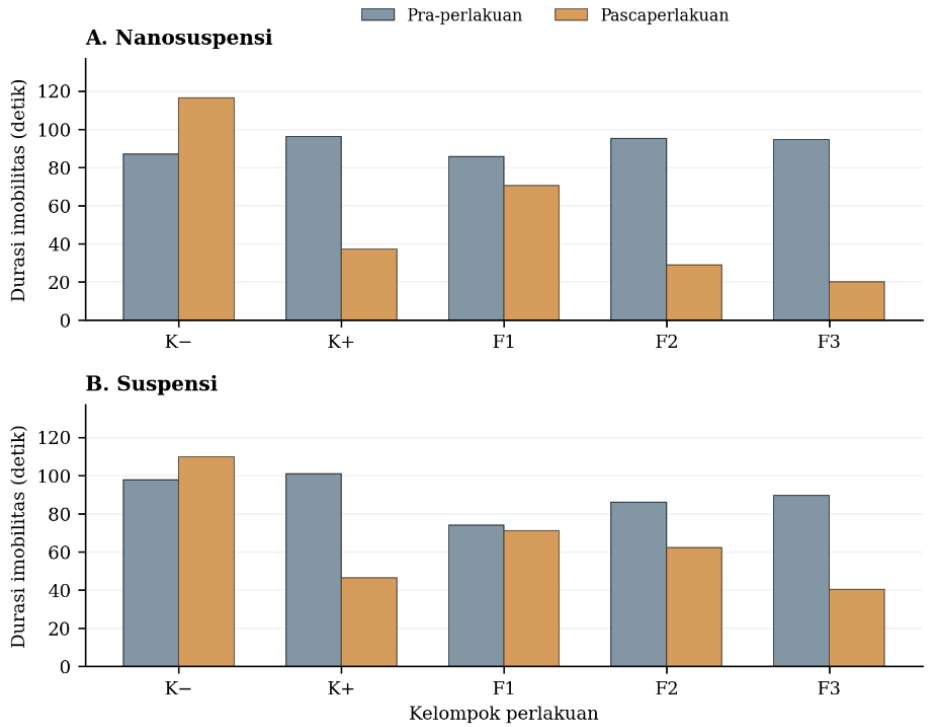
Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

dispersi, tetapi tidak dapat dijadikan bukti peningkatan absorpsi ataupun ketersediaan hayati tanpa pengukuran farmakokinetik.

Perbedaan ukuran partikel antara basis tanpa ekstrak (F0) dan sediaan F1–F3 mungkin berkaitan dengan perubahan komposisi fase terdispersi, interaksi ekstrak dengan Na-CMC, atau pembentukan agregat pada kadar ekstrak yang lebih tinggi. Penjelasan tersebut masih bersifat hipotesis karena indeks polidispersitas, potensial zeta, dan pengujian stabilitas belum tersedia. Dengan demikian, hasil PSA belum dapat digunakan untuk memastikan mekanisme agregasi maupun peningkatan ketersediaan hayati [23].

Rerata durasi imobilitas pascaperlakuan pada nanosuspensi F1, F2, dan F3 masing-masing adalah 70,3; 29,0; dan 20,0 detik, dibandingkan dengan 71,2; 62,1; dan 40,3 detik pada suspensi konvensional. Kontrol negatif dan fluoksetin menunjukkan rerata masing-masing 116,5 dan 37,1 detik pada seri nanosuspensi, serta 109,7 dan 46,4 detik pada seri suspensi (Gambar 4). Secara deskriptif, durasi imobilitas menurun dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak. Pada kadar 1%, rerata kelompok nanosuspensi lebih rendah daripada suspensi, tetapi perbandingan tersebut belum dapat dipastikan bermakna secara statistik berdasarkan ringkasan data yang tersedia.

Pola respons tersebut menunjukkan adanya asosiasi antara perlakuan dan perubahan imobilitas pada FST. Namun, interpretasinya harus mempertimbangkan bahwa durasi imobilitas juga dapat dipengaruhi aktivitas motorik dan adaptasi terhadap stres. Selain itu, signifikansi perbedaan antarbentuk sediaan membutuhkan analisis komparatif yang sesuai, termasuk estimasi variasi data dan besaran efek. Oleh karena itu, hasil yang diperoleh lebih tepat dipandang sebagai temuan awal yang mendukung penelitian farmakologi lanjutan, bukan pembuktian efek antidepresan yang spesifik.



Gambar 4. Rerata durasi imobilitas mencit sebelum dan setelah perlakuan: (A) nanosuspensi dan (B) suspensi konvensional ekstrak biji pinang. K–, kontrol negatif; K+, fluoksetin; F1–F3, kadar ekstrak 0,5–1%. Data deskriptif, n = 5 per kelompok.

Perbandingan antarseri pengujian perlu mempertimbangkan perbedaan rerata kontrol negatif (116,5 detik pada seri nanosuspensi dan 109,7 detik pada seri suspensi) serta kontrol positif (37,1 dan 46,4 detik). Ketidaksamaan ini mengharuskan analisis statistik yang mempertimbangkan variasi antarkelompok dan desain penelitian. Karena belum tersedia data individual maupun ukuran sebaran, besaran dan signifikansi perbedaan antarsediaan belum dapat dipastikan. Interpretasi FST juga harus mempertimbangkan kemungkinan pengaruh aktivitas motorik dan respons adaptif terhadap stres [17,20,21]. Dari aspek farmakologi, biji pinang mengandung berbagai alkaloid, termasuk arekolin, yang dapat memengaruhi respons biologis. Akan tetapi, kadar senyawa penanda dalam formula belum diukur, sehingga mekanisme

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

spesifik dari perubahan durasi imobilitas belum dapat ditetapkan. Penafsiran potensi farmakologis perlu disertai kehati-hatian mengingat temuan toksikologi terkait arekolin dan biji pinang [18,22].

Keterbatasan Penelitian

Interpretasi penelitian dibatasi oleh penggunaan satu paradigma perilaku tanpa pengukuran aktivitas lokomotor pendamping. Penilaian stabilitas, distribusi ukuran partikel, profil kimia senyawa penanda, dan paparan sistemik belum memadai untuk menjelaskan hubungan formulasi dengan respons biologis. Di samping itu, belum tersedia pengujian toksisitas yang mendukung penilaian keamanan ekstrak, khususnya mengingat perhatian toksikologis terhadap komponen biji pinang [18]. Konfirmasi melalui studi mekanistik, analisis statistik antarsediaan, dan rancangan penelitian praklinis yang lebih komprehensif masih diperlukan.

Jumlah hewan yang digunakan (n = 5 per kelompok) belum disertai justifikasi kebutuhan sampel, sedangkan pelaporan hasil masih terbatas pada nilai rerata tanpa simpangan baku, galat baku, maupun uji statistik inferensial. Ketiadaan informasi tersebut membatasi ketepatan estimasi dan kekuatan kesimpulan. Pelaporan lebih lanjut perlu mengacu pada prinsip transparansi penelitian hewan sebagaimana diuraikan dalam pedoman ARRIVE 2.0 [24].

Kesimpulan

Pemberian nanosuspensi ekstrak etanol biji pinang pada FST berkaitan dengan penurunan durasi imobilitas mencit, dengan rerata terendah pada konsentrasi 1% (20,0 detik), dibandingkan 40,3 detik pada suspensi konvensional dengan konsentrasi yang sama. Pola ini memperlihatkan perbedaan respons deskriptif antarbentuk sediaan, tetapi belum cukup untuk membuktikan superioritas nanosuspensi atau aktivitas antidepresan spesifik. Pengujian keamanan, mekanisme kerja, karakterisasi formulasi, dan analisis statistik lanjutan diperlukan sebelum implikasi farmakologis yang lebih luas dapat dirumuskan.

Referensi

[1] Zulmai, R., Julia Reveny, & Urip Harahap. (2021). Utilization Of Glycerol By Product From Transesterification Of Waste Cooking Oil As A Cosurfactant In Nanocream Preparation . International Journal of Science, Technology & Management, 2(4), 1258-1264. .

[2] Dalimunthe, G. I. (2020).Desain dan Formula Hemiselulosa Tongkol Jagung Sebagai Carrier untuk Target Obat di Kolon: Metronidazol Sebagai Model Obat.

[3] Chavan, J. (2013). Internet banking–benefits and challenges in an emergingeconomy. International Journal of Research in Business Management, 1(1), 19–26.

[4] Amalia, R., & Haryati, R. (2022). Uji Stabilitas Fisik dan Organoleptik Sediaan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Beluntas (Pluchea indica L.) .Pharmascience, 9(1),38–44.

[5] "Agusta. (2001). Awas Bahaya Tumbuhan Obat. Laboratorium Fitokimia, Puslitbang Biologi LIPI, Bogor.".

[6] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2014). Peraturan Kepala BPOM RI Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional. Jakarta: BPOM RI.

[7] Hasibuan, A. L., & Dalimunthe, G. I. (2022). Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Yang Mengandung Ekstrak Daun Mint (Mentha Piperita L.) Sebagai Antidiare. 1, 100–108.

[8] Emmy Wiriandini, Gabena Indrayani Dalimunthe, Minda Sari Lubis, & Haris Munandar Nasution. (2024). Uji Aktivitas Antibakteri Sabun Transparan Putik Saffron (Crocus sativus L) terhadap Bakteri Staphylococcus aureus. Obat: Jurnal Riset Ilmu Farmasi Dan Kese

[9] Nasution, M. H, Rafita Yuniarti, Zulmai Rani, Arini Nursyafira (2022). Phytochemical screening and antibacterial activity test of ethanol extract of jengkol leaves (Archidendron pauciflorum Benth.) IC Nielsen against Staphylococcus epidermidis and. Intern

[10] Anisa, S., Dalimunthe, G. I., Lubis, M. S., & Yuniarti, R. (2023). Isolasi Amilopektin Dari Pati Jagung (Zea Mays L) Yang Berpotensi Sebagai Film Coated Pada Tablet. Jurnal Farmasainkes, 3(1), 51–57.

[11] "Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia Edisi IV.Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1995.".

[12] "Anisah, A., Wulandari, I., & Hidayat, N. (2021). Evaluasi Fisik dan Stabilitas Sediaan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera cordifolia) dengan Variasi Konsentrasi CMC-Na. Jurnal Farmasi

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Galenika, 7(1), 12–18.".
[13] "Andriyani, R., Pramudita, R. A., & Saputri, F. C. (2019). Evaluasi Ukuran Partikel dan Stabilitas Fisik Sediaan Nanosuspensi Ekstrak Daun Salam (Syzygium polyanthum) sebagai Antidiabetes. Jurnal Farmasi Galenika, 5(2), 140–147.".
[14] Azizah, L. M., dkk. (2016). Buku Ajar Keperawatan Kesehatan Jiwa. Yogyakarta:Indomedia Pustaka.
[15] Departemen Kesehatan RI. (1979). Farmakope Indonesia Edisi III. Jakarta:Departemen Kesehatan RI.
[16] Behr GA, Moreira JCF, Freitas JJ. Effects of antidepressant drugs on oxidative stress parameters: A review. Pharmacol Res. 2012;65(5):420–9.
[17] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1977;229(2):327–336. PMID: 596982.
[18] International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs Volume 128: Acrolein, Crotonaldehyde, and Arecoline. Lyon: IARC; 2021. https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-volume-128-acrolein-crotonaldehyde-and-arecoline/.
[19] Stability of nanosuspensions in drug delivery: mechanisms, characterization strategies, and advanced stabilization approaches. 2026. PubMed PMID: 42140400..
[20] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977;266:730–732. doi:10.1038/266730a0.
[21] Sewell F, Waterson I, Jones D, Tricklebank MD, Ragan I. Preclinical screening for antidepressant activity: shifting focus away from the forced swim test to the use of translational biomarkers. Regul Toxicol Pharmacol. 2021;125:105002. doi:10.1016/j.yrtph.2021.105002.
[22] Huang G, Zeng D, Liang T, Liu Y, Cui F, Zhao H, et al. Recent advance on biological activity and toxicity of arecoline in edible areca (betel) nut: a review. Foods. 2024;13(23):3825. doi:10.3390/foods13233825.
[23] Jacob S, Kather FS, Boddu SHS, Attimarad M, Nair AB. Nanosuspension innovations: expanding horizons in drug delivery techniques. Pharmaceutics. 2025;17(1):136. doi:10.3390/pharmaceutics17010136.
[24] Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com