

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Deskripsi Biji Kopi Robusta

Kopi robusta (*Coffea canephora*) memiliki karakteristik fisik biji agak bulat, lengkungan tebal dan garis tengah dari atas ke bawah hampir rata. Kopi ini dapat tumbuh dengan baik pada ketinggian diatas 600 sampai 700 mdpl (Prastowo *et al.*, 2010). Karakter morfologi yang khas pada kopi robusta yaitu tajuk yang lebar, perwatakan besar, ukuran daun yang lebih besar dibandingkan daun kopi arabika dan memiliki bentuk pangkal tumpul. Selain itu, daunnya tumbuh berhadapan dengan cabang, batang, dan ranting-rantingnya (Najiyati and Danarti, 2012). Secara umum, biji kopi robusta memiliki rendemen yang lebih tinggi dibandingkan dengan biji kopi arabika.

Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2011) kedudukan tanaman biji kopi robusta dalam taksonomi adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Sub divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Infradivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Gentianales</i>
Famili	: <i>Rubiaceae</i>

Genus : *Coffea*

Spesies : *Coffea Canephora* Pierre ex Froehner

Biji kopi robusta diketahui memiliki banyak senyawa antarlain alkaloid, tanin, saponin dan fenol (Chairgulprasert and Kittiya, 2017). Senyawa polifenol yang paling banyak terkandung pada kopi yaitu asam klorogenat dan asam kafeat. Asam klorogenat dalam biji kopi mencapai 90% dari total fenol yang terdapat dalam kopi (Yusmarini, 2011). Hasil penelitian menunjukkan bahwa asam klorogenat memiliki aktivitas antioksidan yang cukup kuat (Herawati and Sukohar, 2013) dan juga berfungsi sebagai antifungi, antivirus, antiinflamasi, dan antibakteri (Amiliyah *et al.*, 2015).

2.2. Metode Penyarian/Ekstraksi

Ekstraksi termasuk proses pemisahan melalui dasar operasi difusi. Proses pemisahan terjadi secara difusi karena adanya perpindahan *solute*, searah dari fase diluen ke fase *solven* sebagai akibat beda potensial diantara dua fase yang saling kontak sedemikian hingga pada suatu saat sistem berada dalam keseimbangan (Hermawan and Hendrawan, 2013).

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini yaitu maserasi. Maserasi adalah ekstraksi dengan cara dingin. Proses ekstraksi dengan metode maserasi dilakukan dengan cara beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruang. Kelebihan ekstraksi dengan metode ini yaitu mudah dan tidak perlu pemanasan sehingga kecil kemungkinan bahan alam menjadi terurai atau rusak. Pengerjaan

metode maserasi yang lama dan keadaan diam selama maserasi memungkinkan banyak senyawa yang akan terekstraksi (Ahmad *et al.*, 2013).

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 2020).

Proses pemisahan senyawa dari simplisia dilakukan dengan menggunakan pelarut tertentu sesuai dengan sifat senyawa yang akan dipisahkan. Pemisahan senyawa berdasarkan kaidah *like dissolved like* yang artinya suatu senyawa akan larut dalam pelarut yang sama tingkat kepolarannya. Bahan dan senyawa kimia akan mudah larut pada pelarut yang relatif sama kepolarannya. Beberapa aspek yang perlu diperhatikan dalam pemilihan pelarut antara lain selektifitas, kelarutan, toksisitas dan penguapan (Ergina *et al.*, 2014).

2.3. Nanoemulgel

2.3.1. Nanoemulgel

Nanoemulgel diformulasi dari nanoemulsi yang diinkorporasi kedalam basis gel. Nanoemulsi secara termodinamika stabil dan transparan namun penggunaan pada kulit tidak nyaman dan memiliki viskositas yang rendah sehingga ditambahkan gel untuk meningkatkan kekentalan dan kenyamanan (Khurana *et al.*, 2013).

Nanoemulgel terdiri dari nanoemulsi dan gel yang dapat meningkatkan laju difusi senyawa aktif karena mengurangi ukuran partikel atau tetesan dari minyak dan fase air dalam sistem emulsi. Ukuran partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan kontak dengan partikel sel membran dan memfasilitasi partikel pembawa untuk berpenetrasi ke dalam membran sel. Sehingga jumlah senyawa aktif obat mudah untuk menembus sirkulasi sistemik yang akan meningkatkan ketersediaan hayati senyawa aktif (Tungadi *et al.*, 2018)

2.3.2. Emulsi gel (emulgel)

Emulgel merupakan emulsi, baik tipe minyak dalam air (m/a) atau air dalam minyak (a/m) yang membentuk gel dengan penggunaan agen pembentuk gel (*gelling agent*) (Baibhav, 2012).

Emulgel disebut juga *creamed gel*, *quassi emulsion*, dan *gelled emulsion* (Bhanu *et al.*, 2011). Emulgel stabil dan cocok untuk pembawa obat-obat hidrofobik atau obat-obat yang memiliki kelarutan buruk di dalam air (Jain *et al.*, 2011). Stabilitas dari emulsi akan meningkat apabila diinkorporasi ke dalam gel (Jain *et al.*, 2010).

Emulgel sebagai penggunaan topikal memiliki beberapa keuntungan antara lain bersifat tiksotropik, mudah disebarkan, tidak terlalu berminyak, emolien, transparan (Khullar *et al.*, 2011). Oleh karena itu, sediaan emulgel memiliki penerimaan yang baik oleh pasien. Selain itu, kemampuan penetrasi sediaan ini tinggi dan viskositasnya dapat dikontrol (Bhanu *et al.*, 2011).

2.3.3. Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan sistem emulsi transparan, tembus cahaya, yang merupakan dispersi minyak dalam air (m/a) ataupun air dalam minyak (a/m) yang distabilkan oleh film dari surfaktan atau molekul surfaktan dengan ukuran globul rata-rata berkisar antara 1-100 nm (Sari and Yedi, 2018). Nanoemulsi memiliki keuntungan sebagai berikut (Kumar and Soni, 2017):

- a. Butiran berukuran sangat kecil, sehingga dapat mencegah terjadinya *creaming* atau sedimentasi selama penyimpanan.
- b. Cocok untuk penghantaran bahan aktif melalui kulit. Sistem nanoemulsi memiliki luas permukaan yang besar, sehingga penetrasi zat aktif lebih cepat.
- c. Ukuran butiran yang kecil memudahkan penyebaran dan penetrasi dapat ditingkatkan karena tegangan permukaan dan tegangan antarmuka yang rendah.
- d. Berwarna transparan yang dapat memberikan estetika yang menarik dan menyenangkan saat digunakan.

Nanoemulsi berperan sebagai pembawa obat dimana akan meningkatkan penghantaran agen terapeutik obat serta digunakan untuk menghantarkan zat aktif obat secara terkontrol/ berkelanjutan dan tertarget (Savardekar and Bajaj, 2016).

2.4. *Gelling agent*

Senyawa basis atau *gelling agent* dibutuhkan dalam formulasi gel sebagai bahan pembentuk gel dalam sediaan. Terdapat berbagai macam jenis, diantaranya adalah tragakan, CMC Na, karbopol, HPMC. CMC Na merupakan basis gel golongan polimer semi sintetik, sedangkan karbopol termasuk sintesis dan tragakan termasuk basis gel golongan gom alam (Maulina and Sugihartini, 2015). Pemilihan *gelling agent* akan mempengaruhi sifat fisika gel serta hasil akhir sediaan (Arikumalasari *et al.*, 2013)

Hydrogel adalah jaringan polimer tiga dimensi dengan ikatan silang (*crosslinked*) pada polimer hidrofilik, yang mampu swelling atau menyimpan air dan larutan fisiologis sampai dengan ribuan kali dari berat keringnya, serta tidak mudah larut (Bindu and Chatterjee, 2017).

2.5. **Monografi Bahan**

Komponen bahan pembentuk nanoemulgel yaitu :

2.5.1. **IPM (Isorpopil Miristat)**

IPM merupakan larutan jernih tidak berbau dan tidak berwarna, senyawa ini mengandung ester propanan-2-ol dan asam lemak jenuh. IPM memiliki titik didih 140.2°C, membeku pada suhu 5°C. IPM dapat larut dalam aseton, klorofom, etanol (95%), etil asetat, lemak, hidrokarbon cair, dan lilin. IPM tahan terhadap reaksi oksidasi dan hirolisis, sehingga memiliki kestabilan yang baik. IPM dapat digunakan sebagai emolien, peningkat

penetrasi, dan juga pelarut untuk bahan-bahan bersifat non polar (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.2. Tween 80

Molekul surfaktan sendiri memiliki sisi lipofilik (non polar) yang suka akan minyak/lemak dari sisi hidrofil (polar) yang suka air. Surfaktan berperan dalam proses emulsifikasi dan pembentukan ukuran droplet. Surfaktan dipilih berdasarkan kemampuan emulsifikasi dan dapat tercampur dengan baik antara minyak dan surfaktan dibawah kondisi suhu yang hangat dan kemudian dapat dilarutkan dalam aquadest untuk membentuk campuran isotropik. Surfaktan dipilih sesuai dengan rute administrasi yang akan dipilih dimana berhubungan dengan efek samping yang tidak diinginkan. Surfaktan yang digunakan dalam formulasi dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi (Sakhti *et al.*, 2013). Surfaktan yang digunakan untuk formulasi pada penelitian ini yaitu Tween 80. Tween 80 memiliki nilai HLB 15 dimana dikelompokkan dalam relatif tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2009). Tween 80 dipilih karena tergolong surfaktan non ionik yang memiliki toksisitas rendah sehingga aman digunakan pada produk obat dan kosmetik. Selain itu, surfaktan non ionik juga dinilai merupakan agen pembasah dan pengemulsi yang baik (Salager, 2002).

2.5.3. Gelling Agent (Carbopol dan HPMC)

Carbopol dengan nama resmi *carboxy polymethylene* memiliki rumus molekul C10 – C30 *alkyl acrylates cross polymer*. Carbopol memiliki

beberapa nama yang biasa digunakan, seperti carbomer, acitamer, *acrylic acid polymer*, *carboxyvinyl polymer*. Carbopol berbentuk serbuk hablur putih, sedikit berbau khas, dan higroskopis sehingga perlu disimpan dalam wadah tertutup baik. Carbopol larut dalam air hangat, etanol, dan gliserin. Carbopol didispersikan ke dalam air membentuk larutan asam yang keruh kemudian dinetralkan dengan basa kuat seperti sodium hidroksida, trietanolamin, atau dengan basa anorganik lemah (contoh: ammonium hidroksida), sehingga akan meningkatkan konsistensi dan mengurangi kekeruhan. Carbopol aman digunakan secara topikal. Carbopol diketahui sebagai bahan yang tidak menimbulkan hipersensitivitas pada manusia (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC inert terhadap banyak zat, cocok dengan komponen kemasan serta mudah didapatkan (Joshi, 2011). HPMC stabil pada pH 3 hingga 11, gel yang dihasilkan jernih, bersifat netral, serta viskositasnya yang stabil meski disimpan pada jangka waktu yang lama. HPMC juga tidak mengiritasi kulit dan tidak dimetabolisme oleh tubuh (Sudjono *et al.*, 2012). HPMC akan melarut dalam air dengan suhu di bawah 40°C atau etanol 70%, tidak larut dalam air panas namun mengembang menjadi gel (Huichao *et al.*, 2014)

HPMC membentuk gel dengan mengabsorpsi pelarut dan menahan cairan tersebut dengan membentuk massa cair yang kompak. Meningkatnya jumlah HPMC yang digunakan maka akan semakin banyak cairan yang tertahan dan diikat oleh HPMC, berarti viskositas meningkat. Semakin tinggi konsentrasi HPMC juga akan semakin meningkatkan daya lekat gel. Daya

lekat ini berpengaruh pada kemampuan gel melekat pada kulit, jika semakin tinggi maka akan semakin lama gel melekat pada kulit dan efek terapi yang diberikan akan lebih lama (Arikumalasari *et al.*, 2013).

2.5.4. Gliserin

Gliserin ($C_3H_8O_3$) berbentuk cairan seperti sirup, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, manis diikuti rasa hangat, bersifat higroskopis. Jika disimpan beberapa lama pada suhu rendah dapat memadat membentuk massa hablur tidak berwarna yang tidak melebur hingga suhu mencapai lebih kurang $20^{\circ}C$. Kelarutan gliserin yaitu dapat campur dengan air, dan dengan etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam kloroform P, dalam eter P, dan dalam minyak lemak (Depkes RI, 2020).

Gliserin digunakan terutama untuk humektan dan *emollient*. Gliserin juga dapat digunakan sebagai pelarut atau kosolven dalam krim dan emulsi, serta dapat digunakan dalam sediaan gel. Gliserin dalam sediaan topikal digunakan sebagai humektan dengan kadar maksimal 30% (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.5. Propilenglikol

Propilenglikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopik. Kelarutan yaitu dapat campur dengan air dan etanol (95%) P, dan larut dalam kloroform P, larut dalam 6 bagian eter P, tidak dapat dicampur dengan eter minyak tanah P dan dengan minyak

lemak. Berkhasiat atau berfungsi sebagai zat tambahan yaitu humektan (Depkes RI, 2020)

2.5.6. Metil Paraben

Pengawet merupakan bahan tambahan yang berfungsi menahan laju pertumbuhan bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan kerusakan pada kosmetik. Bahan pengawet ditambahkan pada sediaan kosmetik dengan tujuan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme serta membantu dalam proses mengawetkan kosmetik. Pengawet yang sering digunakan yaitu nipagin (*methyl paraben*) karena keamanan serta aktifitasnya terhadap mikroba pada batas kadar yang ditentukan (Nofita and Ade, 2017).

Metil paraben larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidih, dalam 3,5 bagian etanol (95%) P, dan dalam 3 bagian aseton P, mudah larut dalam eter P dan dalam larutan alkali hidroksida, larut dalam 60 bagian gliserol P panas dan dalam 40 bagian minyak lemak nabati panas (Depkes RI, 2020). Berdasarkan peraturan yang telah ditetapkan oleh BPOM RI No. HK.03.1.23.08.11.07517 tahun 2011 tentang persyaratan teknis bahan kosmetik yang diizinkan yaitu bahwa kadar metil paraben tidak boleh lebih dari 0,4%.

2.5.7. TEA (Trietanolamin)

TEA (trietanolamin) adalah senyawa organik yang memiliki gugus amin dan tri-alkohol. TEA berupa cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak dan higroskopik (Depkes RI, 2020)

Preparasi yang mengandung TEA cenderung gelap pada proses penyimpanan. Namun, perubahan warna dapat dihindari dengan mengurangi paparan cahaya dan kontak dengan logam dan ion logam. TEA berfungsi sebagai penyangga, pelarut, dan sebagai humektan (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.8. Aquadest

Air suling merupakan air yang dimurnikan yang diperoleh dengan cara destilasi, perlakuan menggunakan penukar ion, osmosis balik, atau proses lain yang sesuai. Cairan ini harus memenuhi persyaratan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, pH dari air suling yaitu 5 – 7 cm (Depkes RI, 2020).

2.6. Formula nanoemulgel

Formulasi nanoemulgel yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari formula nanoemulsi dan formula basis gel ekstrak etanol biji kopi robusta dengan variasi *gelling agent*. Formula nanoemulsi yang digunakan merupakan hasil dari optimasi formula yang telah dilakukan pada penelitian Aflazur (2018) sedangkan formula basis gel yang digunakan mengacu pada penelitian Hajrah *et al* (2017) dengan variasi *gelling agent* yaitu HPMC dan carbopol.

2.7. Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang bisa memberi perlindungan endogen dan tekanan oksidatif eksogen dengan menangkap radikal bebas. Antioksidan merupakan molekul yang mampu menghambat oksidasi molekul lain (Lai-Cheong and McGrath, 2017).

Mekanisme pertahanan antioksidan pada kulit dapat dipengaruhi oleh ROS. Ketika mekanisme pertahanan tidak seimbang, stres oksidatif dapat merusak membran sel, protein, karbohidrat dan asam nukleat yang memicu oksidasi (Reis Mansur *et al.*, 2016). Vitamin dan antioksidan memiliki popularitas besar sebagai bahan dasar dalam produk sediaan topikal, dimana produk harus dapat mencegah penuaan dan menjaga kulit dalam kondisi yang menyenangkan. Banyak zat, dengan struktur kimia yang lebih atau kurang kompleks, telah ditemukan memiliki aktivitas antiradikal dan telah diperkenalkan ke pasar sebagai produk anti penuaan (Ratz-lyko *et al.*, 2012). Beberapa senyawa antioksidan yang umum digunakan adalah *butylated hydroxytoluen* (BHT), *butylated hydroxyanisole* (BHA), *terbutylhydroxyquinone* (TBHQ), asam galat dan propil galat. Sedangkan, antioksidan alami keberadaannya sangat melimpah di alam, dapat diperoleh dari makanan sehari-hari seperti sayur-sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, vitamin A, vitamin C, vitamin E, asam-asam fenolat, dan senyawa flavonoid (Tahir *et al.*, 2017).

2.8. Metode pengujian aktivitas antioksidan DPPH

Radikal bebas yang biasa digunakan sebagai model dalam mengukur daya penangkapan radikal bebas adalah *1,1-difenil-2-picrihidazyl* (DPPH). DPPH merupakan senyawa radikal bebas yang stabil sehingga apabila digunakan sebagai pereaksi dalam uji penangkapan radikal bebas cukup dilarutkan dan bila disimpan dalam keadaan kering dengan kondisi penyimpanan yang baik dan stabil selama

bertahun-tahun. Nilai absorbansi DPPH berkisar antara 515-520 nm (Wandita and Ida, 2018).

Metode peredaman radikal bebas DPPH didasarkan pada reduksi dari larutan methanol radikal bebas DPPH yang berwarna oleh penghambatan radikal bebas. Ketika larutan DPPH yang berwarna ungu bertemu dengan bahan pendonor elektron maka DPPH akan tereduksi, menyebabkan warna ungu akan memudar dan digantikan warna kuning yang berasal dari gugus pikril (Wanita *et al.*, 2018).

Nilai konsentrasi efektif merupakan bilangan yang menunjukkan konsentrasi ekstrak (mikrogram/mililiter) yang mampu menghambat 50% oksidasi. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat jika nilai IC50 kurang dari 50, kuat (50-100), sedang (100-150), dan lemah (151-200). Semakin kecil nilai IC50 semakin tinggi aktivitas antioksidan (Badarinath *et al.*, 2010)

2.9. Landasan Teori

Biji kopi robusta diketahui memiliki banyak senyawa antara lain alkaloid, tanin, saponin dan fenol (Chairgulprasert and Kittiya, 2017). Senyawa polifenol dalam biji kopi robusta memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Utami *et al.*, 2018). Antioksidan dapat menghambat atau mencegah kerusakan oksidatif senyawa molekuler biologis tubuh yang dapat mengarah kepada kondisi stres oksidatif. Fenomena stres oksidatif terjadi saat ada ketidakseimbangan antara pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* atau ROS) dengan jumlah molekul senyawa antioksidan didalam tubuh (Tahir *et al.*, 2017)

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, ekstrak etanol 96% biji kopi robusta telah diformulasikan oleh Mardhiani *et al* (2018) dalam sediaan serum sebagai antioksidan. Sebanyak 0,5 gram ekstrak etanol biji kopi rosbuta dalam sediaan serum tersebut diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH dan menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 68,89 µg/mL yang termasuk antioksidan kuat.

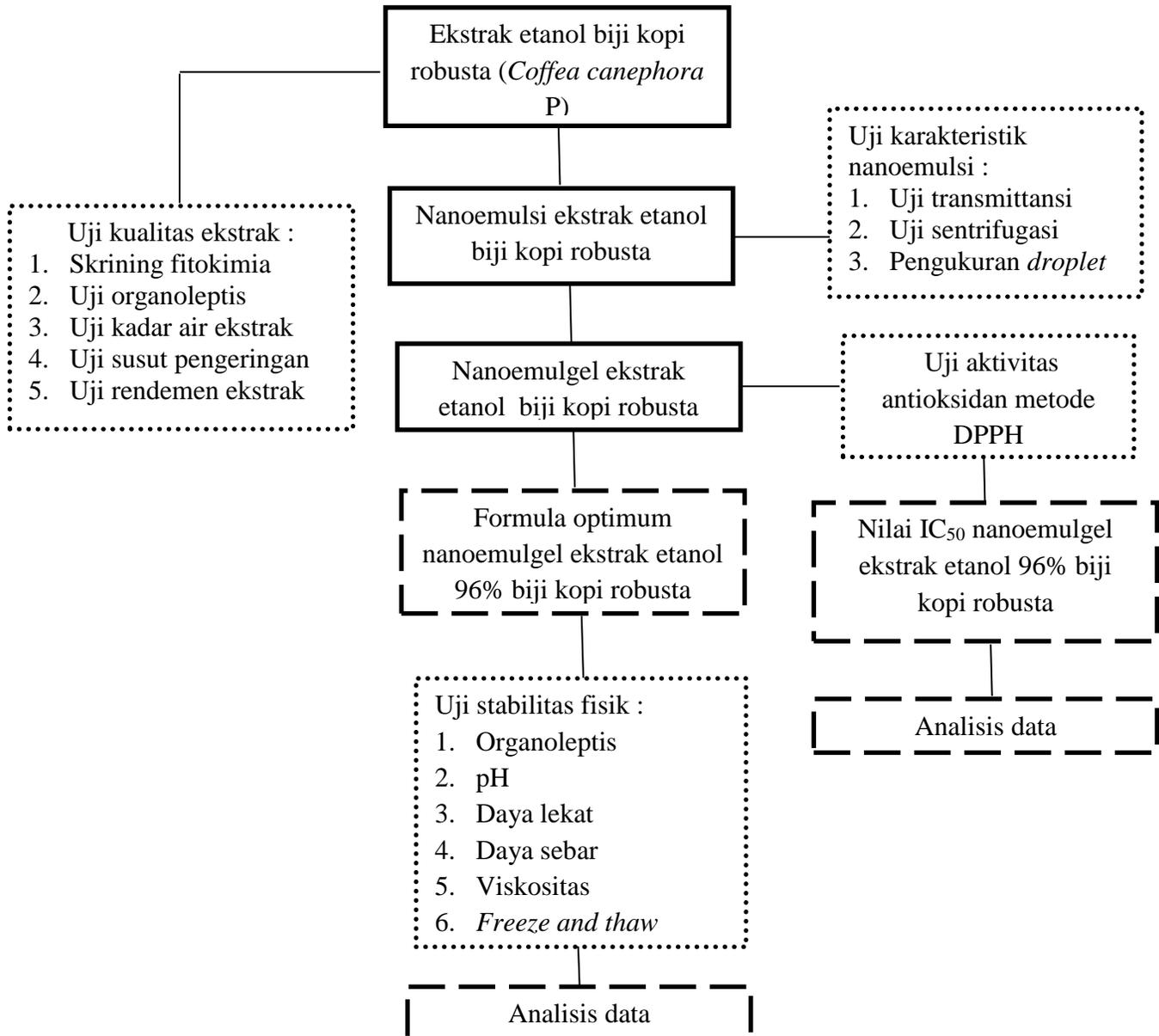
Faktor yang mempengaruhi suatu penghantaran obat yaitu besar kecilnya ukuran partikel, karena adanya barrier membran kulit (Singh *et al.*, 2012). Oleh karena itu, perlu dikembangkan sediaan topikal dari ekstrak biji kopi robusta dalam bentuk nanopartikel salah satu sediaanya yaitu nanoemulgel. Nanoemulgel memiliki keuntungan dibandingkan sediaan lain yaitu dengan partikel yang berukuran nano sehingga akan lebih mudah menembus barrier membran kulit dan semakin baik efeknya (Harwans *et al.*, 2015), dengan adanya agen pengental maka dapat meningkatkan stabilitas sediaan dengan cara mengurangi tegangan permukaan dan tegangan antarmuka dan juga meningkatkan sifat melekat pada pemberian obat secara topikal (Basera *et al.*, 2015).

Untuk memastikan adanya aktivitas antioksidan yang ada pada sediaan maka diperlukan adanya uji aktivitas antioksidan. Metode uji aktivitas antioksidan yang digunakan yaitu dengan metode DPPH. Metode peredaman radikal bebas DPPH didasarkan pada reduksi dari larutan metanol radikal bebas DPPH yang berwarna oleh penghambatan radikal bebas. Ketika larutan DPPH yang berwarna ungu bertemu dengan bahan pendonor elektron maka DPPH akan tereduksi, menyebabkan warna

ungu akan memudar dan digantikan warna kuning yang berasal dari gugus pikril.

(Wanita *et al.*, 2018).

2.10. Kerangka Konsep



Gambar 2.1. Kerangka Konsep

Keterangan :

————— : Variabel bebas

..... : Variabel terkendali

- - - - : Variabel tergantung

2.11. Hipotesis

- a. Formula nanoemulgel ekstrak biji kopi robusta yang memiliki stabilitas yang baik adalah formula dengan perbandingan variasi *gelling agent* yang paling kecil
- b. Nanoemulgel ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) memiliki aktivitas antioksidan dengan metode DPPH