

## Review Artikel

# Potensi Niosom Ekstrak *Green Coffee Beans* sebagai Serum Wajah Antioksidan

I Made Wahyu Surya Permana<sup>1\*</sup>, Ni Made Widi Astuti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
madewahyusuryapermana@gmail.com

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
weedy.aya.05@gmail.com

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Paparan sinar UV berlebih pada kulit menyebabkan kerusakan foto-oksidatif melalui penghasilan *reactive oxygen species* dalam bentuk oksigen singlet, radikal superoksida dan radikal peroksida yang memicu *sunburn*, penuaan dini, fotodermatosis, psoriasis, dermatitis atopik, penurunan produksi kolagen dan kanker kulit. Sehingga diperlukan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan untuk melindungi kulit dari stress oksidatif. *Green coffee beans* atau kopi hijau merupakan biji kopi yang tidak mengalami proses pemanasan. *Green coffee beans* mengandung asam klorogenat dan asam kafeat yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Antioksidan merupakan senyawa yang mudah teroksidasi, sehingga diperlukan inovasi dalam penghantarannya sebagai sediaan topikal. Nanoantioksidan menjadi salah satu pendekatan yang dilakukan untuk meningkatkan stabilitas dan pengiriman senyawa antioksidan secara topikal. Tujuan artikel ini untuk mengetahui potensi niosom sebagai sistem pembawa zat aktif *green coffee beans* dalam bentuk serum wajah. Metode yang digunakan untuk menyusun artikel ini adalah *literature review*. Hasil yang diperoleh yaitu ekstrak *green coffee beans* memiliki efek penghambatan yang tinggi terhadap radikal bebas bila dibandingkan dengan *coffee roasting*. Hal tersebut dikarenakan asam klorogenat mengalami degradasi selama proses pemanasan. Sistem pembawa niosom mampu menjaga stabilitas dan meningkatkan aktivitas antioksidan dari senyawa fenolik seperti asam klorogenat dan asam kafeat. Sehingga sistem pembawa niosom yang mengandung ekstrak *green coffee beans* berpotensi sebagai serum wajah antioksidan.

**Kata Kunci**– Antioksidan, *Green Coffee Beans*, niosom, serum wajah

## 1. PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar yang berfungsi melindungi tubuh dari pengaruh eksternal seperti radiasi ultraviolet dan mikroorganisme patogen. Selain itu kulit memiliki peran psikososial dan komunikasi, sehingga kesehatan kulit merupakan aspek penting [1][2]. Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara oksidatif dan antioksidan, yang menginduks reaksi oksidatif dan pembentukan radikal bebas. *Reactive oxygen species* merupakan pemicu utama dari stres oksidatif yang terbentuk oleh faktor eksogen seperti polutan, patogen, sinar UV dan faktor endogen seperti peradangan akut dan kronis [3]. Paparan kulit terhadap berbagai polutan seperti sinar UV dan ozon, dapat menyebabkan kerusakan foto-oksidatif melalui penghasilan *reactive oxygen species* dalam bentuk oksigen singlet (mengkatalisis produksi radikal bebas), radikal superoksida dan radikal peroksida. Kerusakan foto-oksidatif kulit dapat menyebabkan kerusakan lipid seluler, protein dan DNA yang menyebabkan eritema (terbakar sinar matahari), penuaan dini pada kulit, fotodermatosis, psoriasis, dermatitis atopik, penurunan produksi kolagen dan kanker

kulit [4][5]. Antioksidan merupakan senyawa yang memberikan perlindungan endogen dan tekanan oksidatif eksogen dengan menangkap radikal bebas. Banyak tanaman yang memiliki efek sebagai antioksidan, terutama tumbuhan yang mengandung senyawa polifenol [6].

Indonesia merupakan negara tropis dengan kekayaan hayati yang melimpah dengan potensi tumbuhan obat yang tinggi [7]. *Green coffee beans* atau kopi hijau merupakan biji kopi yang tidak melalui pemanasan (disangrai), yang mengandung lebih banyak senyawa bioaktif [8][9]. Asam klorogenat adalah komponen fenolik utama *green coffee beans* yang menunjukkan aktivitas antimutagenik, antikarsinogenik, antibakteri dan antioksidan [10]. Selain itu *green coffee beans* mengandung senyawa seperti asam kafeat, asam ferulat dan asam p-coumaric yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, anti kanker, hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan hiperlipidemia [11]. Antioksidan merupakan senyawa yang mudah teroksidasi, sehingga diperlukan inovasi dalam penghantaran senyawa antioksidan dalam sediaan topikal. Niosom merupakan salah satu pendekatan yang dapat dilakukan untuk menjaga stabilitas senyawa antioksidan dan meningkatkan kemampuan pengiriman obat melalui kulit [6].

Kosmetik herbal merupakan produk kosmetik yang diformulasikan menggunakan satu atau lebih bahan herbal dengan aktivitas yang diinginkan [12]. Serum merupakan sediaan dengan zat aktif terkonsentrasi tinggi yang memiliki kemampuan menembus kulit lebih dalam untuk mengirimkan zat aktif ke dalam kulit, memiliki viskositas rendah dan zat aktif dihantarkan dengan membentuk film tipis pada permukaan kulit. Keuntungan menggunakan sediaan serum adalah kandungan zat aktif dalam serum lebih banyak dibandingkan sediaan kosmetik lainnya, sehingga serum bekerja untuk mengatasi masalah kulit lebih cepat dan efektif [13].

## 2. METODE

Metode yang digunakan adalah metode *literature review*. Artikel yang digunakan adalah artikel jurnal nasional maupun internasional yang ditelusuri menggunakan *electronic database*, seperti NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), *Science Direct*, *Google Scholar* dan situs penyedia jurnal yang lain. Artikel yang dipilih adalah artikel yang telah di publish baik nasional maupun internasional dari 5 tahun terakhir yaitu 2017-2022.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Komponen Bioaktif *Green Coffee Beans*

Kopi termasuk dalam tumbuhan famili *Rubiaceae* dan Genus *Coffea* yang telah umum dikonsumsi oleh masyarakat. Di antara banyak spesies kopi, hanya dua spesies *Coffea arabica* (kopi Arabika) dan *Coffea canephora* (kopi Robusta) yang dibudidayakan secara komersial [14] *Green coffee beans* mengandung karbohidrat 55,0-65,5%, lipid 10,0-18,0%, senyawa yang mengandung nitrogen 11,0-15,0%, alkaloid purin 0,8-4,0%, asam klorogenat 6,7-9,2% dan mineral 3,0-5,4% [15]. Pada ekstrak etanol kopi hijau robusta positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, monoterpen, seskuiterpen, triterpenoid dan kuinon [16]. Pada ekstrak etanol terpurifikasi asam asetat kopi hijau arabika positif mengandung senyawa metabolit flavonoid,

alkaloid, tanin dan terpenoid [17]. Ekstrak digesti kopi hijau arabika mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, monoterpen, seskuiterpen, triterpenoid [18].

Senyawa fenolik dan flavonoid merupakan fitokonstituen pada tumbuhan yang bertanggung jawab atas aktivitas antioxidant. Senyawa fenolik dan flavonoid memiliki cincin aromatik yang mengandung setidaknya satu gugus hidroksil. Gugus hidroksil merupakan donor elektron yang baik sehingga dapat berkontribusi pada aktivitas antioksidan [19][20]. Kandungan kimia dalam ekstrak dipengaruhi oleh metode ekstraksi dan pelarut yang digunakan [21]. Dengan metode maserasi total fenol ekstrak air *green coffee beans* arabika adalah 33,21 mg GAE/g [19] dan 35,67 mg GAE/g pada robusta [22] Pada ekstrak metanol total fenol kopi arabika adalah 32,3-52,5 mg GAE/g [23] dan kopi robusta adalah 16,26 mg GAE/g [22]. Total flavonoid ekstrak *green coffee beans* dengan metode infusa secara berturut-turut arabika adalah 27,18 mg QE/g dan robusta 27,65 mg QE/g. Sedangkan dengan metode dekokta secara berturut-turut arabika adalah 69,24 mg QE/g dan robusta 47,47 mg QE/g. [24]

*Green coffee beans* mengandung alkaloid turunan xantin termetilasi (kafein dan teobromin), teofilin dan trigonelin [25]. Senyawa fenolik terbanyak dalam kopi hijau adalah asam klorogenat yang merupakan ester asam kuinat dan asam trans-hidroksi sinamat [26]. Asam 3-, 4- dan 5-Caffeoylquinic merupakan isomer asam klorogenat terbesar yang mencapai hingga 30 mg/g *green coffee beans*[27]. *Green coffee beans* mengandung asam klorogenat dan turunannya sebanyak 3,5-7,5% untuk arabika dan 4-7% untuk robusta [28]. Pelarut metanol menarik lebih banyak asam klorogenat dibandingkan dengan pelarut air pada kopi jenis arabika, namun sebaliknya pada kopi robusta pelarut air menarik lebih banyak asam klorogenat dibandingkan dengan metanol, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3 [28][29]. Ekstrak *green coffee beans* juga mengandung fenolik bebas seperti asam kafeat, asam ferulat, asam p-coumaric, dan asam dimetoksi sinamat [11][31].

Tabel 1. Kadar Asam Klorogenat Ekstrak Kopi Hijau

Jenis	Metode Ekstraksi	Jenis Pelarut	Kadar Asam Klorogenat (%)	Referensi
Kopi Arabika	Maserasi	Metanol	6,47	[29]
		Air	5,02	[30]
Robusta	Maserasi	Metanol	5,76	[29]
		Air	7,81	[30]

### Aktivitas Antioksidan *Green Coffee Beans*

Oksidasi merupakan reaksi perpindahan elektron dari satu molekul ke molekul pengoksidasi lainnya yang menghasilkan radikal bebas. Pembentukan radikal bebas memulai reaksi berantai lebih lanjut. Radikal bebas mengandung elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya [32]. Radikal bebas terdiri dari *reactive oxygen species*; berupa spesies radikal seperti radikal superoksida ( $O^2$ ), radikal hidroksil ( $H_2O$ ), radikal peroksil (ROO); dan spesies nonradikal, seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oksigen singlet ( $^1O_2$ ). Spesies radikal menyebabkan kerusakan

oksidatif pada lipid, protein, karbohidrat, dan DNA, merangsang pembentukan matriks metaloproteinase (MMP-1, MMP-3, MMP-8, dan MMP-9), serta mengaktifkan enzim seperti kolagenase, elastase, tirosinase, dan xanthine oksidase, yang mengakibatkan degradasi kolagen dan elastin, kerusakan jaringan ikat dermal, dan penuaan kulit dini [33].

Kerusakan kulit yang disebabkan oleh radikal bebas dapat dicegah dengan antioksidan yang berasal dari endogen maupun eksogen [33]. Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat atau menghentikan reaksi oksidasi baik dengan menghambat pembentukan radikal bebas atau dengan mengganggu reaksi berantainya, sehingga dapat melindungi tubuh dari radikal bebas yang dihasilkan melalui proses metabolisme tubuh maupun faktor eksternal, seperti paparan polusi dan radiasi UV [32][34]. Antioksidan dapat menghambat tahap propagasi radikal bebas dengan cara mengais spesies penyebab inisiasi peroksidasi, menahan pembentukan spesies reaktif dengan mengkelat ion logam, pendinginan  $\cdot\text{O}_2^-$  untuk mencegah pembentukan peroksida, mengganggu reaksi berantai oksidatif, dan mengurangi konsentrasi  $\text{O}_2$  terlokalisasi [32].

Masek *et al.* melakukan uji aktivitas antioksidan ekstrak *green coffee beans* dengan metode maserasi pelarut metanol dan metode dekokta. Aktivitas antioksidan ditunjukkan dengan persentase (%) penghambatan radikal bebas (ABTS dan DPPH) sebagai kapasitas antioksidan setara Trolox (TEAC). Penghambatan ABTS (%) dari 4 mg/mL ekstrak *green coffee beans* adalah  $90,0 \pm 0,20\%$  untuk maserasi dan  $97,4 \pm 0,25\%$  untuk dekokta. Penghambatan DPPH (%) dari 4 mg/mL ekstrak *green coffee beans* adalah  $63,9 \pm 0,15\%$  untuk maserasi dan  $81,6 \pm 0,29\%$  untuk dekokta. Analisis aktivitas antioksidan dengan ABTS dan DPPH menunjukkan bahwa ekstrak etanol kopi hijau dan air *green coffee beans* memiliki sifat antioksidan yang baik [35]. Sunarharum *et al.* membandingkan aktivitas antioksidan *green coffee* arabika dan robusta. Total fenol kopi robusta adalah  $68.72 \pm 3.30$  mg GAE/g lebih tinggi dibandingkan kopi arabika yaitu  $52.04 \pm 2.07$  mg GAE/g. Aktivitas penghambatan terhadap DPPH berbanding lurus dengan total fenol, dimana kopi robusta memiliki  $\text{IC}_{50}$   $110.32 \pm 12.03$  ppm yang lebih kecil dibandingkan  $\text{IC}_{50}$  kopi arabika  $122.33 \pm 5.00$  ppm [36]. Ekstrak metanol *green coffee* arabika memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik ( $\text{IC}_{50} = 167:426$  g/ml) dibandingkan dengan kopi sangrai ( $\text{IC}_{50} = 294:710$  g/ml). Hal ini mungkin disebabkan karena penurunan kadar senyawa polifenol yang merupakan antioksidan yang baik selama proses pemanasan [37].

Asam klorogenat adalah komponen fenolik utama *green coffee beans* yang berkurang dengan adanya proses pemanasan. Asam klorogenat menunjukkan aktivitas antimutagenik, antikarsinogenik, antibakteri dan antioksidan [10]. Asam klorogenat menghambat aktivitas xanthine oxidase, mengurangi produksi radikal bebas oksigen, dan mengurangi tingkat peroksidasi lipid dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan. Gugus hidroksil (OH) pada asam klorogenat menjadi donor atom hidrogen atau adduksi radikal bebas. Asam klorogenat memiliki potensi menjebak anion superoksida atau radikal hidroksil, kemampuan mengais radikal bebas secara *in vitro* dan membatasi penyebaran proses oksidatif [38][39].

### **Sistem Penghantaran Obat Topikal**

Sistem penghantaran obat secara topikal adalah penghantaran obat ke lokasi tertentu pada kulit untuk menghasilkan efek terapeutik lokal dan absorpsi sistemik yang minimal [40]. Obat akan

menembus stratum korneum, lalu melewati epidermis dan dermis tanpa terakumulasi di lapisan dermal, sehingga obat dapat diserap ke sistemik melalui mikrosirkulasi dermal [41]. Pemberian obat secara topikal memiliki beberapa kelebihan seperti tidak melalui sistem pencernaan, dapat menghindari metabolisme lintas pertama, gangguan oleh pH, enzim dan bakteri usus, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat [42]. Pemberian obat topikal kurang invasif, mudah diaplikasikan, meningkatkan kepatuhan pasien, tidak memerlukan tenaga ahli, memiliki potensi mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi interaksi obat [40][43]. Selain itu, profil farmakokinetik obat lebih seragam dengan puncak yang lebih sedikit, sehingga meminimalkan risiko efek samping toksik [41]. Terapi antioksidan secara topikal menawarkan beberapa kelebihan seperti menghindari degradasi antioksidan yang cepat, penetrasi antioksidan ke dalam kulit, dan meningkatkan efektivitas antioksidan intraseluler [44].

Namun pemberian obat secara topikal memiliki tantangan karena kulit memiliki fungsi penghalang yang baik [40]. Kulit merupakan organ terluar yang memiliki struktur berlapis-lapis dan berperan sebagai pelindung bahan kimia, panas, dan racun [45]. Tujuan kulit sebagai pelindung atau penghalang membuat kulit keras dan tidak fleksibel untuk dilewati. Struktur kulit terdiri dari tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan epitel yang dibagi menjadi 2 bagian; epidermis non viabel yang merupakan lapisan hidrofobik (10-30% air) yaitu stratum korneum, dan; epidermis viabel yang merupakan lapisan hidrofilik (70 % air) yaitu stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale [46][47].

Stratum korneum merupakan lapisan paling atas dari epidermis, terdiri dari 10-15 lapisan korneosit yang tebal. Stratum korneum juga terdiri matriks lipid seperti ceramides (30-40%), kolesterol, kolesterol ester, asam lemak bebas, squalene, ester lilin dan trigliserida, serta lapisan korneodesmosom, dan *tight junction* yang membuat stratum korneum kompak tidak permeabel terhadap molekul obat yang memiliki berat molekul besar atau yang bersifat sangat polar maupun non polar [43][46]. Penghambatan molekul dapat dijelaskan dengan penurunan gradien konsentrasi air yang tiba-tiba dari 75% di epidermis viabel menjadi 10-30% di stratum korneum. Penurunan gradien konsentrasi air ini menyebabkan permeabilitas molekul yang rendah di stratum korneum [46]. Obat-obat yang memiliki kelarutan yang baik dalam lipid maupun air dapat menembus kulit. Obat yang sangat lipofilik memiliki afinitas tinggi pada stratum korneum, namun tidak dapat berpartisipasi ke dalam epidermis viabel dan dermis. Obat yang sangat hidrofilik tidak mungkin berpartisipasi dari pembawa ke stratum korneum [40].

### **Inovasi Penghantaran Antioksidan Secara Topikal**

Berbagai macam pendekatan telah dilakukan untuk mengatasi masalah penghantaran obat secara topikal ini, salah satunya adalah dengan menggunakan sistem pembawa nano atau *system nanocarriers* [48]. Sistem vesikular seperti niosom dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi dan deposisi obat di stratum korneum dan lapisan epidermis jaringan kulit [49]. Niosom adalah *nanocarrier* vesikular yang memiliki struktur bilayer yang terdiri dari molekul amfifilik yang dikelilingi oleh lingkungan berair. Amfifil (surfaktan) mengandung kepala hidrofilik dan ekor hidrofobik dalam strukturnya dan bersifat nonionik. Sehingga niosom dapat digunakan untuk menggabungkan senyawa polar dan nonpolar [50][51]. Senyawa hidrofilik akan terperangkap

dalam inti hidrofilik, sedangkan senyawa lipofilik akan didistribusikan sepenuhnya di struktur bilayer. Senyawa dengan nilai log p menengah didistribusikan tepat antara fase hidrofilik dan hidrofobik [52]. Niosom sebagian besar dibuat dengan surfaktan nonionik rantai tunggal menggunakan metode hidrasi untuk membentuk struktur bilayer. Dua jenis surfaktan nonionik yang telah digunakan dalam pembuatan niosom adalah Tween dan Span [43].

Niosom menawarkan beberapa kelebihan dalam penghantaran obat secara topikal seperti biodegradabilitas, toksisitas rendah, kemungkinan untuk memodulasi bioavailabilitas obat, stabilitas yang baik, serta peningkatan penetrasi obat dan depot lokal untuk pelepasan obat berkelanjutan [43][44]. Ada beberapa mekanisme yang menjelaskan penetrasi obat oleh sistem pembawa niosom pada kulit; (1) gangguan reversibel dari organisasi lipid menyebabkan perubahan fungsi penghalang stratum korneum; (2) niosom menyebabkan pengurangan kehilangan air transepidermal yang menyebabkan peningkatan hidrasi kulit dan melonggarnya struktur seluler yang padat, memungkinkan permeasi melintasi kulit; (3) adsorpsi atau fusi struktur vesikular dengan lipid kulit yang menyebabkan peningkatan gradien konsentrasi obat pada antarmuka yang pada akhirnya menghasilkan peningkatan kekuatan pendorong obat untuk menembus kulit. [51].

Beberapa penelitian telah menunjukkan kemampuan peningkatan permeabilitas obat dengan sistem pembawa niosom. Pandey *et al.* membuat formulasi niosom siklosporin dengan span 60 dan kolesterol. Diperoleh peningkatan permeabilitas yang signifikan (33,4% perbedaan profil) niosom siklosporin dibandingkan dengan suspensi siklosporin. Hal ini karena niosom mampu meningkatkan hidrasi kulit dan membuka struktur seluler yang padat, selain itu ukuran nano dari vesikel meningkatkan transport pembawa melintasi stratum korneum [49]. Mazzotta *et al.* memformulasikan beberapa senyawa asam fenolik seperti asam galat, asam kafeat, dan asam ferulat dalam niosom dengan surfaktan tween 80 karena kaya akan gugus terminal -OH. EDC digunakan sebagai agen kopling untuk meningkatkan reaksi gugus karboksilat asam fenolik dengan gugus -OH pada permukaan niosom. Konjugasi asam fenolik dengan permukaan niosom menurunkan diameter niosom yang awalnya 549,8 nm menjadi 495,8 nm (asam galat); 433,8 nm (asam kafeat); dan 373,1 nm (asam ferulat). Pembentukan ikatan hidrogen antarmolekul antara senyawa fenolik dan bilayer lipid menyebabkan peningkatan kohesi membran dan menurunkan ukuran vesikel [53]. Uji *in vitro* absorpsi secara perkutan, menunjukkan niosom asam ferulat dengan span 60 dan kolesterol terakumulasi  $88,2\% \pm 4,90$  pada epidermis viabel,  $\sim 1,4\% \pm 0,3$  cairan penerima dan hanya sekitar  $\sim 9,7\% \pm 5,2$  pada stratum korneum. Sedangkan pada suspensi asam ferulat, deposisi obat di epidermis viabel  $73,77\% \pm 3,95$  dan di stratum korneum adalah  $\sim 26\% \pm 3,01$  ( $p < 0,05$ ) setelah 24 jam. Hal ini menunjukkan sistem pembawa niosom meningkatkan permeabilitas obat untuk melewati stratum korneum yang efektif untuk pemberian obat secara topikal [55].

Serum merupakan sediaan kosmetik yang memiliki kekentalan atau viskositas rendah dan mengandung zat aktif lebih banyak dibandingkan sediaan topikal lainnya. Zat aktif pada serum dihantarkan dengan membentuk film tipis pada permukaan kulit. Kelebihan serum yaitu bekerja lebih efektif dan cepat untuk mengatasi masalah kulit dibandingkan sediaan topical, memberikan

efek yang lebih nyaman dan lebih mudah menyebar dipermukaan kulit karena viskositasnya yang tidak terlalu tinggi [12][13].

#### 4. KESIMPULAN

*Reactive oxygen species* merupakan radikal bebas yang dapat menyebabkan berbagai masalah kulit seperti penuaan dini, *sunburn*, penurunan produksi kolagen dan kanker kulit. *Green coffee beans* memiliki efek antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan kopi sangrai. Ekstrak metanol atau air *green coffee beans* menunjukkan aktivitas antioksidan yang sama tinggi. Niosom adalah *nanocarrier* vesikular yang memiliki struktur bilayer yang terdiri dari molekul amfifilik yang dikelilingi oleh lingkungan berair. Niosom menjadi sistem pembawa yang dapat menjaga stabilitas senyawa antioksidan dan meningkatkan permeabilitas obat pada stratum korneum yang efektif untuk pemberian obat secara topikal. Serum wajah memiliki beberapa kelebihan dibandingkan kosmetik lainnya seperti mudah diaplikasikan dan mengatasi masalah kulit lebih cepat dan efektif. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan potensi niosom ekstrak *green coffee beans* sebagai serum wajah antioksidan.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan artikel *review* ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. A. Nilforoushzadeh *et al.*, "Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 17, no. 5, pp. 693–702, 2018, doi: 10.1111/jocd.12730.
- [2] A. Dattola *et al.*, "Role of Vitamins in Skin Health: a Systematic Review," *Curr. Nutr. Rep.*, vol. 9, no. 3, pp. 226–235, 2020, doi: 10.1007/s13668-020-00322-4.
- [3] H. Xu *et al.*, "Reactive Oxygen Species in Skin Repair, Regeneration, Aging, and Inflammation," *React. Oxyg. Species Living Cells*, vol. 8, no. 5, pp. 69–88, 2018, doi: 10.5772/intechopen.72747.
- [4] A. K. Mitra, "Antioxidants: A Masterpiece of Mother Nature to Prevent Illness," *J. Chem. Rev.*, vol. 2, no. 4, pp. 243–256, 2020, doi: 10.33945/SAMI/JCR.2020.4.3.
- [5] B. Woodby, K. Penta, A. Pecorelli, M. A. Lila, and G. Valacchi, "Skin Health from the Inside out," *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, vol. 11, no. March, pp. 235–254, 2020, doi: 10.1146/annurev-food-032519-051722.
- [6] A. Haerani, A. Chaerunisa, Yohana, and A. Subarnas, "Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit," *Farmaka, Univ. Padjadjaran, Bandung*, vol. 16, no. 2, pp. 135–151, 2018.
- [7] H. Hidayah, A. H. Kusumawati, S. Sahevtiyani, and S. Amal, "Literature Review Article: Aktivitas Antioksidan Formulasi Serum Wajah Dari Berbagai Tanaman," *Lit. Rev. Artic. ... J. Pharmacopolium*, vol. 4, no. 2, pp. 75–80, 2021.
- [8] M. G. S. Palmieri *et al.*, "Enhancement of antioxidant properties from green coffee as promising ingredient for food and cosmetic industries," *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 16, no. December 2017, pp. 43–48, 2018, doi: 10.1016/j.bcab.2018.07.011.
- [9] L. Macheiner, A. Schmidt, M. Schreiner, and H. K. Mayer, "Green coffee infusion as a source of caffeine and chlorogenic acid," *J. Food Compos. Anal.*, vol. 84, no. July, p.

- 103307, 2019, doi: 10.1016/j.jfca.2019.103307.
- [10] A. Vats, "Pharmacological properties of Green coffee: A review Akshita Vats," *Pharma Innov. J.*, vol. 11, no. 7, pp. 2970–2976, 2022, [Online]. Available: [www.thepharmajournal.com](http://www.thepharmajournal.com).
- [11] V. A. Pimpley and P. S. Murthy, "Influence of green extraction techniques on green coffee: Nutraceutical compositions, antioxidant potential and in vitro bio-accessibility of phenolics," *Food Biosci.*, vol. 43, no. July, p. 101284, 2021, doi: 10.1016/j.fbio.2021.101284.
- [12] L. Fikayuniar, L. Tusyaadah, A. H. Kusumawati, and N. Hotimah, "Formulasi Dan Evaluasi Karakteristik Serum Antioksidan Ekstrak Etanol Umbi Bit Merah (Beta vulgaris L.)," *J. Buana Farma*, vol. 2, no. 3, pp. 1–7, 2022.
- [13] V. A. Hermawan and A. Susanti, "SERUM KULIT MANGGIS DAN BERAS PUTIH SEBAGAI ANTIAGING DAN BRIGHTENING," *Garina*, vol. 14, no. 1, pp. 43–60, 2022.
- [14] K. Król, M. Gantner, A. Tatarak, and E. Hallmann, "The content of polyphenols in coffee beans as roasting, origin and storage effect," *Eur. Food Res. Technol.*, vol. 246, no. 1, pp. 33–39, 2020, doi: 10.1007/s00217-019-03388-9.
- [15] J. Brzezicha, D. Błażejczak, J. Brzezińska, and M. Grembecka, "Green coffee VS dietary supplements: A comparative analysis of bioactive compounds and antioxidant activity," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 155, no. June, 2021, doi: 10.1016/j.fct.2021.112377.
- [16] S. A. Ardiansyah and Et al, "Uji Aktivitas Penurunan Indeks Obesitas dari Ekstrak Etanol Biji Kopi Hijau Robusta Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar," *J. Sains dan Teknol. Farm. Indones.*, vol. VIII, no. 2, pp. 1–12, 2019, [Online]. Available: <https://ejournal.stfi.ac.id/index.php/jstfi/article/view/112/79>.
- [17] Vifta, "Skrining Antioksidan dan Aktifitas Antidiabetes Ekstrak Terpurifikasi Etil Asetat Kopi Hijau Arabika ((*Coffea arabica* L.) Secara Spektrofotometri UV-Vis," *J. Zarah*, vol. 8, no. 2, pp. 62–68, 2020, [Online]. Available: <http://ejournal.poltekdedc.ac.id/index.php/tedc/article/view/313>.
- [18] M. Muchtaridi, D. Lestari, N. K. K. Ikram, A. M. Gazzali, M. Hariono, and H. A. Wahab, "Decaffeination and neuraminidase inhibitory activity of arabica green coffee (*Coffea arabica*) beans: Chlorogenic acid as a potential bioactive compound," *Molecules*, vol. 26, no. 11, pp. 1–11, 2021, doi: 10.3390/molecules26113402.
- [19] C. G. Perdani and D. Pranowo, "Total phenols content of green coffee (*Coffea arabica* and *Coffea canephora*) in East Java," in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019, vol. 230, no. 1, pp. 96–107.
- [20] N. Phuyal, P. K. Jha, P. P. Raturi, and S. Rajbhandary, "Total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activities of fruit, seed, and bark extracts of *Zanthoxylum armatum* DC," *Sci. World J.*, vol. 2020, no. 8780704, pp. 1–7, 2020.
- [21] J. Giacometti *et al.*, "Extraction of bioactive compounds and essential oils from mediterranean herbs by conventional and green innovative techniques: A review," *Food Res. Int.*, vol. 113, pp. 245–262, 2018.
- [22] R. Siva, N. Rajikin, Z. A. Haiyee, and W. I. W. Ismail, "Assessment of antioxidant activity and total phenolic content from green coffee robusta sp. beans," *Malaysian J. Anal. Sci.*, vol. 20, no. 5, pp. 1059–1065, 2016.
- [23] B. Mehari, B. S. Chandravanshi, M. Redi-Abshiro, S. Combrinck, R. McCrindle, and M. Atlabachew, "Polyphenol contents of green coffee beans from different regions of Ethiopia," *Int. J. Food Prop.*, vol. 24, no. 1, pp. 17–27, 2021.



- [24] M. Kaur, S. Tyagi, and N. Kundu, "Effect of brewing methods and time on secondary metabolites, total flavonoid and phenolic content of green and roasted coffee *Coffea arabica*, *Coffea canephora* and Monsooned malabar," *Eur. J. Med. Plants*, pp. 1–16, 2018.
- [25] M. Hagos, M. Redi-Abshiro, B. S. Chandravanshi, E. Ele, A. M. Mohammed, and H. Mamo, "Correlation between caffeine contents of green coffee beans and altitudes of the coffee plants grown in southwest Ethiopia," *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, vol. 32, no. 1, pp. 13–25, 2018.
- [26] K. Ferments, N.-lukaszewska Zofia, Z. Aleksandra, B. Tomasz, Z. Martyna, and W. Tomasz, "molecules Effect of Fermentation Time on Antioxidant and Anti-Ageing Properties of Green Coffee," *Molecules*, vol. 25, no. 5394, pp. 1–26, 2020.
- [27] K. V. Bothiraj, Murugan, and V. Vanitha, "Green coffee bean seed and their role in antioxidant—a review," *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 233–240, 2020, doi: 10.26452/ijrps.v11i1.1812.
- [28] Y. Narita and K. Inouye, "Inhibitory effects of chlorogenic acids from green coffee beans and cinnamate derivatives on the activity of porcine pancreas  $\alpha$ -amylase isozyme I," *Food Chem.*, vol. 127, no. 4, pp. 1532–1539, 2011.
- [29] Y. Narita and K. Inouye, "Chlorogenic acids from coffee," in *Coffee in health and disease prevention*, Elsevier, 2015, pp. 189–199.
- [30] F. Khairunnisa and A. Almahdy, "PENGARUH EKSTRAK BIJI KOPI HIJAU ROBUSTA, ARABIKA DAN LIBERIKA TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS PADA MENCIT DIABETES: THE EFFECT OF ROBUSTA, ARABICA, AND LIBERICA GREEN COFFEE BEAN EXTRACT ON HISTOPATHOLOGY OF THE PANCREAS IN DIABETIC MICE," *Med. Sains J. Ilm. Kefarmasian*, vol. 7, no. 3, pp. 513–522, 2022.
- [31] R. M. Alonso-Salces, F. Serra, F. Remero, and K. Heberger, "Botanical and geographical characterization of green coffee (*Coffea arabica* and *Coffea canephora*): Chemometric evaluation of phenolic and methylxanthine contents," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 57, no. 10, pp. 4224–4235, 2009, doi: 10.1021/jf8037117.
- [32] L. Vernès, Y. Li, F. Chemat, and M. Abert-Vian, *Plant Based "Green Chemistry 2.0."* Springer Singapore, 2019.
- [33] D. J. de Lima Cherubim, C. V. Buzanello Martins, L. Oliveira Fariña, and R. A. da Silva de Lucca, "Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 33–37, 2020, doi: 10.1111/jocd.13093.
- [34] K. Maesaroh, D. Kurnia, and J. Al Anshori, "Perbandingan Metode Uji Aktivitas Antioksidan DPPH, FRAP dan FIC Terhadap Asam Askorbat, Asam Galat dan Kuersetin," *Chim. Nat. Acta*, vol. 6, no. 2, p. 93, 2018, doi: 10.24198/cna.v6.n2.19049.
- [35] A. Masek, M. Latos-Brozio, J. Kałuzna-Czaplińska, A. Rosiak, and E. Chrzescijanska, "Antioxidant properties of green coffee extract," *Forests*, vol. 11, no. 5, pp. 1–13, 2020, doi: 10.3390/F11050557.
- [36] W. B. Sunarharum, S. S. Yuwono, and O. F. Aziza, "Study on the effect of roasting temperature on antioxidant activity of early-roasted Java coffee powder (Arabica and Robusta)," in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019, vol. 230, no. 1, p. 12045.
- [37] T. Tasew *et al.*, "In vitro antibacterial and antioxidant activities of roasted and green coffee beans originating from different regions of Ethiopia," *Int. J. Food Sci.*, vol. 2020, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1155/2020/8490492.
- [38] M. Naveed *et al.*, "Biomedicine & Pharmacotherapy Chlorogenic acid ( CGA ): A

- pharmacological review and call for further research,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 97, no. October 2017, pp. 67–74, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.064.
- [39] M. Miao and L. Xiang, *Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid*, 1st ed., vol. 87. Elsevier Inc., 2020.
- [40] P. K. Parmar, J. Wadhawan, and A. K. Bansal, “Pharmaceutical nanocrystals: A promising approach for improved topical drug delivery,” *Drug Discov. Today*, vol. 26, no. 10, pp. 2329–2349, 2021, doi: 10.1016/j.drudis.2021.07.010.
- [41] A. Z. Alkilani, M. T. C. McCrudden, and R. F. Donnelly, “Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum,” *Pharmaceutics*, vol. 7, no. 4, pp. 438–470, Oct. 2015, doi: 10.3390/pharmaceutics7040438.
- [42] W. Y. Jeong, M. Kwon, H. E. Choi, and K. S. Kim, “Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review,” *Biomater. Res.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–15, 2021, doi: 10.1186/s40824-021-00226-6.
- [43] D. Ramadan, M. T. C. McCrudden, A. J. Courtenay, and R. F. Donnelly, “Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications,” *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 12, no. 4, pp. 758–791, 2022, doi: 10.1007/s13346-021-00909-6.
- [44] A. Ascenso, H. Margarida Ribeiro, H. Cabral Marques, and S. Simoes, “Topical Delivery of Antioxidants,” *Curr. Drug Deliv.*, vol. 8, no. 6, pp. 640–660, 2011, doi: 10.2174/156720111797635487.
- [45] M. Wang *et al.*, “Artificial skin perception,” *Adv. Mater.*, vol. 33, no. 19, p. 2003014, 2021.
- [46] M. Qindeel, M. H. Ullah, Fakhar-ud-Din, N. Ahmed, and A. ur Rehman, “Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy,” *J. Control. Release*, vol. 327, no. June, pp. 595–615, 2020, doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.016.
- [47] T. Schmitt and R. H. H. Neubert, “State of the art in stratum corneum research. Part II: hypothetical stratum corneum lipid matrix models,” *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 33, no. 4, pp. 213–230, 2020.
- [48] V. Krishnan and S. Mitragotri, “Nanoparticles for topical drug delivery: Potential for skin cancer treatment,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 153, no. 6, pp. 87–108, 2020.
- [49] S. S. Pandey *et al.*, “Topical delivery of cyclosporine loaded tailored niosomal nanocarriers for improved skin penetration and deposition in psoriasis: Optimization, ex vivo and animal studies,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 63, no. November 2020, p. 102441, 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2021.102441.
- [50] X. Ge, M. Wei, S. He, and W. E. Yuan, “Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery,” *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 2, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11020055.
- [51] D. Patel, B. Patel, and H. Thakkar, “Lipid Based Nanocarriers: Promising Drug Delivery System for Topical Application,” *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, vol. 123, no. 5, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1002/ejlt.202000264.
- [52] P. Bhardwaj, P. Tripathi, R. Gupta, and S. Pandey, “Niosomes: A review on niosomal research in the last decade,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 56, no. February, p. 101581, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101581.
- [53] E. Mazzotta, C. Orlando, and R. Muzzalupo, “New nanomaterials with intrinsic antioxidant activity by surface functionalization of niosomes with natural phenolic acids,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 6, pp. 766–778, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13060766.

- [54] B. Pamornpathomkul, W. Rangsimawong, T. Rojanarata, P. Opanasopit, C. Chaiyodsilp, and T. Ngawhirunpat, "Lipid-based nanocarriers to enhance skin permeation and antioxidant activity of *Centella asiatica* extract," in *MATEC Web of Conferences*, 2018, vol. 192, p. 1016.
- [55] A. Rezaeirosan, M. Saeedi, K. Morteza-Semnani, J. Akbari, M. Gahsemi, and A. Nokhodchi, "Development of trans-Ferulic acid niosome: An optimization and an in-vivo study," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 59, no. July, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101854.