

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.)

1. Sistematika Tanaman

Sistematika Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L) adalah sebagai berikut :

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Euphorbiales
Suku	: Euphorbiaceae
Marga	: <i>Euphorbia</i>
Spesies	: <i>Euphorbia hirta</i> Linn (Steenis, 1958)



Gambar 1. Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) (Hamdiyati, *et al.*, 2008)

2. Nama Daerah

Fei yang cao (Cina), *Amanpat chaitarisi* (India), Gelang susu (Malaysia), Patikan kerbau atau Patikan kebo (Indonesia), Nanangkaan (Sunda), Patikan jawa (Jawa), Kaksekakan (Madura), Sosononga (Maluku), Lobi-lobi (Halmahera), Gendong anak (Jakarta), Daun biji kacang (Sumatra), Isu maibi (Ternate), Isu gibi (Tidore) (Dalimartha, 2008).

3. Morfologi Tanaman

Patikan kebo mempunyai warna dominan kecoklatan dan bergetah. Tanaman ini memiliki cabang yang banyak dengan diameter yang kecil. Daun patikan kebo punya bentuk bulat memanjang dengan taji-taji. Letak daun satu dengan yang lainnya saling berhadapan, sedangkan bungannya muncul pada tiap ketiak daun dan patikan kebo tumbuh merambat ditanah (Depkes, 1978).

4. Ekologi Tanaman

Tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dapat dijumpai di India, Indonesia, Cina, Malaysia dan Australia. Di Indonesia banyak dijumpai pada padang rumput di tepi sungai atau di kebun, pada ketinggian tempat antara 1 m sampai 1.400 m di atas permukaan laut (Dalimartha, 2008). Patikan kebo termasuk tanaman liar merambat yang biasa tumbuh di permukaan tanah pada daerah yang beriklim tropis dan tidak terlalu lembab, terlebih lagi ditemukan secara terpencar satu sama lain dari tiap tanaman (Hamdiyati, *et al.*, 2008).

5. Khasiat dan Kegunaan

Rasa herba agak pahit dan asam, khasiatnya dikalangan masyarakat yaitu untuk mengobati disentri *basiler*, disentri *amuba*, diare, gangguan

pencernaan, *enteric trichomoniasis*, *thypus abdominalis*, *bronkhitis kronis*, abses paru, radang ginjal (Mamun-Or-Rashid, *et al.*, 2013). Tanaman ini berguna juga untuk antiinflamasi, peluruh urin (*diuretik*), sedatif ringan, *ekspektoran*, sariawan, dan merelaksasi saluran nafas sehingga mempermudah saat bernafas (Dalimartha, 2008). Kandungan didalamnya juga berfungsi sebagai anti mikroba dengan konsentrasi daya hambat berkisar 3,13 – 100 mg/ml (3,13 – 100 %). (Abu, *et al.*, 2010).

6. Kandungan Kimia

Patikan kebo mengandung beberapa senyawa, diantaranya: alkaloid, tannin, zat lilin, senyawa polifenol (seperti asam gallat), flavonoid *quersetin*, *xanthoramnin*, asam-asam organik palmitat oleat dan asam lanolat. Di samping itu, patikan kebo juga mengandung senyawa terpenoid *eufosterol*, tarakserol, tarakseron, dan kautshuk (Thomas, 2007). Patikan kebo juga terdapat kandungan aktif seperti flavonoid *myricitrin*, dan triterpenoid (terutama *taraxerone* dan $11\alpha, 12\alpha - \text{oxidotaraxterol}$) (Hamdiyati, *et al.*, 2008). Kandungan zat aktif didalamnya terdapat senyawa yang bekerja sebagai antiseptik, yaitu senyawa flavonoid, tannin dan saponin (Damayanti, 2001).

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa alam yang terdiri dari $C_6 - C_3 - C_6$. Senyawa ini umumnya terdapat pada tumbuhan sebagai glikosida, yaitu gugus gula bersenyawa pada satu atau lebih yang berikatan dengan grup hidroksil fenolik (Sirait, 2007). Flavonoid berupa senyawa yang larut dalam air dan bisa dilarutkan dengan etanol (70 %).

Fungsi flavonoid di dalam tumbuhan sebagai pengatur tumbuh, pengatur fotosintesis, kerja antimikroba, antivirus (Robinson, 1995). Efek antibakteri flavonoid diduga menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom, dan lisosom sebagai hasil interaksi antara flavonoid dengan DNA bakteri (Sabir, 2005). Adapun menurut Pratiwi (2008), flavonoid diduga memiliki sifat lipofilik sehingga dimungkinkan akan merusak lipid pada membran sel bakteri. Senyawa ini menurut Robinson (1995), juga diduga dapat menghambat DNA polymerase dan menghambat transkriptase balik, sehingga dapat menghambat sintesis asam nukleat sel bakteri.

b. Tannin

Senyawa tannin termasuk golongan senyawa fenolik dan merupakan penghambat enzim yang kuat bila berikatan dengan protein. Tannin dapat digunakan sebagai zat astringen, untuk mempresipitasikan gelatin, mencegah infeksi luka karena mempunyai daya antiseptik dan sebagai obat luka bakar dengan cara mempresipitasikan protein (Damayanti, 2001). Senyawa ini, diduga berhubungan dengan kemampuannya dalam menginaktivasi adhesi mikroba, enzim dan protein transport pada membran sel.

c. Saponin

Saponin merupakan senyawa berbentuk glikosida dan bersifat seperti sabun yang bisa menimbulkan busa dalam air apabila dikocok dan dengan konsentrasi rendah menyebabkan hemolisis sel darah (Harborne, 2006).

Saponin atau glikosida sapogenin adalah salah satu tipe glikosida yang tersebar luas dalam tumbuhan. Dikenal dua macam saponin, yaitu glikosida terpenoid dan glikosida steroid. Kedua saponin ini larut dalam air dan etanol tetapi tidak larut dalam eter (Robinson, 1995). Saponin adalah komponen penting untuk antijamur, senyawa ini diduga berhubungan dengan sterol membran sel (Yanif dan Bachrach, 2005). Adapun menurut Retnowati, *et al.*, (2011), saponin dapat bekerja sebagai bakteriostatik dengan cara merusak membran sitoplasma bakteri.

B. Ekstraksi

Ekstraksi atau penyarian merupakan suatu peristiwa penarikan massa zat aktif ke dalam cairan penyari. Tujuannya agar massa zat aktif yang semula berada dalam sel dapat ditarik oleh cairan penyari dan terlarut oleh cairan penyari. Penyarian sebaiknya dilakukan di luar pengaruh sinar matahari langsung. Semakin luas permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari, maka penyarian sudah berlangsung dengan baik. Pertimbangan pemilihan metode penyari yang baik adalah wujud dan bahan uji yang disari atau senyawa yang memiliki kepolaran sama akan lebih mudah ditarik (Harborne, 2006). Beberapa metode penyarian bahan alam adalah metode cara panas misalnya dengan refluks dan penyulingan uap air dan metode cara dingin misalnya maserasi, soxhletasi dan perkolasi. Namun, dalam penelitian ini menggunakan metode maserasi karena tanaman larut dalam etanol 96 %, dapat menyari senyawa-senyawa yang bekerja sebagai antimikroba, mudah dan sering digunakan (Hamdiyati, *et al.*, 2008).

Maserasi merupakan proses penyarian dengan merendam bahan yang sudah halus ke dalam pelarut, yang mana nantinya pelarut akan meresap dan melunakkan sel, sehingga melarutkan zat dalam sel. Mekanismenya adalah pelarut menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan di luar sel, memungkinkan zat aktif yang terlarut dalam pelarut terdesak ke luar sel. Proses tersebut terjadi berulang-ulang hingga mencapai keseimbangan antara larutan di dalam dan di luar sel. Pengadukan dan penggantian cairan penyari perlu dilakukan selama proses maserasi. Biasanya maserasi dilakukan selama 3 – 5 hari sampai bahan melarut dan dilakukan pada suhu kamar (Ansel, 1989). Endapan hasil maserasi dipisahkan dan filtrat yang diperoleh diuapkan, sehingga didapat filtrat pekat. Pemilihan pelarut perlu mempertimbangkan sifat kelarutan senyawa dalam pelarut tersebut. Pelarut yang biasa digunakan air, etanol, heksana dan campuran lainnya.

Metode maserasi mempunyai kelemahan, yaitu membutuhkan waktu yang cukup lama dalam perlakuannya dan juga menggunakan pelarut dalam jumlah yang cukup banyak (Ansel, 1989).

C. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) atau kromatografi planar adalah metode pemisahan senyawa menggunakan fase gerak (pelarut pengembang) berupa pelarut yang akan bergerak sepanjang fase diam karena pengaruh kapiler pada pengembangan secara menaik (*ascending*) atau karena pengaruh gravitasi pada pengembangan secara menurun (*descending*), fase diam (lapisan penjerap) sendiri

berupa lapisan yang seragam (*uniform*) pada permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, pelat aluminium, atau pelat plastik. KLT dilakukan pada bejana pemisah yang mampu menampung pelat dan tertutup rapat, jumlah cuplikan atau bercak yang ditotolkan biasanya 1 – 10 μ l (Gandjar dan Rohman, 2007). Pada pendeteksi senyawa bisa menggunakan sinar ultra violet dengan panjang gelombang pendek maupun panjang (Stahl, 1985).

Keuntungan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) adalah :

1. Kromatografi Lapis Tipis banyak digunakan untuk tujuan analisis.
2. Identifikasi pemisahan komponen cepat, kepekaan tinggi, serbaguna dan dapat dilakukan dengan pereaksi warna, fluoresensi, atau dengan radiasi menggunakan sinar ultra violet.
3. Dapat dilakukan elusi secara menaik (*ascending*), menurun (*descending*), atau dengan cara elusi 2 dimensi.
4. Ketepatan penentuan kadar akan lebih baik karena komponen yang akan ditentukan merupakan bercak yang tidak bergerak.

Mekanisme yang utama pada KLT adalah partisi dan adsorpsi, dipasaran sudah tersedia lempeng KLT dengan berbagai ukuran dengan penambahan reagen *fluoresen* untuk mendeteksi bercak *solute* dan ada pula yang ditambahkan agen pengikat, seperti kalsium sulfat (Gandjar dan Rohman, 2007). Fase diam yang digunakan pun bisa bermacam-macam dan yang paling sering digunakan untuk KLT adalah silika dan selulosa. Fase gerak bervariasi dan pada perlakuan peneliti sering menggunakan campuran yang sudah dicoba sebelumnya, tapi agar lebih mudah dan cepat biasanya dapat dipilih dari pustaka. Sistem yang paling

sederhana ialah campuran 2 pelarut organik karena daya elusi campuran kedua pelarut ini dapat mudah diatur sedemikian rupa sehingga pemisahan dapat terjadi secara optimal (Gandjar dan Rohman, 2007).

Pemisahan pada kromatografi lapis tipis yang optimal akan diperoleh jika menotolkan sampel dengan ukuran bercak sekecil dan sesempit mungkin, karena jika sampel terlalu banyak maka akan menurunkan resolusi, bercak akan menyebar dan puncak ganda. Pada bercak pemisahan KLT umumnya merupakan bercak yang tidak berwarna, deteksi bercak bisa menggunakan cara penyemprotan yang akan memperjelas bercak berwarna. Penggunaan umum KLT adalah untuk menentukan banyaknya komponen dalam campuran, identifikasi senyawa, memantau berjalannya suatu reaksi, menentukan efektifitas pemurnian, menentukan kondisi yang sesuai untuk kromatografi kolom serta melakukan *screening* sampel untuk obat (Gandjar dan Rohman, 2007).

Dalam buku karya Gandjar dan Rohman (2007), KLT dapat digunakan untuk analisis sebagai berikut :

1. Analisis Kualitatif

KLT dapat digunakan untuk uji identifikasi senyawa baku, parameter yang digunakan adalah nilai R_f dua senyawa akan dikatakan identik jika punya nilai R_f yang sama jika diukur pada kondisi KLT yang sama, pada nilai maksimal R_f adalah 1. Teknik spiking dengan menggunakan senyawa baku yang sudah diketahui sangat dianjurkan untuk lebih memantapkan pengambilan keputusan identifikasi senyawa.

2. Analisis Kuantitatif

Analisis ini dapat dilakukan dengan 2 cara. Pertama, bercak diukur langsung pada lempeng dengan menggunakan ukuran luas atau dengan teknik densitometri. Cara kedua adalah dengan mengerok bercak lalu menetapkan kadar senyawa yang terdapat dalam bercak tersebut dengan metode analisis yang lain, misalkan dengan metode spektrofotometri. Perlakuan kedua dapat memungkinkan terjadinya kesalahan karena pengambilan, kurva baku dibuat untuk setiap lempeng dan kadar senyawa dihitung seperti pada metode instrumental yang lain. Semua pekerjaan KLT jika ditujukan untuk analisis kuantitatif harus dilakukan dengan seksama. Alat yang digunakan untuk mengambil sampel harus terkalibrasi dengan baik maupun pada penotolan sampel, pipa kapiler harus tegak lurus dengan lempeng.

3. Analisis Preparatif

Analisis ini ditujukan untuk memisahkan analit dalam jumlah yang banyak lalu senyawa yang telah dipisahkan ini dianalisis lebih lanjut, misalkan dengan spektrofotometri atau dengan teknik kromatografi lain. Pada KLT preparatif ini, sampel ditotolkan dalam lempeng dengan lapisan yang besar lalu dikembangkan dengan dideteksi dan bercak yang mengandung analit yang dituju selanjutnya dikerik dan dilakukan analisis lebih lanjut.

D. Mikroorganisme pada Kulit

Kulit kita pada kenyataannya tidak selalu bebas dari mikroorganisme, terlebih lagi flora normal yang sudah ada di kulit manusia maupun yang berada di lingkungan sekitar. Flora normal adalah mikroorganisme yang tidak menimbulkan

penyakit pada inang bagian luar yang ditempatinya (kulit, mata, mulut, saluran pernafasan atas, saluran pencernaan dan saluran urogenital). Kulit normal biasanya ditempati bakteri berukuran sekitar $10^2 - 10^6$ CFU/cm² (Trampuz, *et al.*, 2004).

Flora normal yang menempati kulit terdiri dari dua jenis yaitu :

1. Mikroorganisme Sementara (*transient microorganism*)

Flora non patogen atau potensial patogen yang tinggal di kulit atau mukosa selama kurun waktu tertentu (tidak selalu ada atau menetap di kulit), berasal dari lingkungan yang terkontaminasi. Flora ini umumnya tidak menimbulkan penyakit dan mempunyai patogenisitas lebih rendah pada kondisi perubahan keseimbangan yang dapat menimbulkan penyakit (Rachmawati dan Triyana, 2008). Mikroorganisme patogen yang mungkin dijumpai di kulit sebagai mikroorganisme transien adalah *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Clostridium perfringens*, *Giardia lamblia*, virus Norwalk dan virus hepatitis A (Rachmawati dan Triyana, 2008).

2. Mikroorganisme Tetap (*resident microorganism*)

Flora yang menetap di kulit pada sebagian besar orang sehat yang ditemukan di lapisan epidermis dan di celah kulit (Rachmawati dan Triyana, 2008). Flora tetap terdiri atas mikroorganisme jenis tertentu yang biasanya dijumpai pada bagian tubuh tertentu dan pada usia tertentu pula, jika terjadi perubahan lingkungan, mereka akan segera kembali seperti semula. Adanya lemak dan kulit yang mengeras membuat flora tetap sulit lepas dari kulit meskipun dengan *surgical scrub*. Mikroorganisme tetap yang paling sering

dijumpai adalah *Staphylococcus epidermidis* dan *Stafilokokkus koagulase* negatif lainnya, *Corynebacterium* dengan densitas populasi antara $10^2 - 10^3$ CFU/cm² (Trampuz, *et al.*, 2004). Flora tetap tidak bersifat patogen, kecuali *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini dapat menyebabkan penyakit jika telah mencapai jumlah 1.000.000 atau 10^6 per gram, suatu jumlah yang cukup untuk memproduksi toksin (Rachmawati dan Triyana, 2008). Tanaman patikan kebo terbukti dapat menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi 12,5 mg/ ml (12,5 %) (Abu, *et al.*, 2010).

The Association for Professionals in Infection Control (APIC) mengemukakan, bahwa mikroorganisme terdiri atas bakteri, jamur, ragi, virus dan parasit, terdapat dalam berbagai bentuk, dari berbagai sumber yang pada akhirnya dapat terjadi kontak dengan kulit. Biasanya mikroorganisme ini dapat ditemukan di telapak tangan, ujung jari dan di bawah kuku. Oleh karena itu, dokter ahli bedah diharuskan memakai sarung tangan, salah satu alasannya adalah karena tidak mungkin menghilangkan semua flora atau mikroorganisme yang terdapat di kulit (Rachmawati dan Triyana, 2008).

E. Gel

Gel merupakan sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya, mengandung zat aktif dan merupakan dispersi koloid yang memiliki kekuatan oleh adanya jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel, 1989). Gel bersifat transparan, lunak, lembut, mudah dioleskan dan tidak meninggalkan lapisan berminyak pada permukaan kulit. Gel juga memiliki sifat kekakuan yang disebabkan oleh jaringan yang saling menganyam dari fase terdispers yang

mengurung dan berikatan dengan medium pendispersi (Ansel, 1989). Sediaan gel harus disimpan dalam wadah tertutup karena bakteri mudah hidup pada kandungan air yang banyak.

Berdasarkan komposisinya, basis gel dapat dibedakan menjadi :

1. Basis gel bersifat hidrofobik

Basis gel ini terdiri dari fase anorganik. Interaksi antara basis gel dan fase pendispersi hanya sedikit sekali dan bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar (Ansel, 1989). Basis gel jenis ini disebut juga *oleogels* yaitu formulasi gel yang terdiri dari basis paraffin *liquid* dengan *polyethylene* atau minyak serta penyabunan dengan silika, aluminium atau *zink*.

2. Basis gel bersifat hidrofilik

Basis gel hidrofilik umumnya terdiri dari fase organik yang besar. Basis ini dapat larut dengan molekul dari fase pendispersi. Sistem koloidnya lebih mudah dibuat dan memiliki kestabilan yang lebih besar dibanding hidrofobik (Ansel, 1989). Gel jenis ini disebut *hydrogels* yaitu formulasi gel yang terdiri dari air, gliserol atau propilen glikol dan sebagai *gelling agent* digunakan tragakan, pati, derivat selulosa (CMC Na), polimer *karboksivinil* dan magnesium-aluminium silikat.

Menurut Voigt (1984), keuntungan gel hidrofilik antara lain daya sebar pada kulit baik, mudah dicuci dengan air, memungkinkan pemakaian pada bagian tubuh yang berambut, pelepasan obatnya baik, tidak menyumbat pori-pori kulit, tidak melapisi kulit secara kedap, menimbulkan efek dingin akibat lambatnya penguapan air.

Berdasarkan sifat khas gel menurut Lieberman, *et al.*, (1998), antara lain :

1. *Swelling*, merupakan kemampuan gel untuk mengembang. Hal ini karena komponen pembentuk gel mampu mengabsorpsi larutan yang membuat volume bertambah. Pelarut berpenetrasi dengan matriks gel, sehingga pelarut dapat berinteraksi dengan gel. Pengembangan gel kurang sempurna apabila terjadi ikatan silang antara polimer di dalam matriks gel, sehingga menyebabkan kelarutan gel berkurang. Proses pengembangan dengan pengadukan yang terlalu cepat dan kuat akan merusak sistem rantai atau polimernya sehingga gel yang dihasilkan banyak mengandung gelembung udara. Pengadukan yang terlalu rendah atau kurang tepat akan membentuk flokulasi pada sediaan gel.
2. *Sineresis*, proses yang terjadi akibat adanya kontraksi di dalam massa gel. Cairan yang terjat di dalamnya akan keluar dan berada di atas permukaan gel. Terjadinya kontraksi berhubungan dengan fase relaksasi akibat adanya tekanan elastik saat pembentukan gel. Saat terjadi tekanan elastik, terbentuklah massa gel yang tegar. Adanya perubahan pada ketegaran gel akan mengakibatkan jarak antar matriks berubah, sehingga memungkinkan cairan bergerak ke permukaan. *Sineresis* dapat terjadi karena beberapa faktor dalam pembentukan gel, yaitu pH (keasaman dan kebasahan tinggi), mekanik (pengadukan dan tekanan), Suhu (suhu tinggi menyebabkan denaturasi dan keluarnya cairan), garam (kandungan garam yang tinggi dapat mempercepat *sineresis*).
3. Struktur gel bermacam-macam tergantung komponen dalam pembentukan gel. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi dan memiliki aliran viskoelastik.

Berdasarkan sistem fase yang terbentuknya, gel dapat digolongkan menjadi 2 macam :

1. Gel satu fase

Gel dalam bentuk makromolekul organik yang tersebar serta sama dalam suatu cairan sedemikian sehingga tidak terlihat adanya ikatan antara makromolekul terdispersi dan cairan. Terbuat dari komponen makromolekul sintetik (carbomer atau tragakan) dan fase pembawa dalam gel satu fase ini adalah air, etanol, dan minyak (Depkes, 1994).

2. Gel dua fase

Massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah. Pada sistem ini apabila ukuran partikel fase terdispersi relatif besar, masa gel bisa disebut magma (misal magma bentonit dan magma magnesia). Gel maupun magma dapat bersifat tiksotropik, apabila dibiarkan akan membentuk sediaan semipadat, dan akan menjadi cair jika cocok. Sebelum digunakan sediaan harus dikocok dahulu agar tercampur dengan merata atau homogen, mudah dituang dan tidak mengeras di sediaanannya (Depkes, 1994).

Pembuatan gel antiseptik *hand sanitizer* dari ekstrak tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dilakukan dengan memformulasikan tiap bahan meliputi bahan aktif, *gelling agent*, dan bahan tambahan. Tujuan dilakukannya pencampuran selain menghomogenkan bahan-bahan juga untuk memperkecil ukuran partikel, melakukan reaksi kimia dan melarutkan komponen. Dalam pencampuran yang perlu diperhatikan adalah sifat fisika kimia bahan, waktu proses dalam pencampuran, daya dan biaya peralatan. Mekanisme pencampuran

cairan dapat digolongkan menjadi 4 yaitu : transpor bulk, aliran turbulen, aliran laminer dan difusi molekuler. Pada proses pencampuran cairan pasti melibatkan lebih dari satu proses pencampuran (Lachman dan Lieberman, 1994).

Pencampuran pada sediaan tidak terlepas dari proses pengadukan untuk menghomogenkan maupun mengecilkan partikel. Bentuk pengaduk yang umum digunakan pada sediaan semipadat dibagi menjadi 3 kelompok besar, yaitu :

1. *Propeller*

Kelompok ini biasa digunakan untuk kecepatan pengadukan tinggi dengan arah aliran aksial yang mana arus aliran akan meninggalkan pengaduk *propeller* dan mengalir melalui zat cair menurut arah tertentu sampai dibelokkan oleh dinding atau dasar wadah. Pengaduk ini dapat digunakan untuk zat cair yang memiliki viskositas rendah sampai sedang dan tidak bergantung pada ukuran serta bentuk wadah.

2. *Turbine*

Turbine merupakan pengaduk dengan posisi tegak datar dan bersudut konstan untuk zat cair yang memiliki viskositas rendah. Pada cairan berviskositas rendah, turbin itu menimbulkan arus yang sangat deras yang berlangsung di keseluruhan bejana, menabrak kantong-kantong yang stagnan dan merusaknya. Di dekat impeler itu terdapat zona arus deras yang sangat turbulen dengan geseran yang kuat. Arus utamanya bersifat radial dan tangensial dengan komponen tangensialnya menimbulkan vorteks dan arus putar yang tidak menghomogenkan sediaan. Cara mengatasinya dengan menggunakan sekat (*baffle*) atau *difuser* agar impeler itu menjadi sangat efektif.

3. *Paddles*

Pengaduk jenis ini sering memegang peranan penting pada proses pencampuran dalam industri. *Paddle* (dayung) digunakan pada aliran fluida laminar, transisi atau turbulen tanpa *baffle* (sekat). Pengaduk ini menimbulkan aliran arah radial dan tangensial. Arus yang bergerak ke arah horisontal setelah mencapai dinding akan dibelokkan ke atas atau ke bawah. Pada kecepatan yang sangat rendah, dayung dapat memberikan pengadukan sedang di dalam bejana tanpa sekat dan pada kecepatan yang lebih tinggi diperlukan pemakaian sekat sebab zat cair itu akan berputar-putar dan mengelilingi wadah dengan kecepatan tinggi tanpa adanya pencampuran.

Paddle ini berputar di tengah bejana dengan kecepatan rendah sampai sedang, dan mendorong zat cair secara radial dan tangensial, hampir tanpa adanya gerakan vertikal pada impeler, kecuali bila dayung agak miring akan memberikan pengadukan yang cukup efektif. Arus yang terjadi bergerak ke luar ke arah dinding, lalu membelok ke atas atau ke bawah. Dalam wadah atau tangki yang dalam biasanya akan dipasang beberapa dayung pada satu poros.

Secara garis besar, alat pencampuran sediaan semipadat dalam proses pengadukan dibagi menjadi 3 macam, yaitu :

1. Blender

Blender merupakan alat pengadukan berkecepatan tinggi yang memberikan energi kinetik dan dapat menggerakkan cairan dalam wadah, sehingga dapat mendispersikan fase dispersi ke dalam medium dispersinya. Selain itu, blender juga dapat menghomogenkan campuran dan memperkecil ukuran

partikel dengan terjadinya tumbukan antar partikel dispers karena pengadukan. Bila tumbukan terjadi terus-menerus maka terjadi transfer massa sehingga ukuran partikel menjadi semakin kecil. Ukuran partikel yang terlalu kecil biasanya sukar homogen karena gaya kohesivitas terlalu tinggi, sehingga cenderung memisah. Alat ini memiliki kelemahan yaitu mudah terbentuk buih atau busa yang dapat mengganggu dalam sediaan gel. Penggunaan basis hidrokarbon akan membuat makromolekul dari hidrokarbon terpotong-potong dengan alat ini, sehingga dapat mempengaruhi kestabilan sediaan yang terbentuk (Lachman dan Lieberman, 1994).

2. *Mixer*

Mixer memiliki sifat menghomogenkan sekaligus memperkecil ukuran partikel, tapi efek menghomogenkan sediaan lebih dominan. Terdapat berbagai macam *mixer* yang digunakan dalam pembuatan sediaan semipadat dipasaran. Kelemahan dari alat ini bisa dilihat dari aspek desain *mixer*, yang penting adalah seberapa baik atau tahan dinding internal dari *mixer*. Hal ini karena mata pisau atau pengaduk harus mampu mengaduk atau memindahkan bahan yang melekat pada dinding *mixer* tanpa merusak dinding *mixer*. Jika proses pengadukan tidak berjalan dengan baik atau ada yang belum tercampur, maka hasil pencampurannya tidak akan homogen. Selain spesifikasi untuk mata pisau yang digunakan, harus diperhatikan pula agar tidak ada udara yang ikut terdispersi ke dalam cairan karena akan membentuk buih dan mengganggu volume sediaan (Lachman dan Lieberman, 1994).

Mixer bekerja dengan cara, partikel fase dispersi dihaluskan dengan memasukkan kedalam wadah yang di dalamnya terdapat mata pisau yang berputar dengan kecepatan tinggi. Pada *mixer* yang menggunakan pengaduk berbentuk propeller, cairan didorong naik turun menjadi turbulen sebagai akibatnya pengadukan yang terjadi berlangsung lebih efisien. Pengaduk berbentuk propeller umumnya digunakan untuk membuat emulsi yang mempunyai viskositas rendah sampai sedang. *Mixer* yang menggunakan pengaduk turbin umumnya mempunyai kecepatan yang lebih tinggi, dengan gaya sentrifugal yang terjadi akan mendorong cairan ke segala arah sehingga proses pencampuran sediaan gel berlangsung secara efisien. *Mixer* dengan pengaduk turbin dapat mencampurkan cairan yang mempunyai viskositas tinggi dengan ukuran partikel yang terbentuk umumnya mempunyai diameter kira-kira 5 mikron.

3. Homogenizer

Homogenizer mampu menghomogenkan sediaan dengan kerja paling efektif yaitu dalam memperkecil ukuran fase dispers kemudian meningkatkan luas permukaan dan akhirnya meningkatkan viskositas sediaan sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya sineresis sediaan. Viskositas atau kekentalan yang tinggi akan meningkatkan stabilitas sediaan gel. Homogenizer bekerja dengan cara menekan cairan, dimana cairan tersebut dipaksa melalui suatu celah yang sangat sempit lalu dibenturkan ke suatu dinding atau ditumbuhkan pada peniti-peniti metal yang ada di dalam celah tersebut sehingga partikel akan mempunyai ukuran yang sama. Cara kerja homogenizer ini cukup efektif, sehingga mendapatkan diameter partikel rata-rata kurang dari 1 mikron tetapi penggunaan alat ini dapat

menaikkan temperatur sediaan sehingga dibutuhkan pendinginan (Lachman dan Lieberman, 1994). Kenaikan temperatur pada saat menggunakan alat ini berkisar antara 10 – 30 °F walaupun pada kejadian tertentu kenaikan temperatur dapat mencapai 50 – 90 °F, kenaikan ini tergantung tipe pompa yang digunakan untuk menekan cairan. Pada umumnya pompa dengan system piston menyebabkan kenaikan temperatur yang lebih rendah dengan pompa yang bergerigi (Lachman dan Lieberman, 1994).

Berdasarkan teori dari ketiga alat yang digunakan bahwa blender merupakan alat yang menciptakan kestabilan sediaan semipadat yang paling baik, dan diurutkan kedua yaitu homogenizer dan yang menciptakan stabilitas yang terakhir adalah mixer (Lachman dan Lieberman, 1994). Homogenizer dibutuhkan dan dipilih karena efektif mampu memperkecil ukuran partikel dari sediaan gel yang akan meningkatkan kelarutan, homogenitas dan memudahkan dalam pencampuran serta kenyamanan dalam penggunaan. Alat dipasaran yang berfungsi sebagai homogenizer memiliki kecepatan berkisar 3.400 – 24.000 (*Ultraturrax*).

Kecepatan pengadukan dalam pencampuran dibagi menjadi dua, yaitu dengan *low shear* dan *high shear*. *Shear* adalah jumlah tekanan mekanik pada rotor, dengan pengadukan yang ideal akan menjaga stabilitas sediaan dari mikroba dengan cara memperkecil ukuran partikel sehingga zat mudah terlarut (Tousey, 2002). Kecepatan pengaduk yang mana memberikan gambaran mengenai pola aliran yang dihasilkan dan daya listrik yang dibutuhkan dalam proses pengadukan

dan pencampuran, umumnya kecepatan yang digunakan pada industri adalah sebagai berikut :

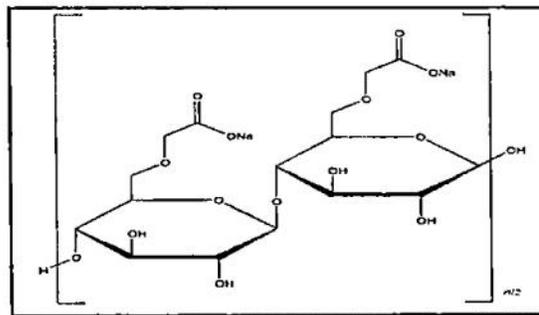
1. Kecepatan tinggi, berkisar pada kecepatan 1.750 rpm. Pengaduk dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk fluida dengan viskositas rendah misalnya air.
2. Kecepatan sedang, berkisar pada kecepatan 1.150 rpm. Pengaduk dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk larutan sirup kental dan minyak.
3. Kecepatan rendah, berkisar pada kecepatan 400 rpm. Pengaduk dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk minyak kental, lumpur di mana terdapat serat atau pada cairan yang dapat menimbulkan busa.

1. Deskripsi Bahan

Pembuatan gel antiseptik *hand sanitizer* dari ekstrak tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dilakukan dengan memformulasikan tiap bahan.

Berikut ini adalah bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini :

a. *Carboxymethylcellulose Sodium* (CMC Na)



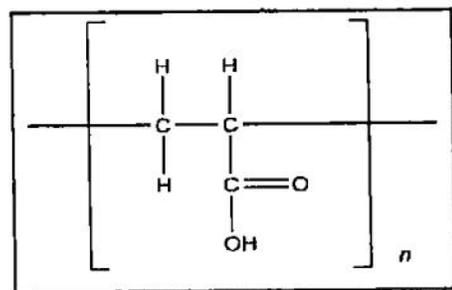
Gambar 2. Struktur CMC Na (Rowe, *et al.*, 2009)

Bahan ini termasuk dalam golongan gom alam dan termasuk derivat selulosa yang mana berfungsi sebagai *coating agent*, *suspending agent*, dan

stabilizing agent (Rowe, *et al.*, 2009). CMC Na dapat digunakan sebagai emulgator dalam formulasi sediaan topikal untuk menjaga stabilitas emulsi dan meningkatkan viskositas. Viskositas yang baik sangat berpengaruh pada stabilitas sediaan gel, bahan ini bersifat netral, viskositas stabil, mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloid, tidak larut dalam etanol, resisten terhadap pertumbuhan mikroba, tidak iritatif, tidak toksik, gel yang jernih, dan menghasilkan film yang kuat pada kulit ketika kering (Lieberman, *et al.*, 1998).

CMC Na sendiri stabil pada pH antara 4 – 10 dan sebagai *gelling agent* akan memberikan viskositas dan stabilitas pada pH 7 – 9 dengan konsentrasi berkisar 3 – 6 %. Bahan ini praktis larut dalam media air, aseton, etanol, eter, toluene dan inkompatibel dengan larutan asam, larutan garam, besi, dan beberapa metal lain. (Rowe, *et al.*, 2009). CMC Na merupakan pilihan dalam pembuatan sediaan gel karena terbuat dari bahan alam yang aman, murah, dapat menyerap air lebih banyak (>50 %) dan tidak mengiritasi kulit (Ida dan Noer, 2012).

b. Carbomer



Gambar 3. Struktur Carbomer (Rowe, *et al.*, 2009)

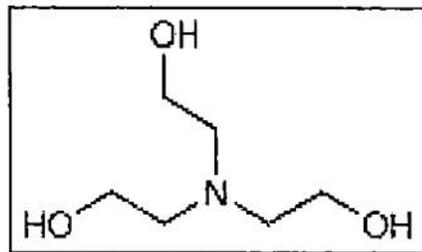
Carbomer atau Carbopol merupakan polimer sintetis yang stabil, higroskopis, dan dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan krim, gel, salep, dan *lotion*. Bahan ini berwarna putih, halus, bersifat asam, higroskopis, material koloid hidrofilik, larut dalam air hangat, etanol, dan gliserin, tidak toksik dan tidak mengiritasi pada kulit, *gelling agent* yang kuat, serta dapat meningkatkan viskositas pada sediaan dan produk kosmetik (Rowe, *et al.*, 2009).

Konsentrasi yang lazim digunakan dalam *gelling agent* sebesar 0,5 – 2 % pada pH optimum 6 – 11 (Rowe, *et al.*, 2009). Inkompatibel dengan senyawa fenol, polimer kationik, asam kuat, elektrolit kuat. Viskositas dispersi carbomer dapat menurun dengan adanya ion-ion dan mikroba, oleh karena itu ditambahkan 0,18 % w/v metil paraben dan 0,02 % w/v propil paraben. Pembuatannya dengan cara mendispersikan serbuk di atas air panas atau dingin atau dalam pelarut organik sambil diaduk untuk mencegah terbentuknya gumpalan. Setelah itu, pengadukkan dilanjutkan sampai terbentuk larutan dengan viskositas yang rendah sambil menambahkan zat penetral atau zat alkali (Rowe, *et al.*, 2009).

Carbomer dipilih karena bentuk basis yang bening transparan dengan tekstur lebih baik dari CMC Na, memiliki stabilitas baik karena dapat mengikat air dengan cepat sedangkan pelepasan cairannya lambat dan memiliki viskositas paling baik, tidak mengiritasi kulit, memiliki karakteristik dan stabilitas fisik terbaik dalam formulasi sediaan gel dengan konsentrasi *gelling agent* carbomer sebesar 0,5 % (Ida dan Noer, 2012). Diharapkan dengan

konsentrasi yang rendah akan menurunkan kekentalan sediaan gel *hand sanitizer* dengan tidak perlunya kekentalan terlalu tinggi karena akan mengganggu sifat alir dari sediaan.

c. Trietanolamin (TEA)

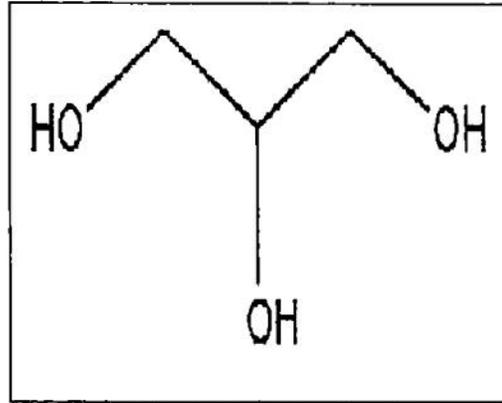


Gambar 4. Struktur TEA (Rowe, *et al.*, 2009)

Trietanolamin berupa cairan kental, berwarna kuning pucat sampai tidak berwarna, dapat bercampur dengan aseton, larut dalam kloroform dan dengan etanol (Rowe, *et al.*, 2009). Bahan ini banyak digunakan pada formulasi sediaan topikal terutama sebagai agen pengemulsi, dimana dengan adanya gliserin (asam lemak) akan bereaksi dengan membentuk sabun *anionic* dengan pH sekitar 8 – 10,5 yang bersifat stabil dalam tipe emulsi O/W.

Trietanolamin akan berubah warna coklat atau *discoloration* jika terkena udara dan sinar cahaya langsung. Berfungsi sebagai penetral pH dari basis carbomer dengan mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan kejernihan, pada konsentrasi 2 – 4 % w/v (Rowe, *et al.*, 2009). TEA ini termasuk basa lemah yang baik untuk mencegah peningkatan pH secara drastis. Pada sediaan gel, konsentrasi TEA yang stabil dan efektif untuk penetral pH dan penjernih basis carbomer adalah 1 % w/v (Ida dan Noer, 2012).

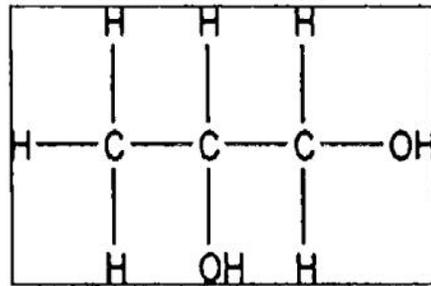
d. Gliserin

Gambar 5. Struktur Gliserin (Rowe, *et al.*, 2009)

Berfungsi sebagai humektan (menjaga kelembaban sediaan) dan *emollient* (menjaga kehilangan air dalam sediaan). Konsentrasi gliserin yang digunakan sebagai humektan dan *emollient* berkisar < 30 %, sebagai pencegahan mikroba < 20 % (Rowe, *et al.*, 2009). Gliserin akan meleleh pada suhu 20 °C dan bahan ini didapatkan dari minyak dan lemak sebagai produk dalam pembuatan sabun dan asam lemak. Bahan ini berguna juga sebagai *levigating agent* atau mengurangi ukuran partikel dalam sediaan.

Gliserin bersifat higroskopis dan campuran antara gliserin, etanol, dan propilen glikol akan bersifat stabil secara kimia. Berdasarkan viskositasnya, gliserin yang memiliki viskositas rendah akan memberikan kelembutan sehingga nyaman digunakan, sedangkan propilen glikol yang mempunyai viskositas tinggi dapat mencegah terjadinya pemisahan emulsi (Wilkinson, 1982). Selain itu propilen glikol akan lebih stabil digunakan dalam suatu sediaan bila dikombinasikan dengan gliserin (Loden, 2001).

e. Propilen Glikol

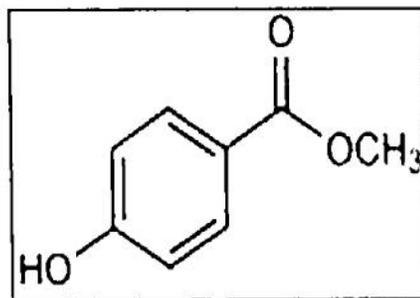


Gambar 6. Struktur Propilen glikol (Rowe, *et al.*, 2009)

Bertujuan untuk mencegah kehilangan air sehingga dapat menjaga kelembaban, daya sebar gel yang tinggi dan berguna untuk memperlicin serta mencegah pecahnya gel atau terjadinya kerak sisa gel setelah komponen lain menguap. Berfungsi sebagai humektan pada konsentrasi 15 % dan sebagai *solven* atau *kosolven* pada konsentrasi berkisar 5 – 80 % (Rowe, *et al.*, 2009).

Propilen glikol bersifat larut dalam air, etanol, gliserin, aseton, kloroform dan stabil dalam suhu dingin, wadah tertutup rapat, dan ketika dicampur dengan etanol, gliserin, atau air (Voigt, 1984).

f. Metil Paraben (Nipagin)

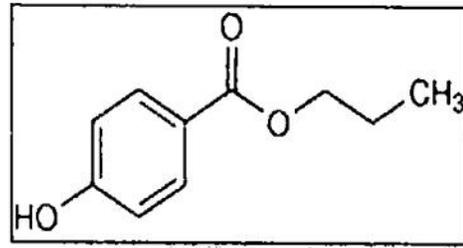


Gambar 7. Struktur Metil paraben (Rowe, *et al.*, 2009)

Metil paraben digunakan sebagai bahan pengawet, mencegah kontaminasi, perusakan, dan pembusukan oleh bakteri dan fungi dalam

formulasi farmasetika, produk makanan, dan kosmetik pada rentang pH 4 – 8. Dalam sediaan topikal, konsentrasi yang umum digunakan adalah 0,02 – 0,3 %. Bahan ini larut dalam air panas, etanol dan metanol (Rowe, *et al.*, 2009).

g. Propil Paraben (Nipasol)



Gambar 8. Struktur Propil paraben (Rowe, *et al.*, 2009)

Propil paraben pada konsentrasi antara 0,01 – 0,6 % dapat digunakan sebagai bahan pengawet dalam kosmetik, makanan, dan produk farmasetika (Rowe, *et al.*, 2009). Penggunaan kombinasi paraben dapat meningkatkan aktivitas antimikroba yang ditunjukkan pada pH antara 4 – 8, dimana propil paraben bekerja pada bakteri dan metil paraben efektif untuk jamur. Bahan ini sangat larut dalam aseton, eter, dan minyak, mudah larut dalam etanol dan metanol, dan sangat sedikit larut dalam air. Titik didihnya adalah 295 °C (Rowe, *et al.*, 2009).

h. Aquadest

Aquadest merupakan air murni yang diperoleh melalui tahap penyulingan. Air murni ini merupakan air yang bebas akan kotoran yang ada dan mikroba jika dibandingkan dengan air biasa (Ansel, 1989). Air murni banyak digunakan dalam bentuk sediaan yang mengandung air, kecuali untuk pemberian parenteral (Ansel, 1989). Aquadest pada sediaan farmasi berfungsi sebagai pelarut dan medium pendispersi.

2. Kontrol Kualitas Sediaan

Kontrol kualitas pada sediaan adalah hal yang sangat penting yang harus diperhatikan dalam pembuatannya, khususnya gel. Kontrol kualitas sediaan gel berupa pengujian karakteristik fisik meliputi organoleptis (warna, bau dan bentuk sediaan), homogenitas, pH, daya sebar, daya proteksi dan daya lekat dan stabilitas fisik sediaan berupa *cycling test* dan *centrifugal test*. Sediaan tidak akan diterima jika terjadi perubahan fisika, perubahan kimia, dan biologi. Kestabilan pada gel sediaan farmasi berciri terjadi *swelling* dan tidak adanya sineresis dan memberikan penampilan, bau, warna, dan sifat-sifat fisika lainnya yang baik.

Kontrol karakteristik fisik sediaan gel, antara lain :

a. Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis biasa dilakukan secara makroskopis dengan mendeskripsikan warna, kejernihan, transparansi, kekeruhan, dan bentuk sediaan (Paye, *et al.*, 2001).

b. Pemeriksaan pH

Kepanjangan dari pH adalah *power of hydrogen*, yang artinya konsentrasi ion H^+ dalam suatu larutan atau derajat keasaman suatu bahan. Nilai yang ideal sediaan topikal adalah sama dengan pH kulit, hal ini bertujuan untuk menghindari iritasi (Draelos dan Lauren, 2006). Alat yang digunakan adalah pH *indicator stick*, untuk memudahkan mengidentifikasi gel cocok dikulit atau tidak dengan pH kulit berkisar 4,5 – 6,0 yang terbentuk dari asam lemak dari sabun, keringat, sel tanduk yang lepas dan kotoran di kulit.

c. Homogenitas

Pemeriksaan homogenitas dapat dilakukan secara visual (Paye, *et al.*, 2001). Homogenitas bertujuan untuk melihat partikel gel sudah terdispersi secara merata atau belum dengan pengamatan melalui pembesaran mikroskop.

d. Daya Sebar

Sediaan yang memiliki daya sebar yang baik sangat diharapkan pada sediaan gel topikal. Daya sebar sediaan semipadat berkisar pada diameter 3 – 5 cm (Garg, *et al.*, 2002). Daya sebar berkaitan dengan kenyamanan pada pemakaian, dimana sediaan yang daya sebar terlalu lebar akan memberikan konsistensi terlalu cair.

e. Daya Lekat

Uji ini berkaitan dengan kemampuan gel untuk melapisi permukaan kulit secara kedap dan tidak menyumbat pori-pori serta tidak menghambat fungsi fisiologi kulit dengan penghantaran obat yang baik (Fujiastuti, 2013). Daya lekat jika terlalu besar akan memberikan kekentalan yang tinggi, berkaitan dengan susah keluar dan mengalirnya gel dari kemasan. Daya lekat dari sediaan semipadat sebaiknya adalah lebih dari 1 detik (Lieberman, *et al.*, 1998).

f. Daya Proteksi

Uji daya proteksi pada sediaan gel topikal dilakukan untuk mengetahui seberapa kuat sediaan dalam melindungi kulit dari pengaruh luar. Dengan melakukan reaksi dari reagen Fenolftalein (PP) sebagai indikator dan Kalium hidroksida (KOH) sebagai pemberi warna merah muda. Maksimal terjadinya

perubahan warna adalah 5 menit, semakin lama perubahannya maka semakin baik daya proteksi pada kulit.

Kontrol stabilitas fisik sediaan gel, meliputi :

a. *Cycling Test*

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk obat atau kosmetik untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian produk tersebut (Rahman, 2009). Tujuan dari uji ini adalah sebagai simulasi produk selama proses distribusi dalam kendaraan yang pada umumnya jarang dilengkapi dengan alat pengontrol suhu (Sanjay, *et al.*, 2003). Oleh karena itu, pada uji ini dilakukan pada suhu dan kelembaban pada interval waktu tertentu sehingga produk dalam kemasannya akan mengalami *stress* yang bervariasi dari pada *stress* statis. Misalnya dengan menyimpan sediaan pada suhu 4 °C selama 24 jam lalu menyimpannya pada suhu 40 °C selama 24 jam, waktu penyimpanan pada dua suhu yang berbeda tersebut dianggap sebagai satu siklus dan dilakukan selama 12 hari. Perlakuan selama 12 hari tersebut akan menghasilkan *stress* yang lebih tinggi dari pada menyimpan pada suhu 4 °C atau 40 °C saja untuk mengamati ada tidaknya pemisahan fase atau sineresis (Cannel, 1985).

b. *Centrifugal test*

Tujuan dilakukan uji sentrifugasi atau uji mekanik ini adalah untuk mengetahui terjadinya sineresis dari sediaan gel. Sample disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam atau 5000 – 10000 rpm selama 30 menit.

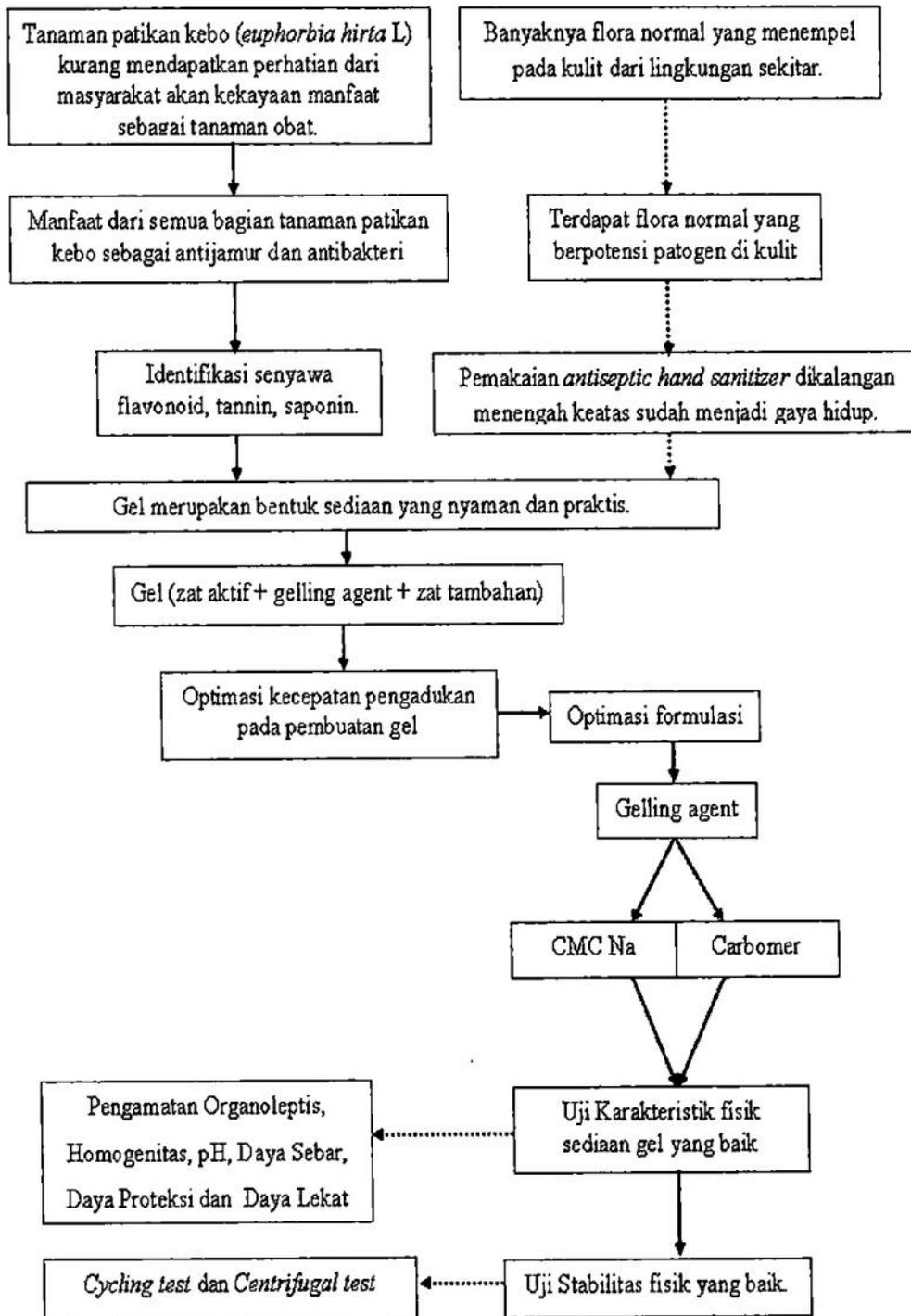
Hal ini dilakukan karena perlakuan tersebut sama dengan besarnya pengaruh gaya gravitasi terhadap penyimpanan gel selama setahun. Sentrifugasi pada kecepatan tinggi dapat mengubah bentuk globul fase internal yang terdispersi dan memicu terjadinya sineresis (Cannel, 1985).

F. Antiseptik *Hand Sanitizer*

Antiseptik merupakan bahan kimia yang dapat mencegah multiplikasi organisme pada permukaan tubuh, dengan cara membunuh atau menghambat mikroorganisme tersebut dan aktivitas metabolitnya. Antiseptik itu beda dengan antibiotik dan desinfektan, namun antiseptik sering disebut sebagai desinfektan kulit karena hampir semua bahannya berperan sebagai desinfektan. Hal ini ditentukan oleh konsentrasi bahan tersebut, biasanya konsentrasi bahan yang digunakan sebagai antiseptik lebih rendah daripada desinfektan (Loho dan Utami, 2007). Sedangkan perbedaannya dengan antibiotik adalah antiseptik penggunaannya itu eksternal, efektif terhadap berbagai mikroorganisme dan kerjanya mencegah pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme.

Hand Sanitizer adalah cairan dengan berbagai kandungan yang sangat cepat membunuh mikroorganisme yang ada di kulit tangan (Benjamin, 2010). Beberapa sediaan *hand sanitizer* dapat dijumpai di pasaran dengan kandungan alkohol dan jenis desinfektan lain seperti klorheksidin maupun triklosan (Block, 2001). *Hand sanitizer* banyak digunakan karena alasan kepraktisan, mudah dibawa dan penggunaannya tanpa dibasuh dengan air.

G. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep

H. Hipotesis

1. Hasil identifikasi senyawa ekstrak tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dengan metode kromatografi lapis tipis positif mengandung flavonoid, tannin dan saponin.
2. Ekstrak tanaman patikan kebo (*Euphorbia hirta* L) dapat diformulasikan ke dalam sediaan gel yang menghasilkan karakteristik fisik terbaik dengan alat homogenizer berkecepatan > 1.750 rpm.
3. Carbomer (0,5 %) memiliki karakteristik fisik dan stabilitas fisik gel *hand sanitizer* terbaik.