

**AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK AIR DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS
DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



Oleh:

**Apriyani Evalina Lema
NIM. 15113336 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK AIR DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS
DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Apriyani Evalina Lema
NIM. 15113336 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul :

**AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK AIR DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS
DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh:
Apriyani Evalina Lema
NIM. 15113336 A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 16 Juni 2014

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing,

Dwi Ningsih, M.Farm., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt.
Penguji :

1. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt
2. Jamilah Sarimanah, M. Si., Apt.
3. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt.
4. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt.

1.

3.

2.

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karena TUHANlah yang memberikan hikmat, dari mulut-Nya datang pengetahuan dan kepandaian.

Karena hikmat akan masuk ke dalam hatimu dan pengetahuan akan menyenangkan jiwamu;

Kebijaksanaan akan memelihara engkau, kepandaian akan menjaga engkau (Amsal 2 : 6, 10, 11).

*Bersama-Mu BAPA kulewati semua
Perkenanan-Mu yang teguhkan hatiku
ENGKAU yang bertindak membri pertolongan
Anugrah-Mu besar melimpah bagiku.
(Penulis)*

*Skripsi ini kupersembahkan kepada:
Tuhan Yesus Kristus, BAPAKu yang baik dan Penolongku yang Ajaib
Mama tersayang, papa, k'yudith, k'evi, jack
Terimakasih untuk doa, perhatian dan kasih sayang yang tulus
Terimakasih untuk Bapak dan Ibu Gembala GpdI Maranatha kupang
Terimakasih untuk Bapak dan Ibu Gembala GpdI Agape Gandekan
yang terkasih di dalam Tuhan Yesus
Buat sahabat-sahabat tercinta
Agama, Bangsa dan Almamaterku*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juni 2014



Apriyani Evalina Lema

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, rahmat, dan tuntunan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul ” **AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK AIR DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**”. Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, maka dengan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Winarso Soerjolegowo, SH., M.Pd. selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, perhatian dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah banyak membantu penulis dalam memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Segenap dosen, karyawan dan staf laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran skripsi ini.

6. Tim penguji skripsi, penulis mengucapkan terimakasih atas masukan, kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Perpustakaan Universitas Setia Budi.
8. Untuk mama, papa, k'yudith, k'evi dan jack yang sangat kukasihi, terimakasih untuk doa, semangat dan perhatian yang tulus.
9. Teman-teman kaum muda GPdI Agape Gandekan, terimakasih untuk dukungan doanya.
10. Untuk anggota kost sariredjo suster erna, suster vero, reth, alin, dan teman-temanku tersayang susan, shia, iren, dian, dan tuti, terimakasih untuk doa, perhatian dan kebersamaannya.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam menyusun skripsi ini, untuk itu kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang mempelajarinya.

Surakarta, Juni 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tanaman Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg).....	6
1. Sistematika tanaman.....	6
2. Nama daerah tanaman sukun	6
3. Morfologi tanaman sukun	7
4. Kegunaan tanaman	7
5. Kandungan kimia	8
B. Metode Ekstraksi Simplisia.....	9
1. Pengertian simplisia	9
2. Metode ekstraksi	10
C. Metabolisme Karbohidrat	11
D. Insulin.....	12

E. Diabetes Mellitus	13
1. Definisi diabetes mellitus	13
2. Klasifikasi diabetes mellitus	13
2.1. Diabetes tipe 1	13
2.2. Diabetes tipe 2	14
2.3. Diabetes hamil	14
3. Manifestasi klinik diabetes mellitus.....	14
4. Komplikasi diabetes mellitus	15
4.1. Komplikasi akut diabetes mellitus.....	15
4.2. Komplikasi kronis diabetes mellitus.....	16
5. Penggunaan glukometer	16
F. Antidiabetik Oral.....	17
1. Golongan sulfonilurea	17
2. Golongan inhibitor alfa glukosidase.....	17
3. Golongan biguanid	17
4. Golongan meglitinid	18
5. Golongan thiazolidindion	18
G. Hewan Uji	19
1. Sistematika tikus putih	19
2. Karakteristik utama tikus putih	19
3. Pemberian secara oral	19
4. Jenis kelamin tikus putih.....	20
H. Aloksan	20
1. Definisi dan sifat kimia	20
2. Pengaruh aloksan terhadap kerusakan sel beta pankreas	20
I. Uji Antidiabetes	22
1. Metode uji toleransi glukosa	22
2. Metode uji diabetes aloksan	22
J. Landasan Teori.....	22
K. Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	25
A. Populasi dan Sampel	25
1. Populasi	25
2. Sampel	25
B. Variabel Penelitian	25
1. Identifikasi variabel utama.....	25
2. Klasifikasi variabel utama.....	25
3. Definisi operasional variabel utama.....	26
C. Alat, Bahan, dan Hewan Uji	27
1. Alat.....	27
2. Bahan.....	27
2.1. Bahan sampel.....	27
2.2. Bahan kimia	27
3. Hewan uji	27

D. Jalannya Penelitian.....	28
1. Determinasi tanaman sukun	28
2. Pengeringan dan pembuatan serbuk daun sukun	28
3. Penetapan kadar air	28
4. Pembuatan ekstrak air daun sukun	29
5. Identifikasi kandungan kimia daun sukun.....	29
5.1. Identifikasi serbuk	29
5.2. Identifikasi ekstrak	30
6. Penentuan dosis	31
6.1. Perhitungan dosis ekstrak air daun sukun	31
6.2. Pembuatan larutan	31
6.3. Dosis glibenklamid.....	31
7. Perlakuan hewan uji	32
E. Analisa Data	34
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	 35
A. Determinasi dan deskripsi tanaman sukun	35
1. Determinasi tanaman	35
2. Deskripsi tanaman	36
B. Pembuatan serbuk daun sukun	36
C. Hasil penetapan kadar air serbuk daun sukun	37
D. Pembuatan ekstrak air daun sukun	38
E. Identifikasi kandungan kimia daun sukun.....	38
F. Kontrol diabetes dan kontrol pembandingan	39
G. Hasil perlakuan hewan uji	40
H. Pembahasan	42
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 47
A. Kesimpulan	47
B. Saran.....	47
 DAFTAR PUSTAKA	 49
LAMPIRAN.....	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Skema uji aktivitas antihiperglikemik ekstrak air daun sukun dengan variasi dosis	33
2. Grafik hubungan rata-rata kadar glukosa darah (mg/dl) dengan waktu pemeriksaan kadar glukosa darah	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Hasil prosentase bobot kering terhadap bobot basah daun sukun.....	37
2. Hasil penetapan kadar air serbuk daun sukun	37
3. Hasil rendemen ekstrak air daun sukun	38
4. Hasil identifikasi kandungan kimia daun sukun	39
5. Data kuantitatif rata-rata hasil pengukuran penurunan kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat keterangan determinasi	53
2. Surat keterangan hewan uji	54
3. Foto daun, serbuk, ekstrak dan larutan stok.....	55
4. Foto hewan uji tikus dan perlakuan terhadap hewan uji	56
5. Foto alat-alat yang digunakan dalam penelitian.....	57
6. Hasil identifikasi kandungan kimia.....	58
7. Hasil prosentase bobot kering terhadap bobot basah daun sukun.....	59
8. Hasil penetapan kadar air serbuk daun sukun	60
9. Hasil rendemen ekstrak air daun sukun	61
10. Hasil perhitungan dosis	62
11. Data kuantitatif penurunan kadar glukosa darah pada berbagai kelompok perlakuan	65
12. Analisis statistik	66

INTISARI

LEMA, A.E., 2014, AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK AIR DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) merupakan salah satu tanaman yang terdapat di Indonesia dan dimanfaatkan untuk kehidupan sehari-hari. Sukun memiliki beberapa kandungan kimia yang berkhasiat sehingga dapat digunakan sebagai tanaman herbal, diantaranya ialah saponin, polifenol, asam hidrosianat, asetilkolin, tanin, riboflavin dan fenol. Daun sukun merupakan salah satu bagian tumbuhan yang digunakan untuk pengobatan diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihiperqlikemik ekstrak air daun sukun, dan mengetahui dosis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah serta mengetahui pengaruh kenaikan dosis terhadap aktivitas antihiperqlikemik tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Metode yang digunakan adalah diabetes aloksan. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan, yaitu: Kelompok I kontrol diabetes (CMC 0,5%), kelompok II kontrol pembanding (glibenklamid) dengan dosis 0,09 mg/200 g BB tikus, dan kelompok III, IV, V diberikan dosis ekstrak air daun sukun berturut-turut 7 mg/200 g BB tikus, 14 mg/200 g BB tikus, 28 mg/200 g BB tikus. Semua kelompok diinduksi aloksan pada hari ke-0 (setelah dipuasakan 16 jam) secara intraperitoneal. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan pada hari ke-4, ke-8 dan ke-12 setelah pemberian sediaan uji.

Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak air daun sukun memiliki aktivitas antihiperqlikemik. Ekstrak air daun sukun dosis 7 mg/200 g BB dapat menurunkan kadar glukosa darah paling efektif dibanding dosis lainnya. Semakin besar dosis ekstrak air daun sukun (7 mg/200 g BB tikus, 14 mg/200 g BB tikus, 28 mg/200 g BB tikus) tidak diikuti oleh kenaikan efek antihiperqlikemik secara signifikan.

Kata kunci : (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg), tikus diabetes, aloksan, antihiperqlikemik.

ABSTRACT

LEMA, A.E., 2014, ANTIHYPERGLYCEMIC ACTIVITY OF AQUEOUS EXTRACT SUKUN LEAF (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) IN DIABETIC RATS WERE INDUCED BY ALLOXAN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY SETIA BUDI, SURAKARTA.

Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) is one of Indonesian plant and used for everyday life. Sukun has several chemical constituents that can be used as a herbal plant, among these saponins, polyphenols, hydrocyanic acid, acetylcholine, tannins, riboflavin and phenol. Sukun leaf is one plant that used for the treatment of diabetic. This study was aimed to determine antihyperglycemic activity of aqueous extract sukun leaf, determine the extract dose which affect on blood glucose level and determine the effect increased in dose of antihyperglycemic activity rats by alloxan induction.

The method used alloxan diabetic. Test animal were divided into five groups, consists of five male white rats : Group I diabetic control (CMC 0,5%), Group II comparative control (glibenclamide) at a dose of 0.09 mg/200 g BB rats, and Group III, IV, V given doses of aqueous extract sukun leaf 7 mg/200 g BB rats, 14 mg/200 g BB rats, 28 mg/200 g BB rats. All groups alloxan induced on day 0 (after fasting 16 hours) intraperitoneally. Examination of blood sugar levels performed on days 4, 8 and 12 after administration of the test preparation.

The results showed aqueous extract sukun leaf has antihyperglycemic activity. The aqueous extract sukun leaf affect by lowers blood glucose level with an effective dose of 7 mg/200 g BB. The greater the dose of aqueous extract sukun leaf (7 mg/200 g BB rats, 14 mg/200 g BB rats, 28 mg/200 g BB rats) nothing with increased antihyperglycemic effect in significantly.

Keywords: (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg), diabetic rats, alloxan, antihyperglycemic.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) (dari kata Yunani, *diabainein*, “tembus” atau “pancuran air”, dan kata lain melitus, “rasa manis”). Diabetes sering disebut dengan *the great imitator* yaitu penyakit yang dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai keluhan. Penyakit ini timbul secara perlahan-lahan sehingga seseorang tidak menyadari adanya berbagai perubahan pada dirinya. Diabetes mellitus adalah suatu kondisi di mana kadar gula di dalam darah lebih tinggi dari biasa atau normal (Normal: 60 mg/ dl sampai dengan 145 mg/dl, karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan hormon insulin secara cukup dimana kandungan kadar gula penderita diabetes saat puasa adalah lebih dari 126 mg/dl dan saat tidak puasa lebih dari 200 mg/dl (Maulana 2009).

Menurut survey yang dilakukan oleh organisasi kesehatan dunia WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita Diabetes Melitus dengan prevalensi 8,6% dari total penduduk. Sementara data Diabetes Atlas 2000 (IDF) tercantum perkiraan pasien DM di Indonesia adalah 5,6 juta dan pada tahun 2020 diperkirakan akan meningkat menjadi 8,2 juta. Hal ini semakin membuktikan bahwa penyakit Diabetes Melitus merupakan masalah kesehatan yang sangat serius (Anonim 1993).

Pengobatan diabetes melitus telah dilakukan dengan berbagai cara, seperti memperbaiki pola hidup, diet seimbang dan olahraga secara teratur. Pengobatan

dapat pula dengan pemberian insulin maupun menggunakan obat-obatan antidiabetes yang dijual secara komersil atau lebih dikenal sebagai obat sintetis. Pengobatan ini memerlukan biaya yang mahal dan menimbulkan efek samping (Anonim 2010). Berdasarkan hal tersebut, pengobatan diabetes beralih ke pengobatan tradisional. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat tradisional di negara maju adalah usia harapan hidup yang lebih panjang, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu, dan semakin luasnya akses informasi mengenai obat herbal di seluruh dunia. Faktor pendorong lainnya adalah kondisi Indonesia yang beriklim tropis memiliki keanekaragaman tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional (Sukandar 2006).

Pengobatan secara tradisional didasarkan pada faktor-faktor empiris, kebiasaan, dan pengalaman. Umumnya mekanisme pengobatan jenis ini tidak dapat dijelaskan secara rinci seperti pengobatan sintetis (Wijayakusuma 2004). Menurut Malviya *et al.* (2010), terdapat banyak tumbuhan obat yang dilaporkan bermanfaat dan digunakan sebagai agen antidiabetes secara empiris. Kandungan senyawa kimia dalam tumbuhan dilaporkan aman untuk penderita diabetes melitus.

Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) merupakan salah satu tanaman yang terdapat di Indonesia dan dimanfaatkan untuk kehidupan sehari-hari. Buah tanaman ini dapat digunakan sebagai sumber alternatif makanan pokok. Selain itu, daun sukun merupakan salah satu bagian tumbuhan yang digunakan untuk pengobatan diabetes dan hipertensi. Khasiat lain dari daun sukun adalah sebagai obat alternatif, seperti obat hepatitis, jantung, ginjal, serta dapat digunakan

sebagai bahan ramuan obat penyembuh kulit yang bengkak atau gatal-gatal (Ermin *et al.* 1991). Sukun memiliki beberapa kandungan kimia yang berkhasiat sehingga dapat digunakan sebagai tanaman herbal, diantaranya ialah saponin, polifenol, asam hidrosianat, asetilkolin, tanin, riboflavin dan fenol. Daun tanaman ini juga mengandung kuersetin, champorol dan artoindonesianin. Artoindonesianin dan kuersetin merupakan senyawa turunan dari flavonoid (Soemyarso & Sjaifullah 2004).

Mengingat potensinya yang besar sebagai antidiabetes namun masih kurangnya informasi ilmiah penggunaan daun sukun sebagai antidiabetes, maka dalam penelitian ini akan dikaji secara ilmiah pengaruh ekstrak air daun sukun dalam menurunkan kadar gula darah hewan coba yang diinduksi menjadi hiperglikemik dengan aloksan. Metode uji diabetes aloksan dilakukan dengan penyuntikan aloksan monohidrat melalui beberapa cara yaitu: intravena, intraperitoneal, dan subkutan pada hewan uji (Szkudelski 2001).

Dosis yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada dosis penelitian sebelumnya, yaitu dosis ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi*) sebesar 100 mg/kg bb yang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Marianne *et al.* 2011). Hasil penapisan fitokimia, menunjukkan bahwa simplisia dan ekstrak etanol daun kluwih mengandung berbagai senyawa kimia seperti alkaloid, flavonoid, tanin, glikosida, antrakuinon, dan steroid/triterpenoid. Berdasarkan kekerabatannya dalam satu genus *Artocarpus*, peneliti berasumsi bahwa daun sukun memiliki kandungan kimia yang relatif sama dengan daun kluwih serta memiliki aktivitas yang mirip.

Penelitian ini diharapkan dapat menunjang penggunaan daun sukun sebagai salah satu alternatif obat penurun kadar gula darah.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini yaitu:

Pertama, apakah ekstrak air daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) memiliki aktivitas antihiperglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

Kedua, berapakah dosis ekstrak air daun sukun yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

Ketiga, apakah semakin besar dosis ekstrak air daun sukun akan diikuti dengan kenaikan efek antihiperglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk: Pertama, mengetahui aktivitas antihiperglikemik ekstrak air daun sukun pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Kedua, untuk mengetahui dosis ekstrak air daun sukun yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Ketiga, mengetahui apakah semakin besar dosis ekstrak air daun sukun

(*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) akan diikuti dengan kenaikan efek antihiperqlikemik pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan ilmu pengetahuan pada umumnya, dalam hal penggunaan ekstrak air daun sukun sebagai antihiperqlikemik sekaligus untuk pengembangan obat tradisional diabetes melitus khususnya daun sukun.