

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH (*PIPER BETLE L*) TERHADAP
KESEHATAN GIGI DAN MULUT : KAJIAN SISTEMATIS**

SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat

Untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



DISUSUN OLEH :

RAHMA SAHARA

J011171502

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN GIGI MASYARAKAT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH (*PIPER BETLE L*) TERHADAP
KESEHATAN GIGI DAN MULUT : KAJIAN SISTEMATIS**

SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat

Untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

DISUSUN OLEH :

RAHMA SAHARA

J011171502

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN GIGI MASYARAKAT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

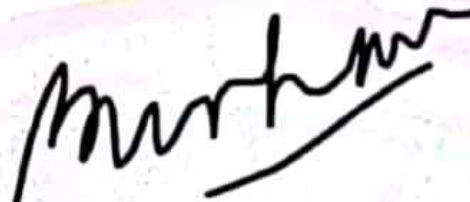
HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L*) Terhadap Kesehatan Gigi Dan Mulut : Kajian Sistematis
Oleh : Rahma Sahara/J011171502

Pada Tanggal 13 Agustus 2020

Oleh :

Pembimbing



Prof. Dr. drg. Burhanuddin DP, M. Kes
NIP. 19551214 198603 1 001

Mengetahui,

← Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Rhsul M. Kes., Ph.D., Sp.BM (K)
NIP. 197507022001121001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Rahma Sahara

NIM : J011171502

Judul : Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L*) Terhadap Kesehatan
Gigi Dan Mulut : Kajian Sistematis

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul baru dan tidak terdapat di perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Makassar, 10 Agustus 2020
Kordinat Perpustakaan FKG UNHAS

Amiruddin, S.Sos
NIP. 19661121 199201 1 003

Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L*) Terhadap Kesehatan Gigi Dan Mulut : Kajian Sistematis

Rahma Sahara¹, Burhanuddin DP²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Makassar

²Dosen Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Latar Belakang: Salah tumbuhan yang digunakan dalam bidang kesehatan yaitu daun sirih. Daun sirih (*Piper Betle L.*) adalah tanaman obat yang termasuk dalam *family Piperaceae*. Daun sirih memiliki efek seperti antimikroba, radioprotektif, antioksidan, antiseptik, bakterisidal, antiinflamasi, antialergi, penyembuhan luka, antiplatelet, antibakteri, antifungal dan memiliki aktifitas imunomodulator. Di wilayah Asia Tenggara, daun sirih (*Piper Betle L*) telah dikenal sebagai tanaman yang dapat digunakan untuk kontrol karies dan penyakit periodontal dan juga sebagai pengontrol bau mulut (halitosis). **Tujuan:** Meninjau secara sistematis dengan menganalisis berbagai efektifitas ekstrak daun sirih yang digunakan dalam penelitian terhadap kesehatan gigi dan mulut. **Metode:** Melalui identifikasi dengan pencarian literature yang dilakukan pada database online, penyaringan artikel atas dasar judul, abstrak, dan kata kunci, penentuan artikel yang dinilai untuk eligibilitasnya, serta menganalisis artikel yang telah didapatkan. **Hasil:** Daun sirih dinilai memberikan hasil dengan berbagai penggunaan sebagai bahan alami dalam kaitannya dengan pemanfaatan terhadap kesehatan gigi dan mulut **Kesimpulan:** Ekstrak daun sirih dengan konsentrasi 80% efektif dalam pencegahan dan perawatan terhadap kesehatan gigi dan mulut.

Kata Kunci: *Piper betle, dental health*

Effectiveness of Betel Leaf Extract (Piper Betle L) on Oral and Dental Health: A Systematic Review

Rahma Sahara¹, Burhanuddin DP²

¹Student of the Faculty of Dentistry Hasanuddin University, Makassar

²Lecturer of the Dental Public Health Department, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University, Makassar

ABSTRACT

Background: *One of the plants used for health is betel leaf. Betel leaf (Piper Betle L.) is a medicinal plant that belongs to the Piperaceae family. Betel leaf has effects such as antimicrobial, radioprotective, antioxidant, antiseptic, bactericidal, anti-inflammatory, anti-allergy, wound healing, antiplatelet, antibacterial, antifungal and has immunomodulatory activity. In Southeast Asia, betel leaf (Piper Betle L) has been known as a plant that can be used for caries and periodontal disease and also as a control for bad breath (halitosis).*

Objectives: *To systematically review the various effectiveness of betel leaf extracts used in research on oral health. **Methods:** Includes identification by searching literature conducted on online databases, filtering articles on the basis of titles, abstracts and keywords, determining which articles are assessed for their eligibility, and analyzing the articles that have been obtained. **Results:** Betel leaf was assessed to produce results with various uses as a natural ingredient for oral health. **Conclusion:** Betel leaf extract with a concentration of 80% is effective in the prevention and treatment of oral health.*

Keyword: *Piper betle, dental health*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahim,

Assalamuallaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, nikmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L*) Terhadap Kesehatan Gigi Dan Mulut : Kajian Sistematis**” sebagai tugas akhir dalam menyelesaikan studi S1. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad *Shallallahu ‘Alaihi Wassalam*.

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses penyusunan skripsi ini. Untuk itu iriangan doa dan ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada:

1. **Prof. Dr. drg. Burhanuddin DP, M. Kes** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan ilmu serta bimbingannya kepada penulis.
2. Ayahanda **Arifuddin** dan Ibunda **Ratnawati** serta saudara penulis **Rini Arfiani, Akbar Arif Prawiryo, Sinta Arifuddin, Diva Azzahra** yang senantiasa mendoakan serta memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.
3. **Drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp. BM (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa FKG Unhas untuk menyelesaikan skripsi tepat waktu.
4. **drg. A. St. Asmidar Anas, M.Kes** selaku pembimbing akademik atas bimbingan, serta motivasi yang telah diberikan kepada penulis.
5. **Seluruh dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha dan Staf Perpustakaan** yang telah memberikan bantuan kepada penulis.

6. **Jim Ibrahim Manola**, terimakasih atas waktu yang telah diluangkan untuk penulis, nasehat serta motivasi yang telah diberikan. Terimakasih sudah menemani penulis dalam keadaan apapun.
7. **Sahabatku CIS: Nurmilah ED, Nurul Khaerani Sahar, Maulfi Amanda Muktar, Aprilia Resky Perdani, Nurfadillah Panggalo, Nurul Huda Danial, Aafiah Ifadah** terimakasih atas dukungan dan motivasinya dan juga perhatiannya yang telah diberikan kepada penulis. Tetap semangat.
8. **Sahabatku HFS: Mega, Adne, Suci, Alna, Orin, Nidya, Adit, Raden, Oddy, Agil, Natan, Joy, Nugi** yang telah memberikan motivasi kepada penulis.
9. Teman-teman **OBTURASI 2017** yang telah memberikan dukungan serta nasehat kepada penulis sejak menjadi mahasiswa baru hingga saat ini.
10. Serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini penulis menyadari banyak kekurangan baik dari segi teknis penulis maupun materi dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini.

Makassar, 12 Agustus 2020



Rahma Sahara

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN	5
BAB II METODE	6
2.1 SUMBER DATA	6
2.2 KRITERIA PENELITIAN	6
2.3 DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL.....	7
2.4 PENGUMPULAN DATA	7
2.5 PROSEDUR.....	7
BAB III HASIL	8
BAB IV PEMBAHASAN.....	20
BAB V PENUTUP	24
5.1 KESIMPULAN.....	24
5.2 SARAN.....	24
DAFTAR PUSTKA.....	25
LAMPIRAN	xi

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Sintesa Jurnal.....	9
Tabel 3.2	Distribusi artikel berdasarkan penggunaan daun sirih	12
Tabel 3.3	Distribusi artikel berdasarkan variabel yang digunakan	13
Tabel 3.4	Karakteristik penilaian dari setiap penggunaan daun sirih	14
Tabel 3.5	MIC – Hasil dari obat kumur daun sirih dengan konsentrasi berbeda 2% dan 4% (Poojary et al, 2018).....	14
Tabel 3.6	Sulcular bleeding indeks hari 1, 7, dan 15 masing-masing kelompok (Poojary et al, 2018)	15
Tabel 3.7	Aktifitas anti-kanker ekstrak <i>Piper betle</i> (Dinesh et al, 2016).....	15
Tabel 3.8	Diameter zona inhibisi <i>piper betle</i> terhadap bakteri <i>S. mutans</i> dan <i>S. intermedius</i> (Phumat et al, 2018)	16
Tabel 3.9	Diameter zona inhibisi ekstrak <i>P. Betle</i> terhadap bakteri <i>S. mutans</i> dan <i>S. intermedius</i> (Phumat et al, 2018)	16
Tabel 3.10	Diameter zona inhibisi ekstrak crude etanol <i>P. Betle</i> terhadap patogen oral (Phumat et al, 2017).....	16
Tabel 3.11	Diameter zona inhibisi ekstrak pelarut <i>Piper Betle</i> terhadap patogen oral (Phumat et al, 2017).....	16
Tabel 3.12	inhibisi ekstraksi panas dan dingin <i>Piper betle</i> (Dinesh at al, 2016).....	17
Tabel 3.13	Aktifitas anti-fungal ekstrak daun sirih (Sivareddy et al, 2020)	17
Tabel 3.14	Rata-rata waktu perdarahan setiap kelompok sebelum dan sesudah (Sadakata et al, 2017).....	18
Tabel 3.15	Kriteria plak dengan orthodontic plaque index (OPI) (Mayasari et al, 2011)	18
Tabel 3.16	Rata-rata kekerasan email sebelum dan sesudah aplikasi gel ekstrak daun sirih 15%, 25%, 35% selama 1, 3, dan 6 bulan. (Wiselyana et al, 2018)	19
Tabel 4.1	Variabel yang berpengaruh dari pemanfaatan daun sirih.	20

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan masalah penting bagi kesehatan dan kesejahteraan seluruh masyarakat. *World Health Organization* (WHO) telah banyak melakukan promosi kebijakan mengenai pencegahan penyakit gigi dan mulut.⁽¹⁾ Kesehatan mulut yang buruk disebabkan karena pertumbuhan bakteri patogen. Salah satu penyakit yang paling sering dialami setiap individu yaitu karies gigi.⁽²⁾ Karies merupakan suatu penyakit pada jaringan keras gigi, yaitu email, dentin dan sementum yang disebabkan aktivitas jasad renik yang ada dalam suatu karbohidrat yang diragikan. Bakteri yang paling dominan adalah bakteri *Streptococcus mutans*. *Streptococcus mutans* merupakan salah satu bakteri gram positif patogen penyebab karies yang ditandai dengan adanya demineralisasi pada gigi.⁽³⁾

Pencegahan dan perawatan untuk infeksi oral dapat dicapai dengan menjaga kebersihan mulut, menggunakan antiseptik dan juga menggunakan obat kumur, serta rajin menyikat gigi setiap hari. Berbagai agen antimikrobal digunakan sebagai pengobatan yang efektif dan mengandung produk yang dapat memelihara kesehatan mulut. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, bahan kimia seperti *alkaline peroxide*, *alkaline hypochlorite*, *chlorhexidine*, dan *disinfectant* pada obat kumur dapat mengurangi plak gigi dan jumlah patogen oral. Namun, penggunaan jangka panjang dari bahan kimia dapat menyebabkan efek samping tertentu seperti meningkatkan stain pada gigi, gangguan pengecapan, dan sensasi terbakar di mulut. Penggunaan bahan alami seperti ekstrak tanaman lebih aman dibanding penggunaan bahan kimia. Oleh karena itu, beberapa tanaman obat telah diteliti sebagai perawatan alternatif yang memiliki aktifitas antibakteri untuk pencegahan dan pengobatan penyakit termasuk infeksi mulut.^{(1),(4),(5)}

Tumbuhan obat merupakan sumber bahan obat tradisional yang banyak digunakan secara turun-temurun. Pemanfaatan bahan alam dapat dipilih sebagai salah satu alternatif pencegahan karies gigi. Bahan alam dimanfaatkan karena sejak dahulu masyarakat sudah mempercayai bahan-bahan alam yang mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit. Selain itu, bahan alami herbal menjadi pilihan alternatif karena mudah didapat, harga relatif murah, dan jarang menimbulkan efek samping dibandingkan obat-obatan yang dibuat dari bahan sintesis.⁽⁶⁾

Salah tumbuhan yang digunakan dalam bidang kesehatan yaitu daun sirih. Daun sirih (*Piper Betle L.*) adalah tanaman obat yang termasuk dalam *family Piperaceae*. Tumbuhan ini banyak ditemukan di Sri Lanka, India, Thailand, Taiwan dan negara-negara di Asia tenggara lainnya. Bagian dari sirih yang dimanfaatkan adalah daun, akar, batang, tangkai dan buahnya.^{(5),(7)} Tanaman ini memiliki perawakan berupa semak berkayu di bagian pangkal, merambat atau memanjat, panjang tanaman dapat mencapai 15 m. Batang berbentuk silindris, berbuku-buku nyata, beralur, batang muda berwarna hijau, tua berwarna coklat muda. Daun tunggal, letak berseling, helaian daun berbentuk bulat telur sampai lonjong, pangkal daun berbentuk jantung atau membulat, panjang 5–18 cm, lebar daun 2,5–10,75 cm. Perbungaan berupa bunga majemuk untai, daun pelindung kurang lebih 1 mm, berkelamin jantan, betina. Buah batu, bulat, dan berwarna hijau keabu-abuan, tebal 1–1,5 cm, biji agak membulat, panjang 3,5–5 mm.⁽⁸⁾

Daun sirih (*Piper Betle L.*) sering digunakan sebagai pengobatan tradisional. Daun sirih sangat populer di Asia, dan sering disebut sebagai “*Golden Heart of Nature*”.⁽⁹⁾ Hal ini dikarenakan daun sirih memiliki efek seperti antimikroba, radioprotektif, antioksidan, antiseptik, bakterisidal, antiinflamasi, antialergi, penyembuhan luka, antiplatelet, antibakteri, antifungal dan memiliki aktifitas imunomodulator.^{(1),(4)} Sirih di Indonesia ada beberapa jenis, yang dibedakan berdasarkan bentuk daun, rasa dan aromanya, yaitu sirih hijau, sirih banda, sirih cengkih, sirih hitam, dan sirih merah.⁽¹⁰⁾

Di wilayah Asia Tenggara, daun sirih (*Piper Betle L*) telah dikenal sebagai tanaman yang dapat digunakan untuk kontrol karies dan penyakit periodontal dan juga sebagai pengontrol bau mulut (halitosis).⁽¹¹⁾ Penggunaan daun sirih sebagai pengobatan penyakit gigi dan mulut telah banyak dilakukan dikarenakan mengandung senyawa kimia termasuk alkaloid, karbohidrat, asam amino, tanin dan steroid.⁽¹²⁾ Penggunaan daun sirih dapat menguatkan gigi, menyembuhkan luka-luka kecil di mulut, menghilangkan bau badan, menghentikan perdarahan gusi, dan sebagai obat kumur. Kandungan kimianya bersifat antiseptik karena daun sirih mengandung minyak atsiri. Daya antibakteri minyak atsiri daun sirih disebabkan kandungan senyawa fenol dan turunannya yang dapat mendenaturasi protein sel bakteri. Komponen utama minyak atsiri terdiri dari fenol dan senyawa turunannya, salah satunya adalah kavikol yang memiliki daya bakterisida lima kali lebih kuat dibandingkan fenol.^{(6),(13)}

Daun sirih telah dibuktikan memiliki daya antibakteri dan daya antifungi. Daun sirih hijau mengandung senyawa fenol propanoid, tannin, dan minyak atsiri yang terdiri dari betelfenol, kavikol, estragol, augenol, dan karvakol. Senyawa ini bersifat antibakteri dan antijamur yang kuat dan dapat menghambat pertumbuhan beberapa jenis bakteri. Minyak dan ekstraknya dapat melawan beberapa bakteri gram positif dan gram negatif.^{(10),(14),(15)} Senyawa phenol dan turunannya dapat mendenaturasi protein sel bakteri. Senyawa euganol bersifat bakterisida dengan meningkatkan permeabilitas membran bakteri.⁽¹³⁾

Ekstrak dari *Piper Betle L* secara langsung dapat mencegah perlekatan *Streptococcus mutans* dengan membuat lingkungan yang tidak memungkinkan untuk *Streptococcus mutans* melekat. Ekstrat *Piper Betle L* juga dapat mencegah pertumbuhan dari *Streptococcus mutans* dan mengurangi aktifitas *glucosyltransferases* (GTFs). Pencegahan pembentukan *glucosyltransferases* (GTFs) akan mempengaruhi formasi glukon yang dapat membuat lingkungan tidak memungkinkan untuk pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Dengan demikian, telah dibuktikan bahwa ekstrat daun sirih memiliki aktifitas antibakteri

terhadap *Streptococcus mutans* dengan mempengaruhi sifat perlekatannya, pertumbuhan, serta pembentukan glukon.⁽¹¹⁾

Streptococcus mutans merupakan bakteri gram positif, bersifat nonmotil, dan anaerob fakultatif yang dapat memetabolisme karbohidrat. *Streptococcus mutans* pertama kali diisolasi dari plak gigi oleh Clark pada tahun 1924.⁽⁶⁾ *Streptococcus mutans* merupakan bakteri penyebab utama karies gigi. Bakteri tersebut memiliki sifat asidogenik yaitu menghasilkan asam dan asidurik, mampu tinggal pada lingkungan asam.⁽⁵⁾

Streptococcus mutans memproduksi enzim *glucosyltransferase* (GTF), sehingga bakteri ini dapat membentuk koloni yang melekat dengan erat pada permukaan gigi. *Streptococcus mutans* juga menghasilkan polisakarida ekstraseluler lengket dari karbohidrat makanan dan mampu memfermentasikan karbohidrat menjadi asam, sehingga asam tersebut dapat melarutkan email gigi.^{(16),(17)} Bakteri tersebut dapat hidup dalam lingkungan yang asam.⁽¹⁸⁾

Beberapa studi sebelumnya melaporkan bahwa daun sirih efektif dalam mencegah patogen dalam mulut. Namun, mengenai pemanfaatan daun sirih untuk kesehatan gigi dan mulut masih minim. Hal ini disebabkan informasi ilmiah mengenai tanaman ini terbatas. Berdasarkan pernyataan tersebut, maka tujuan tinjauan sistematis ini adalah untuk menganalisis efektifitas ekstrak daun sirih terhadap kesehatan gigi dan mulut.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efektifitas ekstrak daun sirih yang digunakan dalam penelitian terhadap kesehatan gigi dan mulut ?

1.3 Tujuan Penelitian

Meninjau secara sistematis dengan menganalisis berbagai efektifitas ekstrak daun sirih yang digunakan dalam penelitian terhadap kesehatan gigi dan mulut.

BAB II

METODE

2.1 Sumber Data

Sumber data didapatkan dengan pencarian pustaka pada situs pencarian artikel yaitu PubMed, ScienDirect, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci yaitu :

1. “*Ekstract Piper Betle*”
2. “*Dental health*”

2.2 Kriteria Penelitian

A. Kriteria Inklusi

1. Artikel dalam bahasa Inggris dan Indonesia
2. Artikel ilmiah yang telah terpublikasi dan tersedia secara online
3. Artikel yang terpublikasi 10 tahun terakhir
4. Artikel yang meneliti pemanfaatan daun sirih terhadap kesehatan gigi dan mulut

B. Kriteria Eklusi

1. Artikel yang termasuk dalam tinjauan sistematis, tinjauan literature, dan laporan kasus
2. Adanya duplikasi artikel. Jika artikel merupakan duplikasi (terdapat lebih dari satu artikel dengan pengarang yang sama, judul, dan abstrak yang sama) namun dipublikasikan pada penerbit yang berbeda, maka akan dipilih artikel dengan tahun terbit lebih awal.
3. Artikel riset yang hanya diperoleh dalam bentuk abstrak atau dalam bentuk laporan, dan jika keseluruhan data pada *fulltext* tidak dapat diakses.
4. Artikel yang tidak menjelaskan teori konseptual dalam penelitiannya.

2.3 Definisi Operasional Variabel

1. Ekstrak daun sirih merupakan kandungan yang terdapat dalam daun sirih dibuat dengan cara maserasi menggunakan pelarut yang sesuai yang memiliki efek terhadap kesehatan gigi dan mulut
2. Kesehatan gigi dan mulut adalah suatu kondisi yang menggambarkan keadaan gigi dan mulut seseorang.

2.4 Pengumpulan Data

Data yang akan digunakan dalam tinjauan sistematis ini yaitu data sekunder. Data tersebut diperoleh dari artikel-artikel yang dicari didalam database artikel yang telah terpublikasi kemudian akan ditelaah kembali sesuai dengan kriteria artikel yang ditetapkan oleh penulis.

2.5 Prosedur

1. Pencarian literature dilakukan pada database online berdasarkan pertanyaan penelitian dengan menggunakan MeSH untuk mengidentifikasi kata kunci.
2. Penentuan kata kunci
 - a. *Ekstrak Piper Betle*
 - b. *Dental health*
3. Eliminasi literature yang terduplikasi.
4. Artikel disaring atas dasar judul, abstrak, dan kata kunci.
5. Membaca lengkap atau parsial artikel yang belum tereliminasi untuk menentukan apakah artikel tersebut sesuai dengan kriteria inklusi.
6. Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan membuat *synthesis matrix*.
7. Menganalisis artikel yang telah didapatkan.