

TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL UWI BANGGAI UNGU (*Dioscorea alata* L.) PADA MENCIT BETINA (*Mus musculus*)

Ihwan^{1*}, Rahmatia¹, Khildah Khaerati²

¹Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Tadulako

²Laboratorium Farmakologi Biofarmasi, Program Studi Farmasi FMIPA,
Universitas Tadulako

*Email: ihwantadulako@gmail.com

Artikel diterima: 04 Juni 2020; Disetujui: 29 September 2020

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v5i2.511>

ABSTRAK

Teratogenik merupakan perkembangan tidak normal pada embrio dan penyebab cacat bawaan atau kelainan waktu lahir. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol uwi Banggai ungu terhadap perkembangan janin pada mencit bunting yang diberikan secara oral terhadap 24 ekor mencit yang terbagi dalam 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (KN) dengan Na CMC 0,5%; kelompok perlakuan 28 mg/KgBB; 35 mg/KgBB; 42 mg/Kg BB. Pemberian ekstrak etanol uwi Banggai ungu dilakukan pada hari ke-6 sampai hari ke-15 kebuntingan. Pada hari ke-18 kebuntingan, dilakukan *laparaktomi* terhadap mencit betina bunting dan janin dikeluarkan dari uterus. Pengamatan dilakukan terhadap jumlah fetus, penimbangan berat badan fetus dan pengukuran panjang badan fetus. Dilakukan juga pengamatan terhadap adanya kelainan organ eksternal pada janin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol uwi Banggai ungu dengan dosis yang bervariasi tidak berpengaruh secara nyata ($P > 0,05$) terhadap perkembangan eksternal fetus mencit. Pada pemeriksaan terhadap fetus dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol uwi Banggai ungu tidak memberikan efek kelainan organ eksternal fetus.

Kata kunci: *Dioscorea alata* L, Teratogenik, *Mus Musculus*

ABSTRACT

Teratogenic is an abnormal development on embryo and is the cause of congenital defect or birth defect. This study aims to determine the effect of the addition of Dioscorea alata L. ethanol extracts to the embryo development on pregnant mice whose given orally to 24 mice which divided to 4 treatment groups, they are the normal group (NG) with NaCMC 0.5%; 28 mg/KgBB treatment group; 35 mg/KgBB; 42 mg/Kg BB. The addition of Dioscorea alata L ethanol extracts was done on the sixth day until the 15th day of pregnancy. On the 18th day of pregnancy, Laparaktomi was done to the pregnant mice and the embryo was taken out of the uterus. The observation was done to the fetus numbers, weight weighing of the fetus's body, dan length measurement of the fetus's body. Another observation is the observation of the external organ defect of the embryo. The study results that the addition of Dioscorea alata L ethanol extracts with

*various doses have no significant effect ($P>0.5$) to the mice external fetus development. On the examination of the fetus, we can conclude that *Dioscorea alata* L ethanol extracts don't give any effect that may cause the defect of the fetus' external organ.*

Keywords: *Dioscorea alata* L, Teratogenic, Mice

PENDAHULUAN

Teratogenik merupakan perkembangan tidak normal pada embrio dan penyebab cacat bawaan atau kelainan waktu lahir. Kelainan ini diketahui penyebab utama morbiditas serta mortalitas pada bayi baru lahir. Kelainan yang ditimbulkan seperti kelainan bentuk (malformasi) dan gangguan pertumbuhan. Pada umumnya efek teratogenik disebabkan oleh obat-obatan yang digunakan wanita hamil dapat melewati plasenta serta memberikan pemaparan pada embrio dan janin yang tumbuh (Hilmarni, 2017).

Berdasarkan data laporan Riskesdas tahun 2007 menyatakan bahwa 1,4% bayi baru lahir usia 0-6 hari pertama kelahiran dan 18,1% bayi baru lahir usia 7-28 hari meninggal disebabkan karena kelainan bawaan (Riskesdas, 2007). Obat kimia maupun obat tradisional dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan pada janin selama masa

kehamilan terutama pada fase organogenesis (Anisa, 2014). Sehingga penggunaan obat pada wanita hamil penting untuk diperhatikan terutama dari segi keamanan bagi bayi dalam kandungan maupun kesehatan ibu. Dalam hal ini obat tradisional masih menjadi pilihan utama karena adanya anggapan bahwa efek samping obat tradisional lebih rendah daripada obat modern (Christianty, 2012).

Banyak wanita hamil menggunakan obat pada trimester pertama kehamilan saat periode organogenesis, sehingga resiko terjadinya kecacatan pada janin menjadi lebih besar. Wanita hamil tidak diperbolehkan mengkonsumsi obat-obatan secara sembarang yang kemungkinan menyebabkan malformasi ataupun mempengaruhi perkembangan janin (Setiawan, 2009).

Sehubungan dengan keamanan penggunaan obat tradisional oleh

wanita hamil sebagai upaya pelayanan kesehatan perlu dibuktikan efektivitas dan diperhatikan efek sampingnya, maka perlu dilakukan suatu uji keamanan yaitu uji teratogenik yang akan memeriksa kemungkinan kelainan pada fetus. Karena meskipun obat yang berasal dari tanaman dipercaya memiliki efek samping yang lebih rendah, akan tetapi senyawa kimia yang terkandung didalamnya juga mempengaruhi kondisi fetus yang dikandung oleh wanita hamil (Anfiandi, 2013).

Uwi (*Dioscorea alata* L.) merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai sumber pangan alternatif dan juga digunakan sebagai obat-obatan. Uwi (*Dioscorea alata* L.) termasuk kedalam genus *Dioscorea* spp (uwi-uwian). Spesies uwi-uwian yang paling luas penyebarannya didunia adalah (*Dioscorea alata* L.). *Dioscorea alata* merupakan salah satu jenis *Dioscorea* yang paling digemari karena rasanya yang enak dan dapat dijadikan tepung untuk diolah menjadi berbagai produk makanan olahan (Hapsari, 2014).

Dalam penelitian ini ekstrak uwi Banggai ungu diberikan pada tahap organogenesis karena masa organogenesis merupakan masa yang kritis untuk terjadinya kecacatan. Pada periode ini terjadi diferensiasi sel yang sangat intensif untuk membentuk alat-alat tubuh, sehingga fetus sangat peka terhadap zat teratogenik yang masuk.

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kemungkinan kecacatan pada janin mencit dari induk yang diberi ekstrak uwi Banggai ungu pada fase organogenesis.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Kertas saring, Cawan porselen (*Haldenwagner*[®]), Tabung reaksi, Batang pengaduk, Sonde, Gelas ukur (*Iwaki pyrex*[®]), Labu alas bulat (*Iwaki Pyrex*[®]), Neraca analitik (*Cityzen*[®]), Neraca ohaus, Gelas kimia, Loyang, Dispo 1 ml, Labu takar, Lumpang dan alu, Penangas air, Alat soxhlet, Vacum rotary evaporator (*EYELA*[®]N-1 200 B), Corong kaca (*Iwaki Pyrex*[®]), Oven (*E-*

Scientific®), Waterbatch, Kandang mencit, Papan bedah, Alat bedah, Botol vial, Pinset.

Ekstrak uwi Banggai ungu (*Dioscorea alata* L.), Etanol 96%, Na-CMC 0,5%, Aluminium foil, Aquadest, Makanan dan minuman mencit.

Pembuatan Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea alata* L.)

Simplisia yang telah dikeringkan, diserbukkan. Serbuk simplisia dimasukkan kedalam slongsong, lalu diekstraksi dengan metode soxhletasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstraksi dihentikan jika terlihat pelarut pada pipa kapiler soxhlet telah jernih. Ekstrak cair yang diperoleh ditampung lalu dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

Pengujian Teratogenik Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea alata* L.)

Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan, 1 merupakan kelompok kontrol dan 3 merupakan kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5

ekor mencit yang dipelihara dalam kondisi yang sama. Hewan uji sebelum digunakan diaklimatisasi selama tidak kurang dari 1 minggu.

1. Adapun 4 kelompok perlakuan yang dimaksud yaitu :

Kelompok Perlakuan 1 : diberi Na CMC 0,5% secara oral

Kelompok Perlakuan 2 : diberi 28 mg/KgBB ekstrak etanol uwi Banggai ungu

Kelompok Perlakuan 3 : diberi 35 mg/KgBB ekstrak etanol uwi Banggai ungu

Kelompok Perlakuan 4 : diberi 42 mg/KgBB ekstrak etanol uwi Banggai ungu

2. Pembuktian Perkawinan dan Penetapan Masa Kehamilan

Mencit betina dan jantan dikawinkan secara alami dengan cara menyatukannya dalam satu kandang. Lalu, mencit betina yang telah disatukan dengan mencit jantan diambil dari kandang dan dilakukan pengamatan di daerah vagina, diamati adanya sumbat vagina. Bila ditemukan bercak sumbat vagina, maka mencit dinyatakan kawin dan dihitung sebagai hari ke-0 kehamilan.

3. Pemberian Dosis Sediaan Uji
Sediaan uji diberikan secara oral setiap hari pada mencit hamil. Pemberian sediaan uji dilakukan selama masa organogenesis, yaitu mulai hari ke- 6 sampai hari ke-15 kehamilan.
4. Pemeriksaan dan Pengamatan
Pada hari ke-18 masa kehamilan, mencit yang dibedah harus dalam kondisi mati. Pembedahan dilakukan dengan pisau bedah dengan posisi mencit telentang dan dibuat sayatan pada bagian perut. Pembedahan tidak mengenai atau merusak bagian uterus. Lalu fetus perlahan-lahan dikeluarkan dari uterus. Pengamatan terdiri dari jumlah fetus, penimbangan berat badan fetus, dan pengukuran panjang fetus. Setelah itu dilakukan pengamatan terhadap kelengkapan dan kemungkinan cacat atau abnormalitas organ eksternal fetus meliputi bagian mata, tangan, kaki, jari, telinga dan ekor.

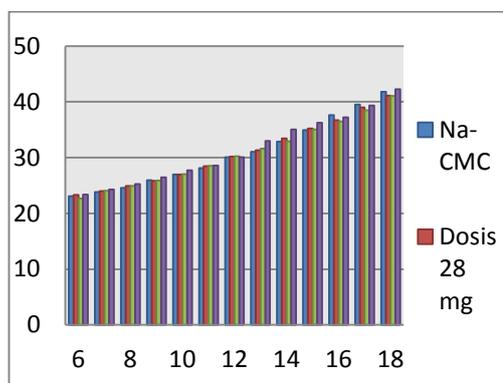
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan dengan memberikan ekstrak uwi

Banggai ungu pada mencit (*Mus musculus*) selama periode organogenesis yaitu pada hari ke-6 sampai hari ke-15 masa kebuntingan untuk melihat pengaruhnya terhadap perkembangan eksternal fetus mencit. Masa kebuntingan mencit kurang lebih 19-20 hari. Pada masa-masa kebuntingan induk yang sehat akan selalu mengalami peningkatan berat badan karena perkembangan janin yang dikandungnya, setiap harinya semakin sempurna. Periode kritis pada kebuntingan mencit yaitu pada kebuntingan hari ke-6 sampai hari ke-15, pada masa tersebut sedang terjadi proses pembentukan organ (organogenesis) janin yang akan membuat peningkatan berat badan induk mencit menjadi signifikan.

Penimbangan berat badan induk dilakukan pada awal dan akhir perlakuan untuk mengetahui pengaruh pemberian uwi Banggai ungu terhadap penambahan berat badan induk. Pengamatan terhadap kenaikan berat badan induk mencit selama kebuntingan dilakukan untuk melihat kesehatan induk secara umum. Apabila terjadi penurunan berat badan pada induk mencit dan ditemukan

adanya perdarahan pada vagina, maka ada kemungkinan induk mencit mengalami keguguran (Silvia, 2011). Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan adanya penurunan berat badan dari induk mencit betina yang sedang bunting.



Gambar 1. Kenaikan berat badan induk mencit pada periode organogenesis

Tabel 1. Persentase selisih kenaikan berat badan induk mencit

Kehamilan Hari ke-	Perlakuan / Dosis			
	KN	28 mg/Kg BB	35 mg/Kg BB	42 mg/Kg BB
6	23,07 ^a	23,33 ^a	22,65 ^a	23,34 ^a
18	41,77 ^a	41,09 ^a	41,06 ^a	42,24 ^a
Kenaikan berat (%)	81,0%	76,11 %	81,28 %	80,97%

Hasil menunjukkan (Gambar 1) bahwa seluruh kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak uwi Banggai ungu mengalami peningkatan berat badan seiring dengan pemberian sediaan uji. Peningkatan berat badan

induk mencit pada kebuntingan hari ke-6 sampai hari ke-10 tidak menunjukkan adanya kenaikan berat badan yang signifikan tetapi pada hari ke-11 sampai hari ke-13 sudah menunjukkan kenaikan berat badan yang cukup signifikan. Kenaikan berat badan terlihat meningkat signifikan terjadi pada hari ke-14 sampai hari ke-18 kebuntingan.

Persentase kenaikan berat badan (Tabel 1) menunjukkan peningkatan berat badan rata-rata induk mencit selama pemberian sediaan uji berturut-turut 76,11% pada dosis perlakuan 28 mg/kg BB, 81,28% dosis 35 mg/kg BB dan 80,97 %, dosis 42 mg/kg BB serta pada kontrol negatif 81,04 %.

Kenaikan berat badan induk mencit disebabkan karena berkembangnya fetus dan bertambahnya volume cairan amnion, plasenta, serta selaput amnion, jumlah fetus juga dapat mempengaruhi kenaikan berat badan induk mencit (Arifin, 2007). Dari data uji statistik Anova menunjukkan antara kelompok kontrol negatif Na CMC 0,5% dan kelompok perlakuan dosis 28 mg/KgBB, 35 mg/KgBB dan 42

mg/KgBB tidak terdapat perbedaan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak uwi Banggai ungu tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap berat badan induk mencit bunting ($p>0.05$), yang artinya pemberian ekstrak uwi Banggai ungu tidak memperlihatkan pengaruh efek teratogenik senyawa bioaktif dari parameter berat badan induk mencit.

Tabel 2. Berat dan Panjang fetus

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Berat Fetus (gram)	Rata-rata Panjang Fetus (cm)
KN	0,710 ± 0,050	1,634 ± 0,122
D₁	0,721 ± 0,048	1,639 ± 0,118
D₂	0,731 ± 0,041	1,622 ± 0,080
D₃	0,740 ± 0,037	1,624 ± 0,116

KN = Kelompok kontrol negatif, D₁ = Kelompok Dosis 28 mg/KgBB, D₂ = Kelompok Dosis 35 mg/KgBB, D₃ = Kelompok Dosis 42 mg/KgBB

Berat dan panjang fetus merupakan salah satu parameter yang penting untuk mengetahui pengaruh senyawa bioaktif tanaman terhadap fetus pada penelitian teratogenik. Berat dan panjang badan fetus merupakan parameter yang cukup sensitif dibandingkan dengan

malformasi untuk mengetahui pengaruh senyawa asing terhadap pertumbuhan fetus (Muna, 2010).

Penurunan berat badan mengindikasikan hambatan pertumbuhan dan perkembangan fetus yang menentukan ukuran fetus. Penyusutan berat dan panjang badan mampu menjadi indikator terjadinya hambatan pertumbuhan akibat gangguan terhadap proses-proses yang mendasari pertumbuhan seperti pembelahan sel, metabolisme, dan sintesis di dalam sel (Setiawan, 2009). Hasil menunjukkan berat badan rata-rata fetus mencit selama pemberian sediaan uji berturut-turut yaitu 0,721 g, 0,731 g, dan 0,740 g serta pada kontrol negatif 0,710 g gambaran ini menunjukkan peningkatan berat fetus seiring dengan peningkatan dosis yang diberikan dibanding dengan kontrol negatif dan data uji statistik Anova menunjukkan antara kelompok kontrol negatif Na-CMC 0,5% dan kelompok perlakuan dosis 28 mg/KgBB, 35 mg/KgBB dan 42 mg/KgBB tidak terdapat perbedaan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak uwi Banggai ungu

tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap berat badan fetus ($p>0.05$). yang artinya pemberian ekstrak uwi Banggai ungu tidak memberikan efek agesia teratogenik berat badan fetus menciit.

Terlihat ada peningkatan rata-rata berat badan fetus pada pemberian ekstrak uji. Hal ini berkaitan dengan peningkatan berat badan induk sebagai parameter ringan efek tertogenik maka berat badan janinnya pun meningkat, jumlah janin yang dikandung dan asupan nutrisi yang diterima oleh induk dan janinnya. Semakin banyak jumlah fetus dalam uterus, asupan nutrisi dari induk akan terbagi sehingga masing-masing fetus mendapatkan asupan nutrisi yang lebih sedikit. Menurut (Yalindua, 2014), uwi Banggai ungu memiliki kandungan gizi yang tinggi yaitu karbohidrat 73,1%, lemak 0,3%, dan protein 11,95%. Faktor lain yang mempengaruhi peningkatan berat badan induk fetus saat penelitian adalah pola makan yang meningkat dari induk yang meningkatkan dengan penambahan jumlah pakan yang diberikan setiap hari perlakuan sehingga terjadi peningkatan rata-rata

berat badan induk karena asupan nutrisi tercukupi sehingga kecukupan nutrisi pada fetus juga diperoleh lebih banyak (Ong, 2013). Ekstrak uwi banggai ungu juga tidak menunjukkan efek toksit yang bermakna dan dikategorikan praktis tidak toksik. (Sulastra, C. S , dkk, 2020)

Tabel 3. Jumlah Rata-rata fetus

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Jumlah Fetus (X-SD)	Jumlah Kecacatan
KN	8,8 ± 1,643	0
D₁	9,2 ± 0,836	0
D₂	8,8 ± 1,303	0
D₃	9,8 ± 1,923	0

X = Rata-rata, SD = Standar Deviasi, KN = Kelompok kontrol negatif, D₁ = Kelompok Dosis 28 mg/KgBB, D₂ = Kelompok Dosis 35mg/KgBB, D₃ = Kelompok Dosis 42 mg/KgBB

Rata-rata panjang badan fetus menciit berturut-turut yaitu, kelompok kontrol negatif Na-CMC 0,5% adalah 1,634 cm dan kelompok perlakuan dosis 28 mg/KgBB sebesar 1,639 cm, 35 mg/KgBB adalah 1,622 cm dan 42 mg/KgBB sebesar 1,624 cm. Analisis statistik Anova menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara

kelompok uji dengan kelompok kontrol negatif pada pengujian panjang fetus ($p>0.05$), sehingga dapat dilihat potensi bioaktif ekstrak uwi Banggai ungu tidak berpotensi memberikan efek teratogenik terhadap panjang badan fetus mencit.

Pengamatan terhadap jumlah fetus terlihat (Tabel 3) bahwa pemberian ekstrak uwi banggai ungu pada dosis 28 mg/KgBB diperoleh jumlah dengan rata-rata 9,2 ekor, dosis 35 mg/KgBB 8,8 ekor, pada dosis 42 mg/KgBB 9,8 ekor kontrol negative sejumlah 8,8 ekor. jumlah fetus yang paling besar terlihat pada dosis 42 mg/KgBB, dan jumlah fetus yang paling sedikit adalah Kontrol negatif dan dosis 35 mg/kg BB sementara dosis 28 mg/KgBB lebih besar dibanding kontrol negatif. Jumlah fetus tidak sama pada setiap pengujian karena respon fisiologi induk mencit berbeda antara kelompok pengujian terhadap pemberian ekstrak uwi banggai ungu, tetapi jumlah fetus ini tidak mengalami kecacatan organ selama pemberian sediaan uji pada periode organogenesis dan rata-rata didapatkan pada seluruh pengujian

menunjukkan jumlah fetus normal sesuai dengan jumlah anak mencit pada umumnya yaitu 6-15 ekor.

Data uji statistik Anova menunjukkan antara kelompok kontrol negatif Na-CMC 0,5% dan kelompok perlakuan dosis 28 mg/KgBB, 35 mg/KgBB dan 42 mg/KgBB tidak terdapat perbedaan. Berdasarkan data statistik pemberian ekstrak uwi Banggai ungu tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap panjang badan fetus ($p>0.05$) artinya pemberian ekstrak uwi Banggai ungu tidak memberikan efek teratogenik pada jumlah fetus mencit, dan pengamatan visual pada seluruh kelompok pengujian menunjukkan pada pemeriksaan visual terhadap kelengkapan dan kecacatan atau abnormalitas organ eksternal fetus yang meliputi mata, telinga, hidung, mulut, tangan, kaki, jari, dan ekor tidak menunjukkan adanya.

KESIMPULAN

Ekstrak uwi banggai ungu tidak memberikan efek teratogenik pada masa perkembangan fetus selama

periode organogenesis pada mencit yang diberikan secara oral.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Tadulako atas kesediaan membiayai publikasi ilmiah penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anfiandi, V. (2013). Uji Teratogenik Infusa Daun Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) Pada Mencit Betina. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(1), 3.
- Anisa, I. N., Muslimah, I., Sutjiatmo, A. B., & Soemardji, A. A. (2014). Uji Teratogenik Ekstrak Air Daun Kecubung Gunung (*Brugmansia suaveolens* Bercht & Presl.) Pada Tikus Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(1), 22.
- Christianty, F. M., & Winarti, L. (2012). Uji Teratogenik Campuran Serbuk Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.), Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L.), dan Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.) Pada Tikus Putih Galur Wistar, 9(3), 155.
- Hapsari, R. T. (2014). Prospek Uwi Sebagai Pangan Fungsional dan Bahan Diversifikasi Pangan, (27), 26–38.
- Hilmarni, Rahmawati, U., & Ranova, R. (2017). Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) Pada Mencit Putih. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 7(2), 151–152.
- Muna, L. (2010). Uji Teratogenik Ekstrak *Pandanus conoides* Lam. Varietas Buah Kuning Terhadap Perkembangan Embrio Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).
- Ong, A. K. (2013). Uji Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) Pada Mencit Betina (*Mus Musculus*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(1), 9.
- Riset Kesehatan Dasar. (2007). Riset Kesehatan Dasar, 279.
- Setiawan, C. (2009). Efek Teratogenik Kombucha Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar, 12–13.
- Silvia, G. A. N. (2011). Pengaruh Pemberian Suspensi Sari Akar Manis Terhadap Perkembangan Janin Pada Mencit Bunting, 17–18.
- Sulastra, C. S., & Khaerati, K. K. K. (2020). Toksisitas Akut Dan Lethal Dosis (Ld50) Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea alata* L.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1), 10–14.
- Yalindua, A. (2014a). Potensi Genetik Klon Tanaman Uwi (*Dioscorea alata* L.) Asal Banggai Kepulauan Sebagai Sumber Pangan Dalam Menunjang Ketahanan Pangan Nasional.