

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan teori

1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

DBD merupakan penyakit infeksi virus akut yang sangat mudah dijumpai di daerah tropis atau subtropis diseluruh dunia, juga di beberapa daerah yang ada di Indonesia. Wilayah yang banyak didapati kasus DBD tiap tahunnya disebut dengan wilayah endemik DBD. Penyakit ini bersumber dari virus Dengue (DENV) yang penularannya melewati gigitan dari nyamuk *Aedes*, terutama *Aedes aegypti* yang mengandung virus *dengue* dalam kelenjar salivanya (LIM, 2018).

Kasus DBD di Indonesia pertama kali diketahui pada tahun 1968, tepatnya di Surabaya dan terus meningkat sampai menjadi kejadian luar biasa (KLB). Kejadian DBD di Indonesia terus meningkat hingga saat ini. Angka morbiditas masih terus meningkat dan dipengaruhi juga dengan angka curah hujan yang tinggi, perilaku masyarakat, perubahan iklim, dan mobilitas penduduk yang cukup tinggi. Akan menambahkan angka kasus penularan DBD. Pada saat curah hujan tinggi maka akan banyak terbentuk genangan air sebagai rumah perkembangbiakan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang menjadi penyebab dari penular DBD. Akibatnya akan menambah angka populasi nyamuk dan angka penularan DBD semakin meningkat (Kemenkes RI 2020).

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus akut *dengue* yang ditandai demam 2–7 hari yang diikuti dengan pendarahan, turunnya jumlah trombosit (trombositopenia), dan munculnya hemokonsentrasi yang ditandai oleh kebocoran plasma yang dapat menyebabkan kematian (peningkatan hematokrit, asite, efusi pleura, hipoalbuminemia). Serta bersamaan gejala yang tidak spesifik seperti sakit kepala, nyeri-nyeri pada otot dan tulang, bercak kemerahan pada kulit, atau nyeri pada bola mata bagian belakang (Kemenkes RI, 2021).

Terdapat empat serotype virus dengue yang dikenali dengan DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Sejauh ini secara klinik memiliki perbedaan urutan manifestasi pada serotype virus dengue (Dania, 2016).

Saat ini di Indonesia ada dua jenis pembawa DBD yang sudah dikenali yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* menyebar diseluruh wilayah nusantara, kecuali yang berada pada tingkat 1000 mdpl. Dua speies ini bisa dibedakan dengan mudah pada tingkat dewasa dan larva yaitu dibagian dorsal mesonotum sangat terlihat, pada *Aedes aegypti* terdapat garis melengkung berwarna putih dan 2 garis berukuran pendek ditengah, sedangkan pada *Aedes albopictus* ada garis putih pada bagian medial dorsal toraks. Selain itu dapat dilihat secara umum *Aedes albopictus* berwarna lebih gelap dibandingkan *Aedes aegypti* (Dania, 2016).

a. Gejala klinis

Dokter serta tenaga kesehatan terkadang keliru saat mendiagnosa gejala klinis DBD karna mulanya seperti gejala flu dan tifus (typhoid). Nyamuk yang membawa virus tersebut dari orang yang terkena virus. Setelah virus masuk ke dalam tubuh melalui kapiler darah, virus berjalan ke macam-macam organ tubuh lalu berkembang biak. Virus memiliki Masa inkubasi berkisar 8-10 hari dari terkena virus *dengue*, hingga adanya gejala demam berdarah seperti Demam tinggi, tarlihat adanya petechiae, dikelopak mata ada perdarahan pada bagian dalam (konjungtiva), mimisan (epitaksis), buang air besar dengan kotoran (feses) berupa lendir bercampur yang darah (melena) (Dania, 2016).

Gejala utama dari penyakit DBD itu demam yang dimana mendadak demam tinggi juga terjadi secara berkelanjutan selama 2-7 hari. Terdapat tanda-tanda perdarahan karna virus dapat mempengaruhi sistem pembuluh darah (vaskulopati), trombositopenia. Perdarahan paling adalah perdarahan kulit seperti petekie, petekie ini biasanya muncul pada awal demam tapi dapat ditemukan juga setelah 3 hari demam (Kemenkes RI, 2017).

b. Diagnosis Laboratorium

Terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium untuk menegakan diagnosis pasien DBD yang diantanya di lihat dari jumlah trombosit yang mana Jumlah trombosit $\leq 100.000/\mu\text{l}$ tersebut biasanya ditemukan saat hari ke 3-7 sakit. Juga dapat dilihat dari jumlah hemotokrit karena kebocoran pembuluh darah digambarkan dengan adanya peningkatan hematokrit. Pemeriksaan hematokrit ini adalah indikator yang rentan akan terjadinya perembesan plasma. Biasanya penurunan trombosit terjadi lebih dahulu dari meningkatnya hematokrit. Hemokonsentrasi yang meningkatkan hematokrit 20% (misalnya nilai Ht dari 35% menjadi 42%), menggambarkan naiknya tingkat permeabilitas kapiler dan perembesan plasma. Yang harus diperhatikan adalah penggantian cairan atau pendarahan memengaruhi nilai hematokrit. Tetapi perhitungan hematokrit tertinggi atau terendah baru bisa dihitung saat memperoleh nilai akut yaitu dihari ke 7 masih banyak pemeriksaan laboratorium lain untuk menegakan diagnosa penderita DBD seperti ELISA (igG dan igM), dan rapid test pada pemeriksaan serologis (Kemenkes RI, 2017).

2. Vektor Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD)

Terdapat dua macam vektor DBD di Indonesia yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor. Siklus alamiah infeksi DBD terjadi pada manusia – nyamuk *Aedes* – manusia. Dari darah penderita yang diserap oleh nyamuk betina bisa menularkan virus DBD setelah melalui masa inkubasi selama 8-10 hari yang menjadikan virus menghadapi replikasi serta penyebaran yang berakhir infeksi dalam saluran kelenjar ludah kemudian menjadikan sekalinya nyamuk sudah tertular virus maka seumur hidupnya akan menjadi nyamuk yang infektif dan dapat menularkan virus ke inang lain saat menghisap darah lainnya (Dania, 2016).

Aedes aegypti dan *Aedes albopictus* memiliki karakteristik seperti vektor utama virus DBD kedua spesies tersebut merupakan Genus *Aedes* dari Famili *Culicidae*. Dilihat dari morfologi dari keduanya sangat identik, tetapi bisa dibedakan oleh strip putih yang ada pada bagian

skutumnya. Skutum nyamuk *Aedes aegypti* berwarna hitam dengan dua strip putih sejajar dibagian dorsal tengah yang dihimpit oleh dua garis lengkung berwarna putih. Sementara skutum nyamuk *Aedes albopictus* juga berwarna hitam hanya berisi satu garis putih tebal di bagian dorsalnya (Supartha, 2008).

Terdapat dua subspesies dari *Aedes aegypti* yaitu *Aedes aegypti queenslandensis* dan *Aedes aegypti formosus*. Subspesies pertama dikethaui ada di daerah Afrika sementara subspesies kedua hidup diwilayah tropis yang diketahui mampu menjangkit virus DBD dengan efektif. Dapat disimpulkan Subspesies kedua lebih berisiko dibanding subspesies pertama (Supartha, 2008).

Klasifikasi nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

menurut (Isna & Sjamsul, 2021).

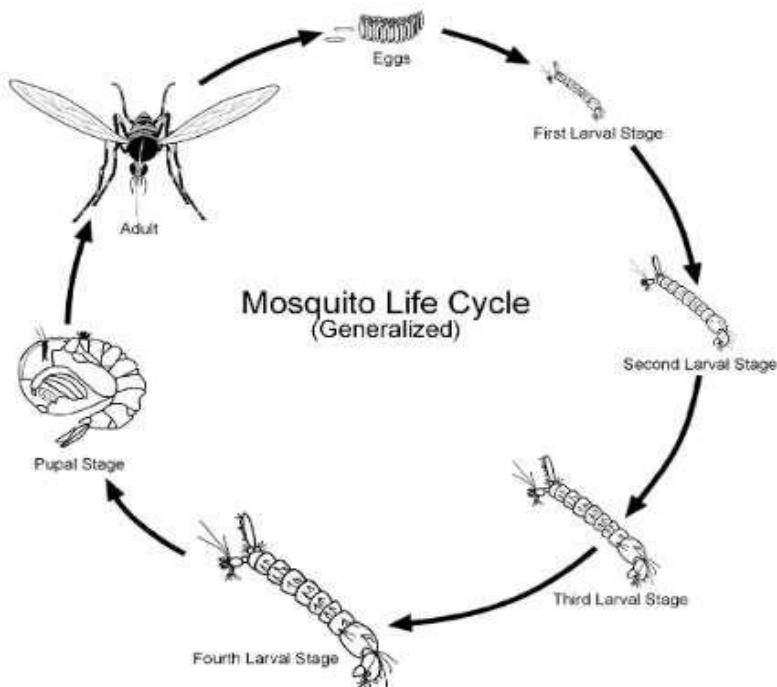
Kingdom	: <i>Animalia</i>
Pylum	: <i>Arthropod</i>
Kelas	: <i>Insecta</i>
Ordo	: <i>Diptera</i>
Familli	: <i>Culicidae</i>
Sub famili	: <i>Culicinae</i>
Genus	: <i>Aedes</i>
Sub genus	: <i>Stegomyia</i>
Spesies	: <i>Aedes aegypti</i> dan <i>Aedes albopictus</i> .

a. Siklus Hidup Nyamuk *Aedes aegypti*

Aedes aegypti memiliki metamorfosis sempurna yang mana berubahnya bentuk morfologi semasa hidupnya dari fase telur bertransformasi menjadi fase larva lalu menjadi fase pupa hingga menjadi dewasa. Gambar siklus hidupnya bisa dilihat digambar 2. 1 (Isna & Sjamsul, 2021).

Nyamuk betina *Aedes aegypti* bertelur sebanyak 50-120 butir telur ditempat air, seperti bak air dikamar mandi. Pada satu siklus gonotropik, seekor nyamuk betina akan menaruh telurnya pada beberapa wilayah. Didaerah yang mempunyai suhu hangat juga

lembab, embrio selesai berkembang selama 48 jam dan akan menetas (Soedarto, 2012).



Sumber : Pamungkas, 2023

Gambar 2. 1 siklus hidup nyamuk *Aedes aegypti*

1. Stadium telur

Ciri-ciri berbentuk oval, berwarna hitam, panjang $\pm 0,80$ mm, kulit terlihat ada garis-garis dan seperti sarang lebah, yang bisa dilihat digambar 2. 2. Seekor nyamuk *Aedes aegypti* betina mampu bertelur 100 hingga 300 butir telur dengan rata-rata 150 butir (Isna & Sjamsul, 2021)



Sumber : Safitri, 2023

Gambar 2. 2 Telur nyamuk *Aedes aegypti*

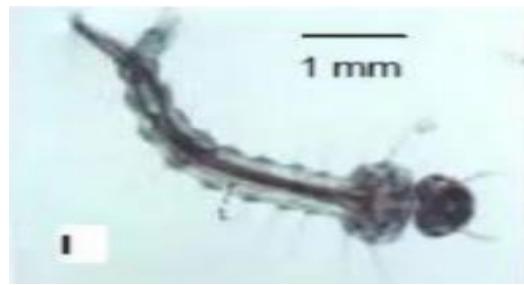
Nyamuk *Aedes* lebih suka tempat yang sedikit tertutup dari pada tempat yang terbuka. Telur nyamuk *Aedes sp* mampu bertahan dari kekeringan hingga beberapa bulan dalam suhu -2°C - 42°C, jika ada air atau kelembaban yang cukup tinggi maka dalam waktu 4 hari telur akan menetas. Lingkungan yang optimal adalah pada suhu 24,5°C - 27,5°C dengan kelembaban 81,5%- 89,5% dan pada pH 7. Dalam rentan waktu 1-2 hari telur akan menetas dan menjadi larva atau yang biasa disebut jentik, bergerak naik turun kepermukaan dan kedasar air (Isna & Sjamsul, 2021).

2. Stadium Larva

larva *Aedes aegypti* berbentuk seperti cacing yang kedua sisi simetris *vermoform*. fase pertama nyamuk menetas dari telur Larva atau jentik berukuran 0,5-1 cm. Larva memiliki corong pernafasan (*siphon*) yang tidak langsung serta memiliki satu pasang *hair tuff* dan *pecten* yang tumbuh tidak sempurna. Larva menjalani empat tingkatan pertumbuhan yang ditandai oleh pergantian kulit (*ecdysis*) yang disebut dengan instar. Instar I memiliki panjang 1-2 mm, tubuh transparan, *siphon* masih transparan, tumbuh menjadi larva instar II dalam 1 hari. Larva instar II memiliki panjang 2,5 – 3,9 mm, *siphon* agak kecoklatan, tumbuh menjadi larva instar III selama 1-2 hari. Larva instar III berukuran panjang 4-5 mm, *siphon* sudah berwarna coklat, tumbuh menjadi larva instar IV selama 2 hari. Larva instar IV berukuran 5-7 mm sudah terlihat sepasang mata dan sepasang antena, tumbuh menjadi pupa dalam 2-3 hari. Umur rata-rata pertumbuhan larva hingga pupa berkisar 5-8 hari. Posisi istirahat pada larva membentuk sudut 45° terhadap bidang permukaan air (Isna & Sjamsul, 2021).

a. Larva instar I

Larva instar I memiliki ukuran kurang lebih 1-2 mm, corong pernapasan masih belum jelas dan duri-duri (*spinae*) pada dada belum jelas dan berlangsung selama 1-2 hari yang dapat dilihat digambar 2.3 (Pamungkas, 2023).



Sumber : (Gama et al., 2010)

Gambar 2. 3 larva *Aedes aegypti* instar I

b. Larva instar II

Larva instar II memiliki ukuran 2,5-3,5 mm, corong pernapasan mulai menghitam dan duri-duri belum tampak jelas pada stadium ini berlangsung selama 2-3 hari seperti yang ada pada gambar 2.4 (Pamungkas, 2023).

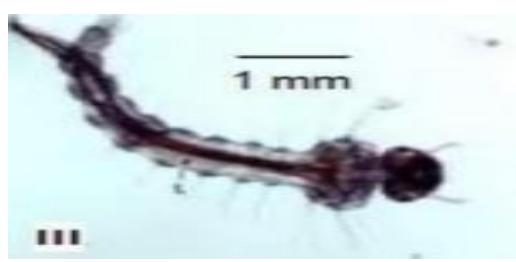


Sumber : (Gama et al., 2010)

Gambar 2. 4 larva *Aedes aegypti* instar II

c. Larva instar III

Larva instar III memiliki ukuran 4-5 mm, memiliki corong pernapasan yang berwarna coklat kehitaman serta ada duri-duri pada dada yang mulai tertampak. Instar III memiliki sifon yang besar, gigi sisir dalam segmen abdomen ke-8 mengalami pergantian kulit yang berlangsung 3-4 hari yang dapat dilihat pada gambar 2.5 (Pamungkas 2022)



Sumber : (Gama et al., 2010)

Gambar 2. 5 larva *Aedes aegypti* instar III

d. Larva insytar IV

Larva instar IV memiliki ukuran 5-6 mm, kepala berwarna hitam. Corong pernapasan yang pendek dan gelap kontras dengan warna tubuhnya, setelah 2-3 hari melewati pergantian kulit dan berubah menjadi pupa seperti pada gambar 2.6 (Pamungkas 2023).



Sumber : (Gama et al., 2010)

Gambar 2. 6 larva *Aedes aegypti* instar IV

3. Stadium pupa

Pupa adalah fase yang tidak aktif makan, bentuk ini adalah fase untuk menjadi nyamuk dewasa. Pupa mempunyai corong pernafasan seperti segi tiga (tri angular) dan tubuh berbentuk seperti tanda baca "koma" seperti yang terlihat pada gambar 2.7. Pada stadium pupa tubuh terdiri atas dua bagian, yaitu abdomen dengan bentuk tubuh melengkung dan cephalothorax yang lebih besar. Setelah 2-3 hari Pupa akan tumbuh dan berubah ke nyamuk dewasa (Pamungkas, 2023).



Sumber : (Isna & Sjamsul, 2021)

Gambar 2. 7 pupa nyamuk *Aedes aegypti*

4. Nyamuk dewasa

Nyamuk *Aedes aegypti* dewasa mempunya ciri dimana ada belang putih diseluruh tubuhnya dan berwarna hitam seperti yang ada

pada gambar 2.8. Habitat nyamuk ini ada dimana saja dapat ditemukan di tempat umum bahkan disekitar rumah. Tinggi terbang nyamuk ini sampai 100 meter. Sumber protein yang menyokong pematangan telur adalah darah yang di hisapnya, maka dari itu hanya nyamuk betina yang aktif menghisap darah dari pagi hingga malam. Nyamuk betina akan mencari tempat beristirahat setelah menghisap darah, dan nyamuk jantan hanya menghisap sari bunga untuk mengisi nutrisi (Pamungkas, 2023).



Sumber : (Isna & Sjamsul, 2021)

Gambar 2. 8 nyamuk dewasa *Aedes aegypti*

5. Tempat Perindukan atau Perkembangan

Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* secara bioekologis dapat hidup dalam dua habitat yaitu daerah perairan (aquatik) dimana wilayah ini digunakan untuk tahap pertumbuhan (tahap telur, tahap larva dan tahap pupa), dan daerah darat dan udara sebagai tempat serangga dewasa mengalami pertumbuhan lanjutan. Meskipun menghbkisan fase imago didaratan dan udara, juga harus mencari tempat disekitar perairan untuk menaruh telur-telurnya (Wahidin, 2021).

Aedes aegypti mampunyai ketertarikan terhadap air yang bersih sebagai wadah untuk menaruh telur-telur dan juga tempat untuk berkembang biak. Berbagai aspek yang dapat memengaruhi nyamuk betina dalam memilih wadah untuk meletakkan telur, suhu, pH, kadar ammonia, nitrat, sulfat juga kelembapan dan biasanya nyamuk memilih tempat yang tertutup dari paparan cahaya matahari langsung (Agustin et al., 2017).

3. Abate (temephos)

Penyakit DBD mampu dihindari menggunakan banyak cara, salah satunya dengan melakukan pemberantasan terhadap nyamuk *Aedes aegypti*, hal ini dilakukan karena belum adanya obat serta vaksin untuk membasmi virus *dengue*. Proses pembasmian bisa dilakukan dengan pengendalian nyamuk dewasa juga jentik-jentiknya. Pengendalian pada saat ini sering menggunakan bahan secara kimiawi yang dianggap lebih efektif serta hasilnya cepat terlihat dibandingkan pengendalian secara biologis (Dwi, 2011).

Temephos atau yang biasa dikenal dengan sebutan abate adalah salah satu golongan dari pestisida yang biasa dipakai guna membasmi serangga di stadium larva. Abate (temephos) yang dipakai umumnya memiliki bentuk butiran pasir lalu ditebarkan di tempat penampungan air dengan dosis 1 ppm atau 1 gram untuk 10 liter air (Dwi, 2011)

Indonesia sudah menggunakan abate (temephos) sejak 1976. Setelah empat tahun, lebih tepatnya pada tahun 1980, abate (temephos) dipilih sebagai salah satu program pembasmian massal *Aedes aegypti* di Indonesia. Abate (temephos) sudah dipakai kurang lebih selama 30 tahun. Perlu adanya perhatian jika terjadi resistensi dari bermacam spesies nyamuk yang menjadi vektor penyakit. Bukan mustahil, pemakaian abate (temephos) di Indonesia selama kurang lebih lebih 30 tahun dapat mengakibatkan resistensi (Dwi, 2011).

4. Pare (*Momordica charantia*)

Buah pare (*Momordica charantia*) dari famili *Cucurbitaceae* atau keluarga labu-labuan merupakan tanaman yang banyak tumbuh di wilayah tropis dan tumbuhnya tidak bergantung pada musim, maka dari itu tanaman ini mudah untuk dibudidaya, serta menjadi komoditas sayuran buah yang umumnya dikonsumsi dan mempunyai potensi yang menguntungkan jika dibudidayakan pada lingkup agribisnis, oleh karena itu dibutuhkan adanya penerapan teknologi pertanian yang ramah lingkungan (Situmorang & Hasibuan, 2023).

Pare memiliki 3 jenis yang beredar di Indonesia, yakni pare gajih, pare hutan dan juga pare kodok. Pare gajih memiliki ciri-ciri berdaging tebal, warnanya hijau muda agak keputihan-putihan, memiliki bentuk yang besar dan juga panjang serta rasa tidak begitu pahit seperti pada gambar 2.9. Pare kodok memiliki rasa yang pahit dan buahnya berbentuk bulat pendek. Pare hutan merupakan pare yang tumbuh secara liar, memiliki rasa yang rasanya pahit dan ukuran buahnya kecil (Robby, 2009).



Sumber : Ilmupot, 2024

Gambar 2. 9 tanaman pare

1. Klasifikasi Pare (*Momordica charantia*)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Cucurbitales
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: Momordica
Spesies	: <i>Momordica charantia</i> (Robby, 2009).

2. Morfologi Pare (*Momordica charantia*)

Tanaman pare mempunyai banyak dahan, dan batangnya berbentuk segi lima. Daunnya bertipe tunggal, berjajar diantara batang secara selang-seling, berbentuk bulat panjang, berkisar 3,5-8,5 cm dan lebar 4 cm, menjari 5-7, dan pangkal daun berbentuk jantung, warnanya hijau tua. Buah berbentuk bulat memanjang, dengan 8-10 lekukan memanjang, berbentol-bentol secara tidak beraturan, panjang

berkisar 8-30 cm, memiliki rasa yang pahit dan warna buahnya hijau, bila sudah matang warnanya menjadi jingga yang terpecah menjadi tiga, berbiji banyak, mempunyai warna coklat kekuning-kuningan, berbentuknya pipih keras, dan memanjang. (Hernawati, 2023).

3. Biji pare

Memiliki banyak biji, berwarna coklat keoranye-an pucat, bentuknya tipis rata, memanjang dan keras yang dapat dilihat dari gambar 2.10. Buah pare yang masih mentah memiliki biji yang warnanya putih (Robby, 2009).



Sumber : Zilviani, 2024

Gambar 2. 10 biji pare

Kurangnya pemanfaatan bahan sisa di Indonesia masih menjadi perhatian karena bahan sisa yang dibuang biasanya malah akan menjadi tempat berkembang biaknya mikroorganisme lain terutama pada biji pare yang biasanya hanya dibuang sebagai limbah saja padahal mempunyai manfaatnya seperti anti bakteri dan lain lain. Biji pare mengandung senyawa metabolit skunder (Nugroho et al., 2021).

4. Kandungan pare

Pare memiliki beberapa senyawa yaitu Alkaloid, Flafanoid, Saponin, dan Triterpenoid yang di percaya memiliki aktivitas antioksidan (Widiyati et al., 2023). Uji skirining pada biji pare menyimpan senyawa kimia yaitu Alkaloid, Saponin, Triterpenoid, dan Sesquiterpen (Riferty et al., 2018).

Tabel 2. 1 Uji fitokimia biji pare

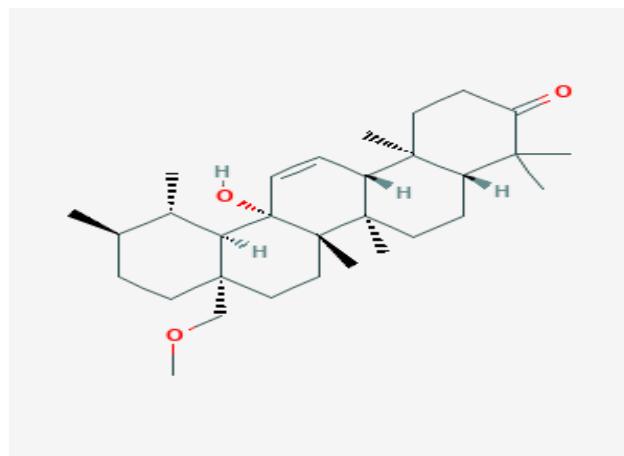
Golongan senyawa	Hasil uji biji pare
Alkaloid	+
Saponin	+
Triterpenoid	+
Sesquiterpenoid	+

Keterangan + mengandung senyawa, - tidak mengandung senyawa

Sumber : (Riferty et al., 2018).

a. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang berisi unsur nitrogen (N) rata-rata pada cincin heterosiklis dan sifatnya basa. Alkaloid pada tanaman biasanya dalam bentuk garam, yaitu berikatan dengan asam organik yang ada pada tumbuhan itu, seperti asam suksinat, meleat, kinat, mekonat, dan bersifat pelarut polar etanol ataupun aquadest. Alkaloid mempunyai banyak contoh senyawa kimia yang salah satunya ialah Momordicin yang dapat di lihat pada gambar 2. 11 (Hanani 2014).



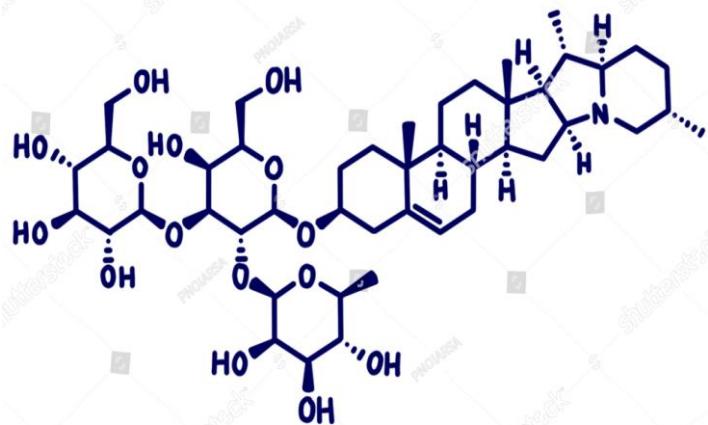
Sumber : (Pubchem, 2021)

Gambar 2. 11 Contoh Senyawa alkaloid Momordicin

Alkaloid juga dapat memberhentikan sistem kerja enzim asetilkolin yang dapat mengakibatkan menumpuknya asetilkolin, hingga mengakibatkan eror pada sistem penyaluran impuls ke sel otot. Nyamuk *Aedes aegypti* kemudian didapati kejang-kejang, kaku, kemudian mati (Kumara, 2021).

6. Saponin

Saponin merupakan senyawa yang berbobot besar dan tersebar pada berbagai tanaman dalam wujud glikosida dan gula yang terikat bersama aglikon triterpen atau steroid yang senyawa kimianya dapat di lihat pada gambar 2. 12 (Hanani 2014).



Sumber : (shutterstock, 2024)

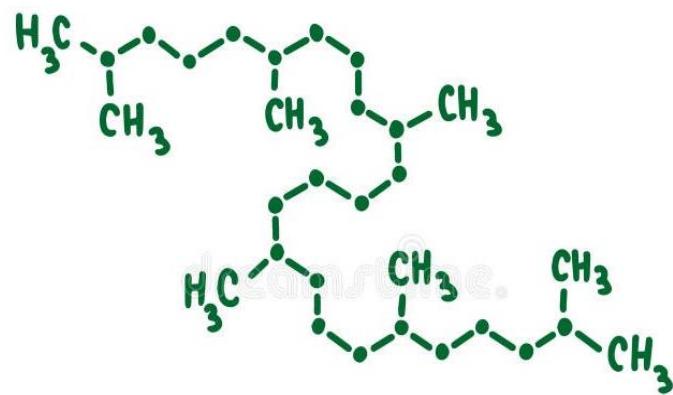
Gambar 2. 12 Senyawa kimia saponin

Molekul gula umumnya terikat pada gugus OH terutama pada posisi C-3 atau pada 2 gugus OH dan satu gugus COOH (Hanani 2014).

Saponin termasuk ke dalam racun kontak karena dapat masuk melalui dinding tubuh larva dan racun perut melalui mulut karena larva biasanya mengambil makanan dari tempat hidupnya (Saputri et al, 2021)

7. Triterpenoid

Triterpenoid adalah kelompok terpen yang memiliki rangkaian C-25 yang sangat jarang ada pada tumbuhan dan yang banyak terdapat pada tumbuhan adalah C-30. Salah satu contoh senyawa triterpenoid adalah skualen seperti yang ada pada gambar 2. 13 (Hanani 2014).

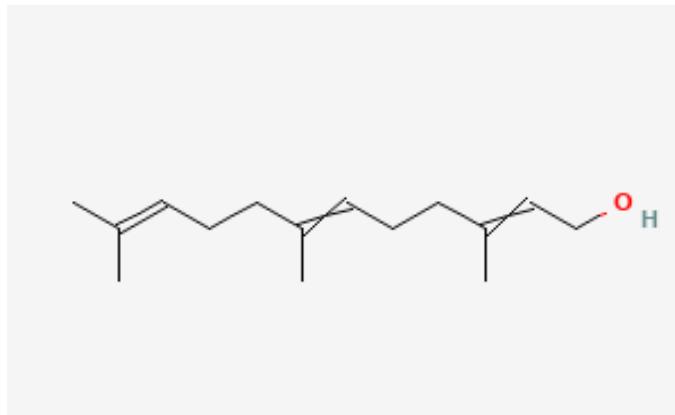


Sumber : (Dreamstime, 2024)

Gambar 2. 13 Stuktur kimia skualen

8. Sesquiterpenoid

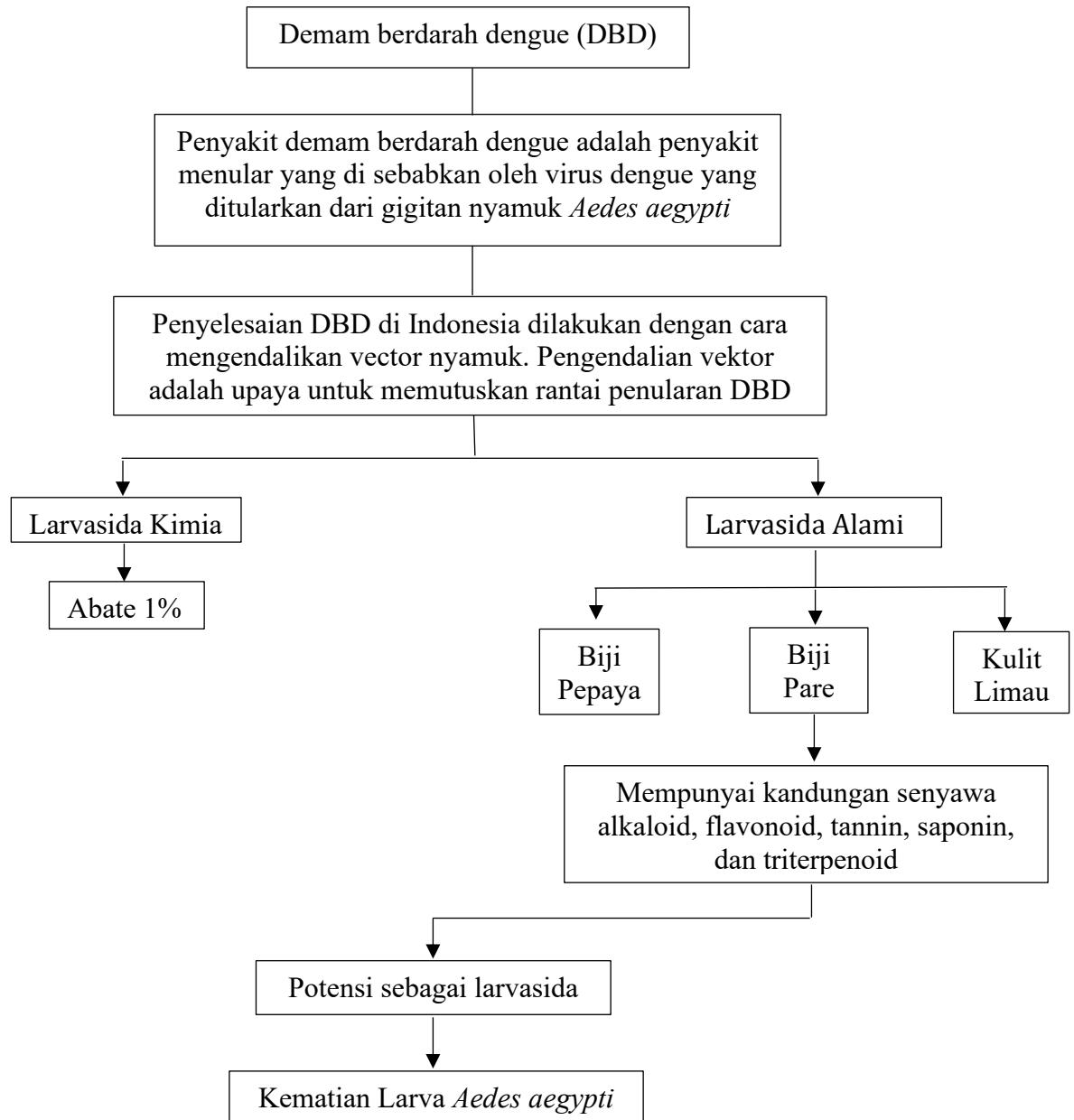
Kelompok sesquiterpenoid C-15 termasuk kelompok yang ikut dalam proses destilasi uap seperti monoterpen. Senyawa yang biasa di jumpai pada tanaman adalah farnesol yaitu senyawa sesquiterpen alkohol asiklik yang dapat di lihat pada gambar 2. 14 (Hanani 2014).



Sumber : (pubchem, 2023)

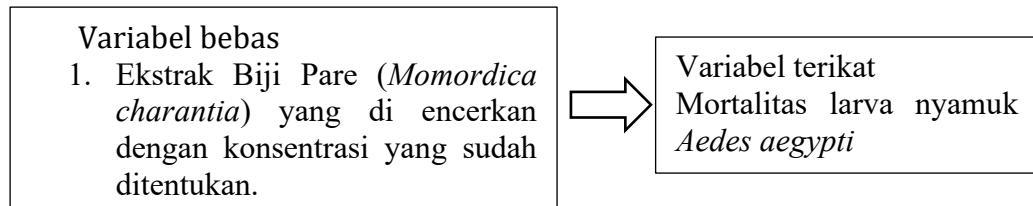
Gambar 2. 14 Stuktur kimia farnesol

B. Kerangka Teori



(Sumber : Rachman, 2023; Ishak et all 2019; Widiyanti et all, 2023).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H1 : Ekstrak etanol biji pare (*Momordica charantia*) memiliki perbedaan dalam membunuh larva *Aedes aegypti*