

**PENELITIAN PENDAHULUAN
HUBUNGAN KADAR LIPOPROTEIN(a) DENGAN KEKAKUAN ARTERI
PADA PASIEN DIABETES MELITUS**

**Penelitian Observasional *Cross-sectional* Analitik
Di Poli Endokrin Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam
RSUD. Dr. Soetomo Surabaya**

Penelitian Karya Akhir

Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam

JEHAN WIENDRATI ROOSTARINI

NIM 011080239

**DEPARTEMEN – SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNAIR RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA**

2016

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Jehan Wiendrati Roostarini
NIM : 011080239
Judul Penelitian : Penelitian Pendahuluan Hubungan Kadar Lipoprotein(a)
dengan Kekakuan Arteri pada Pasien DMT2

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplagiasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada tanggal : 19 Februari

2016

Yang Membuat Pernyataan



Jehan Wiendrati Roostarini

**PENELITIAN KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI UNTUK
DIMASUKKAN DALAM PENTAS KARYA AKHIR
PADA TANGGAL : 18Februari 2016**

Oleh:

Pembimbing Utama

(Soebagijo Adi S,dr.,SpPD, K,EMD, FINASIM)

NIP. 19580401 198403 1 011

Pembimbing Pendamping

(Hermina Novida, dr., SpPD)

NIP. 19771112 200604 2 001

Biro Koordinasi II

Biro Koordinasi IV

(Prof.Dr. Usman Hadi, dr.,
SpPD,K-PTI, FINASIM)

NIP. 19540630 198201 1 002

(Prof.Dr. Ami Ashariati, dr.,
SpPD,K-HOM, FINASIM)

NIP. 19640930 198111 2 001

**Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

(Poernomo Boedi Setiawan, dr., SpPD-KGEH, FINASIM)
NIP.195406201980121003

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah, dan rahmat-Nya sehingga karya akhir yang berjudul “**Penelitian Pendahuluan Hubungan Kadar Lipoprotein(a) dengan Kekakuan Arteri pada Pasien Diabetes Melitus di Di Poli Endokrin Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit dr.Soetomo Surabaya**” dapat diselesaikan. Karya akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat kelulusan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Penyakit Dalam FK-UINAIR RSUD dr. Soetomo.

Pada kesempatan ini, kami menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof.Soetojo,dr., SpU(K), beserta mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, SpPD, KEMD beserta Prof.Dr.Muhammad Amin, dr.,SpP(K) yang telah memberi ijin untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam,
- Plt. Direktur RSU Dr. Soetomo Surabaya dr. Harsono beserta mantan Direktur RSU Dr. Soetomo Surabaya dr. Dodo Anondo, MPH dan dr. Slamet Riyadi Y, DTMH.,MARS yang telah memberi ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan,
- Poernomo Boedi Setiawan, dr, SpPD, K-GEH dan Prof. Moh. Thaha, dr, SpPD, K-GH, PhD selaku Ketua dan Sekretaris Departemen – SMF Ilmu Penyakit

Dalam. Chairul Effendi, dr, SpPD, K-AI dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, Msc, SpPD, K-EMD selaku mantan Ketua dan Wakil Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD dr Soetomo Surabaya. Serta Prof. Dr.H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD, K-EMD selaku mantan Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSU Dr. Soetomo Surabaya, yang telah bersedia menerima dan memberi kesempatan mengikuti pendidikan spesialisasi,

- Prof. DR. Usman Hadi, dr., SpPD., K-PTI, selaku Ketua Program Studi Depatemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD dr. Soetomo Surabaya, Novira Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, Msc, SpPD, K-R dan Widodo, dr, SpPD selaku mantan Ketua Program Studi dan Sekretaris Program Studi Depatemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan memberikan bimbingan selama pendidikan,
- Soebagijo Adi, dr, SpPD, K-EMD dan Hermina Novida, dr, SpPD selaku pembimbing penelitian ini, yang telah memberikan bimbingan dan dorongan semenjak pembuatan proposal sampai dengan terselesaiannya penelitian ini.
- Prof. Dr. Ami Ashariati, dr, SpPD, K-HOM, Dr. Gatot Soegiarto, dr., SpPD, K-AI, Dr. Purwati Armand Noeryoto, dr, SpPD,K-PTI, Dr. Yuliasih, dr, SpPD, K-R, Dr. S Ugroseno, dr, SpPD, K-HOM, dan Aditiawardana, dr., SpPD, K-GH selaku Ketua, Sekretaris dan anggota Badan Koordinasi IV yang telah memberikan saran perbaikan dan bimbingan dalam penyempurnaan penelitian ini.
- Dr. Ari Sutjahjo, dr, Msc, SpPD, K-EMD Selaku kepala divisi Endokrinologi serta seluruh staf divisi Endokrinologi Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK

Unair-RSU Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung dan membantu terlaksananya penelitian ini.

- Kepala Divisi, Guru Besar beserta seluruh staf di Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSU Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama pendidikan,
- Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Paru, Ketua Departemen-SMF Ilmu Penyakit Jantung FK Unair-RSU Dr. Soetomo Surabaya beserta seluruh staf pengajar yang telah memberi kesempatan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan
- Seluruh teman sejawat PPDS-I, paramedis, staf sekretariat Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSU Dr. Soetomo Surabaya serta semua pihak yang telah membantu selama pendidikan maupun dalam menyelesaikan karya akhir ini,
- Kedua orang tua saya Laksma TNI (purn) dr. Imam Soewono, SpPD,FINASIM dan Prof.DR.Suhartati, MS, serta kedua mertua saya Ir.Soetiono dan (Alm). Sri Budi Sayekti yang dengan penuh cinta kasih telah membesarkan, mendidik, dan memberikan dorongan semangat, doa dan bimbingannya.
- Saudara-saudara saya Laksmi Suci Handini, dr.SpA & Syarif Markaban, Laksma Wiramurti Narendra,ST.& Gusti Yoshida Mirza,ST., Satrio Nindito, SsT. Keponakan-keponakan tercinta Azka Ayendra Brahmantya, Airlangga Pramudyawardana, Keizha Ayundria Prameswari yang telah memberi dukungan dan semangat.
- Suami tercinta Aditya Hayu Wicaksono, ST dan putri saya Dyandra Prajna Tunggadewi yang telah memberi dukungan moril dan materiil selama menempuh pendidikan ini.

Karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat saya harapkan demi perbaikan penyusunan laporan karya ilmiah selanjutnya. Semoga Penelitian ini memberikan manfaat dalam upaya peningkatan pelayanan kesehatan penderita dan pengembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 2016



ABSTRAK

Penelitian pendahuluan

Hubungan kadar Lipoprotein(a) dengan kekakuan arteri pada penderita Diabetes Melitus

Jehan WR, Soebagijo A, Hermina N

Departemen/SMF Penyakit Dalam FK Universitas Airlangga-RSUD Dr. Sutomo
Surabaya

Latar belakang: Penyakit diabetes melitus tipe 2 (DMT2) meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular termasuk komplikasi aterosklerotis. Patogenesis aterosklerosis pada DMT2 terutama disebabkan perubahan profil lipid dan lipoprotein. Kadar Lipoprotein(a)/Lp(a) yang tinggi diketahui merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis. namun hubungan antara kadar Lp(a) dengan kekakuan arteri belum banyak diketahui.

Tujuan: Menentukan hubungan antara kadar Lp(a) dengan kekakuan arteri yang diukur dengan baPWV pada pasien DMT2 di Poliklinik Endokrin Metabolik dan Diabetes RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Metode: Penelitian analitik observasional *cross-sectional* ini dilakukan pada pasien DMT2 usia ≥ 45 th di Poliklinik Endokrin Metabolik dan Diabetes RSUD Dr. Soetomo mulai Juni 2015-Agustus 2015. DMT2 ditentukan berdasar kriteria *American Diabetes Association* (ADA) 2014. Pemeriksaan Lp(a) menggunakan pemeriksaan aglutinasi Latex dan kekakuan arteri diukur dengan *brachial ankle-Pulse Wave Velocity* (baPWV). Analisis statistik hubungan kadar Lp(a) dengan kekakuan arteri dilakukan dengan uji non parametrik Spearman.

Hasil: Jumlah sampel 39 pasien DMT2 dengan rerata usia $59,26 \pm 8,03$ tahun, terdiri dari 23 pasien perempuan dan 16 pasien laki-laki. Terdapat 25.6% pasien dengan kadar Lp(a) ≥ 30 mg/dL dengan rerata kadar Lp(a) 21.66 ± 18.67 mg/dL. Terdapat 37 pasien (94.9%) yang mengalami kekakuan arteri dengan rerata baPWV 16.61 ± 2.57 cm/s. Hasil korelasi kadar Lp(a) dan baPWV menunjukkan $p=0.88$, $r=0.026$.

Kesimpulan: Penelitian ini belum dapat menunjukkan adanya hubungan antara kadar Lp(a) dengan kekakuan arteri pada pasien DMT2, mungkin disebabkan oleh karena sebagian besar subjek penelitian (94.87%) telah mengalami kekakuan arteri dan ada faktor-faktor perancu lain yang belum dipertimbangkan, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Kata kunci: Diabetes melitus, *lipoprotein(a)*, kekakuan arteri, *pulse wave velocity*, atherosklerosis

ABSTRACT

Preliminary Study

Relationship between levels of Lipoprotein(a) with arterial stiffness in patients with Diabetes Mellitus

Jehan WR, Soebagijo A, Hermina N

Departemen/SMF Penyakit Dalam FK Universitas Airlangga-RSUD Dr. Sutomo
Surabaya

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) increases morbidity and mortality cardiovascular disease, include atherosclerotic. The pathogenesis of atherosclerosis in T2DM is mainly due to the changes in lipid profiles and lipoprotein. High Lipoprotein(a)/Lp(a) level are known to be a risk factor of atherosclerosis. However, the relationship between Lp(a) level and arterial stiffness has not been confirmed.

Objective: To know the relationship between Lp(a) level and arterial stiffness in T2DM patients in Endocrine and Metabolic Polyclinic RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Methods: This observational analytic study had cross-sectional design. It involved T2DM patient aged \geq years old at Endocrine Metabolic and Diabetes clinic in RSUD Dr. Soetomo from June 2015 to August 2015. Diagnosis of T2DM made by American Diabetes Association (ADA) 2014 criteria. Lipoprotein(a) levels measured by Latex agglutination and arterial stiffness measured by brachial ankle-Pulse Wave Velocity (baPWV). Relationship between Lp(a) level and arterial stiffness calculated by Spearman non-parametric test.

Results: Total sample were 39 T2DM patient with the mean age 59.26 ± 8.03 years old, consisted of 23 female patients and 16 male patients. There were 25.6% patients with high levels Lp(a) ≥ 30 mg/dL with average levels of Lp(a) 21.66 ± 18.67 mg/dL. There were 37 patients (94.9%) with mean arterial stiffness 16.61 ± 2.57 cm/s measured by baPWV. The correlation between levels of Lp(a) and baPWV showed $p=0.88$, $r=0.026$.

Conclusion: This study has not been able to suggest relationship between levels of Lp(a) and arterial stiffness in T2DM patient, probably due to excessively patients with arterial stiffness (94.87%) and there are confounding factors that has not been taken into consideration, therefore, further study is still needed.

Keywords: Diabetes melitus, lipoprotein(a), arterial stiffness, pulse wave velocity, atherosclerosis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK/ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan	4
1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 Batasan dan diagnosis	6
2.1.3 Komplikasi vaskular diabetes.....	7

2.1.4	Aterosklerosis	11
2.1.5	Aterosklerosis pada DM.....	12
2.1.6	Dislipidemi pada DM dan pengaruh pada aterosklerosis	14
2.1.7	Pengaruh merokok pada aterosklerosis	15
2.1.8	Pengaruh hipertensi pada aterosklerosis	16
2.1.9	Pengaruh infeksi pada aterosklerosis	17
2.1.10	Pengaruh penyakit inflamasi kronis pada aterosklerosis	18
2.1.11	Pengaruh keganasan pada aterosklerosis	18
2.2	Lipoprotein (a)	18
2.2.1	Lipoprotein dan pengangkutan	20
2.2.2	Struktur Lp(a)	22
2.2.3	Metabolisme lipid dan Lp(a)	23
2.2.4	Faktor-faktor yang mempengaruhi Lp(a)	24
2.3	Kekakuan Arteri	25
2.3.1	<i>Pulse wave velocity</i>	27
2.3.2	Pengaruh Lp(a) pada kekakuan arteri	29

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL

3.1	Kerangka Konseptual	34
3.1.1	Penjelasan kerangka konseptual	35
3.2	Hipotesis Penelitian	38

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian	39
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	39
4.3	Metode Sampling	39
4.3.1	Populasi penelitian	39

4.3.2 Sampel penelitian	39
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
4.4.1 Kriteria inklusi	40
4.4.2 Kriteria eksklusi	40
4.5 Estimasi Besar Sampel	40
4.6 Variabel Penelitian	41
4.7 Definisi Operasional	41
4.7.1 Lp(a).....	43
4.7.2 Kekakuan arteri.....	42
4.7.3 Ba-PWV.....	42
4.7.4 DMT2.....	42
4.7.5 Obesitas	42
4.7.6 Hipertensi	43
4.7.7 Dislipidemi	43
4.7.8 Gangguan fungsi ginjal	43
4.7.9 Gangguan fungsi hepar	44
4.7.10 Hormon.....	44
4.7.11 Kehamilan.....	44
4.7.12 Merokok.....	44
4.7.13 Niacin	45
4.7.14 Infeksi.....	45
4.7.15 Penyakit inflamasi kronis	45
4.7.16 Keganasan	45
4.8 Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	46
4.8.1 Pengumpulan data	46
4.8.2 Penyajian data	46
4.8.3 Analisis data penelitian	46
4.9 Alur (Protokol) Penelitian	47

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	48
5.2 Kadar Lp(a) pada Pasien DMT2	50
5.3 Kekakuan arteri pada Pasien DMT2	52
5.4 Hubungan kadar Lp(a) dengan Kekakuan Arteri pada Pasien DMT2 .	54

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	55
6.2 Kadar Lp(a) pada Pasien DMT2	57
6.3 Kekakuan Arteri pada Pasien DMT2	59
6.4 Hubungan Kadar Lp(a) dengan Kekakuan Arteri pada Pasien DMT2.....	61
6.5 Keterbatasan Penelitian	64

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran	67

DAFTAR PUSTAKA	68
Lampiran1 Etik Penelitian	75
Lampiran2 Prosedur pemeriksaan brachial-ankle PWV	76
Lampiran3 Prosedur pemeriksaan lipoprotein(a)	77
Lampiran4 Informasi untuk mendapatkan persetujuan keikutsertaan dalam penelitian (<i>Information for consent</i>)	78
Lampiran5 Persetujuan ikut serta dalam penelitian (<i>Informed consent</i>).....	82
Lampiran6 Formulir lembar pengumpul data subyek	83
Lampiran7 Data Subyek Penelitian	86
Lampiran8 Hasil Penelitian	89

DAFTAR TABEL

Tabel	2.1	Diagnosis kriteria diabetes	7
Tabel	2.2	Karakteristik lipoprotein	21
Tabel	5.1	Karakteristik umum subjek penelitian	48
Tabel	5.2	Karakteristik khusus subjek penelitian	49
Tabel	5.3	Hasil analisis bivariat karakteristik dasar subjek penelitian terhadap Lp(a)	51
Tabel	5.4	Hasil analisis bivariat karakteristik dasar subjek penelitian terhadap baPWV.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme disfungsi endotel akibat hiperglikemi	7
Gambar 2.2	Mekanisme komplikasi vaskuler diabetes	8
Gambar 2.3	Tahap awal proses aterosklerosis	11
Gambar 2.4	Hiperglikemi dan substrat vasoaktif endotel	13
Gambar 2.5	Skema metabolisme lipid pada diabetes	14
Gambar 2.6	Bentuk lipoprotein	20
Gambar 2.7	Struktur Lp(a)	22
Gambar 2.8	Pemasangan Lp(a)	24
Gambar 2.9	Penyebab dan mekanisme kekakuan arteri	26
Gambar 2.10	Mekanisme aterogenesis Lp(a)	30
Gambar 2.11	Mekanisme trombosis pada Lp(a)	32
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	34
Gambar 5.1	Grafik korelasi Lp(a) dan baPWV	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Etik penelitian	75
Lampiran 2	Prosedur pemeriksaan brachial-ankle PWV	76
Lampiran 3	Prosedur pemeriksaan lipoprotein(a)	77
Lampiran 4	Informasi untuk mendapatkan persetujuan keikutsertaan dalam penelitian (<i>Information for consent</i>)	78
Lampiran 5	Persetujuan ikut serta dalam penelitian (<i>Informed consent</i>)	82
Lampiran 6	Formulir lembar pengumpul data subyek	83
Lampiran 7	Data Subyek Penelitian	88
Lampiran 8	Hasil Penelitian	90

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advance glycosilation end products</i>
Apo A	: Apolipoprotein A
Apo B	: Apolipoprotein B
AR	: <i>Aldotase Reductase</i>
Ba-PWV	: <i>Brachial ankle Pulse Wave Velocity</i>
BB	: <i>Basal Bolus</i>
CE	: <i>Cholesterol Ester</i>
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
DAG	: <i>Diacyl Glycerol</i>
DHAP	: <i>Dihidroaseton fosfat</i>
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
F6P	: <i>Fruktosa-6-fosfat</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
G6P	: <i>Glukosa-6-fosfat</i>
GA3P	: <i>Gliseraldehida-3-fosfat</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
GD2JPP	: Gula Darah 2 jam Post Prandial
GFAT	: <i>Glutamine fructose-6 phosphate amidotransferase</i>
GlcNAc	: uridine disphosphate <i>N-acetyl glucosamine</i>
GSH	: <i>Reduced Glutathione</i>
GSSG	: <i>Oxidised Glutathione</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HL	: <i>Hepatic Lipase</i>
HMW	: <i>High Molecular Weight</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecules</i>

IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IL-8	: interleukin-8
iNOS	: <i>inducable nitric oxide synthase</i>
KIV	: Kringle 4
KV	: Kringle 5
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL SD	: <i>Low Density Lipoprotein Small Density</i>
LMW	: <i>Low Molecular Weight</i>
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
LPL	: <i>Lipoprotein lipase</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PARP	: <i>Poly-ADP-ribose polymerase</i>
PG	: Prostaglandin
PKC	: Protein Kinase C
PWV	: <i>Pulse Wave Velocity</i>
SMC	: <i>Smooth Muscle Cell</i>
SR-B1	: <i>Scavenger Receptor class B type1</i>
RAGEs	: <i>Receptor for AGEs</i>
ROS	: <i>Reactive Oxigen Species</i>
TG	: <i>Triglyceride</i>
TGFβ	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
TKOI	: Terapi Kombinasi Oral Insulin
TTGO	: Tes Toleransi Gula Oral
OAD	: Obat Anti Diabetes
uPAR	: <i>Urokinase Activator Receptor</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecules</i>

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VSMC : *Vascular smooth muscle cell*

