

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Daun Afrika



**Gambar 2.1. Tumbuhan Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile)
(Sumber : inilahtasik.com)**

Daun Afrika banyak tumbuh di benua Afrika bagian barat terutama di Nigeria dan negara yang beriklim tropis salah satunya adalah Indonesia (Anonim, 2013). Daun Afrika memiliki nama lain dinegara-negara lain seperti *bitter leaf* (daun pahit) di Nigeria, *Shiwaka* di Nigeria bagian Utara (Lingga, 2007), *Nan Fei Shu* di Cina dan daun *Kupu-kupu* di Malaysia. Daun Afrika juga memiliki nama daerah tersendiri di Negara Indonesia seperti daun pahit di pulau Jawa dan daun insulin di kota Padang (Anonim, 2013).

Berikut adalah Sistematika Tumbuhan daun Afrika (*Tjitrosoepomo, 2013*):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Subklas	: Asterales
Familia	: Asteraceae atau Compositae
Genus	: <i>Vernonia</i>

Spesies : *Vernonia amygdalina* Del.

Daun Afrika (Gambar 2.1) mempunyai ciri-ciri morfologi sebagai berikut: Batang tegak, tinggi 1 – 3 m, bulat, berkayu, berwarna coklat, daun majemuk, anak daun berhadapan, panjang 15 - 25 cm, lebar 5 - 8 cm, tebal 7 - 10 mm, berbentuk seperti ujung tombak, tepi bergerigi, ujung runcing, pangkal membulat, pertulangan menyirip, berwarna hijau tua, akar tunggang, berwarna coklat kotor (Tjitrosoepomo, 2013).

2.1.1 Kandungan Kimia dan Kegunaan Daun Afrika

Hasil penelitian Ijeh dan Chukwunonso (2010) menunjukkan bahwa tanaman daun Afrika banyak mengandung nutrisi dan senyawa kimia, antara lain adalah sebagai berikut: protein 19,2%, serat 19,2%, karbohidrat 68,4%, lemak 4,7%, asam askorbat 166,5 mg/100 g, karotenoid 30 mg/100 g, kalsium 0,97 g/100 g, besi 7,5 mg/100 g, fosfor, kalium, sulfur, natrium, mangan, tembaga, zink, magnesium dan selenium. Senyawa kimia yang terkandung dalam daun Afrika antara lain: saponin (vernoniosida dan steroid saponin), seskuiterpen lakton (vernolida, vernodalol, vernolepin, vernodalin dan vernomygdin) (Luo, *at all* 2011), flavonoid, koumarin, asam fenolat, lignan, xanton, terpen, peptida, dan lutelin. Khasiat daun afrika yaitu sebagai obat diabetes, hipertensi, gout, dan kanker.

Daun Afrika telah banyak digunakan untuk obat-obatan dan telah banyak penelitian yang telah dilakukan untuk tumbuhan tersebut. Akah dan Okafor (1992) telah meneliti efek hipoglikemik ekstrak etanol daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) dan dampaknya terhadap fungsi ginjal. Konsentrasi 400 mg/Kg bb tikus putih percobaan yang diberikan ekstrak etanol daun Afrika, analisis elektrolit serum dan indeks biokimia menunjukkan penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap konsentrasi/kadar glukosa, urea dan natrium. Demikian juga Santoso (2015) dalam tesisnya menyatakan kenaikan insulin post prandia padatikus percobaan. Ekstrak etanol daun Afrika dapat menurunkan kadar glukosa darah, Anastasia (2011) telah menguji mekanisme efek antikanker daun Afrika dan sebagai antibakteri (Akinpelu, 1999; Jocelyn, 2014). Sembiring (2013) telah menguji efek inotropik dan kronotropik ekstrak etanol daun Afrika pada isolat jantung tikus.

2.2 Daun Insulin

Tumbuhan insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray) disebut juga dengan nama kembang bulan, merupakan tumbuhan perdu tegak yang dapat mencapai tinggi 9 meter, bertunas dan merayap diatas permukaan tanah. Umumnya tumbuhan ini tumbuh liar di tempat-tempat curam, misalnya di tebing-tebing, tepi sungai dan selokan. Tumbuhan insulin ini tumbuh dengan mudah ditempat dengan ketinggian 5 - 1500 meter di atas permukaan laut, juga merupakan tumbuhan tahunan yang menyukai tempat-tempat terang dan tumbuh di tempat yang terkena sinar matahari langsung.



Gambar 2.2 Tumbuhan Daun Insulin

(Sumber : youtube.com)

Daun tunggal dan berseling, dengan panjang 26 - 32 cm dan lebar 15 - 25 cm. Bagian ujung dan pangkal daun runcing, tepi daun bergerigi, pertulangan menyirip dan berwarna hijau. Bunga merupakan bunga majemuk, di ujung ranting, tangkai bulat, kelopak bentuk tabung. Perbungaan muncul di ketiak daun atau ujung percabangan, kepala sari berwarna hitam dan di bagian atasnya berwarna kuning. Buah kotak berbiji bulat dan keras. Jika masih muda berwarna

hijau setelah tua berwarna coklat. Bijinya bulat, keras dan berwarna coklat. Akarnya berupa akar tunggang berwarna putih kotor (Hidayat dan Napitupulu, 2015).

Sistematika Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray) seperti tertulis dibawah ini (Tjitrosoepomo, 2013)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Class	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Asterales</i>
Familia	: <i>Asteraceae</i>
Genus	: <i>Tithonia</i>
Spesies	: <i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsley) A Gray.

Nama Daerah Daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsly) A Gray) seperti tertulis dibawah ini :

Nama Umum	: Daun Insulin
Sumatera	: Paitan
Jawa	: Kembang bulan, rondo noleh
Nama asing	: Mexicam sunflower (inggris)

2.2.1 Kandungan Kimia dan Kegunaan Daun Insulin

Daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray) mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, tanin dan polifenol. Daun insulin dapat

digunakan untuk antidiabetes, antivirus, antimalaria, liver, radang tenggorokan serta penggunaannya sebagai pestisida (Amanatie dan Eddy, 2015)

Menurut Sasmita dkk. (2017) daun Insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A Gray) mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, tanin, dan polifenol yang berpotensi sebagai anti oksidan dan pengobatan diabetes mellitus.

2.3 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang berlangsung kronik dengan karakteristik hiperglikemia dimana penderita tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif. Pada kondisi normal, kadar glukosa dalam darah akan selalu terkendali, berkisar 70 - 130 mg/dl, oleh pengaruh kerja hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Setiap sesudah makan, terjadi penyerapan glukosa oleh darah, ini akan memicu produksi hormon insulin oleh kelenjar pankreas.

2.3.1 Tipe Diabetes Melitus

Diabetes melitus dibedakan atas dua tipe yaitu diabetes melitus tipe I, II. Tipe diabetes melitus yang lain, diabetes melitus Gestational, diabetes melitus oleh rusaknya pankreas karena kekurangan gizi (malnutrition related diabetes melitus) atau kanker pankreas dan radang pankreas yang kronik, diabetes melitus yang disebabkan oleh kelebihan hormon atau sekresi hormon insulin anatagonis.

Diabetes melitus tipe I (Insulin Independent) Diabetes tipe ini adalah penyakit diabetes yang bergantung pada insulin. Pada diabetes melitus tipe I badan kurang atau tidak menghasilkan insulin, terjadi karena masalah genetik, virus atau penyakit autoimun. Injeksi insulin diperlukan setiap hari untuk pasien diabetes melitus tipe I. Diabetes tipe I disebabkan oleh faktor genetik (keturunan), faktor imunologik dan faktor lingkungan (Hasdianah, 2017).

Diabetes melitus tipe II (Non Insulin Independent) Diabetes jenis ini paling banyak di derita, menyerang lebih dari 90% pengidap diabetes. Diabetes tipe II banyak diidap oleh orang berusia 40 tahun ke atas dengan berat badan berlebihan dan keluarganya memiliki riwayat penyakit diabetes. Namun, sekarang diabetes tipe II ini mulai diderita kalangan dewasa, muda dan anak-anak akibat gaya hidup yang kurang aktif dan kelebihan berat badan.

Penyakit diabetes tipe II, pankreas masih menghasilkan insulin tetapi tubuh tidak merespon dengan baik dan menjadi resisten terhadap Insulin. Ini disebut dengan resisten insulin. Dengan demikian, pankreas menghasilkan lebih banyak insulin untuk menyeimbangkan, tetapi lama kelamaan tidak mencukupi. Akhirnya kadar gula darah tetap meningkat (Hasdianah, 2017). Berikut tabel diabetes melitus tipe I dan tipe II:

2.1 Tabel Perbandingan Diabetes Melitus Tipe I dan Tipe II

	Diabetes Melitus Tipe I	Diabetes Melitus Tipe II
Mula muncul	Umumnya masa kanak-kanak dan remaja, walaupun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umumnya > 40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan

Kadar insulin Darah	Rendah,tidak ada	Cukup tinggi,Normal
Berat Badan	Biasanya kurus	Gemuk atau Normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olahraga	Diet, Olahraga, Hipoglikemik oral

Diabetes melitus gestasional adalah seseorang yang baru menderita penyakit diabetes melitus pada saat ia hamil. Sebelumnya, kadar glukosa darah selalu normal. Diabetes melitus gestasional sering merupakan jenis *non-insulin dependent*, namun bisa *insulin dependent*. Diabetes melitus gestasional bisa pula dideteksi pertama kali selama kehamilan namun setelah melahirkan kadar glukosa darah akan normal kembali. Diagnosis diabetes melitus pada kehamilan harus menyiagakan dokter atau ahli kebidanan dan penyakit kandungan karena beresiko tinggi terhadap kehamilan, dan kebutuhan sesudah melahirkan akan penilaian ulang serta pengklasifikasian lebih tepat jenis dan keparahan intoleransi glukosa dan memperkirakan perkembangan berikutnya menjadi diabetes klinis.

Kriteria diagnosa diabetes melitus karena malnutrisi atau MRDM (*Malnutrition Related Diabetes Melitus*) jika ada 3 gejala dari 6 kemungkinan berikut, diabetes melitus pada usia 15 – 40 tahun, tampak gejala malnutrisi seperti misalnya badan kurus (berat badan < 80% berat badan idiel), diperlukan insulin untuk regulasi diabetes melitus dan menaikkan berat badan, nyeri perut berulang, ada tanda-tanda malabsrobsi makanan, dan diduga ada klasifikasi pancreas. Golongan diabetes melitus ini banyak dijumpai pada negara negara berkembang kawasan tropis yang sebagian penduduknya masih berpendapatan perkapita rendah, dan negara miskin Afrika (karena kekurangan gizi), dan sampai sekarang masih dijadikan bahan penelitian para ahli kedokteran.

Diabetes melitus tipe ini disebabkan oleh berbagai kelainan genetik spesifik (kerusakan genetik sel β pankreas dan kerja insulin), gangguan fungsi eksokrin melibatkan pankreas, gangguan endokrin (akromegali, Sindrom Cushing, hipertiroidisme), pengaruh obat-obatan, bahan kimia, infeksi, dan lain-lain. Epinefrin menghambat pemasukan glukosa oleh otot, sedangkan kortisol

membatasi penggunaan glukosa dengan menghambat asupan ke otot, disamping itu meningkatkan produksi glukosa dengan merangsang glukogenesis (Betz, 2009).

2.3.2 Gejala Diabetes Melitus

Penyakit diabetes melitus ditandai dengan gejala 3P, yaitu polyuria (banyak berkemih), polydipsia (banyak minum), dan polyvagia (banyak makan). Selain itu, dapat di tandai dengan beberapa gejala seperti: Banyak Kencing, Rasa Haus, Berat Badan Turun, Rasa Seperti Flu dan Lemah, Mata Kabur, Luka Sukar Sembuh, Rasa Semutan, Gusi Merah dan Bengkak, Kulit Kering dan Gatal, Mudah terkena Infeksi, Gatal pada Kemaluan.

2.3.3 Terapi Diabetes Melitus

1. Terapi Primer

Untuk memperkecil resiko makin parahnya penyakit dan menurunkan resiko komplikasi diabetes melitus sejak awal kemungkinan timbulnya komplikasi kronis harus dicegah, sehingga penderita dapat hidup sehat berdampingan dengan penyakit yang dideritanya. Hal utama dalam mengelola penyakit diabetes melitus selalu berkenaan dengan pola makan, latihan jasmani dan pola hidup.

1). Diet

Terapi nutrisi direkomendasikan bagi semua penderita diabetes melitus. Untuk pasien dengan diabetes tipe I fokus pengaturan insulin, dengan keseimbangan diet untuk mencapai dan memelihara berat badan. Pasien tipe II sering membutuhkan kalori untuk membatasi kehilangan berat badan. *Indek glikemik pangan (IGP)* adalah tingkatan makanan yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah dengan kisaran 0 – 100. Indek ini merupakan ukuran seberapa banyak kenaikan kadar gula darah seseorang dalam 2 - 3 jam setelah mengkonsumsi makanan.

2). Olahraga Teratur

Olahraga teratur merupakan hal yang harus dan perlu bagi pengidap diabetes melitus. Olahraga akan membakar lemak dan meningkatkan metabolisme jaringan serta menambah kekuatan otot, saraf dan tulang (Fox, 2010). Gerakan yang dilakukan saat olahraga memerlukan tenaga yang sumbernya dari glukosa. Olahraga teratur berarti proses pembakaran glukosa juga teratur, dengan cara ini diharapkan distribusi glukosa dari dalam darah ke otot dipercepat sehingga kelebihan glukosa dalam darah lebih terkontrol.

3). Gaya dan Sikap Hidup

Hindari stress dengan gaya hidup yang lebih santai, tanamkan selalu pikiran positif agar pikiran tidak terbebani. Hindari merokok dan alkohol untuk menghindari komplikasi pada diabetes kronik. Makan teratur dengan porsi yang cukup dan tidak berlebihan.

2. Terapi Sekunder

Terapi sekunder merupakan terapi medis mengatasi diabetes melitus menggunakan obat-obatan yang bersifat antidiabetes yang sering disebut obat hipoglikemik oral (OHO) digunakan untuk mengurangi kadar glukosa darah dan diberikan peroral pada penderita diabetes mellitus. Obat-obatan peroral yang lazim digunakan untuk pengobatan diabetes melitus adalah:

1). Sulfonilurea

Sulfonilurea banyak digunakan untuk mengobati diabetes tipe II (diabetes tidak tergantung insulin). Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel β Langerhans di pankreas. Cara kerjanya, mengikat reseptor sulfonilurea (SUR I) di sel β , sehingga memicu depolarisasi membran sel β dan mendorong sekresi insulin. Sulfonilurea dan refaglinin menutup kanal K_{ATP} , menyebabkan depolarisasi sel β dan meningkatkan pelepasan insulin. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kadar glukosa darah terlalu rendah.

2). Biguanida

Senyawa biguanida terbentuk dari dua molekul guanidin dengan kehilangan satu molekul amonia. Penyerapan biguanida oleh usus baik sekali dan obat ini dapat digunakan bersamaan dengan insulin atau sulfonilurea. Sebagian besar penderita diabetes yang gagal dengan sulfonilurea dapat ditolong dengan biguanida. Biguanida menghasilkan rasa yang tidak enak, pahit atau seperti logam pada lidah, menghilangkan selera makan, menimbulkan rasa mual dan rasa tidak nyaman pada perut. Selain itu juga menyebabkan rasa tidak bersemangat, rasa lemah pada otot dan penurunan berat badan yang berlebihan pada sebagian orang.

3). Inhibitor alfa-glukosidase

Contoh dari kelompok inhibitor alfa-glukosidase adalah *acarbose*. Obat ini merupakan penghambat kompetitif alfa-glukosidase usus, memodulasi pencernaan post prandial dan absorpsi polisakarida dan disakarida. Mekanisme kerja hambatan enzim adalah meminimalkan pencernaan pada usus bagian atas dan menunda pencernaan (dan juga absorpsi) polisakarida dan disakarida yang masuk pada usus kecil bagian distal sehingga dapat menurunkan glukosa darah setelah makan sebanyak 45 - 69 mg/dl dan menciptakan efek hemat insulin.

4). Thiazolidinedione

Thiazolidinedione adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologis meningkatkan sensitivitas insulin. Obat ini bekerja pada otot, lemak dan liver untuk menghambat pelepasan glukosa dari jaringan penyimpanan sumber glukosa darah tersebut. *Glitazon* (thiazolidinedione) meningkatkan sensitivitas terhadap insulin dengan terikat pada reseptor PPAR- γ nuklear, meningkatkan transkripsi gen-gen tertentu yang sensitif terhadap insulin. Golongan obat thiazolidinedione dapat digunakan bersama sulfonilurea, insulin dan metformin untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah.

5). Meglitinida

Bekerja pada pankreas seperti kelompok sulfonilurea, tetapi dengan cara kerja yang berbeda. Obat ini harus diminum tepat sebelum makan dan karena reabsorbsinya cepat, mencapai kadar puncak dalam 1 jam, ekskresinya juga cepat sekali. Contoh dari obat ini adalah *Repaglinida* (Novonorm ®). *Repaglinide* merupakan senyawa aktif golongan ini, diindikasikan untuk mengontrol perjalanan glukosa pasca-prandial. Meglitinide digunakan hati-hati pada pasien gangguan fungsi hati .

6). Insulin

Insulin (bahasa Latin *insula*, "pulau", karena diproduksi di Pulau-pulau i pankreas) adalah sebuah hormon yang mengatur metabolisme karbohidrat. Insulin merupakan suatu polipeptida yang dibangun dari 51 asam amino, disusun dalam dua rantai peptida, rantai A (21 asam amino), satu jembatan disulfida, dan rantai B (30 asam amino). Selain merupakan "efektor" utama dalam homeostasis karbohidrat, hormon ini juga ambil bagian dalam metabolisme lemak (trigliserida) dan protein, hormon ini memiliki properti anabolik.

2.3.4. Glukosa

Glukosa atau dektrosa aalah suatu gula yang diperoleh dari hidrolisis pati. Mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat.

Sinonim	: Dekstrosa, Dekstrosum
Rumus molekul	: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$
Berat molekul	: 198,17
Pemerian	: hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau serbuk granul I putih tidak berbau; rasa manis.
Kelarutan	: sangat larut dalam air mendidih; mudah larut dalam

air; larut dalam etanol mendidih; sukar larut dalam etanol (farmakope indonesia edisi V, 2014).

2.3.5. Glibenklamid

Sifat khusus glibenklamid antara lain mempunyai sifat hipoglikemid yang kuat sehingga penderita harus diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemid bertambah jika diberikan sebelum makan.

Pemerian : serbuk hablur; putih atau hampir putih.

Kelarutan : agak sukar larut dalam metilen klorida; sukar larut dalam etanol dan metanol; praktis tidak larut dalam air (farmakope indonesia edisi V, 2014).

2.4. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai dan hampir semua pelarut diuapkan dan masa yang sisa diperlakukan sama hingga memenuhi standar yang telah ditetapkan (Depkes, 2015). Ekstrak dapat dibuat dengan cara dingin dan panas. Dengan cara dingin dibuat dengan maserasi atau perkolasi, sedangkan metode *sokletasi* dan perebusan adalah proses pembuatan ekstrak dengan cara panas (Ansel, 2011)

Cairan pelarut dalam pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk melarutkan senyawa kandungan yang berkhasiat atau aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat terpisahkan dari bahan dan senyawa kandungan lainnya. Pemilihan pelarut tergantung pada kandungan zat berkhasiat yang akan diekstraksi. Pelarut nonpolar (n-heksan, konstanta dielektrik = 2,0) hanya dapat mengekstraksi senyawa nonpolar sedangkan pelarut polar (air)

hanya melarutkan senyawa polar (Ansel, 2011). Alkohol (etanol dan methanol dengan campuran air) adalah pelarut yang dapat mengekstrasi senyawa polar dan nonpolar.

2.5 Hewan Percobaan

Dalam melakukan penelitian tentang pengetahuan obat-obatan sangat dibutuhkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas. Beberapa sarana dan kondisi yang perlu mendapatkan perhatian dalam pemeliharaan hewan laboratorium adalah ruangan hewan, kandang hewan, sistem ventilasi, temperatur dan kelembaban, faktor kebisingan, alas kandang, makanan dan air minum, sanitasi ruangan dan kandang, dan identitas hewan (Maksum, 2009).

2.5.1 Sistematika Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Sistematika tikus putih diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentis
Sub Orde	: Odomtoceti
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>

2.5.2 Data Biologi Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Pubertas	: 40 - 60 hari
Hamil	: 21 - 29 hari

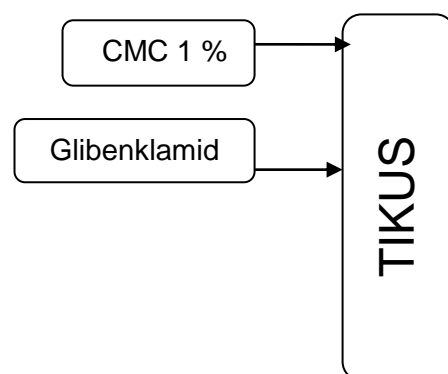
Jumlah 1x lahir	: 6 - 8 ekor
Lama hidup	: 2 - 3 tahun
Masa tumbuh	: 4 - 5 bulan
Masa laktasi	: 21 hari
Frekuensi lahir	: 7/tahun
Suhu tubuh	: 37,7 - 38,8
Tekanan darah S/D	: 130/150
Volume darah	: 7,5% BB
KGD	: 110 - 135 mg/dl

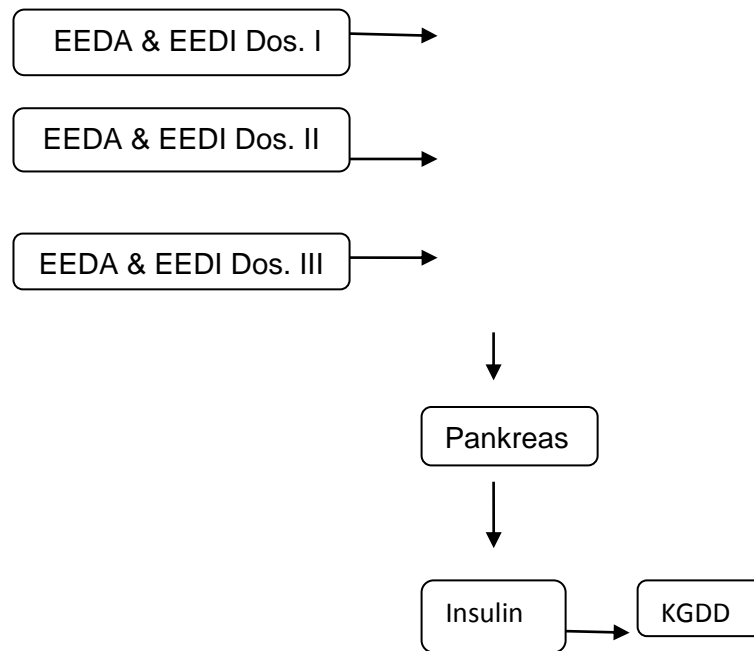
2.6 Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini Ekstrak Etanol Daun Afrika, Ekstrak Etanol Daun Insulin maupun kombinasi Ekstrak Etanol Daun Afrika dan Ekstrak Etanol Daun Insulin diberikan kepada kepada tikus percobaan untuk menginduksi produksi insulin oleh pancreas, sehingga konsumsi glukosa dalam jumlah banyak tidak menaikkan kadar glukosa darah tikus percobaan. Krangka pemikirann pada bagan sebagaimana terlihat pada gambar 2.4 di bawah ini.

Variabel Bebas

Varibel Terikat





Gambar 2.4. Kerangka Konsep

Keterangan:

EEDA = Ekstrak Etanol Daun Afrika

EEDI = Ekstrak Etanol Daun Insulin

KGDD = Kadar Glukosa Darah

2.7 Defenisi Operasional

1. Glukosa adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga bagi hewan dan tumbuhan. Glukosa digunakan sebagai karbohidrat untuk menaikkan kadar glukosa darah.
2. Glibenklamid adalah obat yang digunakan sebagai pembanding penurunan kadar glukosa darah.
3. Ekstrak Etanol Daun Afrika adalah ekstrak yang dibuat dari daun Afrika secara maserasi.