



Uji In Silico Senyawa Flavonoid Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius*) Pada Sifat Farmakokimia, Farmakokinetik dan Toksisitasnya

Nerdy N¹, Nilsya Febrika Zebua², Muhammad Ridha³, Shofia Putri Pohan⁴, Amanda

Tiara Sembiring⁵, Nurul Fadhlina⁶

¹⁻⁶Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia

Email: nfadhlina198@gmail.com¹, muhammadridhaa10@gmail.com², sofijolek@gmail.com⁴,
amandatiara539@gmail.com⁵

*Penulis Korespondensi: nfadhlina198@gmail.com

Abstract. Hypercholesterolemia is a condition characterized by total cholesterol levels exceeding the normal limit of 200 mg/dL. This disorder is commonly caused by the frequent consumption of high-fat foods such as red meat, full-fat dairy products, fried snacks, and excessive alcohol intake. A sedentary lifestyle and lack of regular physical activity can further increase cholesterol levels. If left untreated, hypercholesterolemia can trigger plaque formation within blood vessels, leading to atherosclerosis and impaired blood circulation, which increases the risk of cardiovascular diseases. Simvastatin is one of the commonly prescribed drugs used to lower cholesterol levels; however, various natural compounds from plants also show potential as alternative therapeutic agents. One such plant is pandan (*Pandanus amaryllifolius*), which contains bioactive compounds that may contribute to cholesterol reduction. This study aims to evaluate the physicochemical properties, pharmacokinetic profiles, and toxicity levels of pandan leaf compounds using in silico analysis through the PubChem database, PASS Online, and pkCSM platforms.

Keywords: Flavonoid; In Silico; Naringin; *Pandanus Amaryllifolius*; Pharmacokinetics.

Abstrak. Hiperkolesterolemia adalah kondisi yang ditandai dengan kadar kolesterol total melebihi batas normal 200 mg/dL. Gangguan ini umumnya disebabkan oleh seringnya konsumsi makanan tinggi lemak seperti daging merah, produk susu berlemak penuh, makanan ringan gorengan, dan konsumsi alkohol berlebihan. Gaya hidup kurang gerak dan kurangnya aktivitas fisik teratur dapat semakin meningkatkan kadar kolesterol. Jika tidak diobati, hiperkolesterolemia dapat memicu pembentukan plak di dalam pembuluh darah, yang menyebabkan aterosklerosis dan gangguan sirkulasi darah, sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Simvastatin adalah salah satu obat yang umum diresepkan untuk menurunkan kadar kolesterol; namun, berbagai senyawa alami dari tumbuhan juga menunjukkan potensi sebagai agen terapi alternatif. Salah satu tumbuhan tersebut adalah pandan (*Pandanus amaryllifolius*), yang mengandung senyawa bioaktif yang dapat berkontribusi pada penurunan kolesterol. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik, dan tingkat toksisitas senyawa daun pandan menggunakan analisis in silico melalui basis data PubChem, PASS Online, dan platform pkCSM.

Kata kunci: Flavonoid, Naringin, rutin, kaempferol (*Pandanus Amaryllifolius*), In Silico, Pharmacokinetics, Physicochemical.

1. PENDAHULUAN

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi dimana jumlah kolesterol dalam tubuh melebihi batas normal yaitu >200 mg/dl yang mengakibatkan terhambatnya aliran darah akibat adanya penumpukan lemak atau plak dalam pembuluh darah. Hal ini pada akhirnya dapat menambah tekanan pada perifer pembuluh darah dan menyebabkan hipertensi pada pasien. Kondisi ini dapat disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat mulai dari konsumsi makanan atau minuman tinggi lemak, seperti jeroan, gorengan, susu dengan jumlah lemak berlebih, minuman beralkohol, kebiasaan merokok, serta jaranganya olahraga dapat memperparah kondisi ini.

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), prevalensi global hiperkolesterolemia pada orang dewasa adalah 37% untuk pria dan 40% untuk wanita. Peningkatan kolesterol total tertinggi terjadi di Wilayah Eropa Barat, sekitar 54% pada pria & wanita, diikuti oleh Amerika, 48% untuk kedua jenis kelamin dan 30% untuk kedua jenis kelamin di Wilayah Asia Tenggara (Lestari, 2020). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2019) Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada kelompok umur 15-34 Tahun adalah 39,4% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 52,9% pada kelompok umur 35-59 Tahun (Kemenkes.RI, 2019). Angka kejadian hiperkolesterol di Sulawesi Tenggara pada Tahun 2019 yang ditinjau dari hasil pemeriksaan kolesterol, sebanyak 141 orang mengalami kolesterol tinggi, pada Tahun 2020 meningkat dengan jumlah 232 orang, sementara pada Tahun 2021 mengalami peningkatan dengan jumlah 430 orang (Sultra, 2022).

Penanganan terhadap hiperkolesterolemia ini dapat dilakukan dengan cara terapi farmakologi dan nonfarmakologi. Adapun untuk terapi farmakologi dapat dilakukan dengan pemberian obat antihiperkolesterolemia untuk menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh seperti simvastatin dari golongan statin. Namun, konsumsi obat penurun kolesterol dalam kurun waktu yang lama dapat memperburuk kondisi ginjal dan hati, serta menyebabkan miopati. Diantara komplikasi yang dapat terjadi, maka dibutuhkan terapi non farmakologi dengan harapan dapat mengurangi atau mencegah dampak berat yang dapat terjadi. Salah satunya yaitu tanaman pandan (*Pandanus Amaryllifolius*), yang memiliki khasiat sebagai antihiperkolesterolemia.



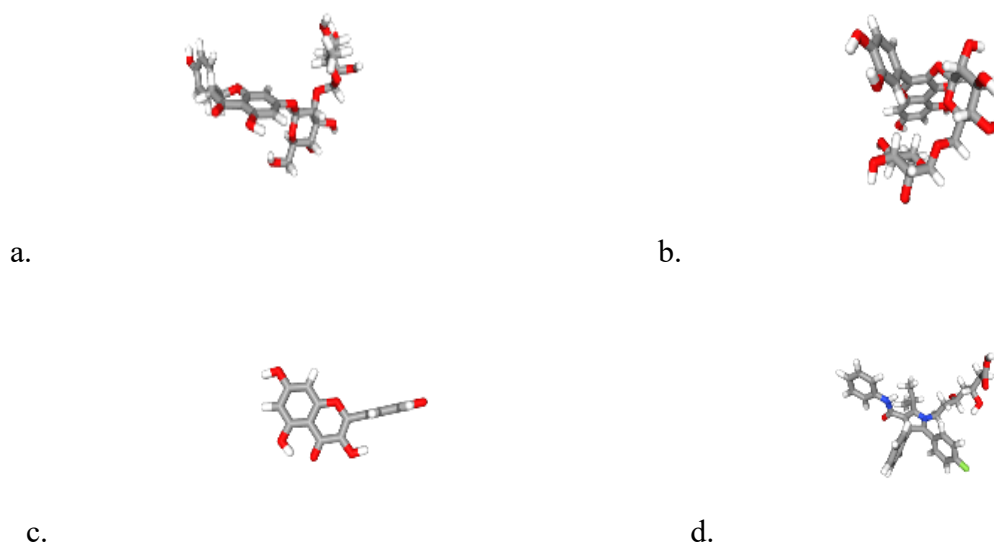
Gambar 1. Pandan.

Pandan merupakan tanaman tropis dari genus pandanus, sangat mudah ditemukan dipekarangan atau tumbuh liar di sumber perairan, seperti tepi selokan yang teduh. Tanaman ini memiliki aroma yang harum sehingga sering digunakan untuk berbagai olahan makanan di Asia Tenggara, Asia Selatan, dan beberapa daerah lain, bahkan sebagian penduduk percaya bahwa daun pandan memiliki khasiat sebagai terapi herbal. Studi ini bertujuan untuk

membuktikan adanya senyawa aktif flavonoid pada daun pandan (*Pandanus Amarallyfolius*) sehingga dapat memberikan efek terapi yang aman bagi tubuh.

2. METODE PENELITIAN

Analisa ini menggunakan pendekatan *in silico*, yang melibatkan komputer untuk setiap analisis. Adapun untuk alat yang digunakan dalam analisa ini yaitu laptop yang dilengkapi dengan processor 11th Gen Intel® Core™ i3-1115G4 @3.00GHz (3.00 GHz), RAM dengan kapasitas 8 GB. Perangkat lunak yang diperlukan berupa PubChem, PassOnline, pkCSM dan ProTox. Metode yang digunakan dalam studi ini berupa metode *in silico* dengan beberapa perangkat lunak, diantaranya: pkCSM untuk melihat bagaimana farmakokinetika obat dalam tubuh yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Selain itu, toksisitas juga merupakan komponen yang harus diperhatikan dari senyawa aktif flavonoid berupa naringin, rutin dan kaempferol yang terdapat pada daun pandan disertai uji terhadap obat hiperkolesterolemia golongan statin sebagai senyawa pembanding dalam analisa ini.



Gambar 2. Struktur 3D senyawa, a: naringin, b: rutin, c: kaempferol, d: atorvastatin.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa naringin, rutin, dan kaempferol memiliki khasiat sebagai antihiperkolesterolemia, yang dapat menurunkan tingkat keparahan kadar kolesterol dalam tubuh. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan aplikasi berbasis web yaitu PassOnline.

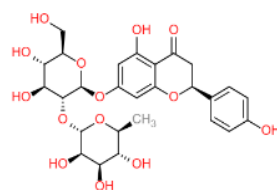
Tabel 1. Deteksi senyawa dari PubChem.

Nama senyawa	Pub ChemID	Cannonical SMILES
Naringin	442428	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H](O[C@H]2OC3=CC(=C4C(=O)C[C@H](OC4=C3)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O</chem>
Rutin	5280805	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
Kaempferol	5280863	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
Atorvastatin	60823	<chem>CC(C)C1=C(C(=C(N1CC[C@H](C[C@H](CC(=O)O)O)O)C2=CC=C(C=C2)F)C3=CC=CC=C3)C(=O)NC4=CC=CC=C4</chem>

Tabel 2. Analisa aktivitas senyawa bioaktif.

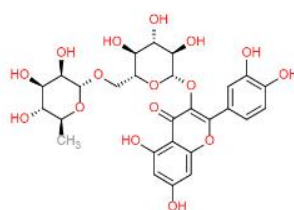
Coumpond	Activity	Skor Pa	Skor Pi
Naringin	Antihypercholesterolemic	0.931	0.003
Rutin	Antihypercholesterolemic	0.900	0.003
Kaempferol	Antihypercholesterolemic	0.505	0.021
Atorvastatin	Antihypercholesterolemic	0.511	0.020

Struktur senyawa dalam format Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) untuk analisis farmakokinetika dan toksisitas senyawa menggunakan pkCSM dan ProTox-II seperti yang ditunjukkan dibawah ini pada gambar 1.



a.

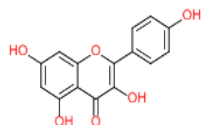
ChemDoodle®



b.

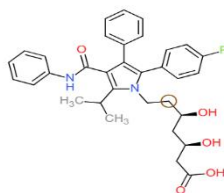
ChemDoodle®

c.



ChemDoodle®

d.



ChemDoodle®

Gambar 3. a: naringin, b: rutin, c: kaempferol, d: atorvastatin.

Tabel 3. Sifat fisikokimia senyawa aktif daun pandan dan atorvastatin yang diperoleh dari ProTox.

compound	Molecular mass	Partition coefficient	Hydrogen bond donors	Hydrogen bond acceptors	Rotatable bonds
Naringin	580.54	-1.17	8	14	6
Rutin	610.52	-1.69	10	15	6
Kaempferol	286.24	2.28	4	5	1
Atorvastatin	558.64	6.39	4	6	13

Farmakokinetik melingkupi bagaimana tubuh bereaksi terhadap senyawa yang diuji, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme hingga ekskresi. Sedangkan Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi paparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (No.875, 2014 BPOM. Uji Toksisitas. Non Klinik. In Vivo. Pedoman). Kedua uji ini dilakukan dengan menggunakan ProTox dan pkcSM. Parameter yang dilihat pada pkcSM seperti: absorpsi intestinal dan kulit permeability(absorpsi), VDss, fraksi unbound, BBB permeability, CNS permeability, CYP2D6, CYP3A4, total clearance, renal oct, toksisitas AMES, hERG I dan II, oral rat akut, oral rat kronis, sensitization dan hepatotoksik. Untuk hasil dari pkcSM dapat dilihat pada gambar 4.

Tabel 4. Tabel Farmakokinetik dan Toksisitas senyawa dari daun pandan dan atorvastatin, A: naringin, B: rutin, C: kaempferol, D: atorvastatin.

Property	Model Name	A	B	C	D
Absorption	Intestinal absorption(human) (% absorbed)	40.578	28.495	79.391	59.861
Absorption	Skin permeability(log Kp)	-2.751	-2.737	-3.493	-2.735
Distribution	VDss (human)(log L/kg	-1.396	-1.597	-0.985	-1.918
Distribution	Fraction Unbound (human) (Fu)	0.41	0.419	0.242	0.089
Distribution	BBB Permeability(log BB)	-1.964	-2.215	-8.886	-1.162
Distribution	CNS Permeability(log PS)	-4.604	-4.842	-2.249	-2.916
Metabolism	CYP2D6 Substrate(Yes/No)	No	No	No	No
Metabolism	CYP3A4 Substrate(Yes/No)	Yes	Yes	No	Yes
Metabolism	CYP2D6 Inhibitor(Yes/No)	No	No	No	No
Metabolism	CYP3A4 Inhibitor(Yes/No)	No	No	No	No
Excretion	Total Clearance(log ml/min/kg)	0.624	0.187	0.529	0.437
Excretion	Renal OCT Substrate(Yes/No)	No	No	No	No
Toxicity	Ames toxicity(Yes/No)	No	No	Yes	No
Toxicity	hERG I inhibitor(Yes/No)	No	No	No	No
Toxicity	hERG II inhibitor(Yes/No)	Yes	Yes	No	No
Toxicity	Oral Rat Acute toxicity (LD50)(mol/kg)	1.622	1.526	2.312	2.877
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)(log mg/kg_bw/day)	2.247	2.231	1.981	4.839
Toxicity	Sensitization (Yes/No)	No	No	No	No
Toxicity	Hepatotoxicity(Yes/No)	No	No	No	Yes

Intestinal absorpsi merupakan (penyerapan usus) adalah proses penyerapan nutrisi dari makanan yang telah dicerna di usus halus ke dalam aliran darah dan sistem limfatik, serta penyerapan obat setelah pemberian oral. Proses ini melibatkan pemecahan nutrisi menjadi

molekul yang lebih kecil seperti glukosa, protein, dan lemak, yang kemudian diserap melalui dinding usus (mukosa). Senyawa dengan absorpsi yang baik ditunjukkan dengan nilai $>70\%$, sedangkan senyawa dengan penyerapan $<30\%$ dianggap sebagai senyawa dengan absorpsi yang buruk. Jika dilihat pada table, presentase absorpsi daun pandan berkisar antara 40% sampai 79% . Sedangkan senyawa atorvastatin menunjukkan nilai 50% . Yang artinya senyawa daun pandan memiliki presentase intestinal absorpsi yang lebih baik dari senyawa atorvastatin.

Senyawa yang memiliki skin permeability yang baik memiliki nilai yang lebih kecil dari -2.5 . hal ini juga untuk melihat seberapa baik suatu obat untuk menembus lapisan kulit. Pada hasil uji menunjukkan nilai permeabilitas yang diperoleh dari senyawa daun pandan -2.737 hingga -3.493 , atorvastatin dengan nilai -2.735 . hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki nilai yang serupa dan baik.

Volume distribusi (Vd) adalah parameter farmakokinetik yang memperlihatkan kecenderungan suatu obat untuk tetap berada dalam plasma atau terdistribusi kembali ke kompartemen jaringan lain. Senyawa memiliki Vd yang rendah jika berada pada nilai 0.15 dan 0.45 sebagai nilai yang tinggi. Hasil dari pkcSM menunjukkan ketiga senyawa menunjukkan hasil -1.597 hingga -0.985 dan atorvastatin dengan nilai -1.918 . hasil dari keduanya menunjukkan volume distribusi yang hampir sama. BBB permeability pada senyawa yang diuji berkisar pada nilai -8.886 sampai -1.964 . sedangkan senyawa atorvastatin, nilai logBB adalah -1.162 . Nilai dari fraction unbound pada senyawa yang dianalisis adalah 0.242 hingga 0.419 dan senyawa atorvastatin bernilai 0.089 . CNS permeability (Central Nervous System permeability) adalah kemampuan suatu senyawa atau molekul untuk menembus sawar darah otak (Blood–Brain Barrier/BBB) sehingga dapat mencapai jaringan otak dan cairan serebrospinal (CSF). Pada uji CNS ini senyawa daun pandan diperoleh hasil -4.842 sampai -2.249 , sedangkan senyawa atorvastatin diperoleh dengan nilai -2.916 .

Pada metabolisme yang berlangsung di hati, terdapat CYP450 yaitu enzim yang berperan dalam memetabolisme senyawa atau obat yang masuk dalam tubuh, dimulai dari proses pemecahan, mengubah maupun menetralkan senyawa yang masuk. Enzim CYP450 yang sering ditemukan di hati dapat berupa CYP3A4 (20%) dan CYP2D6 (30.2%). Pada hasil analisa menunjukkan bahwa senyawa yang diuji bukanlah substrat dari enzim CYP2D6 dan CYP3A4, kecuali naringin, rutin dan atorvastatin. Hal tersebut berarti senyawa daun pandan serta atorvastatin tidak di metabolisme atau dikeluarkan secara cepat dari tubuh. Dan diprediksi bahwa senyawa ini tidak menimbulkan interaksi antar obat.

Total clearance adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh proses eliminasi (ginjal, hati, paru, dan lain-lain). Pada table 1 menunjukkan nilai total

clearance daun pandan 0.187 sampai 0.624 dan TC atorvastatin diperoleh 0.437 ml/min/kg. Transporter Kation Organik (OCT) adalah protein tipe pembawa yang memfasilitasi pergerakan kation organik, termasuk neurotransmitter seperti 5-HT, norepinefrin, dopamin, dan histamin, melintasi membran sel. Tidak seperti mekanisme transpor lainnya, OCT memiliki afinitas rendah tetapi kapasitas tinggi, dan ditemukan di berbagai sel neuron. Adanya senyawa atau obat yang merupakan substrat dari OCT menunjukkan bahwa obat tersebut dapat menjadi toksik pada organ tubuh tertentu. Namun pada hasil pengujian, senyawa yang diuji tersebut bukan merupakan substrat dari OCT sehingga aman untuk dikonsumsi.

Test AMES dilakukan untuk melihat adanya mutagen dan karsinogenik. Dalam genetika, mutagen adalah agen fisik atau kimia yang secara permanen mengubah materi genetik biasanya dalam hal ini DNA pada suatu organisme, sehingga menyebabkan terjadinya mutasi. Secara sederhana maka mutagen ini bisa didefinisikan sebagai agen yang merusak materi genetik dan menghasilkan kelainan genetik baik yang diturunkan maupun tidak. Karsinogen adalah suatu agen yang dapat meningkatkan insiden terjadinya tumor (neoplasms). Pada table 1, senyawa yang di uji umumnya menunjukkan hasil negatif kecuali kaempferol.

Human Ether a-go-go related gene (hERG) merupakan gen yang mengkodekan kanal ion kalium (K^+) pada jantung, tepatnya IKr (rapid delayed rectifier potassium current) yang sangat penting dalam repolarisasi ventrikel. Penghambatan hERG dapat menyebabkan kardiotoksisitas karena dapat menghambat ion kalium. Pada hasil uji, senyawa uji dan atorvastatin menunjukkan hasil negatif kecuali naringin dan rutin pada hERG II. Kedua senyawa ini tidak menunjukkan adanya hepatotoksik, yaitu keadaan di mana sel-sel di dalam hati mengalami kerusakan yang diakibatkan adanya aktivitas senyawa yang bersifat toksik. Nilai LOAEL bertujuan untuk melihat dosis terendah di mana efek yang diamati pada senyawa tertentu menunjukkan efek samping pada subjek. Seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, senyawa daun pandan berkisar dari 1.981 sampai 2.247, sedangkan atorvastatin 4.839 mg/kg bb. Selain itu, semua senyawa yang diuji tidak berpotensi menyebabkan sensitisasi pada kulit, sehingga aman untuk dikonsumsi. LD50 dikatakan sebagai indikator untuk mengetahui dosis minimum yang diperlukan untuk separuh populasi hewan dengan berat atau usia tertentu. Semakin kecil nilai LD50, semakin kuat toksisitasnya dan semakin rendah apabila nilai LD50 nya semakin besar. Hasil uji menunjukkan bahwa nilai LD50 senyawa atorvastatin sedikit lebih tinggi daripada senyawa daun pandan, artinya masih berada pada tingkat toksik yang masih rendah.

4. KESIMPULAN

Hasil studi *in silico* menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari daun pandan (naringin, rutin, dan kaempferol) memiliki potensi kuat sebagai antihiperkolesterolemia dengan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan atorvastatin. Ketiga senyawa ini memiliki karakteristik fisikokimia dan farmakokinetik yang mendukung, serta menunjukkan toksisitas yang rendah. Meskipun tidak sekuat atorvastatin dalam menurunkan kolesterol, senyawa daun pandan menawarkan efek samping yang lebih sedikit dan tingkat keamanan lebih tinggi. Dengan demikian, flavonoid daun pandan berpotensi dikembangkan sebagai terapi alternatif yang lebih aman untuk pengelolaan hiperkolesterolemia.

REFERENSI

- Allo, I. G., Wowor, P. M., & Awaloei, H. (2013). Uji efek ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap kadar kolesterol total tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal E-Biomedik*, 1(1), 371–378. <https://doi.org/10.35790/ebm.1.1.2013.4565>
- Al-Rahmad, A. H., Annaria, A., & Fadjri, T. K. (2016). Faktor risiko peningkatan kolesterol pada usia di atas 30 tahun di Kota Banda Aceh. *Jurnal Nutrisia*, 18(2), 109–114. <https://doi.org/10.29238/JNUTRI.V18I2.62>
- Ambarwati, Sujono, T. A., & Sintowati, R. (2016). Uji aktivitas ekstrak daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) sebagai antibakteri. *University Research Colloquium*, 222–228.
- Botham, K. M., & Mayes, P. A. (2015). Cholesterol synthesis, transport, and excretion. In V. W. Rodwell et al. (Eds.), *Harper's illustrated biochemistry* (30th ed.). McGraw-Hill Education.
- Faras, A. F., Wadkar, S. S., & Ghosh, J. S. (2014). Effect of leaf extract of *Pandanus amaryllifolius* (Roxb.) on growth of *Escherichia coli* and *Micrococcus* (*Staphylococcus*) *aureus*. *International Food Research Journal*, 21(1), 421–423.
- Fatmah. (2010). *Gizi usia lanjut*. Erlangga.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., & Rahmat, A. (2013). Profiling of phenolic compounds and antioxidant and anticancer activities of *Pandanus amaryllifolius* Roxb. extracts from different locations in Malaysia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 341. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-341>
- Haryanto, S. (2012). *Ensiklopedi tanaman obat Indonesia* (Vol. 1). Palmal.
- Kwon, Y. I., Apostolidis, E., Kim, Y. C., & Shetty, K. (2007). Health benefits of traditional corn, beans, and pumpkin: In vitro studies for hyperglycemia and hypertension management. *Journal of Medicinal Food*, 10(2), 266–275. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.234>
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.

- Rohmawati, E. (1995). *Skrining kandungan kimia daun pandan serta isolasi dan identifikasi alkaloidnya* [Skripsi, Universitas Gadjah Mada].
- Suiraoaka, I. (2012). *Penyakit degeneratif*. Nuha Medika.
- Ujjani, S. (2015). Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan kadar kolesterol penderita obesitas RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kesehatan*, 6(1), 43–48.
- Yani, M. (2015). Mengendalikan kadar kolesterol pada hiperkolesterolemia. *Jurnal Olahraga Prestasi*, 11(2), 1–7.