



Mempelajari Aktivitas Antioksidan Sinamaldehyd dan Karvakrol dengan Substitusi Gugus NO₂ dan CH₃ Berdasarkan Metode *Density Functional Theory* (DFT)

Azuxetullatif¹⁾, Fatridha Yansen²⁾

¹⁾Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sumatera Barat, Jl. Raya Padang-Bukittinggi KM 36, Lubuk Alung, azuxetullatif@gmail.com

²⁾Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sumatera Barat, Jl. Raya Padang-Bukittinggi KM 36, Lubuk Alung, fatridha.yansen@gmail.com

Abstract

Free radical are then main cause of tissue damage in the human body. Excess free radicals will result in various diseases such as cancer, diabetes, and heart disease. To minimize the excess of free radicals in the human body, antioxidant compounds are needed. One of the natural antioxidant compounds is terpenoid. Terpenoid derivatives that are known to have high antioxidant properties are Cinnamaldehyde and carvacrol. This study aims to predict the antioxidant activity of cinnamaldehyde and carvacrol compounds substituted with NO₂ and CH₃ groups theoretically, using the Density Functional Theory (DFT). The results of the study showed that cinnamaldehyde and carvacrol compounds substituted with the NO₂ group had better antioxidant activity than those substituted with the CH₃ group by considering the results of small BDE values, small SET-PT, small PA, small ETE, and small ΔE_{gap}.

Keywords: Free Radicals, Cinnamaldehyde, Carvacrol, Antioxidant Activity

Abstrak

Radikal bebas merupakan penyebab utama kerusakan jaringan pada tubuh manusia. Kelebihan radikal bebas akan mengakibatkan timbulnya berbagai macam penyakit seperti kanker, diabetes, dan penyakit jantung. Untuk meminimalisir kelebihan radikal bebas pada tubuh manusia dibutuhkan senyawa antioksidan. Salah satu senyawa antioksidan alami adalah terpenoid. turunan terpenoid yang dikenal memiliki sifat antioksidan yang tinggi yakni Sinamaldehyd dan karvakrol. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi aktivitas antioksidan senyawa sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃ secara teoritis, dengan metode Density Functional Theory (DFT). Hasil penelitian diperoleh senyawa sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan tersubstitusi gugus CH₃ dengan mempertimbangkan hasil nilai BDE kecil, SET-PT kecil, PA kecil, ETE kecil, dan ΔE_{gap} kecil.

Kata Kunci: Radikal bebas, Sinamaldehyd, Karvakrol, Aktivitas Antioksidan



This work is licensed under Creative Commons Attribution License 4.0 CC-BY International license

PENDAHULUAN

Peradangan adalah proses fisiologis yang terjadi sebagai respon imun tubuh terhadap kerusakan jaringan dari berbagai proses fisiologis dan patologis. Peradangan dapat dikategorikan

berdasarkan waktunya yakni peradangan akut dan kronis. Peradangan akut biasanya berlangsung dalam waktu singkat, sedangkan peradangan kronis memiliki durasi yang lebih lama yang memicu terjadinya kerusakan jaringan [1].

Peradangan kronis terjadi karena beberapa faktor seperti kimia, fisika, dan biologi. Faktor agen kimia seperti paparan bahan kimia, asap rokok, dan polusi udara. Paparan agen kimia secara berkala akan memicu terbentuknya senyawa oksigen reaktif (ROS) yang mengakibatkan tubuh kelebihan radikal bebas. ROS adalah molekul yang mengandung oksigen dan reaktif secara kimia yang dapat dihasilkan dalam sistem biologis[2].

Pada tubuh manusia radikal bebas terbentuk dari dalam tubuh melalui reaksi oksidasi enzimatis dan dari luar tubuh manusia berasal dari polusi udara, radiasi elektronik, dan lainnya[3]. Bentuk ROS yakni superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($\cdot OH$). Jika keberadaan ROS rendah didalam tubuh, maka molekul ROS dibutuhkan untuk aktivitas seluler atau fisiologis seperti induksi apoptosis sel, dan respons imun. Akan tetapi jika produksi ROS berlebihan dapat meningkatkan respons inflamasi yang akan memicu penyakit pernapasan seperti penyakit kanker, diabetes, dan jantung[4]. Produksi ROS meningkat didalam tubuh maka tubuh akan memproduksi antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas dengan jalan menghambat aktivitas radikal bebas [5]. Radikal bebas adalah molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Radikal bebas sangat reaktif dan tidak stabil. Usaha untuk mencapai kestabilannya radikal bebas akan bereaksi dengan atom atau molekul sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron [6].

Berdasarkan antioksidan terbagi menjadi dua yakni antioksidan sintetik dan antioksidan alami [7]. Senyawa antioksidan alami dapat berasal dari sayur-sayuran, buah-buahan dan kacang-kacangan [8]. Mekanisme utama antioksidan yaitu: pertama, mekanisme transfer H-atom, atom H fenolik ditransfer

dalam satu langkah. Parameter BDE adalah entalpi per mol yang diperlukan untuk melepaskan ikatan O-H beberapa molekul suatu senyawa untuk membentuk radikal. BDE ikatan O-H ini merupakan parameter penting untuk menentukan aktivitas antioksidan, semakin rendah nilai BDE semakin mudah terjadi disosiasi fenolik O-H sehingga mudah menangkap radikal bebas [9]. Mekanisme kedua, transfer elektron tunggal yang diikuti dengan transfer proton (SET-PT) berlangsung dalam dua langkah. Langkah pertama, kation radikal terbentuk, langkah kedua terjadi deprotonasi dari $ArOH^+$ diikuti dengan protonasi ROO^- . Potensial ionisasi atau ionization potential (IP) dan proton disosiasi entalpi merupakan entalpi dari proses SET-PT [10]. Salah satu senyawa antioksidan alami adalah terpenoid, dimana penelitian terdahulu mengemukakan bahwa terpenoid memiliki aktivitas biologis seperti; antioksidan, anti inflamasi, anti mikroba anti kanker dan anti alergi [11].

Terpenoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang dapat ditemukan pada tumbuhan [12]. Terpenoid memiliki unit isoprena dalam bentuk linear dan siklik. Klasifikasi terpenoid yakni monoterpen, sesquiterpen, diterpen, dan triterpen [8]. Terpenoid ditemukan pada tumbuhan dalam bentuk turunannya yakni Sinamaldehyd dan karvakrol [13]. Sinamaldehyd dan karvakrol merupakan senyawa turunan terpenoid dalam bentuk monoterpenoid fenolik aromatik yang memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan, antiinflamasi, antivirus dan antidiabetik [14]. Sinamaldehyd merupakan senyawa bioaktif yang terdapat dalam kayu manis. Penelitian sebelumnya pemberian oral sinamaldehyd dan kostunolida menurunkan glukosa plasma dan meningkatkan kadar glutathione tereduksi dan aktivitas superoksida dismutase hati. Sinamaldehyd juga dapat mengurangi efek stress oksidatif pada penderita diabetes melitus dengan menangkalkan radikal bebas.

Sinamaldehyd menghambat enzim α -glukosidase yang berpotensi menurunkan glukosa dalam darah [15]. Karvakrol merupakan senyawa bioaktif dari tanaman oregano, yang memiliki sifat antioksidan dan antitumor. Pada penelitian sebelumnya karvakrol memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang signifikan yang diinduksi pada tikus wistar pada dosis 10 dan 25 mg/kg BW mengganggu karsinogenesis lambung dan hepatoproteksi. Pada dosis 50 dan 100 mg/kg BW karvakrol dapat meningkatkan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis [16]. Penelitian secara eksperimental sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa sinamaldehyd dan karvakrol memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi [15], [17]. Oleh karena itu peneliti tertarik melakukan penelitian secara teoritis untuk menentukan aktivitas antioksidan senyawa sinamaldehyd dan karvakrol yang tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃ dengan menggunakan metode Density Functional Theory (DFT). Parameter yang digunakan untuk menentukan aktivitas antioksidan secara teoritis yakni BDE, SET-PT, PA, ETE, dan ΔE_{gap} [10]. Untuk menghitung nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE menggunakan persamaan dibawah ini :

$$\text{BDE} = H(\text{ArO} \cdot) + H(\text{H} \cdot) - H(\text{ArOH})$$

$$\text{SET-PT} = H(\text{ArO} \cdot) + H(e^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH})$$

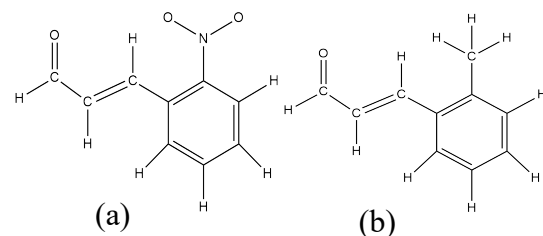
$$\text{PA} = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH})$$

$$\text{ETE} = H(\text{ArO} \cdot) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-)$$

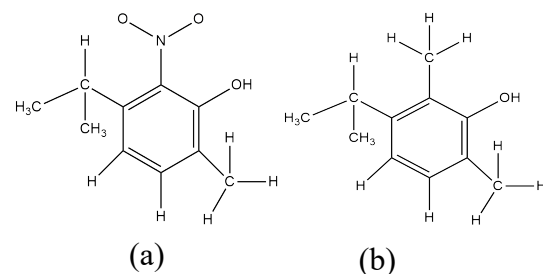
Nilai-nilai $H(\text{ArO} \cdot)$ dan $H(\text{ArOH})$ merupakan nilai entalpi pembentukan yang diperoleh dari hasil optimasi program Gaussian 09W. Sedangkan nilai-nilai $H(\text{ArO}^-)$ merupakan nilai pembentukan yang diperoleh dari hasil optimasi program Gaussian 09W yang bermuatan negatif. Nilai $H(\text{H} \cdot)$ sebesar -313,690366 kkal/mol, nilai $H(\text{H}^+)$ sebesar 1,481120 kkal/mol, nilai $H(e^-)$ sebesar 0,751674 kkal/mol merupakan nilai ketetapan hasil eksperimental yang dipublikasikan sebagai entalpi [18].

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 4 molekul yakni sinamaldehyd (tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃) dan karvakrol (tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃) yang dapat dilihat pada gambar 1 dan 2. Peralatan yang digunakan pada penelitian ini Adela perangkat keras berupa komputer dengan prosesor Intel inside Celeron 847@1,1Ghz (2CPUs), RAM 2Gb dan perangkat lunak yang digunakan untuk optimasi 4 molekul yakni program Gaussian 09W dengan metode *Density Functional Theory* (DFT) basis set B3LYP (d,p).



Gambar 1. Struktur Sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b).

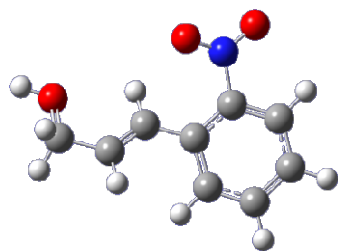


Gambar 2. Struktur Karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b).

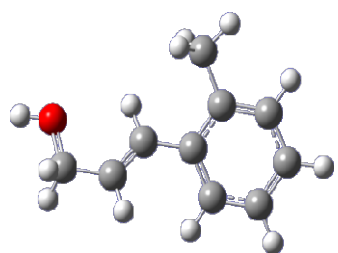
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil optimasi geometri molekul sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃ didapatkan struktur geometri yang stabil, dapat dilihat pada gambar 3. Hal ini ditandai pada dengan tidak adanya perubahan sudut cincin benzen (fenolik) karena adanya substituen. Sedangkan untuk karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃ didapatkan struktur geometri yang stabil, pada gambar 4. Terjadinya perbedaan posisi cincin benzen (fenolik)

karena adanya pengaruh penambahan substituen.

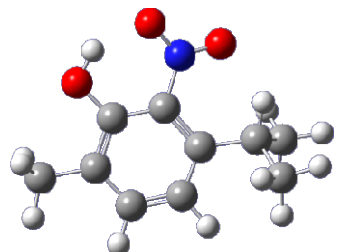


(a)

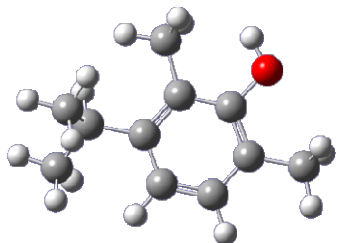


(b)

Gambar 3. Hasil optimasi sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b).



(a)



(b)

Gambar 4. Hasil optimasi karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b).

Nilai hasil perhitungan aktivitas antioksidan sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃ dengan

parameter BDE, SET-PT, PA, dan ETE dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE hasil perhitungan optimasi sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃.

No	Senyawa sinamaldehyd	BDE	SET-PT	PA	ETE
1.	NO ₂	-590,165344	-590,004218	-204,434122	0,807288
2.	CH ₃	-424,938210	-424,777084	39,148676	0,865600

Tabel 2. Nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE hasil perhitungan optimasi karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan CH₃.

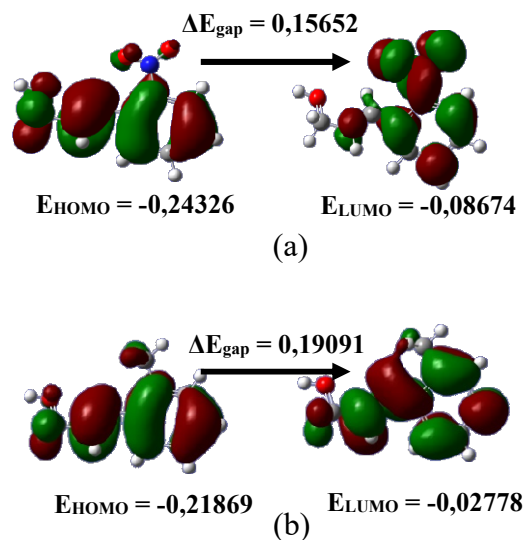
No	Senyawa karvakrol	BDE	SET-PT	PA	ETE
1.	NO ₂	-385,631253	-385,470127	0,930959	0,034610
2.	CH ₃	-220,410948	-220,249822	165,449808	0,736066

Berdasarkan hasil perhitungan dari Tabel 1 dan 2 senyawa sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ memiliki nilai BDE -590,165344 kkal/mol dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ nilai BDE -385,631225 kkal/mol lebih rendah dibandingkan masing-masing nilai BDE untuk Sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus CH₃. Hal ini disebabkan karena gugus NO₂ merupakan gugus penarik elektron, dimana gugus NO₂ menarik kerapatan elektron pada cincin benzen sehingga energi yang dibutuhkan lebih kecil melepaskan atom hidrogen pada cincin benzen untuk menetralkan radikal bebas [19]. Nilai parameter SET-PT yang paling kecil pada Tabel 1 dan 2 adalah nilai sinamaldehyd (-590,004218 kkal/mol) dan karvakrol (-385,470127 kkal/mol) tersubstitusi gugus NO₂ hal ini menunjukkan bahwa energi yang

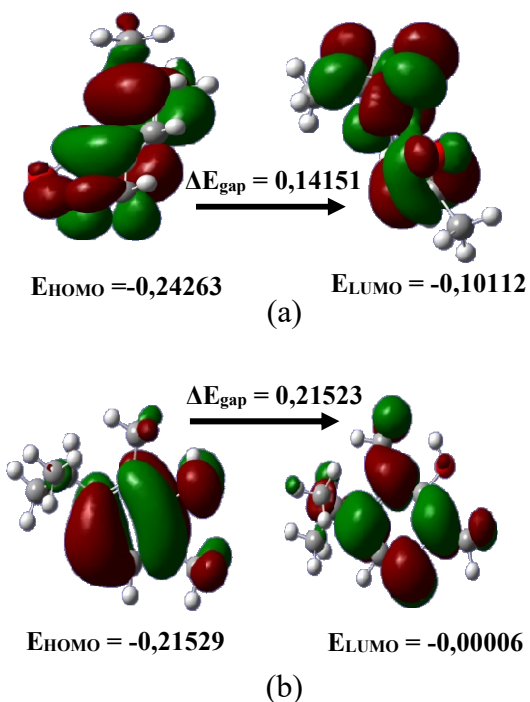
dibutuhkan untuk menerima proton kecil, tetapi molekul ini lebih mudah mendonorkan proton [20].

Afinitas proton (PA) merupakan salah satu parameter untuk menentukan aktivitas antioksidan secara teoritis, PA itu sendiri didefinisikan sebagai besarnya energi yang dibutuhkan untuk mendonorkan proton. Semakin kecil nilai PA yang didapatkan semakin baik aktivitas antioksidan senyawa tersebut [21], dari Tabel 1 dan 2 senyawa sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ nilai PA -204,434122 kkal/mol dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ nilai PA 0,930959 kkal/mol diprediksi lebih mudah untuk mendonorkan proton. Jika dilihat dari hasil nilai transfer elektron (ETE) senyawa sinamaldehyd (0,807288 kkal/mol) dan karvakrol (0,034610 kkal/mol) tersubstitusi gugus NO₂ memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan dengan sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus CH₃, hal ini menandakan bahwa gugus penarik elektron mempengaruhi energi yang dibutuhkan untuk melepaskan elektron kecil dan mudah melepaskan elektron[22]. Aktivitas antioksidan untuk senyawa sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan gugus CH₃ dapat diprediksi bahwa dengan penambahan substituen gugus NO₂ lebih baik dibandingkan penambahan gugus substituen CH₃.

Energi HOMO dan LUMO sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ dan gugus CH₃ dapat dilihat pada gambar 5 dan 6. HOMO berperan sebagai donor elektron dan LUMO berperan sebagai akseptor elektron. Pada gambar 5 dan 6 nilai energi HOMO lebih besar dibandingkan nilai energi LUMO hal ini menandakan bahwa molekul tersebut lebih mudah untuk melepaskan elektron, sehingga lebih mudah untuk menangkap elektron yang tidak stabil pada radikal bebas [23].



Gambar 5. Energi HOMO dan LUMO Sinamaldehyd tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b)



Gambar 6. Energi HOMO dan LUMO Karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ (a) dan CH₃ (b)

Berdasarkan hasil perhitungan nilai celah energi HOMO dan LUMO (ΔE_{gap}) pada gambar 5 dan 6 yang memiliki nilai paling rendah adalah senyawa sinamaldehyd (0,15652) dan karvakrol (0,14151) tersubstitusi gugus NO₂

dibandingkan dengan nilai tersubstitusi CH₃. Karena semakin kecil nilai ΔE_{gap} semakin reaktif molekul tersebut dan lebih mudah melepaskan atau menerima elektron [24]. Hal ini dapat diprediksi bahwa senyawa sinamaldehyd dan karvakrol tersubstitusi gugus NO₂ memiliki aktivitas antioksidan lebih baik dibandingkan tersubstitusi gugus CH₃.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan untuk senyawa sinamaldehyd dan karvakrol yang tersubstitusi gugus NO₂ memiliki aktivitas antioksidan lebih baik dibandingkan dengan tersubstitusi gugus CH₃ berdasarkan hasil perhitungan secara teoritis menggunakan metode Density Functional Theory (DFT). Hal ini didukung dari hasil nilai parameter yang didapatkan nilai BDE kecil, SET-PT kecil, PA kecil, ETE kecil, dan ΔE_{gap} kecil untuk senyawa tersubstitusi gugus NO₂. Penambahan substituen gugus NO₂ mengakibatkan penurunan kerapatan elektron karena adanya dua atom oksigen yang sangat elektronegatif, sehingga terjadi tarikan elektron yang kuat dari cincin benzen pada senyawa Sinamaldehyd dan karvakrol. Hal ini menyebabkan benzen lebih mudah melepaskan satu atom hidrogen untuk menangkap atom reaktif dari radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. Sharma, S. Biswas, N. Al-Dayyan, A. S. Alhegaili, and M. Sarwat, "Antioxidant role of kaempferol in prevention of hepatocellular carcinoma," *Antioxidants*, vol. 10, no. 9, pp. 1–17, 2021, doi: 10.3390/antiox10091419.
- [2] N. Chandimali, S. G. Bak, E. H. Park, H. Lim, Y. Won, and E. Kim, "Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review," *Cell Death Discov.*, no. October 2024, 2025, doi: 10.1038/s41420-024-02278-8.
- [3] G. Martemucci, C. Costagliola, M. Mariano, D. Luca, P. Napolitano, and A. G. D. Alessandro, "Free Radical Properties , Source and Targets , Antioxidant Consumption and Health," pp. 48–78, 2022.
- [4] S. I. Arman, A. Al Mahmud, H. R. Mahmud, and A. S. M. A. Reza, "Free radical , oxidative stress and diabetes mellitus : A mini review," vol. 6, no. 3, pp. 99–101, 2019, doi: 10.15562/phytomedicine.2019.98.
- [5] A. A. Paz *et al.*, "Prenatal Melatonin Modulates Cardiovascular Function and Oxidative Stress in Guinea Pig Neonates Under Normoxic and Hypoxic Gestation," pp. 1–28, 2026.
- [6] T. D. Armstrong *et al.*, "Traffic-Related Emissions Induce Angiotensin II-Dependent Oxidative Stress in the Hippocampus of ApoE-Null Male Mice," pp. 1–21, 2026.
- [7] A. Shahzad, S. Hussain, N. Anwar, A. Karim, and U. Aeman, "An Overview of Free Radicals & Antioxidants and its Deleterious Actions," vol. 2, no. 2, pp. 147–165, 2021.
- [8] R. Bharti, G. Ahuja, S. G. Ps, and S. S. Dakappa, "A review on medicinal plants having Antioxidant potential," vol. 5, no. 8, pp. 4278–4287, 2012.
- [9] I. G. Munteanu and C. Apetrei, "Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review," 2021.
- [10] C. Y. Lee, A. Sharma, J. Semenya, C. Anamoah, K. N. Chapman, and V. Barone, "antioxidants Computational Study of Ortho -Substituent Effects on Antioxidant Activities of Phenolic Dendritic Antioxidants," pp. 1–14, 2020.
- [11] A. Di Matteo, M. Lavorgna, C. Russo, E. Orlo, and M. Isidori, "Natural plant-derived terpenes: antioxidant activity and antibacterial properties against foodborne pathogens , food spoilage and lactic acid bacteria," *Appl. Food Res.*, vol. 4, no. 2, p. 100528, 2024, doi: 10.1016/j.afres.2024.100528.
- [12] I. I. Abdallah and W. J. Quax, "A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids," vol. 2017, no. 2016, pp. 81–98, 2017, doi:

- 10.18502/ks.v3i5.981.
- [13] Y. Zhang, Q. Li, Z. Wang, Y. Dong, and D. Yi, "Dietary supplementation with a complex of cinnamaldehyde, carvacrol, and thymol negatively affects the intestinal function in LPS-challenged piglets."
- [14] L. Ji, Y. Huang, J. Michiels, and W. Chen, "Combination of Cinnamaldehyde with Carvacrol or Thymol Improves the Mechanical Properties of Tibia in Post-Peak Laying Hens," 2022.
- [15] M. Jadna *et al.*, "Potential Effect of Cinnamaldehyde on Insulin Resistance Is Mediated by Glucose and Lipid Homeostasis," pp. 1–10, 2025.
- [16] M. Hoca, E. Becer, and H. S. Vatansever, "Carvacrol is potential molecule for diabetes treatment," *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–8, 2023, doi: 10.1080/13813455.2023.2288537.
- [17] H. T. Canbaz, M. E. Sozen, I. C. Ayan, and H. B. Savas, "Effects of Carvacrol on Oxidative Stress and Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy: Histological, Gene Expression, and Biochemical Insights," pp. 1–13, 2026.
- [18] M. Najafi, "On the Antioxidant Activity of the Ortho and Meta Substituted Daidzein Derivatives in the Gas Phase and Solvent Environment," vol. 58, no. 1, pp. 36–45, 2014.
- [19] M. S. Shihab and H. H. Al-Doori, "Experimental and theoretical study of [N-substituted] p-aminoazobenzene derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in sulfuric acid solution," *J. Mol. Struct.*, vol. 1076, pp. 658–663, 2014, doi: 10.1016/j.molstruc.2014.08.038.
- [20] N. Ammouchi, H. Allal, Y. Belhocine, S. Bettaz, and E. Zouaoui, "DFT computations and molecular dynamics investigations on conformers of some pyrazinamide derivatives as corrosion inhibitors for aluminum," *J. Mol. Liq.*, vol. 300, p. 112309, 2020, doi: 10.1016/j.molliq.2019.112309.
- [21] R. G. Parr and L. J. Bartolotti, "On the Geometric Mean Principle for Electronegativity Equalization," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104, no. 14, pp. 3801–3803, 1982, doi: 10.1021/ja00378a004.
- [22] A. Didier, T. Fouegue, J. N. Ghogomu, D. B. Mama, N. K. Nkungli, and E. Younang, "Structural and Antioxidant Properties of Compounds Obtained from Fe²⁺ + Chelation by Juglone and Two of Its Derivatives: DFT, QTAIM, and NBO Studies," vol. 2016, 2016.
- [23] K. F. Khaled, K. Babić-Samardžija, and N. Hackerman, "Theoretical study of the structural effects of polymethylene amines on corrosion inhibition of iron in acid solutions," *Electrochim. Acta*, vol. 50, no. 12, pp. 2515–2520, 2005, doi: 10.1016/j.electacta.2004.10.079.
- [24] G. Bereket, E. Hür, and C. Öretir, "Quantum chemical studies on some imidazole derivatives as corrosion inhibitors for iron in acidic medium," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 578, no. 1–3, pp. 79–88, 2002, doi: 10.1016/S0166-1280(01)00684-4.