

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2022; vol 9 (2): 141-146

<u>Original Article</u>

Prevalensi, Onset, dan Durasi Gangguan Olfaktori dan Gangguan Gustatori pada Kasus COVID-19

Desy Iriani, Anna Mailasari Kusuma Dewi, Riece Hariyati, Yanuar Iman Santosa

Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan – Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898 https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i2.688

Diajukan: 24 Maret 2022 Diterima: 09 Juni 2022

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan-Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:

Desy Iriani Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:

desyirianitht@gmail.com

Latar belakang: Kasus gangguan olfaktori dan gustatori meningkat pada pandemi COVID-19, hal ini dihubungkan dengan sel epitel pernapasan dan sel epitel penyokong olfaktori mengekspresikan banyak protein ACE2 yang merupakan reseptor virus SARS-Cov2 untuk menginfeksi sel. Pasca infeksi virus memang sudah dikenal sebagai salah satu penyebab anosmia/hiposmia. Penelitian lanjut masih dibutuhkan untuk menambah bukti sebagai bahan pertimbangan mempelajari prevalensi, pola gangguan olfaktori dan gustatori, penyembuhan, tatalaksana dan prognosisnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi, onset dan durasi gangguan olfaktori dan gustatori pada subyek yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan swab PCR.

Metode : Penelitian observasional dengan metode belah lintang pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan swab PCR di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel diminta pengisian data lewat *googleform*.

Hasil : Prevalensi gangguan olfaktori dan gustatori pada pada subyek yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan swab PCR yaitu 61% (115 orang), onset gejala terjadi sebelum terkonfirmasi COVID-19 yaitu pada 75% (86 orang) dan 71% (82 orang) sembuh kurang dari 2 minggu, terbanyak pada 5–8 hari yaitu 32% (37 orang).

Simpulan: Prevalensi gangguan olfaktori dan gustatori cukup tinggi sehingga temuan gejala ini merupakan gejala penting untuk deteksi dini kasus COVID-19.

 $\textbf{Kata kunci:} \ \mathsf{COVID-19}, gangguan \ olfactori, gangguan gustatori...$

Prevalence, Onset, and Duration of Olfactory and Gustatory Dysfunction on COVID 19 Case

Abstract

Background: Olfactory and gustatory dysfunction incidence increase in COVID 19 pandemic, its because of respiratory epithelial cells in the nose and olfactory supporting epitellial cells express ACE2 protein, which are receptors fro the sars-Cov2 virus to infect cells. Post viral infection (common cold) is already known as one of the causes of anosmia/hyposmia. Further research is still needed to give evidence as consideration for studying patterns of olfactory and gustatory disorders, healing, management and prognosis. This study was aimed to investigate the prevalence, onset and duration of olfactory and gustatory dysfunction who were confirmed positive for COVID 19 by PCR swab examination.

Methods: An observational study cross sectional method, on subjects who were confirmed positive for COVID-19 with a PCR swab examination in asymptom or mild symptom that met the inclusion criteria at Dr. Kariadi Hospital Semarang. In this study, the sample was given a googleform to entray data.

Results: The prevalence of olfactory and gustatory disorders in subjects who were confirmed positive for COVID 19 by PCR swab examination in asymptom or mild symptom was 61% (115 people), most complaints recovered in 5–8 days 32% (37 people), without any other complaints

Conclusion : The prevalence of olfactory and gustatory disorders is quite high so that the findings of these symptoms are important symptoms for early detection of COVID-19 cases.

Keywords: COVID 19, olfactory dysfunction, gustatory dysfunction

PENDAHULUAN

COVID-19 atau coronavirus disease 2019, ditemukan pertama kali di Wuhan, China pada bulan Desember 2019 yang disebabkan oleh novel enveloped single-stranded ribonucleic acid (RNA) betacoronavirus yang dikenal sebagai severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Penyakit ini menjadi pandemi, menyebar ke seluruh dunia hanya dalam waktu beberapa bulan.¹ Gejala umum yaitu demam, batuk dan sesak, sementara keluhan hidung tersumbat, mual muntah dan diare hanya sedikit. Anosmia sama sekali tidak disebutkan pada penelitian awal terjadi COVID-19 begitu pula dengan The Center for Disease Control (CDC) yang pada awalnya tidak memasukkan temuan gejala anosmia sebagai gejala COVID-19.² Enam bulan pasca ditemukan penyakit ini (bulan Mei 2020) CDC baru memasukkan temuan gejala anosmia dan ageusia ke dalam gejala yang harus diwaspadai.² Kejadian gangguan olfaktori/fungsi penghidu sering terjadi pada kasus trauma, rinosinusitis dan infeksi saluran napas atas akut. Gangguan olfaktori pada pasca infeksi virus bukan hal baru di THT, disebut juga sebagai PVOD (post viral olfactory disorder). Banyak virus yang dapat menyebabkan gangguan olfaktori melalui reaksi inflamasi di mukosa hidung lalu menimbulkan rinore, dengan penyebab tersering yaitu rhinovirus, parainfluenza Epstein-Barr virus dan beberapa coronavirus, namun gangguan sistem olfaktori terkait infeksi COVID-19 tidak ditemukan dengan rinore.³ Penelitian THT di Eropa menemukan banyak pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mempunyai gejala gangguan olfaktori dan gustatori yang berat tanpa rinore atau obstruksi hidung, dan tidak ada gejala demam, batuk atau gejala sistemik lain.

Penelitian sebelumnya di Korea Selatan, Iran, Jerman, Itali, Spanyol, Perancis, Belgia, Inggris dan Amerika mendukung bahwa terdapat gangguan olfaktori dan gustatori pada pasien COVID-19. Penelitian mengenai terjadinya gangguan olfaktori dan gustatori di Asia belum banyak dilaporkan. Kejadian anosmia mendadak harus dikenali oleh komunitas sains internasional sebagai gejala yang penting infeksi COVID-19.3 Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi kejadian gangguan olfaktori dan gustatori pada COVID-19 di Indonesia sebagai langkah deteksi dini dan prevensi penyebaran penularan COVID-19 lebih jauh dan melebar serta mengetahui onset durasi gejala tersebut dengan hipotesis terdapat prevalensi yang cukup tinggi untuk gangguan olfaktori dan gustatori pada kasus COVID-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode belah lintang, data diambil dari hasil pengumpulan *googleform* yang telah diisi oleh responden yang terkonfirmasi positif COVID-19 berdasarkan pemeriksaan RT PCR yang diperiksa di RSUP Dr. Kariadi pada bulan Agustus 2020 – Maret 2021. Responden menjalani pemeriksaan swab PCR karena ada gejala, riwayat kontak dengan teman/sejawat atau menangani kasus positif COVID-19. Kriteria inklusi usia > 18 tahun, terkonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan RT PCR, penderita bersedia diikutkan dalam penelitian. Kriteria ekslusi meliputi penderita dengan keluhan berat, pasien dengan riwayat rinitis alergi, pasien dengan

gangguan penghidu sebelumnya dan riwayat sinusitis dengan atau tanpa polip.. Penelitian ini sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP Dr.Kariadi No.578/EC/KEPK-RSDK/2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini berupa data dari *google form*, dari 211 sampel yang terkumpul didapatkan 189 sampel yang masuk kriteria inklusi. Seluruh responden terkonfimasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan swab PCR, dari

189 responden sebanyak 68% responden bekerja di fasilitas kesehatan (83 dokter, 22 perawat, 24 nakes lain seperti radiologi, terapi wicara, admin, parkir) dan 32% tidak bekerja di fasilitas kesehatan (44 pekerja non kesehatan, 5 pelajar, dan 11 ibu rumah tangga). Petugas kesehatan dokter, perawat dan paramedis merupakan pekerjaaan yang sangat berisiko terhadap terjadinya penularan, disini sebanyak 83 dokter terdiri dari dokter spesialis, dokter umum dan yang terbanyak yaitu dokter peserta didik.

Enam puluh satu persen responden dapat mengidentifikasi sumber penularan seperti dari pasien

TABEL 1

Data Umum

Data Umum		n	Persentase	
Jenis Kelamin	Laki-laki	59	31%	
	Perempuan	130	69%	
Umur		35 tahun	18–68 tahun	
Pekerjaan	Nakes	129	68%	
	Bukan nakes	60	32%	
Sumber penularan COVID-19	Diketahui	116	61%	
teridentifikasi	Tidak diketahui	73 3	39%	
Pola bekerja	Bekerja penuh di rumah	27	14%	
	Bekerja sebagian di rumah	51	27%	
	Bekerja penuh di kantor / luar rumah	111	59%	

TABEL 2 **Prevalensi Gangguan Olfaktori dan Gustatori pada Responden**

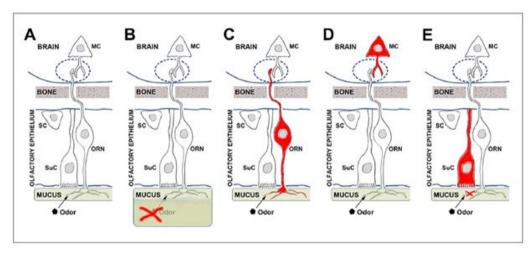
Gangguan Olfaktori dan Gustatori	n	Persentase
Hanya anosmia	42	37%
Hiposmia	14	12%
Hanya ageusia	4	3%
Hipogeusia	11	10%
Anosmia dan ageusia	44	38%
Tidak ada keluhan	74	

TABEL 3
Onset Gangguan Olfaktori dan atau Gustatori

Onset Gejala	n	Persentase
Sebelum terkonfirmasi COVID-19	86	75%
Sesudah terkonfimasi COVID-19	29	25%

TABEL 4
Pola Penyembuhan Gangguan Olfaktori dan atau Gustatori

Pola Penyembuhan	n	Persentase
1 – 4 hari	27	23%
5 – 8 hari	37	32%
9 – 14 hari	18	16%
2 – 12 minggu	13	11%
Lebih dari 12 minggu	1	1%
Belum sembuh	19	17%



Gambar 1. Skema jalur mekanisme gangguan rute olfatori ke otak pada anosmia COVID 1913

yang ditangani, kontak dari keluarga atau teman tenaga kesehatan yang menangani kasus COVID 19 atau tenaga kesehatan yang positif COVID 19 dan berdasarkan analisa pola bekerja sebanyak 14% responden tidak keluar rumah/bekerja penuh di rumah, penularan kemungkinan dari kunjungan kerabat dan bepergian ke fasilitas umum yang tidak dapat dihindari misalnya ke pasar atau bank (Tabel 1.)

Rongga hidung dan sinus paranasal merupakan pintu gerbang utama infeksi dan berkembangnya virus. Tingginya muatan virus (viral load) pada sekresi sinonasal juga menunjukkan tingginya risiko penularan, meskipun gejala sinonasal tampaknya bukan merupakan gejala utama COVID-19.4 Gejala umum COVID-19 pada awal pandemi yang telah dikenal yaitu demam, batuk, lemas, sakit kepala, tidak nyaman pada perut, sesak dan nyeri otot, namun dilaporkan gangguan olfaktori dan gustatori mulai meningkat pada pasien COVID-19. Banyak laporan melalui telepon, email dan keluhan langsung ke dokter untuk kasus ini dan terutama terjadi pada pasien dengan tanpa gejala lain atau dengan gejala ringan sehingga CDC memasukkan gangguan olfaktori dan gustatori pada 2 bulan pasca pandemi sebagai gejala

yang perlu diwaspadai. Hasil penelitian ini ditemukan sebanyak 61% (115 responden) mempunyai keluhan gangguan olfaktori dengan atau tanpa gangguan gustatori, 39% (74 responden) tidak mempunyai keluhan tersebut (Tabel 2.)

Tingginya prevalensi ini bagi klinisi harus waspada bahwa selain keluhan umum lain, gangguan olfaktori merupakan gejala penting untuk deteksi dari COVID-19.^{3,5} Gangguan olfaktori dapat berdiri sendiri atau disertai dengan gangguan gustatori, keluhan ini jarang dijumpai saat sebelum pandemi COVID-19. Temuan gejala ini menjadi menarik karena biasanya temuan ini tidak disertai gejala lain. Penelitian-penelitian metaanalisa telah dilakukan dan ditemukan insidensi kejadian gangguan olfaktori 41–52% dan gangguan gustatori 38–43%.^{6,7}

Tabel 2 menunjukkan prevalensi gangguan olfaktori dan gustatori pada pasien COVID 19 yang kami teliti yaitu sebesar 61% (115 orang), pasien tidak ada keluhan 39% (74 orang). Patofisiologi gangguan olfaktori dan gustatori pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Coronavirus sebelumnya sudah diidentifikasi sebagai family virus yang berhubungan dengan kejadian

anosmia.⁸ Coronavirus mampu mengivasi ke bulbus olfatori dan sistem saraf pusat, hal ini kemungkinan dapat menjelaskan alur mengenai presentasi klinis pasien dari gejala ini. Secara biomolecular, virus dapat menginfeksi saraf tepi, menggunakan mekanisme transport aktif untuk masuk ke sistem saraf pusat.⁹

Reseptor SARS-CoV (human angiotensin-converting enzyme 2), telah diteliti pada mencit bahwa SARS-CoV dapat masuk ke otak melalui bulbus olfaktori lalu menyebar dengan cepat secara transneuronal. Virus pertama terdeteksi 60-66 jam pasca infeksi dan paling banyak di bulbus olfaktori. Regio korteks (piriform dan infralimbic cortices), basal ganglia (ventral pallidum dan lateral preoptic regions) dan midbrain (dorsal raphe) juga sangat terinfeksi setelah virus menyebar.10 Regio ini berkoneksi langsung dengan bulbus olfaktori. Penyebaran cepat dari SARS-CoV di otak juga dihubungkan dengan kematian neuron yang signifikan. Autopsi pada manusia dari 8 pasien SARS menunjukkan adanya SARS-CoV di sampel otak dengan pemeriksaan imunohitokimia, mikroskop electron dan PCR. SARS-CoV2 diduga juga mempunyai potensi neuroinvasif yang mempunyai peran menyebabkan gagal napas pada pasien COVID-19.11 Pemeriksaan imaging dan patologi neuron dapat memegang peran penting dalam mendeteksi abnormal dari bulbus olfaktori, saraf kranial dan otak pada pasien COVID-19.

Lokasi pasti kerusakan pasca infeksi saluran napas atas masih belum diketahui, namun biopsi langsung ke area olfaktori dapat menyebabkan kerusakan langsung epitel olfaktori. Sebuah penelitian menunjukkan sel epitel hidung terdapat *angiotensin converting* 2 (ACE2) yang berekspresi pada infeksi SARS-CoV-2, sehingga memungkinkan pintu masuk virus. Akibatnya, cedera saraf tepi mungkin terjadi yang menyebabkan anosmia, kasus ini sering dijumpai pada pasien rawat jalan.

Penelitian mengenai kejadian anosmia disertai dengan ageusia dilaporkan terutama pada kasus COVID-19 gejala ringan hingga sedang. 85,6% dilaporkan gangguan olfaktori dan sebanyak 79,7% tidak disertai dengan obstruksi nasal dan rinore.³ Gangguan olfaktori (anosmia/hiposmia) ini dapat muncul sebelum, selama ataupun setelah gejala umum, bersamaan dengan kejadian demam juga dihubungkan dengan kejadian ini. Keluhan 75% muncul sebelum responden terkonfirmasi positif COVID-19 sebelum dilakukan swab PCR (Tabel 3.)

Perhatian lebih pada kasus gangguan olfaktori dan gustatori ini penting karena berdasar hasil penelitian lebih banyak terjadi pada saat sebelum terkonfirmasi positif COVID-19, sehingga gejala ini penting untuk diperhatikan terutama untuk mencegah penyebaran virus SARS-CoV-2. Saat menemukan kasus anosmia kita dapat menyarankan pemeriksaan PCR untuk konfimasi positif dan segera menyarankan isolasi mandiri.

Waktu pemulihan responden berbeda-beda, pada hasil penelitian tampak penyembuhan terbanyak terjadi

pada 5–8 hari setelah onset kejadian gangguan olfaktori dan atau gustatori, jumlah ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.³ Sebanyak 17% responden pada saat dilakukan penelitian, keluhannya belum sembuh dan onsetnya berbeda-beda sehingga tidak dapat dinilai lebih lanjut (Tabel 4.)

Satu penelitian melaporkan kehilangan penciuman tertinggi pada hari ke 3 dan gangguan pengecapan tertinggi pada hari ke 5–7 dan keluhan keduanya membaik di atas 2 minggu, terbanyak membaik pada 7–10 hari.¹³

Pada gejala anosmia/hiposmia pada COVID-19, seringkali tidak dijumpai keluhan hidung buntu maupun rinore yang berat sehingga diduga etiologi gangguan ini bukanlah gangguan konduktif. Brychea et al. 2020 meneliti hamster yang menunjukkan bahwa sel sustentacular yang mengandung virus, namun pada olfaktori neuron, virus ini tidak ditemukan. Olfaktori neuron bukan target awal atau utama dari virus karena tidak ditemukan pada olfaktori bulb. 14 Chung et al. 2021 meneliti korelasi menurunnya volume olfaktori bulb, dan temuan abnormal pada MR spektrokopi yang mengindikasikan destruksi neuronal pada infeksi COVID-19.15 Butowt et al. 2020, mengumpulkan data dan meninjau mengenai beberapa mekanisme gangguan rute olfaktori ke otak pada anosmia COVID-19, terdapat 4 rute yaitu pertama gangguan konduktif, kerusakan saraf olfaktori (ORN, olfactory receptor neuron), kerusakan sel penunjang di saraf olfaktori (SuC, Sustentacular cells), dan kerusakan saraf di otak (MC, mitral cell) yang disajikan pada Gambar 1.13 Pada kasus anosmia memanjang kemungkinan terjadi kerusakan di saraf olfaktori, keempat mekanisme ini dapat menjelaskan variasi waktu pemulihan gangguan olfaktori dan gustatori pada COVID-19 meskipun penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan, mengingat masih cukup banyak kasus yang belum sembuh di atas 2 bulan. Penelitian yang dilakukan pada pasien 6 bulan dan 1 tahun pasca COVID-19 menunjukkan angka pemulihan sempurna lebih dari 80%, namun pada 17-19,6% pasien mengalami penyembuhan sebagian atau bahkan belum sembuh. 16, 17 Pada penelitian ini terdapat 17% (19 orang) yang belum mengalamai penyembuhan. Kondisi belum sembuh tersebut bisa dalam bentuk anosmia memanjang atau hiposmia atau parosmia yang akhir-akhir ini banyak dilaporkan. Keterbatasan penelitian ini adalah gangguan olfaktori dan gangguan gustatori hanya didapatkan dari hasil pengisian googleform tanpa pemeriksaan obyektif dan tidak megidentifikasi faktor risiko/komorbid dari responden yang mengalami gangguan olfaktori dan gangguan gustatori

SIMPULAN

Peningkatan jumlah gangguan olfaktori dan gustatori mendadak bersamaan dengan kejadian pandemi COVID-19, merupakan tanda penting untuk mengenal salah satu gejala COVID-19 dan terbukti dengan prevalensi yang cukup tinggi. Gejala gangguan olfaktori dan gustatori memang bukan gejala yang mengancam nyawa tetapi dapat menjadi tanda penting untuk deteksi dini dan prevensi penyebaran COVID-19. Prevalensi gejala olfaktori dan gustatori pada penelitian ini cukup tinggi dan gejala tersebut lebih dari 80% sembuh kurang dari 2 minggu, namun pada beberapa kasus dapat menjadi anosmia memanjang, hiposmia dan parosmia yang membutuhkan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–20.
- Zhang Q, Shan KS, Abdollahi S, Nace T. Anosmia and Ageusia as the Only Indicators of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cureus 12(5): e7918. 2020:1–6.
- Lechien JR, Estomba CMC, Siati DRD, Horoi M, Bon SDL, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate form of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study European Archieves Oto-Rhino-Laryngology. 2020.
- Wardani RS, Ratunanda SS, Sutikno B, Mailasari A. Anosmia In: Bashiruddin J, Soekin S, Adham M, Yussy AD, editor. Buku pedoman tatalaksana di bidang THT KL selama pandemi COVID-19. Pertama ed. Jakarta: PERHATI KL INDONESIA 2020. p. 46–50.
- Klopfenstein T, Oussou NJK, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. M'edecine et Maladies Infectieuses. 2020.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. OtolaryngologyHead and Neck Surgery. 2020;163(1) 3–11.

- Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Asenso RO. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2020;95(8):1621–31.
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H et al. . Identification of viruses in patients with post-viral olfactory dysfunction. Laryngoscope. 2007;117 (2):272–7.
- 9. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. VIrus infections in the nervous system. Cell Host Microbe 2013;13(4).
- 10. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenci for human ACE2. J Virol 2008;82(15).
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol 2020.
- 12. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M. HCA lung biological network. SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. 13 mars. 2020.
- 13. Butowt R, Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. The Neuroscientist. 2020:1–22.
- 14. Brychea B, Albina AS, Murrib S, Lacôteb S, Pulidoc C, Gouilhd MA, *et al*. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. Brain, Behavior, and Immunity 2020;89:579–86.
- 15. Chung TWH, Zhang H, Wong FKC, Sridhar S, Chan KH, Cheng VCC, *et al.* Neurosensory rehabilitation and olfactory network recovery in COVID-19-related olfactory dysfunction. Brain Sci. 2021;11:1–8.
- Leedman SR, Sheeraz M, Sanfilippo PG, Edgar DW, D'Aulerio GV, Robb DM, et al. Olfactory dysfunction at six months after coronavirus disease 2019 infection. J Laryngol Otol 2021. 2021:135:839–43.
- 17. Renaud M, Thibault C, Normand FL, Mcdonald EG, Gallix B, Debry C, *et al*. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. JAMA Network Open 2021;4(6):1–4.