

## D-XYLOSE TESTİNİN KULLANIM ALANLARI

Ekrem ORBAY<sup>1</sup>, Oya Uygur BAYRAMIÇLİ<sup>2</sup>, Handan AKSOY<sup>1</sup>, Birsal KAVAKLI<sup>3</sup>, Ali YAYLA<sup>4</sup>

İntestinal absorpsiyon ile ilgili bilgilerimizde son yıllarda artış olmuştur. Çöliyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerde gelişme kaydedilmiştir. Kazanılmış immün yetmezlik sendromunda görülen ishahın değerlendirilmesinde D-xylose testinin kullanımı artmaya başlamıştır. Malabsorpsiyonun değerlendirilmesinde solunum testinin kullanımı ile ilgili yeni bilgiler bulunmuştur.

### ABSORPSİYONUN FİZYOLOJİ, KİMYA VE KİNETİĞİ

D-xylose doğal olarak bitkilerde bulunan bir pentozdur. Emilim testinde kullanılabilirliği tam olmayan emilimine bağlıdır. Diğer monosakkaridler ince barsaktaki normal olmayan durumlarda bile çok hızlı emilmektedir. D-xylose ince barsakta değişmeden emilime uğramakta ve yaklaşık % 30'u karaciğer tarafından metabolize edilerek karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve threitolle dönüşmektedir. % 5 kadarı safra ile değişmeden atılmaktadır ve enterohepatik dolaşıma girmektedir. Geriye kalan ise testlerde kullandığımız idrarla atılan miktardır.

İntravenöz olarak verilen D-xylose'un yaklaşık yarısı böbreklerden atılırken, geriye kalan yarısı böbrek dışı, muhtemelen hepatik mekanizmalarla atılır. Normal deneklerde 25 g. oral dozun yaklaşık % 70'i emilmektedir<sup>1</sup> ve bunun yaklaşık % 50'si renal atılma uğramaktadır. 8,75 gr. renal atılım miktarıdır. Emilim, metabolizma ve atılım işlemlerinin çoğu alımdan sonraki ilk 5 saat içinde olmaktadır. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda 5. saat idrarında kabul edilebilir alt sınır miktarı 4 g'dır. Kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan daha yüksek olanlarda birinci saat serum D-xylose konsantrasyonunda normal kabul edilebilecek en düşük değer 25 mg/dl'dir<sup>1,2</sup>. D-xylose enterosit absorpsiyon mekanizması tartışmalıdır. Normal mikrovillöz veziküllerle yapılan çalışmalar, D-xylose emiliminde baskın olan mekanizmanın pasif emilim olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, bu çalışmalarda değerler standart D-xylose testindeki değerlerden daha düşük çıkmasına rağmen normal kişilerdeki barsak perfüzyon testleri D-xylose'un pasif olarak absorbe olduğunu göstermektedir<sup>3</sup>. Çözünebilir bir element daha yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. Erken intestinal perfüzyon çalışmaları D-xylose emiliminde küçük çözünebilir bir komponent olduğunu

düşündürmektedir. D-xylose pasif emilimi, taşıyıcı Michaelis-Menton kinetiklerine bağlı değildir ve emilim hız sabiti değişik dozlardaki D-xylose ile değişmemektedir. Özellikle minimal barsak malabsorpsiyonu olan hastalarda 15 gr. ve 25 gr. dozlarda D-xylose verilerek emilim kinetikleri karşılaştırılmıştır. Emilim hız sabiti, Ka, düşük doz alan hastalarda bir miktar yüksektir ve bu da aktif absorpsiyonu düşündürmektedir. Buna rağmen bütün veriler, transsellüler veya parasellüler alanda, taşıyıcısı olan ya da olmayan transportta pasif absorpsiyonu desteklemektedir. Veriler her ne kadar değişik dozlardaki D-xylose uygulanması ile alınsa da sadece 25 gr. ve 15 gr. dozlarla yapılan kinetik çalışmalar vardır<sup>1</sup>. Bu çalışmalar normal renal fonksiyonu olan hastalardaki 5. saat idrar D-xylose içeriği alt sınırının 25 gr. dozu için 4 gr, 15 gr. dozu için 2,5 gr. olduğunu, kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan yüksek olan hastalardaki 1. saat serum D-xylose değeri alt sınırının hem 25 gr, hem de 15 gr. dozu için 25 mg/dl olduğunu desteklemektedir. Bazı veriler anefrik hastalarda 15 gr. dozunun kullanılabilirliğini ve bu vakalarda 1. saat serum D-xylose konsantrasyonu normal alt sınırının 20 mg/dl olabileceğini önermektedir.

### D-XYLOSE TESTİNİN PEDIATRİ, GERİATRİ VE DEĞİŞİK HASTALIKLARDA KULLANIMI

Özellikle küçük çocuklar ve infantlarda doğru şekilde idrar toplayabilmenin zor olması nedeniyle pediatriye idrardan çok serum D-xylose testi kullanılmaktadır. D-xylose emilim ve atılımı bir yaşına kadar arttığı için, normal değerlerde bazı modifikasyonlar gerekmektedir. 12 yaşından küçük çocuklarda 5 gr.lık dozu takiben 1. saat serum D-xylose konsantrasyonu alt sınırı 15 mg/dl olmalıdır. Infantlarda ve 6 aydan küçük çocuklarda 15 g/m<sup>2</sup> doz kullanılması uygun olup normal alt sınır gene 15 mg/dl'dir.

Çocuklarda Çöliyak hastalığının tanısında serum veya idrar D-xylose testinden ziyade serum endomisiyal antikorunun tayininin daha sensitif ve spesifik olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>5</sup>. Duodenal atrofisi biyopsi ile gösterilen infantların sadece % 67'sinde D-xylose testinin doğruluğu saptanmıştır. Çöliyak hastalığı ve diğer ince barsak emilim defekti olan bir grup çocukta demir emilim testinin D-xylose testine daha üstün olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Renal fonksiyonu normal olan yaşlı hasta grubunda D-xylose emiliminde azalma görülmemiştir. Bu durum erişkin hasta grubunda farmakokinetik analizlerle de gösterilmiştir<sup>7</sup>.

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Aile Hekimliği Asistanı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Uzmanı, <sup>3</sup>Dahiliye Kliniği Şef Yard, Doç Dr <sup>4</sup>Dahiliye Kliniği Şefi.

D-xylose testinin yorumlanmasını birçok faktör değiştirmektedir, bu yüzden uygun test koşulları gereklidir. Test aç karnına uygulanmalıdır, çünkü glikoz, et ve fibrillerden oluşan kolaylaştırılmış emilim D-xylose emilimini bozabilir. Prokinetik ve antimotilite ajanlarından da kaçınılmalıdır.

Birinci saat serum konsantrasyonu ile 5. saat idrar D-xylose miktarının kombine değeri gecikmiş gastrik boşalma ve peristaltizm artışı örnekleri tarafından belirlenmiştir. Peristaltizm artışı D-xylose biyoyararlanımını bozabilir, bu da kliniğe 5. saat idrar D-xylose değerinin beklenenden daha düşük çıkması şeklinde yansımaktadır. Bu bulgu 15 gr. dozu takiben verilen 25 gr. dozla görülen azalmış biyoyararlanım ile doğrulanmış olup muhtemelen yüksek dozdaki osmotik etkilere bağlıdır. Bununla birlikte, modifiye bir dozla 1. saat serum D-xylose miktarı belirgin olarak etkilenmemektedir<sup>1</sup> ve ishali hastalarda sadece barsak peristaltizmi artışına bağlı olarak normal olacaktır. Mide boşalmasında azalmanın 1. saat serum D-xylose değerinin daha düşük çıkmasına ve sabit absorpsiyon oranının düşmesine yol açacağı tahmin edilmektedir. Ancak, D-xylose mideyi hiç terk etmediği için, biyoyararlanım normal kalacaktır. Bu şartlar altında normal biyoyararlanım klinik olarak 5. saat idrar içeriği ile etkilenebilir.

Portal hipertansiyonda splenik konjesyona bağlı olarak D-xylose biyoyararlanımının düştüğü tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, hepatik fonksiyonlarda yavaşlama veya karaciğer çevresindeki şantlara bağlı olarak karaciğer metabolizmasında yavaşlama olabilir ve bu beklenenden daha yüksek serum ve idrar değerlerine yol açabilir. 25 sirozlu hastada yapılan bir çalışmada D-xylose absorpsiyonu normal bulunmuştur. D-xylose salınımında azalma asit varlığında beklenir, çünkü D-xylose asit dahil interstisyel boşluklarda dağılır. Bu hasta grubunda D-xylose dağılım ve emiliminin kinetik değerlendirmeleri yapılmamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar veya aspirin kullanımının D-xylose ekskresyon ve absorpsiyonunda azalmaya yol açabileceğini gösteren bazı deliller vardır. Diabetik kişilerde ise glipizid D-xylose absorpsiyonundaki azalmayı arttırabilir. Kronik akciğer hastalıkları, pernisiyöz anemi, hipertiroidizm veya hipotiroidizmde D-xylose kullanımında azalma olmaz ve D-xylose testinde etnik farklılıklar yoktur.

#### ÇÖLİYAK HASTALIĞI VE DİĞER MALABSORPSİYON SENDROMLARINDA D-XYLOSE TESTİ

Normal kişiler ve çöliyak hastalığı olan kişilerde karşılaştırılarak yapılan, 25 g. doz kullanılan D-xylose testi verileri hem 1. saat serum D-xylose konsantrasyonu ve hem de 5. saat idrar içeriğinde %95 oranında özgüllük ve hassasiyet göstermiştir<sup>8</sup>. Disakkarid gibi daha büyük bir molekül kullanılırsa D-xylose testi ve diğer monosakkarid tolerans

testlerinin diagnostik değerleri arttırılabilir. Çöliyak hastalığı nedeniyle artmış permeabilite varken, büyük molekül parasellüler absorpsiyonu arttırır ve böylece miktar idrarda ölçülebilir. Monosakkarid salınımının disakkarid salınımına oranı, D-xylose testinin diagnostik doğruluğunu arttıracak gibi görünmektedir.

Diğer proksimal ince barsak hastalıkları da (tropikal sprue ve Whipple hastalığı) normal kişilerle karşılaştırılınca yüksek hassaslık ve özgüllükte anormal D-xylose testi sonucu vermiştir. Tahmin edildiği gibi, pankreatik malabsorpsiyonlu hastalarda D-xylose absorpsiyonu normaldir<sup>8</sup>. Sürpriz olmayan bir bulgu da kısa barsak sendromlu hastalarda D-xylose absorpsiyonunun belirgin olarak azalmasıdır. D-xylose testinin tanı değeri infantlarda daha düşüktür.

D-xylose testi HIV enfeksiyonlu hastalardaki ince barsak malabsorpsiyon defektlerini tanımlamada önemli bir araçtır. Bu hastalar sıklıkla tanımlanabilen ince barsak patojenleri olmaksızın ciddi kronik diare ve kilo kaybı ile müracaat etmektedirler. Absorptif defektler hem proksimal ince barsak hem de ileumda görülür. Her ne kadar intestinal lamina propriada hafif enflamasyon bulunsa da, absorpsiyon anormallikleri tespit edilen histolojik anormalliklerden daha fazladır. Birçok yönden HIV enteropatisi en iyi fonksiyonel, malabsorptif anormallik şeklinde tanımlanabilir. Kilo kaybı olanlarda ciddi D-xylose malabsorpsiyonu varken, kilo kaybı olmayanlarda D-xylose testi normaldir. Bu bulgular standart D-xylose kinetik çalışmaları ile de desteklenmektedir<sup>9</sup>.

D-xylose testinin etkinliği konusunda literatürde bazı tartışmalar vardır. Anlaşmazlığın büyük kısmı 5. saat idrar D-xylose içeriğinin yanlış yorumuna dayanmaktadır ki, azalmış proksimal intestinal fonksiyonun dışında renal fonksiyon, absorpsiyonun azalmasına neden olan peristaltizm artışı, ince barsak kriptalarında bakteriyel aşırı üreme gibi faktörler de buna neden olabilir. Bu nedenle, hem 5. saat idrar içeriği hem de 1. saat serum konsantrasyonları malabsorpsiyon analizinde birlikte değerlendirilmelidir. 1. saat serum konsantrasyonu intestinal absorpsiyon sabit oranı (proksimal ince barsak fonksiyonu) hakkında bilgi sağlarken, 5. saat idrar içeriği (renal fonksiyon normal kabul edilerek) baştan sona biyoyararlanımı karşılaştırır. Eğer serum ve idrar kreatinin konsantrasyonları eşzamanlı olarak tespit edilirse, değerlendirme daha güvenilir olur, çünkü kreatinin klirensi de hesaplanabilir.

Kronik diareesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde mantıklı bir strateji, patojenler, lökosit sayımı, bazal biyokimya, hematolojik değerler ve serum endomisiyal antikor gibi parametrelerin toplanmasıdır. Endomisiyal antikorun çöliyak hastalık için yüksek özgüllük ve hassasiyeti olduğu gösterilmiştir. D-xylose testi (önceki 72 saat fekal yağ miktarını içeren veya içermeyen) yapılabilir. Eğer D-xylose test sonuçları normalse, pankreatik

malabsorpsiyon düşünülmesi ve yoksa 72 saat fekal yağ oranı tespit edilmelidir. Eğer D-xylose test sonuçları anormalse intrensek ince barsak hastalığını açıklayabilecek bir ince barsak biyopsisi ve patojenler için aspirat alınmalı, ince barsaklardaki bakteriyel aşırı üreme olasılığını açıklayabilecek Schilling testi yapılmalıdır (Şekil 1).

Birçok gastroenterolog kronik diareli bir hasta için öncelikle endoskopik değerlendirmeyi tercih etmektedir, çünkü kısa bir zaman diliminde büyük miktarda bilgiye sahip olmaktadır. Tek seansta hem kolon ve terminal ileumun kolonoskopik değerlendirilmesi, hem de duodenal biyopsi ile endoskopik değerlendirme yapılabilir. Kolonoskopi ile kolon ve ileumun muhtemel enflamatuvar hastalıkları değerlendirilirken, endoskopi ile ince barsaktaki hastalıklar tespit edilebilir. Eğer bu çalışmalarla hastalığın nedeni açıklanamıyorsa şekil 1'de belirtilen değerlendirme uygun olabilir. Eğer hasta hospitalize edilmiş ise, birbirini takip eden araştırmalar yerine birçok testin birlikte yapılması maliyet-etkinlik açısından daha faydalı olacaktır.

#### D-XYLOSE SOLUNUM TESTİ

Renal fonksiyonlardan bağımsız olması nedeni ile D-xylose testinin standardizasyonunda solunum testleri uygun bir alternatif olabilir. Kullanılan ilk solunum testi (14C) glikolat solunum testi olup safra tuzlarından glisin kısmına bağlı bakteriyel bölünme



Şekil 1. Malabsorpsiyonun değerlendirilmesi

esasına dayanarak, nefesteki işaretli CO<sub>2</sub> üretimi ile değerlendirilmektedir. Bu test küçük oranda özgülüğe sahiptir, çünkü hem ince barsaktaki bakteriyel aşırı üremeye hem de ileal disfonksiyona bağlı kolon içinde artmış safra tuzu döküntüleri nedeniyle safra tuzu dekonjugasyonunda artış olacaktır. 1-g (14C) D-xylose testi bu problemlerin bir kısmını açacaktır<sup>10</sup>. Osmotik etkiyle kolona daha az atılıma bağlı D-xylose'un nonabsorptif kayıplarını en aza indirmek için küçük doz kullanılmıştır. 10 gr. laktuloz hidrojen solunum testi ve 80 gr. hidrojen glikoz solunum testi ile karşılaştırıldığı zaman (14C) glikolat solunum testi intestinal bakteriyel aşırı üreme tanısında daha güvenilirdir. İnce barsak bakteri kültürlerine dayalı bir çalışmada bu testin ince barsak bakteriyel aşırı

üremesinde fazla hassas olmadığı rapor edilmiştir.

Oral D-xylose uygulamasını takiben soluktaki hidrojenin direkt ölçümü radyoaktif işaretleyici kullanım ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Nefesimizdeki hidrojenin çoğu endojen floranın kolonda karbonhidratları fermente etmesi ile üretilir ve bu sayede ince barsaklardan kolona geçişi ölçmek mümkün olur. İnce barsaklarda bakteriyel aşırı üreme olduğu durumlarda da üretimde artış olur.

D-xylose her zaman inkomplet şekilde absorbe edilir. Metabolizasyon sonucu nefeste gaz kromatografisi ile ölçülebilir hale gelen hidrojene sebep olan nonabsorbe xylose, ince barsaklardaki bakterilerin aşırı üremesi sonucu veya kolondaki enterik bakterilerce metabolize edilir. Tropikal malabsorpsiyonu olan hastalara uygulanan 25 g. D-xylose dozu ile elde edilen H<sub>2</sub> üretimi, 5. saat üriner D-xylose ekskresyonu ve 90 dakikalık serum D-xylose düzeyleri ile iyi bir korelasyon gösterir. Aynı sonuçlar ince bağırsaklarında bakteriyel aşırı üreme olan hastaları da kapsayan çeşitli malabsorpsiyon bozuklukları olan hastalardaki 5. saat üriner D-xylose ile nefes testi kıyaslandığında da elde edilmiştir<sup>11</sup>. Çölyak hastalığının teşhisinde 25 gr. D-xylose H<sub>2</sub> nefes testinin, 5. saat idrar D-xylose içeriğine kıyasla daha güvenilir olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

#### KLİNİK VE ARAŞTIRMA METODU OLARAK D-XYLOSE TESTİNİN YENİ UYGULAMALARI

Çeşitli klinik düzenlemelerle ince barsak fonksiyonlarını araştırmak için yapılan çalışmalarda D-xylose testi yararlı olmuştur. Bu yeni uygulamaların bazılarının özeti şöyledir:

1. Sitotoksik ilaçların ve diğer ajanların ince barsak fonksiyonu üzerine etkilerinin ölçülmesi,
2. Sepsis ve kardiyopulmoner bypass gibi yaşamı, tehdit eden klinik durumlarda ince barsak disfonksiyonunun dökümantasyonu,
3. Glutamin suplementasyonunun ince barsak fonksiyonu üzerine etkilerinin ölçülmesi
4. İnce barsak transplantasyonunun değerlendirilmesi ve takibi,
5. Ciddi kronik hastalıklarda (SLE, pankreas karsinomu) hafif ince barsak disfonksiyonu prevalansının saptanması.

Öncelikle Akut Miyeloid Lösemideki (AML) sitotoksik tedavinin ince barsak fonksiyonu üzerine etkisi D-xylose testi kullanılarak değerlendirilmiştir. En büyük seride AML'li ve remisyon/indüksiyon tedavisi alan 110 ardışık hasta değerlendirilmiştir<sup>13</sup>. 4 hafta süreyle bazal ve 5 gr. lık doz verildikten sonraki 1. saat serum D-xylose konsantrasyonu haftalık olarak araştırılmıştır. Kemoterapiden 3 hafta sonra serum D-xylose seviyesi giderek azalır ve bir uç noktaya ulaşır. Malabsorpsiyon defekti bakteriyemi

ve nötropenik enterokolit gelişimi ile korelasyon gösterir. Diğer bir çalışmada da akut lenfositik lösemi indüksiyon kemoterapisi alan çocukların küçük bir azınlığında D-xylose malabsorpsiyonu geliştiği gösterilmiştir<sup>14</sup>.

Özellikle 100 dakikayı aşan sürelerdeki kardiyopulmoner bypass olan hastalarda D-xylose absorpsiyonunun belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde, D-xylose absorpsiyonu ciddi travma veya sepsis sonrasında bariz olarak azalmakta ve bir ila üç haftadan önce düzelmektedir. Bu etki barsakların hipoperfüzyonuna bağlı olabilir. Bir çalışma bunun tümör nekroz faktörü ile ilgili olabileceğini öne sürmektedir. İnce barsaklar için glutamin tercih edilen yakıt olduğundan bazıları glutamin dipeptidini parenteral ve enteral beslenmede besinsel bir yardım olarak kullanmışlardır. Veriler tam olmamakla birlikte, ince barsak transplantasyonundan sonra D-xylose absorpsiyonu kullanılmıştır. Buna ilaveten total gastrektomilerden sonra D-xylose ölçümleri yapılmış ve normal bulunmuştur. Son olarak, D-xylose testi SLE ve pankreatik karsinomlu hastalarda intestinal absorpsiyonda hafif bozukluklar ortaya çıkartmıştır<sup>15</sup>. Sonuç olarak; D-xylose testi yüksek sensitivite ve spesifitesi ile ince barsak absorpsiyonunda hem kalitatif hem kantitatif bilgi veren etkin bir emilim testidir. Çoğu klinik ve araştırma şartlarında ince barsakların emilim fonksiyonunu takip etmede faydalı olan D-xylose testi, ince barsak emilim fonksiyonunun değerlendirilmesinde en güvenilir kantitatif yöntemdir.

#### KAYNAKLAR

1. Craig RM, Murphy P, Gibson T. Kinetic analysis of D-xylose absorption in normal subjects and in patients with chronic

- renal failure. *J Lab Clin Med*, 1983, 101:496-506.
2. Breiter HC, Craig RM, LeVee G, Atkinson AC Jr. Use of kinetic methods to evaluate D-xylose malabsorption in patients. *J Lab Clin Med*, 1988, 112:533-43.
3. Rolston DDK, Mathan VI. Xylose transport in the human jejunum. *Dig Dis Sci*, 1989, 34:553-8.
4. Craig RM, Atkinson AJ Jr. D-xylose testing: a review. *Gastroenterology*, 1988, 95:223-31.
5. Carroccio A, Iacono G, Montalto G. Immunologic and absorptive tests in celiac disease: can they replace intestinal biopsies? *J Gastroenterol*, 1993, 28:673-6.
6. De Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 14:21-6.
7. Arora S, Kassarian Z, Krasinski SD, Croffay B, Kaplan MM, Russell RM. Effect of age and tests of intestinal and hepatic function in health humans. *Gastroenterology*, 1989, 96:1560-5.
8. Deutsch JC, Santhosh-Kumar CR, Kolli VR. A noninvasive stable-isotope method to simultaneously assess pancreatic exocrine function and small bowel absorption. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90:2182-5.
9. Ehrenpreis ED, Gulino SP, Patterson BK, Craig RM, Yokoo H, Atkinson AJ Jr. Kinetics of D-xylose absorption in patients with HIV enteropathy. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49:632-40.
10. King CE, Toskes PP, Spivey JC, Lorenz E, Welkos SL. Detection of small intestinal bacterial overgrowth by means of a <sup>14</sup>C-D-xylose breath test. *Gastroenterology*, 1979, 77:75-82.
11. Casellas F, Chicharro L, Malagaleda JR. Potential usefulness of hydrogen breath test with D-xylose in clinical management of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci*, 1993, 38:321-7.
12. Casellas F, Malagaleda JR. Clinical applicability of shortened D-xylose breath test for diagnosis intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci*, 1994, 39:2320-6.
13. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol*, 1997, 15:2254-61.
14. Halton J, Atkinson SA, Bradley C, Dawson S, Barr RD. Acute lymphoid leukemia. No evidence of consistent chemotherapy-induced intestinal malabsorption. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1993, 15:271-6.
15. Wakasugi H, Hara Y, Abe M. A study of malabsorption in pancreatic cancer. *J Gastroenterol*, 1996, 31:81-5.