

Prosiding Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan dan Penerapan MIPA,
Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta, 16 Mei 2009

RAPID TEST TERHADAP INFEKSI DAN STRATEGI MENGHADAPI WABAH VIRUS FLU BABI PADA MANUSIA

Senam, Ph.D.

*Jurusan Pendidikan Kimia, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta,
Karangmalang Yogyakarta 55281, Contact person:
senamkardiwiyo@yahoo.com,
HP. 081328233306*

ABSTRAK

Penulisan makalah ini bertujuan untuk memberikan gambaran secara ringkas mengenai keberadaan wabah virus flu babi beserta cara mendeteksinya secara cepat. Virus yang sangat membahayakan ini termasuk dalam subtype H1N1. Virus ini telah banyak menimbulkan kematian bagi manusia. Asal usul virus ini belum jelas berasal dari hewan atau manusia. Sementara ini diduga bahwa virus ini merupakan virus mutan yang berasal dari virus influenza pada manusia, babi dan unggas.

Berdasarkan pembahasan memberikan gambaran bahwa asal usul maupun mekanisme infeksi virus flu babi pada manusia belum diketahui secara pasti. Untuk mencegah merebaknya virus flu babi ini dapat dilakukan dengan langkah yang positif, melalui vaksinasi babi dan manusia, maupun pembersihan kandang babi secara kontinu. Pembantaian babi merupakan langkah yang tidak tepat, karena dapat menimbulkan kepunahan jenis babi lokal Indonesia serta memungkinkan virus flu babi dapat langsung menyerang manusia. Deteksi cepat terhadap keberadaan virus flu babi dapat dilakukan dengan metode polymerize chain reaction yang hanya memerlukan waktu sekitar satu jam.

ABSTRACT

The aim of this scientific paper is to discuss about the negative effect of the influenza virus, which describes as an influence pig virus. We would like to give a simple method to detect the existence of the genome of the pig virus, rapidly. The virus is belonging to the subtype of H1N1. This virus causes the dead of the people, but friendly than influenza bird virus. We don't know the real host of the virus. This is predicted as a mutant, which comes from the influenza virus from the human, pig and bird. After mutation, this virus has become high pathogenic for human.

Based on this discussion we don't know the real host and the mechanism of infection exactly. To avoid the spreading of this virus, the pig should be vaccinated by the antibiotic, and the cleaning of this pig stall should be done continuously. The pigs, which were not infected by the virus, should not be destroyed. The negative effect of this action is to lose the local generation of the pig. Without pig as a host, this virus can infect to the human cell directly. The rapid test of the existence of this virus genome can be done by the polymerize chain reaction method. This method uses latest than one hour to know the negative or positive result.

PENDAHULUAN

Informasi mengenai flu babi menjadi pemandangan harian bagi masyarakat yang tersiar melalui surat kabar, televisi, maupun internet. Virus ini dikenal sebagai H1N1. Fenomena mengenai penularan flu babi ini hingga kini belum diketahui secara pasti, lebih-lebih mengenai mekanisme penularannya. Beberapa peneliti menduga virus ini mampu menular dari babi ke manusia, manusia ke manusia, babi ke unggas, atau dari unggas ke manusia. Babi yang terdeteksi mengandung virus mirip H1N1 ini, namun dalam keadaan sehat-sehat saja. Langkah-langkah pencegahan terhadap penyebaran virus babi telah banyak dilakukan baik oleh pemerintah maupun masyarakat secara swadaya. Serangan virus flu babi hingga kini telah menyebar tidak kurang dari 30 negara, namun yang relatif parah terjadi di Meksiko dan Spanyol. Virus ini mampu membunuh babi maupun manusia dalam waktu cepat. Banyak orang yang telah menjadi korban keganasan virus yang baru dikenal secara meluas

sejak beberapa hari yang lalu, walaupun pada tahun 1930 telah berhasil diisolasi virus jenis ini dari babi (Altschul *et al.*, 1997; Boeke and Stoye, 1997; Coffin, 1990).

Langkah pencegahan yang dilakukan oleh pemerintah dilakukan melalui penyemprotan terhadap kandang maupun hewan babi dengan obat-obat kimia. Beberapa tahun yang lalu pemerintah Indonesia telah melakukan pencegahan maupun pembasmian virus flu burung dengan langkah-langkah memusnahkan unggas yang ada di daerah tersebut, terutama unggas yang berada di pemukiman penduduk. Unggas yang dimusnahkan diganti uang dengan kisaran Rp. 10.000 hingga Rp. 15.000 tanpa memandang ukuran unggas. Berbagai ukuran unggas seperti ayam dewasa, anak ayam, burung perkutut, burung kutilan, baik unggas besar maupun unggas dengan ukuran kecil tetap dihargai sama. Sebagian masyarakat sangat memahami mengenai tingkat kesulitan membasmi virus yang mematikan itu, namun bagi masyarakat yang berasal dari pelosok desa tentunya tidak mudah untuk memahaminya. Membasmi virus secara cepat dan revolusioner dapat dilakukan dengan membasmi inangnya (makhuk yang menjadi tempat berkembangbiak virus itu). Kasus merebaknya flu babi diharapkan tidak terjadi langkah yang mirip dengan langkah untuk membasmi flu burung. Bila langkah itu dilakukan, niscaya kerugian yang ditanggung oleh masyarakat terlalu besar.

PEMBAHASAN

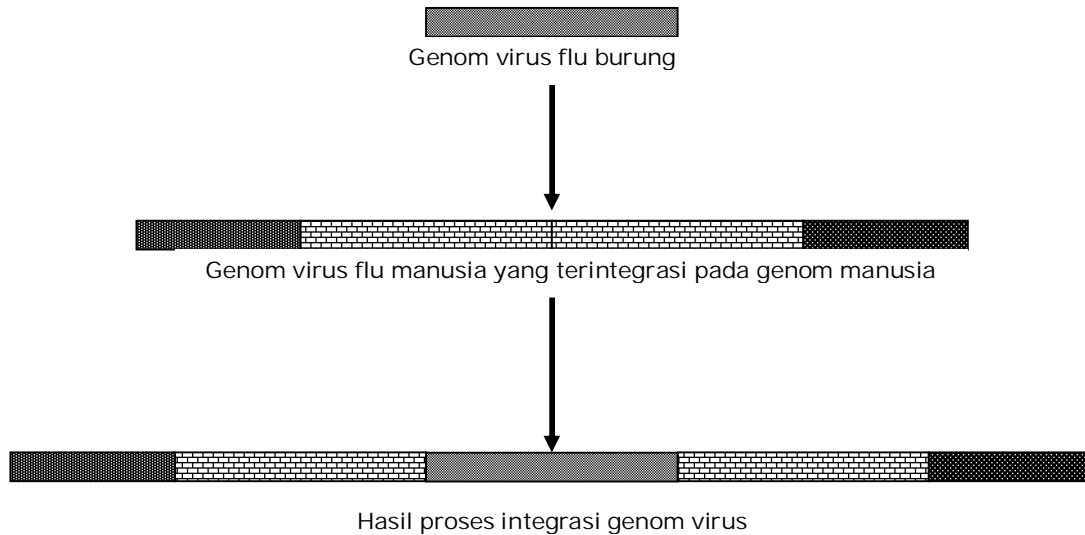
1. Asal Usul Flu Babi

Flu babi merupakan fenomena baru dalam bidang kesehatan. Keberadaan virus ini sangat mengancam rasa aman masyarakat, seperti juga virus flu burung. Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO) belum mengetahui asal muasal dari virus ini. Bahkan terdapat dugaan bahwa virus itu bukan berasal dari babi, karena virus H1N1 belum dapat diisolasi dari babi. Kejadian Luar Biasa (KLB) di Meksiko mengenai wabah flu babi ini berdasarkan hasil survei menunjukkan tidak berasal dari penyakit influenza dari babi. Untuk itu fenomena serangan flu babi pada manusia tidak diawali oleh kasus flu pada babi. Kasus ini sedikit berbeda dengan kasus flu burung.

Virus H1N1 yang menimbulkan penyakit flu babi pada manusia belum dapat diisolasi baik dari babi maupun hewan ternak lainnya. Beberapa peneliti sementara menduga bahwa flu babi ini disebabkan oleh virus yang telah mengalami mutasi. Flu ini kemungkinan berasal dari virus flu burung, flu babi maupun flu manusia yang telah mengalami perubahan informasi genetik. Perlu diketahui bahwa virus sangat mudah termutasi akibat pengaruh dari berbagai macam faktor, termasuk faktor lingkungan maupun sel inang. Yang lebih menarik adalah kemampuan genom virus untuk terintegrasi ke dalam genom inang. Genom virus yang terintegrasi ini memungkinkan sekali diinsersi oleh genom virus lainnya. Bila hal ini terjadi maka bila genom virus yang mengandung bagian genom virus lain kemudian terekspresi membentuk materi virus baru maka memiliki karakter yang sangat berlainan. Kemungkinan ini didukung oleh data penelitian yang menunjukkan bahwa di dalam genom inang banyak mengandung potongan (sisa) genom virus (Dunn, 2002; Falquet, 2002; Boeke and Stoye, 1997; Coffin, 1990). Bila memang mekanisme ini terjadi, berarti telah muncul tipe virus baru. Pernyataan ini dapat diketahui melalui uji homologi genom sel inang. Ilustrasi proses insersi sesuai dengan Gambar 1.

Gambar 1 merupakan ilustrasi kemungkinan proses integrasi genom virus dalam genom manusia yang belum dibuktikan kebenarannya. Akibat dari infeksi virus influenza manusia pada manusia, akan menghasilkan integrasi genom virus influenza di dalam genom manusia. Integrasi ini bersifat relatif stabil. Di sisi lain manusia juga dapat terinfeksi oleh virus flu burung. Pada genom virus flu manusia yang telah terintegrasi ini memungkinkan adanya

target site duplication (TSD) untuk genom virus flu burung. Akibatnya virus flu burung yang menginfeksi manusia dapat terintegrasi pada genom virus manusia. Hasil integrasi ini menghasilkan genom baru yaitu genom virus manusia yang terinsersi oleh genom virus flu burung. Genom virus baru ini dapat mengalami reverse transcriptase untuk menghasilkan partikel virus baru. Partikel virus yang terbentuk memiliki karakter yang sangat berlainan dengan virus manusia maupun virus flu burung.



Gambar 1. Proses integrasi genom virus baru dalam genom manusia

Berdasarkan hasil analisis terhadap virus flu babi yang diisolasi dari manusia penderita flu babi menunjukkan bahwa virus ini termasuk dalam kelompok virus influenza tipe A. Bila dirinci lagi virus ini tergolong dalam subtype H1N1. Para peneliti menyebut virus ini sebagai virus flu babi karena virus yang sama pernah berhasil diisolasi dari babi pada tahun 1930 (Ausubel *et al.*, 1998; Anaya and Roncero, 1995; Arkhipova *et al.*, 1986). Kebeneran mengenai asal usul virus flu babi masih menjadi perdebatan karena belum ada penelitian yang mendalam mengenai virus ini.

2. Pembantaian Babi Merupakan Langkah Tidak Tepat

Langkah untuk membantai babi merupakan langkah yang kurang tepat. Pembantaian terhadap inang harus dipertimbangkan seoptimal mungkin. Proses pembantaian yang tidak mempertimbangkan berbagai factor positif maupun negatifnya hanya akan membawa krisis berikut. Bila ternyata muncul pula virus flu sapi yang merupakan mutasi dari virus sebelumnya kemudian langkah pembantaian inang juga terjadi, sungguh merupakan kejadian luar biasa yang dapat mengganggu tatanan kehidupan di bumi. Kebijakan yang diterapkan harus memikirkan dampak yang lebih luas lagi dari langkah yang akan dilakukan itu karena langkah ini bersifat massal. Bahkan kalau langkah pembantaian itu didukung oleh pimpinan daerah, tentunya langkah pembantaian inang menjadi semi wajib atau bahkan wajib dan merupakan kebijakan nasional. Bila ada masyarakat yang tidak memusnahkan inang, pasukan khusus dari pemerintah daerah yang akan diterjunkan untuk memusnahkannya. Berdasarkan kekhawatiran itu perlu didiskusikan mengenai kelebihan dan kekurangan langkah pembantaian inang itu. Beberapa hal yang seyogyanya dapat menjadi pertimbangan membebaskan daerah dari keberadaan inang virus flu babi adalah :

- a. Banyak orang yang belum pernah masuk ke desa-desa tertinggal. Di daerah tersebut banyak ditemukan penduduk yang tergolong masyarakat miskin. Salah satu sumber penghasilannya adalah dari memelihara babi, seperti di daerah Papua. Cara pemeliharaan babi di desa masih belum memperhatikan kenyamanan manusia. Tempat tidur mereka bahkan terletak berdekatan dengan kandang babi. Hasil penjualan babi itu digunakan untuk berbagai keperluan, termasuk untuk membeli bahan makan, juga untuk menyekolahkan putera puteri mereka. Pembantaian terhadap babi miliknya berpengaruh terhadap kondisi ekonomi keluarga.
- b. Akan terjadi kepunahan generasi babi, khususnya babi lokal. Bila terjadi pembantaian babi secara menyeluruh, jelas akan memunculkan hilangnya jenis babi lokal tertentu. Bila di kemudian hari flu babi telah berlalu, maka untuk mendapatkan jenis babi lokal jelas tidak mudah, bahkan mungkin harus mengimpor dari luar negeri. Bila di negara lain tidak tersedia babi lokal Indonesia, maka kepunasan akan terjadi. Untuk mengembangbiakkan babi yang punah memerlukan waktu yang tidak singkat.
- c. Mematikan ekonomi masyarakat dalam kurun waktu bertahun-tahun. Bila pembantaian babi terjadi, maka banyak peternak babi yang harus tutup yang berakibat terjadinya pemutusan hubungan kerja bagi para karyawannya. Toko pakan dan vaksin babi juga harus tutup yang menyebabkan banyak karyawan yang harus kehilangan pekerjaan. Pengusaha daging babi juga tidak akan memperoleh orderan. Pembantaian babi ini dapat menyebabkan banyak restoran dengan bahan baku daging babi akan mengalami kesulitan mendapatkan daging babi. Langkah yang dapat mereka lakukan hanya menaikkan harga makanan dengan bahan dasar daging babi. Kenaikan harga itu berakibat menurunnya jumlah pembeli. Karyawan pembuat kandang juga akan bernasib sama. Kebanyakan dari mereka korbannya akan melibatkan rakyat kecil. Kondisi ekonomi yang terus merosot berakibat terjadinya pembengkakan jumlah pengangguran. Pengangguran identik dengan munculnya tindak kejahatan. Banyaknya kejahatan memerlukan pengamanan yang lebih intensif. Langkah pengamanan ini jelas akan menyedot anggaran daerah yang tidak sedikit.
- d. Masyarakat pengonsumsi daging babi dapat mengalami kurang gizi. Dengan dimusnahkannya babi, jelas akan menyulitkan persediaan daging. Penurunan persediaan ini sesuai hukum pasar akan bertindak dengan melambungkan harga daging, sehingga masyarakat lapisan ekonomi bawah tidak akan mampu lagi mengonsumsi daging. Rendahnya konsumsi daging dapat memunculkan masyarakat yang kurang gizi, sehingga IQ rendah, terbentuklah generasi yang mengalami kemunduran.
- e. Pembantaian inang babi, justru dimungkinkan dapat muncul virus mutan yang dapat menyerang pada sapi, kerbau, dan kambing sebagai akibat dari dimusnahkannya inang virus itu. Perlu disadari bahwa wabah virus flu babi ini mirip dengan penyakit sapi gila, penyakit antrak, penyakit mulut dan kuku yang dapat muncul setiap saat di seluruh belahan dunia. Bakteri antraks juga sangat mudah menulari manusia. Bila pembantaian inang dilakukan, tentu merupakan langkah yang kurang bijaksana.

3. Langkah Positif Menghadapi Wabah Virus Flu Babi

Menyikapi berbagai kelemahan yang dapat muncul akibat dari pemusnahan babi, dengan berbagai pemikiran positif perlu dilakukan langkah-langkah antara lain :

- a. Mengisolasi sedini mungkin tempat terjadinya wabah flu babi. Masyarakat yang menderita flu babi harus segera mendapatkan penanganan medis. Walaupun masih menjadi perdebatan, bila ditemukan babi yang menunjukkan gejala kena flu, masyarakat yang mengetahuinya segera

melaporkan ke pihak berwajib agar mendapat penanganan yang komprehensif. Dengan demikian tempat dan hewan yang terinfeksi flu babi dapat diisolasi dan dilakukan penyemprotan secara menyeluruh. Lokasi itu harus dikontrol secara ketat hingga dalam kurun waktu yang dinilai aman.

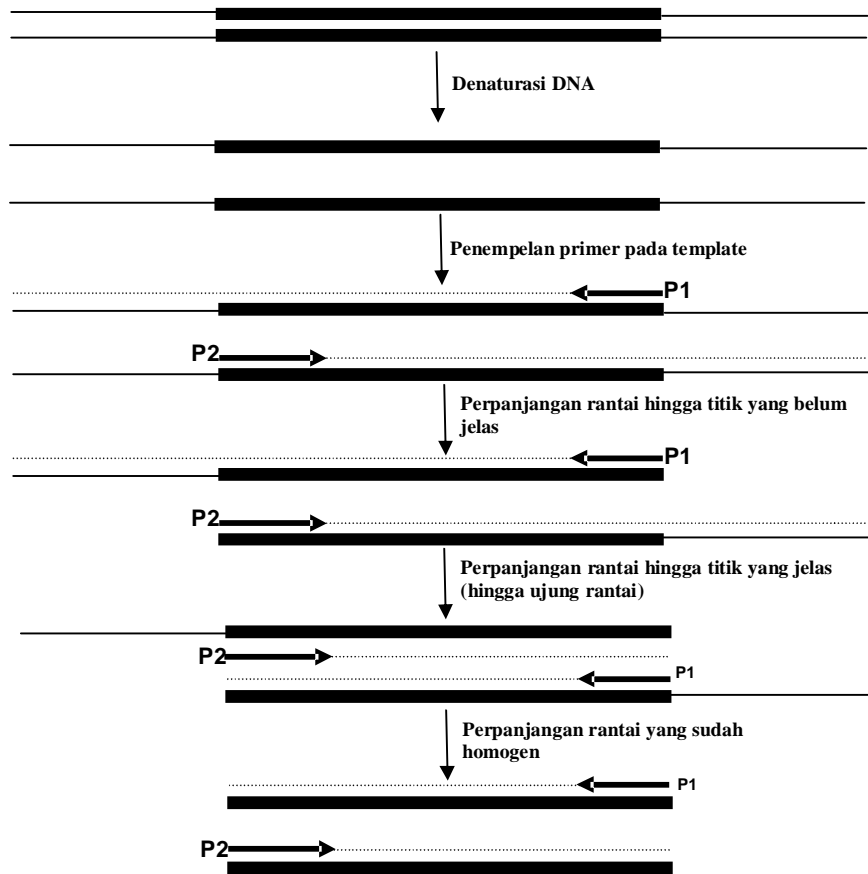
- b. Semua babi harus dikandangkan karena akan memudahkan untuk mengontrol, memelihara, mengobati dan juga akan meminimalisir penyebaran virus bila ada babi yang terbukti terinfeksi virus H1N1. Pemilik juga harus membersihkan kandang babi setiap hari. Peraturan pengandangan babi ini sangat urgen untuk direalisasi. Bila perlu harus segera dibahas secara intensif oleh para pemegang kebijakan baik di pusat maupun daerah.
- c. Penyemprotan kandang menggunakan desinfektan secara periodik. Langkah ini perlu dilakukan baik ada kasus flu babi maupun tidak. Langkah ini benar-benar langkah preventif untuk menanggulangi munculnya flu babi.
- d. Pemberian vaksinasi untuk babi secara serentak di seluruh pelosok tanah air. Walaupun vaksin ini bukan merupakan langkah yang tepat, namun untuk menghadapi wabah flu babi, bisa saja dilakukan. Perlu ketahui bahwa banyak negara maju yang telah menghindari vaksin pada hewan ternak, karena vaksin itu bisa menimbulkan efek negatif bagi manusia yang mengkonsumsi daging hewan tersebut. Langkah vaksinasi ini untuk meningkatkan kekebalan babi terhadap virus flu babi. Dengan tingkat kekebalan yang tinggi, walaupun tubuh babi kemasukan virus H1N1, maka virus tidak akan mampu tumbuh dan tidak mampu berkembang biak, bahkan virus akan mati.
- e. Pemberian sanksi tegas bagi yang melanggar peraturan. Langkah pemberian sanksi memang tidak menarik, namun langkah ini memang perlu dilakukan. Sanksi ini membiasakan masyarakat untuk selalu taat pada aturan yang diberlakukan.
- f. Penyuluhan mengenai flu babi diselenggarakan hingga pelosok desa mengenai cara-cara menanggulangi dan mengobati penderita flu babi. Penyuluhan mengenai flu babi ini telah dilaksanakan melalui siaran televisi, namun perlu diketahui bahwa masih banyak masyarakat yang belum mampu membeli televisi di rumahnya. Dengan demikian langkah penyuluhan dari desa ke desa memang langkah yang perlu dilakukan secara rutin dan penuh kesabaran, walaupun hasilnya tidak langsung dapat dirasakan secara nyata. Langkah ini dapat dilakukan melalui kerjasama antara instansi terkait dengan dunia kampus yang akan menerjunkan mahasiswa berKKN di desa secara rutin. Perlu meningkatkan kesadaran masyarakat untuk tidak memberikan kesempatan terhadap penularan virus flu babi dengan tidak membuang sampah di sembarang tempat atau bahkan membuang ke sungai.
- g. Beberapa instansi terkait harus bisa menghindari *overlapping* (tumpang tindih) kewenangan. Dalam hal ini sebaiknya Dinas Kesehatan secara serius mengurus kesehatan manusia, sedangkan penyakit flu pada babi supaya diurus secara optimal oleh dinas pertanian/peternakan. Jadi efek tumpang tindih itu bisa dihindarkan sejauh mungkin.
- h. Dalam kenyataannya orang-orang yang bergelut langsung dengan babi seperti peternak maupun pedagang daging babi jarang yang terinfeksi virus ini. Pasien flu babi itu bahkan banyak terjadi bagi mereka yang bukan pemilik atau penjual daging babi. Hal ini merupakan fenomena yang sangat menarik, sehingga penyebaran virus ini memerlukan penelitian yang akurat agar masyarakat tidak dijejali dengan informasi yang menyesatkan.

4. Keseimbangan Alam

Alam telah tercipta dalam kondisi seimbang. Bila di alam terjadi perubahan, maka akan diikuti oleh perubahan lainnya untuk mencapai keadaan seimbang. Inilah *natural of law* (hukum alam). Perubahan yang tidak terlalu besar tidak akan memunculkan efek yang terlalu besar, namun perubahan yang terlalu besar akan menyulitkan kembalinya ke keadaan seimbang yang ideal. Hingga kini mekanisme infeksi virus H1N1 belum diketahui secara pasti, walaupun beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari informasi mengenai hal itu. Hingga kini masyarakat menganggap bahwa virus H1N1 dapat menginfeksi manusia bila sebelumnya telah menginfeksi babi, namun bukti-bukti untuk menjelaskan dugaan ini masih dipertentangkan. Bila terjadi pemusnahan babi, memungkinkan virus ini tidak memiliki *host* lagi, sehingga bisa saja langsung menyerang manusia.

5. Deteksi Virus H1N1 Secara Cepat

Pada prinsipnya deteksi infeksi virus H1N1 dapat dilakukan dengan cepat (*rapid test*). Pelaksanaan tes ini hanya memerlukan waktu kurang lebih dua jam. Berbagai metode dapat dilakukan, salah satu metode mendeteksi cepat ini dikenal dengan *polymerize chain reaction* (PCR) sesuai Gambar 2. Deteksi keberadaan virus flu babi dengan metode ini dilakukan melalui perbanyakan genom virus H1N1 dengan bantuan enzim polymerase. Enzim ini dikenal sangat tahan terhadap temperatur. Walaupun dipanaskan dalam air hingga 95°C enzim itu masih tetap aktivitasnya, karena enzim ini diperoleh dari mikroorganisme yang hidup dalam suhu sekitar 90°C. Mikroorganisme itu dikenal dengan mikroorganisme termofilik (tahan terhadap panas) (Behren *et al.*, 2000; Barns *et al.*, 1991; Boeke, *et al.*, 1985).



Gambar 2. Proses amplifikasi genom virus babi

Dengan bantuan enzim itu genom virus flu babi yang terdapat di dalam cairan tubuh penderita dapat diamplifikasi.. Masalah yang mungkin dapat muncul bagi masyarakat yaitu mengenai harga. Sekali PCR dapat menghabiskan uang sekitar Rp. 500 ribu rupiah atau mungkin juga lebih rendah. Bagi masyarakat yang kurang mampu uang sebanyak itu tentunya merupakan permasalahan tersendiri. Metode ini memiliki kelemahan. Hasil PCR yang positif bisa saja orang atau babi yang dites tidak mengandung virus yang mampu berkembang biak. Bisa saja sinyal positif itu berasal dari DNA maupun RNA virus yang telah rusak atau genom virus flu babi yang terintegrasi masuk ke dalam genom sel inang (Falquet *et al.*, 2002; Finnegan, 1997; Covey, 1986; Garfinkel *et al.*, 1985).

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas maka dapat diambil kesimpulan berikut: Asal usul maupun mekanisme infeksi virus flu babi pada manusia belum diketahui secara pasti. Untuk mencegah merebaknya virus flu babi ini dapat dilakukan dengan langkah yang positif, melalui vaksinasi maupun pembersihan kandang secara kontinu. Pembantaian babi merupakan langkah yang tidak tepat karena dapat menimbulkan kepunahan jenis babi lokal serta memungkinkan virus dapat langsung menyerang manusia. Deteksi cepat terhadap virus flu babi dapat dilakukan dengan metode *polymerize chain reaction* yang hanya memerlukan waktu sekitar satu jam.

DAFTAR PUSTAKA

- Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ (1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 25: 3389-3402.
- Anaya N, Roncero MI (1995) Skippy, a retrotransposon from the fungal plant pathogen *Fusarium oxysporum*. *Mol Gen Genet* 249(6): 637-647.
- Arkhipova IR, Mazo AM, Cherkasova VA, Gorelova TV, Schuppe NG, Ilyin YV (1986) The steps of reverse transcription of *Drosophila* mobile dispersed genetic elements and u3-R-U5 structure of their LTRs. *Cell* 44: 555-563.
- Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA, Struhl K (Editor) (1998) *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: Wiley.
- Barns S M, Lane DJ, Sogin ML, Bibeau C, Weisburg WG (1991) Evolutionary relationships among pathogenic *Candida* species and relatives. *J Bacteriol* 173: 2250-2255.
- Behrens R, Hayles J, Nurse P (2000) Fission yeast retrotransposon Tf1 integration is targeted to 5' ends of open reading frames. *Nucleic Acids Res* 28(23): 4709-4716.
- Boeke JD, Garfinkel DJ, Styles CA, Fink GR (1985) Ty Elements Transpose Through an RNA Intermediate, *Cell* 40: 491-500.
- Boeke JD, Stoye JP (1997) Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements. *In: Retroviruses*, J.M. Coffin, S. H. Hughes, and H. E. Varmus (Eds). Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, pp 343-435.

- Coffin JM (1990) Retroviridae and their replication. In: Fields B.N, Knipe, D.M. (eds). Virology, 2nd edn. Raven, New York, 1437-1500.
- Covey SN (1986) Amino acid sequence homology in gag region of reverse transcribing elements and the coat protein gene of *cauliflower mosaic virus*. Nucleic Acids Res 14(2): 623-33.
- Dunn BM, Goodenow MM, Gustchina A, Wlodawer A (2002) Retroviral proteases. Genome Biol 3(4).
- Falquet L, Pagni M, Bucher P, Hulo N, Sigrist CJ, Hofmann K, Bairoch A (2002) The PROSITE database, its status in 2002. Nucleic Acids Res 30(1): 235-258.
- Finnegan DJ (1997) How non-LTR retrotransposons do it. Curr Biol 7: 245-248.
- Garfinkel DJ, Boeke JD, Fink GR (1985) Ty element transposition: reverse transcriptase and virus-like particles. Cell 42: 507-517.