



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/NO/intro>

Revmatisk Feber og Reaktiv Artritt Etter Streptokokkinfeksjon

Versjon av 2016

1. HVA ER REVMATISK FEBER?

1.1. Om revmatisk feber

Revmatisk feber er forårsaket av en halsinfeksjon p.g.a. en bakterie kalt streptokokker. Det er flere grupper av streptokokker, men bare gruppe A kan gi revmatisk feber. Selv om streptokokkinfeksjoner er en svært vanlig årsak til halsbetennelse hos barn i skolealder, vil ikke alle barn med halsbetennelse utvikle revmatisk feber. Sykdommen kan forårsake betennelse (inflammasjon) og skade på hjertet. Sykdommen starter først en kort periode med leddsmerter og hevelse (leddbetennelse), og kan senere gi hjertebetennelse (karditt) eller unormale, ufrivillige bevegelser (chorea) på grunn av hjernebetennelse. Utslett eller "knuter" i huden kan også forekomme.

1.2 Hvor vanlig er sykdommen?

Før man fikk antibiotika, var det mange tilfeller av sykdommen i land med varmt klima. Etter at det ble vanlig å bruke antibiotika ved halsbetennelse, ble hyppigheten av sykdommen redusert. Globalt rammer imidlertid sykdommen fortsatt mange barn i alderen 5-15 år. En liten del av disse får hjertesykdom. Sykdommen regnes som en revmatisk sykdom fordi betennelse i ledd hører med blant symptomene. Tilfeller av revmatisk feber er ulikt fordelt rundt i verden. Hvor mange som får sykdommen, varierer fra land til land. Forekomsten varierer fra ingen registrerte tilfeller i noen land til mer enn 40 nye tilfeller pr. 100 000 personer pr. år. Man regner med at det er mer enn

15 millioner tilfeller av revmatisk hjertesykdom i hele verden, hvorav 282 000 nye tilfeller. Videre regner man med at 233 000 dør av sykdommen hvert år.

1.3 Hva er årsaken til sykdommen?

Sykdommen er en følge av en unormal immunrespons ved en halsinfeksjon forårsaket av bakterien streptokokker pyogenes eller gruppe A beta-hemolytiske streptokokker. Før sykdommen bryter ut har man sår hals, for så å ha en periode av varierende lengde uten plager. Antibiotika er nødvendig for å behandle halsinfeksjonen, stoppe aktivering av immunsystemet og for å hindre nye infeksjoner, fordi nye infeksjoner kan føre til et nytt sykdomsangrep. Risikoen for et nytt angrep er høyere i de første tre årene etter det første sykdomsutbruddet.

1.4 Er det arvelig?

Revmatisk feber er ikke en arvelig sykdom siden den ikke kan overføres direkte fra foreldrene til barnet. Men, man har sett familier der flere medlemmer har fått revmatisk feber. Årsaken til dette kan være en kombinasjon av arvelige faktorer og at streptokokkinfeksjonen kan smitte fra person til person. Streptokokkinfeksjonen overføres via luftveiene og spytt som dråpesmitte.

1.5 Hvorfor har mitt barn fått sykdommen? Kan den forebygges?

Det er vanskelig å forutsi hvem som vil få sykdommen, men miljø og streptokokk-type er viktige faktorer. Ledd- og hjertebetennelsen skyldes en unormal immunreaksjon på streptokokk-proteiner. Muligheten for å få sykdommen er høyere hvis bestemte streptokokker når spesielt utsatte personer. Store folkemengder er en viktig miljøfaktor, da infeksjoner lettere smitter under slike omstendigheter. Rask diagnose og antibiotika-behandling (fortrinnsvis med penicillin) av streptokokkinfeksjonen hos ellers friske barn er beste måten å forebygge sykdommen på.

1.6 Er den smittsom?

Revmatisk feber i seg selv er ikke smittsom, men halsinfeksjon forårsaket av streptokokk-bakterien er. Streptokokkene spres fra person til person, og henger derfor ofte sammen med at man har vært sammen med mange andre mennesker, som hjemme, på skolen eller i gymmen. For å unngå at infeksjonen sprer seg er det veldig viktig med god håndhygiene, dvs. vaske seg godt på hendene, og unngå å være sammen med en som allerede er smittet (har en halsinfeksjon som skyldes streptokokker).

1.7 Hva er hovedsymptomene?

Tegn på sykdommen (symptomene) er gjerne flere forskjellige og varierer fra person til person. Sykdommen oppstår etter halsbetennelse forårsaket av streptokokker, og som ikke er antibiotika-behandlet. Feber, sår hals, hodepine, rød tunge, mandler med puss på samt forstørrede og vonde lymfeknuter i nakken kan være kjennetegn på halsbetennelse. Hos skolebarn- og ungdommer er det ikke uvanlig at disse symptomene kan være veldig milde eller ikke kjennes i det hele tatt, selv om de er streptokokksmittet. Etter at den akutte halsbetennelsen er over, kommer gjerne en periode på 2-3 uker uten plager, for så å blusse opp med feber og tegn på at barnet har utviklet revmatisk feber, som beskrevet under.

Artritt (leddbetennelse)

Artritt rammer som regel flere store ledd samtidig eller vandrer fra ett ledd til ett annet (knær, ankler, skuldre og albuer). Det kalles "vandrende og forbigående artritt". Artritt i hender og nakke er mer sjelden. Man kan godt ha store smerter i leddet selv om det ikke er tydelig hevelse. Smerten forsvinner imidlertid veldig raskt ved bruk av betennelsesdempende medisiner. Acetylsalisylsyre (som aspirin) er det vanligste.

Karditt (betennelse i hjertet)

Karditt er det mest alvorlige symptomet. Økt puls/hjerteslag under hvile og søvn kan gi mistanke om revmatisk karditt. Hvis hjertet er angrepet vil dette vise seg ved unormale funn på hjerteundersøkelse sammen med hjertemurring. Hjertemurringen kan være tegn på betennelse i hjerteklaffene og kan variere fra lav til en tydelig murring. Dette heter

"endokarditt". Hvis betennelsen sitter i hjertesekken, "perikarditt", vil det samle seg veske rundt hjertet. Dette gir vanligvis ikke plager og vil rette seg av seg selv. Det er mest alvorlig hvis betennelsen angriper selve hjertemuskelen, "myokarditt". Dette kan føre til at hjertemuskelen blir svak og hjertet vil pumpe dårlig. Hosting, brystmerter, økt puls og raskere pust er tegn på at dette kan ha skjedd, og undersøkelse hos en hjertespesialist kan anbefales. Revmatisk hjerteklaff-sykdom kan oppstå ved første gangs angrep av revmatisk feber, men er som regel en konsekvens av flere oppbluss. Det kan skape problemer senere i livet, så det er viktig å forebygge oppbluss.

Chorea

Chorea kommer fra et gresk ord som betyr "dans". Hvis deler av hjernen som styrer samarbeidet av bevegelser er rammet som følge av revmatisk feber, kan man utvikle bevegelsesforstyrrelser. Dette skjer med 10-30 % av pasienter med revmatisk feber. I motsetning til artritt og karditt oppstår chorea ikke før sent i sykdomsforløpet, fra 1 - 6 måneder etter halsbetennelsen. Et tidlig tegn kan være at man hos skolebarn ser at håndskriften blir dårligere, det kan oppstå problemer med å stelle og kle seg, eller til og med vansker med å gå og spise, p.g.a. skjelvende ufrivillige bevegelser. Bevegelsene kan undertrykkes for en kort periode, forsvinne under søvn eller øke ved stress eller tretthet. Chorea kan også vise seg ved nedsatt konsentrasjonsevne, engstelse og humørsvingninger og ved at man lett gråter, noe som for bl.a. studenter kan gjøre at de opplever å få dårligere resultater enn de pleier. Det er en fare for å vurdere disse plagene som kun adferdsproblemer og dermed overse mulig sykdom. Det er viktig å igangsette behandling og oppfølging, selv om sykdommen vil gå over av seg selv.

Hudutslett

Hudutslettet "erythema marginatum" er et noe mer uvanlig symptom ved revmatisk feber. Det ser ut som røde ringer og små "klumper" i underhuden. De er bevegelige, ikke smertefulle og hudfargen er normal, og man ser de oftest over ledd. Disse tegnene til sykdommen ser man kun i mindre enn 5 % av tilfellene, og de er lette å overse fordi de er flyktige og ikke så lette å se. Disse tegnene oppstår ikke alene, men sammen med myokarditt (hjertemuskelbetennelse). Det er vanligere at foreldre oppdager sykdommen ved at barnet får feber, økt

tretthet, manglende appetitt, blekhet, mavesmerter og blør neseblod. Dette kan oppstå tidlig i sykdomsforløpet.

1.8 Er sykdommen lik hos alle barn?

Hos små barn er det vanligst at sykdommen gir karditt og mindre alvorlige leddplager. Hos større barn og ungdom er det vanligst med hjertemurring sammen med artritt (leddbetennelse) og feber. Chorea kan være det eneste tegnet til sykdommen, kanskje sammen med karditt. Tett oppfølging av en kardiolog (hjertespesialist) anbefales uansett om det er tydelige tegn til karditt eller ikke.

1.9 Er sykdommen annerledes hos barn enn hos voksne?

Revmatisk feber er en sykdom som rammer skolebarn og unge mennesker opp til 25 års alder. Den er sjelden hos barn under 3 år og 80 % av de som får sykdommen er mellom 5 og 19 år. Det kan allikevel oppstå oppbluss senere i livet hvis langvarig forebyggende antibiotika behandling ikke har virket.

2. DIAGNOSE OG BEHANDLING

2.1 Hvordan stilles diagnosen?

Synlige, kliniske symptomer/tegn på sykdommen og klinisk undersøkelse er viktig, fordi det ikke finnes en spesiell test eller symptom som viser sikkert at man har sykdommen. Kliniske symptomer som artritt, karditt, chorea, hudforandringer, feber, blodprøver som viser en streptokokk infeksjon og endringer i formen på hjerteslagene synlige på EKG (elektrokardiogram), kan bidra til å sette diagnosen ("Jones" kriterier). Tegn til at man har hatt en streptokokk infeksjon er som regel nødvendig for å gi diagnosen.

2.2 Hvilke sykdommer likner på revmatisk feber?

Det er en sykdom som heter "post-streptokokk reaktiv artritt" (PSRA) som også begynner med en streptokokk halsinfeksjon. Den skiller seg fra revmatisk feber ved at artritten står lenger og ved lav risiko for karditt. Det kan også ved denne sykdommen være nødvendig med

forebyggende antibiotika behandling. Juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt) kan også likne på revmatisk feber, men ved denne varer artritten i mer enn 6 uker. Lyme artritt (Borrelia-artritt), leukemi, reaktiv artritt forårsaket av en annen bakterie eller virus kan også vise seg ved artritt. Ufarlig hjertemurring (vanlig hjertemurring uten hjertesykdom), medfødt eller på annen måte ervervet hjertesykdom kan bli feildiagnostisert som revmatisk feber.

2.3 Hvor viktige er undersøkelsene?

Noen av testene er avgjørende for å kunne stille diagnosen og for oppfølgingen. Blodprøver ved oppbluss er nyttige for å underbygge diagnosen.

Som ved mange andre revmatiske sykdommer, er det vanlig å se tegn til systemisk inflammasjon (betennelse), bortsett fra hos de med chorea. Hos de fleste er det ikke tegn til streptokokk halsinfeksjon når sykdommen bryter ut. Halsinfeksjonen har immunsystemet tatt seg av. Blodprøver vil kunne vise at det har vært en streptokokkinfeksjon ved at det er antistoffer i blodet mot streptokokker, også selv om foreldre eller barnet ikke kan huske at det har vært en slik halsinfeksjon. Høye nivåer av disse antistoffene kan ses i blodet ved prøver tatt med 2-4 ukers mellomrom. Høye nivåer kan bety at det nettopp har vært en infeksjon, men sier ikke noe om sykdommens alvorlighetsgrad. Disse testene vil være normale hvis pasienten kun har chorea som tegn på sykdommen, og dette gjør det vanskelig å sette diagnosen.

Høye nivåer av antistoffer mot streptokokker betyr at tidligere streptokokkinfeksjon har stimulert immunsystemet, men dette i seg selv er ikke nok til å stille diagnosen Revmatisk Feber hos de som ikke har typiske symptomer.

2.4 Hvordan oppdager man karditt?

Nyoppstått murring over hjertet p.g.a. hjerteklaffinfeksjon, er det vanligste tegnet på karditt. Dette oppdages oftest ved at en lege lytter på hjertet. Et EKG (måling av hjertets elektriske aktivitet som registreres på en papirremse) er nyttig for å kunne se graden av hjerteinvolvering. Røntgen av brystkassen er også viktig for å se om hjertet kan være forstørret.

EKG eller ultralydundersøkelse av hjertet er følsomme tester for å fange

opp karditt. De nevnte undersøkelsene er smertefrie og det eneste ubehaget er at barnet må være i ro mens undersøkelsen pågår.

2.5 Kan det behandles?

I noen områder i verden er revmatisk feber et alvorlig problem, men det kan forbygges ved at streptokokk halsinfeksjonen blir behandlet med en gang den oppdages. Antibiotika-behandling som startes opp innen 9 dager etter halsinfeksjonen er effektivt i forhold til å hindre at akutt revmatisk feber oppstår. Symptomer på revmatisk feber skal behandles med NSAIDs (betennelsesdempende medisiner som ikke inneholder kortison).

Det forskes for tiden på å utvikle en vaksine som kan beskytte mot streptokokker. Hvis man kan forhindre at den opprinnelige infeksjonen, altså halsinfeksjonen, oppstår, vil det beskytte mot en unormal immunreaksjon, altså utviklingen av revmatisk feber. Dette kan bli den måten man i fremtiden kan forebygge revmatisk feber.

2.6 Hva er behandlingen?

Det har ikke kommet nye anbefalinger på mange år når det gjelder behandlingen. Selv om acetylsalisylsyre (som aspirin) har forblitt et sentralt medikament i behandlingen, er årsaken til effekten uklar. Det synes som om det henger sammen med betennelsesdempende mekanismer. Andre (NSAIDs (som ibuprofen) anbefales å bruke mot artritt i 6-8 uker eller frem til artritten er over.

Ved alvorlig karditt anbefales sengeleie, og noen ganger, kortikosteroider (prednisolon) i 2-3 uker, med gradvis nedtrapping når symptomene og blodprøvene viser at sykdommen er under kontroll. Hvis pasienten har chorea kan det være nødvendig at foreldrene bidrar med hjelp til personlig stell og skolearbeidet. Det kan bli nødvendig med medisiner som steroider eller andre medisiner for å kontrollere ufrivillige bevegelser. Mulige bivirkninger av medisinene må følges nøye. Vanlige bivirkninger kan være søvnighet og skjelving, som lett kan kontrolleres ved å justere doseringen. I noe få tilfeller kan chorea vare i flere måneder til tross for riktig behandling.

Når diagnosen er sikker anbefales langvarig antibiotika-behandling for å unngå oppbluss av sykdommen.

2.7 Hva er bivirkningene av medisinene?

Kortvarig behandling med acetylsalisylsyre-medikamenter og andre NSAIDs tåles vanligvis godt. Risikoen for en allergisk reaksjon ved penicillin-injeksjonene er liten, men de bør observeres i forhold til dette. Man må ta hensyn til at det kan oppleves smertefullt å få injeksjonen og noen pasienter kan nekte hvis de er spesielt redde for smerter eller er redde for sprøyter. Det er viktig å bruke tid på å forberede pasienten med informasjon om sykdommen, overfladisk/hud bedøvelse, for eksempel Emla-krem på stikkstedet, og avspenning før injeksjonen.

2.8 Hvor lenge varer den forebyggende behandlingen?

Risikoen for oppbluss er størst i 3-5 år etter første utbrudd, og risikoen for skader etter en karditt øker for hvert oppbluss. Regelmessig antibiotika-behandling for å forhindre ny streptokokkinfeksjon i denne perioden anbefales for alle pasienter som har hatt revmatisk feber uansett alvorlighetsgrad, da milde utbrudd første gang også kan gi oppbluss.

Det er stort sett enighet blant leger om forebyggende antibiotika-behandling i 5 år etter siste utbrudd eller til pasienten er 21 år gammelt. Har det oppstått karditt uten skade på hjertet, bør forebyggende behandling vare i 10 år eller til pasienten er 21 år gammel (det som er lengst). Ved skade på hjertet, anbefales forebyggende behandling i 10 år eller til pasienten er 40 år – eller enda lenger hvis det har vært nødvendig med hjerteklaff-transplantasjon. Alle pasienter som har hjerteklaff-feil og som skal få utført tannlegearbeide eller operasjon bør forebygge med antibiotika mot bakteriell hjerteklaff-infeksjon. Dette er nødvendig fordi bakterier kan vandre fra andre steder i kroppen, spesielt fra munnen, og forårsake hjerteklaff-infeksjon.

2.9 Hva med alternativ/komplementær behandling?

Det er mye å velge mellom når det gjelder alternativ eller komplementær behandling, og dette kan skape forvirring for pasienter og deres familier. Det er viktig å vurdere nøye mulige fordeler og ulemper ved å prøve disse ulike behandlingene. Det er lite som er funnet å ha effekt, og utprøvingen kan både være tidskrevende,

belastende for barnet og kostbart. Det vil være klokt å diskutere eventuelle alternative eller komplementære behandlinger med barnets barnerevmatolog. Enkelte alternative behandlinger kan gå dårlig sammen med tradisjonell behandling. De fleste leger vil ikke være mot alternativ behandling så lenge man følger legens anbefalinger. Det er veldig viktig at behandling foreskrevet av lege ikke stoppes. Hvis sykdommen er aktiv og det er nødvendig å ta medikamenter som for eksempel kortikosteroider for å ha kontroll på sykdommen, er det veldig farlig å slutte å ta disse. Det er viktig at alt vedrørende medisiner drøftes med barnets lege.

2.10 Hvilke regelmessige kontroller er nødvendige?

Ved langvarig sykdom kan det være nødvendig med regelmessige kontroller og undersøkelser. Ved karditt og chorea anbefales tett oppfølging. Når sykdommen ikke lenger er aktiv, dvs. ingen tegn til sykdom, anbefales det å følge en plan for forebyggende behandling samt kontroller av senskader av hjertet hos en hjertespesialist.

2.11 Hvor lenge varer sykdommen?

De akutte symptomene avtar gradvis i løpet av flere dager til uker. Imidlertid vil det alltid være en mulighet for gjentatte angrep av akutt revmatisk feber. Hvis hjertet er skadet av sykdommen, kan dette gi plager livet ut. Forebyggende antibiotika-behandling vil være nødvendig i mange år for å unngå ny streptokokk halsinfeksjon.

2.12 Hva er langtidsutsiktene (prognosen) for sykdommen?

Oppbluss av sykdommen kan være uforutsigbar både når det gjelder tidspunkt og alvorlighetsgrad. Karditt ved første angrep øker risikoen for skade på hjertet, men man kan også i noen tilfeller se at all skade heles. I de mest alvorlige tilfellene av hjerteklaff-feil, kan det bli nødvendig med hjerteklaff-transplantasjon.

2.13 Er det mulig å bli helt frisk?

Det er fullt mulig å bli helt frisk, med mindre karditt har ført til hjerteklaff-feil.

3. HVERDAGSLIVET

3.1 Hvordan kan sykdommen påvirke barnet og familiens hverdagsliv?

De fleste barna som får riktig behandling og regelmessige kontroller vil leve et normalt liv. Det anbefales allikevel ekstra oppfølging av familien under oppbluss og der pasienten har karditt og chorea.

Det viktigste er at familien følger opp forebygging av oppbluss med langtids antibiotika-behandling. Det er viktig at førstelinjetjenesten, ved fastlege og evt. helsesøster, er involvert i oppfølgingen, bl.a. med god informasjon om viktigheten av å følge opp behandlingen, spesielt overfor ungdom.

3.2 På skolen

Med mindre de regelmessige kontrollene viser gjenværende skade på hjertet, er det ingen restriksjoner i forhold til daglige aktiviteter og deltakelse i en vanlig skolehverdag. Barna kan delta i vanlige aktiviteter på lik linje med jevnaldrende. Det er viktig at foreldre og lærere legger til rette for at barnet skal kunne delta på skolen så normalt som mulig, slik at både utdanning og sosialt liv ikke skal bli forstyrret av sykdommen. Chorea i den akutte fasen kan medføre noen begrensninger i forhold til skoleaktiviteter og prestasjoner. Både familien og lærere kan måtte ta hensyn til dette i fra 1 til 6 måneder.

3.3 Fysisk aktivitet og idrett

Fysisk aktivitet er sentralt i alle barns hverdagsliv. Et hovedmål for behandlingen er at barnet skal leve så normalt som mulig og oppleve seg så lik som mulig jevnaldrende. Så fremt barnet klarer og vil, og med mindre de regelmessige kontrollene viser gjenværende skade på hjertet, er all aktivitet tillatt. Begrenset fysisk aktivitet og sengeleie kan allikevel være nødvendig i den akutte fasen.

3.4 Kostholdet

Det finnes ikke bevis for at et bestemt kosthold kan påvirke

sykdommen. Generelt anbefales et balansert og normalt kosthold tilpasset barnets alder. For et barn i vekst anbefales et velbalansert og sunt kosthold med tilstrekkelig proteiner, kalsium og vitaminer. Må barnet ta kortikosteroider er det viktig å passe på at barnet ikke overspiser, da disse medisinene stimulerer appetitten.

3.5 Kan klimaet påvirke sykdomsforløpet?

Det finnes ikke bevis for at klimaet kan påvirke sykdomsforløpet.

3.6 Kan barnet vaksineres?

Det er legen som i hvert enkelt tilfelle bør avgjøre hvilke vaksiner barnet bør ta. Generelt ser det ut som om vaksinasjon ikke øker sykdomsaktiviteten og heller ikke medfører alvorlige bivirkninger. Allikevel er det vanlig å unngå levende vaksiner til pasienter som står på høye doser immundempende medisiner, da man tenker det er en hypotetisk risiko for å påføre en infeksjon. Ikke-levende vaksiner ser ut til å være helt trygt, også for de som tar immundempende medisiner, selv om de fleste studier ikke helt kan forklare de få gangene det oppstår bivirkninger av vaksinasjon.

Det anbefales at pasienter som står på høy dose immundempende medisiner får råd av sin lege om å måle antistoff mot den aktuelle infeksjonen det vaksineres mot etter vaksinasjonen.

3.7 Hva med seksuallivet, prevensjon og graviditet?

Det er ingen restriksjoner når det gjelder seksuell aktivitet eller graviditet på grunn av sykdommen. Men alle pasienter som tar medisiner bør være klar over eventuelle skadelige virkninger av disse på et foster. Det anbefales at pasienter snakker med legen sin om prevensjon og graviditet.

4. REAKTIV ARTRITT ETTER STREPTOKOKKINFEKSJON

4.1 Hva er det?

Både hos barn og unge voksne er det sett tilfeller av artritt (leddbetennelse) som kan settes i forbindelse med en

streptokokkinfeksjon. Dette kalles vanligvis "reaktiv artritt" eller "post-streptokokk reaktiv artritt" (PSRA).

PSRA er vanligst å se hos barn mellom 8 og 14 år samt hos unge voksne mellom 21 og 27 år. Vanligvis dukker den opp innen 10 dager etter en halsinfeksjon. Den er noe forskjellig fra artritten ved akutt revmatisk feber (ARF), som vanligvis rammer store ledd (f.eks. kne, skulder). Ved PSRA kan både små (f.eks. fingre, tær) og store ledd samt ryggstøtten rammes. Det akutte stadiet varer vanligvis lenger enn ved ARF - i ca. 2 måneder, noen ganger lenger.

Lav feber og blodprøver som viser infeksjon (CRP og/eller SR) kan være tegn på PSRA. Blodprøvene viser lavere infeksjonsnivåer enn ved ARF. Diagnosen settes på bakgrunn av flere symptomer, som artritt etter en nylig gjennomgått streptokokkinfeksjon, unormale blodprøvesvar på streptokokk antistoff tester (ASO, DNase B) og fravær av tegn og symptomer på akutt revmatisk feber etter de diagnostiske ("Jones") kriterier.

PSRA er en annen sykdom en ARF. PSRA pasienter vil mest sannsynlig ikke få karditt. Allikevel anbefales det av the American Heart Association å ta antibiotika forebyggende ett år etter at sykdommen oppsto. I tillegg bør disse pasientene følges opp nøye i forhold til kliniske tegn og funn på EKG som ved karditt. Skulle det dukke opp tegn til hjertesykdom, skal pasientene behandles som ved ARF. Hvis ikke, kan forebyggende antibiotika behandling avsluttes. Det anbefales oppfølging hos hjertespesialist.