

# Wytyczne postępowania w ostrej biegunce u dzieci – nowości i zmiany

## Guidelines for the management in acute gastroenteritis in children – updates and changes

**OPRACOWANIE:** Anna Rybak

**NA PODSTAWIE:** Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir R, Szajewska H: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatrics Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis In Children In Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008,suppl. 2, 46:81-184.

### SŁOWA KLUCZOWE:

■ GASTROLOGIA ■ OSTRA BIEGUNKA ■ WYTYCZNE  
■ NAWODNIENIE ■ LECZENIE

### KEY WORDS:

■ GASTROLOGY ■ ACUTE GASTROENTERITIS ■ GUIDELINE  
■ HYDRATATION ■ TREATMENT

Na ostrą biegunkę zachoruje praktycznie każde dziecko poniżej 3 roku życia. Jest to choroba o raczej łagodnym przebiegu, jednakże wiąże się z wysoką liczbą hospitalizacji i generuje wysokie koszty opieki zdrowotnej. Ze względu na powyższe oraz to, że ostra biegunka jest wciąż podstawowym problemem w pediatrii, ESPGHAN i ESPID postanowiły wspólnie uaktualnić i ujednoczyć postępowanie diagnostyczne i lecznicze w przebiegu ostrej biegunki u dzieci.

Ze względu na powszechność problemu, przybliżymy najważniejsze zmiany i kluczowe ustalenia, jakie zawarto w zasadach postępowania opublikowanych w 2008 r.<sup>1</sup>

### Definicja

Ostra biegunka jest zdefiniowana jako oddawanie stolców o nieprawidłowej konsystencji (luźnych lub wodnistych) i/lub zwiększenie ich liczby (zwykle  $\geq 3$  na 24 godziny), ewentualnie z gorączką i wymiotami. Biegunka ostra trwa zwykle krócej niż 7 i nie dłużej niż 14 dni.

Często lepszym wskaźnikiem ostrej biegunki jest zmiana dotychczasowej konsystencji stolca niż liczba stolców.

### Epidemiologia

Ostra biegunka występuje z częstością 0.5–1.9 epizodów na dziecko na rok, w populacji dzieci poniżej 3 roku życia. Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za wystąpienie ostrej biegunki jest *Rotavirus* i *Norowirus*, natomiast najczęstszym patogenem bakteryjnym jest *Campylobacter* i *Salmonella*.

Największą częstość przypadków obserwuje się w okresie od października do maja, ze szczytem zachorowań pomiędzy styczniem i marcem dla infekcji wirusowych, oraz między majem–czerwcem i wrześniem–październikiem dla epizodów wywołanych przez *Campylobacter*.

Pasożyty są rzadką przyczyną ostrej biegunki u dzieci immunokompetentnych. U pacjentów z obniżoną odpornością lub dzieci z ubogich krajów, parazytem, który najczęściej powoduje zachorowanie na ostrą biegunkę jest *Cryptosporidium* lub *Giar-*

**TABELA 1. Etiologia ostrej biegunki u dzieci w zależności od wieku.**

PATOGEN	WIEK		
	<1 rż.	1–4 rż.	>5 rż.
Rotavirus	+	+	+
Norovirus	+	+	
Adenovirus	+	+	
Salmonella	+	+	+
Campylobacter		+	+
Yersinia		+	

dia. Zależność etiologii ostrej biegunki u dzieci od grupy wiekowej przedstawia **Tabela 1**.

Autorzy opracowania, na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa, podjęli próbę oceny etiologii ostrej biegunki w zależności od występujących objawów. Według doniesień wystąpienie jednego z objawów, jak: wysoka gorączka (powyżej 40°C), krew w stolcu, bóle brzucha lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, może sugerować etiologię bakteryjną. Wymioty lub objawy z górnych dróg oddechowych (katar, kaszel) przemawiają za przyczyną wirusową infekcji. Jednakże nie można wskazać na kombinację objawów, która jednoznacznie mogłaby definiować rodzaj patogenu wywołującego ostrą biegunkę.

Porównano nasilenie objawów (wymiotów i odwodnienia) w przypadku etiologii rotawirusowej i adenowirusowej. Wykazano, że w przypadku ostrej biegunki rotawirusowej przebieg choroby jest cięższy i dłuższy.

## Ocena kliniczna pacjenta

Najlepszą miarą stopnia odwodnienia jest relatywny spadek masy ciała w stosunku do wagi przed wystąpieniem zachorowania. Oznaki odwodnienia mogą być niejednoznaczne, wobec czego często trudno jest precyzyjnie i dokładnie ocenić stan odwodnienia pacjenta. W praktyce (zalecenia WHO) stosuje

**TABELA 2. Wskazania do hospitalizacji w ostrej biegunce u dzieci.**

Wstrząs
Ciężkie odwodnienie (spadek >9% masy ciała)
Zaburzenia neurologiczne (apatia, senność, drgawki)
Uporczywe lub żółciowe wymioty
Niepowodzenie nawadniania DPN
Brak możliwości zapewnienia odpowiedniej opieki w domu
Podjęcie decyzji o wymagającej interwencji chirurgicznej

się trzy stopnie odwodnienia pacjenta i to stanowi podstawę do podjęcia odpowiedniego postępowania i leczenia:

- brak lub odwodnienie małego stopnia (spadek wagi <3%)
- odwodnienie łagodne i umiarkowane (spadek wagi o 3%–9%)
- ciężkie odwodnienie (spadek wagi >9%).

Jak najlepiej i najtrafniej ocenić stopień odwodnienia? W tym pomocny jest dokładnie zebrany wywiad dotyczący: ostatnich pomiarów masy ciała dziecka, liczby zużytych pieluszek (w przypadku małych dzieci), diurezy, wymiotów (częstości i objętości), stolców (objętości i liczby), stanu ogólnego, aktywności, oceny zapadnięcia gałek ocznych, ilości przyjętych płynów oraz temperatury ciała. W badaniu przedmiotowym najlepszymi parametrami do oceny stopnia odwodnienia są:

- przedłużony czas powrotu kapilarnego (włośniczkowego)
- zmniejszone napięcie skóry
- nieprawidłowy rytm oddychania.

Autorzy wytycznych szczegółowo określili sposób oceny powyższych parametrów. W ocenie napięcia skóry należy ująć fałd skórny na bocznej stronie brzucha na poziomie pępka. W warunkach prawidłowych fałd prostuje się natychmiast po puszczeniu. Badanie to może być niemiarodajne w przypadku pacjentów otyłych oraz podczas hipernatremii (wynik fałszywie ujemny), natomiast w przypadku znacznego niedożywienia fałd skórny będzie się wolniej prostował mimo odwodnienia niewielkiego stopnia. Czas powrotu włośniczkowego mierzy się uciskając na dłoniową powierzchnię opuszki palca kończyny górnej utrzymując dłoń na poziomie serca w ciepłym pomieszczeniu. Ucisk zwiększamy stopniowo i puszczaamy natychmiast po zblednięciu opuszki. Prawidłowy czas powrotu kapilarnego wynosi mniej niż 1.5–2 sekund.

Dodatkowo należy ocenić wygląd ogólny dziecka (chłodne kończyny, brak łez, zapadnięte gałki oczne, suche błony śluzowe, zapadnięte ciemię), jego aktywność, liczbę oddechów, temperaturę ciała, tętno, ciśnienie krwi.

## Diagnostyka i jej zastosowanie

### BADANIE MIKROBIOLOGICZNE STOLCA

Posiewy stolca nie powinny być wykonywane rutynowo. Jako argumenty przeciw rutynowemu bada-



niu mikrobiologicznemu kału autorzy podkreślili częsty brak możliwości identyfikacji patogenu, zdecydowaną przewagę infekcji wirusowych oraz to, że wynik posiewu otrzymywany jest z reguły po 2–3 dniach, a w tym czasie stan pacjenta ulega poprawie i większość decyzji terapeutycznych już zapadła. Badanie niepotrzebnie generuje koszty, a fizjologiczna flora jelita grubego często utrudnia prawidłową interpretację wyniku.

Wskazaniem do badania mikrobiologicznego jest:

- biegunka przewlekła wówczas, gdy przewidywana jest antybiotykoterapia (pacjenci z obniżoną odpornością, podejrzenie czerwonki bakteryjnej),
- diagnostyka różnicowa innych chorób (np. nieswoistych zapaleń jelit), gdy konieczne jest wykluczenie infekcji jelitowej,
- epidemia.

Wykazano również racjonalne wskazania do posiewu stolca w przypadku oddawania >10 stolców na dobę, odbycia podróży do krajów o zwiększonym ryzyku infekcji bakteryjnej lub pasożytniczej, gorączki, starszego wieku pacjenta, obecności krwi lub śluzu w stolcu czy bólu brzucha.

#### WSKAŹNIKI HEMATOLOGICZNE

##### I BADANIE OGÓLNE KAŁU

Na podstawie wielu badań retrospektywnych wykazano, że nie ma wskaźnika hematologicznego, który różnicowałby jednoznacznie biegunkę bakteryjną od wirusowej. Dość dobrą swoistość i czułość wykazano dla pomiaru CRP (>12 mg/Dl), prokalcytoniny w surowicy oraz liczby pałeczkowatych leukocytów (>100/mm<sup>3</sup>).

Nie zaleca się obecnie również wykonywania rutynowego badania ogólnego kału w celu odróżnienia infekcji bakteryjnej od wirusowej.

#### BADANIE ENDOSKOPOWE

Dotychczas w żadnym badaniu nie oceniano przydatności badań endoskopowych w przypadku ostrej biegunki u dzieci. Wykazano jedynie, że badanie endoskopowe i histopatologiczne, wykonane w ciągu pierwszych 4 dni od wystąpienia objawów, może być przydatne w przypadku różnicowania samoistnie ustępującego infekcyjnego zapalenia okrężnicy od nieswoistych zapaleń jelit.

#### TESTY BIOCHEMICZNE

Pomiar stężenia elektrolitów należy wykonać:

- u pacjentów z umiarkowanym stopniem odwodnienia, wówczas, gdy dane z wywiadu lub badanie przedmiotowe dziecka nie wskazuje na zwykły epizod ostrej biegunki,
- u wszystkich dzieci z odwodnieniem ciężkiego stopnia,
- u wszystkich pacjentów rozpoczynających nawadnianie drogą dożylną oraz w trakcie jego trwania.

### Kiedy niezbędna jest hospitalizacja?

W przypadku noworodków i niemowląt dokładnej oceny pediatrycznej wymagają dzieci, które mają:

- >8 obfitych stolców na dobę,
- uporczywe wymioty,
- inną, ciężką chorobę podstawową (np. cukrzycę, niewydolność nerek),
- noworodki i niemowlęta <2 miesiąca życia.

**TABELA 3. Zastosowanie leków i preparatów farmakologicznych w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.**

<b>Loperamid</b>	Nie należy stosować u dzieci <3rz, średnio i ciężko odwodnionych, niedożywionych
<b>Smektyn dwuoktanościenny</b>	Można rozważyć jako dodatek do standardowej terapii nawadniającej
<b>Bizmut</b>	Nie należy rutynowo stosować
<b>Probiotyki</b>	Udowodniono skuteczność dla szczepów <i>Lactobacillus</i> GG i <i>Saccharomyces boulardii</i> .
<b>Prebiotyki</b>	Niezalecane, ale badania przeprowadzono tylko dla kilku prebiotyków.
<b>Leki homeopatyczne</b>	Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność stosowania
<b>Leki ziołowe</b>	Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność stosowania
<b>Cynk</b>	Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność stosowania. Brak badań w populacji europejskiej.
<b>Kwas foliowy</b>	Niezalecany
<b>Glutamina</b>	Niezalecane
<b>Nitazoksanid</b>	Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność stosowania
<b>Antybiotyki</b>	Nie należy stosować w typowej ostrej biegunce. Wyjątek stanowią niektóre biegunki bakteryjne (patrz tekst)



Uzgodnione w wytycznych wskazania do hospitalizacji ujęte są w **Tabeli 2**.

### Leczenie: zalecenia odnośnie składu i zastosowania doustnych płynów nawadniających (DPN)

Nawadnianie doustne powinno być terapią pierwszego wyboru u dzieci z ostrą biegunką. Jeśli nie jest możliwe nawodnienie dziecka drogą doustną, to zastosowanie sondy nosowo-żołądkowej jest równie efektywne jak podanie płynów drogą dożylną. Autorzy opracowania podkreślają, że nie należy stosować płynów dożylnych, jeśli można utrzymać nawadnianie doustne.

Klasyczny płyn do nawadniania doustnego (WHO-ORS, tj. WHO-Oral Rehydration Solution) zawiera Na<sup>+</sup> 90 mmol/L (np. Saltoral). Obecnie zalecany jest płyn o zmniejszonej osmolarności, który zawiera Na<sup>+</sup> 75 mmol/L, ale badania wcześniejsze wykazały, że zalecane przez ESPGHAN płyny do nawadniania doustnego o jeszcze zmniejszonej zawartości sodu, Na<sup>+</sup> 60 mmol/L (np. Gastrolit) również są skuteczne. Ich niedostępność nadal stanowi przeszkodę w zastosowaniu w wielu europejskich krajach.

Udowodniono, że w przypadku biegunki wodnistej (bez krwi, ang. noncholera diarrhoea) zastosowanie DPN z obniżoną osmolarnością wiązało się ze zmniejszeniem konieczności nawadniania dożylnego, z mniejszą objętością stolców oraz ze zmniejszeniem nasilenia wymiotów, w porównaniu ze stosowaniem standardowych płynów DPN-WHO. Mniej badań przeprowadzono w grupie dzieci z krwistą biegunką, ale tu również płyny ze zredukowaną osmolarnością były bezpieczniejsze i bardziej efektywne.

Nowością jest próba zastosowania dodatków do DPN, które zmniejszając osmolarność, zwiększają kaloryczność (polimery glukozy, ryż) ale także substratów, które zwiększają wchłanianie płynów (za pomocą transportu sprzężonego z peptydami i aminokwasami) oraz substratów, które uwalniają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (takie jak oporna na amylazę skrobia z kukurydzy czy guma guar). Podstawą do powyższych rozważań jest zdolność jelita grubego do sprzężonego przeciwnego transportu kwasu masłowego-dwuwęglanów oraz sodu-wodoru, który jest zwiększony podczas biegunki, aby wzmocnić możliwości wchłaniania płynów. Nie ma jeszcze wy-

starczających dowodów naukowych na skuteczność takiego „wspomaganego” nawadniania, jednak wykazano dotychczas skuteczność w poszczególnych warunkach dla zastosowania skrobi opornej na amylazę (biegunka krwista, cholera), gumy guar, cynku czy dodatku probiotyków do standardowych DPN (*Lactobacillus* GG). Należy podkreślić, że nie ma wystarczających dowodów do rutynowego zastosowania powyższych substancji.

### Żywnienie w trakcie ostrej biegunki u dzieci

Żywnienie dzieci, które wymagają nawodnienia, powinno być wprowadzone najpóźniej 4–6 godzin od rozpoczęcia terapii płynami. Wczesne żywienie skraca czas trwania biegunki i hospitalizacji oraz poprawia stan odżywienia pacjenta. Karmienie piersią należy kontynuować bez względu na okres epizodu ostrej biegunki. W przypadku dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym, nie jest zalecane rozcieńczanie mieszanek ani stopniowe wprowadzanie żywienia. Nie udowodniono korzyści wynikających z rutynowego zastosowania mieszanek sojowych lub hydrolizatów zamiast standardowych mlek modyfikowanych. Nie należy stosować innych niż zalecane płynów do nawadniania (soków, napojów, herbaty), ponieważ mają one zbyt duży ładunek osmotyczny, przez co mogą nasilać biegunkę i przedłużać czas jej trwania.

### Leczenie dodatkowe

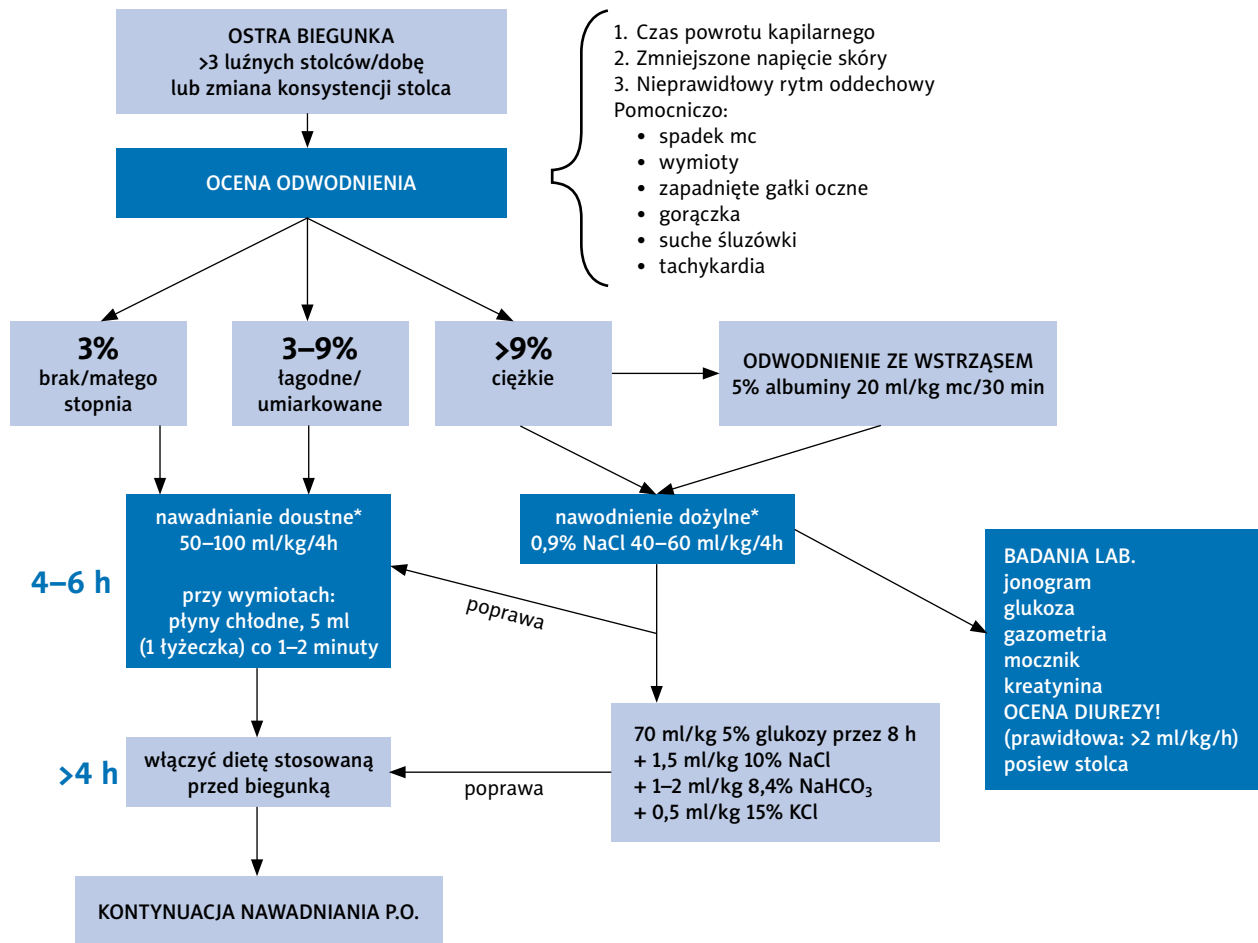
Niezależnie od etiologii, ostra biegunka u dzieci jest najczęściej procesem samoograniczającym się, dlatego też nie należy rutynowo stosować antybiotykoterapii w jej przebiegu. Nawet w ostrej biegunce o etiologii bakteryjnej, jedynie w niektórych przypadkach wskazane jest stosowanie antybiotyków:

- Ostra biegunka spowodowana zakażeniem *Shigella*

Antybiotykoterapia jest wskazana jedynie w mikrobiologicznie udowodnionych infekcjach. Terapia antybiotykami zmniejsza czas trwania gorączki, biegunki i wydalania patogenu z kałem. Zmniejszone jest również ryzyko rozwinęcia zespołu hemolityczno-mocznicy. Problemem jest narastająca oporność tego patogenu na antybiotyki. Obecnie w leczeniu zastosowanie mają cefalosporyny III generacji, azytromycyna, fluorochinolony i kwas nalidiksowy. Leczeniem I rzutu jest azytromycyna.



## POSTĘPOWANIE W OSTREJ BIEGUNCE U DZIECI



**Dodatkowo można rozważyć:**

- smektyn dwuoktanościenny
- *Lactobacillus GG*
- **antybiotyki przy etiologii:**
  - *Shigella*
  - objawowej salmonellozie
  - *Campylobacter*
  - *E.coli EPEC i ETEC*
  - *Clostridium difficile*
  - *Vibrio cholerae*

### \*Cały czas karmienie piersią

#### ZAPOTRZEBOWANIE NA PŁYNY:

do 10 kg: 100 ml/kg  
10-20 kg: 1000 ml + 50 ml na każdy kg mc >10 kg  
>20 kg: 1500 ml + 20 ml na każdy kg mc >20 kg  
dodatkowo 5-10 ml płynu po każdym płynnym stolcu

### HOSPITALIZACJA

- wstrząs
- ciężkie odwodnienie (spadek >9% masy ciała)
- zaburzenia neurologiczne (apatia, senność, drgawki)
- uporczywe lub żółciowe wymioty
- niepowodzenie nawadniania DPN
- brak możliwości zapewnienia odpowiedniej opieki w domu
- podejrzenie stanu wymagającego interwencji chirurgicznej



**RYSUNEK 1. Algorytm postępowania w ostrej biegunce u dzieci.**

Opracowanie: Rybak A, Socha P, 2008.



- Ostra biegunka spowodowana zakażeniem *Salmonella*  
Zastosowanie antybiotyków w zakażeniu bezobjawowym jest błędem i może indukować stan nosicielstwa. Antybiotykoterapia powinna być natomiast zastosowana u dzieci z tzw. grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z niedoborem odporności, asplenią, otrzymujący terapię immunosupresyjną, z nieswoistym zapaleniem jelit, achlorhydrią, noworodki i niemowlęta <3 mż).
- Ostra biegunka spowodowana zakażeniem *Campylobacter*  
W wielu badaniach naukowych udowodniono, że zastosowanie antybiotyków w zakażeniu *Campylobacter* powoduje skrócenie czasu trwania biegunki o 1–3 dnia, a także skraca czas wydalania *Campylobacter* z kałem, co ma ogromne znaczenie epidemiologiczne.
- Zakażenie szczepami *Escherichia coli*

Zastosowanie antybiotyków w zakażeniu szczepami enterotoksycznym i enteropatogennym powoduje skrócenie czasu trwania objawów oraz wydalania bakterii z kałem. Nie ma jednoznacznego ustalenia odnośnie skuteczności takiego leczenia względem enterokrwtocznej *E. coli*. W przypadku pacjentów dorosłych udowodniono skuteczność rifaksyminy w obniżeniu czasu trwania biegunki wywołanej enteroagregacyjnym szczepem *E. coli*.

- Inne przyczyny ostrej biegunki bakteryjnej.  
Skutecznym leczeniem z wyboru w zakażeniu *Vibrio cholerae* jest doksycyklina, natomiast u dzieci poniżej 8 roku życia – trimetoprim-sulfametoksazol.

Postępowanie w biegunce związanej z przewlekłą antybiotykoterapią, wywołanej przez beztlenowce *Clostridium difficile*, obejmuje odstawienie antybiotyków oraz zastosowanie metronidazolu. Wankomy-

#### Praktyczne wskazówki:

- Ciężki przebieg ostrej biegunki u dzieci związany jest raczej z etiologią niż z wiekiem pacjenta. Rotawirus jest odpowiedzialny za najciężej przebiegające epizody.
- Lepszym wskaźnikiem ostrej biegunki jest zmiana dotychczasowej konsystencji stolca niż liczba stolców.
- Odwodnienie najlepiej oddaje stan kliniczny pacjenta. Utrata masy ciała, przedłużony czas powrotu włóścinkowego, zmniejszone napięcie skóry oraz nieprawidłowy rytm oddychania to najważniejsze parametry oceniające stopień odwodnienia.
- Badanie mikrobiologiczne kału najczęściej nie jest potrzebne.
- Nawodnienie to podstawowa terapia w ostrej biegunce u dzieci. Należy stosować doustne płyny nawadniające o niskiej lub obniżonej osmolarności.
- Nie należy przerywać żywienia u dzieci karmionych piersią. U pozostałych pacjentów żywienie należy rozpocząć najpóźniej 4–6h od początku nawadniania.
- Inwazyjna (zapalna) biegunka, z ostrym, nagłym początkiem, krwistymi lub śluzowymi stolcami i wysoką gorączką sugeruje zakażenie *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. lub *Salmonella enterica*. Odpowiednia terapia przeciwbakteryjna zmniejsza ry-

zyko transmisji bakterii, szczególnie w warunkach szpitalnych.

- W przypadku wodnistej biegunki antybiotyki nie są wskazane, chyba że podejrzewamy infekcję przecinkowcem cholery (np. pacjent podróżował w ostatnim czasie).
- Krwista biegunka z niską gorączką lub bez podwyższonej temperatury, jest typowa dla zakażenia enterokrwtocznym szczepem *E. coli*, ale tak może również przebiegać łagodna salmonelloza lub shigelloza. Antybiotyki nie są wskazane, wyjątkiem jest epidemiologia sugerująca zakażenie *Shigella* spp.
- Nie należy leczyć bezobjawowego zakażenia *Salmonella* spp.
- Pozajelitowe podanie antybiotyków uzasadnione jest u pacjentów, u których niemożliwe jest podanie leków doustnie (wymioty, stupor), u pacjentów z niedoborem odporności, u których epizod ostrej biegunki przebiega z wysoką gorączką, w ciężkiej toksemii i podejrzeniu bakteriemii oraz u noworodków i niemowląt <3 mż z gorączką.
- Udowodniono, że zastosowanie wybranych probiotyków (*Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*) powoduje skrócenie czasu trwania objawów.
- Prewencja z zastosowaniem szczepionki przeciw rotawirusom jest zalecana dla wszystkich dzieci w Europie.

cyna ma zastosowanie w przypadku szczepów opornych na metronidazol.

Najczęstszymi pasożytami wywołującymi ostrą biegunkę są *Giardia* i *Cryptosporidium*. Zakażenie *Cryptosporidium* wymaga zastosowania antybiotykoterapii jedynie u pacjentów z obniżoną odpornością. *Giardia* wykrywana jest u 8–10% u zdrowych nosicieli. Należy rozważyć leczenie, jeśli nie udało się wykryć innego patogenu odpowiedzialnego za wystąpienie ostrej biegunki. Lekami z wyboru są metronidazol, nitazoksanid i tinidazol. Zakażenie *Entamoeba histolytica* jest bardzo rzadkie w krajach europejskich, jednak u pacjentów z krwistą biegunką, którzy w wywiadzie podróżowali do miejsc endemicznych, trzeba taką etiologię również wziąć pod uwagę.

Wskazania i zalecenia do stosowania dodatkowych leków umieszczono w **Tabeli 3**. ■

**lek. Anna Rybak**

✉ [anna.rybak@standardy.pl](mailto:anna.rybak@standardy.pl)

### **Piśmiennictwo**

<sup>1</sup> Guarino A, Albano F, Ashkenazi S i wsp.: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatrics Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis In Children In Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;suppl.2,46:81-184.