

MUSIAŁ, Lena, MOŹDŻYŃSKA, Agnieszka, PAWŁOCIK, Weronika, WOJTALA, Laura, SZYMAŃSKA, Julia, PAWLAK, Weronika, GRABOWSKA, Ewa, KAPŁON, Kamil, RYMARZ, Anna & KOJDER, Dominika. Association between caesarean section and childhood asthma development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;18(1):62-68. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.18.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43155>
<https://zenodo.org/record/7793433>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 16.03.2023. Revised: 16.03.2023. Accepted: 02.04.2023. Published: 02.04.2023.

Association between caesarean section and childhood asthma development

Zależność między cięciem cesarskim a rozwojem astmy dziecięcej

MUSIAŁ, Lena, MOŹDŻYŃSKA, Agnieszka, PAWŁOCIK, Weronika, WOJTALA, Laura, SZYMAŃSKA, Julia, PAWLAK, Weronika, GRABOWSKA, Ewa, KAPŁON, Kamil, RYMARZ, Anna, KOJDER, Dominika

Lena Musiał, Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska, ORCID: 0000-0002-1998-6477, E-mail: musialka96@gmail.com

Agnieszka Możdżyńska, Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska, ORCID: 0000-0001-8590-0486, E-mail: a.mozdzynska@icloud.com

Weronika Pawłocik, Wojewódzki Szpital Zespolony w Lesznie, ul. Jana Kiepury 45, 64-115 Leszno ORCID: 0000-0001-7439-0820, weronika.pawlocik96@gmail.com,

Laura Wojtala, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań ORCID: 0000-0002-5715-2334, Email: lauramwojtala@gmail.com

Julia Szymańska, Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań ORCID: 0000-0001-6113-5046, E-mail: julmagszy@gmail.com

Weronika Pawlak, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego. ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań ORCID: 0000-0002-6016-1119, E-mail: weronika.pawlak@interia.eu

Ewa Grabowska, Nowodworskie Centrum Medyczne ul. Miodowa 2, 05-100 Nowy Dwór Mazowiecki ORCID: 0000-0003-1426-5205, E-mail: ewamich343@gmail.com

Kamil Kapłon, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań ORCID: 0000-0002-8110-9352, E-mail: kamil.kaplon.2022@gmail.com

Anna Rymarz, Szpital MSWiA w Lublinie ul. Grenadierów 3 20-331 Lublin, ORCID: 0000-0003-3387-1569, ania_rymarz@onet.pl

Dominika Kojder, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Przeworsku ul. Szpitalna 16 37-200 Przeworsk, ORCID : 0000-0002-8915-4959, E-mail: dominika.kojder9@gmail.com

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), the rates of caesarean section delivery, which is the most common surgical procedure in gynecology and obstetrics, are increasing globally and amount to 21%. In Poland percentage of caesarean sections (CS) is one of the highest in Europe and amount to 42.2%. The reason for this is the extension of medical indications, but also an increase in the number of CS at the request of pregnant women. Although CS can be a lifesaving procedure, it can also cause many health complications for both - the woman and the child. Numerous studies indicate that caesarean delivery is associated with childhood asthma. Several hypotheses of the pathogenesis of this relationship have been presented. One of them, which is based on the hygiene hypothesis indicates that mode of delivery can cause different bacteria colonization in infants. Lack of contact of fetus with the mother's vaginal flora during CS labor may cause improper immune system maturation. Another hypothesis is that reduced exposure to stress hormones and mechanical forces during CS labor can indicate infant respiratory complications such as respiratory distress syndrome (RDS) or transient tachypnea of the newborn (TTN). It is suggested that these abnormalities have an impact on asthma development in later life. On the other hand, there are studies which do not confirm that mode of delivery has an influence on the induction of asthma. Due to the significant heterogeneity of studies and unclear risk factors and pathomechanism of the childhood asthma it is impossible to strong confirm the association between caesarean section and asthma developing.

Keywords: caesarean section; asthma; vaginal delivery

WSTĘP

Jak podaje WHO częstość porodów poprzez cięcie cesarskie (CC) na świecie wynosi więcej niż 1 na 5 porodów, czyli 21 % wszystkich porodów i wartość ta stale rośnie. Szacuje się, że do 2030 r. osiągnie wartość 29% na świecie [1]. W Polsce częstość wykonywanych cięć cesarskich jest jedną z najwyższych w Europie i osiąga 43,85% [2]. Przyczyną jest rozszerzenie wskazań medycznych, jak również coraz większa ilość CC na życzenie ciężarnych. Ponieważ jest to najczęściej wykonywana procedura chirurgiczna w ginekologii oraz położnictwie, warto przyrzeć się bliżej jej różnym konsekwencjom [26]. CC może być procedurą ratującą życie zarówno matki jak i dziecka, jednak może też nieść za sobą przeróżne niekorzystne efekty dla zdrowia. Poznanie tych konsekwencji może pomóc w podjęciu przez matkę decyzji o sposobie porodu, zwłaszcza jeżeli nie ma medycznych wskazań do CC [3]. Do korzyści dla matek wynikających z CC należy m.in. zmniejszenie częstości nietrzymania moczu i wypadania narządów miednicy mniejszej, natomiast główne negatywne konsekwencje to większe ryzyko urodzenia martwego płodu, pęknięcie macicy czy łożysko przodujące w kolejnych ciążach [25]. Natomiast dla noworodków CC jest istotnym czynnikiem ryzyka niewydolności oddechowej związanym z zespołem przejściowego zwiększenia oddechów noworodków czy zespołem zaburzeń oddychania [26]. Często przytaczanym niekorzystnym skutkiem CC dla dzieci jest wzrost ryzyka rozwoju zaburzeń immunologicznych. Istnieją prace naukowe sugerujące powiązanie tej drogi porodu z wystąpieniem astmy oskrzelowej, alergii, otyłości, chorób zapalnych jelit, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i wielu innych przewlekłych chorób w późniejszych latach życia [12,22,23] jednak wyniki tych badań są często niejednolite. Chorobą najczęściej przytaczaną jako konsekwencja CC jest astma oskrzelowa. Powstało wiele prac próbujących zbadać powyższą zależność. Warto zatem przyrzeć się im bliżej, ponieważ astma jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych dzieci, a niejasne czynniki predykcyjne są wciąż tematem dyskusji [18].

ASTMA

Astma oskrzelowa to choroba, z powodu której coraz więcej dzieci wymaga hospitalizacji i jest częstsza wśród osób poniżej 18 roku życia [6]. Charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych i jest związana z nadreaktywnością oskrzeli. Objawia się nawracającymi epizodami świszczącego oddechu, duszności, uczucia ucisku w klatce piersiowej oraz kaszlu. Astma nie jest jednak pojedynczą jednostką chorobową, a zbiorem powiązanych ze sobą objawów z różnymi możliwymi etiologiami, dlatego trudno jest jednoznacznie zidentyfikować wszystkie czynniki, które mają wpływ na jej rozwój [21]. Istnieje wiele badań próbujących

wyróżnić konkretne czynniki etiologiczne. Są to między innymi czynniki genetyczne, otyłość, płeć męska, astma u matki, niska masa urodzeniowa, wcześniactwo, nikotynizm matki [4,24]. Udowodniono, że astma często współistnieje z innymi chorobami atopowymi [5].

Wiele badań potwierdza występowanie większego ryzyka rozwoju astmy u dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie w stosunku do tych urodzonych porodem pochwowym [6,7,8,9,11,16,22,23]. Zależność ta została przedstawiona jako znacząca w niektórych badaniach. Metaanaliza 23 badań z 2007 r. wykazała 20% wzrost ryzyka wystąpienia astmy u dzieci urodzonych poprzez CC [9]. Kolejne dwie metaanalizy 37 badań z 2019 r. oraz 26 badań z 2008 r. także wykazały zwiększone ryzyko astmy, a także hospitalizacji z powodu astmy i zwiększone ryzyko alergicznego nieżyty nosa [6,11]. Dodatkowo, niektórzy autorzy sugerują, że elektywne cięcie cesarskie niesie za sobą większe ryzyko rozwoju astmy niż cięcie cesarskie w trybie nagłym [22]. Nie jest jednak jasne w jakim mechanizmie dochodzi do tej korelacji. Wiele prac tłumaczy tę zależność powołując się na hipotezę higieny, która mówi, że niewłaściwa ekspozycja noworodka na florę bakteryjną matki podczas porodu powoduje gorszy rozwój układu immunologicznego, co przyczynia się później do rozwoju chorób o podłożu immunologicznym [6,9,12].

CIECIE CESARSKIE A MIKROBIOM JELITOWY

Dzieci urodzone poprzez poród pochwoy są kolonizowane przez florę dróg rodnych oraz odbytu matki. Natomiast dzieci urodzone poprzez cesarskie cięcie są w pierwszej kolejności kolonizowane głównie florą bakteryjną skóry oraz środowiska szpitalnego. Dodatkowo pobyt w szpitalu noworodków po CC jest dłuższy w stosunku do dzieci urodzonych drogą pochwową, narażając je na dłuższą ekspozycję na szpitalną florę. Czynniki ten również niekorzystnie wpływa na kolonizowanie dziecka odpowiednimi bakteriami [12]. Badania przeprowadzone przez Shaterian'a i wsp. dowiodły, że dzieci urodzone poprzez CC mają niższy stopień kolonizacji bakteriami z grupy Bifidobacterium i Bacteroides do pierwszego roku życia, za to wyższy stopień kolonizacji szczepami Clostridium, Lactobacillus, Enterobacter, Enterococcus i Staphylococcus z mniejszą ogólną różnorodnością drobnoustrojów mikroflory jelitowej [14]. Natomiast Nagpal i Yamashiro podają, że smółka noworodków po CC, w stosunku do urodzonych siłami natury jest znacznie rzadziej skolonizowana przez bakterie rodzaju Lactobacillus, a dokładniej L. gasseri. Stan ten utrzymuje się do 6 miesiąca życia, a nosicielstwo głównych grup bifidobakterii podczas pierwszych 3 miesięcy życia także jest zauważalnie niższe. Dodatkowo wykazali istotnie wyższe nosicielstwo alfa-toksygennych C. Perfringens u dzieci po CC, które silnie ujemnie korelują z B.frailis, pałeczkami kwasu mlekowego, bifidobakteriami oraz Atopodium i Prevotella. Oznacza to, że wyższe nosicielstwo wymienionych powyżej szczepów wpływa hamująco na C.perfringens oraz na odwrót. Stwierdzili także niższy poziom krótkiego łańcucha kwasów tłuszczowych SCFA w kale dzieci z CC, co świadczy o wyższym pH kału w stosunku do dzieci urodzonych naturalnie. Wskazuje to również na różnice w mikroflorze w tych dwóch grupach badawczych [13].

Uważa się, że karmienie piersią, zwłaszcza podczas pierwszych 4-6 miesięcy życia, także zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy poprzez transmisję w mleku immunoglobulin i cytokin, które wzmacniają rozwój układu immunologicznego [9,16].

MIKROBIOM JELITOWY - FUNKCJE I WPLYW NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Szacuje się, że 70% komórek odpornościowych jest powiązanych z przewodem pokarmowym, a dokładniej z mikroorganizmami, które w nim bytują. Mają one za zadanie indukowanie odpowiedzi nieswoistej, czyli wydzielanie przeciwciał oraz utrzymywanie równowagi pomiędzy limfocytami Th1 a Th2 za pomocą limfocytów regulatorowych - Treg. Limfocyty te odpowiadają za rozwój tolerancji immunologicznej m.in. na alergeny. U płodu przeważa odpowiedź limfocytów Th2, dlatego flora jelitowa po porodzie indukuje równowagę cytokinową poprzez aktywację limfocytów Th1. Jeżeli kolonizacja bakteryjna jest nieprawidłowa, powoduje to nieodpowiednią stymulację immunologiczną i przewagę limfocytów Th2. Mówi się, że może to wiązać się ze zwiększonym ryzykiem późniejszego wystąpienia atopii i alergii [15]. Zauważono bowiem, że dzieci mające alergię wykazywały różnice w kolonizacji szczepami bifidobacteria, bacterioides oraz clostridia w stosunku do zdrowych dzieci [12]. Flora bakteryjna pełni również rolę ochronną poprzez zapobieganie namnażaniu się

drobnoustrojów, metaboliczną dzięki trawieniu i metabolizowaniu pokarmu i troficzną poprzez wzrost komórek nabłonkowych, homeostaza układu odpornościowego i utrzymanie tolerancji na antygeny pokarmowe [14].

CIECIĘ CESARSKIE A ODPOWIEDŹ STRESOWA PŁODU

Druga hipoteza, przytaczana w celu wytłumaczenia potencjalnego wzrostu ryzyka astmy u dzieci po CC odnosi się do wpływu stresu oraz absorpcji płynu owodniowego z płuc płodu w trakcie porodu. Podczas porodu drogą pochwową skurcze macicy, ciśnienie działające na klatkę piersiową oraz głowę płodu, przeciskanie płodu przez kanał rodny matki, a także potencjalna hipoksja, powodują silną odpowiedź stresową dziecka. Następuje wyrzut kortyzolu oraz katecholamin [6,12,27]. We krwi pępowinowej dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie stwierdzono znacząco niższy poziom kortyzolu w stosunku do dzieci rodzonych siłami natury [28]. Brak wpływu wyżej wymienionych czynników podczas porodu operacyjnego, zwłaszcza u kobiet bez objawów porodu, ma powodować zaburzone usuwanie płynu owodniowego z płuc płodu podczas porodu, co w dalszej kolejności ma negatywnie wpływać na funkcjonowanie płuc i indukować problemy z oddychaniem takie jak przejściowe tachypnoe noworodków -TTN (Transient Tachypnea of the Newborn) oraz zespół zaburzeń oddychania -ZZO/NRDS (Newborn Respiratory Distress Syndrome) [6,26]. Wykazano znacznie zwiększoną częstość występowania zarówno TTN jak i ZZO u dzieci po CC [26]. Na etiologię NRDS ma wpływ obniżony poziom kortyzolu we krwi płodu oraz niedobór surfaktantu, natomiast za główny czynnik etiologiczny TTN odpowiada opóźnione wchłanianie płynu owodniowego z płuc płodu oraz także obniżony poziom kortyzolu [26,28].

Szkockie badanie zbierające dane z wszystkich porodów o czasie w 23 szpitalach położniczych wykazało, że noworodkowe choroby układu oddechowego są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy u tych dzieci [10]. Birkant'a i wsp. w swoim badaniu doszli do podobnych wniosków, dowodząc, że TTN jest znaczącym czynnikiem ryzyka dziecięcej astmy oraz że korelacja ta jest częstsza u chłopców [17]. Jednak przytoczone badania nie podają w jakim mechanizmie miałyby dochodzić do tej zależności. Niestety wciąż jest za mało doniesień, aby można było jednoznacznie stwierdzić, że poporodowe zaburzenia oddechowe są czynnikiem indukującym astmę w późniejszych latach.

BADANIA PRZECZĄCE ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY CESARSKIM CIECIĘM A ROZWOJEM ASTMY

Temat wpływu cięcia cesarskiego na ryzyko rozwoju astmy u dzieci budzi jednak kontrowersje w świecie naukowym i wiele prac zaprzecza istnieniu takiej zależności [5,18-21]. Meta-analiza z 2020 roku poddała analizie 12 badań przeprowadzonych w Europie w latach 1967- 2012 i wykazała, że nie można jednoznacznie stwierdzić czy poród przez cięcie cesarskie zwiększa ryzyko astmy oskrzelowej u dzieci ze względu na dużą niejednorodność wyników tych badań. Udział w patomechanizmie choroby różnych czynników ryzyka nie jest o końca jasny, a na badania na ten temat wpływa wiele czynników zakłócających, takich jak np.: wiek dziecka, w którym została postawiona diagnoza, metody diagnozowania astmy u dzieci, status społeczno-ekonomiczny, okoliczności CC – czy było w trybie planowym czy nagłym, czy zostało wykonane po pęknięciu błon płodowych czy przed i wiele innych. Autorzy podają, że najlepszym rozwiązaniem, aby uzyskać wiarygodne porównanie jest objęcie analizą badań, które uwzględniają te same czynniki zakłócające, a definicja cięcia cesarskiego jest jednolita, jednak jest to w praktyce niemożliwe [18]. Inne badanie kohortowe analizujące grupę 578 dzieci urodzonych ≥ 37 tygodnia ciąży w Szwajcarii również nie znalazło powiązania CC z astmą u dzieci w wieku szkolnym. Ponadto nie wykazano różnic w funkcjonowaniu płuc w niemowlęctwie oraz wieku szkolnym w stosunku do dzieci urodzonych pochwowo [19]. Autorzy dwóch badań kohortowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii uwzględniających ponad 24 000 dzieci oraz ponad 12 000 dzieci doszli do podobnych wniosków, także wykluczając związek porodu przez CC z późniejszym rozwojem astmy, jak również innych chorób alergicznych [20,21].

WNIOSKI

Mimo, że wiele badań zauważa istotną korelację pomiędzy sposobem porodu a rozwojem astmy oskrzelowej u dzieci, nie da się jednoznacznie stwierdzić, że taka zależność istnieje. Zaproponowano kilka hipotez, próbujących wytłumaczyć możliwy patomechanizm wpływu cięcia cesarskiego na indukcję chorób alergicznych.

Często opierały się one o hipotezę higieny i rolę mikrobioty jelitowej w dojrzewaniu układu odpornościowego. Zwracano również uwagę na istotną rolę jaką odgrywają hormony stresowe oraz proces przeciskania się dziecka przez kanał rodny matki podczas porodu siłami natury. Brak wpływu powyższych czynników podczas cięcia cesarskiego przyczyniać się może do zaburzeń oddechowych u noworodków, a w konsekwencji do rozwoju astmy. Są to jednak hipotezy, których słuszność nie została jednoznacznie potwierdzona. Ponieważ astma jest chorobą o złożonym i często niejasnym patomechanizmie, stworzenie pracy badawczej, która uwzględniałaby wszystkie czynniki ograniczające jest bardzo trudne. Badania potwierdzające istnienie zwiększonego ryzyka rozwoju astmy są często niejednorodne, dodatkowo istnieją prace, których wyniki nie potwierdzają, że jest taka korelacja. Jednak ze względu na wciąż rosnącą częstość wykonywanych cięć cesarskich na świecie oraz rosnącą częstość chorób atopowych, warto badać te zależności. Dokładniejsze poznanie różnych konsekwencji cięć cesarskich pozwoli podejmować bardziej przemyślane decyzje o sposobie porodu zarówno matkom jak i personelowi medycznemu.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access. <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access> (dostęp: 2022.12.29 godz.14:08)
- [2] Wielgos M, Bomba-Opon D, Breborowicz G H, Czajkowski K, Debski R, Leszczyńska-Gorzela B, Oszukowski P, Radowicki S, Zimmer M. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding caesarean sections 2018, vol. 89, no. 11, 644–657 DOI:10.5603/GP.a2018.0110
- [3] Sandall J, Tribe R M, Avery L, et. al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children 2018 *The Lancet*, 392(10155), 1349–1357.
- [4] Moes-Wójtowicz A, Wójtowicz P, Postek M, Domagała-Kulawik J. Astma jako choroba psychosomatyczna. Przyczyny, skala problemu, związek z aleksytymią i kontrolą choroby. [Asthma as a psychosomatic disease. The causes, scale of the problem, connection with alexithymia and asthma control]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012 80, 1: 13–19
- [5] Boker F, Alzahrani A, Alsaeed A, Alzhrani M, Albar R. Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Feb 15; 7(3):347-351. doi:10.3889/oamjms.2019.085
- [6] Darabi B, Rahmati S, HafeziAhmadi M R, Badfar G, Azami M. The association between caesarean section and childhood asthma: an updated systematic review and meta-analysis. 2019 *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* doi:10.1186/s13223-019-0367-9
- [7] Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):112-6. doi:10.1016/j.jpeds.2008.01.029
- [8] Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, et.al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. 2009 Feb;64(2):107-13. doi: 10.1136/thx.2008.100875.
- [9] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD and Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma 2007 *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 629–633 doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x
- [10] Smith GCS, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Archives of Disease in Childhood*, 2004, 89(10), 956–960. doi:10.1136/adc.2003.045971

- [11] Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. 2008 *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 634–642 doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
- [12] Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. 2013 *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(4), 249–254. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.009
- [13] Nagpal R, Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Annals of Nutrition and Metabolism*; 2018 73(3), 4–11. doi:10.1159/000490841
- [14] Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Medicine* 2021; 16: 624–639
- [15] Jamer T. Influence of microbiome modification on the child's immune system – a review of selected substances and own observations of Polish patients; 2020 s.33-35
- [16] AQ Al Yassen, JN Al-Asadi, SK Khalaf The role of Caesarean section in childhood asthma. 2019, 14(3): 10–17.
- [17] Birnkrant DJ, Picone Ch, Markowitz W, El Khwad M, Wen Hsin Shen, Tafari N. Association of Transient Tachypnea of the Newborn and Childhood Asthma, 2006 *Pediatric Pulmonology* 41:978–984 doi:10.1002/ppul.20481
- [18] Wypych-Ślusarska A, Niewiadomska E, Oleksiuk K, Krupa-Kotara K, Głogowska-Ligus J, Słowiński J. Caesarean delivery and risk of childhood asthma development: meta-analysis. *Advances in Dermatology and Allergology*, 2020 s.1-7 doi:10.5114/ada.2020.96703
- [19] Salem Y, Oestreich M-A, Fuchs O, Usemann J, Frey U, Surbek D, et.al. Are children born by cesarean delivery at higher risk for respiratory sequelae? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 doi:10.1016/j.ajog.2021.07.027
- [20] McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 109(5), 800–802. doi:10.1067/mai.2002.124046
- [21] Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clinical Experimental Allergy*, 2004, 34(9), 1349–1355. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02048.x
- [22] Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(2), 587–590. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.040
- [23] Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *PEDIATRICS*, 2014, 135(1), e92–e98. doi:10.1542/peds.2014-0596
- [24] Davidson R, Robert SE, Wotton CJ, Goldacre MJ. Influence of maternal and perinatal factors on subsequent hospitalisation for asthma in children: evidence from the Oxford record linkage study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2010, 10(1). doi:10.1186/1471-2466-10-14
- [25] Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 2018, 15(1), e1002494. doi:10.1371/journal.pmed.1002494
- [26] Kornacka MK, Kufel K. Ciężce cesarskie a stan noworodka. [Neonatal outcome after cesarean section]. *Ginekol Pol.*, 2011, 82, 612-617
- [27] Gitau R, Menson E, Pickles V, Fisk NM, Glover V, MacLachan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2001, 98(1), 14-17 doi: 10.1016/s0301-2115(01)00298-6

[28] Słabuszewska-Józwiak A, Szymański JK, Ciebiera M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section—A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(21), 8031. doi:10.3390/ijerph17218031