



27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας
Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της
Υγείας

ΤΟΚΕΤΟΣ ΜΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Θ. Θωμόπουλος, Μ. Καραλέξη, Ε. Μπούκα, Ε. Πετρίδου



Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

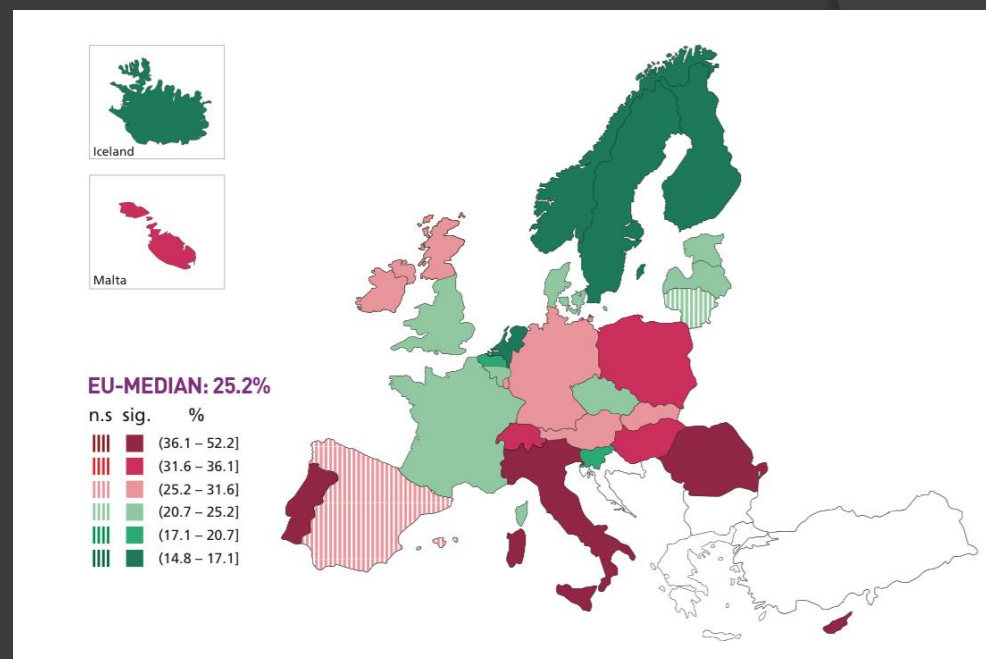
Περίγραμμα

- ◎ Συχνότητα καισαρική τομής (ΚΤ)
- ◎ Μακροπρόθεσμες επιπλοκές ΚΤ
- ◎ Καισαρική τομή και παιδική λευχαιμία
 - Υλικό-Μέθοδοι
 - Αποτελέσματα
 - Παθογενετικοί μηχανισμοί
- ◎ Συμπέρασμα
- ◎ Μελλοντική έρευνα

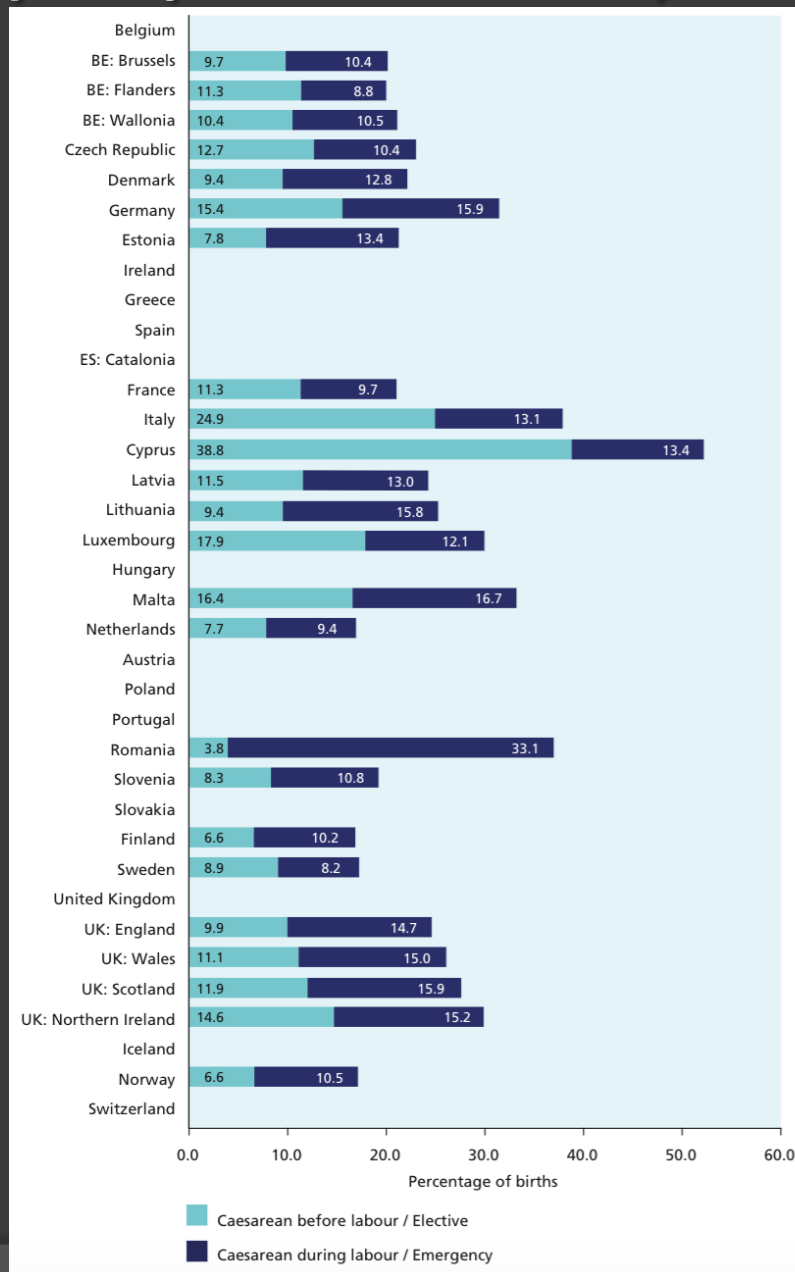
Συχνότητα καισαρικής τομής (ΚΤ)

- ◎ Σταθερή αύξηση ΚΤ τις τελευταίες δεκαετίες, παγκοσμίως.
 - Σε δύο δεκαετίες: αύξηση από 1% σε 30–38% (Αγγλία)
- ◎ Διακρατικές διακυμάνσεις:
 - 30% στις ΗΠΑ
 - >50% σε χώρες της Λατινικής Αμερικής
 - 35% Ελλάδα (1996-2010):
 - 2008-9: Δημόσια μαιευτήρια (43%) Ιδιωτικά (55%)
 - 2000-2011: Παρά την οικονομική κρίση, στα μεγάλα μαιευτήρια της Αθήνας 50% αύξηση

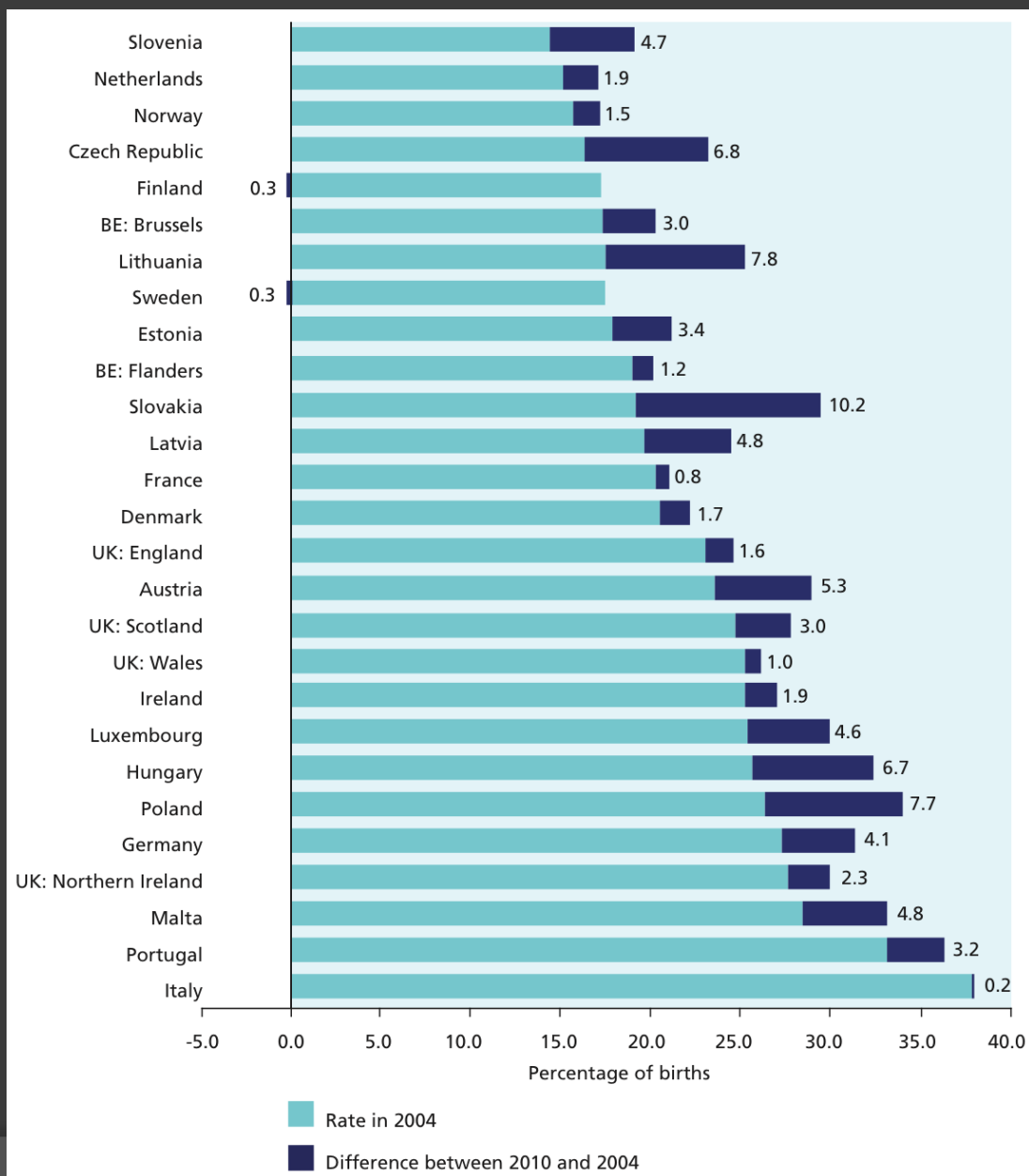
Ποσοστά γεννήσεων ανά είδος τοκετού το 2010



Ποσοστά γεννήσεων ανά είδος ΚΤ το 2010



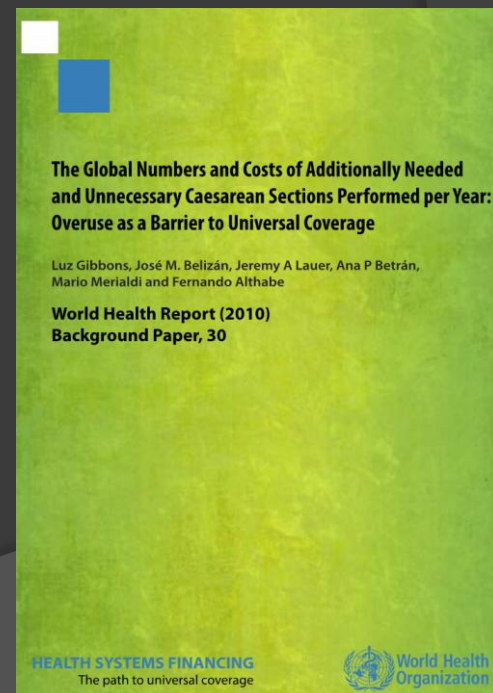
Ποσοστό ΚΤ το 2004 και μεταβολή την περίοδο 2004-2010



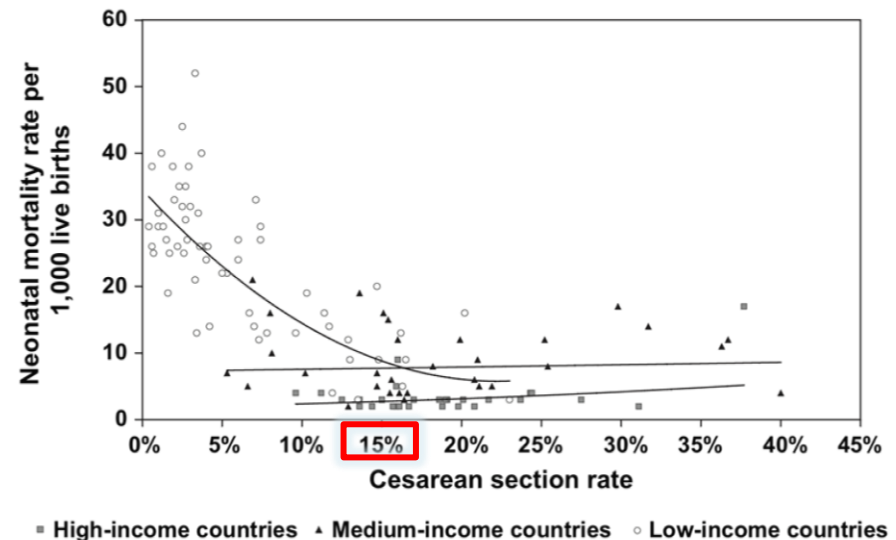
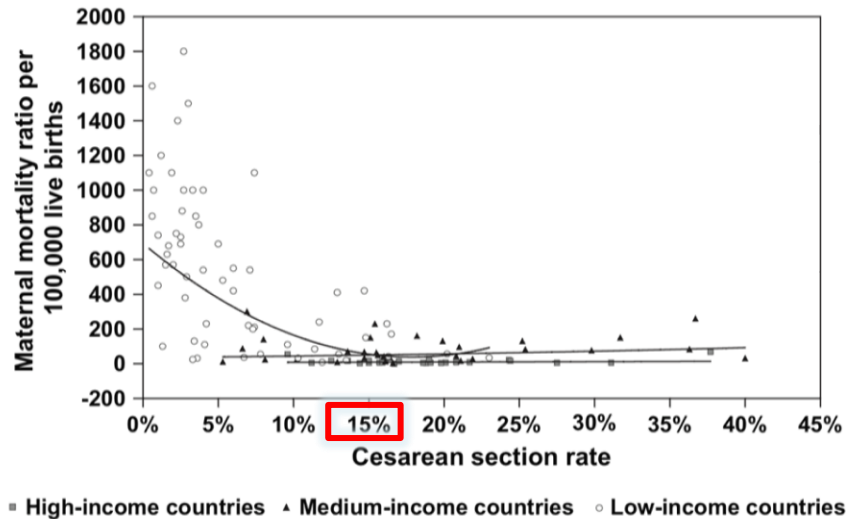
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προειδοποιεί...

- 1-5%: Συνιστώμενο ελάχιστο ποσοστό ΚΤ για αποφυγή μητρικής θνησιμότητας και σοβαρής νοσηρότητας
- Η νεογνική θνησιμότητα μειώνεται με αύξηση ΚΤ μέχρι 10%
- Συνιστώμενο ανώτατο όριο ΚΤ (1985): 15%

Cesarean Rates	Section	Countries		Annual number of cesarean sections (thousands)		Annual number of births (year 2006) (thousands)	
		N	%	N	%	N	%
<10%		54	39.4	4,556	24.7	77,417	60.0
Between 10 and 15%		14	10.2	414	2.2	3,177	2.5
>15%		69	50.4	13,479	73.1	48,390	37.5
Total		137	100.0	18,449	100.0	128,984	100.0



Μητρική και νεογνική θνησιμότητα ανά ποσοστό ΚΤ



Μακροπρόθεσμες επιπλοκές ΚΤ

- **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1** (Cardwell, et al. Diabetologia; 2008)
- **Άσθμα** (Thavagnanam, et al. Clin Exp Allergy; 2008)
- **Διατροφικές αλλεργίες-αλλεργική ρινίτιδα-έκζεμα** (Bager et al. Clin Exp Allergy; 2008)
- **Κοιλιοκάκη** (Mårild et al. Gastroenterology; 2012)
- **Νόσος Crohn** (Li et al. Scand J Gastroenterol. 2014)
- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ανοσοανεπάρκειες** (Sevelsted et al. Pediatrics; 2015)
- **Παιδικές κακοήθειες: μη σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως, λευχαιμία** (Cook, et al. Int J Cancer; 2008; Francis, et al. CEBP; 2014)

Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk

Thomas P. Thomopoulos^a, Alkistis Skalkidou^j, Nick Dessypris^a,
George Chrousos^b, Maria A. Karalexi^a, Theodoros G. Karavasilis^a,
Margarita Baka^c, Emmanuel Hatzipantelis^g, Maria Kourti^h,
Sophia Polychronopoulou^d, Vasiliki Sidi^h, Eftichia Stiakakiⁱ, Maria Moschovi^e,
Dimitrios Loutradis^f and Eleni Th. Petridou^a



Υλικό-Μέθοδος

- ◎ Πανελλήνια Βάση Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (**NARECHEM**) (**1996-2013**)
- ◎ 1246 ασθενείς και οι αντίστοιχοι μάρτυρες τους, εξομοιωμένοι για ηλικία και φύλο
- ◎ 1099 ALL (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία)
 - 957 precursor B-cell ALL (πρόδρομη B-ALL)
- ◎ 131 AML (οξεία μυελογενής λευχαιμία)
- ◎ 16 μη ALL, μη AML.



Υλικό-Μέθοδος (2)

Ερωτηματολόγιο (Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, τρόπος ζωής, περιγεννητικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του είδους τοκετού, επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό)

Οι πληροφορίες από το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκαν από δεδομένα του ιστορικού.

Όλες οι πληροφορίες κωδικοποιήθηκαν ανεξάρτητα από δυο ιατρούς.



Υλικό-Μέθοδος (3)

Στατιστική ανάλυση:

Πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση

● Ανεξάρτητη μεταβλητή:

- *Είδος τοκετού:*

KT vs. φυσιολογικό τοκετό

Προγραμματισμένη KT, Επείγουσα KT vs. φυσιολογικός τοκετός

- Συγχρητικοί παράγοντες: Βάρος γέννησης, Εκπαίδευση μητέρας, σειρά γέννησης, ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση.

Ιστορικό θηλασμού, παθολογία της μητέρας και του εμβρύου (Εναλλακτικά μοντέλα)

- Ηλικίες 0-14 έτη, 0-3 έτη



RESULTS

Upper panel (age 0–14 years)							
		ALL		B-ALL		AML	
		1099 cases and 1099 controls		957 cases and 957 controls		131 cases and 131 controls	
Variables	Increment	OR ^a (95% CI)	P-value	OR ^a (95% CI)	P-value	OR ^a (95% CI)	P-value
Cesarean delivery	Yes vs. no	0.99 (0.83–1.19)	0.93	1.00 (0.83–1.21)	1.00	1.03 (0.58–1.83)	0.93
Alternative to CD introduced variables							
During labor CD	Yes vs. VD	0.90 (0.66–1.23)	0.51	0.90 (0.64–1.26)	0.53	0.93 (0.37–2.30)	0.87
Prelabor CD	Yes vs. VD	1.02 (0.84–1.24)	0.84	1.03 (0.84–1.28)	0.76	1.06 (0.57–1.95)	0.86
Lower panel (age < 3 years) ^a							
		ALL		B-ALL		AML	
		291 cases and 291 controls		279 cases and 279 controls		50 cases and 50 controls	
Cesarean delivery	Yes vs. no	1.57 (1.10–2.24)	0.01	1.66 (1.15–2.40)	0.007	1.30 (0.51–3.34)	0.58
Alternative to CD introduced variables							
During labor cesarean	Yes vs. VD	1.26 (0.69–2.33)	0.45	1.25 (0.67–2.34)	0.48	1.16 (0.28–4.91)	0.84
Prelabor cesarean	Yes vs. VD	1.66 (1.13–2.43)	0.01	1.79 (1.21–2.66)	0.004	1.34 (0.50–3.60)	0.56

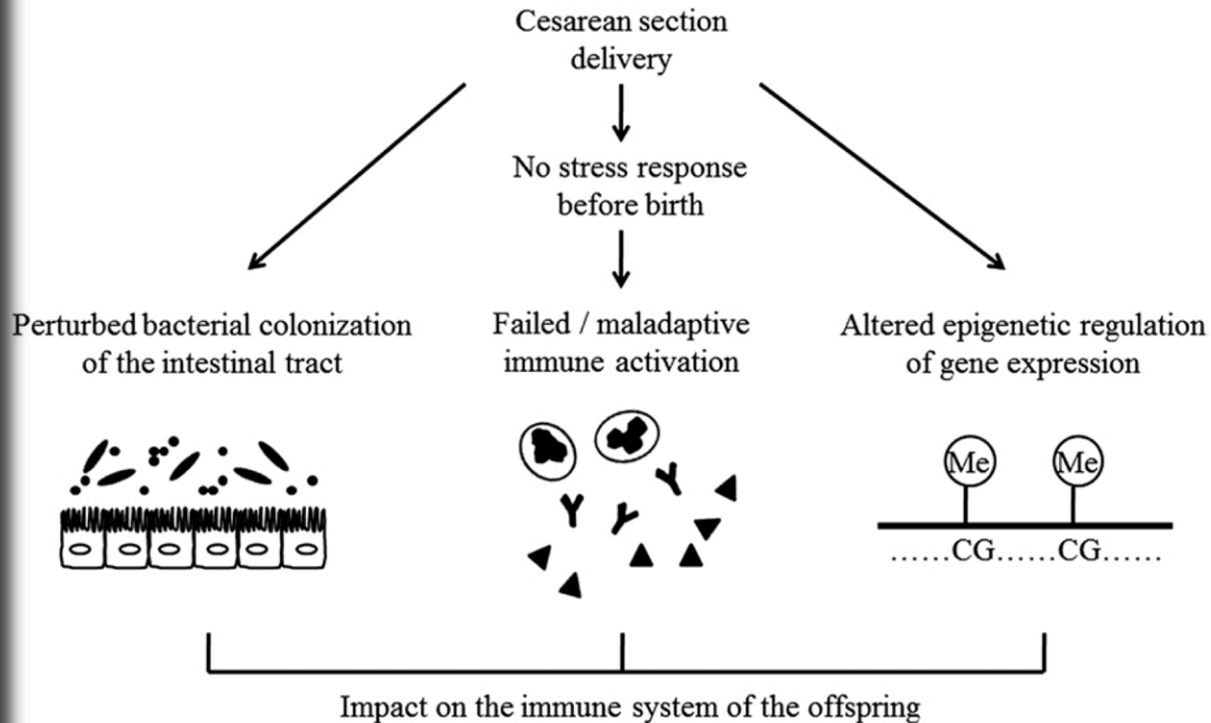
ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; B-ALL, precursor B acute lymphoblastic leukemia; CD, cesarean delivery; CI, confidence interval; OR, odds ratio; VD, vaginal delivery.

^aAll models adjusted for birth weight, maternal education, birth order, and maternal age.

Προτεινόμενοι μηχανισμοί

FIGURE

Mechanisms by which mode of delivery may influence immune system



Cesarean delivery may affect immune system of offspring by: (1) perturbing bacterial colonization of gut; (2) mounting poor and maladaptive stress response; and (3) altering epigenetic regulation of gene expression through DNA methylation on cytosine-phosphate-guanine (CpG) dinucleotides. Stress is also thought to influence epigenome.

CG, cytosine-guanine; Me, methylated.

Cho. Cesarean section and immune system of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

Η υπόθεση της φυσιολογικής χλωρίδας

Vaginal Delivery



Introduced to Vaginal Microbes: *Lactobacillus*

Normal Introduction of Gut Microbes

Normal Development of the Immune System
• Production of specific cytokines for proper immune system development

Richardson; 2013

vs.

Cesarean Delivery



Introduced to Skin Flora: *Staphylococcus*

Abnormal Microbial Introduction

Disrupted Intestinal Microbial Colonization
• Increase risk for Atopic Diseases, Asthma, Allergic Rhinitis, and Celiac Disease
• Association: Delayed Onset of Lactation
• Lack Breast Milk Support for Gut Flora

Η υπόθεση του Stress

- Ανεπαρκής έκθεση του νεογνού στις φυσιολογικές ορμόνες του στρες (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, κορτιζόλη) & ανεπαρκής ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυση-επινεφριδίων κατά την προγραμματισμένη ΚΤ.
- Η κορτιζόλη μπορεί να καταστείλει αναδυόμενους κακοήθεις ή προ-κακοήθεις κλώνους με δυο μηχανισμούς:
 - ❖ Ενεργοποίηση της απόπτωσης σε προλευχαιμικούς κλώνους
 - ❖ Στροφή προς την Th2 ανοσία με επαγωγή της παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και αναστολή της παραγωγής IL-12. Αύξηση των επιπέδων TGF-α.

Η υπόθεση του Stress

Table 1 Immune-neuroendocrine cord blood status in relation to mode of delivery*

Variable	Vaginal delivery(<i>n</i> = 25)	Elective cesarean delivery(<i>n</i> = 25)	<i>P</i> value [†]
Cortisol, nmol/L	393.52 ± 29.19	125.52 ± 7.14	0.001
Noradrenalin, ng/mL	0.98 ± 0.17	0.45 ± 0.05	0.01
TNF-α, pg/mL	10.08 ± 0.30	11.36 ± 0.61	0.06
IL-1β, pg/mL	2.11 ± 1.39	0.64 ± 0.07	NS
IL-6, pg/mL	7.58 ± 5.2	1.32 ± 0.2	0.01

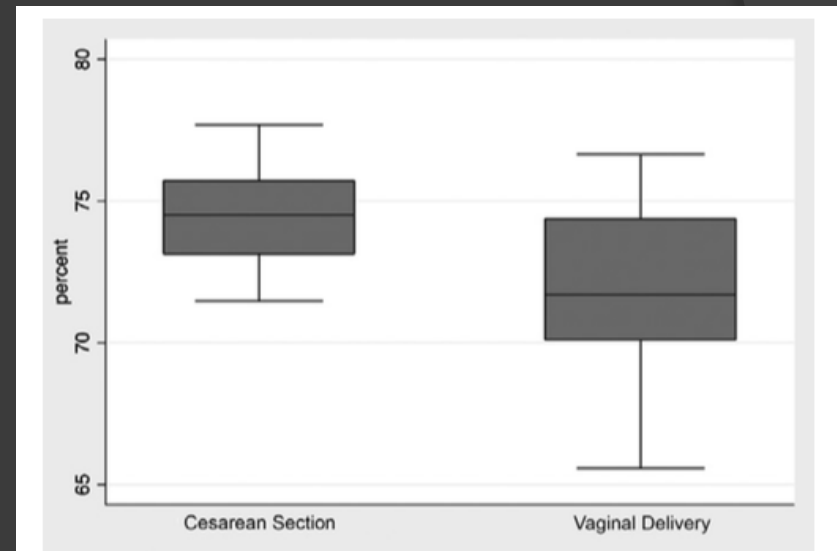
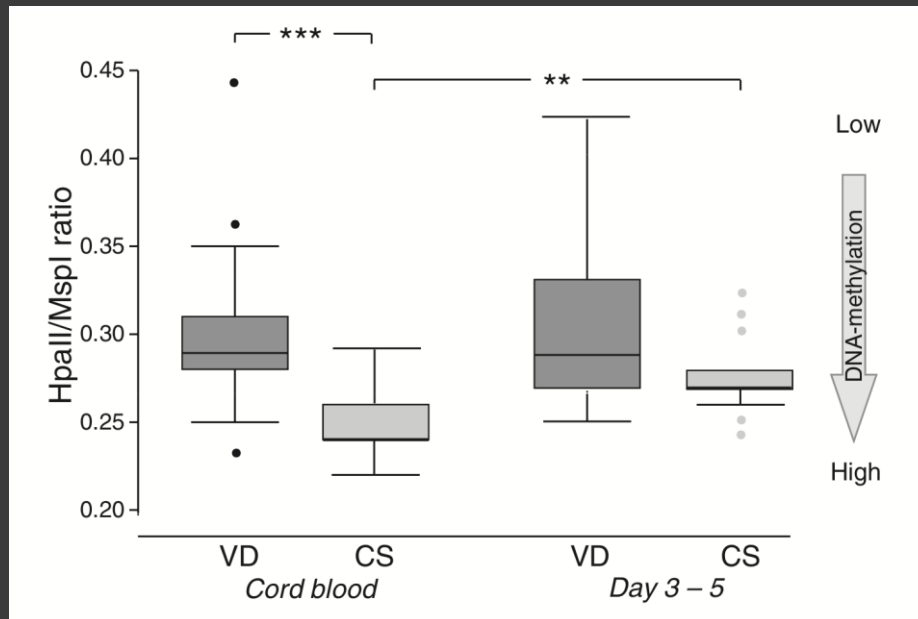
Abbreviations: IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

* Values are given as mean ± SEM.

[†] Overall difference between the groups.

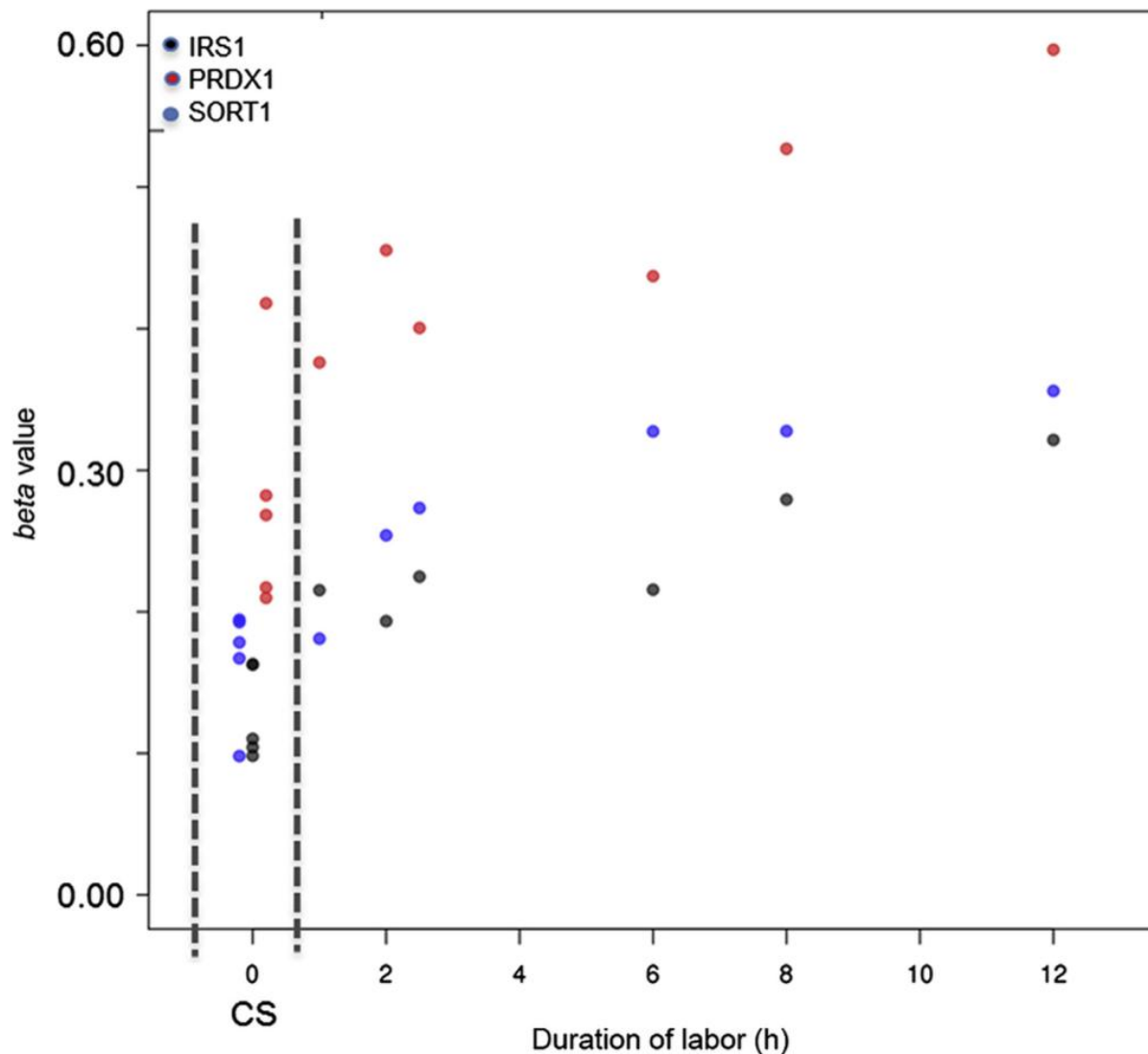
Επιγενετικές τροποποιήσεις

- Νεογνά που γεννήθηκαν με ΚΤ και ιδιαίτερα προγραμματισμένη παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA



Global DNA methylation of CD34+ cells in cord blood was significantly higher in the group of infants born after elective CS compared with infants born after VD ($P = .02$).

Επιγενετικές τροποποιήσεις



Three genes differentially methylated in CS ($n = 5$) vs VD ($n = 6$) with a significant correlation between duration of labor (hours) and degree of DNA methylation. CS represents time point 0 hours.

CS, cesarean section; DNA, deoxyribonucleic acid; VD, vaginal delivery.

Almgren. Epigenetics in stem cells after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 2014.

Επιγενετικές τροποποιήσεις

Genes	Vaginal delivery newborn (n = 20)	Caesarean section newborn (n = 28)	p-value*
Global DNA-methylation status	3.6 (0.84–8.28)	3.9 (1.68–8.5)	0.732
FOXP3	89.9 (6.5–99)	95.3 (11.04–99.28)	0.452
CD7	94.2 (49.3–99.9)	99.8 (86.22–99.95)	0.668
ELA2	41 (29–57.5)	56.9 (37.73–77.74)	<0.001**
IRF1	6.2 (0–10.3)	7.3 (0–34.1)	0.017**

ELA2 and IRF1: Υπερμεθυλίωση στην ομάδα της ΚΤ

Μεταλλάξεις του ELA2 σχετίζονται με κυκλική και συγγενή ουδετεροπενία

Ο IRF1 επάγει τη μεταγραφή της Ιντερφερόνης α και β

Ο IRF1 μαζί με τον IRF2 εμπλέκονται στη ρύθμιση της φυσιολογικής αιμοποίησης και λευχαιμογένεσης

Μεταβολές στο γονίδιο IRF1 έχουν παρουσιαστεί σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και ποικίλες μορφές λευχαιμίας

Συμπεράσματα

- Τα ποσοστά των ΚΤ αυξάνουν παγκοσμίως υπερβαίνοντας τα συνιστώμενα όρια.
- Η ΚΤ μπορεί να επηρεάσει μακροπρόθεσμα την υγεία του νεογνού
- Η προγραμματισμένη ΚΤ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία ειδικά στα μικρά παιδιά.
- Τα παιδιά που γεννιούνται με ΚΤ παρουσιάζουν δυσλειτουργίες στο ανοσοποιητικό σύστημα που μπορεί να οφείλονται σε μεταβολές στη φυσιολογική χλωρίδα, δυσπροσαρμοστική ανταπόκριση στο στρες και επιγενετικές τροποποιήσεις.

Μελλοντική έρευνα

- ◎ Μελέτες για την διαλεύκανση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών.
 - Μελέτες σε αίμα ομφαλίου λώρου για:
 - Αναγνώριση κυτταρογενετικών ανωμαλιών που αναπτύσσονται ενδομήτρια
 - Προσδιορισμός των επιπέδων των ορμονών του στρες.
 - Εκτίμηση του επιγενετικού προφίλ
- Μεγάλες μελέτες ζευγών αδελφών, που θα επιτρέψουν το έλεγχο για συγχετιτικούς παράγοντες που σχετίζονται με το οικογενειακό περιβάλλον, τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, τα χαρακτηριστικά της μητέρας και το υποκείμενο γενετικό υπόβαθρο.

Thank You

