

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**ODJEL ZA BIOLOGIJU**

**Preddiplomski studij biologije**

**Nikolina Bradarić**

**IMUNOLOŠKI MEHANIZMI VEZANI ZA PLACENTU**

**Završni rad**

**Mentor: Doc. dr. sc. Ivna Štolfa Čamagajevac**

**Neposredni voditelj: Dr. sc. Senka Blažetić**

**Osijek, 2017.**

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za biologiju**

**Završni rad**

**Preddiplomski sveučilišni studij Biologija**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Biologija**

### **IMUNOLOŠKI MEHANIZMI VEZANI ZA PLACENTU**

Nikolina Bradarić

**Rad je izrađen** na Zavodu za biokemiju i ekofiziologiju biljaka, Odjel za biologiju

**Mentor:** Doc. dr. sc. Ivna Štolfa Čamagajevac

**Neposredni voditelj:** Dr. sc. Senka Blažetić

#### **Kratak sažetak završnog rada**

Posteljica ili placenta, jedini organ izgrađen od tkiva dviju jedinki, osigurava fetusu pravilan rast i razvoj svojim mnogobrojnim funkcijama: respiracijskom, hormonskom, zaštitnom, imunološkom, ekskrecijskom, nutritivnom i hemostatičkom funkcijom. Da bi ona obavljala dobro sve te uloge, preduvjet je upravo njen pravilan rast i razvoj. Ipak se radi o privremenom organu, poveznici majke i fetusa u jednu cjelinu koji je uspio razviti mehanizme zaštite fetusa od odbacivanja zbog djelovanja obrambenog stava majčinog imunološkog sustava, koji su objašnjeni detaljnije u tekstu.

**Broj stranica:** 23

**Broj slika:** 6

**Broj literaturnih navoda:** 32

**Web izvor:** 6

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** placenta, imunološki sustav, decidualizacija, implantacija, blastocista, tkivna podudarnost, preeklampsija, eklampsija

**Rad je pohranjen u** knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju.

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**

**Department of Biology**

**Bachelor's thesis**

**Undergraduate university study programme in Biology**

**Scientific Area: Natural science**

**Scientific Field: Biology**

## **IMMUNE MECHANISMS LINKED TO THE PLACENTA**

Nikolina Bradarić

**Thesis performed at** the Subdepartment of Plant Ecophysiology and Biochemistry,  
Department of Biology

**Supervisor:** Ivna Štolfa Čamagajevac, PhD, Assistant Professor

**Immediate leader:** Senka Blažetić, PhD

### **Short abstract**

Placenta is the only organ made of tissue of two individuals which ensures proper growth and development to the fetus with its many functions: respiratory, hormonal, protective, immune, excretion, nutrition and hemostatic function. To perform all these roles properly, actually her own development is very important. However, placenta is temporary organ, and mother together with her fetus acts like one unity, so they have been able to develop mechanisms of protection against fetal rejection due to the protective attitude of the mother's immune system, which are in detail explained below.

**Number of pages:** 23

**Number of figures:** 6

**Number of references:** 32

**Web source:** 6

**Original in:** Croatian

**Key words:** placenta, immune system, decidualization, implantation, blastocyst, histocompatibility, preeclampsia, eclampsia

**Thesis deposited in** the Library of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek and in the National university library in Zagreb in electronic form. It is also disposable on the web site of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek.

## **SADRŽAJ:**

1. UVOD.....	1
2. OSNOVNI DIO.....	3
2.1. Anatomija i funkcija posteljice.....	3
2.2. Infekcije u trudnoći.....	5
2.3. Alografska paradigma: implantacija.....	7
2.4. Placenta - modulatorni imunološki organ.....	9
2.5. Imunološki mehanizmi posteljice.....	10
2.5.1. Sustav komplementa.....	12
2.5.2. Glavni kompleks tkivne podudarnosti.....	14
3. Bolesti kao posljedica djelovanja imunološkog sustava placente.....	15
4. ZAKLJUČAK.....	19
5. LITERATURA.....	20

## 1.UVOD

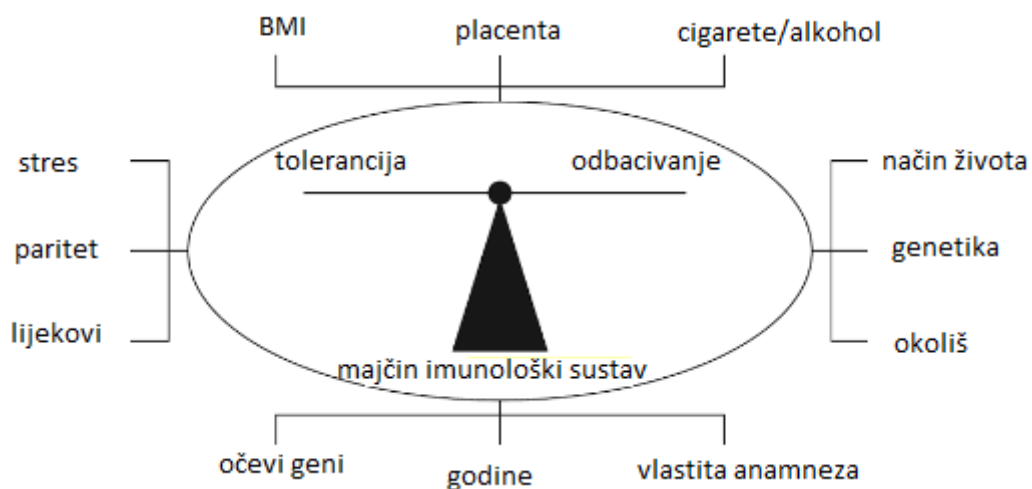
Imunologija je biomedicinska disciplina koja se bavi proučavanjem sposobnosti organizma za uspješno prepoznavanje strano tijelo, tj. da obrani tijelo od stranih antigena (Padovan, 1992). Razlikujemo specifičnu i nespecifičnu imunost, odnosno stečenu i urođenu imunost koje ne djeluju odvojeno, već naprotiv, stečena imunost će nadograđivati urođenu i time sudjelovati u jačanju zajedničke zadaće, a to je obrana organizma (Abbas i sur., 2007). Imunološki sustav ipak ponekad nije u ravnoteži te može ići iz jedne krajnosti u drugu, drugim riječima može doći do stvaranja autoimunih bolesti ili pak u drugu ruku, do imunodeficijencije (Schjenken i sur. 2012). Takvoj neravnoteži, posebno mehanizmima autoimunih bolesti koje nastaju zbog pretjerane reakcije vlastitog imunološkog sustava na one tvari koje su inače prisutne u tijelu, ipak još uvijek nisu otkriveni svi točni razlozi nastajanja da bi se moglo pacijentima pomoći i pristupiti na pravi način. Radi takvog obrambenog djelovanja, prilikom trudnoće i svih prirodnih procesa koji se događaju u tijelu majke, postoji mogućnost slične reakcije na fetus. Ipak je majčin imunološki sustav tijekom trudnoće konstantno izložen antigenima fetusa, no priroda je odigrala svoju ulogu i tijekom vremena razvila tzv. fetalomajčinsku toleranciju čiji se mehanizmi i dalje detaljno proučavaju (Parolini i Silini, 2016).

Proces trudnoće započinje implantacijom embrija i stvaranjem posteljice ili placente koja će imati mnogobrojne uloge, od hranidbene, zaštitne i ekskrecijske, do respiratorne te endokrine uloge (Schjenken i sur. 2012). U ovom slučaju embrij/fetus možemo usporediti sa organom kojeg je potrebno transplantirati te vidjeti hoće li biti odbijen od strane primatelja, a to je majka. Majčin imunološki sustav jednostavno mora tolerirati prisutnost drugih antigena (antigeni fetusa i antigeni stvorene placente), iako bi oni geni koji su naslijeđeni od oca trebali prouzročiti imunološki odgovor unutar majčinog tijela i dovesti do odbacivanja fetusa (Schjenken i sur., 2012). To bi se trebalo dogoditi odmah nakon implantacije blastociste u stijenku maternice, pošto je to jednim dijelom ipak strano tijelo (Medawar, 1953; Billingham, 1964).

Medawar je 1953. godine pokušao odgovoriti na to kako fetus ne izaziva imunološku reakciju, pa time i odbacivanje kod majke. Postavio je tri glavne teorije koje je pokušao objasniti:

- a) fetus je anatomski razdvojen od majke
- b) antigeni fetusa nisu dovoljno zreli
- c) imunološka inertnost majke tj. imunološko nedjelovanje (Medawar, 1953).

Danas se zna da placenta nije prepreka između majke i fetusa, tj. da ih ništa ne razdvaja već naprotiv stalno postoji prijenos potrebnih hranjivih tvari, stanica u oba smjera (Billingham, 1964; Nelson i sur., 2007; Schjenken i sur. 2012). Također je brojnim istraživanjima dokazana aktivnost fetalnih stanica, kao i to da je trudnoća ipak prepoznata od strane imunološkog sustava, pa su Medawarove teorije netočne. Imunološki sustav majke je za vrijeme trudnoće cijelo vrijeme aktivan i brani organizam, ne odbacuje fetus, iako tijekom nekih određenih uvjeta, primjerice ako dođe do infekcije, može uzrokovati oštećenje fetusa ili čak njegovu smrt. Neki mehanizmi, koji će biti opisani dalje u tekstu, objašnjavaju točnu majčinsku toleranciju te kakvu ulogu placenta ima u svemu tome. Oni jesu otkriveni zahvaljujući sve većem napretku znanosti, dok su neki i dalje enigma pa se sve detaljnije proučavaju. Na kraju sve vodi k tome da i majka i fetus zajedno aktivno pridonose održavanju tolerancije i samom razvoju pri čemu je majčina maternica, kao i novonastala posteljica, glavno zaštitno mjesto (Schjenken i sur. 2012). Imunološki sustav majke stalno održava ravnotežu između tolerancije i odbacivanja fetusa, a na tu ravnotežu utječu, osim očevih gena i vlastite anamneze, mnogi čimbenici među kojima su i način života majke (pušenje, BMI..), godine ili stres (Slika 1) (Parolini i Silini, 2016).



Slika 1. Ravnoteža majčinog imunološkog sustava između tolerancije i odbacivanja fetusa – brojni faktori koji utječu na taj balans.

(Izvor: Parolini i Silini, 2016).

## 2. OSNOVNI DIO

### 2.1. Anatomija i funkcija posteljice

Posteljica, placenta ili plodva (Slika 2) je privremeni organ koji nastaje tijekom trudnoće sjedinjenjem tkiva majke i zametka, točnije sjedinjenjem bazalne decidue i embrijskih ovojnica zametka (amniona i koriona). Posteljica tvori jednu morfološku cjelinu sa svrhom izmjene tvari između majčine krvi i krvi zametka koja se odvija u oba smjera (Padovan, 1992). Naziv organa proizlazi iz grčke riječi *plakous* što se prevodi kao ravno, pločasto.

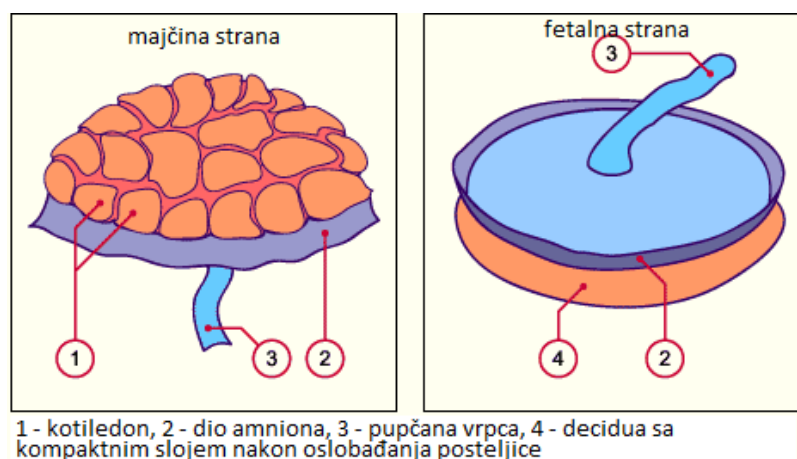


Slika 2. Ljudska posteljica.

(Izvor: Web 1).

Njezin razvitak započinje implantacijom blastociste te je nakon trećeg mjeseca trudnoće potpuno formirana. Kasnije, posteljica postepeno raste usporedno sa proširenjem materince, tj. s rastom ploda te je na kraju trudnoće ovalnog ili okruglog oblika, promjera oko 20 cm i mase 500-600 grama. Tijekom razdoblja trudnoće ima funkciju u izmjeni plinova, uklanjanju otpada, prehrani ploda te kao izvor hematopoetskih matičnih stanica. Osim navedenog ima važnu ulogu u imunskim i endokrinim mehanizmima bitnim za razvoj fetusa. Materinjska strana (Slika 3) je prilježna uz stijenku maternice i čine ju bazalna decidua, placentalni pretinci i režnjevi. Bazalna ploča periferna je regija placente koja je na materinjoj strani u dodiru sa zidom maternice. Izgrađena je od dvije vrste tkiva: embrionalno (sincitiotrofoblast i citotrofoblast) s jedne strane i materinjska (decidua basalis) na drugoj strani. Kroz bazalnu ploču prolaze uteroplacentarne vene i arterije koje se ulijevaju u intervillozne prostore dok placentalni pretinci odlaze od bazalne ploče te nepotpuno odjeljuju režnjeve materinjske strane placente (Padovan,

1992). Cijela materinja strana je podijeljena na približno 20 režnjeva (lobusa ili kotiledona) odnosno na približno 80 režnjića (lobulusa) jer je svaki režanj podijeljen na 4 do 5 režnjića koji su građeni od placentalnih resica. U tim resicama teče fetalna krv, dok između resica teče majčina. Takva građa omogućava da ne dolazi do miješanja krvi majke i bebe zbog „prepreke“ koja se sastoji od endotela fetalnih žila, veziva i gusto zbijenih stanica trofoblasta. Kroz tu „prepreku“, odnosno placentarnu membranu, odvija se transport hranjivih tvari, kisika, elektrolita i minerala iz krvi majke dok se iz krvi ploda transportiraju ugljikov dioksid i otpadne tvari metabolizma. osim navedenog, iz majke u dijete mogu prolaziti i majčina protutijela i neke druge molekule (lipoproteini, slobodni fetalni i majčini antigeni, virusi) (Padovan, 1992). Od protutijela aktivnim transportom prolaze samo IgG protutijela, uglavnom ona koja pripadaju podrazredima IgG1 i IgG3. Fetalnu stranu (Slika 3) čini korionska ploča s placentalnim vilima, slojevima citotrofoblasta i interviloznim prostorima. Korionska ploča sastoji se od amniona, ekstra-embriionalnog mezenhima, citotrofoblasta i sincitiotrofoblasta. Glavni i deblji placentalni vili slobodno se granaju u manje ogranke, a neki prirastaju uz bazalnu ploču te se nazivaju usidrene resice. Unutrašnjost resica je ispunjena rahlim vezivnim tkivom kojeg čine fetusne krvne kapilare i makrofagi (Web 2). Unutarnji sloj epitela korionskih stanica je u početku kontinuiran te se kasnije dosta njegovih stanica ugrađuje u sincitiotrofoblast. Na kraju trudnoće od tog sloja ostaju samo manje nakupine stanica. Korionska šupljina nestaje i nastaje vodenjak spajanjem amniona i koriona. Na placenti nalazimo i pupkovinu, organ koji spaja posteljicu s plodom.



Slika 3. Prikaz majčine i fetalne strane posteljice.

(Izvor: Web 2).



## 2.2. Infekcije u trudnoći

U trudnoći su moguće virusne ili bakterijske infekcije, a majčin organizam je posebno osjetljiv na parazitsku infektivnu bolest koju izaziva *Plasmodium*, odnosno na malariju. Agens koji uzrokuje infekciju može vrlo lako doći iz majčine cirkulacije u posteljicu te tako ući u krvožilni sustav fetusa. Potencijalne razvojne posljedice fetusa nakon infekcije mogu biti potpuno neznčajni, a mogu stvoriti manje probleme, dovesti do abortusa ili do krajnjeg težeg ishoda, a to je smrt (Web 3).

Određene bakterije su normalne u flori genitalnog trakta ljudi (*Lactobacillus sp.*), dok neke druge vrste bakterija ne bi trebali susretati u genitalnom ili gastrointestinalnom traktu što upućuje na infekciju koja se može prenijeti zrakom ili tjelesnim tekućinama kroz stanice epitela (Web 8). Neke moguće značajnije bakterijske infekcije tijekom trudnoće su:

- a) Infekcija gram-negativnom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* koja uzrokuje nastanak gonoreje, spolno prenosive bolesti. Infekcija ovom bakterijom povećava rizik od ranijeg rođenja djeteta i novorođenačkog konjuktivitisa poznatog pod nazivom Ophtalmia neonatorum.
- b) Infekcija bakterijom *Listeria monocytogenes* koju se prehranom unese u organizam povećava kod trudnica rizik od listerioze. Također može rezultirati preranim porodom ili čak pobačajem.
- c) Infekcija bakterijom *Borrelia burgdorferi* koja uzrokuje Lajmsku boreliozu. Najčešće se prenosi ugrizom inficiranog krpelja.
- d) Infekcija mikoplazmama koje inače jesu dio normalne flore kod ljudi, no unatoč tome, moguća je infekcija putem genitalnog trakta žena.
- e) Infekcija bakterijom *Treponema pallidum* koja uzrokuje nastanak sifilisa, također spolno prenosive bolesti. Infekcija povećava rizik ranijeg rođenja djeteta, pobačaja ili čak može dovesti do neonatalne smrti.
- f) te mnoge druge bolesti poput salmoneloze (rod *Salmonella*), klamidije (*Chlamydia trachomatis*), bakterijske vaginoze (*Lactobacillus sp.*) infekcija bakterijom *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* ili *Haemophilus influenzae* tip B, *Vibrio cholerae* (kolera), *Bordetella pertussis* (Web 4)...

Kao i bakterijske, virusne infekcije mogu biti beznačajne, ali i dovesti do problema s razvojem fetusa. Svim virusima, bilo da imaju jednolančanu ili dvolančanu DNA ili RNA, jesu

potrebne druge stanice da bi se mogli replicirati. Moguće su sljedeće infekcije virionima (zaraznim virusnim česticama):

- a) Infekcija virusom rubeole koja može uzrokovati CRS ili kongenitalni sindrom rubeole tijekom trudnoće. Tada dolazi do teških malformacija fetusa u razvoju.
- b) Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) koji uzrokuje rak vrata grlića maternice ili infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) koji uzrokuje AIDS. Prijelaz HIV-a sa majke na dijete moguć je tijekom poroda, postnatalno dojenjem ili perinatalno još dok je dijete u utrobi.
- c) Infekcija virusom gripe koja može utjecati negativno na plod ako dođe do ozbiljnije infekcije majčinog organizma i hipertermije.
- d) Infekcija virusom herpes simplex koja može povećati rizik od prijevremenog poroda, kao i uzrokovati veće oštećenje mozga pa čak i smrt.
- e) Infekcija hepatitisom od kojih se najčešće dogodi prijenos hepatitisa tipa B s majke na dijete, dok je dokazano da posteljica djeluje kao imunološki organ i posebice štiti dijete od prijenosa hepatitisa tipa C.
- f) te infekcije mnogim drugim virusima koje mogu ostaviti posljedice na plod poput polio virusa (poliomijelitis ili dječja paraliza), rota virus, virus Zapadnog Nila, Zika virus, ebola, mumps ili zaušnjaci (Web 5)...

Trudnice su izuzetno osjetljive na infekciju parazitom roda *Plasmodium* unutar kojeg razlikujemo 4 vrste nametnika, pa time i 4 vrste malarije: *Plasmodium falciparum* koji se smatra najčešćim uzročnikom malarije, zatim *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* i *Plasmodium malariae*. Navedeni uzročnik protist prenosi se uz pomoć komaraca, ženki roda *Anopheles*. Prijenos se odvija ubodom pri čemu se slinom komarca unese uzročnik u krvožilni sustav čovjeka. Nakon ulaska u krvotok, nakon određenog vremena uzročnik ulazi u jetru i tamo se razmnožava. Zatim slijedi ponovni ulaz u krvotok nakon 6 – 16 dana (ovisno o kojoj se vrsti radi) te napad na eritrocite i razmnožavanje unutar njih. Takvim zaraženim crvenim krvnim stanicama dolazi do infekcije posteljice koja može voditi do rođenja djeteta sa manjom težinom od uobičajene. Osim toga moguć je prijevremeni porod, kao i pobačaj ako ne dođe do liječenja i suzbijanja bolesti u pravo vrijeme. Bolest je najviše karakteristična za tropske krajeve, a posebice su izložene žene prvoročkinje (Web 6).

### 2.3. Alografska paradigma: implantacija

Proces implantacije ili ugnježđenja pri čemu dolazi do pričvršćivanja blastociste za stijenku maternice, smatra se paradoksom zbog toga što fetus sa svojim fetalnim antigenima ne biva odbačen od strane majke, tj. fetus sadrži dio očevih gena koji bi trebali izazvati imunološku reakciju kod majke kao prisutnost stranog tijela (Medawar, 1953; Billingham, 1964). Prilikom samog procesa ugnježđenja blastociste mora se formirati posteljica čija je glavna uloga osiguranje optimalnih uvjeta za embrij/fetus. Cijeli razvoj posteljice sastoji se od više koraka:

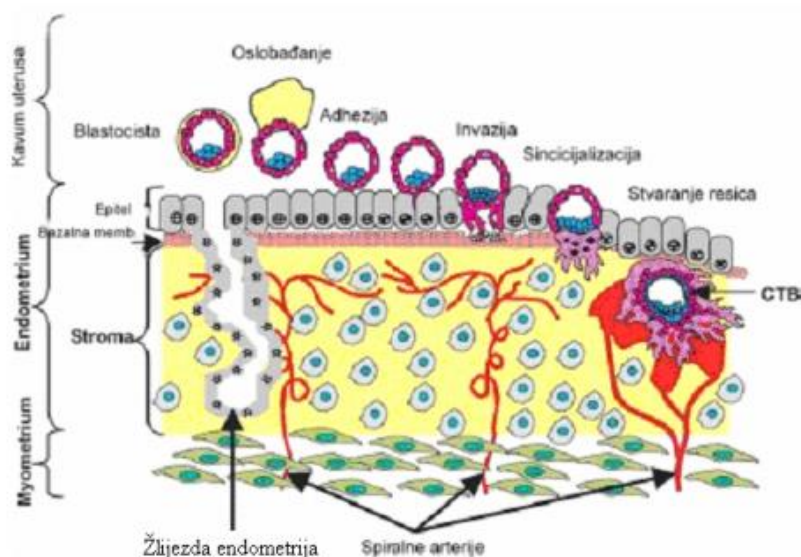
- 1) stvaranje blastociste
- 2) diferencijacija trofoblasta
- 3) adhezija blastociste uz deciduu
- 4) invazija trofoblasta
- 5) vaskulogeneza
- 6) angiogeneza

Sve započinje na slijedeći način: zigota ulazi u proces mitotske diobe pri čemu će nastati blastomere. Blastomere nisu polarne sve dok se ne razvije 8 stanica (morula) prilikom čega će apikalna površina blastomera biti prekrivena mikrovilima, dok na bazolateralnoj površini nastaju „gap junctions“ ili tzv. propusne veze. Blastomere su orijentirane prema vanjskoj sredini i jedni prema drugima. One blastomere koje su u kontaktu s vanjskom sredinom sudjeluju u formiranju posteljice kao i nekih dijelova ovoja ploda, a one koje su unutar omotača, tj. orijentirane jedne prema drugima sudjeluju u formiranju tkiva embrija. Trofoektodermalne stanice postaju sploštene, odnosno dobivaju karakteristike epitelnih stanica (Bischof i Irminger-Finger, 2005). Kada je embrij izgrađen od 32 stanice, dolazi do formiranja blastociste jer trofoektodermni sloj izlučuje tekućinu u ekstracelularni prostor, a sve ovo se događa u lumenu jajovoda. Embrij odlazi u cavum uterusa otprilike 3 – 4 dana nakon ovulacije žene.

Nakon toga dolazi do razgradnje zone pellucida i oslobađanje blastociste od te zone pri čemu dolazi do uspostavljanja veze između receptora na površini embrija i epitela endometrija. Time dolazi do invazije endometrija, tj. unutrašnje sluzne membrane maternice koju čine adhezivne trofoektodermalne stanice (Bischof i Irminger-Finger, 2005). Implantacija kod žena se javlja otprilike između 7. – 10. dan nakon ovulacije (Wilcox i sur. 1999). Odnosno u menstrualnom ciklusu to bi značilo otprilike između 21. – 24. dana, poznato kao „prozor implantacije“ - kratko razdoblje tijekom kojeg se endometrij ne štiti od implantacije kao što se to događa ostalih dana menstrualnog ciklusa (Cowell, 1969). U tom razdoblju događa se povezivanje blastociste, tj.

njenih trofoektodermalnih stanica za epitelne stanice endometrija. Tzv. invazija trofoblasta događa se sve dok se embrij ne okruži stromom endometrija (Benirschke i sur., 2006). Tada se i mijenja sam naziv endometrija u deciduu, trudnički oblik endometrija koji nastaje procesom decidualizacije pod utjecajem progesterona. Invazija se događa prvo oko blastociste stvarajući omotač, a zatim čitava površina, tj. otprilike 2/3 sluznice maternice biva zahvaćena procesom decidualizacije (Benirschke i sur., 2006).

Sami proces implantacije blastociste, koji se sastoji od više koraka (Slika 4), u trudnoći započinje stvaranjem tankih nabora trofoblastnih stanica od kojih će neke kasnije formirati citotrofoblast, a druge sinciciotrofoblast. To su stanice čija invazivnost omogućava implantaciju embrija te kasnije dotok hranjivih tvari. Stanice trofoblasta dolaze do bazalne membrane ulazeći između epitelnih stanica sluznice maternice. Dolaskom do bazalne membrane, razgrađuju ju da bi time došli do same strome sluznice maternice tj. endometrija (Slika 4). Nakon toga neke stanice čine vanjski, površinski sloj (sinciciotrofoblastne stanice), a neke unutrašnji (citotrofoblastne stanice) (Bischof i Irminger-Finger, 2005). Ove citotrofoblastne stanice su invazivnije od sinciciotrofoblastnih stanica i stvaraju od arteriola nekontaktne cijevi i zonu sličnu filteru kroz koju će teći samo serum otprilike prvih 8 do 10 tjedana trudnoće. Možemo zaključiti da te stanice time služe za smanjivanje, tj. kontrolu krvnog tlaka kod majke (Benirschke i sur., 2006).



Slika 4. Stadiji implantacije blastociste.

(Izvor: Blajić, 2007).

Unutar vanjskog sloja dolazi do stvaranja lakuna odnosno šupljina koje će formirati intervilozni prostor (prostor između resica), a taj prostor će se s vremenom širiti te će ga oblagati stanice citotrofoblasta, dok će sinciotrofoblast ostati samo na korionskim resicama čija je uloga uspostavljanje veze između krvotoka majke i fetusa. Proliferacijom citotrofoblastnih stanica koje će se utiskivati u sloj sinciotrofoblasta nastaju primarne resice, u koje će urastati stanice mezoderma što dovodi do nastanka i sekundarnih resica. Resice će postati tercijarne kada dođe do diferencijacije hemangioblasta, stanica od kojih će nastati endotel krvnih žila (Predovan, 2015). Na kraju, pošto je placenta posrednik između krvotoka majke i fetusa, dolazi do nastajanja krvnih žila, tj. dolazi do formiranja cjelokupne krvožilne mreže što uključuje dva glavna procesa: vaskulogenezu i angiogenezu. Vaskulogeneza je spontani proces nastajanja novih krvnih žila tijekom embrionalnog razvoja, dok je angiogeneza proces prilikom kojeg također nastaju nove krvne žile, ali iz već postojećih žila. Vaskulogeneza se događa otprilike od 19. dana razvoja pa sve do kraja trudnoće te se preklapa sa angiogenezom koja se pojavljuje u 5.tjednu trudnoće i traje također sve do kraja (Zygmunt i sur., 2003; Wang i Zhao, 2010). Krvne žile će se razvijati i unutar resica. Majčina krv i krv embrija u resicama jesu odvojene tankom opnom, a majčina krv ispunjava intervilozni prostor.

## **2.4. Placenta – modulatorni imunološki organ**

Površina same placente je prilagodljiva, točnije ona raste usporedno kako raste fetus i kako se širi maternica. Razvijanjem postaje izvorom hormona i raznih čimbenika rasta. Posrednik je između krvotoka majke i fetusa pošto se prijenos svih plinova i tvari vrši sinkronizirano upravo kroz placentarnu membranu (Blajić, 2007).

Posteljica je ipak privremeni organ koji jednim dijelom pripada majci, a drugim dijelom plodu odnosno embriju/fetusu (majčina strana = bazalna ploča, fetalna strana = korionska ploča). Prema tome se sučelje između tkiva embrija i sluznice maternice naziva majčino-fetalno sučelje. Stoga su stanice embrija u izravnom kontaktu sa majčinim stanicama, te se takve stanice nazivaju prethodno spomenutim trofoblastima, sastavljene od citotrofoblasta i sinciotrofoblasta (trofoblast placente i fetalnih ovojnica). Te stanice svojom invazijom u arterije majke omogućavaju placenti dovoljnu količinu kisika i svih potrebnih nutrijenata. Osim tog kontakta majčine krvi i fetalnih stanica, također dolazi do povećanja protoka krvi unutar maternice što je itekako od velikog značaja (Morelli i sur., 2015). Blastocista i trofoblasti koji su oko nje utječu na deciduu, točnije njihovom invazijom dolazi do ukopavanja blastociste

jednim dijelom u samu deciduu, dok je drugi dio blastociste okrenut prema lumenu endometrija. To ujedno pridonosi samom formiranju placente, kao i fetalnim membranama; amnionu i korionu (Morelli i sur., 2015). Najveći dio placente nastaje ipak od oplodene jajne stanice, iako je aktivacija gena na očevim kromosomima vrlo bitna za njen razvoj, kao i razvoj fetalnih membrana. Fetalni dio placente ovisi isključivo o genomskom upisu oca (Grbeša, 2003).

Krvotok posteljice se sastoji od majčinog i fetalnog, pri čemu se uteroplacentna cirkulacija uspostavlja tek krajem prvog tromjesečja. Osim što majčina krv ispunjava intervilozni prostor, majčine arterije (grane unutarnje ovarijske arterije i ilijačne arterije) vode krv prema maternici, dok krv iz fetusa do placente (fetoplacentna cirkulacija) dolazi kroz dvije pupčane arterije povezane anastomozama. Jedna polovica posteljice biva opskrbljena jednom arterijom, dok druga opskrbljuje drugu polovicu placente. Ta krv je deoksigenizirana. Arterije se, prije ulaska u resice, granaju te se vene vraćaju nazad iz tih istih vrećica sa oksigeniziranom krvi. Vene zajedno čine jednu pupčanu venu u pupkovini (Salihagić i Kurjak, 2000). Regulacija fetoplacentarnog protoka manje poznata, dok se protok majčine krvi drži estrogenom prisutnim u placenti, kao i sintezom prostaglandina. Osim toga, normalno regulirani protok krvi majke ovisi i o arterijskom otporu protoku krvi koji se događa izvan posteljice (Blajić, 2007).

Prema slojevima tkiva između majke i fetusa razlikujemo epiteliokorijalnu, endoteliokorijalnu i hemokorijalnu posteljicu. Epiteliokorijalna posteljica se smatra primitivnom zbog toga što epitel maternice dolazi u kontakt s korionom. Kod hemokorijalne posteljice korion je u izravnom kontaktu sa majčinom krvlju, dok su u endoteliokorijalnoj posteljici krvne žile gole te su u dodiru s korionom (Web 3).

## **2.5. Imunološki mehanizmi posteljice**

Kao što je već ranije navedeno, posteljica ima mnoge funkcije koje su uglavnom usmjerene na očuvanje fetusa, a izvršavaju se kroz placentnu membranu. Imunološka funkcija posteljice je ipak jedna od važnijih uloga koja omogućuje normalno razvijanje fetusa. Vidljivo je kako je majčin imunološki sustav ključan za održavanje trudnoće, a mehanizmi koji omogućuju toleranciju prema fetusu još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni (Morelli i sur., 2015). Znanstvenici smatraju da su inhibicija aktivacije sustava komplementa, kao i određena tkivna podudarnost neki od glavnih pomogatelja pri održavanju tolerancije imunološkog sustava majke prema fetusu. Ostali imunološki mehanizmi i stanice, za koje se smatra da također pridonose zadržavanju fetusa, a donekle su poznati i proučeni, jesu:

- a) fosfokolinacija
- b) PD1, PDL1 i PDL2
- c) katabolizam triptofana posredovan sa IDO
- d) hormoni kao imunosupresori
- e) ravnoteža Th1-Th2 citokina
- f) T-stanice
- g) proteini ERV-a u placenti
- h) egzosomi placente (Schjenken i sur. 2012).

Fosfokolinacija je jedan od procesa modifikacije nakon procesa translacije, prilikom čega dolazi do dodavanja molekule fosfokolina na određeni dio nekog glikoproteina. Znanstvenici smatraju da onda takvi proteini imaju učinak na stanice imunološkog sustava, tj. dovode do njihove supresije (Schjenken i sur. 2012).

Programirana stanična smrt (eng. *programmed cell death protein 1*, PD1) skupa sa svojim ligandima (PDL1 i PDL2) ima ulogu u regulaciji imunoloških odnosa majka – fetus, kao i aktivacija T-stanica (eng. *Tregs cells* – vrsta T-limfocita) koje imaju mogućnost sprječavanja autoimunih bolesti (Schjenken i sur. 2012). Takve imunosupresijske mehanizme imaju tri glavne podskupine CD4<sup>+</sup> regulatornih T-stanica: Tr1 (eng. *regulatory T-cells*), T-3 pomoćne stanice i CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg stanice (Guerin i sur., 2009). Kod trudnica dolazi do povećanog stvaranja Treg stanica, dok trudnice sa preeklampsijom imaju smanjen broj tih stanica u krvi i tkivu decidue. Također, mnoga istraživanja su pokazala da trudnice kod kojih je došlo do spontanog pobačaja imaju nižu koncentraciju CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg stanica (Sasaki i sur., 2007). PD1 ima ulogu u održavanju imunološke samotolerancije, a ligandi sprječavaju odbacivanje transplantata. PDL1 se povećava tijekom trudnoće, posebice nakon prvog tromjesečja, dok se PDL2 smanjuje, a biva istaknut u ranoj trudnoći. PDL1 i PDL2 imaju sposobnost inhibiranja T-limfocita (induciraju apoptozu T-stanica koji su specifični za antigene oca) što se smatra njihovim pridonosenjem toleranciji majke prema fetusu (Taglauer i sur., 2009). Također je bitna Th1-Th2 ravnoteža citokina prilikom trudnoće. Žene koje su doživjele spontane pobačaje karakterizira visoka razina Th1 citokina IFN- $\gamma$  (eng. *interferon*) i TNF- $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor*), a suprotno visoka razina Th2 citokina IL-10 pronađena je kod žena koje nemaju problema sa spontanim pobačajima. Stoga je imunološki odgovor više na strani Th2 citokina (Hill i sur., 1995). Enzim indolamin 2,3-dioksigenaza ili IDO katalizira L-triptofan koji je potreban za rast stanica. Podaci mnogih znanstvenika upućuju na to da IDO utječe na imunitet. Primjerice, visoka razina IDO utječe na stvaranje i nakupljanje Treg stanica, kao i što može

spriječiti pretvaranje Treg stanica u T-pomoćne stanice koje su proinflamatorne (Munn, 2011). Dok su Mulley i Nikolic-Paterson (2008) dokazali daIDO može produžiti preživljavanje presađenog tkiva. Unatoč svemu tome, u nekim istraživanjima dokazano je daIDO ipak nije neophodan za trudnoću.

Placentalni hormoni se smatraju medijatorima imunosupresije tijekom trudnoće, i to najviše radi svojih prirodnih glukokortikoida. Od svih hormona, čini se da progesteron ima glavnu ulogu, te je neophodan za održavanje trudnoće. Ima sposobnost produljenja preživljavanja transplantata, kao i ranije spomenutiIDO (Schjenken i sur. 2012). Dokazano je da može inhibirati aktivaciju T-stanica (Stites i sur., 1983) te da su tijekom trudnoće limfociti unutar majčine krvi izuzeto osjetljivi na progesteron. Osim progesterona, u posteljici je uočena i funkcija CRH (eng. *corticotropin-releasing hormone*). Neke od funkcija CRH unutar posteljice su: regulacija rasta trofoblasta, regulacija invazije trofoblasta, stvaranje prostaglandina, duljina trudnoće, kao i početak rađanja (Grammatopoulos, 2008). Osim toga ima i imunološki učinak tako da povećava ekspresiju FasL (eng. *transmembrane protein type II*) tijekom trudnoće, koji onda biva eksprimiran na trofoblastima i stanicama decidue. To je bitno jer se smatra da FasL ima ulogu prilikom implantacije samog embrija, kao i da pripomaže majčinoj toleranciji prema fetusu (Makrigiannakis i sur., 2001). Također je ukazano na to da FasL, kao iIDO i PDL-1, nije neophodan za uspješno odvijanje trudnoće.

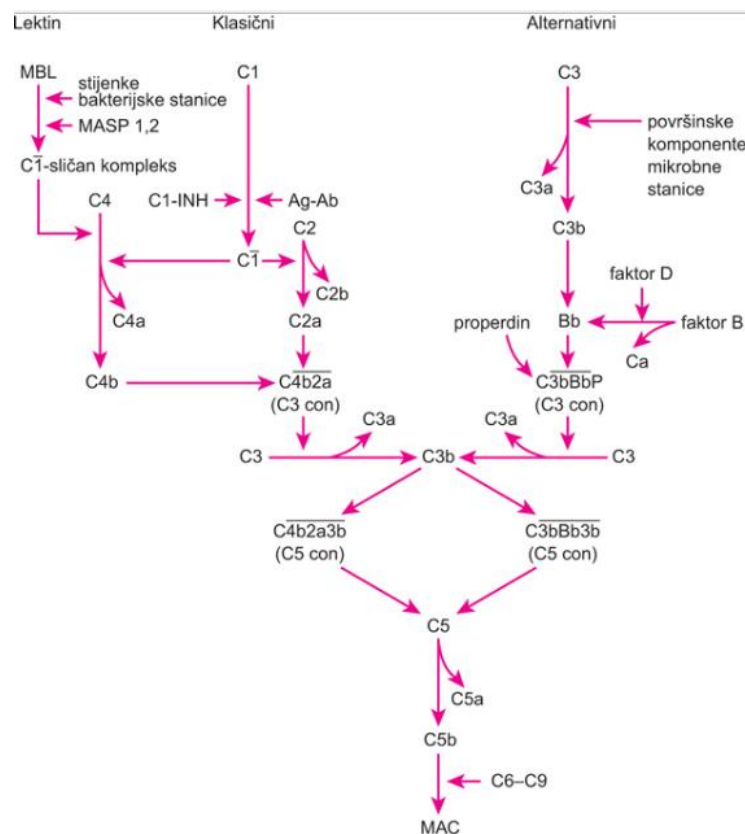
Znanstvenici smatraju da ERV proteini (ERV- endogeni retrovirus) placentе igraju određenu ulogu u majčinoj toleranciji prema fetusu, tj. u imunosupresiji. Retrovirusi sadrže vlastitu RNA koja se u stanici domaćina može pretvoriti u DNA uz pomoć reverzne transkriptaze. Oni imaju *gag*, *pol* i *env* setove gena, od kojih su *env* geni izrazito bitni jer sadržavaju podjedinice proteinskog omotača za koje se smatra da su uključeni u, ranije spomenutu, imunosupresiju (Sandrin i sur., 2004). ISD je ta imunosupresivna domena koja je prisutna u proteinskom omotaču retrovirusa, a otkriveno je da ljudski protein sincitin-1 i sincitin-2 sadrže tu domenu (Schjenken i sur., 2012).

### **2.5.1. Sustav komplementa**

Dio imunološkog sustava koji se sastoji od 9 komponenti označenih brojevima C1 do C9, i to po redosljedu kako su otkriveni, i od inhibitora, nazivamo sustavom komplementa. Komponente komplementa jesu proteini (klasični sustav ima 11 proteina) koji se razlikuju po koncentraciji koja je prisutna u serumu, molekularnoj težini, antigenosti i elektroforetskoj



pokretljivosti. Ovaj sustav je dobio ime po vlastitoj sposobnosti komplementacije reaktivnosti koja je započeta od strane antitijela, a krajnji učinak je raspadanje i smrt stranih stanica (Karamehić i sur., 2007). Više od 30 različitih proteina je uključeno u aktivaciju sustava komplementa te ujedno sudjeluju u zaštiti organizma od napada stranog tijela, te se ovaj sustav smatra središtem urođenih imunih odgovora (Girardi, 2008). Aktivacija kaskade sustava komplementa se može aktivirati na dva načina, klasičnim i alternativnim putem, a neki dodaju još i treći put: put lektina (Slika 5) (Karamehić i sur., 2007; Schjenken i sur. 2012). Svi putevi započinju prvenstveno aktivacijom C3 komponente koja se cijepa na C3a i C3b fragmente, a do aktivacije će doći zbog interakcije antigena sa imunoglobulinima (klasični put) (Karamehić i sur., 2007; Schjenken i sur. 2012).



Slika 5. Klasični, alternativni i lektinski put aktivacije komplementa.

(Izvor: Ivančević, 2002).

Aktivacija alternativnog puta ima mogućnost odvijanja čak i bez reakcije antigena i antitijela, a njegove proteinske komponente su: inicirajući faktor beta globulin, fragment C3b, properdin te faktori B, D (proesteraza), H i L. Put lektina i klasični put su vrlo slični, no lektinskom putu također nisu nužna antitijela. Nespecifični je mehanizam obrane, a aktivacija će početi, kako

sam naziv kaže, vezanjem lektina i manoze (a i nekih drugih šećera koji se nalaze na površini mikroorganizama) (Karamehić i sur., 2007).

Ovaj sustav komplementa je bitan jer je uključen u odbacivanje transplantata tako da u trudnoći komplement može biti jedan od uzroka oštećenja trofoblasta zbog aktivacije sa nekim antitijelima. Trofoblasti su ipak na neki način zaštićeni od toga, tj. imaju posebne mehanizme pomoću kojih izbjegavaju takvu aktivaciju sustava komplementa. Komplement će biti inhibiran uz pomoć C reaktivnih proteina (CRP) koji su eksprimirani u placenti. Tri su vrste CRP-a: DAF, MCP i CD59, od kojih DAF i MCP kontroliraju aktivaciju početnog C3 faktora, a CD59 je glavni inhibitor MAC-a (kompleks membranskog napada) (Schjenken i sur. 2012).

## **2.5.2. Glavni kompleks tkivne podudarnosti**

Kompleks tkivne podudarnosti se smatra sustavom koji određuje da li će se tkivo koje je transplantirano odbaciti ili pak prihvatiti. Drugi naziv za MHC (eng. *Major Histocompatibility Complex*) je HLA (eng. *Human Leukocyte Antigen*) ili ljudski leukocitni antigen pošto su leukociti osnova imunološkog sustava (Schjenken i sur., 2012). HLA dijelimo, s obzirom na vrstu molekula koje se stvaraju, u tri klase: klasa I, klasa II i klasa III. Karakteristično je to da molekule klase I kodiraju glikoproteine eksprimirane na površini jezgrinih stanica, dok molekule klase II one glikoproteine izražene na stanicama antigena. Molekule koje pronalazimo unutar klase III kodiraju proteine koji sudjeluju u imunološkim reakcijama (Kuby, 1997). Zbog razlike u alelima između pripadajućih molekula klase I i II dolazi do odbacivanja transplantiranih organa, no u odnosu majka-fetus dolazi do drugačijeg odgovora. Trofoblasti placente su ipak jedinstveni jer kod njih ne dolazi do ekspresije onih klasičnih antigena klase II, što upućuje na imunosupresiju, tj. smanjeni imunološki odgovor majke te sprječavanje odbacivanja fetusa (Schjenken i sur., 2012). Stanice placente su sposobne eksprimirati specifične gene unutar lokusa MHC. Klasa I se dijeli na Ia i Ib razrede, pri čemu u Ia spadaju HLA-A, -B i -C te u Ib spadaju HLA-E, -F i -G geni. Kod ljudi pronalazimo samo HLA-C, -E, -F i -G, pa se pretpostavlja da geni razreda Ib igraju glavnu ulogu u imunosupresiji, posebice HLA-G (Schjenken i sur., 2012; Morelli i sur., 2015). Inače su MHC geni polimorfni, no HLA-G karakterizira niski polimorfizam. Kod njega razlikujemo samo 8 različitih proteinskih varijanti pa zahvaljujući tome HLA-G pronađen na trofoblastima gotovo je identičan majčinom HLA-G što se smatra odgovornim za smanjenje pojave imunološke reakcije (Schjenken i sur., 2012). HLA-G se stoga u velikim količinama nalaze na majčinom

sučelju, no HLA-G aleli nisu neophodni za trudnoću jer su neke mutacije pokazale da se ona i bez HLA-G1 proteina može održavati bez problema, no sve to skupa treba još detaljnije istražiti.

### **3. Bolesti kao posljedica djelovanja imunološkog sustava placente**

Tijekom trudnoće moguća je pojava nekih simptoma i bolesti koje se javljaju zahvaljujući majčinom imunološkom sustavu kao odgovor na nova zbivanja u njenom organizmu. Neke gestoze se javljaju u ranoj trudnoći, neke kasnije, dok su moguće i gestoze nakon porođaja. Najčešća bolest vezana za djelovanje imunološkog sustava placente je preeklampsija koja pogađa otprilike 5 – 8 % trudnica (Kanasaki i Kalluri, 2009). Preeklampsija je poremećaj vezan za trudnoću kojeg karakteriziraju simptomi poput hipertenzije s proteinurijom. Uz preeklampsiju vežemo i eklampsiju odnosno opće konvulzije koje pronalazimo kod bolesnica s preeklampsijom (Ivančević, 2002). Dosad nije pronađen jedan zajednički mehanizam koji bi objasnio sve varijante preeklampsije, pošto trudnice imaju iste ili slične simptome, ali ipak postoje neke bitne razlike (Kanasaki i Kalluri, 2009). Pojava te početna opisivanja preeklampsije i eklampsije sežu još u doba Hipokrata, kao i samo ime pošto „eklampsijsija“ je grčka riječ za „munje“ jer su se simptomi tog poremećaja pojavili iznenada, bez ikakvog upozorenja. Kako je medicina kao znanost sve više napredovala, uočila se povezanost eklampsije i proteinurije, kao i eklampsije i hipertenzije. Od 20. stoljeća se konkretno zna da su hipertenzija i proteinurija pokazatelji početka eklampsije, pa onda ti prethodni događaji jesu nazvani preeklampsijom (Kanasaki i Kalluri, 2009).

Smatra se da je jedan od najvažnijih učinaka na patogenezu preeklampsije, pa tako i eklampsije, majčin imunološki odgovor na fetus, tj. djelovanje imunološkog sustava placente. U decidui, koja nastaje pod utjecajem progesterona, dolazi do susreta majčinskih imunoloških stanica i trofoblasta, vrlo važnih stanica u implantaciji zametka. Majčine imunološke stanice jesu tzv. stanice prirodne ubojice (eng. *natural killer cells* – NK) odnosno kao i u svakom imunološkom sustavu limfociti T4 skupa sa svojim citokinima jesu glavni regulatori svih imunoloških reakcija. Inače te stanice nisu stalno aktivne, no u stanju preeklampsije unutar decidue ostaju aktivne, točnije dolazi do aktivacije limfocita Th1 (eng. *T helper 1*) koji su proinflamatornog fenotipa te dolazi do povećanog izlučivanja interferona-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i faktora nekroze tumora-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ). Zato se smatra da te NK stanice imaju ulogu u patogenezi preeklampsije na dva moguća načina:

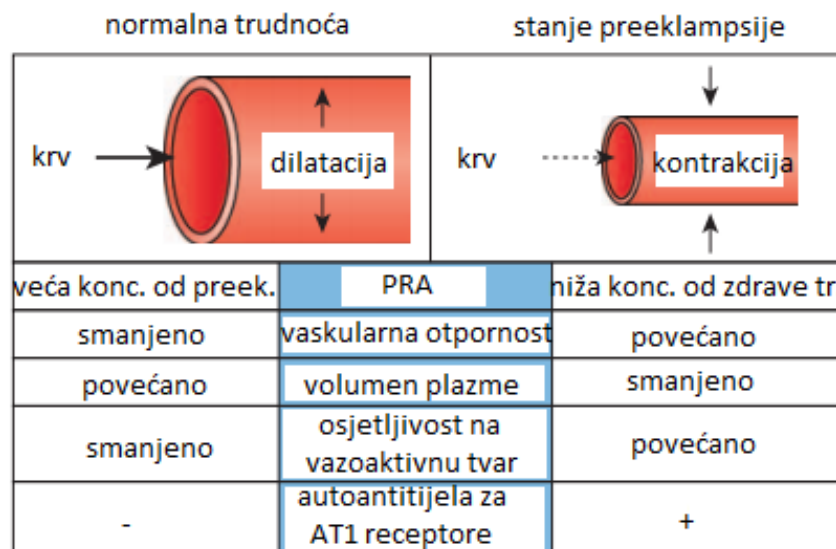
- a) lokalnim inhibiranjem invazije trofoblasta

## b) indukcijom endotelnih oštećenja i upala

Sa NK stanicama su povezani COMT, te 2-ME koji imaju utjecaja na preeklampsiju na slijedeći način. COMT je katehol-O-metiltransferaza, enzim koji utječe na degradaciju brojnih bioaktivnih molekula. 17-hidroksiestradiol je COMT-ov supstrat pri čemu dolazi do pretvaranja 17-hidroksiestradiola u 2-ME odnosno u 2-metoksiestradiol. Te dvije molekule utječu na preeklampsiju na način da prisutnost 2-ME inhibira nakupljanje HIF-1 $\alpha$  (faktor induciran hipoksijom) u posteljici, a 2-ME djeluje tako samo kada je COMT prisutan pošto je taj enzim odgovoran za njegov nastanak. Osim toga, 2-ME smanjuje i akumulaciju sFlt1. Molekula sFlt1 (topljiva fms-slična tirozin kinaza-1) je povećana u amnionskoj tekućini kod oboljelih žena, kao i sEndoglin - topljivi glikoprotein endoglin (Kanasaki i Kalluri, 2009). Spriječavanje akumulacije HIF-1 $\alpha$  je izrazito bitno pošto je njegovo nakupljanje povezano s povećanim upalama te oštećenjem endotela što bi značilo da u prisutstvo COMT i 2-ME, dolazi do smanjenja koncentracije, a time i djelovanja NK stanica koje bi time inducirale endotelno oštećenje i upale. Prisutstvo 2-ME uz to još pomaže stvaranju invazije trofoblasta, i to opet suprimiranjem HIF-1 $\alpha$ , dok bi veća količina NK stanica djelovala upravo suprotno. Stoga, placentalna hipoksija djeluje na način da zbog smanjene placentalne perfuzije dolazi do proizvodnje agensa koji onda utječu na stvaranje simptoma preeklampsije kod majke. Ovime je utvrđeno da 2-ME, a pritom i COMT imaju vrlo važnu ulogu u održavanju homeostaze placente, iako njihov nedostatak u tijelu ne može objasniti baš sve varijante preeklampsije kod trudnih žena (Kanasaki i Kalluri, 2009).

Period kada postoji mogućnost razvijanja ova dva poremećaja je razdoblje između 20. tjedna gestacije i otprilike 1 tjedan nakon poroda. Najčešće se razvijaju tijekom trudnoće, no statistika kaže da se oko 25% slučajeva preeklampsije dogodilo u prvom tjednu poslije poroda. Žene koje već boluju od hipertenzije, pretilosti ili nekakvih bubrežnih bolesti i trombotičnih poremećaja, imaju veću mogućnost oboljevanja od preeklampsije. Također obiteljska anamneza igra vrlo važnu ulogu posebice ako je opterećena sa preeklampsijom i eklampsijom te žene čije su prethodne trudnoće imale loš ishod, teško da će ih zaobići ovakva sudbina (Ivančević, 2002). Preeklampsija nekad može biti i asimptomatska. Ipak češće dođe do pojave hipertenzije u preeklampsiji koja može uzrokovati ogromne probleme, stoga kada trudnica razvije hipertenziju, tada se dijagnosticira stanje preeklampsije. Tijekom normalne trudnoće zbog dilatacije majčinih krvnih žila, dijastolički krvni tlak je smanjen, dok kod sistoličkog postoje tek minimalne promjene (tlak  $\geq$ 140/90 mmHg). Dilatacija majčinih krvnih žila zaštićuje od placentalne hipoperfuzije odnosno od smanjenja krvnog protoka u placenti, no ako dođe do

preeklampsije količina plazme se ipak značajno smanjuje i utjecati na oštećenje i majčinih i djetetovih organa (Slika 6) (Kanasaki i Kalluri, 2009). PRA ili reninska aktivnost u plazmi, kod žena sa preeklampsijom je niža nego kod žena sa normalnom trudnoćom. Što bi značilo da enzim renin djeluje kao senzor za volumen pošto je niži PRA povezan sa širenjem tj. sužavanjem krvožilnog sustava odnosno da bi supresija PRA mogla sugerirati preeklampsiju (Slika 6). Istraživanja seruma žena sa preeklampsijom su utvrdila i prisutnost autoantitijela na angiotenzin (AT1 - receptor tipa 1), a autoantitijela su ipak predznaci autoimunih bolesti (Slika 6) (Kanasaki i Kalluri, 2009). Preeklampsiju karakterizira i proteinurija odnosno povećana pojava bjelančevina u mokraći prilikom čega može doći do oštećenja bubrega. Taj poremećaj uzrokuje glomerularna endotelioza odnosno dolazi do smanjenja volumena kapilara u bubrezima, time i smanjenog protoka krvi te smanjene glomerularne filtracije (Kanasaki i Kalluri, 2009). Pretpostavlja se da prostaciklin smanjuje prokrvljenost uteroplacentarnog područja.



Slika 6. Patofiziologija hipertenzije u preeklampsiji.

(Izvor: Kanasaki i Kalluri, 2009).

Osim hipertenzije i proteinurije, glavobolja, mučnina i povraćanje, smetnje vida, bol u abdomenu, kratkoća daha (mogući edem pluća) jesu još samo neki dodatni simptomi koji upućuju na tešku preeklampsiju.

Preeklampsija može proteći bez problema, no može se na osnovi svih simptoma klasificirati vrlo teškom, tipa ako dođe do komplikacija poput oštećenja nekih organa ili zastoja u rastu fetusa (Ivančević, 2002). Kada se utvrdi točna težina zdravstvenog stanja majke, tada se odlučuje o vrsti liječenja. Trudnice sa blagom preeklampsijom ponekad je potrebno liječiti magnezijevim sulfatom, dok trudnicama sa teškom preeklampsijom  $MgSO_4$  je itekako potreban kao i hospitalizacija, odmah nakon uspostavljanja dijagnoze. Hospitalizacija je najnužnija za bolesnice s eklampsijom posebice radi nadziranja konvulzija i mogućeg krvarenja kroz rođnicu, kao i refleksa, otkucaja srca te tlaka fetusa. Ako je liječenje sa  $MgSO_4$  neučinkovito, onda se za zaustavljanje konvulzija može primijeniti valij ili fenitoin, a za sniženje tlaka labetalol i hidralazin. Pošto je liječenje usmjereno prema poboljšanju zdravlja majke, time se obično poboljšava i samo zdravlje fetusa, nekada je jedino rješenje uranjeni porod. On je uvijek obavezan kod teže eklampsije (ponekad i blage eklampsije) te i u stanju teške preeklampsije nakon što su tlak i konvulzije pod nadzorom (u stanju normale) ili ako slučajno dođe do pogoršanja stanja majke i fetusa. Vrsta poroda ovisi o nalazima na cerviksu i procjeni doktora o mogućem brzom vaginalnom porodu pri čemu može pomoći razrijeđena infuzija oksitocina. U suprotnom, jedino rješenje je carski rez. Nakon poroda bolesnice, kao i dijete, bivaju nadzirani, posebice majka sa redovitim mjerenjem krvnog tlaka da ne bi došlo do kronične hipertenzije (Ivančević, 2002).

## 4.ZAKLJUČAK

Iako je imunološki sustav podijeljen na specifičnu i nespecifičnu imunost, obje su toliko povezane da ih ne možemo ni u kojem slučaju promatrati odvojeno. Tako je sami proces trudnoće vrlo dinamičan, prvenstveno radi njene uspostave, zatim održavanja i na kraju samog poroda u pravo vrijeme. Na to sve utječu razni mehanizmi i stanice, koje osim takve uloge pridonose razvoju posteljice i toleranciji majke prema novonastalom organizmu u maternici. Posteljica, kao privremeni organ, osigurava optimalne uvjete za razvoj fetusa, a kod majke će tijekom trudnoće zamijeniti funkciju jetre, bubrega i pluća. Tijekom 9 mjeseci predstavlja intimnu novonastalu vezu između majke i fetusa te je glavna i odgovorna za sprječavanje odbacivanja fetusa, kojeg možemo vrlo lako usporediti sa transplantatom. Imunosupresija je moguća na više načina, neki od tih mehanizama ili pak njihovi dijelovi, posebice oni koji objašnjavaju takav imunološki odgovor majke, ostaju još uvijek nerazjašnjeni te ih možemo smatrati jednim od izazova za buduća istraživanja. Zasad, ona istraživanja koja su izvršena donijela su zanimljive i iznenađujuće rezultate prema kojima se ovom prirodnom fenomenu treba diviti i definitivno dalje detaljnije posvetiti.

## LITERATURA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2007. Cellular and Molecular Immunology, *Elsevier Saunders*, Philadelphia.
- Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. 2006. Pathology of the Human Placenta. *Springer*, New York.
- Billingham R. E. 1964. Transplantation Immunity and the Maternal-Fetal Relationship. *N Engl J Med*, 667-672.
- Bischof P, Irminger-Finger I. 2005. The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon. *Cell Biol*, 1-16.
- Blajić J. 2007. Čimbenici angiogeneze placente u zdravih i dijabetičnih trudnica. Disertacija.
- Cowell T. P. 1969. Implantation and development of mouse eggs transferred to the uteri of non progestational mice, 239 - 245.
- Girardi G. 2008. Complement inhibition keeps mothers calm and avoids fetal rejection. *Immunol Invest*, 645-659.
- Grammatopoulos D. K. 2008. Placental corticotrophin-releasing hormone and its receptors in human pregnancy and labour: still a scientific enigma. *J Neuroendocrinol*, 432-508.
- Grbeša Đ. 2003. Rani razvoj placente. U: Kurjak A, i sur. Ginekologija i perinatologija II. Varaždinske Toplice: Tonimir, 15-25.
- Guerin L, RPrins JR, Robertson SA. 2009. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*, 517-535.
- Hill J A, Polgar K, Anderson DJ. 1995. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *Jama*, 1933-2006.
- Ivančević Ž (gl.ur). 2002. *MSD Medicinski priručnik za pacijente*. Placebo, Split.
- Karamehić J, Dizdarević Z, Heljić B, Margaryan A, Kučukalić – Selimović E, Šerić N. 2007. Sistem komplementa. *Klinička imunologija*, Poglavlje 3. Svjetlost. 69-77.
- Kanasaki K, Kalluri R. 2009. The biology of preeclampsia.



Kuby J. 1997. Major Histocompatibility Complex. In *Immunology* (ed. D. Allen), 223-248: W.H. Freeman and Company.

Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, Rice KC, Gravanis A, Chrousos GP. 2001. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat Immunol*, 1018-1024.

Medawar PB. 1953. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 320-338.

Morelli S, Mandal M, Goldsmith L, Banafsheh K, Ponzio N. 2015. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Single-blind*.

Mulley WR, Nikolic-Paterson DJ. 2008. Indoleamine 2,3-dioxygenase in transplantation. *Nephrology (Carlton)*, 204-211.

Munn DH. 2011. Indoleamine 2,3-dioxygenase, Tregs and Cancer. *Curr Med Chem*, 2240-3006.

Nelson JL, Gillespie KM, Lambert NC, Stevens AM, Loubiere LS, Rutledge JC, Leisenring WM, Erickson TD, Yan Z, Mullarkey ME i sur. 2007. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1637-1642.

Parolini O, Silini A. 2016. Placenta the tree of life. *CRC Press*.

Padovan I (gl.ur.). 1992. *Medicinski leksikon*. Leksikografski zavod „Miroslav Krleža“, Zagreb.

Predovan M. 2015. Izraženost vaskularnog endotelnog čimbenika rasta u normalnim posteljicama i posteljicama iz trudnoća sa zastojem u rastu. Diplomski rad.

Salihagić A, Kurjak A. 2000. Fiziologija ljudske posteljice. U: Kurjak A. i sur. *Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu*. Zagreb: Art studio Azinović, 222-233.

Sandrin V, Muriaux D, Darlix JL, Cosset FL. 2004. Intracellular trafficking of Gag and Env proteins and their interactions modulate pseudotyping of retroviruses. *J Virol*, 7153-7164.

Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Ito M, Shima T, Shiozaki A, Rolinski J, Saito S. 2007. Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*, 139-145.

Schjenken JE, Tolosa JM, Paul JW, Clifton VL, Smith R. 2012. Mechanisms of Maternal Immune Tolerance During Pregnancy.

Stites DP, Bugbee S, Siiteri PK 1983. Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation-relevance to immunosuppression in pregnancy. *J Reprod Immunol*, 215-228.

Taglauer ES, Yankee TM, Petroff MG. 2009. Maternal PD-1 regulates accumulation of fetal antigen-specific CD8+ T cells in pregnancy. *J Reprod Immunol*, 12-21.

Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. 2003. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy.

Wang Y, Zhao S. 2010. Vascular biology of the placenta.

Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. 1999. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. 1796 - 1799.

## WEB IZVORI

Web 1. <https://motherhoodinprehistory.wordpress.com/2015/06/30/eating-the-placenta-would-you-like-yours-raw-medium-or-well-done/> - preuzeto: 05.09.2017.

Web 2. <http://www.embryology.ch/anglais/fplacenta/villosite01.html> - preuzeto: 25.08.2017.

Web 3. [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_Development) - preuzeto: 25.08.2017.

Web 4.

[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal\\_Development\\_-\\_Bacterial\\_Infection](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal_Development_-_Bacterial_Infection) - preuzeto: 25.08.2017.

Web 5.

[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal\\_Development\\_-\\_Viral\\_Infection](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal_Development_-_Viral_Infection) - preuzeto: 25.08.2017.

Web 6.

[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal\\_Development\\_-\\_Malaria](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Abnormal_Development_-_Malaria) - preuzeto: 25.08.2017.