

İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Patogenezi

Dr. Mehmet Emirhan Işık

S.B.Ü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

- Sađlıklı bireylerde invaziv fungal enfeksiyonu riski dūşüktür.
- İmmün sistem invazif fungal enfeksiyon gelişimini önler.
- İnvaziv fungal enfeksiyon artışının en önemli nedeni tıbbi gelişmelere bağlı olarak immün sistemi baskılanmış olan;
 - kemoterapi sonrası nötropenik,
 - solid organ nakilli,
 - kök hücre nakli alıcılarındaki artmaktadır.
- Ayrıca edinilmiş immün yetmezliği olan hastalarda bu artışta rol oynamaktadır.

İnvaziv fungal enfeksiyonlar immün yetmezliği ve yoğun bakımda olan hastalar için önemli bir mortalite nedenidir.

- Mantarlar hem endojen hem eksojen alanlarda bulunabilirler.
 - *Candida, Trichosporon, Malassezia* **Endojen**
 - *Cryptococcus, Aspergillus, Fusarium, Rhodotorula, Mucorales* **Eksojen**
- Mantarlar insan normal florasının bir parçasıdır.
- Çoğu mantar barsakta gösterilmiştir.
- Yaş, diyet, cinsiyet, yaşanan bölgeye göre mikrobiyom farklılaşır.
- Virulans faktörleri ve konak direnci arasındaki dengenin bozulması enfeksiyonlara yol açar.

Fungal enfeksiyonlarda etkili olan virulans faktörler

- **Yüksek sıcaklıklarda büyüme**
 - 37 °C ve üzeri aralıkta (38-42 °C) büyümeleri kolaydır.
- **Adherens**
 - Fiziksel olarak elimine edilmeye direnç
 - Kendilerinde bulunan adhezyon molekülleri yardımı ile hücrelerin yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak tutunur ve kolonize olabilirler, daha derinlere ulaşabilir ve vücuda yayılabilirler.
 - Özellikle *C. albicans* 3 gen ile bu direnci sağlar (HWP1, **ALS**, INT1)
- **Penetrasyon ve disseminasyon faktörleri**
 - Enfeksiyonun ilk adımı konağa giriş
 - Sonrasında lokal enfeksiyon veya hematojen yolla yayılım ile sistemik enfeksiyon
 - *A. fumigatus* ve benzeri küf mantarları damarlara nüfus edebilir.
 - *C. albicans* endotel hücrelerini enfekte edebilir.

- **Beslenme ve metabolik faktörler**

- Ca^{2+} ve Fe^{2+} ihtiyacı mevcut
- Adenin sentezi yapamayan *C. neoformans* avirulan
- *C. neoformans* için üreaz üretimi virulans faktör
- *C. albicans*'ın yağ asidi sentezleme gerekliliği mevcut

- **Nekrotik faktörler**

- Nekrotik faktörler fungal enfeksiyonlarda aracı
- Bu sayede doku tahribatına bağlı olarak invazyon kolaylaşmakta
- Proteinaz, fosfataz ve DNAzlar
- Candidalysin
- *A. fumigatus* elastin üzerine etkili iki proteinaz salgılar.
- Ekstraselüler fosfolipazlar *C. albicans* patojenitesinde rol oynar.

- **Morfolojik çeşitlilik**

- *Aspergillus* türleri conidia üretimi yapar.
- *C. albicans* maya ve hifal formda enfeksiyon bölgesinde bulunur.
- *C. albicans*'ın tek hücreli maya olarak büyümesi zararsız kolonizasyon olarak nitelendirilirken, psödohif ve hifal olarak büyümesi enfeksiyon ile ilişkilidir.

- **Dimorfizm**

- Dimorfik mantarlar, çevresel koşullara tepki olarak hücre morfolojilerini düzenlerler.
- Aerobik ortamdan fermantatif duruma geçiş veya N-asetil glukozamin gibi belirli bileşiklerde büyümesi de dahil olmak üzere çeşitli çevresel değişiklikler *C. albicans*'ın mayadan filament büyümesine neden olur.
- Sıcaklık ve pH da dimorfizmi etkileyebilir.
- Bir çok küf konidia veya vejetatif sporlar oluşturabilir.

- **Farklı pH'larda büyüme**

- *C. albicans* hem asit hem bazik pH'larda üreyebilir.
- pH düzenleyici iki gene sahiptir. (PHR1 ve PHR2)

- **Toksin üretimi**

- *A. fumigatus* gliotoksin üretir.
- DNA parçalanması ve apoptoz yoluyla makrofaj fagozitozunu engeller.
- Nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder.
- T hücresi aktivasyonunu ve çoğalmasını engeller.

- **Yüzey özellikleri**

- Mantar immünoevazyon(immün kaçınma)
- *C. neoformans* en bilineni (kapsül ile)
- Fagositler tarafından tanınmaz.
- Sitokin salınımını azaltır, lökosit göçünü engeller.

- **Melanin**

- Reaktif oksijen sistemini aracılarını temizler ve lökositlere karşı dirençli hale gelirler.

- Fungal enfeksiyon gelişimi
 - Sağlam cilt varlığı-doymamış yağ asitlerinin varlığı
 - Bakteri florası ve pH durumu
 - Epitel yenilenmesi(stratum corneumun koruyuculuğu)
 - Doku yıkımı
 - Mantar çoğalma yeteneği
 - Ve en önemlisi konağın immün durumundan etkilenir.
- Bu koruyucu engeller ortadan kalktığında fungal enfeksiyonlar ortaya çıkar.

- İmmün cevap tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi fungal enfeksiyonlarda da reaksiyon gösterir.
- Lokalize veya sistemik
- İmmün cevap vücuda yararlı veya zararlı olabilir.
- Hem doğal hem adaptif immün sistemin koordineli çalışması gerekmektedir.

Doğal immün sistem

- Doğal immün sistem ilk yanıt veren sistemdir.
 - Epitelyal yüzeyler
 - Nötrofiller
 - Mononükleer lökositler (makrofaj ve monosit)
 - Dendritik hücreler
 - Natural killer hücreleri
 - T hücreleri (Th1/2 ve Th17)
- Mantarlar mukozayı istila ettikten sonra, konak tepkisine makrofajlar, dendritik hücreler ve monositler gibi doğal immün sistem hücreleri ve kompleman veya farklı solubl peptitler cevapta rol oynar.

- Dendritik hücreler (DC) hem doğal hem adaptif immünitinin önemli bir elemanı
- Th1, Th2, Th17 ve Treg hücreler ile iletişim
- Monositler, *C. albicans* ve diğer *candida* türlerine maruz kaldıklarında tümör nekroz faktör (TNF) üretir ve salgırlar.
- T-lenfositler, antijen sunan hücreler ile iletişimde bulunarak sunulan antijenleri tanır ve yok ederler.
- Treg ise düzenleyici görev görürler.
- Mantar enfeksiyonlarının gelişiminin önlenmesinin yanısıra kalıcı ve bellek bağışıklık oluşturmada etkili
- Aşırı yanıt vermenin önüne geçme açısından önemli rol oynamakta
- IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , Transforming growth factor (TGF)- β

- Th1, mantar enfeksiyonlarına karşı koruma için gerekli olan koruyucu proinflamatuvar sitokinler IFN- γ , IL-6 ve IL-12'nin üretimine yol açar.
- Th2 yanıtı, IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi ile ve IFI'ye karşı bozulmuş bir konak savunması ile ilişkilidir.
- Th2 bağışıklığı ile bağlantılı bir sitokin olan IL-33'ün, farklı PRR'lerin sinyal yollarının ortak modülasyonu ile nötrofillerin antifungal aktivitesini oluşturur.

- DC tarafından T hücrelerine (özellikle Th17) antijen sunumu gerçekleşir.
- NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz ve nitrik oksit sentaz üretimi
- T hücrelerinin aktivasyonuna ve B hücrelerinin sitokin üretimine yol açar.
- Hem CD4+ (T helper) hem CD8+ (T sitotoksik) hücreler mantar immün yanıtında rol oynar.
- Sitotoksik T lenfositlerin *C. albicans* hyphae'larının büyümesini inhibe etmektedir. (direk sitotoksik etki)

- HIV/AIDS'de kandidal enfeksiyon sıklığının artışının CD4+ T lenfosit azalmasına bağlı olduğu bilinmektedir.
- T hücre reseptörleri ile MHC I ve MHC II ile antijen sunan hücreler etkileşir.
- IL-12 etkisi ile Th1 yanıtı oluşur.
- Esas sitokin olan IFN- γ üretilmesi, Th1 aktivasyonu, fagositlerin enfeksiyon bölgesine gelişlerini arttırır.
- Ayrıca Th17 tarafından salgılanan IL-17 ve IL-23 fungal deri enfeksiyonlarının önlenmesinde kilit role sahiptir.

- Epitelyal bariyeri geçen hücreler nötrofilleri uyarır ve diapedez ile yanıt başlar.
- Kemotaksis ve fagositoz süreçleri mantar eliminasyonunda rol oynar.
- Örneęin *A. fumigatus* conidia'ları nötrofilleri uyarabilir.
- Makrofajların devreye girmesi ile doku hasarı oluşur.
- Enfeksiyon sınırlanamaz ise bu hasar mantarlara yarar ve invazyon artar.
- Fagosite edilen fungal hücreler aktif oksijen metabolitleri ve asidik ortamda aktive olan lizozomal enzimler ile gerçekleşir.
- Oksidatif mekanizmayı inhibe edebilir ise antijen (fungus) hayatta kalabilir.

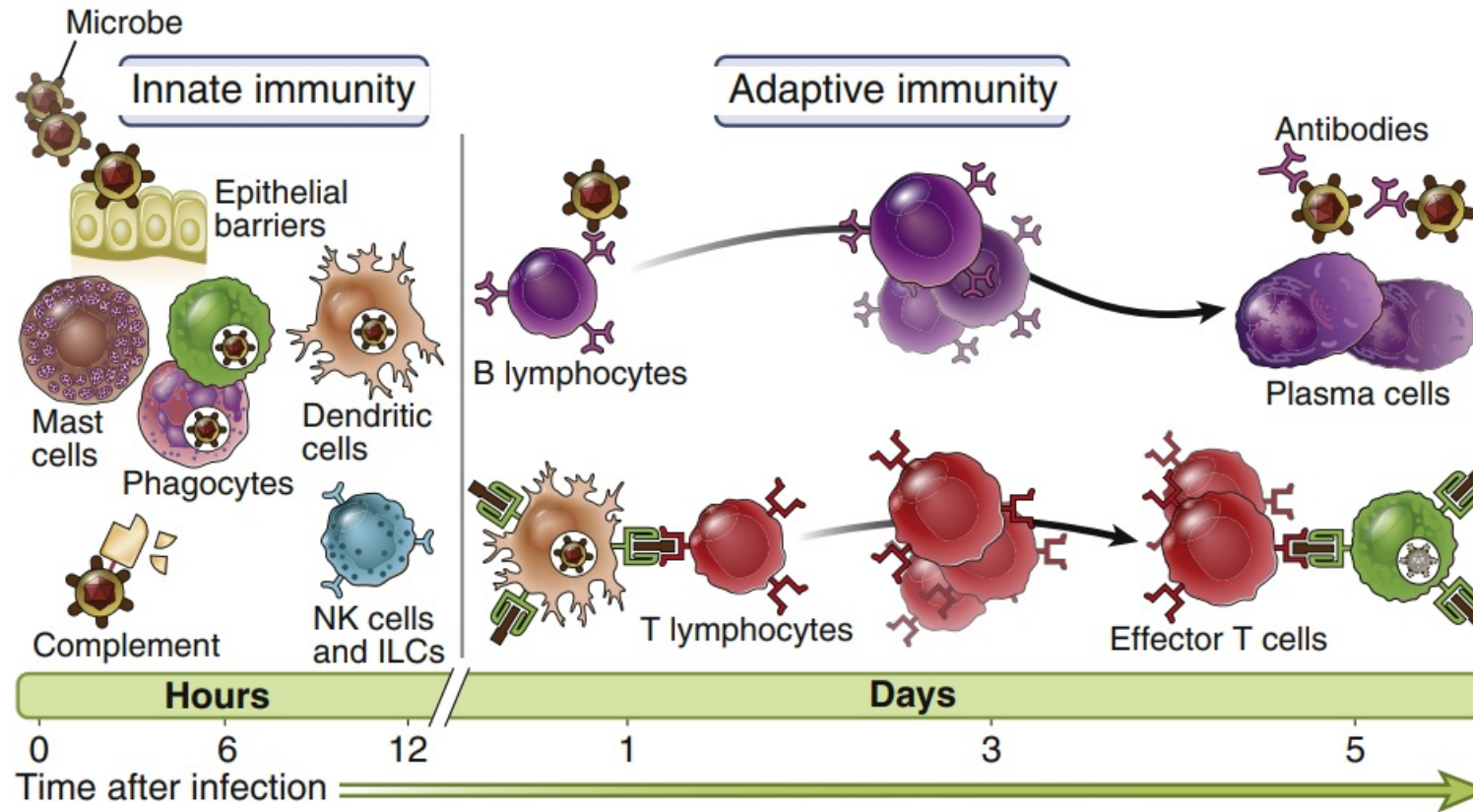


FIGURE 1-3 Principal mechanisms of innate and adaptive immunity. The mechanisms of innate immunity provide the initial defense against infections. Some mechanisms (e.g., epithelial barriers) prevent infections, and other mechanisms (e.g., phagocytes, natural killer [NK] cells and other innate lymphoid cells [ILCs], the complement system) eliminate microbes. Adaptive immune responses develop later and are mediated by lymphocytes and their products. Antibodies block infections and eliminate microbes, and T lymphocytes eradicate intracellular microbes. The kinetics of the innate and adaptive immune responses are approximations and may vary in different infections.

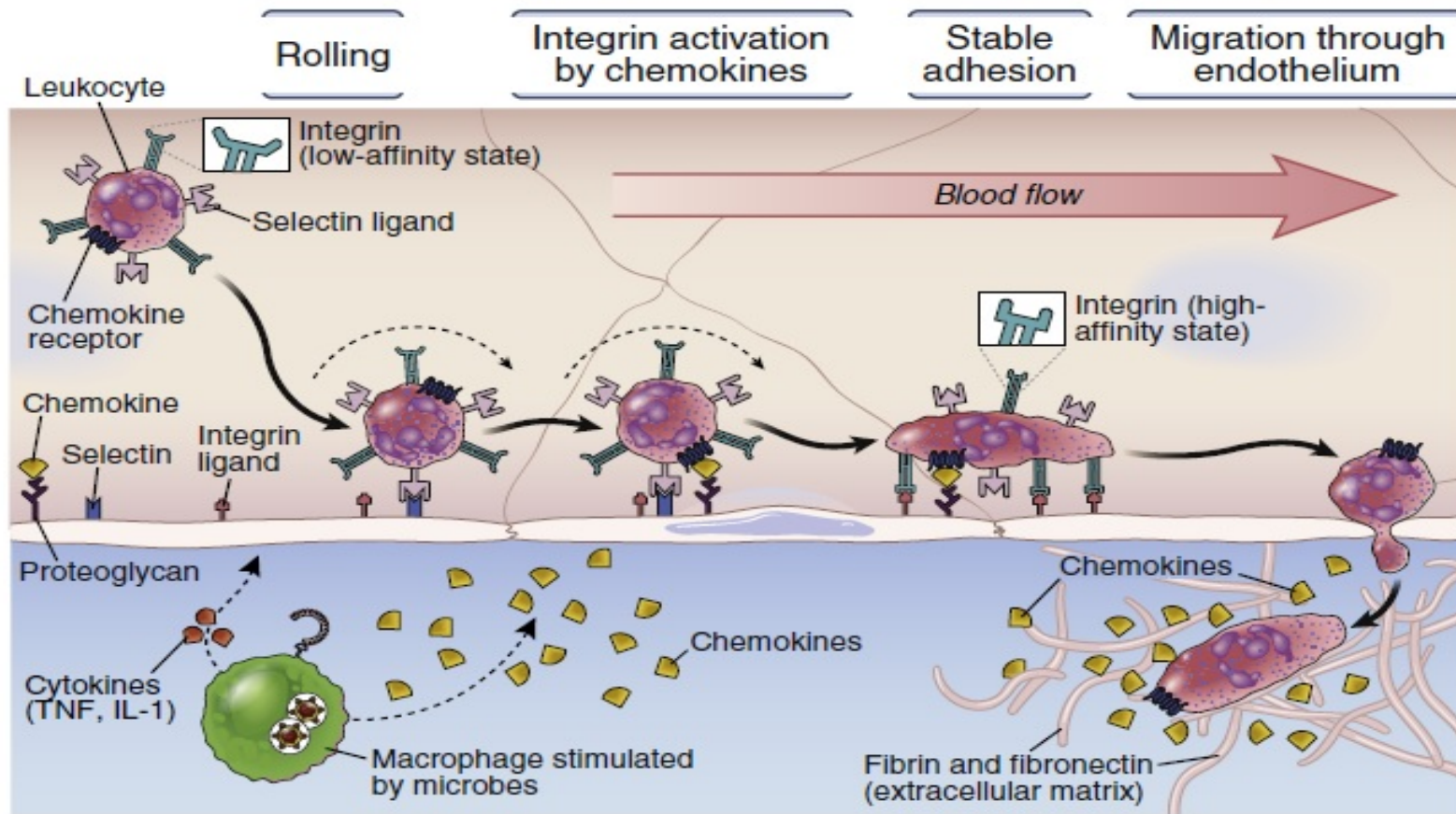


FIGURE 2-15 Sequence of events in migration of blood leukocytes to sites of infection. At sites of infection, macrophages, dendritic cells, and other cells that have encountered microbes produce cytokines such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) that activate the endothelial cells of nearby venules to express selectins and ligands for integrins and to secrete chemokines. Selectins mediate weak tethering and rolling of blood neutrophils on the endothelium, integrins mediate firm adhesion of neutrophils, and chemokines activate the neutrophils and stimulate their migration through the endothelium to the site of infection. Blood monocytes and activated T lymphocytes use the same mechanisms to migrate to sites of infection.

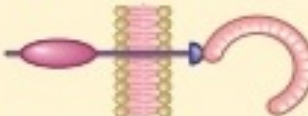






- Doğal immün sistem, adaptif immün sistem harekete geçene kadar, patojeni ortadan kaldırmaya çalışır.
- Fagositlerde bulunan reseptörler, klirensi sağlamanın yanı sıra, immünomodülasyon ve immün aktivitenin başlamasını sağlarlar.
- Fungal hücre duvarında polisakkaritlerin hakim olduğu Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) bulunmaktadır.
- Bu molekülleri konak hücrelerinde bulunan Pattern recognition reseptors (PRRs) tanımaktadır.
 - Toll like receptors (TLR)
 - C-type lectin receptors (CRL)
 - Nod like receptors (NLR)

TABLE 4.2 Examples of Pathogen-Associated Molecular Patterns and Damage-Associated Molecular Patterns

		Microbe Type
Pathogen-Associated Molecular Patterns		
Nucleic acids	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus Virus, bacteria
Proteins	Pilin Flagellin	Bacteria Bacteria
Cell wall lipids	LPS	Gram-negative bacteria
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria
Carbohydrates	Mannan Glucans	Fungi, bacteria Fungi
Damage-Associated Molecular Patterns		
Stress-induced proteins	HSPs	—
Crystals	Monosodium urate	—
Proteolytically cleaved extracellular matrix	Proteoglycan peptides	—
Mitochondria and mitochondrial components	Formylated peptides and ATP	—
Nuclear proteins	HMGB1, histones	—

ATP, Adenosine triphosphate; *CpG*, cytosine-guanine-rich oligonucleotide; *dsRNA*, double-stranded RNA; *HMGB1*, high-mobility group box 1; *HSP*, heat shock protein; *LPS*, lipopolysaccharide; *ssRNA*, single-stranded RNA.

TABLE 4.3 Pattern Recognition Molecules of the Innate Immune System

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	Ligands (PAMPs or DAMPs)
Cell-Associated			
<p>TLRs</p> 	Plasma membrane and endosomal membranes of DCs, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1–9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans; viral nucleic acids
<p>NLRs</p> 	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
<p>RLRs</p> 	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
<p>CDSs</p> 	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
<p>CLRs</p> 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor DC-sign Dectin-1, Dectin-2	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal and bacterial cell walls
<p>Scavenger receptors</p> 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
<p><i>N</i>-Formyl met-leu-phe receptors</p> 	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing <i>N</i> -formylmethionyl residues

- Mantar duvarında inflamatuvar β -1,3 glukon tabakası bulunmakta
- Mantar mannanları, proinflamatuvardır.
 - TRL 2 ve 4
 - Mannoze reseptörü
 - Dektin-2
 - DC-Sign
 - Galektin 3 için doğal ligand
- En aktif inflamatuvar olan β -1,3 glukon açığa çıkmadan tam immün yanıt gelişmez.

Toll like reseptörleri

- Tip 1 transmembran reseptörleri
- Ekstraselüler bölüm tanınmadan sorumlu
- Transmembran heliks geçişi sağlar.
- İntraselüler bölüm (TIR- toll like interlökin 1) ise sinyal yollarını başlatır.
- Uyarı başlaması ile interlökin (IL) 1, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokin salınımı başlar.
- Kostimülatör molekül sentezi başlar. (immün sistemin aktive edilmesi)
- Doğal ve adaptif immün sistem aktivasyonu bu şekilde ilerler.

- Adaptör molekülü MyD88, önemli bir sinyalleşme mekanizmasıdır.
- Bu reseptörlerin mantar enfeksiyonuna karşı rolü yıllardır bilinmektedir ve bazı genetik polimorfizmler, daha yüksek bir invazif aspergilloz riskiyle ilişkilendirilmiştir.
- Bu aile tarafından mantar tanınması, klasik olarak TLR2 / 6, TLR4 ve TLR 9 ile ilişkilendirilmiştir.
- Üç TLR1 polimorfizminin, kandidemi için artan bir duyarlılıkla ilişkili olmasının gösterdiği gibi, TLR1, *Candida*'ya karşı konağın yanıtında da önemlidir.
- Yakın zamanda yapılan bir araştırma, TLR3'ün genetik eksikliğinin, kök hücre nakli alan hastalarda aspergilloza yatkınlıkla da ilişkili olduğunu bulmuştur.

TLR olmayan reseptörler

- İnflamazomlar
 - Bir PRR, adaptör protein, kaspaz1 den oluşur.
 - Aktivasyonu ile DC hücre yolakları aktive olur.
 - IL-1 β ve IL-18 üretilir.
 - Th1 ve Th17 aktive olur.
 - *C. albicans* enfeksiyonunda NLRP3 inflamazom aktivitesi koruyucu
- C tipi lektin reseptörleri
 - *C. albicans* enfeksiyonunda kilit rol
 - β -glukanın dektin-1 reseptörü tarafından tanınması spleen tyrosine kinaz aktivasyonuna yol açar.
 - CARD-9 kompleksi aktive olur.
 - NF- κ B transkripsiyon faktörü aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesi ile sonuçlanır.
 - Ve naiv t hücrelerinin farklı Th soylarına (Th1, Th2, Th17) indüksiyonu ve farklılaşması gerçekleşir.





- Hücre içi inflammasom, antifungal konak savunmasında en ilginç PRR'lerden biri olarak ortaya çıkan NLRP1'i içeren multimoleküler bir komplekstir.
- NLRP1, NLRP3 ve NLRC4 kaspaz-1'i aktive eder, interlökin (IL) -1 β ve IL-18 salgılanmasını üretir ve Th17'nin aracılık ettiği bir bağışıklık tepkisini tetikler.
- İlginç bir şekilde, bu yanıt *C. albicans* hyphae'nin insan makrofajları tarafından tanınmasının sonucudur.
- Maya formu enflammasomu aktive etmez, bu da bu yolun kolonize olan maya ve invazif hifleri ayırt etmek için muhtemelen önemli olduğunu gösterir.
- İnflammasomlar, mukokutanöz *Candida* enfeksiyonunu önlemek için gerekli görünmektedir, ancak IFI'yi önlemedeki rolleri daha az açıktır.
- Mantarların birçok PRR tarafından tanınması oldukça karmaşık ve dinamik bir süreçtir.
- Son kanıtlar, çeşitli PRR'lerin ligand bağlanmasını ve sinyal iletim süreçlerini optimize etmek için birlikte çalışması gerektiğini göstermektedir.

- C tipi lektin reseptörleri

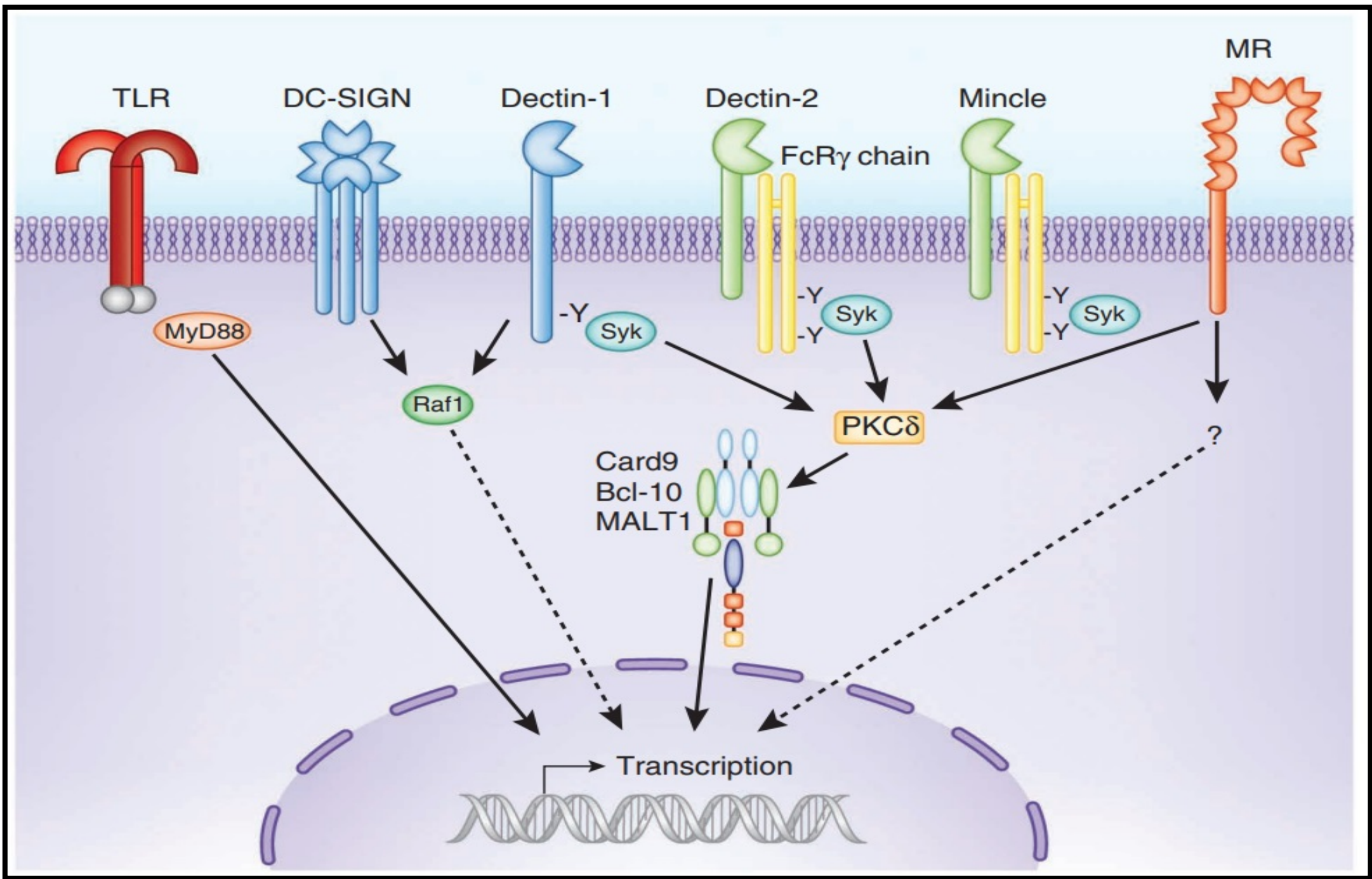
- CLR reseptörleri esas olarak glukani ve mannan'ı tanır.
- Dectin-1 en önemli CLR'dir.
- Eksiklikleri, mukokutanöz fungal ve IFI'lere karşı artan bir duyarlılığa neden olur ve bu bulgu, in vivo olarak spesifik CLR'lerin önemini vurgular.
- Dektin-1 sinyali, fagositoz ve antifungal aktiviteyi tetiklemek için çok önemlidir ve Th1 / Th17 yanıtını dengelemede anahtar rol oynar.

- Solubl PRR'ler

- *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı pentraxin-3 (PTX-3) ile opsonizasyon da kritiktir.
- PTX-3, *Aspergillus* enfeksiyonu sırasında makrofajlar ve epitel hücreleri tarafından lokal olarak salgılanır.
- PTX-3, galaktomannan ve kaplı conidia'yı bağlar.
- Bu adım önemlidir çünkü nötrofiller, PTX-3 kaplı sporları kaplanmamış sporlardan çok daha verimli bir şekilde alır.

Soluble			
Pentraxins 	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins 	Plasma Alveoli	Mannose-binding lectin Surfactant proteins SP-A and SP-D	Carbohydrates with terminal mannose and fructose Various microbial structures
Ficolins 	Plasma	Ficolin	<i>N</i> -acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement 	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces

AIM2, Absent in melanoma; *CDSs*, cytosolic DNA sensors; *CLRs*, C-type lectin-like receptors; *DAMP*, damage-associated molecular pattern; *DC*, dendritic cells; *MDA*, melanoma differentiation-associated gene; *NLRs*, NOD-like receptors; *NOD*, nucleotide oligomerization domain; *PAMP*, pathogen-associated molecular pattern; *RLRs*, RIG-like receptors; *SP-D*, surfactant protein D; *STING*, stimulator of IFN genes; *TLRs*, toll-like



Candida

- *Candida* türleri, insanların normal florada bulunur.
- Deri, gastrointestinal sistem ve idrardan izole edilir.
- 150'den fazla *Candida* türü vardır, ancak çok azı insanlara patojeniktir
- En sık invaziv enfeksiyonlara neden olan türler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* dir.
- Asemptomatik kolonizasyondan invaziv enfeksiyona kadar
- Hastada risk faktörleri mevcut olduğunda,
- Mikroorganizmanın virülans faktörleri,
- İmmün sistem zayıfladığında enfeksiyon meydana gelebilir.

Candida virulans faktörleri

- *Candida* türlerinin patojenitesine;
 - Mukozaya yapışma
 - Konak savunmasından kaçma kabiliyeti
 - Doku yapısını bozan hidrolitik enzimler
- *Candida*'nın mukoza yapışması ve biyofilm oluşumu kapasitesi önemli bir virulans faktörüdür.
- Hidrolitik enzimlerin salgılanması da virulans faktörler açısından önemlidir.
- Lokal olarak üretilen bu enzimler arasında;
 - Aspartil proteinazlar (Saps),
 - Fosfolipazlar,
 - Lipazlar,
 - Hemolizinler yer almaktadır.
- *C. albicans* diğer candida türlerinden daha fazla fosfolipaz üretmektedir.
- *Candida*'nın maya ve hif büyüme formları arasında geçiş yapma yeteneği de virulans ile ilgilidir.

- Son alışmalar, belirli antikorların kandidiyaz dahil bazı IFI'lerin seyrini değiştirebileceğine dair kanıtlar sağlamıştır.
- Koruyucu antikorları ortaya çıkardığı gösterilen yakın zamanda tanımlanan Candida antijenleri arasında, Saps, fosfogliserat kinaz ve fruktoz bifosfat aldolaz bulunur.
- Isı şoku proteini 90 antikoru gibi antikorlar, lipozomal amfoterisin ile kombinasyon halinde invazif kandidiyazisi olan hastalarda sonuçları iyileştirir.

Aspergillus

- *Aspergillus*'un toprak, hava, besinler gibi bir çok yerde bulunabilmektedir.
- 200'den fazla tanınmış *Aspergillus* türü vardır.
- *A. fumigatus* IFI'nin yaygın nedenlerindedir.
- *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* ve *A. nidulans*
- *Aspergillus*'un bulaşıcı yaşam döngüsü, havaya kolayca dağılan conidia üretimi ile başlar.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastanın akciğeri gibi izin verici bir ortama ulaştıklarında, bölgeyi enfekte eder ve *Aspergillus*'un invaziv formu olan hifalara dönüşürler.
- İnsanlar her gün yüzlerce conidia soluyabilir.
- Çoğu insan hastalık geliştirmez ve *Aspergillus*'a karşı antikor veya hücre aracılı bağışıklık yanıt başlatmaz.
- İnvazif aspergilloz, çoğunlukla ciddi bir immün yetmezlik varlığında ortaya çıkmaktadır.

- *A. fumigatus* 37 ile 50 ° C arasında büyüyebilir, bu nedenle daha dirençlidir
- Diğer *Aspergillus* türlerinden daha iyi ısı toleransına sahiptir.
- Demir, *Aspergillus* için temel bir besindir.
- Demir ihtiyacını düzenlemek için *Aspergillus*, fungal virülansta büyük önem taşıyan sideroforları kullanır.
- Demirin merkezi rolü, ergosterol biyosentezi, azol ilaç direnci, hipoksi adaptasyonu ve konakçı immün hücreler ile etkileşim gibi süreçleri etkiler.
- Solunum epitel hücrelerinin, *Aspergillus* conidialar tarafından aktive edildiğini ve doğrudan interferon IFN - β salgılayarak doğal immün sistemi uyardığını saptanmıştır.
- *Aspergillus* ayrıca farklı fonksiyonlara sahip çeşitli proteazlar, hidrolazlar ve elastazlar salgılar.
- Konak-mantar etkileşimlerini azaltarak inflamasyonu sınırlandırmada *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı pulmoner sürfaktanın rolü önemlidir.

Aspergillus virülans faktörleri

- Biyofilm üretimi
 - Gliotoksin üretimini artırır.
 - Kronik enfeksiyonlarda önemli
- Salgısal proteazlar
 - Adezyon ve penetrasyonu destekler.
 - Konak peptidlerini yıkar.
- Metilsitrat sentaz
 - Proteazlar tarafından salınan aminosidleri elimine eder.
- Sideroforlar
 - Demir homeostazını düzenler.
- Gliotoksin
 - Toksindir.
 - Fagositoz yapan lökositleri etkiler.

- Hipoksik kořullarda *Aspergillus*, glikoliz, trikarboksilik asit döngüsünün transkripsiyonel ařađı regülasyonunu ve oksidatif fosforilasyonu aktive eder
- Akciđerde enfeksiyonu řiddetlendiren ve sonraki konak immün sistemini olumsuz etkileyen ikincil metabolitler üretir.
- İnvazif aspergilloz için en yaygın risk faktörleri
 - ileri yaş,
 - transplant
 - sitopeni,
 - graft-versus-host hastalığı (GVHD),
 - kortikosteroidler,
 - sitomegalovirüs (CMV) hastalığı,
 - solunum virüsleri ve
 - aşırı demir yüklemesidir.

- Sonuç olarak invaziv mantar enfeksiyonlarının patogenezi karmaşık bir süreçtir.
- Bu sürece immün sistemin hemen hemen tüm hücre ve yolakları katılır.
- İmmün sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyona yatkınlık bu nedenle olmaktadır.

Teşekkür ederim.