

DERİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

THE ROLE OF SKIN IN THE IMMUNE SYSTEM

Dr. Sibel ÖZKÖK*

Doç. Dr. Hakan YARDIMCI**

Kabul Tarihi: 16.07.1998

ÖZET

Bu derlemede, vücudun en geniş organı olan derinin asıl görevlerinin yanında bağışıklık sistemini tamamlayıcı görevleri anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri, immun sistem.

SUMMARY

In this study it is reviewed that the skin which is the largest organ of the body has complementary functions besides its main functions.

Key Words: Skin, immune system.

Deri, vücudun dış yüzünü örterek genel özellikleri ile koruyucu görev üstlenmiş organlardan oluşan bir sistemdir. Geniş anlamdaki görevi vücudu örtmek olan deri, genellikle keratinleşmiş ve geçirgen olmayan epidermis ve kıllarla kaplıdır. Derinin toksik, termik ve mekanik etkileri önleme, ayrıca gaz değişimine katılma, ısı ve su durumunu ayarlama (ter bezleri ile), başka amaçlarla salgılar salgılama (yağ ve süt bezleri ile), duyu alma gibi işlevleri de vardır. Ultraviyole etkisi ile D3 vitamini de burada sentezlenir. Deri ve kılların görünüşüne göre birçok hastalığın tanısı yapılabilir. Derinin en önemli rollerinden birisi de son yıllarda ortaya çıkarılmıştır. Bu da derinin bağışıklık sistemini tamamlayıcı element olarak rol almasıdır (8).

* Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Bakteriyojik Teşhis Laboratuvarı, ANKARA

** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Derinin İmmunolojik Fonksiyonlu Hücreleri:

Epidermiste keratinosit, melanosit, Langerhans hücreleri olmak üzere farklı hücre tipleri bulunur. Keratin yapma yönünde farklılaşan keratinositler, epidermisin temel hücreleridir (8).

Sindirim sisteminde GALT ve solunum sisteminde BALT olarak belirtilen immün fonksiyonlu yapı deride SALT (Skin associated lymphoid tissue) olarak tanımlanır. Buradaki lenfoid doku, bilinen lenf follikülü tablosu ile değil hücre sistemleri yönü ile GALT ve BALT'takine benzer niteliktedir (8).

Langerhans Hücreleri: Langerhans hücreleri keratinositler, epidermotropik T hücreleri ve periferik lenf nodülleri ile kutanöz immüno gözetimin (SALT) elemanlarıdır (4).

Kemik iliğinden köken alan hücrelerin ve bu hücrelerin yerleşimlerinin ve diğer immün organlarla derinin ilişkisinin ortaya konulmasıyla derinin immünolojik bir organ gibi fonksiyon gördüğü kanıtlanmıştır (23).

Deri antijenlerin alınması, işlenmesi, sunulması ve lokal immün yanıt sağlanmasında rol oynar. Deride yerleşik histiyositler ve mast hücreleri, sirkülasyona katılan veya toplanan Langerhans hücreleri, lenfositler ve granülositler bulunmaktadır (23).

Antijen sunan hücrelerden en önemlisi, kemik iliğindeki kök hücreden çoğalıp epidermise göç eden ve burada yaklaşık 3 hafta kadar kaldıktan sonra lenfatikler yoluyla epidermisi terk eden **Langerhans hücreleridir**. Bu hücreler epidermisteki dendritik hücrelerin küçük bir popülasyonudur (4,8,19,23). Bu hücreler epidermal hücrelerin % 2-8'ini oluştururlar. Epidermiste mitoz bölünme ile çoğalırlar. Işık mikroskopunda Langerhans hücreleri dendritik suprabazal epidermal hücrelere çok benzerler (19). İnsan derisinde epidermis 10⁹'dan daha çok sayıda Langerhans hücresi içerir (23). Morfolojileri ve Birbeck granülleri (LC granülleri olarak bilinen intrasitoplazmik organelleri) ile kolayca ayırt edilebilirler (7, 17, 19, 23). Bu granüllerin fonksiyonu bilinmemektedir. Karakteristik granüllere sahip olmayan Langerhans hücrelerine de **indeterminate hücreler** denir (2). Normal insan epidermisinde Langerhans hücreleri ve indeterminate hücreleri yalnızca sentez yaparlar ve immün yanıtla ilgili antijenleri taşırlar (Ia, HLA-DR) (3,19). Langerhans hücreleri yüzeylerinde Cd, Cd4 (az miktarda), sınıf II MHC molekülleri (5), C3 ve FC reseptörü

taşırlar. Uyarıldıklarında IL-1 sentez ve sekrete ederler (8,19). Langerhans hücreleri Ia-taşıyan makrofajlara benzerlik gösterirler, antijen-spesifik ve allojenik T hücrelerinin aktivasyonuna neden olurlar ve sitotoksik T lenfositlerin artışına neden olan epidermal hücreler için gereklidirler. Antijen sunma özelliklerinden dolayı viral infeksiyonlar ve neoplazmalarda immunolojik rol oynarlar. Bir bireyden başka bir bireye yapılan deri grefti reddinde de Langerhans hücreleri önemli hücrelerdir (19).

Yabancı antijen gören in-vivo Langerhans hücreleri, epidermisten ayrıldığında ve bölgesel lenf nodüllerinden lenfatik dokulara göç ettiğinde Ia taşıma ve antijen sunma fonksiyonları hızla artar (19).

Langerhans hücreleri interlökin-1 sentezler. IL-1'de T hücre aktivitesini başlatmak için önemlidir. IL-1 aktive olan T hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. T hücreleri de IL-2 ile diğer T ve B hücrelerinin uyarılması ile ilgilendir (8).

Langerhans hücrelerine çok benzeyen ancak ultraviyoleye dirençli olup özellikle supresör T hücrelerini aktive eden ve epidermiste yer alan hücre grubu da **Granstein hücreleridir**. Antijen epidermisteki antijen proses eden hücrelerin ikisinden birine bağlanır: Langerhans veya Granstein. Langerhans hücreleri antijeni dokulardan epidermise göç etme eğilimi olan spesifik yardımcı T hücrelerine sunar. Granstein hücreleri supresör T hücreleri ile karşılıklı olarak birbirlerini etkileyebilirler. Langerhans hücreleri zarar görürse (ultraviyole ile) veya dolanımda bir bozukluk olursa (supresör hücrelerle direkt ilişkiye giren antijenler) supresör sinyal daha baskın olabilir (8).

Interdigitating hücreler ise psoriasis, atopik dermatid, pitiriazis roseada olduğu gibi yalnızca yangılı deride görülürler. Deriyi direne eden lenfatiklerde yer alan **veiled hücreleri** de dahil olmak üzere bunların hemen hepsi kemik iliği kökenli olup sınıf II MHC taşırlar (8).

Keratinositler: Epidermisin immunolojik açıdan önemli bir hücre grubu da keratinositlerdir (20). Bu hücrelerin immun yanıtındaki önemi yeni yeni anlaşılmaya başlamıştır. Keratinositlerin IL-1, thymopoetin ve timik faktör sentezledikleri saptanmıştır. Sınıf II MHC molekülü taşırlar. Keratinositler, keratin ve saç üretimine ilave olarak deriden geçerek T lenfositleri etkileyen hormon benzeri moleküller üretme kabiliyetindedirler. Antijene karşı oluşan spesifik immun yanıtı arttırmak için olgun T hücrelerinin artmasını sağlarlar (8).

Epidermal hücrelerin büyük bölümünü kaplayan ve ilk fonksiyonu keratin üretmek olan keratinositler immunolojik fonksiyonlara hizmet eden çeşitli kimyasal maddeler sentezlerler. Bunlar timus benzeri hormonlar, interferonlar, prostaglandinler, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör ve epidermal hücre kökenli timosit aktive edici faktör (ETAF) diye isimlendirilen, IL-1'e benzeyen bir moleküllerdir (8,19). Bu faktörün ayrıca Langerhans hücreleri tarafından da üretilebildiği gösterilmiştir. Aynı Ia antijenleri lenfosit ortamı çeşitli deri hastalıklarında saptanmıştır. Mycosis fungoides'te keratinosit Sınıf II (Ia) antijenleri bildirilinceye kadar bu fenomenle ilgili hastalıklar listesi allerjik kontakt dermatid, lichen planus ve tüberkülin reaksiyonları ile sınırlı kalmıştır. Yeni yapılan çalışmalarda röntgen ışığıyla irradie edilmiş şimerik farelerde yeniden kemik iliği oluşturularak grefte karşı reaksiyona giren Ia antijenlerinin keratinositler tarafından sentezlendiği saptanmıştır. İnsan keratinositlerinde Ia antijenleri interferon gamma sentezlenmesine neden olabilir. Ia pozitif hücreler antijene özel T hücrelerine peptid parçalarını sunarlar ve bunlar da Sınıf II özel sitotoksik T hücreleri için hedef olabilirler. Ia pozitif keratinositlerin immunolojik toleransı indüklemeye rol oynadığı son zamanlarda yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (19).

Epidermal hücrelerden gelen timosit aktive edici faktör (ETAF) içeren sitokinler IL-1 ve lenfositler tarafından sentezlenen IL-3'ten ayırt edilemez. Bu sitokinler doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini prostaglandin E2, lökotrien ve gamma interferona ek olarak arttırırlar. ETAF/IL-1 yardımcı T hücrelerinin proliferasyonu ve diferensiasyonunu sağlarlar (6). Ayrıca bu polimorf nükleer hücreler, mononükleer hücreler ve T hücreleri için güçlü bir kemotaktik maddedir. Keratinositler serum timik faktör ve timopoetin ile immuno kimyasal kros reaksiyon veren bir elementtir. Timus ve epidermis arasındaki strüktürel ve antijenik benzerlikler ve immunoregülatör sitokinlerin köken aldığı keratinositler hakkındaki bilgiler epidermisin timustan sonra T hücrelerinin farklılaşmasını sağladığını göstermiştir (4). Keratinositler ayrıca HLA-DR antijenlerini de taşırlar (23).

Lenfositler: Dış çevredeki antijenlere karşı SALT hipotezinin içerdiği gibi, immuno gözetim için, epidermotropik T hücreleri bölgesel lenf nodüllerinden epidermise doğru göç ederler. Normal insan derisinin bazal membranındaki hücrelerin % 1-4'ünü lenfositler teşkil eder (4). B hücreleri humoral immun yanıtta, T lenfositler hücrel immun yanıtta rol oynarlar. Yalnızca T hücreleri dermatropiktir (23).

B lenfositler infeksiyöz organizmaların veya malignant hücrelerin yüzeyindeki spesifik antijenik moleküllere karşı antikör sentezlerler. T lenfositler sellüler immuniteyi sağlarlar. Örneğin; viruslar tarafından infekte edilen hücreleri yıkımlarlar, bakteriyel invazyonda hücrenel yanıtı başlatırlar ve transplantasyonda doku uyumsuzluğu olduğunda etkili görevi vardır (8).

İnsan derisinde T hücre popülasyonlarının saptanması derinin timus ile aynı fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir. Timusun epitel hücreleri ile deri arasında anatomik, moleküler ve fonksiyonel benzerlikler vardır. Antijen deriye uygulandığında deride bulunan ve genetik olarak T hücrelerine benzeyen hücreler tarafından T hücrelerine sunulması gerekir. Antijen lenf nodüllerine basit diffüzyon ile girer (22).

Sonuç olarak; deri T hücrelerine antijen sunmada etkili olan hücrelerin bulunduğu sınıfa dahil edilmektedir ve bu hücrelerin fonksiyonları ultraviyole ile durdurulabilir. Eğer antijen T hücrelerine sunulmazsa başka yollardan antijen özel supresör T hücrelerini aktive eder, immunolojik paralyze neden olur. İmmunosupresyon sirkülasyondaki supresör T hücrelerinin uyarılması ile olur ve immunosupresyon antijene cevap veren dalaktaki hücrelerin kapasitelerinin azalması ile ilgilidir (8).

Primer Savunma Faktörleri

Epitel örtüsü mikroorganizmaların girişini engelleyen iyi bir bariyerdir. Ölü hücreler kornifiye tabaka oluşturarak bazal membrandan yukarıya doğru çıkarlar, kolonizasyonu önlerler ve stratum korneum oluştururlar. Epidermal tabaka, hücreler arası nötral lipid ve fibröz protein keratinlerinden zengin ölü keratinositlerden oluşur. Stratum korneum, çevredeki kimyasal maddeler ve vücuda girmeye çalışan mikroorganizmalar için iyi bir fiziksel bariyerdir. Epidermisin bazal membranından köken alan saçlar, yağ ve ter bezleri ile birlikte dermis içine invagine olmuşlardır. Bakteriler bu kanallardan geçerek stratum korneuma gelebilirler. Dermis, birkaç milimetre kalınlığındadır ve bir bazal membranla epidermisten ayrılmıştır. Kollagen ve elastin gibi fibröz proteinler glikoprotein matrikse oturmuş ve yardımcı dermal bir yapı oluşturmuşlardır. Kan ve lenften zengin bir ağ içerir. Dermal kan akışındaki bir aksaklık bireyi infeksiyona duyarlı hale getirir (21). Bazı mikroorganizmalar ise su ile yumuşamış deriden girerek kolayca infeksiyon oluşturabilirler (Leptospiralalar, Brusellalar, vs.)

(1). Deri, bazı mikroorganizmaların gelişimini 33 °C gibi düşük bir ısı ile engelleyebilir (21).

Derinin ter ve yağ bezleri salgıları da etkenlerin deride lokalize olmasına mani olur. Bu salgılar birçok mikroorganizma için inhibitör ve öldürücü etkiye sahiptir. Düşük pH, düşük ısı ve kimyasal kompozisyon da infeksiyonların önlenmesinde önemlidir. Derinin yaklaşık pH'sı derideki bakterilerin lipitleri hidroliz etmesi sonucu 5.5'dir (21).

Derinin üzerindeki yerleşik mikrofloranın antagonist etkisi de çoğu mikroorganizmanın kolonize olmasını engeller. Deri florası 10^2 - 10^4 cfu/cm² (koloni forming units) anaerobik ve aerobik bakteri içermektedir. Deri kurduğunda iki, üç gün içerisinde bu sayı 10^2 cfu/cm²'den 10^7 cfu/cm²'ye kadar artabilir. Bu floranın asit karakterdeki ve antibakteriyel özellikteki metabolitleri de çok etkilidir. (21). Sebunda bulunan kaproik ve kaprilik asit ile terde bulunan laktik asitin de bakterisidal etkisi vardır (1). Derinin bakteriyel florası mukoz membranlarınkine benzer bir mekanizma ile bakterilerin invazyonunu engeller. Bu mekanizma henüz açıklanmamıştır, ancak bölgelere emdirilme, gıda ile yarışma, bakteriosin ve diğer kimyasal inhibitörlerin üretilmesinin sebep olabilecekleri düşünülmektedir. Yerleşik flora üyeleri düşük virülenslidir ve belirgin bir infeksiyon oluşturma kabiliyetinde değildirler. Bu yerleşik bakteriler geçici olan bakterileri düzenleme kabiliyetindedirler. Geçici flora üyeleri deriden döküntü şeklinde atılırlar. Bu da bazı bakterilerin kolonize olmadan önce deriye adhezinlerle adhere olmaları gerektiğinin bir kanıtıdır (21).

Sekonder Savunma Faktörleri

Yangısel Reaksiyonlar:

Yangıya neden olan tüm uyarımlar, ister stratum korneum yoluyla, ister dermis yoluyla olsun epidermiste değişikliklere neden olurlar. Epidermis-dermis arasındaki, aynı zamanda deri ile kan veya iç organlar arasındaki fizyolojik ilişki yangıda epidermal değişikliklere yol açar. Epidermiste iritanın şiddetine, konsantrasyonuna, özelliklerine bağlı olarak değişimler meydana gelir. Hücre içeriğini presipite ve fikze eden, hızla ölümüne yol açan maddeler koagülatif nekroza neden olurlar. Koagülatif nekrozda tüm hücre içi olaylar inaktive olmuştur. Hücre içi enzimleri ve proteinleri zedelemeyen ancak otoliz ve ozmotik değişiklikler yapan maddelere bağlı olarak hidropik dejenerasyon ortaya çıkar. Hidropik dejenerasyonda, hücrede

kompleks sınıf I ve II antijenlerini ve intersellüler adhezin moleküllerini artırır (13).

İnsan keratinosit ve epidermoid karsinoma hücrelerinin uzun süre ısıya tabi tutulmuş kültürlerinin tümör nekrozis faktör α benzeri mediatör üretebildikleri saptanmıştır (13).

Nöropeptitler: Nöropeptitler özellikle mast hücresi aktivasyonuna bağlı akut ürtiker yanıtlarında rol alan yangısel mediatörlerdir. Nöropeptitler, derideki mast hücrelerinden histamin salınımını artırırken, mukozada bulunan mast hücreleri etkilenmezler. Bu maddelerin soğuk ve sıcak ürtikerde mediatörlük yaptığı ve akut yangı bölgesinde lökosit göçüne yardımcı oldukları öne sürülmüştür (15).

Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Ara Ürünleri: Bunlar mikroorganizmaları öldürür ve bazı yangısel sitotoksik değişikliklere katkıda bulunurlar. Bu etkileri yabancı maddelerle karşılaştığında hücrelerin solunumsal yanması sonucu oluşmaktadır. Deri bu maddelere karşı çok duyarlıdır. U.V.'nin yaptığı hasar serbest oksijen radikallerine bağlıdır (15).

Lizozomlar ve Lizozomal Maddeler: Lizozomlar özellikle yara rejenerasyonundan sonra aktif olan epidermal hücrelerin fagositik işlevlerinde ve pigmentasyonunda önemlidir. Keratinizasyona, U.V.'ye ve neoplaziye yanıt olarak epidermal hücre lizozomlarının fizyolojik rolleri ve yangı görevi vardır. Lizozomlar ayrıca sebace sekresyonunda da önemli rol oynarlar (15).

Yangının Hücresel Faktörleri:

Eozinofiller: Anaflaktik dokuda sayıları artar. Helmint infeksiyonlarında ve akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında modülatör olarak rol oynayabilirler (15).

Mast Hücreleri: Mukozal tip mast hücreleri nöropeptitlere cevap vermez ancak, derideki mast hücreleri nöral peptitlerle uyarılırlar. Ürtiker anjiödem de olduğu gibi akut yangıya katkıda bulunurlar. Bazı kronik lezyonlarda ve yara iyileşmesinde mast hücrelerinin arttığı saptanmıştır (11,15).

Bazofiller: Atopik kişilerde sayıları yükselir. Akut tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda (Tip 1) önemli rol oynarlar. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna da katılırlar (15).

Monosit ve Makrofajlar (Mononükleer Fagositik Sistem): Aktive makrofajlar ya epiteloid hücreleri oluştururlar yada granülomda olduğu gibi dev hücreleri yaparlar. Langerhans tipi dev hücreleri de gecikmiş tip aşırı duyarlılık ile ilişkilidir (15,22).

Lenfositler: Deriyi etkileyen yangısel durumların çoğunda (dermal infiltrat belirgin ise) T hücrelerinin diğer hücrelerden daha baskın olduğu görülmüştür. Yapılan bir araştırmada geç faz kutanöz reaksiyonlarda CD4 lenfosit infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (15).

Sıvısal Faktörler

İnterferonlar: Hematolojik bir olguda, Strander ve Cantrell tarafından kullanılan interferonun planus verrüler üzerinde sağaltıcı etkisi olduğu görülmüştür. Bu dönemden sonra dermatolojide interferon kullanımı yaygınlaşmış ve özellikle kondiloma akuminatum ve verruka vulgaris'te başarılı sonuçlar alınmıştır (5). Bugün interferonlar deneme aşamasında olmalarına rağmen birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (19). Bu hastalıklar:

1) Viral dermatozlar: Kondiloma akuminatum (KA), diğer verrüler, epiderma displazia verrusiformis, herpes simpleks infeksiyonları, Varisella zoster infeksiyonları.

2) Deri tümörleri: Bazal hücreli karsinoma (BHK), kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL), malign melanoma (MM), skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu (klasik ve epidemik tiplerde).

3) Prekanseroz lezyonlar: Aktinik keratoz, Bowen hastalığı.

4) Bakteriyel dermatozlar: Leishmaniozis (4,14), Lepra.

5) Diğer deri hastalıkları: Diskoid lupus eritamatozis (SKLE), Alopesia areata, Keloid, Behçet hastalığı, psöriatik artropati (9).

Antikorlar:

IgG: Normalde epidermiste bulunmayan ekstravasküler IgG'lerin çoğu dermiste bulunur. Arthus ve Arthus benzeri reaksiyonlara katılırlar (16).

IgD: İmmunofloresans ile plazma hücrelerinde, normal ve yangılı derinin bazı bölümlerinde ekstravasküler olarak gösterilmiştir (16).

IgE: Genelde allerjik hastalıklarda artar. Atopik hastalıkların anafilaktik duyarlılığından sorumludur. Prausnitz-Kustner (PK) test kalıntıları ile 4 hafta veya daha fazla sürede duyarlılaştırılmış deriye yapılan enjeksiyonlara çok fazla affinitesi vardır (11,16).

Çevredeki allerjenlere karşı oluşan IgE antikorlarının gelişimine, genetik yatkınlığı olan atopik hastalarda, insanlarda solunum sistemi, evcil hayvanlarda da deri en önemli organdır (10,12). İmmunfloresans çalışmaları sonucunda atopik hastalıklı köpeklerin derisinde de IgE saptanmıştır (10).

Koplement: Komplementin C3, C4 ve C1 fonksiyonları atopik dermatitte artar ve oluşan değişimler psoriazisteki bulgulara benzerlik gösterir (22).

KAYNAKLAR

- 1- **ARDA M**, (1985). *İmmunoloji (Bağışıklık Bilimi)*, Edt.: Arda, M., Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, pp:18-19.
- 2- **BOS J D, TEUNISSEN M B M, KAPSENBERG M L**, (1989). *Immunology of contact dermatitis*. Acta. Derm. Venerol. (Stockh), 69 (Suppl. 151), 55.
- 3- **BOTHAM P A, RATTRAY N J, WALSH S T, RILEY E J**, (1987). *Control of the immune response to contact sensitizing chemicals by cutaneous antigen-presenting cells*. Br. J. Dermatol. 117: 1-9.
- 4- **BREATHNACH S M**, (1986). *Do epidermotropic T cells exist in normal human skin. A re-evaluation of the SALT hypothesis*. Br. J. Dermatol. 115: 389-392.
- 5- **CERIO R, GRIFFITHS C E M, COOPER K D, NICKOLOFF B J, HEADINGTON J T**, (1987). *Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin*. Br. J. Dermatol. 121: 421-431.
- 6- **DOWD P M, HUDSPITH B N, MILLER J A, BARR R M, BROSTOFF J, GREAVES M W**, (1987). *Release in vivo of IL-1 like activity by human skin*. Clin. Exp. Immunol. 67:606-610.
- 7- **DE PANFILIS G, MANARA G C, FERRARI C**, (1986). *Immunogold labelling of epidermal Langerhans cells on tissue sections of human skin*. Br. J. Dermatol. 115: 351-356.
- 8- **EDELSON R L, FINK J M**, (1980). *The immunologic function of skin*. Sci. American. 252(6): 34-41.
- 9- **GREENWAY H T, CORNELL RC**, (1990). *Interferon*. Arch. Dermatol. 126: 1080-1082.
- 10- **HALLIWELL R E W, GORMAN N T**, (1989). *Atopic Disease*. In "Veterinary Clinical Immunology" Edt.: Halliwell, R.E.W., Gorman, N.T., W.B. Saunders Company, Philadelphia pp: 232-252.
- 11- **HOLGATE S T, ROBINSON C, CHURCH K**, (1989). *The contribution of mast cell mediators to acute allergic reactions in human skin and airways*. Allergy. 5: 22-31.
- 12- **LEUNG D Y M, SCHNEEBERGER E E, SIRAGANIAN R P, GEHA R S, BHAN A K**, (1987). *The presence of macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis*. Clin. Immunol. Immunopathol. 42: 328-337.

13- LUGER T A, (1989). *Epidermal cytokines*. Acad. Derm. Venereal. 69 (Supp-151): 61-76.

14- MOLL H, (1993). *Epidermal Langerhans cells are critical for immunoregulation of cutaneous leishmaniasis*. Immunol. Today. 14(8): 383-387.

15- OLLIER S, (1992). *Cutaneous responses a window on inflammatory processes*. Clin. Exp. Allergy. 22: 3-6.

16- PARISH W E, (1969). *Effectors of immunological responses: their expression and modes of action in skin*. In "Immunology and the skin". Edt: Montagne, W., Bilingham, R.E. Appleton-Century-Crofts, New York, pp.: 1-5.

17- RINGLER D J, HANCOCK W W, KING N W, MUNPHY G F, (1987). *Characterization of nonhuman primate epidermal and dermal dendritic cells with monoclonal antibodies*. Lab. Invest. 56(3): 313-320.

18- ROSE N R, (1985). *Origins of the immune response*. Dermatol Immunol. Allergy. 3-14.

19- SHIMADA S, KATZ S I, (1989). *The skin as an immunologic organ*. Arch. Pathol. Lab. Med. 112: 231-234.

20- SONTHEIMER R D, (1993). *Antibodies inside our keratinocytes?* Arch. Dermatol. 129: 1184-1186.

21- TALLY F P (1989). *Skin and soft tissue*. In "Mechanisme of microbial disease, Section III". Edt.: Schechter, M. Williams and Wilkins, Baltimore. pp.: 682-696.

22- THESTRUP-PEDERSEN K, (1989). *Immunology of atopic dermatitis*. Acta. Dermatol. Venereal. 69 (Supp: 151): 77-83.

23- VAN LAMBALGEN R, WAUBEN-PENRIS P J J, (1989). *Concepts in immuno-dermatology*. 69 (Supp: 151): 56-60.