

Dr Emina Aleksić¹,
dr Jasmina Tomin²,
prim. dr sc. Suzana Stanković¹,
dr Jelena Živanov-Čurlis²,
dr Dragoslav Bašić³,
dr Marko Jevrić²

¹Dom zdravlja Pirot

²Medicinski fakultet Niš

³Klinika za urologiju UKC Niš

Leukotrieni kao medijatori alergijske inflamacije

Ključne reči

Leukotrieni,
alergijska inflamacija,
terapijska primena leukotriena

Sažetak

Leukotrieni, zajedno sa prostaglandinima i drugim srodnim jedinjenjima potiču od arahidonske kiseline, nezasićene masne kiseline sa 20-C (grč. *eicosa*) atoma. Zato je ova grupa supstancija i nazvana *eikosanoidi*. Ime leukotriena potiče od otkrića ovih supstancija u belim krvnim zrnima (polimorfonuklearnim leukocitima) i činjenici da imaju 4 dvogube veze, od kojih su tri konjugovane. Leukotrieni su prvobitno otkriveni 1940. godine kao nepoznato jedinjenje oslobođeno u toku anafilakse, koje je bilo različito od histamina. Nazvano je *spororeagujuća supstancija anafilakse* (SRS-A). Tek 40 godina kasnije Samuelsson i njegovi saradnici sa Karolinskog instituta u Švedskoj su potpuno identifikovali i okarakterisali SRS-A kao leukotriene i dokumentovali njihovu značajnu ulogu u alergijskoj inflamaciji. Leukotrieni su primarni endogeni medijatori inflamacije. Doprinose znacima i simptomima akutnog alergijskog odgovora. Takođe, ovi lipidi izgleda da igraju značajnu ulogu u astmi, kanceru, imunim odgovorima, reumatoidnom artritisu, psorijazi, gihtu, ulceroznom kolitisu i drugim poremećajima, delujući preko specifičnih proteinskih receptora. Puno je napora uloženo u pronalaženju inhibitora sinteze i funkcije leukotriena. Lekovi koji blokiraju 5-LO i CysLT receptore već se koriste u terapiji astme. Nova otkrića u ovoj oblasti otvoriće velike mogućnosti za razvoj lekova u prevenciji i lečenju bolesti u kojima leukotrieni igraju značajnu ulogu.

Uvod

Leukotrieni kao i prostaglandini, prostaciklini i tromboksani predstavljaju biološki veoma aktivne supstancije poznate pod zajedničkim nazivom *eikosanoidi*. Naziv potiče od grčke reči *eikosi*, što znači dvadeset, a odnosi se na činjenicu da sve ove supstancije sadrže u svojoj strukturi 20 C-atoma.

Zajednički prekursor brojne familije eikosanoida je arahidonska kiselina (AA), koja se oslobađa iz fosfolipida ćelijske membrane dejstvom enzima fosfolipaze A₂ (PLA₂). Oslobođena arahidonska kiselina se dalje metaboliše alternativnim kaskadnim putevima: ciklooksigenaznim, lipooksigenaznim i epooksigenaznim, dovodeći do stvaranja leukotriena i njenih drugih metabolita. Glavna mesta biosinteze i sekrecije leukotriena su: mastociti, leukociti, pluća, jetra, slezina, mozak i srce.

Leukotrieni su otkriveni tokom ispitivanja mešavine jedinjenja nazvane spororeagujuća supstancija anafilakse (*SRS-A-*

slow reacting substance of anaphylaxis). SRS-A su prvi put opisali 1940. godine Kellawey i Trethewie kao produkt brzog tipa hipersenzitivnosti¹. Utvrđeno je da izolat iz perfuzata pluća morskog praseta izaziva konstrikciju glatkih mišića sporije od histamina i zato je nazvan SRS-A. Moguće je da je Harkavy prepoznao prisustvo slične supstancije u sputumu astmatičara 1930. godine². Kasnije su Broncklehurst (1962)³, Strandberg i Uvnas okarakterisali SRS-A kao jedinstveni „polarni lipid”, koji je različit od familije lipida identifikovanih kao prostaglandini. Sastav su konačno odredili Samuelsson i sar.⁵, Morris, Piper i sar.⁶ i Lewis, Austen i sar.⁷ 1980. godine kao mešavinu leukotriena C₄ (LTC₄) i njegovih biološki aktivnih konvertovanih produkata - LTD₄ i LTE₄. Radmark i sar.⁸ su iste godine utvrdili da se leukotrieni sintetišu od arahidonske kiseline, najpre formiranjem hidroperoksiiekosatetranoične

kiseline (5-HPETE), zatim konverzijom u LTA_4 , koji se dalje metaboliše u LTB_4 ili LTC_4 .

Leukotrieni deluju kao tkivni hormoni (lokalni medijatori) u okviru autakoidnog sistema⁹. Perzistiraju u tkivima oko 4 sata i deluju pri vrlo niskim koncentracijama ($10^{-10}M$).

Najvažnije osobine leukotriena su: uticaj na kontrakciju glatkih mišića (vaskularnih, respiratornih, intestinalnih), posredovanje inflamatornog odgovora i učešće u alergijskim reakcijama.

S obzirom na delovanje, postoje dve grupe leukotriena. Prva grupa primarno deluje u uslovima u kojima inflamacija zavisi od neutrofila, kao u cističnoj fibrozi, ulceroznom kolitisu, psorijazi, reumatoidnom artritisu i gihtu. Druga grupa (*cisteinyl* - leukotrieni) deluje u uslovima inflamacije primarno posredovane eozinofilima i mast ćelijama, prouzrokujući bronhokonstrikciju u astmi¹⁰. Na ovom njihovom delovanju zasiva se i primena leukotriena u terapiji ovih oboljenja. Takođe, skorašnja istraživanja su usmerena u pravcu razvoja leka za prevenciju kancera, jer je ustanovljeno da su lipoksigenaze - enzimi koji katalizuju stvaranje leukotriena, i njihovi proizvodi odgovorni za rast zloćudnih tumora¹¹.

Razlikuje se šest tipova leukotriena, koji se obeležavaju slovima abecede A-F.

Po hemijskoj strukturi, leukotrieni su nezasićene masne kiseline sa 20 C-atoma koje potiču od arahidonske kiseline (5,8,11,14 - eikosatetranoične kiseline), višestruko nezasićene, esencijalne masne kiseline. Svi oni imaju po 4 dvogube veze u molekulu (broj u indeksu označava broj dvogubih veza), od kojih su 3 konjugovane. I sam naziv leukotriena povezan je sa činjenicom da u molekulima imaju 3 konjugovane dvogube veze, kao i sa njihovim prvobitnim nalaženjem u leukocitima.

Biosinteza leukotriena

Leukotrieni kao i ostali eikosanoidi nastaju iz arahidonske kiseline, koja se oslobađa iz fosfolipida ćelijske membrane dejstvom enzima fosfolipaze A_2 . Ovaj enzim se aktivira in-fluksom Ca^{2+} -jona kroz ćelijsku membranu koji izazivaju različiti stimuli: nervni, mehanički, ishemički i promena hormonskog miljea.

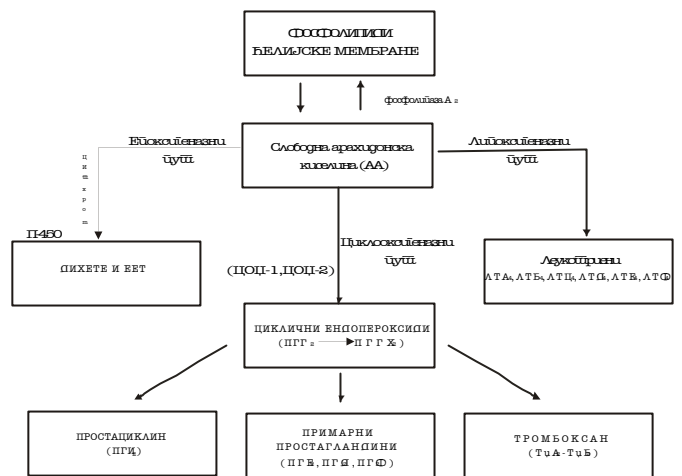
Oslobađanje arahidonske kiseline predstavlja prvu zajedničku fazu u biosintezi leukotriena, prostaglandina i drugih eikosanoida. Dalje, biosinteza eikosanoida može teći u tri pravca:

- Ciklooksigenazni put (COX-1, COX-2) sinteze endoperoksida (PGG_2 i PGH_2),
- Lipooksigenazni put sinteze leukotriena i
- Epooksigenazni put ili citohrom P-450.

Od cikličnih endoperoksida nastaju primarni prostaglandini (PGE_2 , PGD_2 i PGF_{2a}), prostaciklin (PGI_2) i tromboksan (TXA_2) (slika 1).

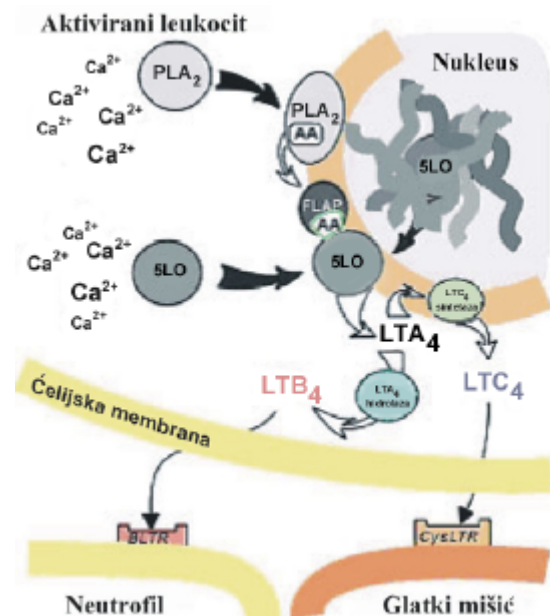
Prva reakcija u konverziji arahidonske kiseline u leukotriene je oksidacija u položajima C_5 , C_{12} ili C_{15} , uz katalitičko dejstvo lipoksigenaza i sinteza hidroperoksieikosatetranoičnih kiselina (HPETE). Glavni proizvod dejstva 5-lipoksigenaze u bazofilnim leukocitima, polimorfonuklearnim leukocitima, makrofagima i bilo kom organu koji je u inflamatornom odgovoru je 5-HPETE; 12-HPETE je dominantan proizvod u trombocitima, ćelijama endokrinog pankreasa i ćelijama glomerula bubrega; 15 - HPETE je glavni lipooksigenazni proiz-

vod u retikulocitima, eozinofilima i T-limfocitima. Koji će se tip proizvoda sintetisati određuju specifični stimuli ili signali. Ovi međuproizvodi nisu fiziološki medijatori. Različiti tipovi ćelija sadrže specifične lipoksigenaze. HPETE su nestabilni međuproizvodi i dalje se metabolišu spontano ili pod dejstvom peroksidaza u hidroksieikosatetranoične kiseline.



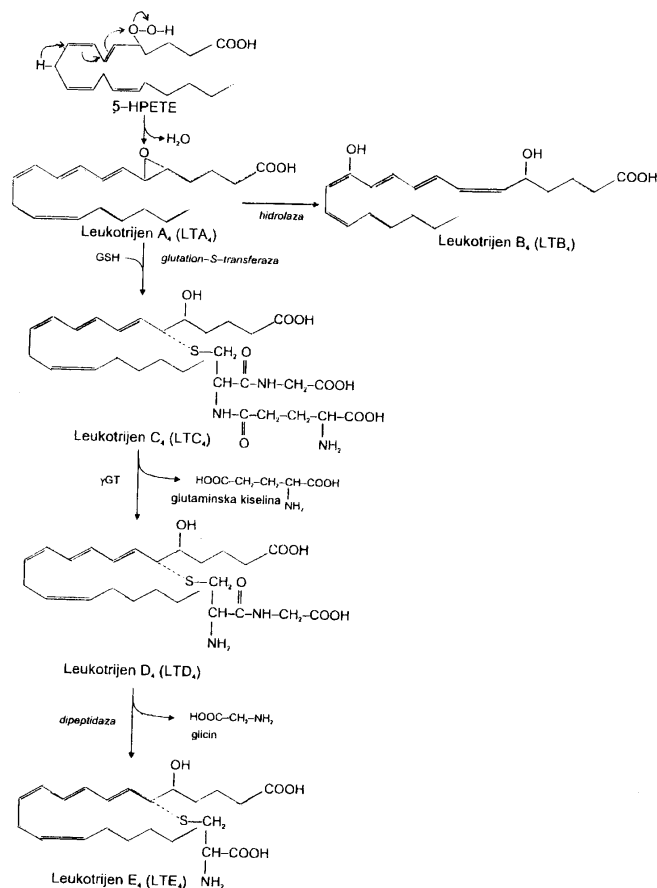
Slika 1. Shematski prikaz biosinteze leukotriena i drugih eikosanoida

Najvažnija od svih HPETE je 5-HPETE, jer pod dejstvom enzima 5-lipoksigenaze (5-LO) dovodi do sinteze leukotriena. Aktivnost 5-LO je ograničena na nekoliko tipova ćelija, uključujući B-limfocite, ali ne i T-limfocite. Aktivira se pomoćnim proteinom nazvanim 5-lipoksigenazni-aktivirajući protein (FLAP). U ljudskim leukocitima FLAP se ponaša kao transfer protein arahidonske kiseline, koji prezentuje supstrat masne kiseline 5-LO lokalizovane na nuklearnoj membrani¹² (slika 2).



Slika 2. Čelijska biosinteza i delovanje leukotriena

Prvi korak u stvaranju leukotriena je formiranje nestabilnog epoksida leukotriena A₄ od 5-HPETE eliminacijom molekula vode pod dejstvom enzima LTA sintetaze. Leukotrien A₄ se onda konvertuje ili u LTB₄, pod dejstvom enzima LTB₄ sintetaze (LTA₄ hidrolaze) koji omogućava adiciju vode na dvo-gubu vezu C₁₁-C₁₂, ili u LTC₄. U prisustvu molekula redukovanog glutaciona, glutation-S-transferaza prenosi -SH grupu na LTA₄, te nastaje LTC₄. Dalja konverzija LTC₄ u LTD₄ vrši se pod dejstvom g-glutamil transferaze koja uklanja glutaminsku kiselinu iz LTC₄. Uklanjanjem glicina iz LTD₄ dejstvom dipeptidaze dobija se LTE₄¹³ (slika 3).



Slika 3. Shematski prikaz sinteze leukotriena

Leukotrien E₄ se ili ekskretuje urinom ili metaboliše u različite biološki manje aktivne ili inaktivne metabolite, uključujući leukotrien F₄ (LTF₄)¹⁴.

Biohemijsko i farmakološko delovanje leukotriena

Leukotrieni imaju mnoga značajna biohemijaska i farmakološka delovanja.

Leukotrien A₄ mobilizuje Ca²⁺-jon u ljudskim neutrofilima. Igra centralnu ulogu u biosintezi leukotriena i lipoksina.

Leukotrien B₄ stimuliše funkciju leukocita uključujući hemokinezu, hemotaksu, oslobađanje lizozomalnih enzima, što ga čini glavnim medijatorom leukocitne infiltracije i zapaljenjske reakcije. U višim koncentracijama stimuliše proiz-

vodnju superoksidnih anjona, adheziju i ekspresiju C3b receptora. Hiperprodukcija LTB₄ može dovesti do različitih inflamatornih bolesti uključujući psorijazu, bronhijalnu astmu, reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis i ishemičku reperfuzijsku povredu u različitim tkivima. Leukotrien B₄ pojačava aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju humanih B-limfocita. Indukuje vaskularnu permeabilnost, hiperalgeziju, aktivnost NK ćelija i bronhokonstrikciju. Efekti su posredovani preko visoko i niskospecifičnih afinitetnih receptora.

Leukotrieni C₄ i D₄ su potentni agonisti za kontrakciju glatke muskulature. Indukuju mikrovaskularnu permeabilnost i sekreciju mukusa u vazдушnim putevima (u patogenezi astme). Pojačavaju rast epitelnih ćelija u vazдушnim putevima ljudi. Redukuju miokardijalnu kontraktilnost i koronarni protok krvi izazivajući dugodelujuću hipotenziju. Leukotrien C₄ pored toga stimuliše angiogenezu, oslobađanje LH, LHRH i prolaktina i otvara muskarinske kalijumove kanale.

Leukotrien E₄ je manje potentan od LTD₄ u kontrakciji glatke muskulature. Takođe indukuje mikrovaskularnu permeabilnost, sekreciju mukusa u vazдушnim putevima, redukuje kontraktilnost miokarda i koronarni krvni protok indukujući hipotenziju. Izaziva hiperreaktivnost vazдушnih puteva. Parcijalni je agonist za LTD₄ receptore i isključivo se aktivira preko CysLT₁ receptora.

Leukotrienski receptori

Leukotrieni svoje hemijsko delovanje ostvaruju putem receptora. Postoje dve glavne kategorije receptora: CysLT i BLT receptori.

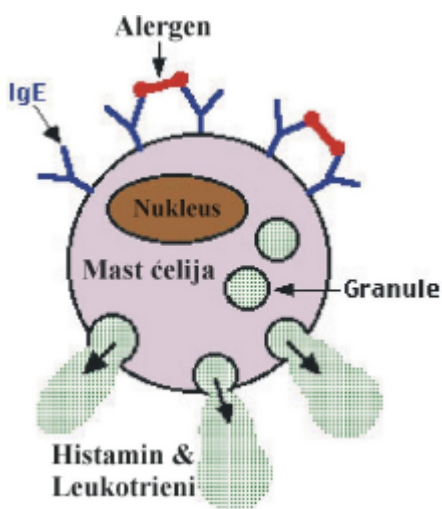
Postoje dva tipa CysLT receptora: CysLT₁ i CysLT₂. mRNA za CysLT₁ receptore se ispoljava u slezini, leukocitima, plućima, glatkim mišićnim ćelijama i makrofagima. Za ovaj tip receptora najviši afinitet ima LTD₄, zatim LTC₄, pa LTE₄. Gen koji kodira CysLT₁ je lokalizovan na X hromozomu. Za CysLT₂ receptore jednako se vezuju LTC₄ i LTD₄ i mRNA za ove receptore se ispoljava u srcu, mozgu, leukocitima, slezini, placenti i limfnim čvorovima. Putem ovih receptora ostvaruje se bronhokonstrikcija, mikrovaskularni edem, hipersekrecija mukusa i hemotaksa eozinofila.

Što se tiče BLT receptora, takođe postoje dva tipa: BLT₁ i BLT₂. Receptor BLT₁ pokazuje veću specifičnost za LTB₄ i ispoljava se samo u leukocitima. BLT₂ je receptor sa manjim afinitetom za LTB₄, ispoljen više ubikvitarno i nađen u slezini, jetri, ovarijumu i leukocitima.

Leukotrieni kao medijatori alergijske inflamacije

Leukotrieni imaju ključnu ulogu u alergijskoj inflamaciji. Okidač za alergijsku reakciju posredovanu IgE antitelima je aktivacija mast ćelija i bazofila. Mast ćelije su prisutne u tkivima (koži, nosu, plućima, gastrointestinalnom traktu), a bazofili u cirkulaciji. IgE antitela stvaraju B-limfociti alergičnih ljudi kao odgovor na početno izlaganje specifičnom alergenu. Ćelijske membrane mast ćelija i bazofila imaju visoko afinitetne receptore za koje se vezuju IgE antitela¹⁵. Ove mast ćelije i bazofili su sada senzitivizovani i spremni da otpočnu alergijsku reakciju na naredno izlaganje alergenu. Kada dva ili više IgE antitela prepoznaju njihov alergen i povežu se sa njim, iniciraju biohemijske događaje koji aktiviraju mast ćelije i ba-

zofile. Ove ćelije zatim oslobađaju egzocitozom njihove granule sa medijatorima (slika 4).



Slika 4. Vezivanje IgE antitela sa receptorima na ćelijskoj membrani mast ćelije i oslobađanje medijatora inflamacije

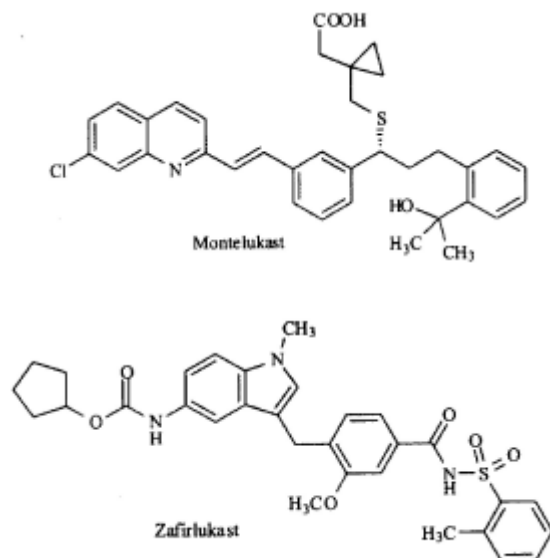
Ranije stvoreni medijatori inflamacije, od kojih je najvažniji histamin, oslobađaju se odmah. Novostvoreni medijatori - prostaglandini, leukotrieni, tromboksani, oslobađaju se za nekoliko minuta. Ova akutna faza se naziva *rana alergijska reakcija*. Pacijent ispoljava kijanje, svrab, kašljanje, otok kože, ospu. Medijatori izazivaju ove simptome dovodeći do kontrakcije glatke muskulature pluća, GIT-a i krvnih sudova, sekrecije mukusa u nosu i plućima, povećavajući propustljivost krvnih sudova sa nakupljanjem tečnosti u tkivima, što iritira nervne završetke izazivajući bol ili svrab.

Oko polovina pacijenata prelazi u takozvanu *kasnu fazu alergijskog odgovora* posle 4-6 časova. Ova faza se karakteriše influkom inflamatornih ćelija, naročito eozinofila, ali i neutrofila, monocita i limfocita. Influk je modelovan familijom ćelijskih faktora nazvanih *citokini*. Sintaza citokina u mast-ćelijama i bazofilima je stimulisana početnom alergijskom reakcijom. Citokini, takođe, potiču od limfocita i drugih ćelija, koje se aktiviraju napredovanjem alergijske reakcije.

Alergijska reakcija pobuđuje najpre oslobađanje histamina, koji pokreće lančanu reakciju stvaranja leukotriena. Histamin aktivira enzim fosfolipazu A₂, koja oslobađa arahidonsku kiselinu iz fosfolipidne membrane mast-ćelija i u daljem toku nastaju LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ i LTE₄, koji su, naročito LTD₄, više od deset puta potentniji od histamina u bronhokonstrikciji. Pored toga, leukotrieni su vrlo snažni hemoatraktanti (naročito LTB₄), koji privlače eozinofile i doprinose napredovanju alergijske inflamacije.

Primena leukotriena u terapiji

Zahvaljujući sve većem napretku u razumevanju uloge leukotriena u patogenezi mnogih bolesti, pojavili su se i novi lekovi, leukotrienski modifikatori, koji utiču na biosintezu i delovanje ovih medijatora.

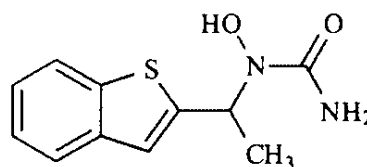


Slika 5. Hemijska struktura antagonista leukotrienskih receptora (lukasta)

Do sada se najviše napredovalo u primeni leukotrienskih antagonista u terapiji astme. Zafirlukast i montelukast su antagonisti leukotrienskih receptora koji kompetitivno preveniraju bronhokonstriktorne efekte cysteinyl-leukotriena (C₄, D₄, i E₄) blokirajući njihovo vezivanje za CysLT₁ receptor¹⁶ (slika 5). Imaju sličnu efikasnost kao i glukokortikoidi inhalirani u niskim dozama. Oni nisu zamena za steroidnu terapiju, jer nisu efikasni kada je astmatični napad već počeo, već se koriste u prevenciji astmatičnih napada redukujući njihovu incidenciju. Montelukast se daje jednom dnevno, a zafirlukast dva puta. Zileuton je lek koji inhibira 5-LO, blokirajući tako sintezu leukotriena¹⁷. Primenuje se četiri puta dnevno zbog kratkog poluživota. Iako blokira stvaranje leukotriena skoro na samom početku, nije mnogo efikasniji u terapiji astme od blokatora CysLT₁ receptora, verovatno zato što postoje drugi leukotrienski receptori koji nisu inhibirani lekom (slika 6).

Sintetisani su i drugi receptorski antagonisti (lukasti), koji su uglavnom povučeni iz upotrebe zbog neželjenih efekata: pranlukast (CysLT₂ receptorski antagonist), cinalukast, ablukast, pobilukast, tomelukast, iralukast (neselektivni antagonist), verlukast.

U skorije vreme vršena su i ispitivanja u korišćenju inhibitora leukotriena u inflamatornom odgovoru kod opekotina, ali za sada samo na eksperimentalnim životinjama¹⁸.



Zileuton

Slika 6. Hemijska struktura inhibitora 5-LOX (zileutona)

Najnovija istraživanja usmerena su u pravcu razvoja inhibitora lipoksigenaza radi prevencije i lečenja zloćudnih tumora¹¹.

Zaključak

Leukotrieni su veoma važna grupa eikosanoida. Brojni naučni podaci danas govore o ključnoj medijatorskoj i mode-

ratorskoj ulozi leukotriena u inflamatornom procesu, alergiji, imunim odgovorima, kao i vaskularnom odgovoru na ishemi-ju. Međutim, ostaju još uvek brojne enigme koje treba naučno rasvetliti pre kliničke ekstrapolacije. Njihovim saznavanjem otvoriće se nove mogućnosti u lečenju onih bolesti u čijoj patogenezi leukotrieni igraju značajnu ulogu.

Dr Emina Aleksić¹,
dr Jasmina Tomin²,
prim. dr sc. Suzana Stanković¹,
dr Jelena Živanov-Čurlis²,
dr Dragoslav Bašić³,
dr Marko Jevrić²

¹Health center Pirot

²School of Medicine, University of Nis

³Clinical for urology, UCC Niš

Leukotrienes as mediators of allergic inflammation

Key words:

Leukotrienes,
Allergic inflammation,
Therapeutic use of leukotrienes

Abstract

The leukotrienes, together with the prostaglandins and other related compounds, are derived from arachidonic acid, 20 carbon (Greek-*eicosa*) fatty acid that contains double bonds. Hence this group of substances is called the *eicosanoids*. The name leukotrienes derives from the original discovery of these substances in white blood cells (polymorphonuclear leucocytes) and the fact that they all have in common 4 double bonds, 3 of which are in a conjugated triene structure. Leukotrienes were initially discovered in 1940. as an unidentified chemical released during anaphylaxis that was distinct from histamine. It was then referred to as the *slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)*. Not until 40 years later did Samuelsson and his co-workers at the Karolinska Institute in Sweden fully identify and characterize SRS-A as leukotrienes and document their important role in allergic inflammation. Leukotrienes are primarily endogenous mediators of inflammation. They contribute to the signs and symptoms seen in acute inflammatory responses. Also, these lipids appear to play an important role in asthma, cancer, immune responses, rheumatoid arthritis, psoriasis, gout, inflammatory bowel disease and other disorders acting with specific receptor proteins. Much effort has been given to find inhibitors of synthesis and function of leukotrienes. Drugs which block 5-LO and CysLT receptors have been already available for treatment of asthma. New discoveries in this area show great opportunities for drug development for prevention and treatment diseases in which leukotrienes play an important role.

Literatura

- Kellawey CH, Trethewie WR. *The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance of anaphylaxis*. Quart. J. Exp. Physiol. 1940;30:121-45.
- Harkavy J. *Spasm producing substance in sputum of patients with bronchial asthma*. Arch. Inst. Med. 1930;45:641-6.
- Broncklenhurst WE. *Slow reacting substance and related compounds*. Progr. Allergy, 1962;6:539-58.
- Strandberg K, Uvnas B. *Purification and properties of the slow reacting substance formed in the cat paw perfused with compound 48/80*. Acta Physiol. Scand. 1971; 82:358-74.
- Samuelsson B, Hammarstrom S, Murphy RC, Borgeat P. *Leukotrienes and slow reacting substance of anaphylaxis*. Allergy. 1980;35:375-81.
- Morris HR, Taylor GW, Piper PJ, Tippius JR. *Structure of SRS-A from guinea-pig lung*. Nature, London, 1980;285:204-5.
- Lewis RA, Austen K, Drazen JM, Clark DA, Corey EJ. *Slow reacting substance of anaphylaxis: identification of leukotrienes C1 and from human and rat sources*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980;78:3195-8.
- Radmark O, Malmsten C, Samuelsson B, Clark DA, Goto G, Marfat A, Corey EJ. *Leukotriene A: stereochemistry and enzymatic conversion to leukotriene B*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1980;92:954-61.
- Mujović V. *Autakoidni sistem*. Društvo fiziološka Srbije. Nauka, Beograd, 1998.
- Berger A. *What are leukotrienes and how do they work in asthma*. British Medical Journal, 1999.
- Poff CD, Balazy M. *Drugs that target lipoxygenases and leukotrienes as emerging therapies for asthma and cancer*. Inflammation and Allergy, 2004;3:19-33.
- Thomas MD. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. Wiley-Liss, New York, 2002; str. 770-4.
- Koračević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. *Biohemija*. Savremena administracija, Beograd, 1996; str.391-7.
- O'Donnell SR. *Leukotrienes - biosynthesis and mechanisms of action*. Aust. Prescr. 1999;22:55-7.
- Manojlović D. *Interna medicina*, I izdanje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998; str. 863-871.
- Bennet PN, Brown MJ. *Clinical pharmacology, ninth edition*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 2003; str. 279-282, 559.
- Varagić V, Milošević M. *Farmakologija*, XIII preradeno i dopunjeno izdanje, Elit Medica, Beograd, 1997; str. 269.
- Santos X, Castilla C, Martin M, Arroyo C, Navarro L, Deiros L. *Role of leukotrienes in the physiopathology of the respos to experimental burn*. Annals of Burns and Fire Disasters, 2001;14(2):1-6.

Normalna temperatura	od 26 do 32,5 °C
Toplo	od 32,3 do 35,4 °C
Veoma toplo	od 35,5 do 38,8 °C
Ekstremno toplo	više od 38,9 °C

		Relativna vlaga u %															
		25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Temperatura vazduha u °C	25	25	25	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
	26	26	26	26	26	26	26	27	27	27	27	27	27	28	28	28	28
	27	26	26	27	27	27	27	28	28	28	29	29	30	30	31	31	32
	28	27	27	27	28	28	28	29	29	30	31	31	32	33	34	35	36
	29	28	28	28	29	29	30	30	31	32	33	34	35	36	37	38	40
	30	28	29	29	30	30	31	32	33	34	35	36	38	39	41	42	44
	31	29	30	30	31	32	33	34	35	36	38	39	41	43	45	47	49
	32	30	31	31	32	33	34	36	37	39	40	42	44	47	49	51	54
	33	31	32	33	34	35	36	38	40	41	43	46	48	51	54	57	60
	34	33	33	34	35	37	38	40	42	44	47	49	52	55	58	62	66
	35	34	35	36	37	39	41	43	45	48	50	53	57	60	61	68	72
	36	35	36	38	39	41	43	46	48	51	54	58	61	65	69	74	78
	37	36	38	39	41	43	46	48	51	55	58	62	66	70	75	80	85
	38	38	39	41	43	46	49	52	55	59	63	67	71	76	81	87	
	39	39	41	43	46	49	52	55	59	63	67	72	77	82	88		
	40	41	43	46	48	51	55	59	63	67	72	77	83	89			
	41	43	45	48	51	54	57	62	66	71	77	82	88				
42	45	47	50	54	57	62	66	71	77	82	88						
43	46	49	53	57	61	65	70	76	83	88							
44	48	52	55	68	64	69	75	81	87								
45	50	54	58	63	68	73	79	86									

Opreznost zbog vrućine

Izuzetna opreznost zbog vrućine

Opasnost zbog vrućine

Izuzetna opasnost zbog vrućine

Indeks za zagrevanje i temperatura

Subjektivno osećanje toplote zavisi od kombinacije temperature i vlažnosti vazduha, a to je osećaj prividne temperature predstavljene indeksom zagrevanja. Tablica za jednostavnu konverziju temperature i vlažnosti u indeks pomaže da se u proseku pronađe vrednost koju u hladovini, pri blagom vetru i u laganjoj šetnji oseća čovek. Ukoliko je telo izloženo suncu, indeks zagrevanja trebalo bi povećati za ok oosam stepeni Celzijusa.