

UTJECAJ DIKLORFLUORMETANA (ARCTON 12, CCl_2F_2) NA SRCE ŠTAKORA

L. ŠTILINOVIĆ, Z. DURAKOVIĆ, Đ. VUKADINOVIĆ,
T. BERITIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU, Zagreb
(Primljeno 2. II 1972)*

Ispitano je djelovanje diklordifluormetana, Arctona 12, na srce 10 štakora. Životinje koje su bile podvrgnute samo asfiksiji ili kratkoj ekspoziciji Arctonu 12 imale su blage reverzibilne promjene u elektrokardiogramu. Životinje koje su udisale Arcton 12 u vremenu od 1 do 1,5 minute imale su opsežne promjene u elektrokardiogramu i sve su uginule nakon 8-30 minuta od početka pokusa.

Primjena halogeniranih alkana za aerosole u posljednjoj deceniji našeg stoljeća doživjela je nagli porast i još je uvijek u stalnom porastu. Kao potisni plinovi najčešće se upotrebljavaju klor i fluor analozi metana i etana u smjesi, a služe u različite svrhe u kozmetici, prehrambenoj industriji, farmaciji, medicini i drugdje (1). Na potencijalnu opasnost od stlačenih aerosola naročito za astmatičare upozorila je u Velikoj Britaniji Komisija za kontrolu lijekova već 1967. godine (2). U najnovije vrijeme Bass izvještava o 110 slučajeva nagle smrti među omladinom SAD, nastale nakon udisanja isparljivih ugljikovodika koji su sadržavali trikloretan i fluorirane analoge (3). Bass smatra da je najvjerojatnije objašnjenje tih naglih smrti u aritmiji srca pospješena hiperkapnijom, stresom ili tjelesnom aktivnošću, ili kombinacijom tih faktora. U pokusima na miševima su Taylor i Harris (4) našli da su fluoroalkani, koji se koriste kao potisni plinovi za bronhodilatatore, bili toksični za srce životinja, pa upozoruju korisnike raspršivača koji sadrže fluorirane alkane kao potisne plinove na potencijalnu kardiotoksičnost tih plinova. Nasuprot tim opažanjima Silverglade (5) navodi da u pokusima na miševima, psima i mačkama, koristeći istu tehniku koju su opisali Taylor i Harris, nije našao razlike u elektrokardiogramu kod životinja koje su udisale potisni plin uz asfiksiju i životinja koje su bile podvrgnute samo asfiksiji.

S obzirom na razlike u navedenim rezultatima, a posebno s obzirom na golemu važnost tog problema ispitali smo utjecaj jednog od često korištenih potisnih plinova, diklordifluormetana, dobro poznatog pod trgovačkim imenom Arcton 12, na srce štakora.

METODE RADA I UZORAK

Za naše pokuse koristili smo čisti potisni plin Arcton 12 proizvodnje ICI (Imperial Chemical Industries) koji nam je susretljivo ustupio Znanstveni institut tvornice lijekova »Pliva«, Zagreb. Plin je bio zatvoren u limenu kutiju zapremine oko 250 ccm, a raspršivan je kroz standardni ventil montiran na vrhu kutije. Za pokus je upotrebjeno 14 odraslih štakora mužjaka iz staje Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, JAZU, Zagreb. Težina štakora kretala se od 200 do 300 grama. Štakori su dobivali hranu i vodu ad libitum. Svaka životinja za pokus je anestetizirana intraperitonealno natrijevim fenobarbitonom u dozi od 15 mg na 100 g tjelesne težine. Nakon anestezije sniman je elektrokardiogram supkutanim elektrodama. To snimanje izvršeno je na trokanalnom elektrokardiografu tipa Cardiolux, brzinom od 50 mm u sekundi i fakultativno brzinom od 100 mm u sekundi. Snimani su odvodi I, II, III, aVR, aVL, aVF i od prekordijalnih odvoda V₄.

Prva grupa od 10 životinja dobila je udisati čisti Arcton 12. Prve tri životinje iz te grupe dobile su inhalirati plin u toku od 10 sekundi, a zatim je slijedila asfiksija. Kod prve životinje asfiksija je trajala dvije minute, kod druge životinje je trajala tri minute, dok je kod treće životinje bila primijenjena asfiksija od tri minute, ali nakon pauze od 20 minuta od početka inhalacije potisnog plina. Sve tri životinje su kasnije dobile udisati veću količinu potisnog plina, prva i druga je udisala Arcton 12 kroz jednu minutu nakon čega je slijedila asfiksija u trajanju od 3 minute, a treća je dobila udisati Arcton 12 tokom 1,5 minuta bez asfiksije. Četvrta životinja bila je prethodno podvrgnuta dužoj asfiksiji u dva navrata a nakon druge asfiksije slijedila je inhalacija Arctona 12 u vremenu od jedne minute. Ostalih šest životinja iz prve grupe dobile su udisati čisti Arcton 12 ali bez asfiksije. Tri od tih šest životinja dobile su udisati potisni plin isprva samo 10 sekundi, elektrokardiogram im je sniman sve do 30-te minute nakon inhalacije, kad im je ponovno dan potisni plin u toku 10 sekundi i opet sniman EKG do 30-e minute nakon ove druge inhalacije Arctona 12. Iste životinje su dobile i treći put inhalirati Arcton 12, ali sada u vremenu od 1 minute. Preostale tri životinje iz prve grupe dobile su inhalirati Arcton 12 jednokratno u vremenu od 1,5 minute, a EKG je sniman do kraja pokusa.

Druga grupa od 6 životinja (od kojih su dvije nakon 10 odnosno 12 minuta od asfiksije dobile inhalirati Arcton 12) podvrgnuta je samo asfiksiji istim postupkom kao i prva grupa životinja. Elektrokardiogram je sniman prije asfiksije i kontinuirano u toku pokusa.

REZULTATI

U tablici 1 sumarno je prikazan slijed početnih promjena u elektrokardiogramu, značajnih promjena u elektrokardiogramu i vrijeme uginuća životinja nakon inhalacije Arctona 12 sa ili bez asfiksije, odnosno promjene u elektrokardiogramu nakon same asfiksije. Životinje s rednim brojevima 1, 2, 3 i 4 bile su u više navrata u pokusu.

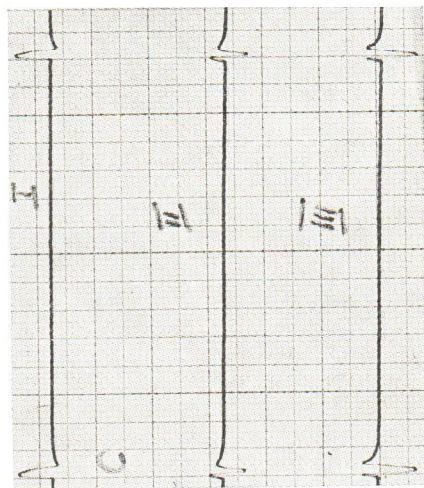
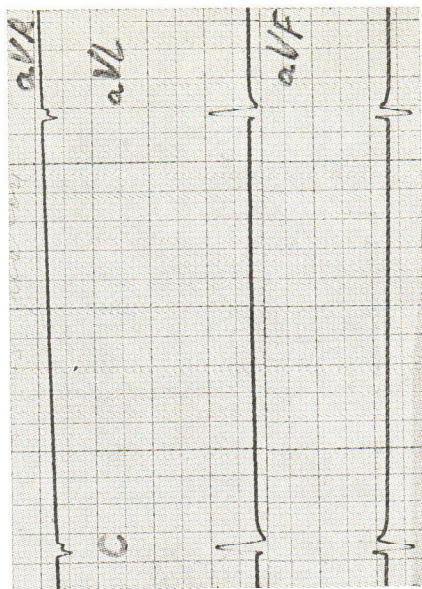
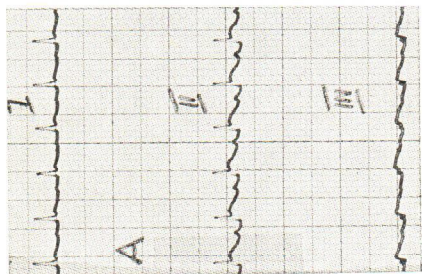
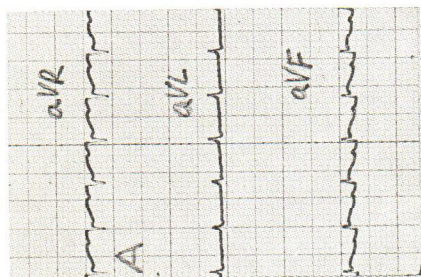
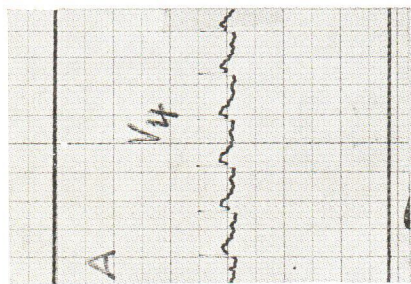
U prvoj grupi od 10 životinja, u dvije od tri životinje (označene rednim brojem 5, 6, i 7) koje su isprva dobile inhalirati Arcton 12 kroz 10 sekundi, primijećena je depresija S-T segmenta u elektrokardiogramu, a kod treće ta depresija nije opažena. Nakon trideset minutne stanke i nakon ponovne inhalacije Arctona 12 kroz 10 sekundi, ponovno su iste životinje imale depresiju S-T segmenta, a treća je nije imala. Nakon inhalacije Arctona 12 kroz 1 minutu, kod svake od triju životinja opažena je depresija S-T segmenta, aplanacija i negativnost T vala, bradiaritmija, SA blok, AV blok i sve tri životinje su uginule unutar 8–25 minuta od početka inhalacije Arctona 12. U ostalih 7 životinja (red. br. 1, 2, 3, 4, 8, 9 i 10) koje su dobile inhalirati Arcton 12 u vremenu od 1 do 1,5 minute, sa ili bez kratkotrajne asfiksije, početne promjene u elektrokardiogramu uočene su u vremenu od 30 sekundi do 3 minute u smislu depresije S-T segmenta, aplanacije ili inverzije T vala, SA bloka, bradiaritmije i AV bloka. U daljem toku pokusa sve životinje su imale viši stupanj AV bloka i bradiaritmiju. Promjene su bile progredijentne i po prestanku ekspozicije, a životinje su uginule u vremenu od 8 do 30 minuta od početka pokusa.

Životinje druge grupe (označene rednim brojevima 3, 4, 11, 12, 13 i 14), koje su tretirane samo asfiksijom u vremenu do 5 minuta, pokazale su promjenu S-T segmenta i aplanaciju ili inverziju T vala. Te promjene su bile reverzibilne kada asfiksija nije trajala dulje od 3–5 minuta.

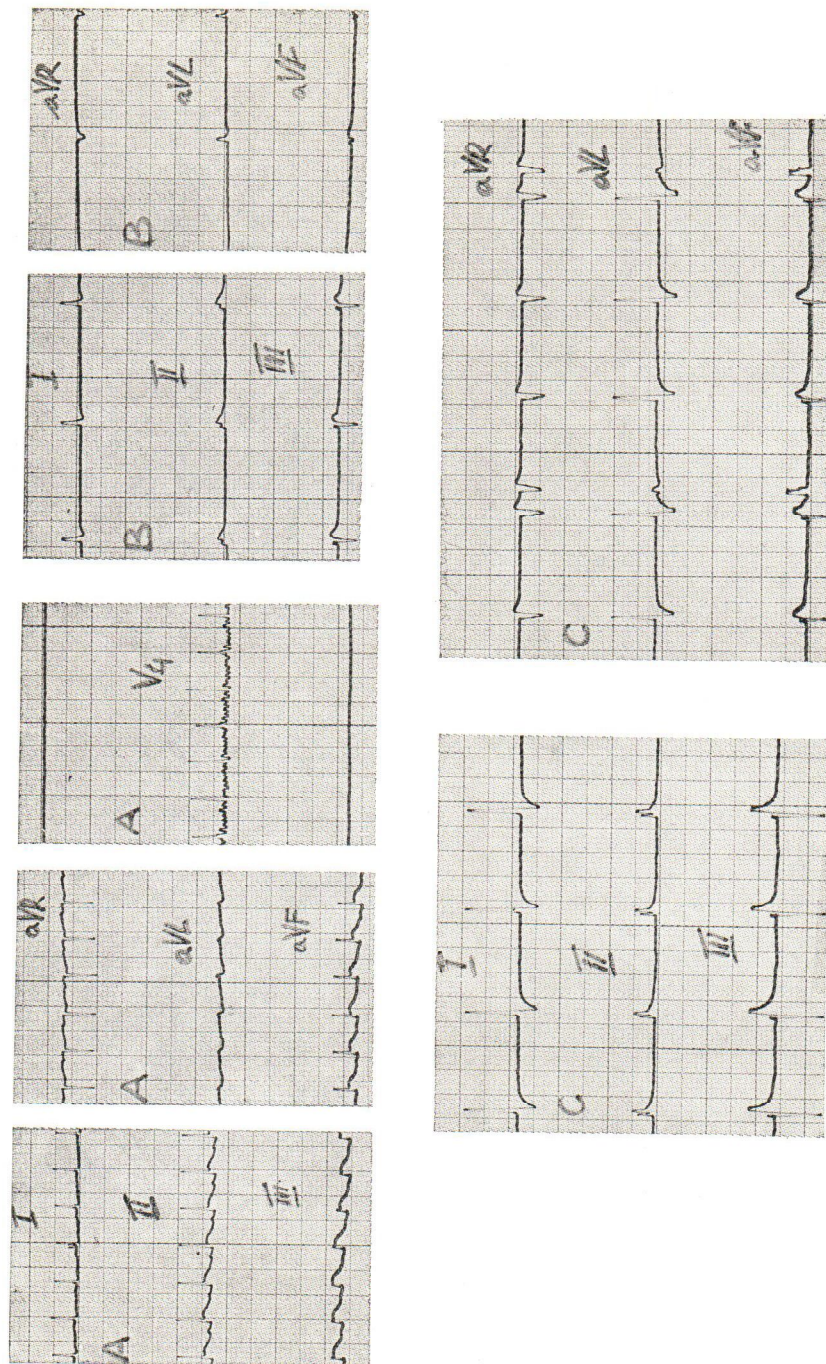
Tablica 1

Rezultati EKG promjena kod štakora nakon inhalacije Arctona 12 (CCl₂F₂) sa ili bez asfiksije ili nakon same asfiksije

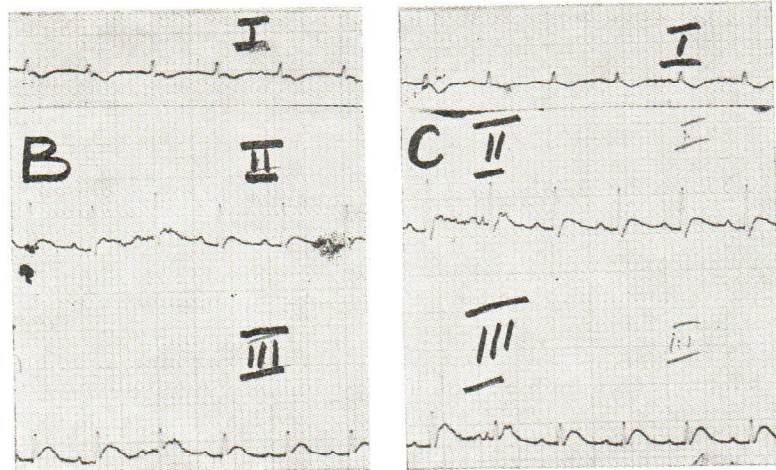
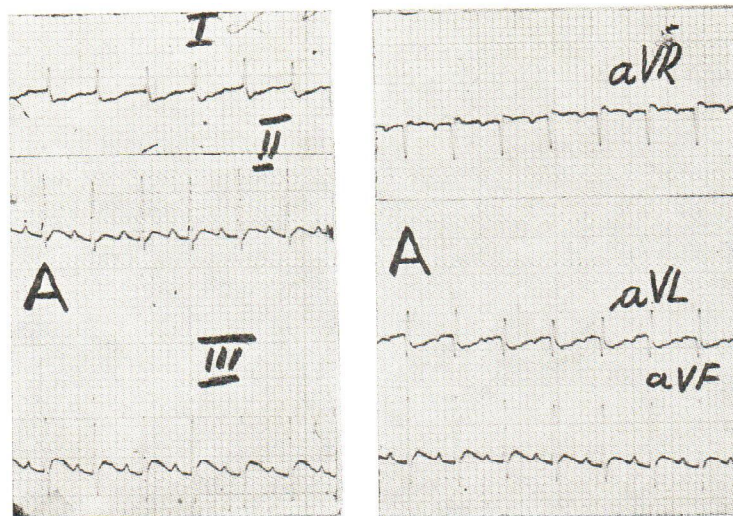
Red. br. štakora	Broj štakora	Duljina inhalacije Arctona 12	Duljina asfiksije	Vrijeme od početka pokusa do:		
				početnih promjena	značajnih promjena	uginuća životinja
1, 2, 3	3	10 sek.	2-3 min.	3 min.	—	—
1, 2	2	1 min.	3 min.	3 min.	5-15 min.	12-30 min.
4	1	—	5 min.	—	—	—
		—	5 min.	3 min.	—	—
5, 6, 7	3	1 min.	—	1 min.	3 min.	8 min.
		10 sek.	—	3 min.	—	—
3, 8, 9, 10	4	10 sek.	—	3 min.	—	—
		1 min.	—	2-4 min.	3-7 min.	8-25 min.
3, 4, 11, 12, 13, 14	6	1,5 min.	—	30 sek.-3. m.	2,5-5 min.	9-25 min.
		—	3-5 min.	1-4 min.	—	—



- Sl. 1. A - Elektrokardiogram štakora anesteziranog natrium senobarbitonom 15 mg/100 g tjelesne težine. Nalaz bez osobitosti.
- B - Elektrokardiogram istog štakora snimljen 3 minute nakon udisanja Arctona 12 (CCl_2F_2) kroz 1,5 minutu pokazuje usporenje ritma i AV blok II stupnja.
- C - Elektrokardiogram istog štakora snimljen 15 minuta nakon inhalacije Arctona 12 pokazuje bradikardiju i aplanaciju T vala uz naznačenu depresiju S-T segmenta.



- Sl. 2. A - Elektrokardiogram štakora anesteziranog natrium fenobarbitonom 15 mg/100 g tjelesne težine. Nalaz bez osobitosti.
- B - Elektrokardiogram istog štakora snimljen 3 minute nakon udisanja Arc-tona 12 kroz 1,5 minute i nakon asfiksije od 2 minute pokazuje usporenje ritma.
- C - Elektrokardiogram istog štakora snimljen 15 minuta nakon inhalacije Arc-tona 12 kroz 1,5 minute i nakon asfiksije od 2 minute pokazuje bradikardiju i aplanaciju T vala uz naznačenu depresiju S-T segmenta.



- Sl. 3. A - Elektrokardiogram štakora anesteziranog natrium fenobarbitonom 15 mg/100 g tjelesne težine. Nalaz bez osobitosti
- B - Elektrokardiogram istog štakora 3 minute od početka same asfiksije, bez inhalacije Arctona 12. pokazuje depresiju S-T segmenta i inverziju T vala.
- C - Elektrokardiogram istog štakora 4 minute od početka same asfiksije, pokazuje veću depresiju S-T segmenta i inverziju T vala.

DISKUSIJA

Rezultati pokazuju da u eksperimentalnim uvjetima naših pokusa kod kratkotrajne inhalacije Arctona 12 u toku 10 sekundi i nakon naknadne asfiksije u trajanju od 2-3 minute nije bilo značajnih promjena u elektrokardiogramu štakora u promatranom vremenu do 30 minuta nakon udisanja potisnog plina. Za vrijeme same asfiksije (bez inhalacije potisnog plina) u vremenu do 5 minuta također nije bilo značajnih promjena u elektrokardiogramu u promatranom vremenu do 30 minuta nakon asfiksije. Međutim, kada su životinje udisale Arcton 12 kroz 1 do 1,5 minutu i bez obzira da li je zatim slijedila asfiksija ili je uopće nije bilo, zabilježene su značajne promjene u elektrokardiogramu, a životinje su uginule u vremenu od 8 do 30 minuta nakon te dulje inhalacije Arctona 12.

Taylor i Harris (4) su u pokusima na miševima, kojima su dali udisati potisni plin u samo tri inspirija, opazili jedino inverziju T vala u promatranom vremenu do 15 minuta. Kada je nakon tri inspiracije potisnog plina slijedila asfiksija, uočili su već nakon 25 sekundi bradiaritmiju, produljenje P-R intervala, inverziju T vala, a zatim već nakon 40 sekundi AV blok II stupnja.

U našim pokusima na štakorima, kod kratkotrajne inhalacije potisnog plina bez asfiksije, opažene su slične promjene u elektrokardiogramu koje su opisali *Taylor i Harris* (4). Kada smo nakon kratkotrajne ekspozicije potisnom plinu životinje podvrgli asfiksiji, nismo opazili značajne promjene u elektrokardiogramu. Tek nakon produljene inhalacije Arctona 12 opazili smo značajne promjene u elektrokardiogramu i sve su životinje uginule u vremenu do 30 minuta nakon te produljene inhalacije potisnog plina.

Rezultati naših ispitivanja pokazuju da kratkotrajna ekspozicija Arctonu 12 nije uzrokovala značajne promjene u elektrokardiogramu kod pokusnih životinja, ali su nakon ekspozicije produljene od 10 sekundi na 1 do 1,5 minutu, nastale opsežne promjene u elektrokardiogramu pa su sve životinje uginule u vremenu od 8 do 30 minuta poslije te produljene inhalacije. Kada su životinje bile podvrgnute samo asfiksiji, pod istim uvjetima pod kojima su disale Arcton 12, nastale su blage reverzibilne promjene u elektrokardiogramu. Naši su rezultati dakle komparabilni s rezultatima *Taylor* i *Harrisa* (4), mada u našim pokusima asfiksija, koja je slijedila kratkotrajnu inhalaciju potisnog plina, nije izazvala značajne promjene u elektrokardiogramu pokusnih životinja. *Silverglade* (5), s istom tehnikom koju su upotrijebili *Taylor i Harris* (4), nije dobio razlike u elektrokardiogramu kod životinja koje su udisale potisni plin u usporedbi s kontrolnim životinjama, a za to razilaženje u rezultatima ne možemo naći pravog razloga.

ZAKLJUČAK

Iz naših pokusa može se zaključiti da je inhalacija Arctona 12 u eksperimentalnim uvjetima izazvala značajne promjene u elektrokardiogramu štakora. Na temelju naših rezultata ne mogu se izvesti dalekosežni zaključci o kardiotsičnosti potisnih plinova, ali smatramo da na tako aktualnoj problematici treba nastaviti istraživanja.

Literatura

1. Herzka, A.: International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Aerosols), Pergamon Press, Oxford, 1966.
2. Beritić, T., Urdelja, B.: Lij. vjes. 8 (1969) 900.
3. Bass, F.: J. A. M. A., 212 (1970) 2075.
4. Taylor, G. J., Harris, W. S.: J. A. M. A., 214 (1970) 81.
5. Silverglade, A.: J. A. M. A., 215 (1971) 118.

*Summary*THE INFLUENCE OF DICHLORODIFLUOROMETHAN (ARCTON 12, CCl₂F₂)
ON THE HEART OF RAT

The influence of dichlorodifluoromethane (Arcton 12) on the heart of 10 rats is studied. The animals exposed only to asphyxia or short-term action of Arcton 12 showed mild, reversible electrocardiographic changes. The animals which inhaled Arcton 12 during the period of time from 1 to 1.5 minutes had marked changes in ecg, and all died within 8-30 minutes after the beginning of experiment.

*Institute for Medical Research
and Occupational Health, Yugoslav Academy
of Sciences and Arts, Zagreb*

*Received for publication
February 2, 1972*