

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – punktutslag till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylen
Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:
I. Upptag, distribution och elimination hos människa
Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:
II. Koncentration i underhudsfett
Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**
Dragskåp. Funktion—Installation – Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.
Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:
Alfa- α -antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga - mätmetod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl Johan Göthe:**
Fibröst damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**
Exposition för styren. Upptag, distribution och elimination.
Koncentration i underhudsfett.
Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:
Exposition för styren i plastindustri.
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsöö, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppsäll:**
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och -koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutslag samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

13.

BORSYRA och BORAX

Stockholm, maj 1980

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp, fr o m år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson *	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

*) Under U Ulfvarsons tjänstledighet ingår Gösta Lindstedt i hans ställe.

Värderingen av insamlat material och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i ekv/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av apotekare Stina Lundberg och Appendix II har utarbetats av professor Gösta Lindstedt, båda vid Arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 11-12 december 1979 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 22-23 april 1980 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA DATA	8
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorgan	9
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	10
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	11
1.5. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	14
3.1. Hud och slemhinnor	14
3.2. Andningsorgan	15
3.3. Lever	15
3.4. Njuror	15
3.5. Blod och blodbildande organ	15
3.6. Mag-tarmkanal	16
3.7. Centrala nervsystemet	16
3.8. Tänder	17
3.9. Reproduktionsorgan	17
3.10. Foster	19

INNEHÅLLSFÖRTECKNING /forts/	Sida
4. ALLERGI	21
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	21
6. CANCEROGENA EFFEKTER	21
7. EXPONERINGSINDIKATORER	21
7.1. Lufthalter	21
7.2. Biologiska indikatorer	21
8. SAMBAND MELLAN DOS, EFFEKT OCH RESPONS	21
9. FORSKNINGSBEHOV	24
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	25
11. SAMMANFATTNING	25
12. SUMMARY	25
LITTERATURFÖRTECKNING	27
Appendix I. Lista över tillåtna eller rekomen- derade högsta halter i luft	33
Appendix II. Provtagning och analysmetoder	35

BAKGRUND

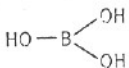
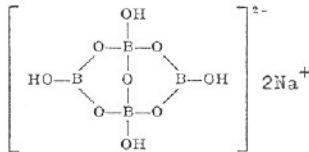
Användningsområden

Borsyra och borax används inom glas-, porslins- och keramik-industrin till framställning av värmebeständigt glas, optiskt glas, glasyr och emalj. Borax används inom metallurgisk industri för att lösa metalloxider vid hårdlödning, svetsning, skyddsmålning och avkylning av svetsat gjutgods m m. Borsyra eller borax används för framställning av mineralfärgämnen, impregnering och flamskyddsbehandling av trä och textilier, garvning av läder, framställning av glättat papper, i elektriska kondensatorer, som tillsats till förnicklingsbad och framkallningsvätskor m m. Borater ingår vidare i konstgödsel och vissa bekämpningsmedel inom jordbruket.

Borax har använts som rengöringsmedel, antingen som sådant eller som tillsats till tvål och tvättpulver. Perborater, som framställs ur borax och hydrogenperoxid, ingår fortfarande som blekmedel i moderna tvättpulver.

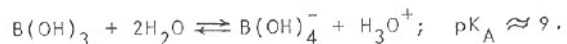
Borsyra har haft stor användning som läkemedel, först som spas-molytiskt, lugnande och antiepileptiskt medel, sedan som milt antiseptiskt medel för utvärtes bruk. Nära 200 akuta förgiftningsfall, ca hälften med dödligt förlopp, i samband med acci-dentell förtäring eller medicinsk felanvändning av borsyra och borax har rapporterats i litteraturen sedan 1890-tolet. För-giftningsrisken och tveksamhet om det terapeutiska värdet har medfört att den medicinska användningen av borsyra numera prak-tiskt taget upphört. Viss användning som värdefullt buffrande medel kvarstår.

FYSIKALISK-KEMISKA DATA

Kemiskt namn	Borsyra	Borax
CAS-nummer	10043-35-3	1303-96-4
Systemnamn	Borsyra, ortoborsyra	Natriumtetraborat, dinatriumtetraborat (dekahydratet)
Molekylformel	H_3BO_3 , $B(OH)_3$	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, rätteligen:
Strukturformel		$[Na(H_2O)_4]_2 [B_4O_5(OH)_4]^{2-}$ 
Tillståndsform vid rumtemp	Färglösa kri- staller	Färglösa kristaller
Molekylvikt	61,83	381,37
Smältpunkt	168-170°C, över- går till HBO_2 , metaborsyra, och därefter till B_2O_3 , boroxid	75°C, övergår till metaborater med vari- erande vatteninnehåll, över 400°C bildas vattenfritt natrium- tetraborat

Glassmältor av boroxid och vattenfritt natriumtetraborat löser sig långsamt i vatten under värmeutveckling och återbildar borsyra resp borax. Borsyrans löslighet i vatten är ca 5 %; den anges vara flyktig med vattenånga under övertryck. Alkaliborater är lösliga i vatten, övriga borater är svår-lösliga.

Borax i utspädd vattenlösning bildar boratjoner som står i syra-basjämvikt med borsyra (22), troligen enligt:



Vid fysiologiskt pH föreligger praktiskt taget allt resorberat

borat som borsyra. Termerna borsyra, borat och borax kan där-för användas synonymt i biologiska sammanhang.

Omräkningsfaktorer: 1 g borsyra = 175 mg B = 16,2 mekv B
1 g borax = 113 mg B = 10,5 mekv B
1 g boroxid = 310 mg B = 28,7 mekv B

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag1.1.1. Andningsorgan

Lindriga symptom på låggradig långvarig boratförgiftning tyder på upptag via andningsvägarna hos en man som under 6 år en kort stund av arbetsdagen exponerades för ett dammande tvättpulver som innehöll ca 80 % borax (58).

Rättor som exponerades för aerosolkoncentrationen 2,2 mekv B/m³ (77 mg boroxid/m³) 6 timmar dagligen 5 dagar/vecka i 24 veckor utsöndrade i medeltal 1,1 mekv B/kg/dag (11,9 mg B/kg/dag) i urinen, jämfört med 0,022 mekv B/kg/dag (0,24 mg B/kg/dag) hos kontrolldjur (65).

1.1.2. Mag-tarmkanal

Ett stort antal akuta förgiftningar har inträffat efter accidentell förtäring av borsyra och borax. Erfarenheterna tyder på snabb resorption från mag-tarmkanalen (45, 46, 55, 61, 67).

1.1.3. Hud och slemhinnor

Borat i vattenlösning resorberas snabbt och fullständigt från alla slemhinnor.

Vid applikation av borsyra på intakt kaninhud (8) och intakt råttthud (40) var resorptionen obetydlig.

I undersökningar på spädbarn med/utan blöjdermatit har påvisats att användning av barnsalva eller talkpuder innehållande 3-5 % borsyra inte ger signifikant ökade halter av borat i blod eller urin (12, 23, 25, 64). Däremot har behandling av blöjdermatit med ren borsyra i pulverform givit allvarliga boratförgiftningar (9, 14, 15, 38, 61). Letala förgiftningar har vidare beskrivits hos barn och vuxna som behandlats med ren borsyra i pulverform eller borsyralösning/-salva på stora sårytor (3, 26, 27, 41).

Också i djurförsök har påvisats att upptaget av borsyra genom skadad hud är betydande (8, 40, 41). Resorptionen sker betydligt snabbare från vattenbaserad gel än från fettbaserad salva och kan bli så stor att njurarnas utsöndringskapacitet inte räcker till (40).

1.2. Distribution

Distributionen är känd framför allt från djurförsök och från människa genom analyser av organ vid akut letal förgiftning.

I försök med intraperitoneal/subkutan injektion på mus av 3,3 mekv B/kg (36 mg B/kg kroppsvikt) uppnåddes maximala borathalten i samtliga organ utom hjärnan inom 30 minuter och började därefter snabbt sjunka. Hos njur-ektomerade möss fortsatte borathalten i hjärnan att öka

långsamt och uppgick efter 4 tim till ca 80 % av halten i övriga organ. Vid distributionsjämvikt beräknades huvuddelen av det resorberade boratet vara likformigt fördelad över hela kroppsvätskan och 10-20 % bundet intracellulärt (37). Denna fastare bundna del har betydelse för den långsamma fasen i utsöndringsförloppet, se punkt 1.4.

De högsta organhalterna har påträffats i lever, mjälte och njurar vid letala förgiftningar hos människa (2, 27, 49, 51, 61) och i djurförsök (39).

Borat passerar placentobarriären (39).

1.3. Biotransformation

Borat bildar esterkomplex med riboflavin och andra polyhydroxyföreningar (28, 68). Viss utsöndring i form av ett vattenlösligt riboflavin-boratkomplex kan antagas (1, 42, 44) men har inte studerats närmare. För övrigt sker ingen biotransformation.

1.4. Eliminering

Huvuddelen av kunskaperna om elimineringen stannar från djurförsök. För människa föreligger förutom uppgifter från allvarliga förgiftningar endast få data.

Av resorberat borat utsöndras 75-100 % genom njurarna (39, 41, 66). En mindre del utsöndras med feces, svett, tårar och mjölk men dessa vägar är otillräckligt studerade. En betydande utsöndring via gallan har konstaterats vid letal förgiftning hos människa (27) och i djurförsök (39). Akuttoxiska boratdoser hämmar drastiskt utsöndringen via njurarna, dels på grund av direkt hämning av boratutsöndringen och dels på grund av njurskada (39, 41).

Elimineringen förlöper enligt tvåkompartimentmodellen med en snabb initial fas, omfattande huvuddelen av det resorberade boratet, följt av en betydligt långsammare utsöndring av en mindre del. Halveringstiderna hos mus har beräknats till 60 min för 94 % av det resorberade boratet och 5,5 tim för återstoden 6 % (37).

Överraskande lika värden på renal blodclearance, ca 40 ml/min per 1,73 m² kroppsytta (= normalytan hos vuxen man), har beräknats för möss och människor (10). Undersökningen utfördes med natriumpentaborat-¹⁰B i glukoslösning (isotopen ¹⁰B har använts som neutronfångare vid strålbehandling av vissa hjärntumörer). Till 8 cancerpatienter gavs 3,5 mekv B/kg (35 mg ¹⁰B/kg) intravenöst. Plasmahalveringstiden varierade mellan uppskattningsvis 8 och 16 tim (medeltal ca 12 tim). Det är oklart om borat komplexbundet till glukos fördelas och utsöndras på samma sätt som icke-komplexbundet borat.

1.5. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Elimineringen är beroende av ålder (nedsatt njurfunktion hos äldre) och njurskada (20).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Borat bildar reversibla sk esterkomplex med föreningar som innehåller minst 2 cis-ställda OH-grupper. Hit hör stora grupper fysiologiskt viktiga ämnen såsom sockerarter, nukleotider, nukleosider, vitaminer (riboflavin, pyridoxin, askorbinsyra), katekolaminer m m. Komplexbindningens styrka anses öka med antalet OH-grupper i cis-ställning (28, 68). Esterkomplexbildningens biologiska relevans är oklar. Den enda betydelsefulla biologiska effekt av boratexponering som kunnat påvisas

in vivo är en ökad riboflavinutsöndring i urinen (1, 42, 44).

Riboflavin bildar med borat i överskott ett ovanligt stabilt esterkomplex där alla 4 OH-grupperna i ribitylkedjan föestrats. Komplexet tycks inte hydrolyseras vid fysiologiskt pH; det är ca 25 ggr vattenlösligare än riboflavin och kan lätt utsöndras i urinen (13). In vitro-försök har visat att borat löser ut riboflavin ur dess relativt starka serumalbuminbindningar (44). En författare (1) har vidare visat att vävnadernas relativa flavinnehåll minskar vid hög boratexponering. En initial uttömning av vävnadernas riboflavindepåer, i kombination med ett försvårat upptag av riboflavin från födan så länge borathalten i vävnaderna är tillräckligt hög, kan tänkas leda till en så allvarlig flavinbrist att cellandningen hämmas.

Vid letala boratförgiftningar inträffar döden i allmänhet 2-7 dagar efter en engångsdos. Anmärkningsvärt nog kan förgiftningstillståndet förvärras efter hand som boratet utsöndras; i några beskrivna letala fall har boratet till och med varit praktiskt taget fullständigt utsöndrat vid tidpunkten för döden (9, 45, 47). Detta talar för antagandet att riboflavinuttömningen kan vara den viktigaste mekanismen vid boratförgiftning.

Biokemiska studier från senare tid visar att borat i hög koncentration komplexbinder NADH (nikotinadenindinukleotid) och därigenom kompetitivt hämmar viktiga redoxprocesser i intermediära metabolismen, inklusive cellandningen (24, 53, 57). Denna mekanism kan dock inte vara enda orsaken till ett sent letalt förlopp, eftersom i detta fall tillståndet skulle förbättras efter hand som boratet utsöndrades.

Riboflavintillskott i dieten har haft god effekt på förgiftningssymptomen vid subakut boratstillförsel till djur (44). Riboflovin har också föreslagits som motmedel vid behandlingen av akuta boratförgiftningar (18, 42). Detta tycks dock ännu inte ha prövats, varken kliniskt eller i djurförsök.

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Borsyra och borax som sådana ger inga lokala skador vid applikation på hud och slemhinnor. Vid produktion och användning kan de bilda vattenfriare former, boroxid, metaborater o likn, som har viss hud- och slemhinneskadande effekt. Boroxiddamm applicerat på kaninöga förorsakade omedelbart konjunktivit och applicerat på kaninhud ett huderytem som kvarstod 2-3 dagar (65). Samma undersökare observerade tecken till näsblödning hos ett fåtal av sammanlagt 20 råttor som exponerades för aerosolkoncentrationen 13,5 mekv B/m³ (470 mg boroxiddamm/m³) under 10 veckor. De lokala skadorna i dessa fall ansågs bero på värmeutvecklingen när boroxid absorberade vatten från slemhinnorna/huden och återbildade borsyra.

Hud- och slemhinneförändringar förekommer alltid som systemeffekt vid boratförgiftningar, oberoende av tillförselvägen. De akuta förgiftningarna karakteriseras av ett intensivt erytematöst hudutslag som kan generaliseras och även omfatta slemhinnorna. I allvarliga fall följs erytemet av en avlossning av epidermis och slemhinnor (9, 46).

Vid låggradig långvarig boratexponering har diffust håravfall, seborroisk/psoriasisliknande dermatit,

blefarit, cheilos, gingivit och nagelskörhet beskrivits (17, 21, 50, 54, 58). Liknande symptom har beskrivits hos råttor vid långtidstillförsel av relativt höga boratdoser (63).

3.2. Andningsorgan

Inga patologiska förändringar har beskrivits.

3.3. Lever

Ospecifika obduktionsfynd i form av blodöverfyllnad, findroppig diffus fettinlagring och leverförstoring har beskrivits i enstaka letala förgiftningsfall (18) och hos råttor vid långtidstillförsel av relativt höga boratdoser (34, 63).

3.4. Njuror

Njurskada med erythrocyter, epitel och cylindrar i sedimentet samt proteinuri, oliguri och anuri har rapporterats vid svåra boratförgiftningar. Njurskadan synes vara sekundär till en allmän hämning av intermediära metabolismen och cellandningen (metabolisk acidosis, chocktillstånd). Ospecifik tubulusdegeneration och blodöverfyllnad i njurarna har beskrivits som obduktionsfynd (20, 55). Histologisk njurskada har inte påvisats vid långtidsexponering i djurförsök (63).

3.5. Blod och blodbildande organ

Hypokrom anemi har rapporterats vid låggradig långvarig boratexponering (17, 20). I djurförsök har påvisats sänkta hematokrit- och hemoglobinvärden som kvarstod under hela försökstiden vid långtidsexponering av hund och råttor för relativt höga boratdoser (63). Hemosiderinförekomst i

lever, mjälte och njurtubuli ansågs tyda på ökad nedbrytning av röda blodkroppar, men anemin kan liksom vid riboflovinbrist bero på att järnets inbyggnad i hemoglobin hämmas (33).

3.6. Mag-tarmkanal

Allvarliga boratförgiftningar karakteriseras av häftigt illamående samt kräkningar och diarreer som kan vara blodiga. Som obduktionsfynd har rapporterats blodöverfyllnad, ödem och exfoliation av mag-tarmslemhinnan. Maginnehållet och avföringen kan ha blågrön färg (56). Ev kan denna färg bero på att lumiflavin, en nedbrytningsprodukt av riboflovin som har blågrön fluorescens, utsöndras via gallan när njurutsöndringen hämmas. Matsmältningsbesvär och illamående förekommer också vid låggradig långvarig boratillförsel; behandling av epilepsi hos vuxen med 31,5 mekv B/dag (3 g borax/dag) har rapporterats ge magtarmsbesvär och eksem (11).

3.7. Centrala nervsystemet

Karakteristiska symptom vid allvarliga förgiftningar hos barn är ökade reflexer, opistotonus och kramper, senare förvirring och koma. Hos vuxna dominerar huvudvärk, förvirring och letargi. Tecken till hjärnödem och hjärnhinneretning har rapporterats som obduktionsfynd (56).

Intravenös injektion av 212 mekv B (20 g borax-¹⁰B) i glycerollösning har givits som engångsdos till vissa cancerpatienter i samband med strålterapi. Häftiga kräkningar, ofrivillig defekation och miktion, kramper och andra tecken till CNS-excitation observerades redan från de första minuterna. Den initiala excitationen

varade ca 10 minuter och följdes av ett semisomnolent tillstånd som varade 4-5 dagar (36). Det är oklart om glycerol-borat fördelas och utsöndras på väsentligt annorlunda sätt än icke-komplexbundet borat.

3.8. Tänder

I djurförsök har visats att borat minskar den kariostatiska effekten av samtidigt tillförd fluorid (35). Borat bildar vattenlösliga och lätt utsöndringsbara tetrafluorboratjoner (BF_4^-) med fluorid och har föreslagits som antidot vid fluoros (19).

3.9. Reproduktionsorgan

Testikelskada och minskad hanfertilitet har beskrivits i en rad djurexperimentella arbeten (4, 5, 6, 34, 39, 52, 59, 60, 63). För människa föreligger endast få data (29, 59).

Tarasenko (59) intervjuade 28 män i 30-40-årsåldern som arbetat med industriell borsyraproduktion i mer än 10 år. Ur svaren ansåg han sig få fram en något nedsatt sexuell aktivitet hos denna grupp jämfört med en kontrollgrupp av 10 män som inte arbetat med borsyra. Sperma från några av de exponerade arbetarna undersöktes och i jämförelse med normal sperma konstaterade man minskad spermavolym (ca 50 % hos 4/6), minskat spermieinnehåll/ml (ca 50 % hos 5/6) och minskad spermieaktivitet (hos 2/6). Arbetsplatsundersökningar visade att gränsvärdet för borsyra i luft, 10 mg/m³, ofta överskreds under produktionen.

I ett sovjetisk-amerikanskt samarbetsprojekt försökte man utvärdera resp lands experimentella metoder att

bestämma subtila fertilitetsskador hos hanråtta (7, 29). Dixon et al (7) använde, förutom histologiska och klinisk-kemiska undersökningsmetoder, serieparningsförsök, bestämning av gonadotropa hormoner i plasma samt en cellseparationsteknik för att studera DNA-, RNA- och proteinsyntesen i de olika spermatogena celltyperna. Vid tillförsel av engångsdoserna 4,16, 13,9 och 41,6 mekv B/kg (45, 150 och 450 mg B/kg) och vid 90 dagars tillförsel av dricksvatten innehållande 0,03, 0,09 och 0,55 mekv B/l (0,3, 1 och 6 mg B/l) ansåg de sig ej kunna påvisa fertilitetsskada. Krosovskij et al (29) som använde andra parametrar (bl a enzymbestämningar, beteendemätningar och bestämning av spermernas mobilitetstid, motilitet, resistens och antal) fann toxiska och gonadotropa effekter av de två högsta doserna vid tillförsel av dricksvatten innehållande 0,03, 0,09 och 0,55 mekv B/l (0,3, 1 och 6 mg B/l). De studerade ej fertiliteten.

Lee et al (34) fann dos- och tidsberoende bortfall av spermatogenesis, minskad diameter hos tubuli och ökad koncentration av FSH (follikelstimulerande hormon) när hanråttor tillfördes 2000, 1000 och 500 ppm B i dieten i 30 och 60 dagar. Reproduktionsförsök direkt efter avslutad boratillförsel visade total sterilitet i gruppen som fått 2000 ppm B i dieten i 60 dagar; histologisk undersökning av testes hos djur som efter exponeringstiden stått på normaldiet i 32 veckor visade bestående germinal aplasi. Sterilitet påvisades även efter 30 dagars utfodring med 2000 ppm B men sedan djuren därefter fått normaldiet i 8 veckor återkom normal fertilitet hos 50 % av djuren. Efter 1000 ppm B i 60 dagar påvisades nedsatt fertilitet bestå i 4 veckor, därefter återkom normal fertilitet. Efter 1000 ppm B i 30 dagar och 500 ppm B i 30 och 60 dagar påvisades ingen förändring av fertiliteten.

Vid toxicitetsstudier på råttor och hund fann Weir & Fisher (63) att tillförsel av 1170 ppm B i dieten i 14 veckor medförde total sterilitet hos både hanar och honor. Vid mikroskopisk undersökning påvisades minskad ovulation hos honorna. Inga toxiska eller fertilitetsskadande effekter påvisades efter tillförsel av 350 ppm B i dieten i 2 år. Enligt franska undersökare (39, 60) kunde fertilitetsskada hos hanråttor påvisas vid 350 men inte vid 175 ppm B. Skillnaderna i resultat från de olika undersökningarna kan bero på olika sammansättning av kosten.

Testikelns känslighet för borat varierar med olika könsnognadsstadier. I förpuberteten blir cellskadan betydligt mindre än efter puberteten, medan själva pubertetsstadiet är känsligast vid tillförsel av samma dos (15). Testosteronproducerande interstitialceller, stödceller, bitestiklar, prostata och sädesblåsar påverkas föga av boratexponering (6, 34).

3.10. Foster

Borat framkallar karakteristiska skelettmissbildningar hos kycklingembryon (30, 31, 32). Injektion i gulesäcken av 0,04 mekv B/ägg (2,5 mg borsyra/ägg) sedan äggen inkuberats vid 37° i 4 dygn gav maximal frekvens missbildningar; vid tidigare injektion och högre doser övervägde embryomortaliteten (30). Vid injektion av 0,003 mekv B/ägg (0,2 mg borsyra/ägg) efter inkubationstiden 28 timmar skadades anläggningen av centrala nervsystemet och hela organdifferentieringen (48). LD₅₀-värdet har bestämts till 0,08 mekv B/ägg (5 mg borsyra/ägg) oberoende av injektionstiden och injektionsstället (43).

"Curled toe"-paralys, som anses vara ett specifikt riboflavinbristsymptom, var vanligt hos exponerade kycklingar som kläcktes. Skelettmissbildningarna utgjordes av förkortad underkäke, gomspalt och abnormiteter i distala bensegment, bl a klubbfoot och syndaktylism (30). Hela syndromet liknar i hög grad fosterskadorna vid hereditär riboflavinuri hos höns och experimentellt inducerad maternell riboflavinbrist hos höns och råttor (30, 62). Riboflavin och andra polyhydroxyföreningar som injicerades i ägget tillsammans med borsyra minskade effektivt missbildningsincidensen men påverkade inte embryomortaliteten nämnvärt (31, 32).

Studierna på hönsägg antyder att borat kan lösa ut riboflavin ur dess bindning till proteiner, t ex till det specifika riboflavinbindande carrierproteinet i hönsäggvita. Denna bindning har en dissociationskonstant av storleksordningen 10^{-7} M, d v s borat synes ha mycket hög affinitet till riboflavin.

I en 3-generationsstudie på råttor erhöles avkomma med ovanligt höga fertilitets-, laktations- och överlevnadssiffror vid exponeringsnivån 350 ppm B i dieten (63). Franska undersökare (39, 60) fann att råtthonor som exponerades för 350 ppm B i dieten och parades med oexponerade hanar födde normalt antal ungar, men dessa var dödfödda eller dog under de första levnadsdagarna. Vid exponeringsnivån 175 ppm B i dieten var enligt samma undersökare antalet ungar som överlevde de 2-3 första dagarna reducerat med 25 % jämfört med en kontrollgrupp. Orsaken till dessa olika resultat är okänd men kan sammanhånga med skillnader i normaldieten.

4. ALLERGI

Allergiska reaktioner har inte rapporterats.

5. GENOTOXISKA REAKTIONER

Genotoxiska reaktioner har inte rapporterats.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Cancerogena effekter har inte rapporterats.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

De exponeringsindikatorer som finns är bestämning av halten i luft, halt i urin och halt i blod.

7.1. Lufthalter

Se Appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Efter resorption fördelar sig borat relativt likformigt över hela kroppsvätskan. Det finns därmed möjlighet att uppskatta exponeringsgraden genom att bestämma borat i blod. Njurarna utsöndrar borat relativt snabbt och möjlighet att använda urinutsöndringen som mått på exponeringsgraden finns. Se Appendix II.

8. SAMBAND MELLAN DOS, EFFEKT OCH RESPONS

Karakteristiska effekter vid akuta/subakuta boratförgiftningar är häftig gastro-intestinal irritation, intensivt erytematös exfoliativ dermatit, tecken till hjärnhinneretning och CNS-depression. Akuttoxiska

boratdoser synes påverka cellmetabolismen på ett genomgripande sätt och ge metabolisk acidosis, chock, anuri (även om chock inte föreligger), koma samt cirkulations- och/eller andningssvikt i slutstadiet.

Akut letaldos för borsyra har angivits till 15-20 g hos vuxen, 5-6 g hos barn och 1-3 g hos spädbarn. Mortaliteten har varit hög (ca 50 % hos vuxna och ca 70 % hos barn) i de nära 200 rapporterade förgiftningsfallen. Obduktionsfynden har varit ospecifika med perivaskulära blödningar i alla organ, tecken till hjärnödem, celldegeneration i njurtubuli, avstötning av mag-tarmmukosan och ibland fettdegeneration i levern. I de icke-letala fallen har alla förgiftningssymptom avklingat relativt snabbt. Bestående skador har inte observerats.

Låggradig, långvarig boratexponering har givit aptitlöshet, illamående, avmagring, seborroisk/psoriasisliknande dermatit, alopeci, hypoplastisk anemi, trötthet och apati. Symptombilden överensstämmer med bilden vid experimentellt framkallad riboflavinbrist hos människor (33) och djur (16), men studier som direkt visar samband med riboflavinbrist saknas. Alla symptom som beskrivits vid långvarig boratförgiftning hos vuxen har varit fullständigt reversibla när exponeringen upphört; symptomen har sedan återkommit vid förnyad exponering (20, 54).

Riboflavin används i organismen för att syntetisera FAD (flavinadenindinukleotid) och FMN (flavinmononukleotid/riboflavinofosfat). Dessa ingår som prostetiska grupper i andningskedjans och mikrosomala xenobiotmetaboliserande enzymsystemets flavoproteiner samt i vissa oxidaser och dehydrogenaser. Flavinnukleotiderna retineras och återutnyttjas effektivt inom

organismen. Vid riboflavinbrist omfördelas de så att vitala funktioner i första hand upprätthålls. Däremot drabbas nybildningen av celler, d v s tillväxten hos foster och växande djur, celldelningen hos snabbt prolifererande celltyper (spermatogenesisen, hud och slemhinnor, röda blodkroppar) samt reparationen av skadade vävnader.

Sammandrag av effekter vid långtidsexponering av råttor

1000 ppm B i dieten motsvarar ca 7 mekv B/kg/dag (70 mg B/kg/dag)

5250 ppm B i dieten: Kroppsvikt och födokonsumtion minskad med ca 50 % hos vuxna djur, riboflavinutsöndringen större än riboflavinintaget, minskat flavininnehåll i levern (1), död efter 3-6 veckor (1, 63).

3500 ppm B i dieten i 40 dagar: Ingen tillväxt och reducerad födokonsumtion hos unga djur, ökad riboflavinutsöndring, minskat flavininnehåll i levern (1).

2000 ppm B i dieten till hannrättor: Efter 30 dagar minskad bitestikelvikt, markerad reduktion av alla cellstadierna i spermatogenesisen, sterilitet i flera veckor efter avslutad exponering, efter 8 veckor med normaldiet partiellt återvunnen fertilitet. Efter 60 dagar minskad lever-, testikel- och bitestikelvikt, total germinal aplasi och sterilitet som kvarstod ännu 32 veckor efter avslutad exponering (34).

1170 ppm B i dieten i 2 år: Hopkrupen ställning, grov härpäls, avfjällande svans, svullna och avfjällande trampdynor, abnormt långa klor, skrumpnat skrotum hos hanar, inflammerade ögonlock och blodsprängda ögon. Förändringarna började visa sig under 2:a månaden, ökade i frekvens under 1:a året men förblev sedan konstanta under 2:a året. Minskat födointag och dålig tillväxt hos hanarna under hela perioden. Sänkta hematokrit- och hemoglobinvärden. Testesatrofi hos hanarna och minskad ovulation hos hanorna; båda könen var sterila vid reproduktionsförsök (63).

1000 ppm B i dieten till hanrättor: Efter 30 dagar reducerat antal normala spermatoocyter, spermatider och mogna spermier, stort antal degenererade flerkärniga celler. Normal fertilitet. Efter 60 dagar saknades de flesta elementen i spermatogenesen, hanarna var infertila under de 4 första veckorna med normaldiet men återvann sedan normal fertilitet (34).

525 ppm B i dieten: Weir & Fisher (63) fann partiell testesatrofi hos 5/20 hanar efter 90 dagar. Truhaut et al (60) fann total hansterilitet efter 1 år. Lee et al (34) fann normal hanfertilitet efter 500 ppm B i dieten i 60 dagar.

350 ppm B i dieten: Weir & Fisher (63) fann inga morfologiska förändringar efter 2 år samt högt fertilitets-, laktations- och överlevnadsindex vid reproduktionsförsök i 3 generationer. Truhaut et al (60) fann total hansterilitet efter 3 månader; honor som parades med oexponerade hanar födde dödfödda ungar.

175 ppm B i dieten: Truhaut et al (60) fann normal reproduktionsförmåga efter 8 månader, men antalet ungar som överlevde mer än de 2-3 första levnadsdagarna var reducerat med 25 % jämfört med kontrollgrupp.

Ett samband mellan dos, effekt och respons vid human-exponering kan inte fastställas med föreliggande material som underlag. I djurförsök har testesatrofi och embryotoxicitet beskrivits som tidigaste symptom vid låggradig, långvarig borattillförsel. Hos råtta synes peroral tillförsel av storleksordningen 20 mg B/kg/dag kunna påverka hanfertiliteten och fostertillväxten.

9. FORSKNINGSBEHOV

Gruppstudier på människor med varierande exponeringsnivå. Undersökning av fertiliteten hos exponerade.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

För människa finns beskrivningar av mer/mindre akuta förgiftningar men inga iakttagelser som kan ligga till grund för en gränsvärdesdiskussion. Därför bör gränsvärden för borsyra och borax baseras på djurförsök. Rubbningar i hanfertiliteten och fosterpåverkan tycks här vara de tidigaste effektindikatorerna. Spermatogenesen synes vara den känsligaste organfunktionen och risken för skada på spermatogenesen bör ligga till grund för diskussion av hygieniska gränsvärdet. Hos råtta tycks effekterna komma vid en daglig tillförsel av storleksordningen 20 mg B/kg, vilket får anses som en ganska hög dos, men föreliggande data tillåter ingen bedömning av effektindikatorerna hos människa.

11. SAMMANFATTNING

Borsyra och borax. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.

Arbete och Hälsa 1980:13, s. 1-37.

Kritisk genomgång och värdering av relevant litteratur visar att underlag saknas för en bedömning av gränsvärden för borsyra och borax. I djurförsök tycks de känsligaste effektindikatorerna vara rubbningar av hanfertiliteten och fosterpåverkan men också dessa effekter tycks ses först vid relativt höga doser.

68 referenser.

Nyckelord: Borsyra, borax, hanfertilitet, fosterpåverkan, riboflavinbrist, yrkeshygieniskt gränsvärde.

12. SUMMARY

Boric acid and borax. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits.

Arbete och Hälsa 1980:13, pp 1-37.

A critical survey and evaluation of the relevant literature shows that a basis for estimating occupational exposure limits for boric acid and borax is missing. In animal experiments, male fertility disturbances and embryotoxicity seem to be the most sensitive effect indicators, although even these effects seem to appear only at relatively high dosages.

In Swedish. 68 references.

Key words: Boric acid, borax, male fertility disturbances, embryotoxicity, riboflavin deficiency, occupational exposure limits.

LITTERATURFÖRTECKNING

1. ADRIAN, J.: Antagonisme nutritionnel entre l'acide borique et la riboflavine.
Arch Sci Physiol 16 (1962) 139-166.
2. BADER, H. & BRANDENBERGER, H.: Boron determination by atomic absorption spectrophotometry.
Atomic Absorption Newsletter 7 (1968) 1-3.
3. BAKER, D.H. & WILSON, R.E.: The lethality of boric acid in the treatment of burns.
JAMA 186 (1963) 1169-1170.
4. BOUISSOU, H. & CASTAGNOL, R.: Action de l'acide borique sur le testicule du rat.
Arch Mal Prof 26 (1965) 293-306.
5. BOUISSOU, H., CAUJOLLE, F., CASTAGNOL, R. & GOUT, R.: Sensibilité du testicule à l'acide borique au cours de son évolution histophysiologique.
Bull Acad Nat Med 149 (1965) 137-144.
6. CAUJOLLE, F., FAMILIADES, J.S. & GOUT, R.: Limite de tolérance du rat à l'acide borique.
C R Acad Sci 254 (1962) 3449-3451.
7. DIXON, R.L., LEE, I.P. & SHERINS, R.J.: Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals: Studies of cadmium and boron administered orally.
Environ Health Perspect 13 (1976) 59-67.
8. DRAIZE, J.H. & KELLEY, E.A.: Urinary excretion of boric acid preparations following oral administration and topical application to intact and damaged skin of rabbits.
Toxicol Appl Pharmacol 1 (1959) 267-276.
9. DUCEY, J. & WILLIAMS, D.B.: Transcutaneous absorption of boric acid.
J Pediatr 43 (1953) 644-651.
10. FARR, L.E. & KONIKOWSKI, T.: The renal clearance of sodium pentaborate in mice and men.
Clin Chem 9 (1963) 717-726.
11. FÉRE, C.: Le "borisme" ou les accidents de la médication par le borax.
Semaine Med 14 (1894) 497-498.

12. FISHER, R.S., FREIMUTH, H.C., O'CONNOR, K.A. & JOHNS, V.: Boron absorption from borated talc. *JAMA* 157 (1955) 503-505.
13. FROST, D.V.: The water-soluble riboflavin-boron complex. *J Biol Chem* 145 (1942) 693-700.
14. GOLDBLOOM, R.B. & GOLDBLOOM, A.: Boric acid poisoning. Report of four cases and a review of 109 cases from the world literature. *J Pediatr* 43 (1953) 631-643.
15. GOLDBLOOM, R.B.: Kommentar till referens nr 16. *J Pediatr* 44 (1954) 720.
16. GOLDSMITH, G.A.: Riboflavin deficiency. I: Riboflavin. Ed. by R.S. Rivlin, Plenum Press New York 1975 pp 221-244.
17. GORDON, A.S., PRICHARD, J.S. & FREEDMAN, M.H.: Seizure disorders and anemia associated with chronic borax intoxication. *Can Med Assoc J* 108 (1973) 719-721.
18. GOSSELIN, R.E., HODGE, H.C., SMITH, R.P. & GLEASON, M.N.: Borate. I: Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed 4, Baltimore: Williams & Wilkins Co 1976, Section III pp 63-66.
19. GRUNEWALD, A., KOCHMANN, W., BECH, E. & WIEDNER, H.: Untersuchungen über das Verhalten von Natriumfluorid im Warmblüterorganismus unter Einfluss von Bor und Eisen. *Z Gesamte Hyg* 7 (1978) 526-528.
20. HAUCK, G. & HENN, R.: Histopathologische und chemisch-toxikologische Befunde bei einer akuten tödlichen Borsäurevergiftung. *Arch Toxikol* 25 (1969) 83-88.
21. HERREN, C. & WYSS, F.: Chronische Borsäurevergiftung. *Schweiz Med Wochenschr* 94 (1964) 1815-1818.
22. HÄGG, G.: Allmän och oorganisk kemi. Almqvist & Wiksell Uppsala 7:e uppl. 1979 pp 598-605.
23. JENSEN, J.P.A.: Transkutan absorption af bor fra børnesalve anvendt profylaktisk mod bledermatitis. *Nord Med* 86 (1971) 1425-1429.
24. JOHNSON, S.L., SMITH, K.W.: The interaction of borate and sulfite with pyridine nucleotides. *Biochemistry* 15 (1976) 553-559.

25. JOHNSTONE, D.E., BASILA, N. & GLASER, J.: A study of boric acid absorption in infants from the use of baby powders. *J Pediatr* 46 (1955) 160-167.
26. JORDON, J.W. & CRISSEY, J.T.: Boric acid poisoning. A report of a fatal adult case from cutaneous use and a critical evaluation of the use of this drug in dermatologic practice. *Arch Dermatol* 75 (1957) 720-728.
27. KAUFMANN, H.J., HELD, U. & SALZBERG, R.: Transkutane Resorption von Borsäure mit tödlichem Ausgang bei einem Säugling. *Deutsch Med Wochenschr* 87 (1962) 2374-2378.
28. KLIEGEL, W.: Bor-Verbindungen aus pharmazeutisch-chemischer Sicht. *Die Pharmazie* 27 (1972) 1-14.
29. KRASOVSKIJ, G.N., VARSHAVSKAYA, S.P. & BORISOV, A.I.: Toxic and gonadotropic effects of cadmium and boron relative to standards for these substances in drinking water. *Environ Health Perspect* 13 (1976) 69-75.
30. LANDAUER, W.: Malformations of chicken embryos produced by boric acid and the probable role of riboflavin in their origin. *J Exp Zool* 120 (1952) 469-508.
31. LANDAUER, W.: Complex formation and chemical specificity of boric acid in production of chicken embryo malformations. *Proc Soc Exp Biol Med* 82 (1953) 633-636.
32. LANDAUER, W. & CLARK, E.M.: On the role of riboflavin in the teratogenic activity of boric acid. *J Exp Zool* 156 (1964) 307-312.
33. LANE, M., SMITH, F.E. & ALFREY, C.P.: Experimental dietary and antagonist-induced human riboflavin deficiency. I: Riboflavin. Ed. by R.S. Rivlin, Plenum Press New York 1975 pp 245-277.
34. LEE, I.P., SHERINS, R.J. & DIXON, R.L.: Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicol Appl Pharmacol* 45 (1978) 577-590.
35. LIU, F.T.Y.: Postdevelopmental effects of boron, fluoride and their combination on dental caries activity in the rat. *J Dent Res* 54 (1975) 97-103.

36. LOCKSLEY, H.B. & FARR, L.E.: The tolerance of large doses of sodium borate intravenously by patients receiving neutron capture therapy.
J Pharmacol Exp Ther 114 (1955) 484-489.
37. LOCKSLEY, H.B. & SWEET, W.H.: Tissue distribution of boron compounds in relation to neutron-capture therapy of cancer.
Proc Soc Exp Biol Med 86 (1954) 56-63.
38. MAXSON, W.T.: Case report of boric acid poisoning from topical application.
J Kentucky State Med Assoc 52 (1954) 423-424.
39. NGUYEN PHU LICH: Recherches de toxicologie analytique et biologique sur les dérivés du bore.
Thèse d'état en pharmacie, Paris 1963.
40. NIELSEN, G.H.: Percutaneous absorption of boric acid from boron-containing preparations in rats.
Acta Pharmacol Toxicol 28 (1970) 413-424.
41. PFEIFFER, C.C., HALLMAN, L.F. & GERSH, I.: Boric acid ointment. A study of possible intoxication in the treatment of burns.
JAMA 128 (1945) 266-274.
42. PINTO, J., HUANG, Y.P., McCONNELL, R.J. & RIVLIN, R.S.: Increased urinary riboflavin excretion resulting from boric acid ingestion.
J Lab Clin Med 92 (1978) 126-134.
43. RIDGWAY, L.P. & KARNOFSKY, D.A.: The effects of metals on the chick embryo: Toxicity and production of abnormalities in development.
Ann N Y Acad Sci 55 (1952) 203-215.
44. ROE, D.A., McCORMICK, D.B. & LIN, R.-T.: Effects of riboflavin on boric acid toxicity.
J Pharm Sci 61 (1972) 1081-1085.
45. ROSENKRANZ, A. & WEISSENBACHER, G.: Borsäurevergiftung beim Neugeborenen.
Wien Klin Wochenschr 77 (1965) 46-50.
46. RUBENSTEIN, A.D. & MUSER, D.M.: Epidemic boric acid poisoning simulating staphylococcal toxic epidermal necrolysis of the newborn infant: Ritter's disease.
J Pediatr 77 (1970) 884-887.
47. SCHMID, F., ZBINDEN, J. & SCHLATTER, C.: Zwei Fälle von letaler Borsäurevergiftung nach Blasenspülung.
Schweiz Med Wochenschr 102 (1972) 83-88.

48. SCHOWING, J., CUEVAS, P. & VENTOSA, J.: Influence de l'acide borique sur le développement de l'embryon de poulet traité à un stade précoce. Résultats préliminaires.
Arch Biol 87 (1976) 385-392.
49. VON SCHULTESS, F., STRAUB, P.W. & KISTLER, H.J.: Akute letale Borsäurevergiftung durch Blasenspülung nach Prostatektomie.
Schweiz Med Wochenschr 99 (1969) 1686-1689.
50. SCHUPPLI, R.: Über die Toxizität der Borsäure.
Dermatologica 141 (1970) 130-136.
51. SEGAR, W.E.: Peritoneal dialysis in the treatment of boric acid poisoning.
N Engl J Med 262 (1960) 798-800.
52. SILAEV, A.A., KASPAROV, A.A., KOROLEV, V.V. & NEBSTRUEVA, V.V.: Electron-microscopic investigation of the effect of boric acid on the seminiferous tubules of albino rats.
Bull Exp Biol Med (Engl) 83 (1977) 588-591.
53. SMITH, K.W. & JOHNSON, S.L.: Borate inhibition of yeast alcohol dehydrogenase.
Biochemistry 15 (1976) 560-565.
54. STEIN, K.M., ODOM, R.B., JUSTICE, G.R. & MARTIN, G.C.: Toxic alopecia from ingestion of boric acid.
Arch Dermatol 108 (1973) 95-97.
55. STOLPMANN, R. & HOPMANN, G.: Hämodialysebehandlung einer akuten Borsäurevergiftung.
Deutsch Med Wochenschr 100 (1975) 899-901.
56. STRANDBERG, I.: Borsyra - giftigt antiseptikum.
Läkartidn 65 Suppl IV (1968) 92-97.
57. STRITTMATTER, P.: Reversible direct hydrogen transfer from reduced pyridine nucleotides to cytochrome b₅ reductase.
J Biol Chem 239 (1964) 3043-3050.
58. TAN, T.G.: Occupational alopecia due to borax.
Acta Dermatovener 50 (1970) 55-58.
59. TARASENKO, N. YU., KASPAROV, A.A. & STRONGINA, O.M.: Inverkan av borsyra på den generativa funktionen hos män (översatt från ryska).
Gig Trud Prof Zabol 16:11 (1972) 13-16.

60. TRUHAUT, R., NGUYEN PHU LICH & LOISILLIER, F.: Sur les effets de l'ingestion répétée de petites doses de dérivés du bore sur les fonctions de reproduction du rat. C R Acad Sci 258 (1964) 5099-5102.
61. VALDES-DAPENA, M.A. & AREY, J.B.: Boric acid poisoning. Three fatal cases with pancreatic inclusions and a review of the literature. J Pediatr 61 (1962) 531-546.
62. WARKANY, J.: Riboflavin deficiency and congenital malformations. I: Riboflavin. Ed. by R.S. Rivlin, Plenum Press New York 1975 pp 279-302.
63. WEIR, R.J. Jr & FISHER, R.S.: Toxicologic studies on borax and boric acid. Toxicol Appl Pharmacol 23 (1972) 351-364.
64. VIGNEC, A.J. & ELLIS, R.: Inabsorbability of boric acid in infant powder. Amer J Dis Child 88 (1954) 72-80.
65. WILDING, J.L., SMITH, W.J., YEVICH, P., SICKS, M.E., RYAN, S.G. & PUNTE, C.L.: The toxicity of boron oxide. Amer Ind Hyg Assoc J 20 (1959) 284-289.
66. WILEY, H.J.: The excretion of boric acid from the human body. J Biol Chem 3 (1907) 11-19.
67. WONG, L.C., HERMBACH, M.D., TRUSCOTTEN, D.R. & DUNCAN, B.D.: Boric acid poisoning. Report of 11 cases. Can Med Assoc J 90 (1964) 1018-1023.
68. ZITTLE, C.A.: Reaction of borate with substances of biological interest. Adv Enzymol 12 (1951) 493-527.

APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft

BORSYRA (H ₃ BO ₃)				
Land	mg/m ³	år	anm	ref
USSR	10	1978	A,G	9

BOROXID (B ₂ O ₃)				
Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	10	1973		5
Belgien	10	1974		5
BRD	15	1977		4
Danmark	10	1978		2
Finland	10	1972		8
Jugoslavien	15	1971		5
Nederländerna	10	1973		5
Norge	10	1978		1
Rumänien	10	1975		5
	15	1975	T	5
Schweiz	10	1976		5
USA (ACGIH)	10	1979		7
	20	1979	T	7
(OSHA)	15	1979		6
USSR	5	1978	A	9

BORAX (Na ₂ B ₄ O ₇ ·10 H ₂ O)				
Land	mg/m ³	år	anm	ref
Belgien	5	1974		5
Danmark	5	1978		2
Nederländerna	5	1973		5
Norge	5	1978		1
Sverige	2	1978	H	3
USA (ACGIH)	5	1979		7

T=takvärde
H=upptas genom huden
A=aerosol
G=gas

Litteraturreferenser till APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere.
Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 361, 1978.
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier.
Bilag till publikation nr 62: Hygiejniske graense-
vaerdier 1978.
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden.
Arbetarskyddsstyrelsen anvisningar nr 100, 1978.
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
5. Occupational exposure limits for airborne toxic sub-
stances. A tabular compilation of values from selected
countries.
Occupational Safety and Health Series Nr 37,
ILO Geneva 1977.
6. Summary of NIOSH recommendations for occupational health
standards, 1978.
7. Threshold Limit Values for chemical substances and physi-
cal agents in the workroom environment with intended
changes for 1979.
American Conference of Governmental Industrial Hygienists,
Cincinnati 1979.
8. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusdet.
Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors 1977.
9. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjet-
union. Grundlagen der Normierung.
Staub-Reinhalt Luft 39:2 (1979) 56.

APPENDIX II

Provtagning och analysmetoder

Aerosoler av borax eller borsyra i luft kan lämpligen tas upp på milliporefilter e d. Utläkning kan ske med vatten eller med svag syra.

För analys av borax eller borsyra kan användas atomabsorption eller emissionsspektrografi, som bestämmer boratomer oberoende av kemisk bindning, samt spektrofotometriska metoder baserade på diverse färgkomplexbildare. De senare metoderna är specifika för boratjonen.

För atomabsorption med flamteteknik är känsligheten relativt låg. Med moderna instrument uppnås en detekterbarhetsgräns på 1,5 - 2,0 mg B/l (5). Väsentligt högre känslighet uppges för grafit-ugnstekniken i ett nytt arbete (6). Som lämpligt haltområde anges upp till 600 ng B/ml. Detekterbarhetsgränsen är omkring 25 ng B/ml.

Emissionsspektrografi är den mest använda metoden för bestämning av spårmängder bor, åtminstone i äldre arbeten (2). På senare tid har plasmabrännaren använts med framgång. I växtmaterial uppnåddes efter våtföraskning detekterbarhetsgränsen 2,5 µg B/g och i medeltal 99,7 % återvinning (3).

För spektrofotometrisk bestämning av boratjonen finns flera komplexbildare, som ger färgade kopplingsprodukter med borat. Mest använt är curcumin, som med ett enkelt förfarande kan detektera ned mot 0,2 µg borax/ml (=0,023 µg B/ml) i lösning (7). Reaktionen störs av fluoridjoner, som binder bor starkare än curcumin. I sådana fall kan man i stället använda metylenblått och skaka ut färgkomplexet med diklormetan (4). Känsligheten är jämförbar med curcumin, men komplexbildningen tar lång tid, upp mot 1 dygn.

Mycket få arbeten finns från senare år om bestämning av borat i blod eller urin. Imbus et al (2) bestämde borhalten med emissionsspektrografi i blod och urin från 147 resp 148 icke yrkesexponerade personer och fann för blod mv 114 µg B/kg (spridning 39-365) och för urin mv 919 µg B/l (spridning 40-6600).

Bader och Brandenberger (1) bestämde bor med atomabsorption i blod från två patienter som dött av borsyraförgiftning. Man visade att torrföraskning gav stora förluster av bor, men att våtföraskning gav 100 % återvinning. Metoden är emellertid för okänslig för bestämning av normalvärden eller måttligt förhöjda värden.

Vissa forskare har använt torrföraskning bl a för växtmaterial, men uppgifter om återvinningen saknas.

Under de sista 10 åren tycks inga analyser av bor i blod eller urin ha publicerats. Det saknas därför beskrivningar av analyser som använder de känsligaste metoderna, såsom atomabsorption med grafitugn eller emissionsspektrografi med plasmabrännare. Ingen har heller på senare tid prövat färgkomplexmetoder på blod eller urin.

Litteraturreferenser till APPENDIX II

1. BADER, H. & BRANDENBERGER, H.: Boron determination by atomic absorption spectrophotometry. Atomic Absorption Newsletter 7 (1968) 1-3.
2. IMBUS, H.R., CHOLAK, J., MILLER, L.H. & STERLING, T.: Boron, cadmium, chromium and nickel in blood and urine. A survey of American working men. Arch Environ Health 6 (1963) 286-295.
3. MELTON, J.R., HOOVER, W.L., MORRIS, P.A. & GERALD, J.A.: DC arc plasma emission spectrometric determination of boron in plants. J Assoc Off Anal Chem 61 (1978) 504-505.
4. PASZTOR, L., BODE, D. & FERNANDO, Q.: Determination of micro quantities of boron in steel by a solvent extraction method. Anal Chem 32 (1960) 277-281.
5. PERKIN-ELMER, CO.: Analytical methods for atomic absorption spectrophotometry. Norwalk, Conn., USA (1973).
6. SZYDLOWSKI, F.J.: Boron in natural waters by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. Anal Chim Acta 106 (1979) 121-125.
7. UPPSTRÖM, L.R., ÖSTLING, G.: The formation of rosocyanin in the presence of water. Anal Lett 9 (1976) 311-324.