

1987:

34. **Marianne Gerner Björkstén och Bengt Jonsson:**
Besvär från rörelseorganen bland läkar-sekreterare.
35. **Anita Nilsson Granström, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulf Hammars-tröm och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Yrsel som subjektivt symtom och oculo-motorisk störning vid svetsning.
36. **Lone Donbæk Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdes-dokumentation. 77. Træstøv.
37. **Ingela Rystedt:**
Handeksem hos atopiker.
38. **Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8.
39. **Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII.
40. **G Heimbürger and P Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987.
41. **Per Löfstedt och Ulf Landström:**
Buller, vibrationer och vakenhet under lastbilskörning.

1988:

1. **Lars Hagmar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Ben-sen.
2. **Gunnela Westlander:**
Kontorsautomation i ett arbetsmiljöper-spektiv.
3. **Gunnar Johanson:**
Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Upta-ke, distribution, metabolism, and excre-tion in man and laboratory animals.
4. **Alf Askergren, Håkan Beving, Maud Hag-man, Jan Kristensson, Klas Linroth, Olof Vesterberg och Arne Wennberg:**
Biologiska effekter av exponering för vattenbaserade och lösningsmedelsbase-erade färger hos målare.
5. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och Christer Hogstedt:**
Canceröversjuklighet bland svenska skor-stensfejare.
6. **Jan E Wahlberg:**
Försäkringsmässig sambandsbedömning vid arbetsrelaterade hudsjukdomar.
7. **Per Gustavsson, Evy Fellenius och Chris-ter Hogstedt:**
Lungcancer bland slaktare och charkute-rister. En fall-referent-studie.
8. **Eva Björkholm, Annika Hultman och Jan Rudling:**
Bestämning av klor och kloridioxid i luft med provtagning i tvättflaska och jonkro-matografisk analys.

9. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**
Mätning av låga halter formaldehyd med diffusionsprovtagare.
10. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Mats Hag-berg, Elsy Jönsson, Mona Klevegård, Frideborg Lövgren, Gunnar Michaelsson, Bengt Ritzén, Bertil Rudell och Lissi Thomasson:**
Besvärsförekomst och försök till interven-tion i Ångermanländsk skoindustri.
I. Förekomst av lösningsmedelsbesvär i svensk skoindustri.
Mats Hagberg, Birgitta Kolmodin-Hed-man, Elsy Jönsson, Gunnevi Sundelin och Lissi Thomasson:
II. Förekomst av och relativa risker för be-svär i rörelseorganen hos arbetare i sko-in-dustri.
Gunnevi Sundelin, Mats Hagberg och Bir-gitta Kolmodin-Hedman:
III. Ergonomiutbildning av nåtlare i sko-industri – ett försök till utvärdering.
11. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson och Stina Langendoen:**
Faktorer som påverkar omsättningen bland yrkesförare. En retrospektiv kohort-studie.
12. **Francesco Gamberale, Birgitta Anshelm Olsson, Peter Eneroth, Thomas Lindh, Ar-ne Wennberg, Lars-Inge Andersson, Maud Hagman, Lotta Johansson, Henry Ljung-berg, Siv Törnqvist och Ulf Östman:**
Akuta effekter av lågfrekventa elektromag-netiska fält. En fältstudie av linjearbetare i 400 kV ledningar.
13. **Juha Liira:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdes-dokumentation. 78. Kreosot.
14. **Michael A. Brown:**
NIOH and NIOSH Basis for an Occupati-onal Health Standard: Grain Dust. Health Hazards of Storing, Handling and Ship-ping Grain.
15. **Per Malmberg, Anna Rask-Andersen, Urban Palmgren, Göran Blomquist, Moni-ca Lundholm och Katrin Karlsson:**
Akut toxisk alveolit och allergisk alveolit hos lantbrukare. Exponering för mikroor-ganismer och endotoxin.
16. **Book of Abstracts. Sixth International Symposium Epidemiology in Occupati-onal Health. Stockholm, Sweden, August 16-18, 1988.**
17. **Kristina Kemmlert och Åsa Kilbom:**
Besvär i nacke/skuldra och samband med arbetssituation. En utvärdering med hjälp av frågeformulär och arbetsplatsbesök.
18. **Per Gustavsson och Annika Gustavsson:**
Dödsorsaker bland arbetare vid en kom-munal sopförbränningsanläggning.

Arbete och Hälsa 1989:15

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

84

HYDROKINON

Ulla Stenius

Solna maj 1989

ISBN 91-7045-027-7
ISSN 0346-7821

FÖRORD

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet. Det består för närvarande av:

Helgi Gudbergsson	Heilsuverndarstödin, Reykjavik
Per Lundberg	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Gunnar Mowe'	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbejdsmiljøinstituttet, København

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av materialet har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationella expertsgruppsledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbeterna ej är uttryckta i dessa enheter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av toxikolog Ulla Stenius, Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1988-11-07 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid.
1. FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA	5
2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST	6
2.1. Användning	6
2.2. Metoder för analys av lufthalter	6
3. KINETIK	6
3.1. Upptag	6
3.2. Distribution	7
3.3. Biotransformation	7
3.4. Eliminering	8
4. ALLMÄN TOXIKOLOGI	9
4.1. Allmän toxicologi	9
4.2. Toxicologiska mekanismer, <i>in vitro</i> studier	9
4.3. Faktorer som påverkar toxiciteten	10
5. ORGANEFFEKTER	10
5.1. Hud- och slemhinnor	10
5.2. Effekter på ögon	11
5.3. Effekter på andningsorganen	12
5.4. Effekter på lever	12
5.5. Effekter på njurar	13
5.6. Blod och blodbildande organ	13
5.7. Effekter på perifera och centrala nervsystemet	14
6. ALLERGIER, IMMUNOTOXICITET	14
7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET	15
8. CARCINOGENICITET	16
9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI	18
10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS.	19
10.1. Effekter på korttidsexponering	21
10.2. Effekter på långtidsexponering	22
11. FORSKNINGSBEOV	23
12. DISKUSSION OCH VÄRDERING	23
13. SAMMANFATTNING	24
14. SUMMARY	24
15. REFERENSER	26
Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av hydrokinon i luft	36

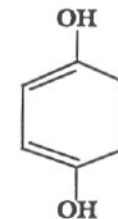
1. FYSIKALISKA-KEMISKA DATA

CAS-nr: 123-31-9

Synonymer: 1,4-Bensendiol; 1,4-dihydroxybensen; 4-hydroxyfenol; alfa-hydrokinon; bensohydrokinon; dihydroxybensen.

Molekylformel: $C_6H_4(OH)_2$

Strukturformel:



Molekylvikt: 110,11

Smältpunkt: 170-171°C

Kokpunkt: 285-287°C (97 kPa)

Ångtryck: $2,4 \times 10^{-3}$ Pa (20°C)Luktröskel: 0,4 mg/m³ (0,09 ppm) (71)Omräkningsfaktorer: 1 mg/m³ = 0,22 ppm1 ppm = 4,55 mg/m³

Hydrokinon består vid rumtemperatur av från färglösa till vita hexagonala kristaller. Hydrokinon löser sig i vatten (7,3g/100g vatten). Hydrokinon är även lösligt i alkohol och eter, men har låg löslighet i bensen och andra opolära lösningsmedel. I vattenlösning och i närvaro av syre autooxideras hydrokinon pH-beroende: ökad autooxidation vid ökat pH (80). Autooxideringen ger vattenlösningar av hydrokinon en brun färg.

2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST

2.1 Användning

Hydrokinon används som en reducerande substans, antioxidant eller stabilisator inom till exempel gummiindustrin. Vidare används hydrokinon i filmframkallningsindustrin som en beståndsdel i filmframkallningsvätska. I metylakrylatcementblandningar (ex bencement) används hydrokinon för att förhindra för tidig polymerisering. Hydrokinon används även i kosmetika och farmaceutiska preparat som hudblekningsmedel och som en beståndsdel i hårfärger.

Kriteriedokument rörande hydrokinon har utgivits av NIOSH (68)

2.2 Metoder för analys av lufthalter

Hydrokinonaerosoler i luft provtas genom cellulosaestermembran och adsorptionsrör med XAD-2 och analyseras med hjälp av högtrycks-vätskekromatografi (69). Flödes hastighet 1,5 liter/minut rekommenderas med filterstorlek 0,8µm och 37mm diameter. Vid analysen extraheras provet med 1% ättiksyra och mäts sedan med en högtrycks-vätskekromatograf med UV-detektor vid 290nm.

3 KINETIK

3.1 Upptag

Hydrokinon kan absorberas genom magtarmkanalen och via huden.

Hud och slemhinnor: I en studie med radioaktivt hydrokinon applicerat på försökspersonernas panna visades att hydrokinon absorberas snabbt via huden. En 100µl dos av 2% ¹⁴C märkt hydrokinon löst i 71% etanol applicerades på 16 cm² yta. Medelabsorption av hydrokinon från fem dygns urindata uppskattades vara 57%. (11)

Hydrokinon kan även absorberas genom hårlösa rätthud *in vivo* och genom människo- och rätthud *in vitro*. En enstaka 40mg/cm² dos av 4% hydrokinon löst i olja applicerades på huden *in vitro*. Efter 24 timmar var 1,68% av dosen absorberad via rätthud och 0,28% via människohud (59).

Andningsorganen: Vid yrkesmässig exponering för hydrokinon kan exponering ske via andningsorganen. Det finns inga tillgängliga kvantitativa data om upptag i andningsorganen.

Magtarmkanalen: Hydrokinon absorberas via magtarmkanalen. Man har till exempel visat att råttor behandlade med 200mg/kg (¹⁴C) märkt hydrokinon peroralt utsöndrade 91,9% av radioaktiviteten via urin inom 2-4 dagar (26).

3.2 Distribution

Vid peroral administrering av hydrokinon (200mg/kg (¹⁴C)) till råttor var aktiviteten distribuerad till samtliga vävnader med högre koncentration i lever och njurar (26).

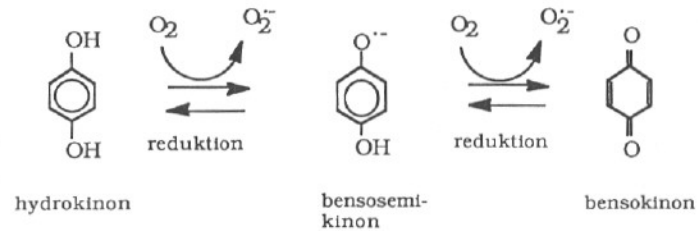
Vid intravenös injektion av radioaktivt märkt hydrokinon (¹⁴C) till råttor stannar radioaktiviteten kvar i benmärg minst 24 timmar. I lever och tymus fanns ingen aktivitet kvar efter 24 timmar. Den aktivitet som var kovalent bunden ökade med tiden i alla undersökta organ med störst ökning i benmärgen (43).

Helkroppsautoradiografi efter intravenös injektion av hydrokinon (1,3 och 14 mg/kg) till råttor har visat en dosrelaterad ackumulering mätt som radioaktivitet i benmärg och lymfoida vävnader (42).

3.3 Biotransformation

Vid fysiologiskt pH (7,4) autooxideras hydrokinon spontant till bensokinon via bildning av semikinon. Både bensokinon och semikinon kan enzymatiskt reduceras tillbaka till hydrokinon och bilda ett redox-cykliskt system (fig1). Under denna process bildas superoxidanjoner och väteperoxid (43,87). Hydrokinon detoxifieras i lever och utsöndras som olika typer av konjugat huvudsakligen via urin (95). Som framgår av återfunna metaboliter i urinen (se 3.4) torde hydrokinon metaboliseras via flera alternativa vägar. Hydrokinon är en metabolit från bensen och detaljer från

hydrokinonets bio-transformation kan inhämtas från bensenlitteraturen. Den svenska kriterie-gruppen har nyligen skrivit ett kriteriadokument om bensen (44).



Figur 1. Hydrokinonets redox reaktioner.

3.4 Eliminering

Andningsorganen: Råttor behandlade peroralt med 200mg/kg ¹⁴C märkt hydrokinon utsöndrade ca 0,4% av dosen via utandningsluft (26).

Njurar: Försökspersoner behandlades med 100µl ¹⁴C-märkt hydrokinon applicerad på 16 cm² yta på pannan. 57% av dosen utsöndrades via urin under 5 dagar med störst elimination under de första 12 timmarna (11).

24 timmar efter en engångsdos av hydrokinon (3mg/kg) återfanns dels sulfatbundet hydrokinon i urin dels hydrokinon bundet till glukuronat. Däremot påvisades inget ometaboliserat hydrokinon (68).

Råttor behandlade peroralt med 200mg/kg ¹⁴C märkt hydrokinon utsöndrade 91,9% av radioaktiviteten via urin inom 2-4 dagar. 1,1-8,6% av dosen utsöndrades som hydrokinon, 25-42% som monosulfat och 56-66% som monoglukuronid (26).

Inom 24 timmar utsöndrade kaniner i urin 30% av dosen (100-200mg/kg) som sulfaterat, 43% som monoglukuronidbundet och 0,0065% som fri hydrokinon (37). Administrering av 0,09g/kg hydrokinon till kanin ledde till ökad utsöndring av organiska sulfater, men hade ingen effekt på utsöndring av glukuronsyrakonjugat (25).

Katter behandlade med 20mg hydrokinon/kg kroppsvikt intravenöst utsöndrade 10%

av dosen ometaboliserad via urinen, 87% som konjugerat sulfat och ca 3% bundet till glukuronid (60).

Mag- och tarmkanalen: Råttor behandlade peroralt med 200mg/kg ¹⁴C märkt hydrokinon utsöndrade 3,8% av den tillförda aktiviteten via feces (26).

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

4.1 Allmän toxicologi

Vid peroralt intag av hydrokinon (12g) i suicidalssyfte hade de akuta symptomen (allmän påverkan) försvunnit efter 24 timmar. Blodanalys visade hypoglycemi och hyperkolesterolemi. Efter 30 dagar var endast kolesterolhalten i blodet något förhöjd (83).

Hydrokinonets akuttoxiska effekt har undersökts i LD₅₀-test.

Vid peroral administrering var LD₅₀-värdet för råttor 780mg/kg (4), för hund 200mg/kg (104,56), för katt 80mg/kg (24), och för kanin 200mg/kg (24).

4.2 Toxicologiska mekanismer, *in vitro* studier

Som tidigare nämnts genomgår hydrokinon vid fysiologiskt pH redox-cykling och bildar fria radikaler med samtidig bildning av konjugat (43,87). De vid redox-cykling bildade syreradikalerna kan leda till DNA skada, lipid-peroxidering och enzyminaktivering (89).

Såväl konjugeringsreaktionerna som bildning av fria radikaler tycks vara viktiga för hydrokinonets cytotoxicitet vilket diskuteras i några artiklar: (43,87,86,91).

I en studie med råttlevermikrosomer visades att bensen via hydrokinon bildar p-bensosemikinon och p-bensokinon vilka binds till makromolekyler (98).

Hydrokinon har även visats binda kovalent till mikrosomala proteiner *in vitro* (99).

Hydrokinon eller dess metaboliter (1×10^{-5} - $1,5 \times 10^{-4}$ M) har visats kunna bindas kovalent till strukturella cellulära proteiner *in vitro* och antas via denna mekanism kunna störa mikrotubulifunktioner och leda till abnormiteter i cytoskelettet samt en störd celldelning (48,49).

Hydrokinon (3-100 μ M) har visats hämma frisättandet av väteperoxid från lungmakrofager *in vitro*. Effekten anses försämra makrofagernas förmåga att angripa mikroorganismer (57).

4.3 Faktorer som påverkar toxiciteten

Fasta 18 timmar före LD₅₀-test ökade toxiciteten 2-3 gånger (13).

Förbehandling med inducerare av det mikrosomala monooxygenas-systemet (3-trifluoro-metyl- α -etylbenzhydrol) minskade den akuta toxiciteten *in vivo*. Författarna tror att den stimulerade biotransformationen ligger bakom denna effekt (95).

5. ORGANEFFEKTER

5.1 Hud och slemhinnor

Det finns fall med leukodermi eller vitiligo (depigmentering av hud) beskrivna, som är orsakade av hydrokinon i framkallningsvätska. En 54-årig man fick vitiligo på händer och handleder vid service av fotoframkallningsmaskiner. Vid rengöring och utbyte av framkallningsvätska blev han exponerad för 7% hydrokinonlösning. Kontaminerade skyddshandskar tros ha fungerat som ocklusionsförband (52). Ett annat fall av depigmentering vid exponering för filmframkallningsvätska har rapporterats. En 30-årig man doppade sin hand regelbundet i framkallningsvätska innehållande 0,06% hydrokinon. Efter 8 månader uppträdde vitiligo på handen (33). Ytterligare ett fall med vitiligo har beskrivits vid hantering av fotokemikalier innehållande hydrokinon (27).

Hudblekningspreparat innehållande hydrokinon har orsakat hudrodnad och sveda

(7,92,54). I dessa fall har den använda hydrokinon-koncentrationen varit över 3%. Vid långvarig exponering för hudblekningspreparat innehållande hydrokinon över 5% har samtidig exponering för solljus förvärrat skadorna (30). Låga koncentrationer hydrokinon (under 2%) i hudblekningspreparat har inte givit några registrerade reningseffekter (6,92).

Enligt Food and Drug Administration (FDA, USA) är 1,5-2% en säker och effektiv koncentration för hudblekning (5).

I en studie jämfördes 33 arbetare exponerade för hydrokinon och dess derivat med 55 matchade kontroller. Både de exponerade och kontrollerna kom från samma fabrik och arbetade vid framställning av metionin och vitaminer. Förekomsten av eksem var högre bland de exponerade. Resultatet var statistiskt signifikant (16,17).

In vitro studier visar att pigmenterade hudceller från möss var känsligare för skada orsakad av hydrokinon än opigmenterade hudceller (46).

Med histokemisk teknik har det visats att 2-5% hydrokinon minskade bildningen av melanosomer, ändrade melanosomstrukturen och orsakade degradering av melanosomer. Detta visades både vid applicering på hud och vid injicering subkutant (51).

Effekten av hydrokinon har jämförts mellan pigmenterade och icke pigmenterade cellinjer *in vitro*. Undersökningen visade att hydrokinon orsakade 30 gånger lägre DNA-syntes (thymininkorporering) och 85 gånger lägre RNA-syntes (uridininkorporering) hos pigmenterade celler. Hydrokinonets depigmenterande effekt tros snarare bero på dess selektiva verkan på melanocytmetabolismen än på melanin-syntesen (77).

5.2 Effekter på ögon

I flera studier har det visats att personer sysselsatta med hydrokinonframställning uppvisar mörkbruna reversibla pigmenteringar i hornhinna och bindehinna (2,3,63). Författarna ansåg det vara troligt att ångor från hydrokinonets oxidationsprodukt, bensokinon, var den huvudsakliga orsaken till ögonskadorna även om en direktverkan av hydrokinon ej heller kan uteslutas. Färgen är troligen en

slutprodukt av oxidation av hydrokinon till kinon och polymerisering av detta material (94).

En positiv korrelation mellan grad av ögonskada och exponeringstidens längd har rapporterats. För kraftigare pigmentering på hornhinna och bindehinna krävs minst 5 års exponering för hydrokinonångor (94).

En 40-årig operationssköterska fick upprepade gånger korneala sår vid blandning av bencement. Effekten tros bero på en kombinerad effekt av ångor från bencementen bestående av metylmetakrylat och hydrokinon (70).

2% hydrokinon orsakade mild konjunktivit dag 1 hos 3 av 6 försöksdjur. Skadan hade försvunnit till nästa dag (19).

5.3 Effekter på andningsorganen

I en studie jämfördes 33 arbetare exponerade för hydrokinon och dess derivat med 55 matchade kontroller. Både de exponerade och kontrollerna kom från samma fabrik. Förekomsten av hosta var högre och lungfunktionsvärdena försämrade hos de exponerade. Exponering för hydrokinon ökade även serum-immunoglobulinfraktion G. Även en positiv korrelation mellan immunoglobulin E och flödes hastigheter (FEV₁, FEF) påvisades. Resultaten var statistiskt signifikanta men exponeringsdata saknades (16,17).

5.4 Effekter på lever

Det finns inga uppgifter om effekter på lever efter yrkesmässig exponering för hydrokinon.

Behandling av råtta med hydrokinon (5mg/kg och dag) under 10 dagar hämmade aktiviteten av katalas i lever (103).

5.5 Effekter på njurar

Inga studier om inverkan av hydrokinon på njurar har påträffats.

5.6 Blod och blodbildande organ

Arbetare som vid hydrokinonframställning blivit exponerade för hydrokinon jämfördes med oexponerade arbetare i samma fabrik.

De exponerade arbetarnas blodvärden (hemoglobin, antalet erythrocyter och leukocyter och hematokrit) visade inga avvikelser jämfört med de oexponerade (94).

Exponering av möss subkutant för hydrokinon (20-100mg/kg) under 6 dagar inducerade polykromatiska erythrocyter i alla dosgrupper. Mängden mikrokärnor ökade med ökad dos till maximala värdet vid 6x80mg/kg. Man såg även en ökning av benmärgens celltäthet vid låg dos. Celltätheten minskade vid doser över 6x50mg/kg. Antalet granulopoetiska stamceller varierade med celltätheten (97).

I en undersökning av hydrokinonets påverkan på funktionen hos omogna B-lymfocyter exponerades 4 st C57BL6 möss för 2 dagliga doser hydrokinon under 3 dagar (100mg/kg i.p. eller i.v.). Man såg en reducering av benmärgens celltäthet. Även frekvensen mogna B-lymfocyter bildade från mjält- och benmärgsceller var *in vitro* reducerad (102).

Hydrokinon i koncentrationsområdet 10^{-5} - 10^{-4} M hämmar stroma-cellernas (benmärg) förmåga att främja bildande av granulocyt- och monocytolonier vid samodling *in vitro* (36).

Benmärgens B-lymfocyter från mus exponerades för hydrokinon (10^{-7} - 10^{-5} M) *in vitro*. Korttidsexponering (1 timme) hämmade mognandet av B-cellerna efter 48 timmar i kultur. Både B-cellsreducerade benmärgsceller och oreducerade celler visade samma effekt (53).

Hydrokinon har visats ha en dosberoende ($1-2 \times 10^{-5}$ M) hämning av RNA-syntes hos mjältlymfocyter från mus *in vitro*. Dessa koncentrationer hade ingen effekt för viabiliteten (78).

Hydrokinon (0,5-3mM under 2,5 timmar) orsakade en minskning av glutathionhalten i humana erythrocyter men ledde endast till en svag ökning av methemoglobin i dessa (61).

Det har även rapporterats att hydrokinon kan leda till bildning av Heinz-kroppar hos försöksdjur (23).

Behandling med hydrokinon (5mg/kg och dag) under 10 dagar hämmade aktiviteten av katalas i mjälte och blod (103).

5.7 Effekter på perifera och centrala nervsystemet

Inga uppgifter har påträffats i litteraturen.

6. ALLERGIER, IMMUNOTOXICITET

Vid undersökning av 536 patienter på en hudklinik i Brasilien reagerade ca 9% positivt vid kontaktallergitest med 5% hydrokinonlösning (64). I Nigeria uppgavs 1,5% av 223 kvinnor ha givit positivt utslag i lapptest med hydrokinon (72).

I en studie jämfördes 33 arbetare med 55 matchade kontroller. Både de exponerade och kontroller kom från samma fabrik och arbetade vid framställning av metionin och vitaminer. Arbetarna var exponerade för hydrokinon och dess derivat. Förekomsten av eksem och hosta var högre och lungfunktionsvärden försämrade bland de exponerade. Exponering för hydrokinon ökade även serumimmunoglobulinfraktionerna G och E. Resultaten var statistiskt signifikanta. Även en positiv korrelation mellan immunoglobulin E och flödesastigheter (FEV₁, FEF) påvisades (16,17).

Hydrokinon visade sig vara svagt sensibiliserande för marsvin injicerade intrakutant med hydrokinon (0,1-0,001% inj. volym 0,1ml) (81). Vid olika studier med GPM-test (Guinea Pig Maximization-test) på marsvin har ca 50% av försöksdjuren sensibiliserats av hydrokinon (40,100).

Hydrokinon har visat sig verka immunosuppressivt vid intraperitoneal eller

intravenös administrering till möss (102). Hydrokinonbehandling *in vivo* har även hämmat både T- och B-lymfocytens respons på mitogen stimulering *in vitro*. Hydrokinon påverkar även benmärgs- och mjältcelltäthet *in vivo* (50).

Hydrokinon (50µM) har visats hämma induktionen av interferon gamma i mjältceller isolerade från möss (15).

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

Hydrokinon var mutagent i Salmonella stam TA 1535A (utan metabolisk aktivering) (22) men inte mutagent vare sig med eller utan metabolisk aktivering i stammarna TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100 (29,32,39,82,105).

Hydrokinon var negativt i ett mutationstest hos *Micrococcus pyogenes* stam FDA 209 (21).

Hydrokinon var mutagent i *Escherichia coli* DNA polymeras test (DNA reparations-test) (8). Hydrokinon var även mutagent för *Saccaromyces cerevisiae* och orsakade mitotisk rekombination (22).

I ett DNA-syntes test med HeLa-celler gav 1,0x10⁻⁴M hydrokinon utan metabolisk aktivering och 3x10⁻⁵M hydrokinon med metabolisk aktivering positivt utslag (73).

100mg/kg hydrokinon administrerad peroralt till mus hade ingen effekt på DNA-syntes i testikel (88).

Onormala metafaser (tregruppsmetafaser) påvisades i benmärg och i tarmceller hos hamster efter intraperitoneala injektioner av hydrokinon (0,15-0,20mg/g) (75) och i tarmceller hos möss efter subkutana eller intraperitoneala injektioner av hydrokinon (0,15-0,175mg/g) (74). Onormala metafaser observerades även *in vitro* efter exponering av kycklingfibroblaster för hydrokinon (10⁻⁷-10⁻⁶ mM) och i råttlever-, benmärg- och korneaceller efter intraperitoneal administrering av hydrokinon (0,15-0,20mg/g). Onormala metafaser fanns även i kornea efter behandling med 1 droppe 5%-ig hydrokinon (85).

50 och 100mM hydrokinon inducerade inga recessiva letala mutationer hos F2 och F3 generationer av *Drosophila melanogaster* (39). Det har även utförts en studie över dominanta letala mutationer hos råttor vilka inte kunde påvisas med doser som var atoxiska (dos ej angiven) (55).

Hydrokinon ($1,6 \times 10^{-6}$ - $2,0 \times 10^{-4}$ M) ökade frekvensen systerkromatidutbyten (SCE) i humana lymfocyter *in vitro* (65). I en annan studie inducerade 1mM hydrokinon SCE i humana lymfocyter *in vitro* både med och utan metabolisk aktivering (66).

I mikrokärntest på möss var hydrokinon (200mg/kg) svagt klastogent (35,39). Även 80mg/kg administrerat peroralt gav ökat antal mikrokärnor i benmärg 18, 24 och 48 timmar efter administreringen. Intraperitoneal administrering gav en ökning enbart efter 18 timmar (20).

Hydrokinon har testats för dess förmåga att inducera mitotisk uppdelning (crossing over och fel i kromosomdelning) hos *Aspergillus nidulans*. Exponering för 1-3mM hydrokinon ökade frekvensen mitotisk uppdelning 10 gånger (41).

I en *in vitro* studie över hydrokinonets DNA-skadande effekt visades att 1mM hydrokinon inducerade enkel- och dubbelsträngbrott på DNA (58).

Effekten av hydrokinon på DNA-syntes mättes i en muslymfom cellinje (^3H)leucin inkorporering). Hydrokinon gav efter 30min exponering (1×10^{-5}) 50% reduktion av DNA-syntes (76).

8. CARCINOGENICITET

I en kohort av 478 arbetare i fotoframkallningsindustrin var antalet fall hjärntumörer 2 mot det förväntade 0,4. Skillnaden var ej statistiskt signifikant. Hydrokinon var ett av ett större antal ämnen arbetarna exponerades för. De uppmätta hydrokinonkoncentrationerna var under $0,01 \text{ mg/m}^3$ (34).

I en studie av induktion av proliferativa skador på magslemhinnan exponerades hamstrar för 0,5% hydrokinon i dieten. 20 veckors behandling gav inte upphov till

några förändringar (45).

Hydrokinon undersöktes för dess initierande verkan. 0,3ml 6,7% hydrokinon i aceton applicerades på hud i 3 veckor. 24 möss behandlades med en total dos om 20mg. Som promotiv behandling användes krotonolja löst i aceton (18 appliceringar per vecka med 0,3ml 0,5% lösning). En mus fick en tumör (84).

Hydrokinonets tumörpromotiva verkan undersöktes i lever foci test. Initierade råttor (dietylnitrosamin 30mg/kg) behandlades med 100 och 200mg hydrokinon/kg dagligen peroralt under sju veckor. Behandlingen med 100mg/kg gav upphov till en signifikant ökning av leverfoci (93).

Möss (BALB/C) som transplanterats med malignt melanom behandlades med 16 respektive 80mg/kg hydrokinon subkutant dagligen i 9 dagar. Incidensen lyckade transplantat hos kontrolldjur var 91,7%. Djur som behandlats med 16mg/kg hade 55,6% lyckade transplantat och hos gruppen 80 mg/kg var 23,7% av alla transplantat lyckade. Hydrokinon ökade även överlevnaden av djuren (14).

Hydrokinonets carcinogenicitet har testats med en implantationsmetod. En 10mg pellet innehållande 20% hydrokinon inplanterades i urinblåsa hos möss. Efter 25 veckor var tumörincidensen 12% (carcinom och papillom) hos 77 kontrolldjur och 32% (carcinom) hos 19 behandlade djur. Resultatet var statistiskt signifikant. (10).

Hydrokinonets cocarcinogena effekt har testats på hud. På 50 möss applicerades bens[a]pyren (5ug/appl.)+ hydrokinon (5mg i aceton) 3 gånger i veckan 368 dagar. Hydrokinon visade sig vara en svag hämmare av benspyrenets carcinogena förmåga (101).

International Agency for Research on Cancer (IARC) har fastställt att med befintliga data kan man ej värdera hydrokinonets carcinogenicitet (47).

National Toxicology Program i USA testar för närvarande hydrokinon för dess carcinogena effekt i en tvåårsstudie (peroral administrering) (67). De preliminära resultaten tyder på ett ökat antal tubulära adenom i njurarna hos råttor samt ökat antal leukemier hos råttor. Även hos honmöss fanns en ökning av hepatocellulära neoplasier.

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

Honrättor exponerades för 0,3% hydrokinon i dieten 10 dagar före befruktning. Undersökningar av fertilitetsindex, kullstorlek, mortalitets- och viabilitetsindex utfördes. Inga förändringar kunde relateras till hydrokinonexponeringen (1).

Hydrokinon (50mg/kg/dag under 14 dagar) förlängde diestrusperioden i honrättornas reproduktionscykel (79).

Subkutana injektioner av hydrokinon (100mg/kg/dag 51 dagar) orsakade vikt-reducering av testiklar, bitestiklar, sädesblåsa och binjure hos hanrättor. Histologiska studier talade för en störd produktion av spermier och en minskad DNA halt i spermier (90).

I en annan studie exponerades rättor för 0,5g hydrokinon (total dos) i foder under dräktigheten. Rättorna avlivades 22 dagar efter parning. Av 126 kontroller hade 40,8% en eller flera resorptioner och 10,6% av alla implantationer slutade i resorption. Hos behandlade rättor uppvisade 100% av djuren resorptioner och 26,8% av alla implantationer slutade i resorption (96).

I en studie behandlades 20 dräktiga rättthonor med hydrokinon som applicerades dermalt från dag 6-19 med dosintervallet 54-810mg/kg. Man fann inga skillnader mellan kontroller och behandlade (19).

Härfärger innehållande 0,2% hydrokinon har testats för teratogen effekt med negativt resultat (12).

Hydrokinon (80mg/kg) administrerat peroralt har visats inducera mikrokärnor i benmärgsceller hos dräktiga mösshonor och transplacentalt i fetala leverceller. Ökning i antalet mikrokärnor i fetala leverceller sågs redan 9 timmar efter hydrokinonadministreringen (38).

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Hydrokinonets effekter på människa och i djurförsök sammanfattas i tabellerna 1 och 2.

Tabell 1. Effekter på människa orsakade av hydrokinon.

Dos	Effekter
12g po	Påverkat allmäntillstånd samt hypoglycemi och hyperkolesterolemi (62,83).
7% lösning dermalt.	Vitiligo på händer och handleder (52)
>3% lösning dermalt.	Uppkomst av hudrodnad och sveda (54,92,7)
0,06% lösning . dermalt.	Vitiligo på handen (33).

Tabell2. Effekter på försöksdjur orsakade av hydrokinon.

Dos	Effekter
780mg/kg po	LD ₅₀ för råtta (4)
200mg/kg po	LD ₅₀ för hund och kanin (104,56,24)
80mg/kg po	LD ₅₀ för katt (24)
100mg/kg po 2gångar/ dag 3 dagar	Immunosuppressiv verkan samt påverkan på benmärgs- och mjältcelltätheten hos möss (50).
100mg/kg/dag sk 51 dagar	Viktreducering av testiklar, bitestiklar, sädesblåsa och binjure hos hanråttor (90).
100mg/kg/dag po	Ökad antal leverfoci i råttlever (93).
50mg/kg/dag po 14 dagar	Förlängning av diestrusperioden i honråttornas reproduktionscykel (79).
6x20mg/kg po 6dagar	Inducering av polykromatiska erythrocyter och mikrokärnor hos möss (97).
80mg/kg po	Inducering av mikrokärnor i benmärgsceller hos dräktiga mösshonor och transplacentalt i fetala lever-lever (38).
20% i 10mg pellet	10mg implantation i urinblåsa hos möss gav ökad tumörincidens (10).
0,1-0,001% lösning ik	0,1ml injicerat på marsvin under 10 dagar verkade sensibiliserande (81).
po=peroralt sk=subkutant	ik=intrakutant

10.1 Effekter av korttidsexponering

Vid peroralt intag av hydrokinon (12g) i suicidalsyfte har de akuta symptomen varit kramper, andningssvårigheter och ett påverkat allmäntillstånd. Blodanalys har visat hypoglycemi och hyperkolesterolemi. Dosen var inte dödlig (62,83).

Exponering av möss subkutant för hydrokinon inducerade polykromatiska erythrocyter och mikrokärnor i dosgrupper över 6x20mg/kg. Även en påverkan på benmärgens celltäthet fanns. I mikrokärntest på möss var 200mg hydrokinon/kg svagt klastogent (97).

Hydrokinon (100mg/kg 2x dagligen under 3 dagar) har visat sig verka immunosuppressivt vid intraperitoneal eller intravenös administrering till möss (102). Hydrokinonbehandling (100mg/kg intraperitonealt eller intravenöst injicerad 2x dagligen under 3 dagar) *in vivo* har även hämmat både T och B lymfocytens respons på mitogen stimulering *in vitro*. Samma hydrokinonbehandling påverkar även benmärgs- och mjältcelltäthet *in vivo* (50).

Hydrokinon (50mg/kg/dag under 14 dagar) förlängde diestrusperioden i honråttornas reproduktionscykel (79).

I en annan studie exponerades råttor för 0,5g hydrokinon (total dos) i föda under dräktigheten. Råttorna avlivades 22 dagar efter parning. Av 126 kontroller hade 40,8% en eller flera resorptioner och 10,6% av alla inplantat slutade i resorption. Hos behandlade råttor uppvisade 100% av djuren resorptioner och 26,8% av alla inplantat slutade i resorption (96).

Hydrokinon (80mg/kg) administrerat peroralt har visats inducera mikrokärnor i benmärgsceller hos dräktiga mösshonor och transplacentalt i fetala leverceller. (38)

Marsvin injicerades intrakutant med hydrokinon (0,1-0,001% injektionsvolym 0,1ml under 10 dagar). Hydrokinon visade sig vara svagt sensibiliserande (81).

Hos försöksdjur orsakade 2% hydrokinon mild reversibel konjunktivit (19).

10.2 Effekter av långtidsexponering

I en studie jämfördes 33 exponerade arbetare med 55 matchade kontroller. Både de exponerade och kontrollerna kom från samma fabrik och arbetade vid framställning av metionin och vitaminer. Arbetarna var exponerade för hydrokinon och dess derivat. Förekomsten av eksem och hosta var högre och lungfunktionsvärdena försämrade bland de exponerade. Exponering för hydrokinon ökade även serum-immuno-globulinfraktionerna G och E. Resultaten var statistiskt signifikanta. Även en positiv korrelation mellan immunoglobulin E och flödes hastigheter (FEV₁, FEF) påvisades (16,17).

Det finns fall med leukodermi eller vitiligo (depigmentering av hud) beskrivna, som är orsakade av hydrokinon i framkallningsvätska inom industrin. En 54-årig man fick vitiligo på händer och handleder vid service av fotoframkallningsmaskiner. Vid rengöring och utbyte av framkallningsvätska blev han exponerad för 7% hydrokinonlösning. Kontaminerade skyddshandskar tros ha fungerat som ocklusionsförband (52). Ett annat fall av depigmentering vid exponering för filmframkallningsvätska har rapporterats. En 30-årig man doppade sin hand regelbundet i framkallningsvätska, innehållande 0,06% hydrokinon. Efter 8 månader uppträdde vitiligo på handen (33). Ytterligare ett fall med vitiligo har beskrivits vid hantering av fotokemikalier innehållande hydrokinon (27).

Försökspersoner (19 män och kvinnor) exponerades för hydrokinon under flera månader. Två män åt 500mg hydrokinon dagligen 5 månader och 17 personer både män och kvinnor åt 300mg/dag 3-5 månader. Blod- och urinanalyser uppvisade ingenting onormalt (13).

Hudblekningspreparat innehållande hydrokinon över 3% har orsakat hudrodnad och sveda medan koncentrationer under 2% har inte givit några retningseffekter (7,92,54).

Subkutana injektioner av hydrokinon (100mg/kg/dag 51 dagar) orsakade vikt-reducering av testiklar, bitestiklar, sädesblåsa och binjure hos hanrättor. Histologiska studier talade för en störd produktion av spermier och en minskad DNA halt i spermier (90).

I en carcinogenicitets-test inplanterades 10mg kolesterolpellet innehållande 20% hydrokinon i urinplåsa hos möss. Efter 25 veckor hade 32% av 19 behandlade djur och 12% av 77 kontrolldjur tumörer (10).

11. FORSKNINGSBEHOV

Toxikokinetiska studier vid exponering via andningsorganen saknas. Eventuella fosterskadande och reproduktionstoxiska effekter är otillräckligt undersökta. Data gällande genotoxiska och carcinogena effekter samt immunotoxicitet är så bristfälliga, att de inte möjliggör en riskbedömning.

12. DISKUSSION OCH UTVÄRDERING

Exponering för hydrokinon vid yrkesarbete sker huvudsakligen via andningsorganen och hud. Det finns data som visar att hydrokinon absorberas snabbt via hud.

Låga hydrokinon-koncentrationer under irritationsnivå har orsakat vitiligo vid upprepad exponering.

Hydrokinon har visats orsaka ögonskador och vara hudirriterande vid exponering för höga koncentrationer (över 3%).

Det finns en del data som tyder på att hydrokinon är ett reproduktionsstoxiskt ämne, men i båda dessa studier har doserna varit höga. Hydrokinon har även visats inducera mikrokärnor transplacentalt.

Det har påvisats effekter på blod och blodbildande organ både *in vivo* och *in vitro*. Hydrokinon har även verkat immunosuppressivt *in vivo* och *in vitro*. I en epidemiologisk studie har det påvisats samband mellan exponering för hydrokinon och förekomst av eksem, hosta och försämrade lungfunktionsvärden.

Hydrokinon har rapporterats ge genotoxiska effekter i en Salmonella test. Hydrokinon har även givit positivt utslag i DNA reparationstest, i en test för mitotisk

rekombination och i en DNA-syntes test. Hydrokinon har inducerat syster-kromatidutbyten i humana lymfocyter och mikrokärnor i djurförsök. Hydrokinon kan ge upphov till sensibilisering vid hudkontakt.

Djurdata och de epidemiologiska undersökningarna är otillräckliga för att man skall kunna dra några slutsatser beträffande hydrokinonets cancerrisk. Den pågående 2-års cancerstudien kommer att bidra med ytterligare underlag för riskbedömningen.

Den kritiska effekten vid exponering för hydrokinon synes vara dess genotoxiska verkan. Vid bedömning av risker vid hydrokinonexponering bör även dess eventuella skadliga verkan på immunsystemet, benmärgen, huden och slemhinnor beaktas.

13. SAMMANFATTNING

U Stenius: Hydrokinon. 84. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1989:15, 37s.

Den litteratur som bedömts vara väsentlig vid diskussion av ett yrkeshygieniskt gränsvärde för hydrokinon har sammanställts och värderats. Hydrokinon används inom industrin som en reducerande substans, antioxidant, stabilisator och som en beståndsdel i filmframkallningsvätska. Exponering kan ske både via andningsorganen och hud.

Vid diskussion av ett hygieniskt gränsvärde bör hänsyn tagas till dess genotoxiska verkan. Därutöver bör även dess eventuella verkan på immunsystemet, benmärgen, huden och slemhinnor beaktas.

105 referenser

Nyckelord: Hydrokinon, hygieniskt gränsvärde, genotoxicitet.

14. SUMMARY

U. Stenius: Hydroquinone. 84. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1989:15, 37s.

The literature considered relevant to a discussion of occupational exposure limits for hydroquinone has been assembled and assessed. Hydroquinone is used industrially as a reducing agent, an antioxidant and a stabilizer, and also as a component in film developing fluids. Exposure can occur via both skin and respiratory organs.

In discussing an occupational exposure limit for hydroquinone, its genotoxic effects should be given attention. Its possible effects on the immune system, bone marrow, skin and mucous membranes should also be borne in mind.

In Swedish, 105 references

Key words: Hydroquinone, occupational exposure limit, genotoxicity.

15. REFERENSER

1. Ames SR, Ludwig MI, Swanson WJ, Harris PL. Effect of DPPD, methylene blue, BHT and hydroquinone on reproductive process in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 93 (1956) 39-42.
2. Anderson B. Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *Arch Ophthalmol* 38 (1947) 812-826.
3. Anderson B, Oglesby F. Corneal changes from quinone-hydroquinone exposure. *Arch Ophthalmol* 59 (1958) 495-501.
4. Anikeeva LA. Effect of hydroquinone on the functional state of the liver. *Tr Khark Gos Med Inst* 114 (1974) 65-66. (Original på ryska)
5. Anon. Skin bleaching drug products for over-the-counter human use. *Fed Reg* (1982) 47107-47117.
6. Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. *J Am Med Assoc* 194 (1965) 965-967.
7. Bentley-Phillips B, Bayles MAH. Cutaneous reactions to topical application of hydroquinone. Results of a 6-year investigation. *S Afr Med J* 49 (1975) 1391-1395.
8. Bilimoria MH. The detection of mutagenic activity of chemicals and tobacco smoke in a bacterial system. *Mutat Res* 31 (1975) 328.
9. Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB. Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. *J Invest Dermatol* 50 (1968) 103-117.
10. Boyland E, Busby ER, Dukes CE, Grover PL, Manson D. Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. *Br J Cancer* 18 (1964) 575-581.
11. Bucks DA, McMaster JR, Guy RH, Maibach HI. Percutaneous absorption of hydroquinone in humans: Effect of 1-dodecylazacycloheptan-2-one (azone) and the 2-ethylhexyl ester of 4-(dimethylamino)benzoic acid (escalol 507). *J Toxicol Environ Health* 24 (1988) 279-289.
12. Burnett C, Goldenthal EI, Harris SB, Watzeter FX, Strausbury J, Kapp R, Voelker R. Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1 (1976) 1027-1040.
13. Carlson AJ, Brewer NR. Toxicity studies on hydroquinone. *Proc Soc Exp Biol Med* 84 (1953) 684-688.
14. Chavin W, Jelonek EJ, Reed AH, Binder LR. Survival of mice receiving melanoma transplants is promoted by hydroquinone. *Science* 208 (1980) 408-410.
15. Cheung SA, Nerland DE, Sonnenfeldt G. Inhibition of interferon gamma production by benzene and benzene metabolites. *J Natl Cancer Inst* 80 (1988) 1069-1072.
16. Choudat D, Brochard P, Philbert M, De Palmas J, Leib E, Neukirch F, Barrat G. Allergic effects among workers exposed to hydroquinone or to methionine. *Med Lav* 77 (1986) 87-88.
17. Choudat D, Neukirch F, Brochard P, Barrat G, Marsac J, Conso F, Philbert M. Allergy and occupational exposure to hydroquinone and to methionine. *Br J Ind Med* 45 (1988) 376-380.
18. Chrostek WJ. Health hazard evaluation/toxicity determination report H.H.E. 75-84-235. Instant copy service, Philadelphia, Pa. NIOSH PB-249415 (1975).
19. CIR (The Cosmetic Ingredient Review) expert panel. Safety assesment of cosmetic ingredients. Ed RL Elder. Final report on the safety assessment of hydroquinone and pyrocatechol. *J Am Coll Toxicol* 5 (1986) No 3, 123-165.
20. Ciranni R, Barale R, Ghelardini G, Loprieno N. Benzene and the genotoxicity of its metabolites. II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 209 (1988) 23-28.

21. Clark JB: The mutagenic action of various chemicals on *Micrococcus aureus*. *Proc. Oklahoma Acad Sci* 34 (1953) 114-118.
22. Cotruvo JA, Simmon VF, Spangord RJ. Investigation of mutagenic effects of products of ozonation reactions in water. *Ann N Y Acad Sci* 298 (1977) 124-140.
23. De Bruin A. Anomalies in hemoglobin-methemoglobinemia. In *Biochemical Toxicology of environmental agents*. Elsevier/Amsterdam 1978 pp. 1259-1282.
24. Deichmann WB, Keplinger ML. Phenols and phenolic compounds. In: Clayton GD, Clayton FE (eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* 3rd ed. Vol 2 A, pp 2567-2627 Wiley-Interscience Publ, New York 1981.
25. Deichmann W, Thomas G. Glucuronic acid in the urine as a measure of the absorption of certain organic compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 25 (1943) 286-292.
26. Divincenzo GD, Hamilton ML, Reynolds RC, Ziegler DA. Metabolic fate and disposition of ^{14}C -hydroquinone given orally to Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 33 (1984) 9-18.
27. Duffield JA. Depigmentation of the skin by quinol and its monobenzyl ether. *Lancet* 1 (1952) 1164.
28. EPA. Chemical identity-Hydroquinone. In *EPA Chemical Profiles, Environmental Protection Agency, Washington D.C USA, (1985)*.
29. Epler JL, Larimer FW, Rao TK, Nix CE, Ho T. Energy-related pollutants in the environment: Use of short-term tests for mutagenicity in the isolation and identification of biohazards. *Environ Health Perspect* 27 (1978) 11-20.
30. Findlay GH, Morrison JGL, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid millium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* 93 (1975) 613-622.
31. Fisher AA. Hydroquinone uses and abnormal reactions. *Cutis* 31 (1983) 240, 243-244, 250.

32. Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology* 15 (1980) 219-232.
33. Frenk E, Loi-Zedda P. Occupational depigmentation due to a hydroquinone-containing photographic developer. *Contact Dermatitis* 6 (1980) 238-239.
34. Friedlander BR, Hearne FT, Newman BJ. Mortality, cancer incidence, and sickness-absence in photographic processors: An epidemiologic study. *J Occup Med* 24 (1982) 605-613.
35. Gad-El-Karim MM, Ramanujam VMS, Ahmed AE, Legator MS. Benzene myeloclastogenicity: A function of its metabolism. *Am J Ind Med* 7 (1985) 475-484.
36. Gaido KW, Wierda D. Suppression of bone marrow stromal cell function by benzene and hydroquinone is ameliorated by Indomethacin. *Toxicol Appl Pharmacol* 89 (1987) 378-390.
37. Garton GA, Williams RT. Studies in detoxication. 21. The fates of Quinol and resorcinol in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochem J* 44 (1949) 234-238.
38. Ciranni R, Barale R, Marrazzini A, Loprieno N. Benzene and the genotoxicity of its metabolites. I. Transplacental activity in mouse fetuses and their dams. *Mutat Res* 208 (1988) 61-67.
39. Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 90 (1981) 91-109.
40. Goodwin BFJ, Crevel RWR, Johnson AW. A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 7 (1981) 248-258.
41. Crebelli R, Conti G, Carere A. On the mechanism of mitotic segregation induction in *Aspergillus nidulus* by benzene hydroxy metabolites. *Mutagenesis* 3 (1987) 235-238.

42. Greenlee WF, Gross EA, Irons RD. Relationship between benzene toxicity and the disposition of ^{14}C -labelled benzene metabolites in the rat. *Chem-Biol Interact* 33 (1981) 285-299.
43. Greenlee WF, Sun JD, Bus JS. A proposed mechanism of benzene toxicity: Formation of reactive intermediates from polyphenol metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 59 (1981) 187-195.
44. Hagmar L. Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen. *Arbete och Hälsa* 1988:1.
45. Hirose M, Inoue T, Asamoto M, Tagawa Y, Ito N. Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 8 (1986) 1285-1289.
46. Hu F. The influence of certain hormones and chemicals on mammalian pigment cells. *J Invest Dermatol* 46 (1966) 117-124.
47. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1977, pp 155-175.
48. Irons RD, Neptun DA. Effects of the principal hydroxy-metabolites of benzene on microtubule poly-merization. *Arch Toxicol* 45 (1980) 297-305.
49. Irons RD, Pfeifer RW. Benzene metabolites: evidence for an epigenetic mechanism of toxicity. *Environ Sci Res* 25 (1982) 241-256.
50. Irons RD, Wierda D, Pfeifer RW. The immunotoxicity of benzene and its metabolites. *Adv Mod Environ Toxicol* 4 (1983) 37-50.
51. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol* 62 (1974) 436-449.
52. Kersey P, Stevenson CJ. Vitiligo and occupational exposure to hydroquinone from servicing self-photographing machines. *Contact Derm* 7 (1981) 285-287.

53. King AG, Landreth KS, Wierda D. Hydroquinone inhibits bone marrow pre-B cell maturation in vitro. *Mol Pharmacol* 32 (1987) 807-812.
54. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 111 (1975) 40-48.
55. Krasavage WJ; Hydroquinone: A dominant lethal assay in male rats. *Fed Reg* 50 (1985) 53145-53156.
56. Lehman AJ, Fitzhugh OG, Nelson AA, Woodard G. The pharmacological evaluation of antioxidants. *Adv Food Res* 3 (1951) 197-208.
57. Lewis JG, Odom B, Adams DO. Toxic effects of benzene and benzene metabolites on mononuclear phagocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 92 (1988) 246-254.
58. Lewis JG, Stewart W, Adams DO. Role of oxygen radicals in induction of DNA damage by metabolites of benzene. *Cancer Res* 48 (1988) 4762-4765.
59. Marty JP, Trouvin JH, Jacquot C, Wepierre J. Pharmacocinetique percutanee de l'hydroquinone ^{14}C . *Comptes Rendus Congr Eur Biopharm Pharmacocinet* 1st 2 (1981) 221-228.
60. Miller JJ, Powell GM, Olavesen AH, Curtis CG. The toxicity of dimethoxyphenol and related compounds in the cat. *Toxicol Appl Pharmacol* 38 (1976) 47-57.
61. Miller A, Smith HC. The intracellular and membrane effects of oxidant agents on normal red cells. *Br J Haematol* 19 (1970) 417-428.
62. Mitchell A. Notes on a case of poisoning by hydroquinone. *Br Med J* 2 (1919) 465.
63. Miller SJH. Ocular ochronosis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 74 (1954) 349-366.
64. Moriearty PL, Pereira C, Guimaraes NA. Contact dermatitis in Salvador, Brazil. *Contact Derm* 4 (1978) 185-189.

65. Morimoto K, Wolff S. Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res* 40 (1980) 1189-1193.
66. Morimoto K, Wolff S, Koizumi A. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutat Research* 119 (1983) 355-360.
67. National Toxicology Program (NTP). Annual plan for the fiscal year 1987. NTP-87-001. Washington, DC.
68. NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to hydroquinone. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH (1978).
69. NIOSH. Manual of analytical methods, Vol2, 2nd ed DHEW Cincinnati 1977.
70. Nissen JN, Corydon L. Corneal ulcer after exposure to vapours from bone cement (methylmethacrylate and hydroquinone). *Int Arch Occup Environ Health* 56 (1985) 161-165.
71. Oglesby FL, Sterner JH. Quinone vapors. *Ind Med* 15 (1946) 483.
72. Olumide YM. Contact dermatitis in Nigeria. *Contact Dermatitis* 12 (1985) 241-246.
73. Painter RB, Howard R. The HeLaDNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat Res* 92 (1982) 427-437.
74. Parmentier R, Dustin P Jr. Early effects of hydroquinone on mitosis. *Nature* 161 (1948) 527-528.
75. Parmentier R. Production of "three group metaphases" in the bone marrow of the golden hamster. *Nature* 171 (1953) 1029-1030.
76. Pellack-Walker P, Walker JK, Evans HH, Blumer JL. Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178YS cells. *Mol Pharmacol* 28 (1985) 560-566.

77. Penney KB, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol* 82 (1984) 308-310.
78. Post GB, Snyder R, Kalf GF. Inhibition of RNA synthesis and interleukin-2 production in lymphocytes in vitro by benzene and its metabolites, hydroquinone and p-benzoquinone. *Toxicol Lett* 29 (1985) 161-167.
79. Racz G, Füzi J, Kemeny G, Kisgyörgy Z. The effect of hydroquinone and phloridzin on the sexual cycle of white rats. (original på ungerska, sammanfattning på engelska) *Orvosi Szemle* 5 (1958) 65-67.
80. Raff R, Ettlign BV. Hydroquinone, resorcinol and pyrocatechol. In Kirk RE and Othmer DE, (eds). *Encyclopedia of chemical technology*, 2nd ed. Vol II. pp 462-492 Wiley, New York 1966.
81. Rajka G, Blohm SG. The allergenicity of paraphenylenediamine. II. *Acta Derm Venereol* 50 (1970) 51-54.
82. Rapson WH, Nazar MA, Butsky VV. Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. *Bull Environ Contam Toxicol* 24 (1980) 590-596.
83. Remond A, Colombies H. Intoxication par l'hydroquinone. *Ann Med Leg* 7 (1927) 79-81.
84. Roe FJC, Salaman MH. Further studies on incomplete carcinogenesis: Triethylene melamine (TEM), 1,2-benzanthracene and β -propiolactone, as initiators of skin tumour formation in the mouse. *Br J Cancer* 9 (1955) 177-203.
85. Rosin A, Doljanski F. Effect of hydroquinone on mitosis. *Nature* 172 (1953) 1151.
86. Rossi L, Moore GA, Orrenius S, O'Brien PJ. Quinone toxicity in hepatocytes without oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 251 (1986) 25-35.
87. Rotilio G, Mavelli I, Rossi L, Ciriolo MR. Biochemical mechanism of oxidative damage by redox-cycling drugs. *Environ Health Persp* 64 (1985) 259-264

88. Seiler JP. Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46 (1977) 305-310.
89. Sies H. Oxidative stress: Quinone redox cycling. *ISI Atlas of Science: Biochemistry* 1 (1988) 109-113.
90. Skalka P. The influence of hydroquinone on the fertility of male rats. *Sb Vys Sk Zemed Brne Rada B* 12 (1964) 491-494. (original på tjeckiska, engelsk sammanfattning).
91. Smith MT. Quinones as mutagens, carcinogens and anticancer agents: Introduction and overview. *J Toxicol Environ Health* 16 (1985) 665-672.
92. Spencer MC. Topical use of hydroquinone for depigmentation. *J Am Med Assoc* 194 (1965) 962-964.
93. Stenius U, Warholm M, Rannug A, Walles S, Lundberg I, Högberg J. The role of GSH depletion and toxicity in hydroquinone-induced development of enzyme altered foci. *Carcinogenesis* 10 (1989) 593-599.
94. Sterner JH, Oglesby L, Anderson B. Quinone vapors and their harmful effects. I. Corneal and conjunctival injury. *J Ind Hyg Toxicol* 26 (1947) 60-73.
95. Szeberenyi S, Palosi E, Szporny L. Effects of 3-trifluoromethyl- α -ethylbenzhydrol (RGH-3332), a new enzyme inducer, on the microsomal drug metabolism. Part I. *Arzneim Forsch* 28 (1978) 663-668.
96. Telford IR, Woodruff CS, Linford RH. Fetal resorption in the rat as influenced by certain antioxidants. *Am J Anat* 110 (1962) 29-36.
97. Tunek A, Högstedt B, Olofsson T. Mechanism of benzene toxicity. Effects of benzene and benzene metabolites on bone marrow cellularity, number of granulopoietic stem cells and frequency of micronuclei in mice. *Chem-Biol Interact* 39 (1982) 129-138.

98. Tunek A, Platt KL, Przybylski M, Oesch F. Multi-step metabolic activation of benzene. Effect of superoxide dismutase on covalent binding to microsomal macromolecules, and the identification of glutathione conjugates using high pressure liquid chromatography and field desorption mass spectrometry. *Chem-Biol Interact* 33 (1980) 1-17.
99. Wallin H, Melin P, Schelin C, Jergil B. Evidence that covalent binding of metabolically activated phenol to microsomal proteins is caused by oxidised products of hydroquinone and catechol. *Chem-Biol Interact* 55 (1985) 335-346.
100. Van Der Valle HB, Delbressine LPC, Seutter E. Concomitant sensitization to hydroquinone and p-methoxyphenol in the guinea pig; inhibitors in acrylic monomers. *Contact Dermatitis* 8 (1982) 147-154.
101. Van Duuren, Goldschmidt BM. Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 56 (1976) 1237-1242.
102. Wierda D, Irons RD. Hydroquinone and catechol reduce the frequency of progenitor B lymphocytes in mouse spleen and bone marrow. *Immunopharmacology* 4 (1982) 41-54.
103. Vladescu C, Apetroae M. Biophysical radiosensitization. *Radiat Environ Biophys* 22 (1983) 141-148.
104. Woodard G, Hagan EC, Radomski JL. Toxicity of hydroquinone for laboratory animals. *Fed Proc* 8 (1949) 348.
105. Yoshida D, Fukuhara Y. Mutagenicity and co-mutagenicity of catechol on *Salmonella*. *Mutat Res* 120 (1983) 7-11.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av hydrokinon i luft

Land	mg/m ³	År	Anm	Ref
BRD	2	1988	R	5
Danmark	2	1988	T	2
Finland	2	1987	H	10
	4		15min	
Frankrike	2	1988		11
Island	2	1978		8
Nederländerna	2	1989		6
Norge	0,5	1989		1
Storbritannien	2	1987		4
	4		10min	
Sverige	0,5	1988		3
	1,5		KTV	
USA (ACGIH)	2	1988-1989		9
(NIOSH)	2	1978	15min	7
(OSHA)	2	1989	TWA	12

H=hud

KTV=korttidsvärde

T=takvärde

R=retande

TWA=time weighted average

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1989).

2. Graensevaerdier for stoffer og materialer. København, (1988).

3. Arbetarskyddsstyrelsens Författningssamling; Hygieniska gränsvärden. AFS 1987:12. ISSN 0348-2138.

4. Guidance Note EH 40/87 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1987. ISBN 0-11-883940-3.

5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Bonn 1988. ISBN 3-527-27365-4.

6. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989. ISSN: 0166-8935.

7. NIOSH Recommendations for Occupational Health Standards. MMWR, Suppl 32 (1983), 1-22.

8. Skra um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrumslofti a vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavik 1978.

9. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1988). ISBN 0-936712-78-3

10. HTP-arvot 1987. Turvallisuustiedoite 25, Työsuojeluhallitus, Tampere (1987). ISSN 0358-2876.

11. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1707-133-88, Cah Notes Doc No. 133, 1988.

12. Rules and regulations. Fed Reg 54 (1989) No 12 book 2.

Insänt för publicering 1989-05-23