

اثرات سیتوپاتولوژیک کرم هیدروکینون ۲٪ بر سلولهای اپاندیم نخاع جنین خرگوش

دکتر سید محمد حسین نوری موگهی*، دکتر زهرا حیدری**، دکتر حمیدرضا محمودزاده ثاقب**

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بافت شناسی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بافت شناسی

چکیده

داروها و عوامل شیمیایی مختلفی که در دوران بارداری توسط مادر مصرف می‌شوند ممکن است اثرات سوئی بر جنین ایجاد نمایند. از جمله حالاتی که مادران آبتن را وادار به استفاده از دارو می‌کند ظهور لکه‌های تیره در صورت است که باعث بدنام شدن چهره آنان می‌شود. عمومی ترین دارویی که برای رفع این لکه‌ها استفاده می‌شود اشکال مختلف دارویی هیدروکینون است. در مطالعه حاضر، اثرات سیتوپاتولوژیک کرم هیدروکینون ۲٪ بر سلولهای اپاندیم نخاع جنین خرگوش مورد بررسی قرار گرفته است. ۴۰ راس خرگوش (۳۲ راس ماده و ۸ راس نر) از نژاد آلبینو بطور تصادفی انتخاب شدند. پس از سازش با محیط جدید، جفت گیری انجام شد و خرگوش‌های ماده باردار بطور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه اول (کنترل) هیچ دارویی دریافت نمود. گروه دوم در دوره قبل از تمایز جنین داروی هیدروکینون ۲٪ را به صورت کرم بر روی پوست ناحیه پشت به مساحتی معادل ناحیه صورت و گردن، در دو نوبت روزانه (صبح و غروب) دریافت داشت. گروه سوم در دوره رویانی یا دوره اندام‌زایی، و گروه چهارم در دوره جنینی (فتال) دارو را دریافت نمودند. بلافاصله بعد از تولد نوزادان توسط تیوپنتال سدیم بیهوش شدند. پس از تشریح، نمونه برداری نخاع از فاصله آخرین مهره سینه‌ای و دومین مهره کمری انجام گرفت. پس از ثبوت نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰٪ و پاساژ معمول بافتی و قالب گیری در پارافین، برشهایی به ضخامت ۳-۵ میکرومتر داده شد و توسط H&E رنگ آمیزی گردید. سپس سلولهای اپاندیمال کانال مرکزی نخاع از نظر مورفولوژی و نیز آرایش سلولی در گروه‌های چهارگانه با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه دوم از نظر نظم سلولها، نسبت هسته به سیتوپلاسم و دانسیته هسته تغییر قابل ملاحظه‌ای را نسبت به گروه شاهد نشان نداد اما در گروه سوم و چهارم بهم خوردگی نظم سلولها، بیکنوزه شدن بسیاری از هسته‌ها و بروز روند آپوتوز مشاهده شد. اثرات بارز هیدروکینون بر مورفولوژی سلول اپاندیم احتمال اثرات سوء آن بر عملکرد سلولهای مذکور، تولید و جذب مایع CSF و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی را مطرح می‌سازد لذا در تجویز این دارو در دوره حاملگی بایستی احتیاط بیشتری شود (مجله طبیب شرق، سال چهارم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۱، ص ۱۷ تا ۲۳).

کلواژه‌ها: هیدروکینون، سلول اپاندیم، سیتوپاتولوژی، تراژون

مقدمه

خود را در معرض چنین عوارضی قرار می‌دهند. از جمله حالاتی که در دوران بارداری، مادران آبتن را وادار به استفاده از دارو می‌کند پیدایش لکه‌های تیره در نواحی پیشانی، گونه و گردن است که باعث بد نما شدن

داروها و عوامل شیمیایی مختلفی که در دوران آبتنی توسط مادر مصرف می‌شوند ممکن است اثرات سوء و یا ناهنجاریهایی در جنین ایجاد کنند و مادرانی که خودسرانه به استفاده از داروها اقدام می‌کنند جنین

داروی سفید کننده موضعی هیدروکینون پاسخ دهد.^(۵) اگر چه جهت درمان ملاسما روش کاملاً رضایت بخشی در دسترس نمی باشد ولی فرآورده های هیدروکینون به تنهایی یا در ترکیب با کورتیکواستروئید های موضعی و یا رتینوئیک اسید (Retinoic acid) از جمله عمومی ترین فرآورده های شیمیایی هستند که برای این منظور بکار می روند. مشخص شده است که هیدروکینون هم در بدن موجود زنده (Invivo) و هم محیط آزمایشگاهی (Invitro) باعث مهار ملانوزن (Melanogenesis) می شود.^(۶)

ظاهراً پاتوژنز ملاسما مربوط به دگرگونیهای کارکردی ملانوسیتهاست که به افزایش انتقال رنگدانه به کراتینوسیت های بازال یا ماکروفاژهای درم منجر می شود. ملاسما به جز بارداری، در هنگام تجویز قرصهای پیشگیری از بارداری یا هیداتوئینها هم دیده می شود و یا در مواردی می تواند ایدیوپاتیک باشد. یک بررسی نشان می دهد که ناهنجاری های تحت بالینی در تولید هورمون تخمدان، ممکن است زمینه ساز پاتوژنز برخی موارد ملاسمای ایدیوپاتیک (Idiopathic) باشد.^(۷)

هیدروکینون بصورت پودر بلوری یا بلور سفید رنگ است که در برابر نور یا هوا تیره می شود. در دمای بین ۱۷۴-۱۷۲ درجه سانتیگراد ذوب می شود. به نسبت ۱:۱۷ در آب، ۱:۴ در الکل، ۱:۵۱ در کلروفرم، ۱:۱۶/۵ در اترو ۱:۱ در گلسیرین حل می شود. با نمکهای آهن، قلیاها و مواد اکسیدان ناسازگار است.^(۸)

اسامی شیمیایی آن ۱-۴- بنزن دیول (Benzendiol) و پارادی هیدروکسی بنزن (Paradihydroxybenzen) و اسامی تجارتمهم آن Eldopaquin و Eldopaque می باشد. اشکال

چهره آنان می شود. عمومی ترین دارویی که برای رفع این لکه ها مورد استفاده قرار می گیرد کرم هیدروکینون (Hydroquinon) می باشد. با توجه به محدودیت تجویز داروی فوق توسط متخصصین، مشاهده شده است که این دارو بدون نسخه پزشک، توسط خانمها و احتمالاً افراد بدون صلاحیت علمی از داروخانه ها تهیه شده و مصرف می شود. کرم هیدروکینون عمدتاً برای کاهش تدریجی رنگدانه های اضافی پوست در مواردی مانند کک و مک، ملاسما (Melasma) و سایر موارد زیادی ناخواسته رنگدانه ملانین مصرف می شود.^(۱) ملاسما یک منطقه هیپرپیگمانتاسیون (Hyperpigmentation)

نقاب مانند در صورت است که در دوران بارداری شایع است، از این رو به آن نقاب بارداری گفته می شود. به شکل ناحیه ای از ماکول لکه ای (Macule) با حدود مشخص است که پیشانی را به صورت دو طرفه گرفتار می کند، ممکن است آفتاب این پیگمانتاسیون را تشدید کند. اغلب به ویژه پس از پایان بارداری، خود به خود بهبود می یابد.^(۲،۳)

در بافت شناسی ملاسما، دو نوع نما شناخته شده است: نوع اپیدرمی، که در آن افزایش انباشت ملانین در لایه های بازال اپیدرم دیده می شود و نوع درمی که با حضور ماکروفاژهایی در سطح درم که ملانین را از لایه های همجوار اپیدرم فاگوسیت کرده اند، مشخص می شود. فرآیند اخیر Melanin pigment incontinence نامیده می شود.^(۴) این دو نوع را با کاربرد نور وود (Woods Light) می توان تشخیص داد. نور ماوراء بنفش موج بلند Wood تفاوت پیگمانتاسیون را آشکار می سازد. این شناسایی مهم است. زیرا ملاسمای نوع اپیدرمی ممکن است به

این دارو در دوران آبستی برای جنین مشخص نشده است.^(۹)

تجربیات فرا ساختمانی و کشت سلولی که بر روی سلولهای لوکمیک و سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی انجام شده تغییرات هسته‌ای، ژنوتوکسیستی و آپوتوز یا مرگ سلولی را نشان داده است.^(۱۰-۱۲)

تجربه حاضر به منظور بررسی اثرات احتمالی این دارو برای سلولهای اپاندیمی نخاع جنین مادرانی که در طول دوره اندام‌زائی (ارگانوژنز) و دوره قتال جنین خود تحت تاثیر دارو بوده‌اند انجام گرفته است.

مواد و روش کار

۴۰ رأس خرگوش (۳۲ رأس خرگوش ماده و ۸ رأس خرگوش نر)، با سن ۵ ماه و وزن متوسط ۳۵ تا ۱۸۰۰ گرم از نژاد آلبینو از انستیتو پاستور ایران تهیه و به حیوانخانه منتقل شد. خرگوشهای نر و ماده بمدت یک ماه بطور جداگانه در شرایط استاندارد حیوانخانه دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و حرارت ۱۸-۲۴ درجه سانتیگراد، نگهداری شدند. پس از طی دوره سازش با محیط، خرگوشهای ماده بطور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند و برای بارور کردن هر گروه ۲ خرگوش نر مورد استفاده قرار گرفت. پس از مشاهده اسپرم در اسمیر واژن که علامت جفت‌گیری موفق و حصول حاملگی است، خرگوشهای باردار به چهار گروه تقسیم شدند: گروه I (گروه کنترل) که هیچ دارویی دریافت نمی‌کرد.

گروه II که در دوره قبل از تمایز جنین (Predifferentiation) داروی هیدروکینون بصورت کرم ۲٪ بر روی بدن آنها استعمال می‌شد. طول دوره قبل از تمایز خرگوش تقریباً ۷ روز است.

دارویی آن بصورت Bulk، کرم ۲٪ و لوسیون ۲٪ است. موارد مصرف آن لکه های پوستی، کک‌ومک، ملاسما، کلواسمای (cloasma) غیرفعال و سایر موارد زیادی رنگدانه پوست ناشی از حساسیت به نور همراه با التهاب یا ناشی از مصرف بعضی عطرها مصرف می‌شود.^(۹)

مکانیسم اثر آن دخالت در سیستم تیروزین - تیروزیناز - ملانین است. دفع ملانین از ملانوسیت‌ها را افزایش می‌دهد و همچنین ممکن است از تولید آن ممانعت کند.^(۱)

مطالعات دیگر نشان داده که در اپیدرم انسان واکنش سیتوشیمیایی دوبا بوسیله هیدروکینون و مونوبنزیل اتر (MBE) مهار می‌شود.

مقدار مصرف: کرم یا لوسیون بایستی بصورت لایه نازک دو بار در روز (صبح و شب) بر روی ناحیه مورد نظر مالیده شود. مصرف این دارو باید به ناحیه‌ای با وسعت معادل صورت، گردن یا دستها و بازوها محدود شود.^(۹) هیدروکینون در طبقه‌بندی (Food and drug administration) FDA در مورد مصرف داروها در دوران حاملگی، جزء گروه C می‌باشد. یعنی داروهایی که مطالعات کافی به صورت انسانی یا حیوانی بر روی آنها صورت نگرفته است یا داروهایی که اثرات مضر آنها را در مطالعات حیوانی نشان داده‌اند ولی اطلاعات کافی در انسان در دسترس نیست. بنابراین این دسته داروها از جنبه مصرف بالینی و نیز از لحاظ پزشکی قانونی پزشک را با بیشترین مشکل روبرو می‌سازد.

با توجه به تاریخچه این دارو، تاکنون مطالعه‌ای بر روی حیوانات صورت نگرفته است و خطرات احتمالی

گرفت و نمونه‌های جدا شده، در محلول فرمالین ۱۰٪ ثابت شدند. پس از پاساژ بافتی معمول و قالب‌گیری با پارافین، برشهایی به ضخامت ۳-۵ میکرومتر تهیه و توسط تکنیک رنگ‌آمیزی معمولی (H&E) رنگ‌آمیزی شدند.^(۱۳) سپس مورفولوژی و آرایش سلولهای اپاندیمی در مقاطع نخاع گروههای چهارگانه فوق، توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

نتایج

سلولهای اپاندیمی مجرای مرکزی نخاع در گروه کنترل (I) که مادرانشان هیچ دارویی طی دوره بارداری دریافت نکرده بودند متشکل از یک ردیف سلول استوانه‌ای، منظم، با هسته کاملاً مشخص و وزیکولار می‌باشد (تصویر ۱). در گروه II که مادرانشان در طی دوره بارداری در مرحله قبل از تمایز (روز ۷-۱) جنین خود، کرم هیدروکینون ۲٪ دریافت داشته‌اند، نظم هسته‌ها و نسبت هسته به سیتوپلاسم تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان نداده‌است (تصویر ۲). در گروه III که مادرانشان در طی دوره بارداری در مرحله رویانی (روز ۱۵-۸) جنین خود، کرم هیدروکینون ۲٪ دریافت کرده‌اند در ۱۴ مورد (۸۷/۵٪ موارد) هسته‌ها مدور، بی‌نظم و در سطوح مختلف سلولهای اپاندیمی قرار گرفته‌اند. سیتوپلاسم رأسی اغلب بصورت وزیکول‌هایی جدا شده، تعداد زیادی از هسته‌ها پیکنوزه شده است و آثار آپوتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، بدون اینکه هیچ آثاری از التهاب وجود داشته باشد به چشم می‌خورد. سلولهای اپاندیم بصورت فشرده‌تر مشاهده می‌شوند و نسبت هسته به سیتوپلاسم (N/C) افزایش نشان می‌دهد (تصویر ۳).

در گروه IV که مادرانشان در طی بارداری در دوره فتل (۱۵.۳۰) جنین خود، کرم هیدروکینون ۲٪ دریافت داشته‌اند، در ۱۲ مورد (۷۵٪ موارد) بی‌نظمی سلولهای

گروه III که در دوره رویانی Embryonic (stage)، که دوره فعال سازماندهی سیستم و اعضای مختلف جنین می‌باشد، دارو را دریافت می‌کردند. طول دوره رویانی در خرگوش ۸ روز است.

گروه IV که در دوره سوم بارداری یا دوره جنینی (Fetal stage) که دوره رشد اعضاء می‌باشد، دارو را دریافت داشتند. این دوره از پایان دوره رویانی شروع شده و تا زمان زایمان به طول می‌انجامد و حدود ۱۵-۱۳ روز طول می‌کشد.

برای استعمال کرم هیدروکینون بر روی پوست خرگوش‌ها لازم بود که موهای قسمتی از بدن خرگوش زوده شود. عمل موزدایی توسط تیغ صورت تراشی انجام می‌گرفت. ناحیه‌ای که جهت این عمل انتخاب شد قسمتی از پشت خرگوش بود زیرا در این قسمت می‌شد دارو را به نحوی استعمال موضعی کرد که پس از تجویز دارو، در اثر برخورد بدن خرگوش با کف یا دیواره‌های قفس پاک نشود و تا نوبت بعدی استعمال، دارو بر روی بدن خرگوش باقی بماند. دارو به صورت روزانه بر روی خرگوش مادر استفاده شده است. استفاده دارو در انسان محدود به ناحیه صورت، گردن و شانه‌ها می‌باشد. لذا مساحت ناحیه استعمال در خرگوش نیز معادل مساحت صورت و گردن خرگوش انتخاب گردید. استعمال دارو در دو نوبت از روز (صبح و غروب) انجام می‌شد. بعد از هر نوبت استعمال دارو، محیط خرگوشها تاریک می‌شد زیرا حداقل نور خورشید ممکن بود که اثر دارو را معکوس نماید.

پس از زایمان ۱۶ نوزاد در هر گروه بصورت تصادفی انتخاب شدند (از هر مادر دو نوزاد). سپس نوزادان توسط تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم بیهوش شدند، پس از تشریح نمونه برداری نخاع از فاصله آخرین مهره سینه‌ای و دومین مهره کمری انجام

تحت اثر هیدروکینون، تغییرات فراساختمانی بصورت قطعه قطعه شدن DNA گزارش شده است. تحت القاء هیدروکینون آپوتوز نیز مشاهده شده است. تغییرات در سطح هسته سلولها مشهود بوده اما تغییرات سینتوپلاسمی قابل توجهی گزارش نشده است.^(۱۰)

در مطالعه‌ای دیگر بیان شده که هیدروکینون و سایر مشتقات بنزن که به عنوان آنتی اکسیدان در محیط زیست مورد مصرف قرار می‌گیرند تغییرات سلولی (Cellular Transformations) را القاء می‌کنند. کارسینوژن بودن این ترکیبات هم در بعضی گونه‌های جانوری مورد مطالعه قرار گرفته است. مکانیسم اثر هیدروکینون افزایش غلظت یون کلسیم آزاد داخل سلولی عنوان شده است.^(۱۱)

در بررسی اثر بنزن و متابولیت‌های آن بر سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی، گزارش شده است که متابولیت‌های بنزن و از جمله هیدروکینون حتی در غلظت‌های میکرومولار هم ژنوتوکسیک هستند و در کشت‌های سلولی باعث آسیب به DNA سلول شده‌اند و در این میان بنزوکینون آزار رسان‌ترین و میلوتوکسیک‌ترین متابولیت بنزن معرفی شده است.^(۱۲)

در مجموع اثرات بارز هیدروکینون بر مورفولوژی هسته سلول، توجه را به این نکته جلب می‌کند که ممکن است اثرات سوئی بر عملکرد سلول‌های اپاندیمی، تولید مایع مغزی - نخاعی و تأثیرگذاری بر عملکرد دستگاه عصبی مرکزی داشته باشد. لذا در تجویز دارو برای زنان باردار باید محدودیت قائل شد و از فروش دارو بدون نسخه پزشک نیز بایستی جلوگیری نمود.

اپاندیم باعث چند لایه‌ای شدن کاذب پوشش در نمای میکروسکوپی شده است. سینتوپلاسم رأسی اغلب سلولها بصورت وزیکولهای جدا شده و تراکم کروماتین هسته به وضوح افزایش یافته و سلولهای اپاندیم بصورت فشرده‌تری مشاهده می‌شوند. آثاری از آپوتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول به چشم می‌خورد (تصویر ۴). در ضمن آتروفیه شدن کلی سلولهای اپاندیمی در گروه III و IV نیز قابل توجه است.

بحث

سلول‌های اپاندیمی یک لایه سلول مکعبی تا استوانه‌ای هستند که بطن‌های مغز و کانال مرکزی نخاع را مفروش می‌سازند. واکنش آنها در برابر آزارهای سلولی بصورت از میان رفتن سلول‌هاست و فضاهای پدید آمده را رشته‌های گلیال تولید شده توسط آستروسیت‌های زیرین پر می‌کند (گرانولاسیون اپاندیمی).^(۴)

در مطالعه حاضر در سلول‌های اپاندیمی جنین‌هایی که در دوره ارگانوژنز (رویانی) و دوره فتال (جنینی) خود تحت تأثیر هیدروکینون ۲٪، استفاده شده توسط مادرانشان، بوده‌اند وقایعی نظیر بی‌نظمی سلولهای اپاندیمی، تغییرات هسته‌ای بصورت افزایش دانسیته کروماتین هسته، کاهش نسبت هسته به سینتوپلاسم و آتروفیه شدن کلی سلول، پیکنوز و چروکیدگی هسته‌ها و علائم بروز روند آپوتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، بدون وجود علائم التهاب، مشاهده گردید. تا کنون هیچ مطالعه هیستولوژیک مشابهی بر روی سلول‌های اپاندیم صورت نگرفته است. اما در هر حال در مطالعات الکترون میکروسکوپی سلول‌های لوکمیک

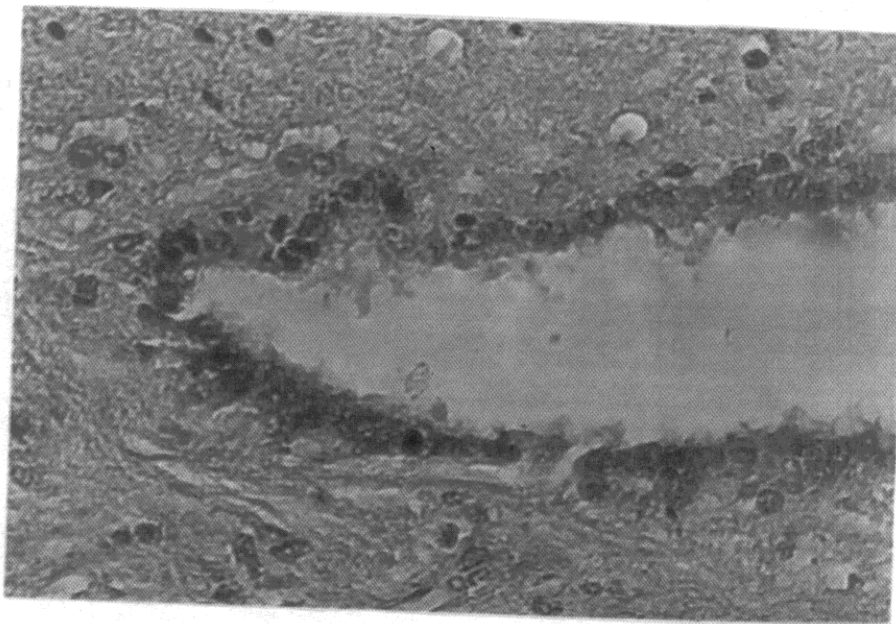
References

منابع

- 1- Martindal A. *The extra Pharmacopoeia*. 29th ed. London Pharmaceutical Press; 1989.P.222.
 - 2- Kowichi Jimbow. *Melasma and new depigmenting agent*. Arch Dermatol 1991; 127: 1528-34.
 - 3- Thomas B, Fitzpatric Arthur Z. *Dermatology in general medicine*. Third ed.;1987.P. 848.
 - 4- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of diseases*. 1994.
 - 5- Sanchez NP. *A clinical Light microscopic, ultrastructural and immunofluorocens study*. J Am Acad Dermatol. 1981; 4: 698.
 - 6- Joseph Demis. *Clinical Dermatology*. 1987, unit 11-6.
 - 7- Perez M. *Endocrinologic profile of patients with idiopatic melasma*. J Invest Dermatol 1983;81:543.
- ۸- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران، بخش بررسی های علمی شرکت سهامی داروپخش، ۱۳۶۹: ۲۱-۶۲۰-
- 9- *Remington's pharmaceutical sciences*. 18th Ed. 1989:770
 - 10- Inayat Hussain SH, Winski SL, Ross D . *Differential involvement of caspases in hydroquinon- induced apoptosis in human aleukemic hl-60 and Jarkat cells*. Toxicol Appl Pharmacol 2001; 175: 95-103.
 - 11- Sakai A , Teshima R. *2,5-di-tert-butyl-1,4 hydroquinon enhances cell transformation accompanied by an increase in intracellular free calcium ion concentration*. 2001;168: 183-90.
 - 12- Fabiani R, De Bartolomeo A, Rosignoli P. *Influence of culture conditions on the DNA- damaging effect of benzene and its metabolites in human peripheral blood mononuclear cell*. Environ Mol Mutagen 2001; 37: 1-6.
- ۱۳- نوری موگهی سید محمد حسین، مینایی باقر. اصول مقدماتی روشهای بافت شناسی و استریولوژی. اداره چاپ و انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران. ۱۳۷۹، صفحه ۵۶-۱۹.

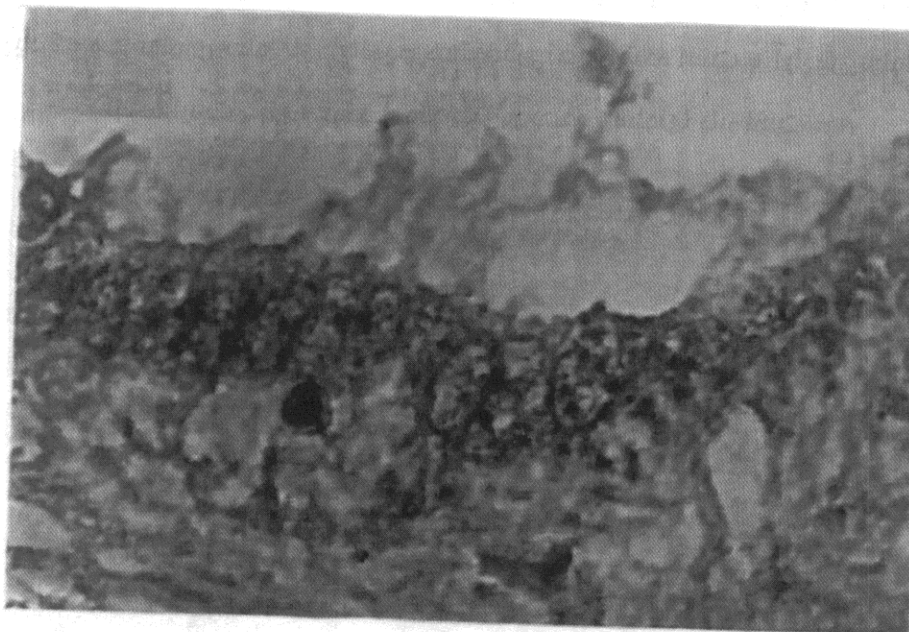
شکل ۱- کانال مرکزی نفاخ گروه کنترل - رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین -

بزرگنمایی $\times 400$ سلولهای اپاندیم مورفولوژی نرمال و نظم طبیعی نشان می دهند.

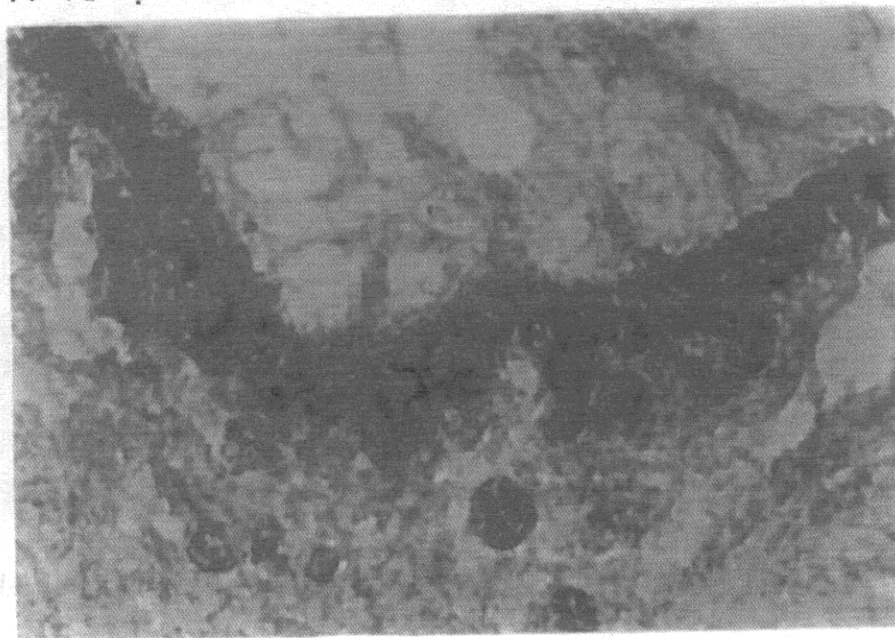


شکل ۲- کانال مرکزی نفاخ گروه II - رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین - بزرگنمایی

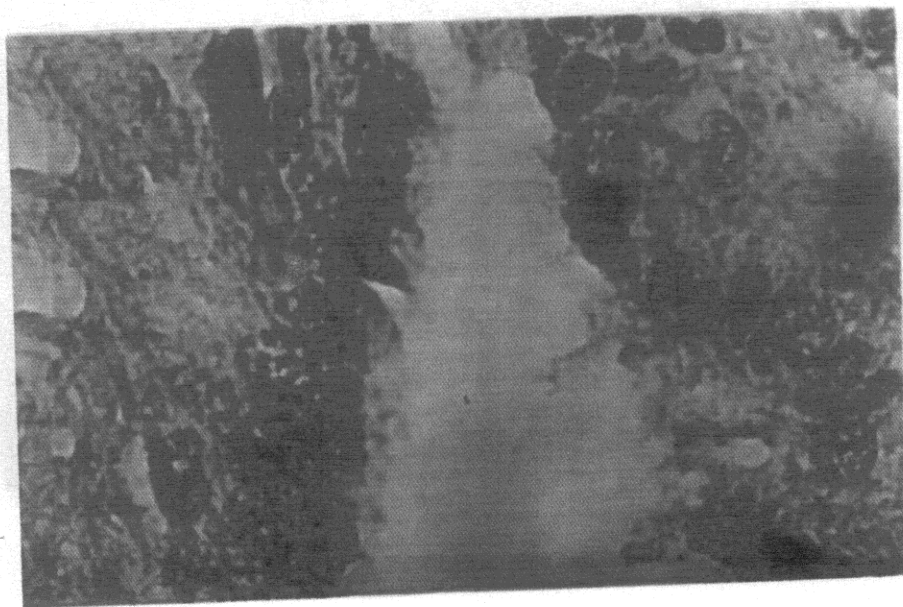
$\times 1000$ سلولهای پاندیم از نظر مورفولوژی و آرایش سلولی تغییر بارزی نشان نمی دهند.



شکل ۳- کانال مرکزی نفاع گروه III - رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین - بزرگنمایی ۱۰۰۰× به تغییرات مورفولوژیکی و نامنظم شدن آرایش سلولهای اپاندیم توجه نمایید.



شکل ۴- کانال مرکزی نفاع گروه VI - رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین - بزرگنمایی ۱۰۰۰× توجه نمایید که مورفولوژی سلولهای اپاندیم دستفوش تغییر شده است و آرایش سلولی نیز بهم خورده است. ظهور روند آپتوز نیز در بعضی سلولها بارز است.



طیب شرق، سال چهارم، شماره ۱، بهار ۸۱

Cytopatological effects of hydroquinone cream 2% on ependymal cells of spinal cord in Rabbit embryo.

Noori Mugahi MH. PhD. * Heidari Z. PhD. Mahmoudzadeh Sagheb HR. PhD.****

*Histology dep., Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences and health services, Tehran, Iran

**Histology dep., Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran

The drug and chemical agents consumed by mothers during pregnancy period can cause adverse effects on their fetuses. One of the cases that make mothers use drugs is because of appearing dark spots on their skin, uglifying their faces (mask of pregnancy). The most common drug for vanishing this mask is Hydroquinone.

In this study, cytopathological effects of Hydroquinone cream 2% on ependymal cells of spinal cord in rabbit embryo were investigated. 40 Albino rabbits (32 female & 8 male) were randomly chosen. After adaptation with new environment, copulation was performed and then pregnant rabbits randomly were divided into 4 groups: The first group (control) did not receive any drugs. The second group received Hydroquinone cream 2% on the skin of their back in an area equal to the area of their face and neck, during pre differentiation period. The third group received Hydroquinone 2% during embryonic period and fourth group received the same amount of the drug during fetal period of pregnancy. Immediately after birth, newborns were anesthetized by sodium thiopental. After dissection, the samples were chosen from T1-L2 segments of spinal cord. These samples were fixed in 10% formalin, and after routine tissue processing, 3-5 micrometer sections were stained with H&E. Then morphology and arrangement of ependymal cells in central canal of spinal cord were studied by means of Light Microscope in all four groups.

The second group revealed no significant difference compared to control in terms of cellular arrangement, N/C ratio and nuclear density. In the third and fourth groups, disarrangement of cells, pyknosis of plenty of nuclei and apoptosis was observed.

The strike effects of Hydroquinone on morphology of ependymal cell show the possibility of adverse effects of this drug on the function of the aforementioned cells, CSF production and resorption and CNS function. Therefore, the prescription of this drug during pregnancy should be done with caution.

Key Words: *Hydroquinone, Cytopatology, Ependymal cells, Teratogene*