

# ความพิการแต่กำเนิดในหนูขาวทดลองจากยา chlorpheniramine maleate\*

ไพโรจน์ ศิริวงษ์\*\*  
สจินต์ อึ้งถาวร\*\*\*  
จันทิมา ปโชติการ\*\*

*A study of teratogenic effect of chlorpheniramine was undertaken in rats. The drug was given at 20, 30 and 40 mg/kg. body weight to three groups of rats at random. It was found that congenital malformation and resorption of the fetus were induced by the drug. The incidences of dead fetus and subcutaneous bleeding were significant. The results of this study indicates teratogenic effect of chlorpheniramine in rats. Although dosage in man is much lesser than those given to rats, great care must be exercised in sensitive women when taking this drug, particularly during the first three months of pregnancy.*

นับตั้งแต่ปี 1960 เป็นต้นมา มีรายงาน เป็นจำนวนมากเกี่ยวกับการเกิดความพิการแต่กำเนิดในทารกที่เกิดจากมารดาได้รับยา anti-histamine และเชื่อกันว่า antihistamine เป็น

สาเหตุของความพิการเหล่านั้น โดยเฉพาะ จาก meclizine<sup>(4, 7, 15)</sup> เมื่อปี 1963, 1965 King<sup>(9,10)</sup> ได้ทดลองในหนูขาวพบว่า meclizine hydrochloride (Marzine) อาจทำให้

\* ได้รับทุนวิจัยหน้า เมดิกัล บอร์ด

\*\* ภาควิชาเภสัชวิทยา

\*\*\* ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของศีรษะ กระดูก หลัง และแขนขาได้ ระยะที่สำคัญที่สุดที่ยาจะมีอันตรายต่อทารกในครรภ์คือ ตั้งแต่วันที่ 20 ของการตั้งครรภ์ไปจนถึงเดือนที่สาม<sup>(8,12,13,14)</sup> ซึ่งเป็นระยะที่มีการเจริญเติบโตของแขนขา<sup>\*</sup> (organogenesis) chlorpheniramine เป็นยา antihistamine ที่ใช้กันมากในวงการแพทย์ สำหรับภาวะที่เกิดจากการแพ้จากสาเหตุต่างๆ เป็นยาที่ใช้ได้โดยการกิน การฉีด และทา เฉพาะที่มีราคาถูก เนื่องจากยังไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับ teratogenic effect ของ chlorpheniramine เลย และทราบว่ามี การพบเด็กพิการแบบ anencephalus จากมารดา ที่มีประวัติกิน chlorpheniramine เพื่อรักษา โรคผิวหนังมาก่อนการตั้งครรภ์และตลอดระยะเวลาตั้งครรภ์<sup>(1)</sup> ถึงแม้จะพบเพียงรายเดียว แต่ก็เป็นเรื่องที่น่าสนใจมากจึงได้นำ chlorpheniramine มาศึกษาถึง teratogenic effect ในหนูขาวก่อนที่จะทำการวิจัยถึงพิษของยานี้ ในคนในโอกาสต่อไป

### วัสดุและวิธีการ

ใช้หนูขาวพันธุ์ Charles Foster เป็น สัตว์ทดลอง โดยใช้ขนาดอายุประมาณ 3 เดือน น้ำหนักตัว 260-300 กรัม หนูทุกตัว ได้เลี้ยงไว้ในภาวะสิ่งแวดล้อมเดียวกัน และ

ได้พิสูจน์ว่าไม่เป็นหมัน โดยให้มีลูกหนึ่งครอก ก่อนนำมาใช้ในการทดลองครั้งนี้ ทำ vaginal smear ตอนเช้าเวลา 9.00 น. ทุกวัน เมื่อ ตรงกับ estrous phase จะถูกนำไปขังกรง เดียวกันกับตัวผู้ วันรุ่งขึ้นทำ vaginal smear อีกครั้งหนึ่ง ถ้าพบ sperm ให้ถือวันนั้นเป็น วันที่ 1 (day 1) ของการตั้งครรภ์

ใช้ chlorpheniramine maleate ชนิด ผลึกบริสุทธิ์ละลายในน้ำกลั่น ให้มีความเข้มข้น 20 มิลลิกรัมต่อหนึ่งมิลลิลิตร ฉีดเข้า กล้ามเนื้อสะโพกของหนู ขนาดของยาที่ใช้คิด เปรียบเทียบจากค่าของ LD<sub>50</sub> ของหนูที่โตเต็มที่ แล้วซึ่งเท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว หนึ่งกิโลกรัม แล้วใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่า LD<sub>50</sub> (ขนาดยาที่ทำให้หนูขาวตาย 50%) ขนาดของ ยาที่ใช้แบ่งเป็น 3 ขนาดคือ 20, 30 และ 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม

สุ่มแบ่งหนูขาวเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 40 ตัว

กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ฉีดน้ำกลั่น ครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร

กลุ่มที่ 2 ฉีด chlorpheniramine maleate 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่ง กิโลกรัม

กลุ่มที่ 3 ฉีด chlorpheniramine maleate 30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่ง กิโลกรัม

กลุ่มที่ 4 ฉีด chlorpheniramine maleate 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม

วันที่ฉีดคือวันที่ 8, 9, 10 ของการตั้งครรภ์ เมื่อถึงวันที่ 20 จึงนำหนูมาผ่าท้อง โดยให้คมโกลโรฟอร์ม นำมดลูกและลูกหนูมาศึกษาด้วยตาเปล่า นับจำนวนไข่อผสมแล้วฝังตัวที่ผนังมดลูก (implantation) จำนวนลูกหนูตายฝังตัวที่ผนังมดลูก (resorption) และตรวจลักษณะของลูกหนูทุกตัวด้วยตาเปล่าโดยละเอียด แล้วจึงนำไปแช่ในน้ำยา Carnoy นาน 1 ชั่วโมง (น้ำยา Carnoy ประกอบด้วย glacial acetic acid 1 ส่วน และ absolute alcohol 3 ส่วน) จากนั้นนำไปแช่ใน ethyl alcohol 70% แล้วจึงนำลูกหนูเหล่านี้ไปศึกษาความพิการแต่กำเนิดด้วยกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งวิธีการประกอบด้วย

1. ศึกษาชั้นเนื้อ ตัดชั้นเนื้อหนาประมาณ 8 micron ย้อมสีด้วย Hematoxylin and Eosin แล้วศึกษาค้นกล้องจุลทรรศน์ ใช้กำลังขยาย 400 x

2. ศึกษาความผิดปกติของกระดูก โดยใช้ modified Karnofsky's clearing technique (วิธีการทำให้ใส)

ลูกหนูจะถูกผ่าท้องชำแหละเอาอวัยวะภายในออกหมด นำไปแช่ไว้ใน ethyl alcohol 95% นาน 2 วัน จากนั้นจึงถ่ายใส่ในน้ำยา potassium hydroxide 1% จนลูกหนูใสเห็นกระดูกชัดเจน จึงนำลูกหนูออกมาแช่ในส่วนผสมของน้ำยา potassium hydroxide 0.5% และหยด saturated aqueous Alizarin Red S ลงไป 2-3 หยด วางทิ้งไว้ 12 ชั่วโมง แล้วจึงนำไปผ่าน glycerine 30%, 60% และเก็บไว้ใน pure glycerine เมื่อถึงระยะนี้ส่วนของโครงกระดูกที่มี ossification จะมีสีม่วง นำไปศึกษาความผิดปกติ โดยใช้ dissecting microscope มีกำลังขยาย 35 x

## ผล

ผลของการศึกษาในกลุ่มเปรียบเทียบ 40 ตัว ให้ลูกหนูจำนวน 363 ตัว ทุกตัวมีรูปร่างลักษณะเป็นปกติทุกอย่าง อัตราลูกหนูตายฝังตัวที่ผนังมดลูก (resorption rate) 0.82% และมีค่าเฉลี่ยของตำแหน่งที่ไข่อผสมแล้วฝังตัวที่ผนังมดลูก (nidation site) 9.15 ต่อหนูหนึ่งตัว ไม่มีลูกหนูตายเลย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา chlorpheniramine ขนาดต่างๆ กันนั้นพบว่าไม่มีผลต่อไข่อผสมแล้วฝังตัวที่ผนังมดลูก (implantation) แต่มีลูกหนูตายฝังตัวที่ผนัง

มดลูก (resorption) เกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก อัตราการตายของลูกหนูเท่ากับ 0.30%–1.86% (ตารางที่ 1) ความผิดปกติที่พบบ่อยคือเลือดออกใต้ผิวหนัง (ตารางที่ 2 และ 3) ซึ่งจากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 400 x พบมีเลือดออกใต้ผิวหนัง (subcutaneous bleeding) ไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือด มีความผิดปกติแต่กำเนิดเกิดขึ้น 1.50%, 1.60%, และ 2.08% ในกลุ่มที่ได้รับยา 20, 30 และ 40 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมตามลำดับ ลักษณะต่างๆ ของความผิดปกติที่พบ แสดงไว้ในตารางที่ 2 ลูกหนูที่มี exencephaly เมื่อนำไปตัดตามแนว sagittal ศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบเนื้อสมองยื่นออกมา ร่วมไปกับการมี defect ของกะโหลกศีรษะ เมื่อนำลูกหนูไปศึกษาความผิดปกติของกระดูก โดยวิธีดังกล่าวก่อนหน้านี้ ผลของการศึกษาไม่พบความผิดปกติของกระดูกเลย

## วิจารณ์

Adamson, R.H. และคณะ ได้ทำการวิจัยแล้วพบว่า teratogenic dose ของสารเคมีใดๆ ก็ตามจะต่ำกว่า  $LD_{50}$  ของสารเคมีนั้นเล็กน้อย<sup>(2)</sup> ดังนั้นในการศึกษาความพิการแต่กำเนิดในหนูขาวครั้งนี้จึงใช้ขนาดยา chlorpheniramine maleate ต่ำกว่า  $LD_{50}$

**ในกลุ่มเปรียบเทียบ** ไม่พบความผิดปกติอย่างใดเลย ไม่ว่าจะเกี่ยวกับเลือดออกใต้ผิวหนังหรือเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ ลูกหนูตายตั้งแต่ที่ผนังมดลูกพบไม่ถึงหนึ่งเปอร์เซ็นต์ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา chlorpheniramine พบความผิดปกติเกี่ยวกับทั้งเลือดออกใต้ผิวหนังและเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ (gestation)

เลือดออกใต้ผิวหนังส่วนมากเกิดบริเวณใต้คอและหลัง แต่ไม่ทำให้ถึงตาย อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกใต้ผิวหนังที่เกิดขึ้นนี้ กลุ่มที่ได้รับยามีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < .05$ ) จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ในลูกหนูกลุ่มนี้ไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือด แต่เคยมีผู้รายงานการเกิด aplastic anemia และ bone marrow suppression ในผู้ป่วยที่ได้รับ chlorpheniramine<sup>(5,8)</sup> ซึ่งในภาวะของ blood dyscrasias นี้อยู่ทำให้เกิดเลือดออกได้ง่าย คณะกรรมการยาของแพทยสมาคมแห่งสหรัฐอเมริกา ได้จัด chlorpheniramine ไว้ใน group II of Drugs Induced Blood Dyscrasias. group II หมายถึง "toxic potentiality probable"<sup>(8)</sup> จึงเป็นไปได้ว่าภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังที่พบในการศึกษาครั้งนี้ อาจเป็นผลจากยาทำให้เกิดความผิดปกติของเลือดซึ่งนำไปสู่ภาวะเลือดออกใต้ผิวหนัง (รูปที่ 4) ลูกหนูขาวที่ได้จาก

ตารางที่ 1 แสดงฤทธิ์ของ chlorpheniramine ต่อการงอกของหน่อ

ขนาดยา มก./กก.	หน่อชาทดลอง						อุกหน					
	จำนวนหน่อ ชาที่เจริญงอก	จำนวนหน่อ ชาตาย	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตาย	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด	จำนวนหน่อ ชาตายทั้งหมด
กลุ่มเปรียบเทียบ	40	40	366	9.15	363	363	-	363	-	3	(0.82 %)	
20	40	40	378	9.45	332	333	1	320	5	45	(11.9 %)	
30	40	40	442	10.55	369	376	7	358	6	46	(10.4 %)	
40	40	40	385	9.62	333	337	4	320	7	48	(12.46 %)	

ตารางที่ 2 ความผิดปกติของลูกหนู จากหนู 3 กลุ่มที่ได้รับยา chlorpheniramine ขนาดต่าง ๆ กัน

ความผิดปกติ	จำนวนลูกหนูที่มีความผิดปกติ (ร้อยละ)			หมายเหตุ
	ขนาดยา 20มก./กก.	ขนาดยา 30มก./กก.	ขนาดยา 40มก./กก.	
I. ความผิดปกติ				
1. exencephaly	—	1 (0.27%)	—	ครอกนมลูกหนู ตัวนี้เพียงตัวเดียว ตัวใหญ่มากและมี twisted hind limbs
2. bilateral anophthalmia	—	—	1 (0.30%)	
3. cervical fistula	2 (0.60%)	1 (0.27%)	—	
4. gastroschisis	2 (0.60%)	3 (0.81%)	5 (1.50%)	
5. eventration	—	1 (0.27%)	—	
6. ขาค้างไม่มีนิ้ว	1 (0.30%)	—	1 (0.30%)	
II. เลือดออกใต้ผิวหนัง	8 (2.40%)	12 (3.26%)	10 (3.01%)	

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด ลูกหนูตายฝังตัวที่ผนังมดลูก และเลือดออกใต้ผิวหนังที่เกิดจาก chlorpheniramine

	ความผิดปกติแต่กำเนิด (จำนวนลูกหนู)	ลูกหนูตายฝังตัว ที่ผนังมดลูก	เลือดออกใต้ ผิวหนัง
1. กลุ่มเปรียบเทียบ	ไม่มี	0.82%	ไม่มี
2. chlorpheniramine 20 มก./กก.	1.50 %*	11.90 %	2.40 %
3. chlorpheniramine 30 มก./กก.	1.60 %*	10.40 %	3.26 %
4. chlorpheniramine 40 มก./กก.	2.08 %*	12.46 %	3.01 %

\* ความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 Excencephaly และ Eventration



รูปที่ 2 Bilateral anophthalmia



รูปที่ 3 Cervical fistula



รูปที่ 4 Subcutaneous bleeding



ผลการวิจัยนี้มีลูกหนูตายฝั่งตัวที่ผนังมดลูก (resorption) เกิดขึ้นเกือบเท่าๆ กันในหนูทุกกลุ่มที่ได้รับยา และเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < .001$ ) การมีลูกหนูตายฝั่งตัวที่ผนังมดลูกเกิดขึ้นแสดงว่า chlorpheniramine อาจเป็นพิษโดยตรงต่อลูกหนูในครรภ์ (fetus) ทำให้ตายและถูกฝั่งตัวที่ผนังมดลูก หรือยาอาจไปทำให้เกิดความพิการที่ไม่อาจเจริญเติบโตต่อไปได้ อย่างไรก็ดี พบลูกหนูตาย 12 ตัวในกลุ่มที่ได้รับยา ในกลุ่มเปรียบเทียบ ไม่มีลูกหนูตายเลย

ความผิดปกติของลูกหนู พบหลายลักษณะด้วยกัน คือ

1. exencephaly มีส่วนของสมองโผล่ออกมานอกกะโหลกศีรษะ (รูปที่ 1) เกิดจากกะโหลกศีรษะเจริญไม่เต็มที่ พบเพียงตัวเดียวจากการศึกษาครั้งนี้เกิดจากหนูที่ได้รับยา 30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม

2. bilateral anophthalmia (รูปที่ 2) พบเพียงตัวเดียว เกิดจากหนูที่ได้รับยา 40 มก./กก. และหนูครอกนี้มีลูกหนูตัวนี้ตัวเดียวเท่านั้น ตัวใหญ่กว่าลูกหนูธรรมดามาก ไม่มีตาทั้งสองข้าง และมี twisted hind limbs อาจเป็นไปได้ว่า chlorpheniramine ทำให้เกิด resorption ของลูกหนูทั้งหมด มีเหลือเพียง

ตัวเดียวที่สามารถเจริญเติบโตต่อมาได้แต่การเจริญเติบโตก็ผิดปกติ

3. cervical fistula (รูปที่ 3) มีรูที่ไตคอบพบ 2 ตัวในกลุ่มได้รับยา 20 มก./กก. และพบเพียงตัวเดียวในกลุ่มที่ได้รับยา 30 มก./กก. ไม่พบในกลุ่มได้รับยา 40 มก./กก. cervical fistula อาจเกิดจากยาไปขัดขวางการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อบริเวณคอ

4. gastroschisis พบบ่อยกว่าความพิการอย่างอื่น อาจเกิดจากยาไปยับยั้งการเจริญเติบโตของผนังหน้าท้อง ทำให้ไม่อาจมารวมกันได้ หน้าท้องจึงบีบไม่สนิท เกิดเป็น fissure of abdominal cavity

5. eventration (รูปที่ 1) มีลำไส้ยื่นออกมาจากท้อง ไม่มีการเจริญของผนังหน้าท้องเลย อาจเกิดจากฤทธิ์ของยากี้ได้

6. ลูกหนูขาพิการ พบลูกหนูขาตัวนี้ไม่มีนิ้ว 2 ตัว ในการศึกษาครั้งนี้ ตัวหนึ่งอยู่ในกลุ่มได้รับยา 20 มก./กก. และอีกตัวหนึ่งอยู่ในกลุ่มได้รับยา 40 มก./กก. อาจเกิดจากยาไปยับยั้งการเจริญเติบโตของกระดูก

เมื่อพิจารณาจากสถิติอุบัติการณ์ของความผิดปกติแต่กำเนิด (ตารางที่ 3) ที่พบจะเห็นได้ชัดว่าความผิดปกติเกิดขึ้นในเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาเท่านั้น

จากผลของการศึกษาระดับสูงพบว่า chlorpheniramine ในขนาดสูงมี teratogenic effect ในหนูขาวอย่างแน่นอน ทำให้ลูกหนูตาย และเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด โดยไม่รบกวนต่อการฝังตัวของไข่ที่มดลูก นอกจากนี้ยังพบว่า chlorpheniramine ทำให้เลือดออกใต้ผิวหนัง อีกด้วย ซึ่งอาจเกิดจากยาทำให้เกิดความผิดปกติของระบบเลือด ที่ชักนำให้เกิดเลือดออกได้ง่าย

การแสดงให้เห็น teratogenic effect ของยาใดในสัตว์ทดลองถือเป็นขั้นตอนแรกที่สำคัญในการศึกษาวิจัยว่ายานั้นจะเป็นพิษต่อคนหรือไม่ หลักฐานที่พบในสัตว์ทดลองเท่านั้นยังไม่เพียงพอที่จะทำให้สรุปได้ว่ายานั้นมี teratogenic effect ในคนด้วยหรือไม่ เพราะว่สัตว์แต่ละพันธุ์มีความไว (sensitive) ต่อสารเคมีต่างๆ ไม่เท่ากัน เช่น teratogenic dose ของ thalidomide ของสุนัขมากกว่าของคนถึง 100 เท่า<sup>(11,16)</sup> แต่จะเป็นข้อชี้บ่งว่ายานั้นเป็นที่น่าสนใจพอเพียงที่จะนำมาศึกษาในคนต่อไป ซึ่งทำไม่ได้ง่ายๆ นัก เพราะมีข้อขัดข้องทางจริยธรรมและต้องใช้เวลานานในการศึกษา เช่นต้องกินยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ซึ่งอาจไม่ได้รับการร่วมมือเต็มที่จากผู้ป่วย การสังเกตฤทธิ์ของยาก็ต้องใช้เวลานาน เช่นต้องติดตามดูเด็กภายหลังคลอดไปอีกชั่วระยะเวลาหนึ่ง (longitudinal study) เพราะ

ความผิดปกติบางอย่างกว่าจะปรากฏให้เห็นหรือบอกลักษณะผิดปกติได้นั้นต้องคอยเวลา

ความผิดปกติในลูกหนูที่เกิดจาก chlorpheniramine นั้นรุนแรงมากและเกินขีดที่จะแก้ไขให้เป็นปกติได้ ดังนั้น chlorpheniramine อาจจะมี teratogenic effect ในคนก็ได้ แต่คงจะต้องทำการศึกษาต่อไปและต้องสามารถแสดงให้เห็นได้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในคนจากยานี้สูงกว่า normal expected incidence อย่างเด่นชัด chlorpheniramine ขนาดสูงมาก (ประมาณ 250 เท่า ของขนาดที่ใช้ในคน) ทำให้ลูกหนูทดลองตายและถูกฝังไว้ที่ผนังมดลูกและมีเลือดออกใต้ผิวหนังได้ในคนที่ sensitive ต่อยานี้เกินกว่าที่จะระวัง โดยเฉพาะในสตรีระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์

### ขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณยุพา อ่อนท้วม แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือด้านสถิติเป็นอย่างดี รศ.พ.ญ. มณฑิรา ตันท์เกยูร แห่งภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้คำแนะนำในการเขียนรายงานนี้ และขอขอบคุณ คณะกรรมการวิจัยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนให้ทุนวิจัย ไซน่า เมดิคัล บอร์ด ในการทำการศึกษานี้

## อ้างอิง

1. ศรีสมบุรณ์ อ่วมกุล, personal communication
2. Adamson R.H., Dixon R.L., Ben M., et al : Some properties of vincristine. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 157 : 299-311, 1965.
3. Bithell T.C., Wintrobe M.M. : Drug-induced aplastic anemia. Semin Hematol 4 : 198, 1967.
4. David A., Goodspeed, A.H. : Meclizine and fetal abnormalities, Lancet 2 : 1222, 1962.
5. Deringer P.M., Maniatis, A. : Chlorpheniramine induced bone marrow suppression Lancet 1 : 423, 1976.
6. Hamilton W.J., Boyd J.D., Mossman H.W. : Human Embryology 3<sup>rd</sup> edition. Bultimore : William and Wilkins, 1962.
7. James. J.R. : Ancoloxin and fetal abnormalities. Br Med J. 1 : 59, 1963.
8. Kanoh T., Jingami H., Uchino H. : Aplastic anemia after prolonged treatment with chlorpheniramine. Lancet 1 : 546, 1977.
9. King C.T.G. : Teratogenic effect of meclizine hydrochloride on the rat, Science 141 : 353, 1963.
10. King C.T.G., Weaver S.A., Narrod S.A. : Antihistamines and teratogenicity in the rats. J. Pharmacol Exp. Ther. 147 : 391, 1965.
11. Mellir G.W., Katzenstein M. : The saga of thalidomide : neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. New Engl J. Med 267 : 1184-1193, 1238-1244, 1962.
12. Milkovich L., Van den Berg B.J. : An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. Am. J. Obstet. Gynecol. 125 : 244, 1976.
13. Smithells R.W., Chinr E.R. : Meclizine and fetal malformation : a prospective study, Br Med J. 1 : 217, 1965.
14. Taussig H.B. : A study of the German outbreak of phocomelia, "The Thalidomide Syndrome" J.A.M.A. 180 : 1106, 1962.
15. Watson G.I. : Meclizine ("Ancoloxin") and fetal abnormalities, Br Med J. 2 : 1446, 1962.
16. Weidman W.H., Young H.H., Zollman P.E. : The effect of thalidomide on the unborn puppy. Proc. Mayo Clin. 38 : 518-522, 1963.