تأثير مضاد الإندروجين الفلوتامايد على التركيب النسجي لرئة ذكور الجرذان البيض

زينب محمد جاسم — *جامعة بابل / كلية الطب* — **alhawra3z@yahoo.com**

حسين جاسم عبيد — *جامعة بابل / كلية العلوم* — **hussien_jassim@yahoo.com**

داخل غاني عمران — *جامعة بابل / كلية العلوم* — **dakhelghani@yahoo.com**

الخلاصة

صممت الدراسة الحالية لمعرفة مدى تأثير عقار الفلوتامايد المستخدم كمضاد لسرطان الموثة على التركيب النسجي للرئة ، في ذكور الجرذان البيض. تضمنت الدراسة 25 جرذاً ابيضاً سويسريا" بأعمار تراوحت بين 3-4 أشهر وبأوزان ما بين 200-250 غم. قسمت الحيوانات إلى خمسة مجاميع، ثلاثة مجاميع تم تجريعها فمويا" بتراكيز مختلفة من عقار الفلوتامايد (8، 12، 25 ملغم/ كغم/ يوم) ولمدة 28 يوماً، والمجاميع الباقية اعتبرت مجموعتي السيطرة، احد هذه المجموعتين تم معاملتها بزيت الذرة الصفراء واعتبرت مجموعة السيطرة الموجبة، والأخرى تم معاملتها بمحلول الملح الفسيولوجي واعتبرت مجموعة السيطرة السالبة وتحت نفس الظروف.

بينت نتائج الدراسة النسجية لرئة ذكور الجرذان المعاملة بعقار الفلوتامايد بالتراكيز (8، 12، 25 ملغم/ كغم/ يوم) حدوث تثخن في جدران الحواجز بين الحويصلات الرئوية، مع تشكل فراغات واسعة غير وظيفية .

إن التغيرات المستحصلة من الدراسة الحالية يمكن اعزائها بصورة رئيسة إلى أن استخدام الأدوية المضادة للاندروجين تسبب تغيرات نسجية وتركيبية في نسيج الرئة.

الكلمات المفتاحية : الفلوتامايد , انسجة الرئتين .

Abstract

This study was designed to evaluate the effects of the antiandrogen flutamide on the histological structure of the lung tissue in the white males rats. The study included 25 Swiss males rats aged between 3-4 months with different weights ranged between 200-250 gm. These animals were divided in to five groups, three of them were given different doses of flutamide drug (8, 12, 25 mg/kg/day) orally for 28 days. The control groups were included two groups. One of them was treated with the corn oil and considered as positive control group. The other one was treated by the physiological salt solution and considered the negative control group under the same conditions. The histological study of futamide drug treatment with concentration of (8, 12, 25 mg/kg/day) showed that there was thickening in the Inter alveolar septum as well as forming of wide non-functional spaces.

In conclusion, changes summarized above might be attributed to anti androgen therapy that used in prostate cancer resulted in histological changes of the lung structure.

Key words : Flutamide , Lungs tissues .

المقدمة

يعتبر الفلوتامايد اول مركب اكتشف كمضاد اندروجيني غير ستيرويدي نقي استعمل لعلاج سرطان الموثة بعقد الستينيات، يمتلك الصيغة الكيميائية (4-nitro-3-triflouro-methyl-isobutyranilide). اما الاسم الكيميائي للفلوتامايد فهو:

2-methyl-N-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl)propanamide

الوزن الجزيئي له 276.22 غم/ مول، وتتراوح درجة انصهار الفلوتامايد ما بين 111-113م، وتكون ثابتة في الظروف الطبيعية وله درجة غليان 400.3°م في 760 ملم زئبق (Goel *et al.*,2011)، أما الصيغة الجزيئية له $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ (George *et al.*, 2001).

يعد عقار الفلوتامايد (Flutamide) من العقارات المضادة لنشاط فعالية الاندروجينات في الإنسان، ويصنف ضمن مضادات الاندروجين غير الستيرويدية، اذ استخدم منذ عام ١٩٨٩ في الولايات المتحدة الأمريكية لعلاج سرطان الموثة المتقدم (Advance prostate cancer) وهو شكل من أشكال السرطان الذي يتطور في الموثة، ويمكن للخلايا السرطانية ان تنتشر من غدة الموثة إلى أجزاء أخرى من الجسم (Brahm *et al.*, 2011; Oremosun *et al.*, 2013).

تعد الرئتين احد أهم الأعضاء الموجودة في الجسم المسؤولة عن المساعدة على التنفس، تقسم الرئتان إلى رئة يمنى ورئة يسرى حيث تتكون الرئة اليمنى من ثلاث فصوص بينما تتكون الرئة اليسرى من فصين فقط وكل الفصوص تساعد في عملية التبادل الغازي وكذلك تساعد على التنفس. تحاط كلا الرئتين بغشاء رقيق من النسيج الرابط يدعى بالغشاء الحشوي (Visceral pleura) والذي يمتد إلى الداخل مقسما الرئتين إلى فصوص حيث تحتوي الرئتين في الداخل على نسيج رابط بيني (Interstial connective tissue) مؤلف من خلايا النسيج الرابط والخلايا البدينة (Mast cells) وعلى الرغم من إن هذه الخلايا تكون متشابهة بالتركيب لكنها تختلف بالوظائف (Caughey 1994). أن الوحدة الوظيفية للرئة هي الحويصلات (Alveoli) التي تحاط بحواجز من خلايا ظهارية تستند على نسيج حي رقيق (Crapo *et al.*, 1978).

درس تأثير الهرمون الذكري سابقاً على رئات الأجنة، وتبين أن تكوين مشتتات الشد السطحي (Surfactant) ودهون الكليسرين الفوسفاتية والبروتينات يقع تحت تأثير عوامل عديدة وينظم بوساطة عدد من الهرمونات والمكونات الأخرى، من ضمنها القشرانيات الكلوكوزية (Glucocorticoide) وهرمون الحليب والانسولين وعوامل النمو والاستروجين والاندروجين، وكذلك هرمونات الغدة الدرقية (Mendelson & Boggaram,1991).

أشارت بعض الدراسات إلى إن الفلوتامايد يسبب أضرار كبيرة في فرنكيما الرئة حيث لوحظ بأنه يغير من هيكل الحويصلات الرئوية بشكل واضح حيث يختفي النسيج الحويصلي الرقيق وتتشكل مساحات واسعة من خلال انهيار الحواجز بين الحويصلات (Ojeda,1995; Ojeda *et al.*, 2000).

لذلك هدفت الدراسة الحالية لمعرفة بعض التأثيرات الجانبية التي ترافق عقار الفلوتامايد المضاد لسرطان الموثة على التركيب النسجي للرئة.

المواد طرائق العمل

حيوانات التجربة

استخدم في هذه الدراسة 25 جرذاً ابيضاً ذكراً من نوع *Rattus rattus*، تراوحت أعمارها بين 3-4 أشهر وبأوزان تراوحت بين (200-250) غراماً، تمت تربيتها في البيت الحيواني التابع إلى كلية العلوم/ جامعة بابل من شهر أيلول 2012 ولغاية شهر شباط 2013. وضعت في أقفاص معدنية خاصة بتربية الجرذان. فرشت الأقفاص بنشارة الخشب وخضعت حيوانات التجربة إلى ظروف مختبرية متشابهة وبدرجة حرارة من 20-25°م ومدة إضاءة 12 ساعة ضوء و12 ساعة ظلام وأعطيت الحيوانات الماء والغذاء بصورة حرة *ad lebtum* وتركت الحيوانات لمدة عشرة أيام لكي تتأقلم مع الظروف المختبرية.

تحضير العقار

تم الحصول على مضاد الاندروجين الفلوتامايد من الصيدليات المحلية باسم تجاري (Eulexin) والمجهز من شركة Schering-ploughlabo N.V. Belgium, sub of schering-plough\USA على شكل أقراص بتركيز 250 ملغم/ كغم. سحقت الأقراص بوساطة مدقة وذوبت بالكحول الاثيلي المطلق وبعدها تركت لتجف، بعد ذلك تم إضافة زيت الذرة النقي Corn oil حسب التركيز المطلوب وذلك بإذابة قرص في 10 مل من الزيت للحصول على تركيز 25 ملغم/ مل حسب طريقة Sanchez-craido *et al.*, (1999) واعتماداً على الجرعة المعطاة للإنسان.

برنامج التجريع

تضمنت الدراسة تأثير التجريع الفموي بتراكيز مختلفة من الفلوتامايد (8 و12 و25 ملغم/ كغم/ يوم). قسمت الحيوانات إلى خمس مجاميع تضمنت كل مجموعة خمس حيوانات، جرعت جميعها عن طريق الفم، وكانت كالآتي:

1. المجموعة الأولى (group 1) جرعت بالمحلول الفسيولوجي لمدة 28 يوماً بصورة يومية واعتبرت مجموعة سيطرة سالبة.
2. المجموعة الثانية (group 2) جرعت بزيت الذرة النقي لمدة 28 يوماً بصورة يومية واعتبرت مجموعة سيطرة موجبة.
3. المجموعة الثالثة (group3) جرعت بالفلوتامايد بتركيز 8 ملغم/ كغم/ يوم ولمدة 28 يوماً.
4. المجموعة الرابعة (group4) جرعت بالفلوتامايد بتركيز 12 ملغم/ كغم/ يوم ولمدة 28 يوماً.
5. المجموعة الخامسة (group5) جرعت بالفلوتامايد بتركيز 25 ملغم/ كغم/ يوم ولمدة 28 يوماً.

تم وزن الحيوانات يومياً باستعمال الميزان الكهربائي Savories BL 3100 .

دراسة التغيرات النسجية

تحضير المقاطع النسجية

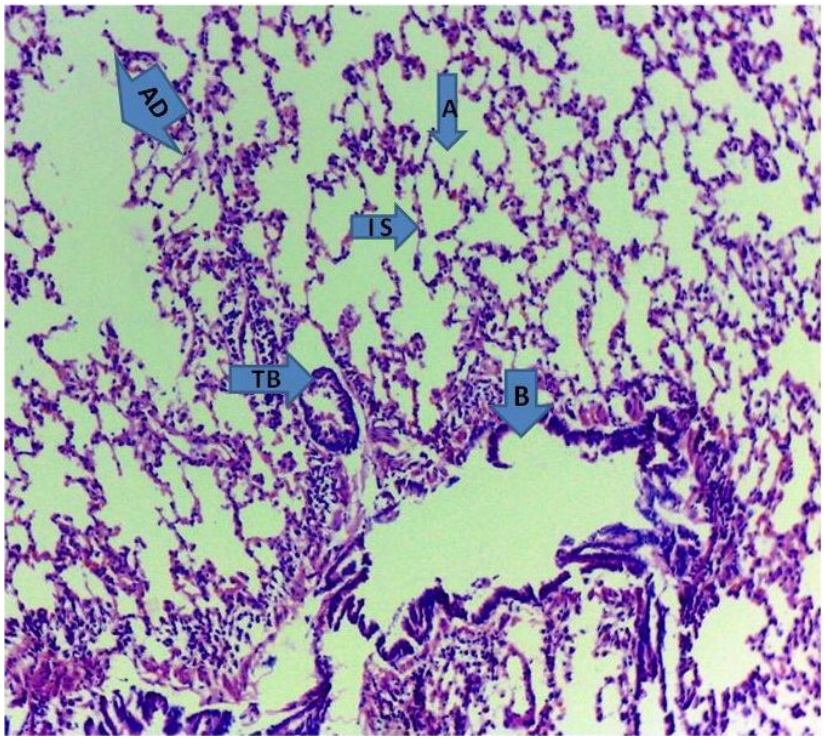
تم تحضير المقاطع النسجية للرئة بإتباع الخطوات التي وصفها Luna (1968).

الفحص المجهري والتصوير

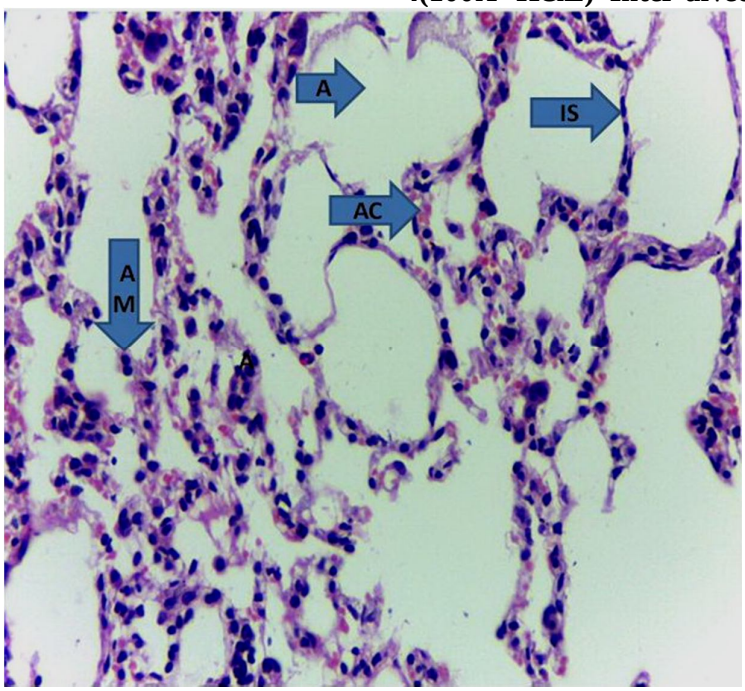
لقد تم فحص الشرائح الزجاجية التي تم تحضيرها لمعرفة وتحديد الاختلافات النسجية- المرضية والتغيرات الحاصلة في الأنسجة المدروسة باستعمال المجهر الضوئي، حيث تم اختيار مناطق مناسبة من هذه الشرائح، ومن ثم تصويرها باستخدام كاميرا المجهر الضوئي المتباين الأطوار Phase Contrast.

النتائج والمناقشة

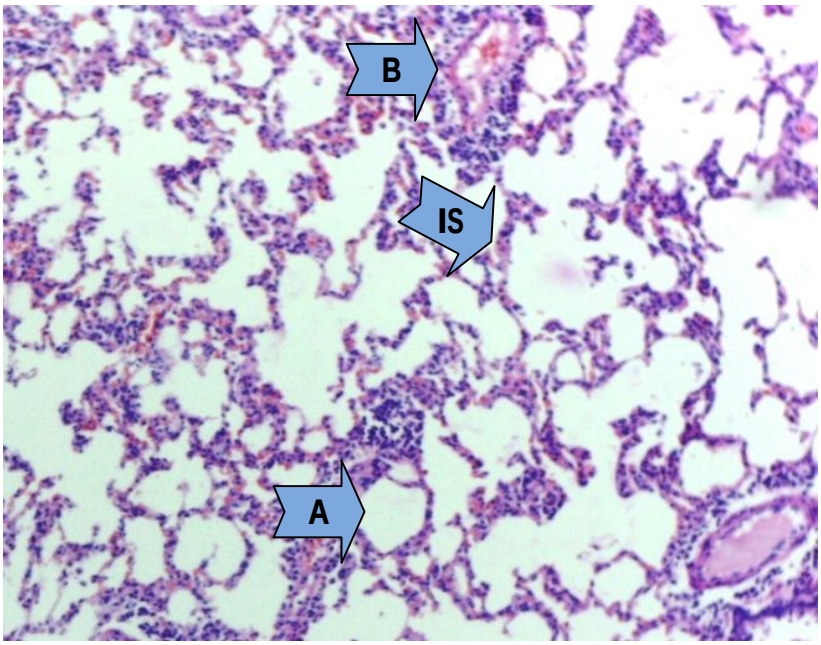
بينت نتائج الدراسة الحالية للمقاطع النسجية لرئة ذكور الجرذان المعاملة بعقار الفلوتامايد وبتراكيز مختلفة (8، 12، 25 ملغم/ كغم/ يوم)، وجود تغيرات نسجية تمثلت بتثخن الحواجز بين الحويصلات وارتشاح الخلايا البلعمية وباعداد كبيرة وتوسع للأوعية الدموية في جميع حيوانات المعاملة بالعقار مقارنة بمجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة كما مبين في الصور (1 ,2 ,3 ,4).



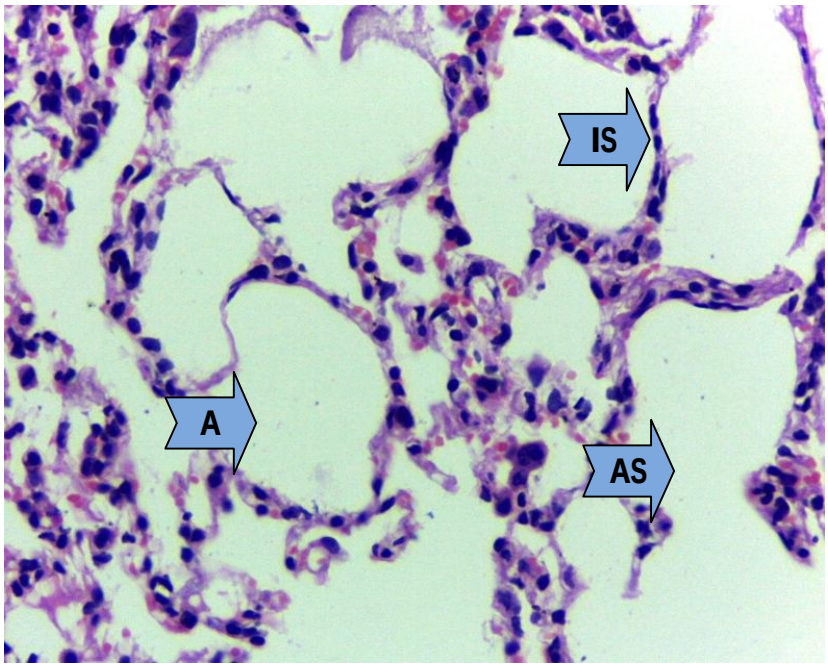
صورة (١): مقطع عرضي لنسيج الرئة لمجموعة السيطرة السالبة والتي تظهر التركيب النسجي الطبيعي (A) حويصلات الرئة Alveoli، (AD) القناة الحويصلية Alveolar duct (B) القصبة الهوائية Bronchus، (TB) قصيبة نهائية Terminal Bronchiol، (IS) حاجز بين حويصلي Inter-alveolar septum (H&E، 100X).



صورة (2): مقطع عرضي لنسيج رئة حيوانات مجموعة السيطرة السالبة والذي يظهر التركيب النسجي الطبيعي للحويصلات الرئوية Alveoli(A)، الحواجز بين الحويصلات Inter-alveolar septum (IS)، مع الخلايا الرئوية الشعيرات الدموية Alveolar capillareis (AC)، الملتهمات الكبيرة Alveolar macrophages (AM) الطبيعية، صبغة (H&E، 400X).

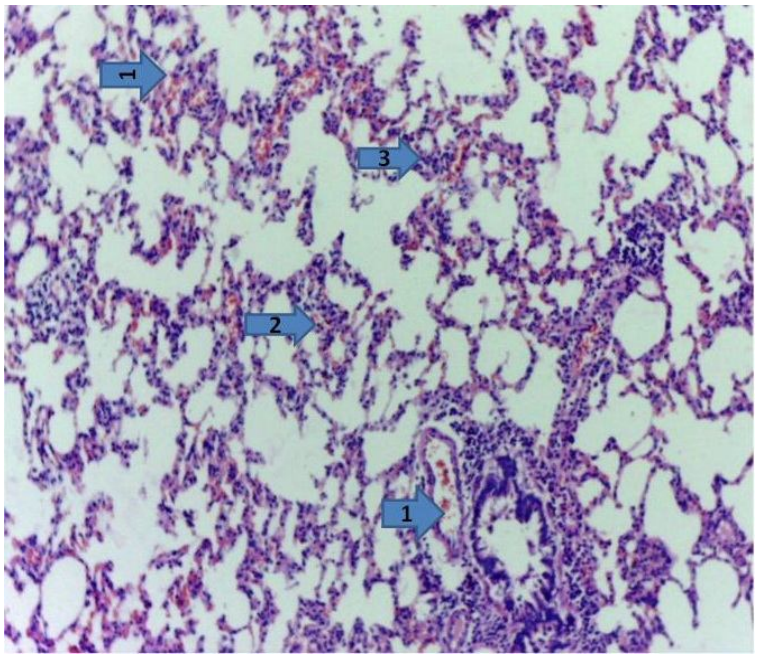


صورة (3): مقطع عرضي لنسيج رئة حيوانات مجموعة السيطرة الموجبة والذي يظهر التركيب النسجي الطبيعي للحويصلات الرئوية Alveoli(A)، الحواجز بين الحويصلات Inter-alveolar septum (IS)، القصيبة الهوائية Bronchus (B)، صبغة (H&E، 100X).

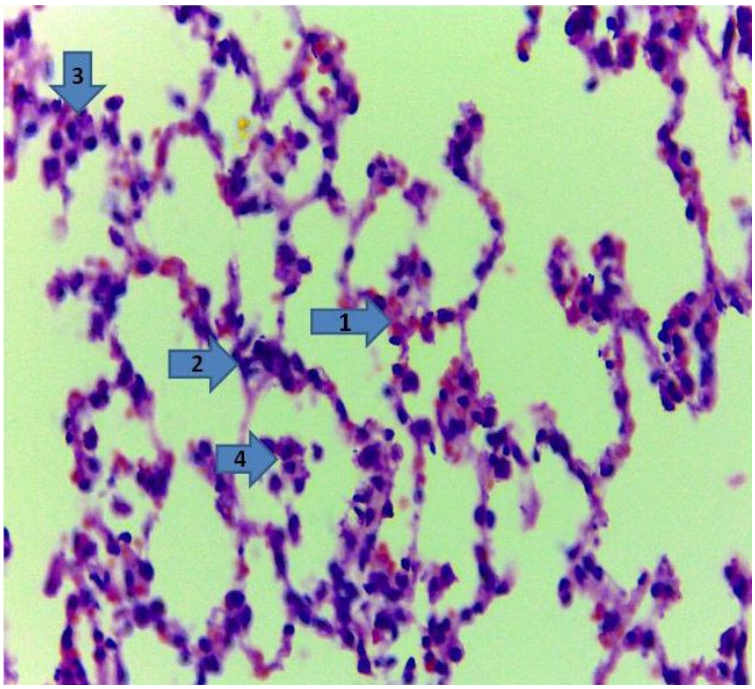


صورة (4): مقطع عرضي لنسيج رئة حيوانات مجموعة السيطرة الموجبة والذي يظهر التركيب النسجي الطبيعي للحويصلات الرئوية Alveoli (A)، الحواجز بين الحويصلاتInter-alveolar septum (IS)، الأكياس الحوصلية Alveolar sac (AS)، صبغة (H&E، 400X)

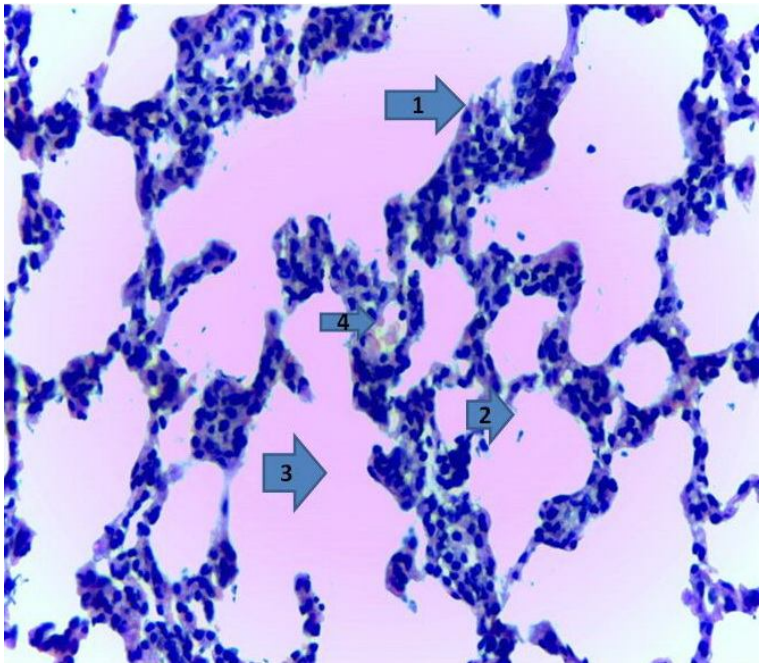
حيث كانت التغيرات النسجية أكثر حدة مع زيادة تركيز العقار، إذ أظهرت المقاطع النسجية لرئة ذكور الجرذان المعاملة بتركيز (25 ملغم/ كغم/ يوم) تغيرات شديدة جداً مقارنة بمجموعتي المعاملة بالتراكيز (8، 12 ملغم/ كغم/ يوم)، حيث حصلت زيادة كبيرة في تثخن الحواجز بين الحويصلات وايضاً زيادة الفراغات وتلف شديد لنسيج الرئة مع ارتشاح كبير للخلايا البلعمية وكذلك وجود الخلايا الالتهابية خاصة الخلايا الحمضة والخلايا متعددة الأشكال، الصور (5 إلى 10)، حيث أشارت بعض الدراسات إلى أن التأثير يزداد تصاعدياً مع زيادة جرعة عقار الفلوتامايد ,إذ أشار الباحث O'Connor وجماعته (2002) أن الجرعة المؤثرة للفلوتامايد في الجرذان تبدأ بتركيز 20 ملغم/ كغم/ يوم.



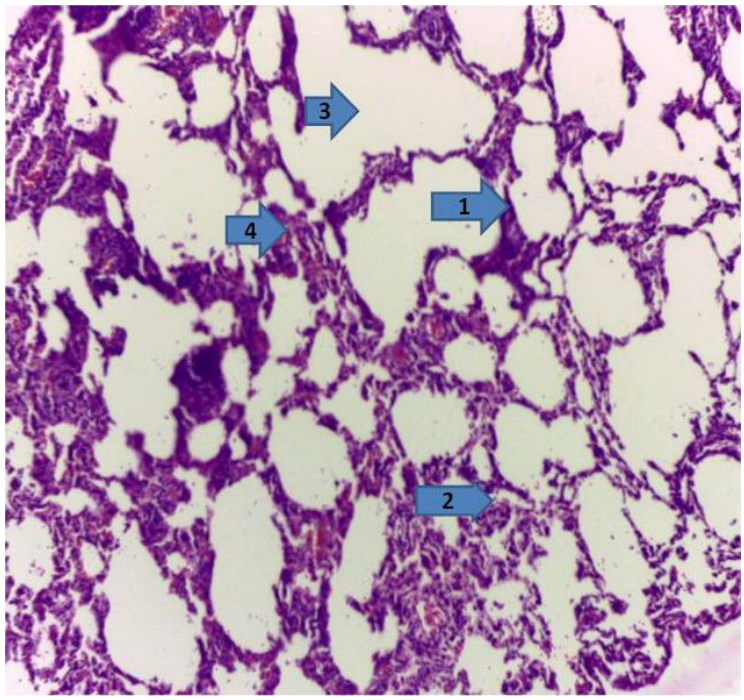
صورة (5): مقطع مستعرض لنسيج رئة الحيوانات المعاملة (8 ملغم/ كغم/ يوم) بعقار الفلوتامايد، حيث يظهر نسيج الرئة تغيرات خفيفة، زيادة عرض الفواصل الرئوية وتوسع الشعيرات الدموية (1)، تثخن الحواجز بين الحويصلات (2)، ارتشاح الملتهمات الكبيرة (3). صبغة (H&E، 100X).



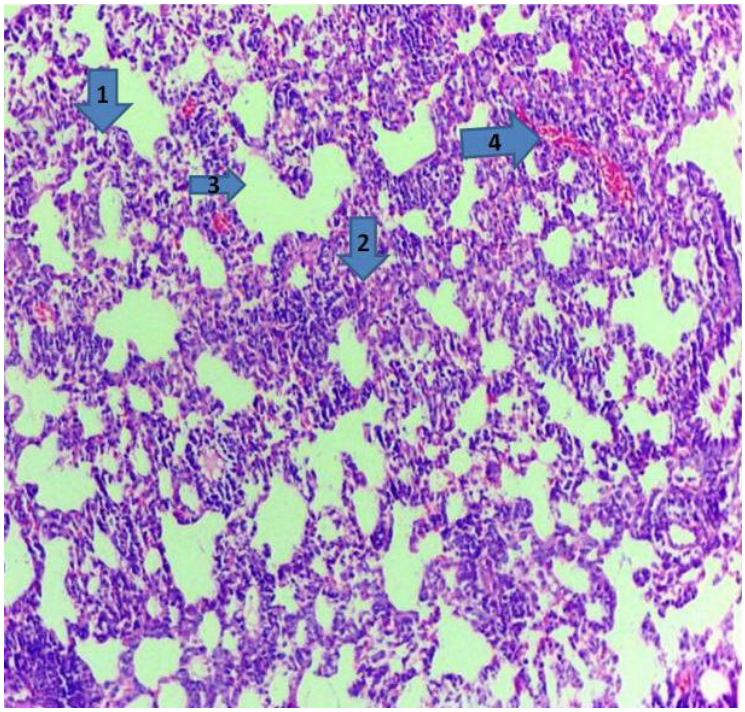
صورة (6): مقطع مستعرض لنسيج الرئة لذكور الجرذان المعاملة بعقار الفلوتامايد 8 ملغم/ كغم/ يوم والتي تظهر اتساع وتوسع الشعيرات الدموية (1)، تثخن الحواجز بين الحويصلات (2)، وزيادة ارتشاحها بالخلايا البلعمية الكبيرة (3، 4) صبغة (H&E، 400X).



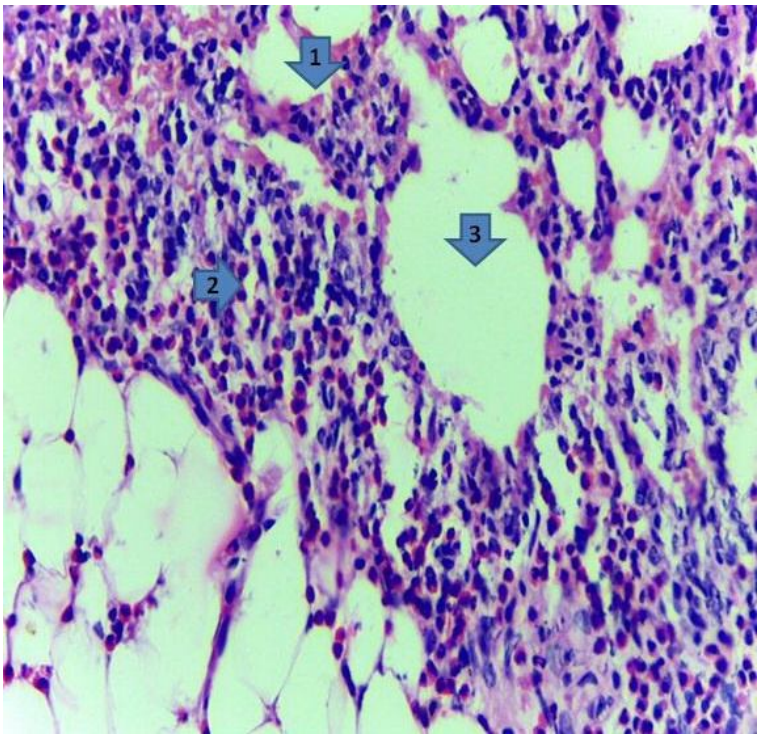
صورة (7): مقطع مستعرض لنسيج الرئة لذكور الجرذان المعاملة بتركيز (12 ملغم/ كغم/ يوم) فلوتامايد، والذي يظهر اتساع وتثخن في الحواجز بين الحويصلات نتيجة لزيادة ارتشاح الخلايا البلعمية الكبيرة (1، 2)، تحطم النسيج الحشوي للرئة وعدم وجود للحويصلات أو الأكياس الرئوية، حيث استبدلت الحويصلات بفراغ واسع غير وظيفي (3)، توسع (تمدد) الأوعية الدموية الشعرية(4) صبغة (H&E، 100X).



صورة (8): مقطع مستعرض لنسيج رئة الحيوانات المعاملة بتركيز (12 ملغم/ كغم/ يوم) فلوتامايد الذي يظهر اتساع وزيادة سمك الحواجز بين الحويصلات نتيجة ارتشاحها باعداد كبيرة من الخلايا البلعمية الكبيرة (1)، النسيج الحشوي للرئة يظهر تحلل (تحطم) الحواجز بين الحويصلات (2)، فيما استبدلت الحويصلات بفراغات غير كاملة (3)، توسع الأوعية الدموية الشعرية (4). صبغة (H&E، 400X).



صورة (9): مقطع مستعرض لنسيج رئة الحيوانات المعاملة بتركيز (25 ملغم/ كغم/ يوم) فلوتامايد، والذي يظهر اتساع وتثخن شديد للحواجز بين الحويصلات (1)، (2) مقارنة بالمجاميع السابقة نتيجة ارتشاحها الشديد بالخلايا البلعمية الكبيرة، تحطم شديد في النسيج الحشوي للرئة، فيما استبدلت الحويصلات بفراغات غير عاملة (3)، توسع الأوعية الدموية الشعرية (4)، (H&E، 100X).



صورة (10): مقطع مستعرض لنسيج رئة الحيوانات المعاملة بتركيز 25 mg/ kg فلوتامايد، والذي يظهر اتساع وتثخن شديد للحواجز بين الحويصلات مقارنة بمجاميع المعاملة السابقة، نتيجة ارتشاحها الشديد بالخلايا البلعمية (2)، فيما استبدلت الحويصلات بفراغات غير عاملة (3)، توسع الأوعية الدموية (1)، (H&E، 400X).

أشارت الدراسات إلى أن سطوح الحويصلات الرئوية تبطن بمعقد دهني بروتيني يطلق عليه بالسطح الرئوي (المشتتات السطحية Pulmonary surfactant)، تتكون هذه المواد من حوالي 90% دهون و5-10% بروتينات. حيث يتم تصنيع السطح الرئوي (Surfactant) من قبل الخلايا الرئوية نوع 2 (Type II pneumocytes)، وعند حدوث أي نقص في مكونات السطح الرئوي يؤدي إلى حدوث خلل في تركيب ووظيفة الحويصلات وربما يصبح خطر مهدد للحياة، وقد تحدث هذه الحالة في الأطفال حديثي الولادة قبل الأوان (Jobe, 1988)، كما يظهر أن للسطح الرئوي غير الطبيعي خاصية مهمة مع متلازمة ضيق التنفس عند البالغين (Hallman *et al.*, 1982)، يتم تغطية السطح الرئوي بوساطة سطح يسمى بالغشاء الفقاعي (Film bubbles) والذي يشغل كل فراغات الوحدة الرئوية الطرفية (Terminal lung unit)، حيث يعطيه استقرار تركيبي وينظم توزيع السوائل في كل أنحاء الوحدة الرئوية الطرفية. إذ إن الغشاء الفقاعي يحافظ على رغوة الشد السطحي قريبة من الصفر وبالتالي يتفادى انهيار الحويصلات الرئوية (Scarpelli, 1998).

اتفقت هذه النتائج مع ما توصل إليه الباحث Ojeda وجماعته (2000) عندما جرعوا ذكور الجرذان البيض بعقار الفلوتامايد وبتركيز 25 ملغم/ كغم/ يوم مرتين يومياً ولمدة 21 يوما"، إذ لوحظ تحطم واضح في نسيج الرئة حيث تغير التركيب الحويصلي وبشكل كبير واختفت الحواجز بين الحويصلات وتشكلت مساحات أو فراغات واسعة ناتجة من انهيار الحواجز بين الحويصلات، كما ووجدت كمية من النسيج الضام الليفي بشكل ملحوظ، وأيضاً أعداد كبيرة من الخلايا البلعمية مقارنة بمجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة، وقد

عزى السبب إلى إن الاخصاء الدوائي باستخدام العديد من الأدوية، ومنها عقار الفلوتامايد، يؤدي إلى أحداث تغيرات في التركيب الكيميائي للدهون الفوسفاتية للمايكروسوم Microsomes وفي السطح الرئوي (المشتتات السطحية الخارج خلوية Extracellular surfactant) في نسيج الرئة لذكور الجرذان (Ojeda, *et al*., 2000). كما إن كبح الهرمونات الذكرية بواسطة الاخصاء الجراحي أو الدوائي يسبب تغيرات اضمحلالية مهمة في الرئة وهذه التغيرات ربما لها صلة جزئية بالتغيرات الكيميائية لمكونات الغشاء الخلوي والمشتتات السطحية المكونة لنسيج الرئة، إذ تعزى هذه التغيرات الملاحظة كنتيجة للتغيرات الحاصلة في مكونات الدهون الفوسفاتية التي هي جزء من مكون سطح الحويصلات الرئوية والتي قد ينجم عنها اخلال في تنظيم التبادل بين الغازات والسوائل نتيجة للعطب الحاصل في الغشاء الفقاعي Film of bubbles (Ojeda *et al*., 2000)، وأشارت الدراسة نفسها أن التحطم الحاصل في الحواجز والتئام تجاويف الحويصلات الرئوية المتجاورة قد نتج عنه تشكل مساحات او فراغات واسعة , وقد يعزى أيضا حصول هذه التغيرات الى سمية الكبد والرئة التي تحصل في نفس الوقت من استخدام مضاد الاندروجين غير الستيرويدي النيوليتامايد (Gomez *et al*., 1992).

وأتفقت النتائج أيضا مع ما توصل إليه Camus وجماعته (2004) التي بينت إن مضادات الاندروجين غير الستيرويدية (الفلوتامايد، النيلوتامايد، البيكلوتامايد) تسبب أمراض ارتشاحية رئوية شبه حادة Subacut infiltration lung disease وأيضا تحطم في جدران الحويصلات الرئوية.

ربما أشار (Schwaiblmair *et al*.,2012) إلى إن العلاجات الكيميائية ومن ضمنها الفلوتامايد تسبب أمراض الرئة الخلالية Mesenchamal Interstitial connective tissue lung disease والتي تمثل مجموعة من الأمراض التي تؤثر على نسيج وفرنكيما الرئة، إذ تشمل الأنسجة والفراغات حول الحويصلات الهوائية في الرئتين والتي تتعلق بالنسيج الظهاري للحويصلات والبطانة الشعرية الدموية والغشاء القاعدي.

المصادر

Brahm, J.; Brahm,M.; Segovia,R.; Latorre,T.; Zapata,R.; Poniachik,J.; Erwin Buckel and Contrerase,L.(2011). Acute and fulminant hepatitis induce by flutamide: case series report and review of the literature. *10*(1):93-98.

Camus, P.; Fanton,A.; Bonniaud,P.; Camus,C.and Foucher,P.(2004). Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. Respiration., *71*:301–326.

Caughey, G.H.(1994). Serine Proteinases of Mast Cell and Leukocyte Granules: A League of Their Own. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine., *150*:138-142.

Crapo, J.; Peters-Golden, M.; Marsh-Salin, J. and Shelburne, J. (1978). Pathologic changes in the lungs of oxygen-adapted rats: a morphometric analysis. Journal of Technical Methods and Pathology., *39*(6):640-653.

George, C.P.; Emmanouil, Z. and Achille, G. (2001). In Bertram G. Katzung (Ed). Basic and Clinical Pharmacology, New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill (8th),pp704-7.

Goel, A.; Saini, S.; Chawdhry, V.; Haider, S.A. and Singh, R.K. (2011). Pharmacokinetic solubility and dissolution profile of anti-cancer drugs. International Journal of Pharma Professional's Research., *2*(4):0976-6723.

Gomez, J.; Dupont, A.; Cusan, L.; Tremblay, M.; Tremblay, M. and Labrie, F. (1992). Simultaneous liver and lung toxicity related to the nonsteroidal

antiandrogen nilutamide (Anandron): A case report. The American Journal of Medicine., *92*: 563–566.

Hallman, M.; Spragg, R.; Harrell, JH. and Moser, KM. (1982). Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Journal of Clinical Investigation., *70*: 673-683.

Jobe, A. (1988). The role of surfactant in neonatal adaptation. Perinatology., *12*:123-133.

Luna, L.G. (1968). Manual of histological staining methods of the forces of pathology. 3rd ed. McGraw Hillbook, New York, pp. 258.

Mendelson, CR. & Boggaram, V. (1991). Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. Annual Review of Physiology., *53*: 415-440.

O'Connor, J.C.; Frame, S.R. and Ladies, G.S. (2002). Evaluation of a15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. Toxil. Sci., *69*:92-108.

Ojeda, M.S. (1995). Lipids of male rat lung. Effects of the androgens suppressed. Doctoral thesis, National University of San Luis, Argentina.

Ojeda, M.S.; Gómez, N.N.; Gil, E.; Scardapane, L. and Gimenez, M.S. (2000). Morphologic and biochemical changes in male rat lung after surgical and pharmacological castration Brazilian Journal of Medical and Biological Research., *33*: 279-285.

Oremosu, A.A.; Arowosaye, V.O.; Akang, E.N. and Bassey, R.B. (2013). Effects of Cissus populnea and Panax ginseng on flutamide-Induced Testicular Defect in Pre-Pubertal Male Rats. British J. of Medicine and medical Research., *3*(1):173-181.

Sanchez-Criado, J.E.; Bellido, C., Tebar, M; Ruiz, A; and Gonzalez (1999). The antiprogestin Ru 486 dissociates LH and FSH secretion in male rats: evidence for direct action at the pituitary level. J. Endocrinology., *160*:197-203.

Scarpelli, E.M. (1998). The alveolar surface network. A new anatomy and its physiological significance. Anatomical Record., *251*:491-527.

Schwaiblmair, M.; Behr, W.; Haeckel, T.; Märkl, B.; Foerg, W. and Berghaus, T. (2012). Drug Induced Interstitial Lung Disease. The Open Respiratory Medicine Journa., *6*:63-74.