

# P-glikoprotein ve Tedaviye Dirençteki Rolü

## *P-glycoprotein and its Role in Treatment Resistance*

Işıl Göğcegöz Gül, Gül Eryılmaz, K. Oğuz Karamustafaloğlu

### Öz

Psikiyatride tedavi etkinliğini artırmak ve direnci önlemek amacıyla sıklıkla uygulanan polifarmasi, farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. İlaç etkileşim mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla, farmakokinetik alanında son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konu p-glikoproteine bağlı ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleridir. Bazı ilaçların bir taşıyıcı protein olan p-glikoprotein ile olan etkileşimleri, bu ilaçların biyoyararlanımlarında düşüşe ve kan-beyin bariyerinden geçişlerinde azalmaya yol açabilmektedir. Bu derlemede, p-glikoproteinin ilaç farmakokinetiğinde ve psikiyatrik ilaçların biyoyararlanımındaki rolü tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** P-glikoprotein, çoklu ilaç direnci, kan-beyin bariyeri.

### Abstract

Polypharmacy which has often used to increase efficacy of treatment and to prevent resistance in psychiatry may lead to pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. One of the intensively studied topic in recent years to clarify the mechanism of drug interactions, in the pharmacokinetic area is p-glycoprotein related drug-drug and drug-food interactions. The interactions of some drugs with p-glycoprotein which is a carrier protein, can lead to a decrease in the bioavailability of these drugs and reduction in passage through the blood-brain barrier. In this review, the role of p-glycoprotein on drug pharmacokinetics and bioavailability of psychiatric drugs are discussed.

**Key words:** P glycoprotein, multiple drug resistance, blood-brain barrier.

**PSİKİYATRİDE** tedavi etkinliğini artırmak ve direnci önlemek amacıyla sıklıkla uygulanan polifarmasi, farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir (Malhotra ve ark. 2004, Kelsey 2006). İlaç etkileşim mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla, farmakokinetik alanında son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konu p-glikoproteine (P-gp) bağlı ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleridir. Bazı ilaçların bir taşıyıcı protein olan P-gp ile olan etkileşimleri, bu ilaçların biyoyararlanımlarında düşüşe ve kan-beyin bariyerinden geçişlerinde azalmaya yol açabilmektedir. P-gp'nin indüklenme potansiyelinin olması ve bu indüksiyonuna bağlı ilaç etkinliğinde azalmanın gösterilmesiyle P-gp'ye olan ilgi artmıştır (Padowski ve Pollack 2010). ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesinin ilk keşfedilen üyesi olan P-gp, ATP hidrolizine bağımlı olarak çalışan ve efluks (dışa atım) pompası işlevi gören bir membran proteinidir (Malhotra ve ark. 2004, Marchetti ve ark. 2007, Padowski ve Pollack

2010). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaçların detoksifikasyonunda rol oynayan enzimlerin yanı sıra, ABC ailesine ait taşıyıcı proteinlerden özellikle P-gp'nin; emilim ve eliminasyon organları ile kan-beyin bariyerindeki ekspresyonlarının bazı ilaçların biyoyararlanımlarını azalttıkları bildirilmektedir (Aszalos 2007, Clarke ve ark. 2009). Bu derlemede, ABC taşıyıcılarından P-gp hakkında genel bilgiler verilmiş ve psikiyatrik ilaçların farmakokinetiği ve biyoyararlanımlarındaki rolleri gözden geçirilmiştir.

Bu derleme; ABC ailesine ait taşıyıcı proteinlerden özellikle P-gp'nin; emilim ve eliminasyon organları ile kan-beyin bariyerindeki ekspresyonlarının bazı ilaçların biyoyararlanımları üzerine etkisi gözden geçirilmiştir.

## Kan-Beyin Bariyeri ve P-glikoprotein

Beyin kapillerleri, yapısal özellikleri sebebiyle, geçirgenliği (permeabilite) diğer dokular-dakilerden farklılık göstermekte ve çeşitli bileşiklere (ilaç, toksik madde vs.) karşı bariyer oluşturmaktadır. Bu yapısal özellikler;

1. Beyin kapiller endotel hücreleri arasında sıkı kavşaklar (tight junction) bulunmaktadır. Aralık veya por bulunmamaktadır.
2. Beyin kapillerleri vücudun diğer yerlerindeki kapillerlerden farklı olarak tek sıra astrosit hücrelerinden oluşan glia tabakası ile sarılmış ve bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde kenetlenmiştir.
3. Beyin kapiller endotel hücrelerinin lümenine bakan membranında, endotel hücrelerine geçen ilaçları kapiller içine geri pompalayan P-gp ve benzeri proteinlerden oluşan bir dışı atım (efluks) protein sistemi bulunmaktadır (Spector 2000, Ramakrishnan 2003, Doze ve ark. 2000).

Beyin kapiller endotel hücrelerinin arasındaki sıkı kavşaklar, hidrofilik, polar (iyonik) ve proteine bağlı bileşiklerin geçişlerini sınırlandırır. Yüksek oranda yağda çözünürlüğü olan bileşikler ve lipofilik ilaçlar endotel hücrelerinin içinden (transselüler) geçerek beyin dokusuna ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) ulaşabilir. İlaçların beyne geçişlerinde lipofilité önemli bir faktör olmasına rağmen pek çok lipofilik ilacın beyne geçişi zayıftır (Lin ve Yamazaki 2003, Urquhart ve Kim 2009). İmmünohistokimyasal çalışmalarda P-gp'nin beyin kapiller endotel hücrelerinde ve ayrıca BOS'u üreten sıkı kavşaklı koroid pleksus epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (Urquhart ve Kim 2009, Fromm 2000). Lipofilik bazı ilaçların beyne düşük oranda geçmelerinin, P-gp'nin efluks fonksiyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu dokularda eksprese olan P-gp, kan-beyin ve kan-serebrospinal sıvı bariyerini oluşturarak ilaçların beyin ve omurilik dokusu ile BOS'a geçmelerini engellemek ve geçmiş olanları kana geri atmak suretiyle ilaçların dağılımında önemli rol oynamaktadır (Schinkel 1999, Fromm 2004). Nöronal P-gp ekspresyonunun stres, hidrofilik maddeler ve ilaçlara maruziyet yada nöronal hasar sonrası artışı bildirilmektedir (Schinkel 1999). Bazı çalışmalarda, kronik psikotropik ilaç kullanımının P-gp ekspresyonunu indukleyerek tedaviye dirençli depresyona ve şizofreniye neden olduğu söylenmektedir (de Klerk ve ark. 2009, de Klerk ve ark. 2010). İlerleyen yaşlarda P-gp fonksiyonları azaldığı için beyin daha fazla toksin ve ilaca maruz kaldığı, bunun da nörodejeneratif hastalıklara ve depresyona sebep olan faktörlerden biri olabileceği bildirilmiştir (Toornvliet ve ark. 2006, Bartels ve ark. 2010).

Son yıllarda yapılan çalışmalar; tedaviye dirençli depresyonda P-gp'nin intraserebral antidepressan konsantrasyonlarını sınırlayarak tedaviye dirence katkıda bulduklarını

ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda özellikle P-gp substratı olan bir antidepresan kullanılıyorsa, tedaviye P-gp inhibitörlerinin eklenmesinin beyindeki ilaç konsantrasyonunu artırarak direnci önleyebileceği önerilmektedir (O'Brien ve ark. 2012, O'Brien ve ark. 2013). P-gp aktivitesinin polimorfizimler, inhibitörler, indüktörler aracılığıyla değişebilirliği substratı olan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyerek günümüzde ilgi odağı olmuştur.

## ATP-Binding Cassette (ABC) Taşıyıcı Proteinleri

Taşıyıcı proteinler oldukça geniş bir ailedir. İnsanda ATP bağımlı taşıyıcılar, iyon kanalları, sekonder taşıyıcılar ve sınıflanmamış taşıyıcılar olmak üzere dört ana grup taşıyıcı protein bulunmaktadır. Bu ana grupların altında birçok alt grup taşıyıcı proteinin olduğu görülmektedir (Marchetti ve ark. 2007).

ATP bağımlı (ABC) taşıyıcı üst ailesi, üzerinde en fazla araştırma yapılan taşıyıcı ailesidir. Bu proteinler, çeşitli ilaçların, ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin (fosfolipidler, steroller, safra asitleri, peptidler, amino asitler, polisakkaritler vs.) membranlardan taşınmasını sağlayan membran proteinlerinden oluşmaktadır. Son zamanda, antineoplastik ilaçlara karşı gelişen ilaç direncinde görev almaları ve ilaç farmakokinetiğini etkilemeleri sebebiyle ilgi odağı olmuşlardır. Çoklu ilaç direnci (MDR; multipl drug resistance) olarak tanımlanan bu süreç sebebiyle antineoplastik ilaçlar tümör hücrelerinin dışına itilme ve ilaçların hedef hücrede miktarları azaldığı için düşük aktivite göstermektedirler (Marchetti ve ark. 2007, Rees ve ark. 2009). ABC proteinleri, substratlarını aktif olarak membranlardan pompalamak için ATP hidrolizine bağımlı olarak çalışırlar. İnsan genomunda 49 gen ile temsil edilmekte olan bu üst aile, gen yapıları, domainlerinin (bölüm, kısım) sayısı ve organizasyonu, amino asit dizilimleri temel alınarak 7 alt aileye ayrılmıştır (Tablo 1) (Dean ve ark. 2001, Stavrovskaya ve Stromskaya 2008).

**Tablo 1: ABC üst ailesine ait proteinlerin sınıflandırılması** (Stavrovskaya ve Stromskaya 2008)

Alternatif isim	ABC1	MDR	MRP	ALD	OABP	GCH20	WHITE
Alt-aile	ABCA	ABCB	ABCC	ABCD	ABCE	ABCF	ABCG
Protein sayısı	12	11	13	4	1	3	5
İlaç direncine neden olan protein	ABCA2	ABCB1 (P-gp) ABCB4 (MDR2) ABCB11 (BSEP)	ABCC1 (MRP1) ABCC2-6 (MRP2-6) ABCC10 (MRP7) ABCC11 (MRP8)				ABCG2 (BCRP)

ABC taşıyıcı proteinleri karaciğer, bağırsak, böbrek, kan-beyin bariyeri, kan-testis bariyeri ve plasenta gibi dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Bu proteinlerin fonksiyonel bir birimi tipik olarak iki sitoplazmik ATP bağlayan domain (NBD, nucle-

otid-binding domain) ve membran çift tabakasının içine doğru uzanan iki transmembranal domainden (TMD) oluşmaktadır. NBD'ler, ATP bağlanması ve hidrolizi için gerekli olan Walker A, Signature C ve Walker B motifleri denilen aminoasit dizileri içermektedir. İki adet TMD ve NBD içeren ABC proteinlerine tam taşıyıcılar (P-gp, ABCB1), birer adet TMD ve NBD içerenlere yarım taşıyıcılar (BCRP, ABCG2) denilmektedir. Yarım taşıyıcıların taşıma fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için homodimer veya heterodimer oluşturmaları gerekir. Bazı ABC proteinlerinde ise ilave bir TMD içeren 5 adet transmembranal segment bulunmaktadır (MRP1, ABCC1) (Dean ve ark. 2001, Stavrovskaya ve Stromskaya 2008).

## P-glikoprotein (ABCB1, MDR1)

P-gp (MDR1), ilk defa Juliano ve Ling tarafından 1976 yılında, kolşisine dirençli Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde bir yüzey glikoproteini olarak tanımlanmıştır. Bu glikoprotein çeşitli ilaca karşı membran permeabilitesini modüle edici etkisinden dolayı "Permeability" kelimesinin baş harfi olan "P" harfi ile adlandırılmıştır (Juliano ve Ling 1976). P-gp, ATP hidrolizine bağımlı olarak çalışır ve dışa efluks pompası işlevi görür. Tümör hücrelerinde kemoterapi ilaçlarına karşı gelişen çoklu ilaç direnci ve ilaç farmakokinetiğindeki önemli rolünden dolayı ABC üst ailesinin üzerinde en çok çalışılan üyesidir (Marzolini ve ark. 2004).

## P-glikoprotein Doku Dağılımı ve Fonksiyonları

İmmünohistokimyasal analizler sonucu, P-gp'nin, tümör hücrelerinin yanı sıra sağlıklı insan dokularında da büyük ölçüde eksprese edildiğini göstermiştir. Karaciğerde hepatositlerin kanaliküler yüzeyinde, böbreklerde proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde, ince bağırsakların ve kolonun silindirik epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Aynı zamanda P-gp, beyin, periferik sinirler, koroid pleksus, testisler, plasentada eksprese edilerek kan-beyin ve kan-serebrospinal sıvı, kan-testis ve kan-plasenta gibi çeşitli kan-doku bariyerlerini oluşturmaktadır. Ayrıca P-gp'nin pankreas, adrenal bez, kalp, hematopoietik stem hücreleri, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells), antijen sunan dentritik hücreler, T ve B lenfositleri ile retina, deri, özofagus, mide, iskelet kası gibi çeşitli hücre ve dokularda da eksprese edildiğini gösterilmiştir. P-gp'nin anatomik lokalizasyonu ve efluks fonksiyonu göz önüne alındığında iki temel fonksiyonu vardır (Johnstone ve ark. 2000, Fromm 2002, Marzolini ve ark. 2004). Bunlar;

1. P-gp'nin fizyolojik fonksiyonları
  - a. Ksenobiyotiklerin emilimlerinin engellenmesi ve atılması
  - b. Kortikosteroidlerin hücre dışına taşınması
  - c. Peptidlerin hücre dışına taşınması
  - d. Endojen fosfolipidlerin hücre dışına taşınması
  - e. Hücrede sıvı hacminin düzenlenmesi
2. P-gp'nin farmakolojik fonksiyonları:
  - a. İlaçların absorpsiyonunun azaltılması: Gastrointestinal kanalda enterositlerin apikal membranında eksprese olan P-gp, oral olarak alınan substratlarının enterositlere alınmasını sınırlandırarak absorpsiyonlarını ve dolayısıyla oral biyoyararlanımlarını etkileyebilir. Ayrıca intestinal sekresyonla kandan bağırsak lümenine atılmalarını kolaylaştırır.

- b. İlaçların eliminasyonunun artırılması: Böbreklerde proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında ve karaciğerde hepatositlerin kanaliküler membranında eksprese edilen P-gp, kan dolaşımına geçen ilaçların idrar ve safra ile atılmalarını hızlandırarak ilaç eliminasyonunu artırır.
- c. İlaçların dokulara penetrasyonunun azaltılması: Beyin, plasenta, testis, göz, lenfosit gibi dokularda lokalize olan P-gp, çeşitli kan-doku bariyerini oluşturarak ilaçların duyarlı doku ve hücrelere penetrasyonlarını sınırlandırabilir. P-gp, bu hassas dokuları zararlı maddelere karşı doğal koruma fonksiyonunu vardır. Aynı zamanda ilaç dağılımını etkileyerek bazı ilaçların (antipsikotik ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar) terapötik etkilerini göstermelerini engeller (Johnstone ve ark. 2000, Fromm 2002, Marzolini ve ark. 2004, Aszalos 2007).

**Tablo 2. P-gp substratları**

Gruplar	İlaçlar
Analjezik	Asimadolin, morfin
Antiaritmikler	Kinidin
Antidepresanlar	Amitriptilin, venlafaksin, paroksetin, citalopram, fluvoxamin, imipramin, klomipramin, nortriptilin
Antiepileptikler	Phenytoin, karbamazepin, Fenobarbital, lamotrigin, felbamat, valproik asid
Nöroleptikler	Klorpromazin, fenotiazin, risperidon, aripiprozol
Antilipidemikler	Atorvastatin, lovastatin
Proton pompa inhibitörleri	Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol
$\beta$ -blokörler	Bunitrolol, celiprolol, talinolol
H1-reseptör blokörleri	Fexofenadine, Desloratadin
H2-reseptör blokörleri	Ranitidin, simetidin
İmmümsüpresifler	Siklosporin A, tacrolimus, sirolimus
Calcium kanal blokörleri	Diltiazem, mibefradil, verapamil
Kortikosteroidler	Dexametazon, hydro kortizon, kortikosteron, triamcinolon
Kardiyak Glikozidler	$\alpha$ -methyl digoxin, $\beta$ -methyl digoxin, digoxin, digitoxin

## P-glikoprotein Substratları, İnhibitörleri ve İndüktörleri

P-gp aktivitesinin polimorfizimler, inhibitörler, indüktörler aracılığı ile değişebilirliği substratı olan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemekte ve bu ilaçlara direnç oluşumuna neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda P-gp inhibisyonu ve indüksiyonunun ilaç etkileşmelerine sebep olduğu gösterilmiştir. P-gp substratlarının ağız yolundan P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanılması, substrat ilaçların terapötik etkilerini artırabileceği gibi yan etkilerinin ve toksisitelerinin artmasına sebep olabilmektedirler. Diğer yandan P-gp substratlarının P-gp indüktörleri ile birlikte kullanılması substrat ilaçların biyoyararlanımlarının azalmasına ve terapötik etkilerinin azalmasına yol açabilmektedir (Balayssac ve ark. 2005, Marchetti ve ark. 2007, Zhou 2008).

### ***P-gp Substratları***

P-gp'nin substratlarından bir kısmı Tablo 2'de özetlenmiştir.

### ***P-gp İnhibitörleri (MDR Modulatorleri)***

P-gp modulatorleri ilk olarak, kemoterapiye dirençli kanser hücrelerindeki rezistansı geri çevirmek için geliştirilmiş ancak ilerleyen zamanlarda, bu inhibitörlerin, ilaçların farmakokinetik davranışlarını modüle etmek amacıyla kullanılabilceği düşünülerek yaygınlaşmıştır. P-gp modulatorleri üç gruba ayrılmaktadır.

1. Kuşak P-gp Modulatorleri: Terapotik dozda P-gp'ni inhibe etmezler, ancak toksik dozlarda inhibe ederler. Bu nedenle inhibitör olarak kullanılmazlar.
2. Kuşak P-gp Modulatorleri: Birinci kuşak modulatorlere göre daha potent ve toksisitetleri daha düşük olan bileşiklerdir.
3. Kuşak P-gp Modulatorleri: Üçüncü kuşak modulatorler, yeni geliştirilen ve çok düşük konsantrasyonlarda etkin olan, selektif, P-gp'ye afiniteleri yüksek, daha düşük dozlarda etkin olan, farmakodinamik aktiviteden yoksun bileşiklerdir (Tablo 3) (Seelig ve Gatlik-Landwojtowicz 2005, Takano ve ark. 2006, Zhou 2008, Morjani ve Madoulet 2010, Potschka 2010) .

**Tablo 3. P-gp modulatorleri**

<b>1. kuşak P-gp modulatorleri</b>	
Kalsiyum kanal blokörleri	Verapamil, diltiazem, bepridil, nifedipine
Kalmodülin inhibitörleri	Trifluprazin, prochlorperazin, trans-flupenthixol
Hormon ve hormon antagonistleri	Progesteron, tamoksifen
Koroner vazodilatörler	Dipiridamol, amiodaron
Sefalosporin	Sefoperazon, seftriakson
Kinidin	Kloroquine, kinin, kinidin
İmmünesüpresifler	Siklosporin A
<b>2. kuşak P-gp modulatorleri</b>	
1. Kuşak P-gp Modulatorlerinin yapısal analogları	Dexverapamil, emopamil, gallopamil, Ro11-2933, dextriguldipine
Siklosporin A Analogları	PSC 833 (Valspodar)
Diğerleri	Ro44-5912
<b>3. kuşak P-gp modulatorleri</b>	
Diketopiperazin	XR9051
Acridonecarboxamide	GF120918
Cyclopropylidibenzosuberin	LY335979
Anthracyclin	Annamycin
Quinoline	MS-209
Diğerleri	OC144-093, VX-710, NSC-38721, R101933, mifepriston (RU486), ONT-093

### ***P-gp İndüktörleri***

Rifampisin ve St. John's Wort (sarı kantaron) çalışmalarda en çok kullanılan indüktörlerdir. İntestinal ve hepatik P-gp'i indükleyerek P-gp ile taşınan ilaçların farmakokinetiklerini etkileyebilmektedirler. Sağlıklı gönüllülere rifampin uygulanmasından sonra

duodenal P-gp ekspresyonunun 3,5 kat, St. John's Wort uygulanmasından sonra 1,4 kat arttığı görülmüştür (Tablo 4) (Marchetti ve ark. 2007, O'Brien 2013).

**Tablo 4. P-gp indüktörleri**

Amiodaron	Sisplatin	İnsülin	Rifampin	Deksametazon
Amprenavir	Klotrimazol	Indinavir	Ritonavir	Eritromisin
Bromokriptin	Kolşisin	Methotrexat	St. John's Wort	Etoposid
Klorambucil	Siklosporin	Midazolam	Fenobarbital	Fluorourasil
Retinoik asid	Daunorubisin	Mitoxantron	Fenotiazin	Hidroksiüre
Morphin	Verapamil	Vinblastin	Vinkristin	Yohimbin

## P-glikoprotein'in Farmakokinetik Etkileri ve Klinik Yansımaları

P-gp'nin substratı olan ilaçların oldukça fazla olduğu düşünülürse yapısal ve farmakolojik olarak farklı, çok sayıda ilacın farmakokinetiği üzerinde önemli etkilere yol açabileceği anlaşılabilir. P-gp'nin fizyolojik öneminin anlaşılması için P-gp geni etkisizleştirilmiş transgenik fareler (mdr1 knockout mice) ile sağlıklı fareler yaşam süreleri, üreme, beslenme gibi biyokimyasal fonksiyonlar yönünden karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları P-gp'nin vücutta fizyolojik fonksiyonunun olmadığını düşündürmektedir. Aynı çalışmada, farelere oral ivermektin uygulanmasından bir gün sonra transgenik farelerin plazmalarında ivermektin düzeyleri sağlıklı farelere göre 3 kat daha fazla bulunurken; beyindeki düzeyleri 90 kat artmıştır. Beyinde ivermektinin aşırı birikmesi nörotoksisteye yol açarak transgenik farelerin felç yüzünden ölümlerine sebep olmuştur (Schinkel 1997).

Sonuç olarak P-gp geni etkisizleştirilmiş transgenik farelerin bazı toksik maddelere karşı, sağlıklı farelere göre çok daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Schinkel 1997, Xie 2004). P-gp'nin ilaç emilimine etkisini araştırmak için yapılan in vitro bir çalışmada, insan kolon adenokarsinom hücrelerine uygulanan vinblastin ve dosetakselinin hücre içinden hücre dışına olan transportunun 10 ve 20 kat fazla olduğu gösterilmiş. Ardından ortama P-gp inhibitörü olan verapamil eklenmesiyle hücre dışından hücre içine olan ilaç transportunun önemli oranda arttığı bildirilmiştir (Lin ve Yamazaki 2003). P-gp'nin, oral yoldan alınan substrat ilaçların bağırsak lümeninden absorpsiyonlarını sınırlandırarak oral biyoyararlanımlarında ve ayrıca kandan bağırsak lümenine geri salgılanmalarını sağlayarak intestinal eliminasyonlarında önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Spahn-Langguth 1998).

## P-glikoprotein'in Psikiyatrik İlaçların Farmakokinetiğindeki Rolü

İmmünohistokimyasal çalışmalarla P-gp'nin beyin kapiller endotel hücrelerinde ve BOS üreten koroid pleksus epitel hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (Urquhart ve Kim 2009). Ancak normal durumlarda, nöronlarda P-gp bulunmaz. Epilepsi, glionörol tümörler, depresyon, psikoz gibi patolojik durumlarda P-gp eksprese edildiği bildirilmiştir (de Klerk 2011). P-gp, kan-beyin ve kan-serebros spinal sıvı bariyerini oluştura-

rak ilaçların beyin ve BOS'a geçmelerini engellemek ve geçmiş olanları kana geri atmak suretiyle ilaçların dağılımında önemli rol oynamaktadır (Lin ve Yamazaki 2003, Fromm 2004, Urquhart ve Kim 2009,). P-gp'nin bu lokasyonu, substratı olan birçok psikiyatrik ilacın santral sinir sistemine geçişini ve bioyararlanımını azaltmaktadır. Aynı zamanda bazı psikiyatrik ilaçlar P-gp'nin inhibitörüdür (Tablo 5). Bir çalışmada, antipsikotik ilaçlardan risperidonun transgenik farelerde, sağlıklı farelere göre 10 kat daha fazla beyin dokusuna geçtiği gösterilmiştir (Linnet ve Ejsing 2008). Başka bir çalışmada transgenik fareler ile sağlıklı kontrolere 2mikro $\mu$ g aripiprazol intraperitoneal olarak verilmiş. 1. 2. 3. saatlerde plazma ve doku örneklerinde aripiprazol düzeylerine bakıldığında, barsak, akciğer, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve plazma örneklerinde fark olmadığı halde beyin, testis ve kas dokusunda daha yüksek bulunmuştur (Wang ve ark. 2009). Bir P-gp inhibitörü olan verapamil verilen fareler ile kontrol grubuna 15mg/kg imipramin verilmiş ve 2 saat sonra tüm farelerin beyin bölgelerindeki imipramin konsantrasyonları karşılaştırılmış. Verapamil verilen farelerin beyinde imipramin konsantrasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir (Clarke ve ark. 2009).

Karbamazepinin P-gp üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; sağlıklı gönüllülere intravenöz ve oral yolla verilen talinolol'ün (beta blokör) absorpsiyonunun karbamezepin alan grupta kontrol grubuna göre azaldığı, renal ve metabolik klerensinin ise arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonunda karbamezepinin P-gp indüktörü olduğu bildirilmiştir (Giessmann ve ark. 2004). Verapamil ve PSC 833 (valsopodar) gibi P-gp inhibitörlerinin karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrijin ve felbamat gibi antiepileptik ilaçların beyin dokusundaki konsantrasyonlarını artırdığı bildirilmektedir (Balayssac ve ark. 2005).

Antipsikotik tedavi alan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna [(11)C] verapamil prob olarak kullanılarak pozitron emisyon tomografisi (PET) çekilmiş. Şizofreni hastalarında temporal korteks, basal ganglia, ve amygdala'da verapamil konsantrasyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada antipsikotiklerin indüklediği P-gp aktivitesinin tedaviye dirençli şizofreniye neden olabileceği önerilmiştir (de Klerk ve ark. 2010). Başka bir [(11)C] verapamilin prob olarak kullanıldığı PET çalışmasında; antidepresan tedavi alan major depresyon tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış. Antidepresan alan major depresyon grubunda temporal ve frontal bölgelerde verapamil konsantrasyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda kronik psikotropik ilaç kullanımının P-gp fonksiyonlarını indükleyerek tedaviye dirençli depresyonda önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (de Klerk ve ark. 2009). Depresyon, şizofreni ve stresle ilişkili psikiyatrik hastalıklarda kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olduğu bildirilmektedir Akut stresin P-gp ekspresyonu ve kan-beyin bariyerinin permeabilitesini artırdığı bildirilmiştir (de Klerk ve ark. 2011). Perinatal strese maruz kalan farelerde evans mavisinin kan-beyin bariyerinden geçişinde artış saptanmıştır (Gomez-Gonzalez ve Escobar 2009). Kronik stresin etkisini araştıran çalışmalar az olsa da major depresyonda kan-beyin bariyeri disfonksiyonunda söz edilmektedir. Ayrıca depresyonda, yüksek kortizol düzeyleri ve negatif geribildirim inhibisyonu ile giden hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseninde disregülasyon olduğu bilinmektedir. Kortizol P-gp için iyi bir substrattır. Bazı antidepresanların, P-gp inhibisyonu ile intraserebral kortizol düzeyini artırarak, HPA eksen disregülasyonunu düzenedikleri bildirilmektedir (Sinton ve ark. 2000). Bir çalışmada orta düzeyde strese maruz kalan farelerde, bir P-gp inhibitörü olan tariquidarın (XR9576) anksiyolitik



etkisinin, beyindeki kortikosteroid konsantrasyonunu yükseltip, negatif geribildirimini artırırması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Thoeringer ve ark. 2009).

**Tablo 5. P-gp'nin substratı ve inhibitörü olan bazı psikiyatrik ilaçlar (De Klerk ve ark. 2011)**

	Substrat		P-gp inhibitörü <sup>a</sup>
	İn-vivo	İn-vitro	
Antidepresanlar			
Amitriptilin	++		Zayıf
Bupropion		0	-
Citalopram	+	0	-
Duloksetin			Orta
Fluoksetin	+ / 0		-
Fluvoksamin	+	0	Zayıf
Paroksetin	+	++	Orta
Sertralin	0	+++	Orta
Venlafaksin	+	0	-
Mirtazapin	0		Zayıf
Antipsikotikler			
Aripiprazol	++	++	
Amisülpirid	0	+	Zayıf
Haloperidol	0/+	0/+	Zayıf*-İyi
Olanzapin	+	++	Yok-Zayıf*
Klozapin	0/+	0/+	Zayıf
Risperidon	+++	+++	Zayıf-Orta
Paliperidon	+++	++	Yok
Flupentiksol		+	İyi
Klorpromazin	+	+ / +++	Zayıf
Ketyapin		++	Zayıf*-İyi
Duygudurum düzenleyicileri			
Valproik asit		0	Zayıf
Lityum karbonat			
Karbamezepin	0	0/+	

Substrat afinitesi (İn-vivo): 0: Anlamli değişiklik yok; +: 1-3; ++: 3-10; +++: >10

Substrat afinitesi (İn-vitro): 0:%0-5; +:%5-25; ++: %25-75; +++: >%75; İnhibisyonu: İyi: en az %75; Orta: %75-25; Zayıf:%25-5; Yok: < %5; \*: P-gp inhibisyonu PSC833 karşılaştırıldı.; a: P-gp inhibisyonu tipik inhibitörler (verapamil, ivermectin, cyclosporine, PSC833) ile karşılaştırıldı.

## P-glikoprotein (MDR1) polimorfizmleri

P-gp (MDR1) genine ait tanımlanmış 29 single nucleotid polimorfizmlerinden (SNP), ekzon 26'daki C3435T ve ekzon 21'deki G2677T SNP'leri P-gp'nin substrat spesifitesini değiştirerek taşıyıcı proteinin fonksiyonunun ortadan kalkmasına neden olmaktadır. C3435T ve G2677T SNP'leri etnik farklılıklar gösterebilmekte ve P-gp substratı olan ilaçların dağılımlarını, oluşturdukları etkileri, tedaviye yanıtı ve bazı hastalıkların görülme sıklığını değiştirebilmektedirler (Kioka ve ark. 1989, Schwab ve ark. 2003). Bir çalışmada depresyon tanılı hastalarda G2677T polimorfizmi ile amitriptiline verilen klinik yanıt ve yan etki arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (Laika ve ark. 2006). Başka

bir çalışmada ise majör depresyon tanılı hastalarda C3435T, G2677T polimorfizmi ve paroksetine verilen teröpotik cevap arasında ilişki bulunamamıştır (Mihaljevic ve ark. 2008). C3435T polimorfizmi ile antidepresanların klinik etkinliği ve güvenliği arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (Menu ve ark. 2010). Bir çalışmada şizofreni hastalarında bromperidole klinik yanıt ile C3435T polimorfizmi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Yasui-Farukori ve ark. 2006). Risperidon tedavisi alan şizofreni hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise MDR1 gen polimorfizmi ile plazma prolaktin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmuştur (Hadithy ve ark 2008).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada antidepresan ilaçlar ile indüklenen maninin MDR-1 gen polimorfizmi ile bağlantısının olmadığı bildirilmiştir (De Luca ve ark. 2003). Risperidon tedavisi alan Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada, QTc intervalinin ABCB1 3435CT+3435 TT polimorfizmi olan hastalarda, 3435CC polimorfizmi olanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada; risperidon alan ABCB1 C3435T lokusu C/T or T/T genotipine sahip hastalarda özellikle düşük kilo ve ileri yaşlarda risperidona bağlı uzamış QTc intervali riskinin fazla olduğu bildirilmiştir (Suzuki ve ark. 2014).

## Sonuç

P-gp ve diğer ABC taşıyıcı proteinlerinin, emilim, metabolizma, dağılım ve atılım organlarındaki ekspresyonları nedeniyle organizmayı ksenobiyotiklerin zararlı etkilerinden korumada önemli rol oynadıkları görülmektedir. Bu durum aynı zamanda ilaçların etkinliğinde ve güvenliğinde değişikliği de beraberinde getirmektedir. Ayrıca emilim, metabolizma, dağılım ve atılım düzeylerinde ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmelerine sebep olabilmektedir. ABC taşıyıcılarının ekspresyonlarının sirkadiyan ritim gösterdiği, fonksiyonel aktivitelerinde cinsiyete bağlı değişikliklerin olduğu bildirilmektedir (Fedorko ve ark. 2004, Suzuki ve ark 2006, Kara ve ark. 2013). P-gp ve diğer taşıyıcı proteinlerin ilaç farmakokinetiğinde rolleri düşünüldüğünde bu proteinlerin yapısı ve işlevlerini daha ileri düzeyde inceleyecek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılan yeni çalışmalar, günümüzün önemli sorunlarından biri olan ilaç rezistansının aşılmasına önemli katkılar sağlayacak ve ilaçların etkililiklerini arttıracak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

## Kaynaklar

- Aszalos A (2007) Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. *Drug Discov Today*, 12:838-843.
- Balayssac, D., Authier, N., Cayre A., Coudore, F (2005) Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett*, 156:319-329.
- Bartels AL, de Klerk OL, Kortekaas R, de Vries JJ, Leenders KL (2010) 11C-verapamil to assess P-gp function in human brain during aging, depression and neurodegenerative disease. *Curr Top Med Chem*, 10:1775-1784.
- Clarke G, O'Mahony SM, Cryan JF, Dinan TG (2009) Verapamil in treatment resistant depression: a role for the P-glycoprotein transporter? *Hum Psychopharmacol*, 24:217-223.
- Dean, M, Rzhetsky A, Allikmets R (2001) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*, 11(7):1156-1166.
- De Klerk OL, Bosker FJ, Luurtsema G, Nolte IM, Dierckx RA, Den Boer JA et al. (2011) The role of P-glycoprotein in psychiatric disorders: a trustful guard of the brain? *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 11:197-209.

- De Klerk OL, Willemsen AT, Bosker FJ, Bartels AL, Hendrikse NH, den Boer JA et al. (2010) Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: a PET study with [(11)C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function. *Psychiatry Res*, 183:151-156.
- De Klerk OL, Willemsen AT, Roosink M, Bartels AL, Hendrikse NH, Bosker FJ et al. (2009) Locally increased P-glycoprotein function in major depression: a PET study with [(11)C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function in the blood-brain barrier. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:895-904.
- De Luca V, Mindo E, Trakalo J, Wong GW, Kennedy JL (2003) Investigation of polymorphism in the MDR1 gene and antidepressant-induced mania. *Pharmacogenomics J*, 3:297-299.
- Doze P, Van Waarde A, Elsinga PH, Hendrikse NH, Vaalburg W (2000) Enhanced cerebral uptake of receptor ligands by modulation of P-glycoprotein function in the blood-brain barrier. *Synapse*, 36:66-74.
- Fedoruk MN, Gimenez-Bonafe P, Guns ES, Mayer LD, Nelson CC (2004) P-glycoprotein increases the efflux of the androgen dihydrotestosterone and reduces androgen responsive gene activity in prostate tumor cells. *Prostate*, 59:77-90.
- Fromm MF (2000) P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 38:69-74.
- Fromm MF (2002) The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev*, 54:1295-1310.
- Fromm MF (2004) Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*, 25:423-429.
- Giessmann T, May K, Modess C, Wegner D, Hecker U, Zschiesche M et al. (2004) Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 76:192-200.
- Gomez-Gonzalez B, Escobar A (2009) Altered functional development of the blood-brain barrier after early life stress in the rat. *Brain Res Bull*, 79:376-387.
- Hadithy AF, Wilffert B, Bruggeman R, Brouwers JR (2008) The impact of MDR1 polymorphisms on prolactin concentrations in patients treated with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:593-594.
- Huls M, Russel FG, Masereeuw R (2009) The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. *J Pharmacol Exp Ther*, 328:3-9.
- Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ (2000) Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci*, 25:1-6.
- Juliano RL, Ling V (1976) A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*, 455:152-162.
- Kara ZP, Öztürk N, Öztürk D, Okyar A (2013) ABC taşıyıcı proteinleri: sirkadiyan ritimler ve cinsiyete bağlı farklılıklar. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3:1-13.
- Kelsey JE (2006) Basics of psychopharmacology. In *Principles of Psychopharmacology for Mental Health Professionals* (Eds JE Kelsey, DJ Newport, CB Nemeroff):9-37. New Jersey, Wiley.
- Kioka N, Tsubota J, Kakehi Y, Komano T, Gottesman MM, Pastan I et al. (1989) P-glycoprotein carriers Gly 185 with an altered pattern of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 162:285-307.
- Laika B, Leucht S, Steimer W (2006) ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline. *Clin Chem*, 52:893-895.
- Lin, JH, Yamazaki M (2003) Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 42:59-98.
- Linnet K, Ejsing TB (2008) A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain: focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18:157-169.
- Malhotra AK, Murphy GM. Jr, Kennedy JL (2004) Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry*, 161:780-796.
- Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH (2007) Concise review: Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*, 12:927-941.
- Marzolini C, Paus E, Budin T, Kim RB (2004) Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, 75:13-33.
- Menu P, Gressier F, Verstuylt C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E (2010) Antidepressants and ABCB1 gene C3435T functional polymorphism: a naturalistic study. *Neuropsychobiology*, 62:193-197.
- Mihaljevic Peles A, Bozina N, Sagud M, Rojnic Kuzman M, Lovric M (2008) MDR1 gene polymorphism: therapeutic response to paroxetine among patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1439-1444.
- Morjani H, Madoulet C (2010) Immunosuppressors as multidrug resistance reversal agents. *Meth Mol Biol*, 596:433-446.

- O'Brien FE, Clarke G, Fitzgerald P, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF (2012) Inhibition of P-glycoprotein enhances transport of imipramine across the blood-brain barrier: microdialysis studies in conscious freely moving rats. *Br J Pharmacol*, 166:1333-1343.
- O'Brien FE, O'Connor RM, Clarke G, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF (2013) P-glycoprotein inhibition increases the brain distribution and antidepressant-like activity of escitalopram in rodents. *Neuropsychopharmacology*, 38:2209–2219.
- Padowski JM, Pollack GM (2010) Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Methods Mol Biol*, 596:359-384.
- Potschka H (2010) Targeting regulation of ABC efflux transporters in brain diseases: a novel therapeutic approach. *Pharmacol Ther*, 125:118-127.
- Ramakrishnan P (2003) The role of P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Einstein Q J Biol Med*, 19:160-165.
- Rees DC, Johnson E, Lewinson, O (2009) ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10:218-227.
- Seelig A, Gatlik-Landwojtowicz E (2005) Inhibitors of multidrug efflux transporters: their membrane and protein interactions. *Mini Rev Med Chem*, 5:135-151.
- Schinkel AH (1997) The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol*, 8:161-170.
- Schinkel AH (1999) P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 36:179-194.
- Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF (2003) Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 43:285-307.
- Sinton CM, Fitch TE, Petty F, Haley RW (2000) Stressful manipulations that elevate corticosterone reduce blood-brain barrier permeability to pyridostigmine in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 165:99-105.
- Spahn-Langguth H, Baktir G, Radschuwit A, Okyar A, Terhaag B, Ader P et al. (1998) P-glycoprotein transporters and the gastrointestinal tract: evaluation of the potential in vivo relevance of in vitro data employing talinolol as model compound. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 36:16-24.
- Spector R (2000) Drug Transport in the mammalian central nervous system: multiple complex systems . a critical analysis and commentary. *Pharmacology*, 60:58-73.
- Stavrovskaya AA, Stromskaya TP (2008) Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc)*, 73:592-604.
- Suzuki T, Zhao YL, Nadai M, Naruhashi K, Shimizu A, Takagi K et al. (2006) Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats. *Life Sci*, 79:455-461.
- Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S et al. (2014) Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*, 14:452-456.
- Takano M, Yumoto R, Murakami T (2006) Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther*, 109:137-161.
- Thoeringer CK, Wulsch T, Shahbazian A, Painsipp E, Holzer P (2009) Multidrug-resistance gene 1-type p-glycoprotein (MDR1 p-gp) inhibition by tariquidar impacts on neuroendocrine and behavioral processing of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 32:1028-1040.
- Toornvliet R, van Berckel BN, Luurtsema G, Lubberink M, Geldof AA, Bosch TM et al. (2006) Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[<sup>11</sup>C]verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther*, 79:540-548.
- Urquhart BL, Kim RB (2009) Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 65:1063-1070.
- Wang JS, Zhu HJ, Donovan JL, Yuan HJ, Markowitz JS, Geesey ME et al. (2009) Aripiprazole brain concentration is altered in P-glycoprotein deficient mice. *Schizophr Res*, 110:90-94.
- Xie Y, Liu J, Liu Y, Klaassen CD, Waalkes MP (2004) Toxicokinetic and genomic analysis of chronic arsenic exposure in multidrug-resistance *mdr1a/1b(-/-)* double knockout mice. *Mol Cell Biochem*, 255:11-18.
- Yasui-Farukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, Tateishi T, Kaneko S (2006) Association between multidrug resistance-1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:286-291.
- Zhou SF (2008) Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica*, 38:802-832.

---

**Işıl Göğcegöz Gül**, Yrd.Doç.Dr., Üsküdar Üniversitesi, İstanbul; **Gül Eryılmaz**, Yrd.Doç.Dr., Üsküdar Üniversitesi, İstanbul; **K. Oğuz Karamustafaloğlu**, Prof.Dr., Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Işıl Göğcegöz Gül, Üsküdar Üniv. Toplum Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Turkey.

E-mail: isilggul@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

**Çevrimiçi adresi / Available online:** [www.capps.org/archives/vol8/no1/](http://www.capps.org/archives/vol8/no1/)

**Geliş tarihi/Submission date:** 28 Nisan/April 28, 2015 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 10 Haziran/June 10, 2015

---