İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.
34 (3), 9-17, 2008

J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.
34 (3), 9-17, 2008

Derleme

VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİDE TRANSPORT PROTEİNLERİ

Murat YILDIRIM[1], Elif ŞAHİN[1**]

Geliş Tarihi : 01.07.2008
Kabul Tarihi : 12.08.2008

Transport Proteins in Veterinary Pharmacology And Toxicology

Abstract: Active transport is one of the important process for drug dispositions. Specific membrane transporters serve as a carrier for both surface of epithelial and endothelial cells membrane at the active transport which is against to concentration gradient. These transport proteins are coded by two major super gene family called ABC Super family (ATP-binding family) and SLC Super Family (Solute Carrier Family). These proteins' cellular localization, structure and function are demonstrated at recent investigations especially on knock-out mice. For the first time P-gp, is a member of ABC super family, was described in tumor cells which have resistance against the antineoplastic drugs. It is shown that P-gp has a vital role at physiological process by transporting endogen molecules. Furthermore, it has been shown that it has an important function at the pharmacokinetic of xenobiotics. At this review we will focus on pharmacokinetic interaction that could be occur in absorption, distribution, biotransformation and elimination, because of competition for binding to same transport protein with examples related to veterinary practices as far as possible. Thus, the role of transport proteins in pharmacokinetics of drugs and toxins which have veterinary importance will be underlined

Key Words: transport protein, veterinary, pharmacology, toxicology

Özet: Aktif taşıma, ilaçların dağılımında önemli yolaklardan biridir. Konsantrasyon farkına karşı olan bu tip geçişte endotel ve epitel hücrelerin her iki yüzünde bulunan spesifik taşıyıcı proteinler görev alır. Taşımaya aracılık eden proteinler ABC (ATP-binding Casette Family) ve SLC (Solute Carrier family) süper ailesi olmak üzere 2 büyük gen ailesi tarafından kodlanırlar. Bu proteinlerin hücresel lokalizasyonları, yapıları ve fonksiyonları özellikle knock-out farelerde gösterilmiştir. Taşıyıcı proteinlerden ABC Süper ailesi üyesi olan P-glikoprotein, ilk olarak kanser ilaçlarına karşı dirençli tümör hücrelerinde tanımlanmıştır. P-glikoprotein'in endojen maddelerin taşınmasına aracılık ederek fizyolojik proseslerde rol aldığı ve yaşamsal öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu proteinlerin ilaç farmakokinetiğinde de önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu yazıda mümkün olduğunca veteriner pratiğe yönelik örneklerle; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım sırasında aynı taşıyıcı proteine yarışma nedeniyle oluşabilecek farmakokinetik etkileşmeler açıklanmaya çalışılacak böylelikle veteriner farmakoloji ve toksikoloji yönünden öneme sahip ilaç ve zehirlerin farmakokinetiğinde taşıyıcı proteinlerin rolü vurgulanacaktır.

Anahtar Kelimeler: taşıyıcı protein, veteriner, farmakoloji, toksikoloji

[1] İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı İSTANBUL

[**] Elif ŞAHİN, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AbD., eyaman@istanbul.edu.tr , 0212 4737070/17145 Fax: 0212 4737241

1. G i r i ş

Çoğu ilacın dağılımında önemli süreçlerden biri, konsantrasyon farkına karşı gerçekleşen ve bu nedenle de enerji gerektiren aktif taşımadır. Aktif taşımada endotel ve epitel hücrelerin her iki yüzeyinde de bulunabilen proteinler taşımaya aracılık ederler ve bu proteinler; membran transportörleri ve taşıyıcı membran proteini gibi isimler alırlar **(4)**. Bu proteinler; **ABC** (ATP-binding Cassette Family) ve **SLC Süper Ailesi** (Solute Carrier Family) olarak iki ana sınıfa ayrılırlar ve aynı adlı gen aileleri tarafından kodlanırlar.

İlk olarak 1976 yılında, ABC Süper Ailesi üyesi olan P-glikoprotein (MDR1), kanser ilaçlarına karşı direnç gelişmiş tümör hücrelerinde yüksek miktarda salınımı sonucu tanımlanmıştır **(16)**. Tümör hücrelerinde antineoplastik ilaçlara karşı gelişen dirençten sorumlu oldukları kanıtlandıktan sonra birçok doku ve organdan da eksprese edildikleri saptanmıştır **(18,23)**. Bu dokulardan salınan taşıyıcı membran proteinleri endojen maddelerin taşınmasına aracılık ederler ve bu nedenle yaşamsal öneme sahiptirler **(4)**. Ayrıca ksenobiyotiklerin farmakokinetiğinde de önemli rol üstlendikleri bilinmektedir.

Bu yazıda özellikle ve mümkün olduğunca veteriner pratiğe yönelik örnekler verilerek; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım sırasında aynı taşıyıcı proteine bağlanmadaki yarışma nedeniyle oluşabilecek farmakokinetik etkileşmeler açıklanmaya çalışılacaktır. Böylelikle veteriner farmakoloji ve toksikoloji yönünden öneme sahip ilaç ve zehirlerin farmakokinetiğinde taşıyıcı proteinlerin rolü vurgulanacaktır.

2. Taşıyıcı Protein Aileleri

ABC Süper Ailesi (ATP-binding Cassette Super Family)

Yaklaşık 49 gen tarafından kodlanan bu protein ailesi, sekans benzerliklerine göre ABCA (12 üye), ABCB (11 üye), ABCC (13 üye), ABCD (4 üye), ABCE (1 üye) ABCF (3 üye), ABCG (5 üye) olarak 7 alt aileye ayrılmıştır **(4)**. Bunların içerisinde 14 tanesinin ilaç taşınmasında görevli olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerin membrana bağlandığı bölge "transmembran bölgesi"; sitoplazmik ATP'nin hidrolize olduğu bölgeler ise "ATP-bağlanma bölgeleri" diye adlandırılır **(4, 16, 23).**

Tümör hücrelerinde kanser ilaçlarına karşı oluşan dirençten sorumlu oldukları belirtilen bu proteinler sadece tümör hücrelerinden değil; karaciğer, böbrek, testis, bağırsak, ovaryum ve akciğer başta olmak üzere çeşitli dokulardaki hücrelerden de eksprese edilirler **(4, 14, 18, 23)**. Ayrıca kan beyin bariyerinden (beyin damar endotellerinin luminal yüzeyinden), kan-testis bariyerinden (endotellerin luminal yüzünde) ve plasentadan da (sinsitiotrofoblast hücrelerinden) eksprese edilen bu taşıyıcı efluks proteinleri ksenobiyotiklerin, başta fötus olmak üzere canlı için önem taşıyan dokulara girişini engelleyerek önemli bir savunma mekanizmasının fonksiyonel birimlerini oluştururlar **(4, 14, 18, 23).** Tablo 1'de veteriner farmakoloji açısından önemli bazı ABC taşıyıcı proteinler ve özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Veteriner Farmakoloji açısından önemli bazı ABC taşıyıcı proteinleri ve özellikleri

Table 1. Some important ABC transport proteins in terms of veterinary pharmacology and their properties (5,6,10,14,16,18,23)

Taşıyıcı protein	**Lokalize olduğu doku**	**Lokalize olduğu membran yerleşimi**	**Substratları**	**İnhibitörleri**
ABCB1 (MDR1/ P-gp)	Karaciğer, böbrek, bağırsak, beyin, testis, adrenal bez, uterus, ovaryum	Apikal	Siklosporin A, eritromisin, GF120918, ivermektin loperamid, vinkristin, verapamil, digoksin, doksorubisin, vinblastin, mitoksantron, topotekan, indinavir	kafein, simetidin, kortizol, morfin, digoksin, deksametazon, doksorubisin, ergotamin, eritromisin, pantaprozol, verapamil, vinkristin
ABCC1 (MRP1)	Bağırsak, beyin, böbrek, akciğer,testis	Bazolateral	Doksorubisin, vinblastin, vinkristin,methotreksat, paklitaksel	Siklosporin A, V-104
ABCC2 (MRP2/CMOAT)	Karaciğer, bağırsak, böbrek	Apikal	Cisplatin, doksorubisin, etoposid, vinkristin, metotreksat, indinavir, ritonavir, arsenik, Kadmiyum, okratoksin A, SN-38,	Siklosporin, furosemid, GF120918, okratoksin A, pravastatin, probenesid, vinkristin
ABCG2 (BCRP)	Plasenta, beyin	Apikal	Doksorubisin, etoposid, metotreksat, mitoksantron, topotecan, aktinomisin D, simetidin, estrone, progestron, testesteron,	Siklosporin A, digoksin, deksamethazon, doksorubisin, estrone, fumitremorgin C, novobiosin, omeprozol, pantaprozol,SN-38, topotecan

2.2 SLC Süper Ailesi (Solute Carrier Super Family)

Çözünmüş madde taşıyıcısı olan bu proteinler 43 alt aileyi içerir ve yaklaşık olarak insan genomunda 300 geni temsil eder. Hem influks (içe alım) hem de efluks (dışa atım) proteini olarak farklı iyonik ve non-iyonik endojen bileşikler ile ksenobiyotiklerin taşınmasına aracılık ederler ve kolaylaştırılmış difüzyon ile ikincil aktif taşımada (hem simport hem antiportta) görev alırlar **(4).**

Ayrıca nöronlarda, nörotransmiterlerin geri alımına ve sinaptik bölgelerdeki konsantrasyonlarının düzenlenmesine SLC1 ve SLC6 olmak üzere başlıca 2 taşıyıcı ailesi katılır **ve** GABA, glutamat, serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterlerinin geri alımında oynadıkları rol ile nöropsikiyatrik ilaçlar için farmakolojik hedef olarak görev alabilecekleri düşünülmektedir **(4).**

3. Farmakokinetikte Membran Taşıyıcı Proteinleri

Taşıyıcı proteinlerin yapıları, hücresel lokalizasyonları, fonksiyonları, substrat ve inhibitörleri yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur. Bununla birlikte sebep oldukları farmakokinetik değişim ve etkileşimler de gerek *in vitro* çalışmalarda gerekse gen eksiltimiş (knock-out) deney hayvanları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

3.1 Emilimde Membran Taşıyıcıları

Efluks proteinlerinin ilaçların emilimine olan etkisini araştıran bir çalışmada, ABC taşıyıcı ailesi üyesi P-gp'nin substratı olan antineoplastik etkili paklitaksel'in oral emiliminin; P-gp inhibitörü ilaçlar ile tedavi edilmiş köpeklerde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca paklitakselin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında P-gp inhibitörleri ile beraber kullanılan paklitaksel'in Cmax'ı yaklaşık 15 kat fazla bulunmuştur **(15).** Bcrp1'in (BCRP'nin farelerdeki homoloğu) topotekanın biyoyararlanımındaki rolü ve GF120918'nin etkisini araştırmak için deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla; BCRP ve P-gp'nin inhibitörü GF120918 ile antineoplastik ajan topotekan oral olarak wild-tip ve P-gp'den yoksun farelere uygulanmıştır. Kontrol grubuna taşıt maddeler verilmiştir. Uygulamadan sonra P-gp'den yoksun farelerde plazma topotekan miktarı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 6 kattan fazla artmıştır. Wild-tip farelerde ise bu oran kontrol grubu ile karşılılaştırıldığında 9 kattan fazladır. Bu çalışma BCRP inhibitörlerinin topotekan ve diğer BCRP substratı olan ilaçlarla yapılan oral kemoterapide daha etkili başarı elde edileceğini desteklemektedir **(9,23)**. Deneysel çalışmalarda köpeklere siklosporin ve prezikuantel ile birlikte greyfurt suyu verilmiştir. Siklosporin ve prezikuantelin oral biyoyararlanımlarının yaklaşık %30 oranında arttığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak greyfurt suyunun, siklosporin ve prezikuantel'in

metabolizmasında rol oynayan CYP3A4'ün ve P-gp'nin inhibitörü olması gösterilmiştir **(1, 8).**

3.2 Dağılımda Membran Taşıyıcıları

İlaçların dağılımlarında aktif taşıma prosesleri gereğince taşıyıcı proteinlerin önemi büyüktür. Özellikle bu proteinlerin inhibitör ve substratlarının birlikte kullanımlarından doğan etkileşmeler önemli farmakolojik sonuçlar doğurmaktadır. Aritmilerde kullanılan ve P-gp'nin de inhibitörü bir alkaloid olan kinidin ile diyarede sıklıkla kullanılan opioid reseptör agonisti ve P-gp substratı loperamid arasındaki etkileşme Sadeque ve arkadaşları tarafından 8 sağlıklı gönüllüde ortaya konmuştur. loperamid tek başına (16 mg) uygulandığında solunum depresyonu görülmemiştir. Buna karşın 16 mg dozda loperamid ile 600 mg kinidin birlikte kullanıldığında kinidinin P-gp'i inhibe etmesi sonucu loperamidin merkezi sinir sistemine girişinin artmasına bağlı olarak solunum depresyonu oluşmuştur **(20).** Breedveld ve arkadaşlarının yaptığı başka bir araştırmada proton pompası inhibitörü olan pantaprozol ile antineoplastik bir ajan olan metotreksat'ı Bcrp1 knock-out farelerde birlikte kullanılmış ve oral yolla uygulanan pantoprozol'ün BCRP proteini ile yarışması sonucu metotreksatın plazma düzeyinde % 70 artışa sebep olduğu gösterilmiştir **(3).**

İlaçların MSS ve plasenta gibi dokularda dağılımları, oluşabilecek yan etkiler ve özel toksik etkiler açısından önem taşımaktadır. BCRP ve P-gp inhibitörü olan GF120918 uygulanılmış gebe ve P-gp'den yoksun farelerde topotekan'ın fötal penetrasyonunu yaklaşık 2 kat artırdığı **(14)** , P-gp knock-out farelerde ise uygulanan ivermektinin fötal konsantrasyonunun 10 kat fazla saptandığı gösterilmiştir **(10).** Shinkel, AH ve ark.'nın MDR1 knock-out fareler kullanarak yaptıkları çalışmada bu farelerde uygulanan ivermektin'in beyin dokusuna 100 kat daha fazla geçtiği ve ölümle sonuçlanabilen MSS depresyonu oluşturduğu gösterilmiştir **(22).**

P-gp ile etkileşime bağlı olarak loperamid duyarlılığının artışı; *mdr1a* knock-out farelerde gösterilmiştir **(16)**. Bazı köpek ırklarında (Avustralya Çoban Köpeği, İngiliz Çoban Köpeği, Eski İngiliz Çoban Köpeği, Uzun tüylü Whippet, McNab, Shetland Çoban Köpeği, Silken Windhound, Wöller, Beyaz İsveç Çoban Köpeği, Collie ve Border Collie), *MDR1* geninde oluşabilen mutasyonların ivermektin ve loperamid gibi ilaçlara duyarlılığı artırdığı bilinmektedir **(7)**. Bu nedenle bu gendeki mutasyon açısından homozigot olan köpek ırklarında; ivermektin, loperamid, doksorubisin, vinkristin gibi P-gp substratı olan ilaçların uygulanması sırasında hasta izlenmelidir **(21)** Bu veriler *MDR1* geni tarafından kodlanan P-gp'nin kan-beyin bariyerinde ksenobiyotiklerin dağılımı açısından bir anahtar rolü oynadığının kanıtı sayılmaktadır **(16).**

3.3 İlaçların Biyotransformasyonunda Membran Taşıyıcıları

Efluks proteinleri ilaç biyotransformasyonunda hem faz 1 tepkimeleri hem de faz 2 tepkimelerinde rol oynar. Faz 1 tepkimeleri sırasında bağırsak epitel hücrelerin apikal membranındaki P-gp ve CYP3A4, ilaçların buradaki döngüsünün tekrarlanmasına yol açarak presistemik metabolizmanın artışına sebep olur **(10, 16)**. Deksametazonun sıçanlarda, barsaklarda bulunan P-gp'yi indüklemesi sonucu indinavir'in intestinal metabolizmasının arttığı Lin ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir **(13).**

Peptid yapılı bir immunosuprosör olan rapamisin, P-gp ve CYP3A4'ın substratıdır ve bir çok ilacın emilimini engelleyerek biyoyararlanımının baskılanmasında sinerjik bir rol oynar **(2).**

Faz 2 tepkimeleri sonunda oluşan konjugasyon ürünleri, molekül büyüklükleri nedeniyle membranlardan sınırlı olarak geçerler. Bu sınırlı membran permeabilitesi nedeniyle ilaçların konjuge formları efluks proteinleri ile (özellikle BCRP ve MRP2) safra kanallarına taşınırlar **(10).**

3.4 Atılımda Membran Taşıyıcıları

Ksenobiyotiklerin vücuttan atılımı hem ilacın etkinliği hem de veteriner halk sağlığı yönünden önem taşımaktadır. Atılım aşamasında en bilinen örnek penisilin ve probenesid'in beraber kullanımı ile ortaya çıkar. SLC Süper Ailesi üyesi olan SLC17A1, probenesid ve penisilin'in taşınmasına aracılık eder. Penisilinler büyük ölçüde böbreklerde tubüler salgılama ile atılırlar. Penisilin ile probenesidin birlikte uygulanması durumunda penisilinlerin bağlanacağı anyonik taşıyıcıya (SLC17A1) probenesid daha yüksek afinite gösterdiğinden penisilinlerin atılımı gecikir. Bu durum penisilinlerin etkisinin güçlenmesi ve etki süresinin uzaması ile sonuçlanır **(4, 11)** Proteinlerin substrat ve inhibitörlerinin kullanımı sonucu ilacın atılımının değiştiği ve bunun taşıyıcı proteinlerle olan bağlantısı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Damar içi yolla uygulanan pantoprozol ve metotreksat beraber *Bcrp1* knock-out farelere verildiğinde meteotreksatın klerensinde değişiklik oluşmazken normal farelerde metotreksatın klerensinin *Bcrp1* knock-out farelere göre yaklaşık iki kat arttığı belirtilmiştir. Bu verilere dayanarak pantoprozolün Bcrp1 ile metotreksatın hepatobiliyer atılımını inhibe ederek klerensini de azalttığı belirtilmektedir **(14).**

Nefrotoksik etkinin oluşumunda proksimal tubüllerdeki MRP2 ve P-gp aracılı efluksun azalmasının da önemli bir etken olduğu düşünülmektedir **(17).**

Hem hayvan sağlığı hem de halk sağlığı açısından yemde ve dolayısıyla sütteki aflatoksin varlığı önemli sorunlar yaratmaktadır. Aflatoksinin sütle atılımında BCRP proteinin etkisi *Bcrp1* knock-out farelerde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Buna göre normal farelere oranla *Bcrp1* geninden yoksun farelerde aflatoksin sütle 4 kat daha az elimine edilmektedir **(24).** Veteriner florokinolon enrofloksasin BCRP proteinin

substratıdır. Enrofloksasin tek başına koyunlara uygulandığında süt AUC değeri yaklaşık 10.17 µg.h/mL iken, inhibitör flavonoidlerle birlikte uygulandığında süt AUC değeri yaklaşık olarak 6.4 µg.h/mL olarak bulunmuştur. Buna göre BCRP'nin inhibitörü olan flavonoidler ile birlikte verildiğinde; enrofloksasinin plazma dağılım kinetiği değişmez iken; sütteki konsantrasyonunun azaldığı belirtilmiştir **(19)**.

Sonuç

a. Beşeri hekimlikte membran taşıyıcı protein inhibitörleri ilaç olarak (Zosuquidar ve Tariquidar) Faz 3 deneme aşamasındadır **(12)**. Bu ilaçlar kanser hücrelerinde P-gp'i inhibe ederek kanser tedavisinde antineoplastik ilaçların etkinliğini artırırlar.

b. Ksenobiyotiklerin doku ve organlarda dağılımı ve atılımı açısından büyük rol oynayan membran taşıyıcı proteinlerinin substrat ve inhibitörleri birlikte kullanıldığında oluşabilecek farmakokinetik etkileşmeler klinik farmakoloji açısından önemli sonuçlar yaratmaktadır. Bu etkileşimler veteriner hekimler tarafından bilindiği takdirde rasyonel ilaç kullanımı sağlanabilecektir.

c. Membran taşıyıcı proteinlerinin inhibe edilebilir özelliği veteriner halk sağlığı açısından önemli olabilir. Bu özelliklerine bağlı olarak efluks proteinleri üzerinde yapılabilecek manüplasyonlarla gelecekte çiftlik hayvanlarına uygulanan veteriner ilaçlarının bekleme zamanları değiştirilebilecek veya ilaçların hayvansal ürünlere geçmesi kontrol altına alınabilecektir.

K a y n a k l a r

1. **Amatori,F.M., Meucci, V.,Giusiani,M., Soldani, G., Corazza, M.,Giorgi, M.** Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Cyclosporine in Dogs.Vet Rec, 2004; 154, 190-181

2. **Benet, L.Z., Cummins, C.L., Wu, C.Y.** Unmasking the Dynamic Interplay Between Efflux Transporters and Metabolic Enzymes. Int J Pharm, 2004;277, 3-9

3. **Breedveld,P., Pluim, D., Cipriani, G., Wielinga, P., Tellingen, O., Schinkel, A.H., Schellens, J.H.M.** The Effects of Bcrp1 (Abcg2) on the In *vivo* Pharmacokinetics and Brain Penetration of Imatinib Mestylate (Gleevec): Implacations for the Use of Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein Inhibitors to Enable the Brain Penetration of Imatinib in Patients. Cancer Res, 2005; 65(7), 2577-2582

4. **Brunton, LL, Parker, KL, Buxton, I.L.O. and Blumenthal, D.K. (Eds)** Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11.baskı (Online). Erişim tarihi 16 Ekim 2006 www.accessmedicine.com

5. **Cascorbi, I.** Role of pharmacogenetics of ATP- binding cassette transporters in pharmacokinetics of drugs. Pharmacol Therapeut, 2006

6. **Deeley,R.G., Cole,S.P.C.** Substrate recognition and transport by multidrug resistance protein 1 (ABCC1). FEBS Lett, 2006; 580, 1103-1111

7. **Geyer, J., Klintzsch, S., Meerkamp, K., Wöhlke,A., Distl, O., Moritz, A.** Detection of of the nt 230 (del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case reports of doramectin toxicosis, breed disposition and microsatellite analysis. J.Vet. Pharmacol. Therap., 2007; 30, 482-485

8. **Giorgi, M., Meucci, V., Vaccaro, E., Mengozzi, G., Giusiani, M., Soldani, G.** Effect of liquid and freze-dried grapefruit juice on the pharmacokinetics of praziquentel and its metabolite 4'-OH praziquantel in beagle dogs. Pharmacol Res, 2003; 47, 87-92

9. **Jonker, J.W., Smit,J.W., Brinkhuis R.F., Maliepaard, M., Beijnen, J.H., Schellens J.H.M., Schinkel,** A.H. Role of breast cancer resistance protein in the bioavaillability and fetal penetration of topotecan. J Natl Cancer I, 2000; 92(20), 1651-1656

10. **Haritova, A.M., Schrıckx, J., Lashev, L., Fınk-Gremmels, J.** ABC Efflux Transporters: P-gp,MRP2 and BCRP- the 3rd Dimension in Kinetic not only of Fluoroquinolones. Bulg J Vet Med, 2006; 9(4), 223-242

11. **Kaya, S.** Farmakokinetik. Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. Ed. Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., Ankara, Medisan Yayınları, 2002, 60-65

12. **Lancet ,J., Baer, M.R., Cripe, L.D., et al**: Phase I/II Pharmacodynamic Study of the P-glycoprotein (Pgp) Inhibitor Zosuquidar Administered by Continuous Infusion (CIV) with Daunorubicin (DNR) and Cytarabine (ARA-C) as Primary Therapy in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). The American Society of Hematology 48th Annual Meeting and Exposition; .2006; Aralık 9-12,; Orlando, FL. Abstract 422.

13. **Lin, J.H., Chiba, M., Chen, I., Nıshime, J.A., Deluna, F.A., Yamazakı, M.,Lin, Y.J.** Effect of Dexamethasone on the Intestinal First-pass Metabolism of Indınavir in Rats: Evidence of Cytocrome P-450 a and P-glycoprotein Induction. Drug Metab Dispos, 1999; 27 (10) , 1187-1193

14. **Mao, Q., Unadkat, J.D.** Role of the Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in Drug Transport. AAPS J, 2005; 7(1) Article 12, E118-E129.

15. **McEntee, M., Silverman, J.A., Rassnick, K., Zgola, M., Chan,A.O., Tau, P.T., Page, R.L**. Enhanced Bioavailability of Oral Docetaxel by Co-adminitration of Cyclosporin A in Dogs and Rats. Vet Comp Oncol. 2003; 2,105-112

16. **Mealey, K.L.** Therapeutic Implications of the MDR-1 Gene. J. Vet. Pharmacol. Therap., 2004; 27, 257-264

17. **Miller, D.S.** Xenobiotic Export Pumps, Endothelin Signaling, and Tubular Nephrotoxicants-A Case of Molecular Hijacking. J Biochem Mol Toxicol, 2002;16(3), 121-127

18. **Mizuno, N., Niwa. T., Yotsumoto, Y., Sugiyama, Y**. Impact of Drug Transporter Studies on Drug Discovery and Development. Pharmocol Rev 2003; 55(3), 425-461.

19. **Pulido, M.M., Molina, A.J., Merino, G., Mendoza, G., Prieto, J.G., Alvarez, A.I**. Interaction of Enrofloxacin with Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2): Influence of Flavonoids and Role in Milk Secretion in Sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap., 2006; 29, 279-287

20. **Sadeque, A.J.M., Wandel, C., He, H., Shah, S.,Woc, A.J.J.** Increased Drug Delivery to the Brain by P-glycoprotein Inhibition. Clin Pharmacol Ther. 2000;68,231-237

21. **Sartor, L.L., Bentjen, S.A., Trepanier, L.,Mealey, K.L.** Loperamide Toxicity in a Collie with MDR1 Mutation Associated with Ivermectin Sensitivity. J. Vet. Intern. Med. 2004; 18, 117-118

22. **Schinkela, A.H., Smita J.M.M., Tellingenb, O., Beijnenc, J.H., Wagenaara, E., Deemtera, L., Mola, C.A.A.M., Valkd, M.A., Robanus-Maandagd, E.C., Rieled, H.P.J., Bernsd and P. Borsta A.J.M**.. Disruption of the Mouse mdr1a P-glycoprotein gene Leads to a Deficiency in the Blood-brain Barrier and to Increased Sensitivity to Drugs. Cell, 1994; 77(4), 491-502.

23. **Takano, M.,Yumoto, R., Murakami, T.** Expression and Function of Efflux Drug Transporters in the Intestine. Pharmacol Therapeut, 2006; 109, 137-161

24. **van Herwaarden, A.E., Wagenaar, E., Karnekamp, B., Merino, G., Jonker, J.W., Schinkel, A.H**. Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp1/Abcg2) Reduces Systemic Exposure of the Dietary Carcinogens Aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also Mediates Their Secretion into Breast Milk, Carcinogenesis. 2006; 27(1), 123-130