

## Deneysel Araştırma

# Sıçan Beyin Dokusunda Takrolimus'un Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Vitamin D'nin Etkileri

Murat GÖNEN<sup>1,a</sup>, Tuncay KULOĞLU<sup>2</sup>, Mustafa ULAŞ<sup>3</sup>, Ferhat BALGETİR<sup>1</sup>,  
Caner Feyzi DEMİR<sup>1</sup>, Abdullah BÖYÜK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bakanlığı Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Takrolimus organ nakilleri sonrası yaygın olarak kullanılan kalsinörin inhibitörüdür. Kullanımı sırasında nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmada, takrolimus uygulanan sıçanların beyin dokusunda meydana gelen değişiklikler üzerine D vitamininin etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, 21 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları 3 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna deney süresi olan 21 gün boyunca hiçbir uygulama yapılmadı. Takrolimus grubuna takrolimus 0.8 mg/kg/gün, Takrolimus + vitamin D grubuna ise 0.8 mg/kg/gün takrolimus ile birlikte 50 IU/gün dozunda vitamin D deney süresi boyunca oral olarak verildi. Deney sonunda sıçanlar dekapite edildi ve beyin dokuları çıkarıldı. Rutin takip işlemleri ile dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan kesitlere bax immünreaktivitesi için avidin-biotin-peroksidaz yöntemi, Malondialdehit (MDA) düzeyi için spektrofotometri, apoptozis için TUNEL yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA düzeyleri, bax immünreaktivitesi ve TUNEL pozitifliğinde Takrolimus grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış saptandı. Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında ise Takrolimus+Vit D grubunda, MDA düzeyleri, bax immünreaktivitesi ve TUNEL pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

**Sonuç:** Bu çalışma takrolimusun beyin dokusunda apoptozisi indüklediğini ve D vitamininin takrolimusun etkilerine karşı koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Takrolimus, D Vitamini, Sıçan, Beyin.

### ABSTRACT

#### Effects of Vitamin D on Changes in Rat Brain Tissue Induced by Tacrolimus

**Objective:** Tacrolimus is a calcineurin inhibitor that is commonly used following transplantation. Neurological complications can be seen during tacrolimus use. In this study it was aimed to investigate effects of vitamin D on changes in brain tissue induced by tacrolimus in rats.

**Material and Method:** The study was conducted on 21 male Wistar Albino rats. Animals were assigned into 3 groups. Control rats received no intervention. Tacrolimus (0.8 mg/kg/day) via oral route was given to rats in tacrolimus group while tacrolimus (0.8 mg/kg/day) plus vitamin D (50 IU/day) via oral route was given to rats in tacrolimus plus vitamin D group for 21 days. At the end of the experiment period, the rats were decapitated and brain tissues were removed. After routine process, tissues were embedded to paraffin blocks. Bax immunoreactivity was assessed with avidin-biotin-peroxidase method while malondialdehyde (MDA) level was assessed by using spectrophotometer in tissue samples. TUNEL method was used to assess apoptosis.

**Results:** When compared to controls, MDA levels, Bax immunoreactivity and TUNEL positivity were significantly increased in tacrolimus group. In addition, there were significant decreases observed in MDA levels, Bax immunoreactivity and TUNEL positivity in tacrolimus plus vitamin D group compared to the tacrolimus group.

**Conclusion:** This study showed that tacrolimus induce apoptosis in brain tissue and vitamin D may have protective effects against the effects of tacrolimus.

**Keywords:** Tacrolimus, Vitamin D, Rat, Brain.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Gönen M, Kuloğlu T, Ulaş M, Balgetir F, Demir CF, Böyük A. Sıçan Beyin Dokusunda Takrolimusun Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Vitamin D'nin Etkileri. Fırat Tıp Dergisi 2019; 24 (1): 1-5.

**How to cite this article:** Gonen M, Kuloglu T, Ulas M, Balgetir F, Demir CF, Boyuk A. Effects of Vitamin D on Changes in Rat Brain Tissue Induced by Tacrolimus. Fırat Med J 2019; 24 (1): 1-5.

**K**alsinörin inhibitörü olan takrolimus, atopik dermatiti olan hastalar ve allojenik organ transplantasyonu yapılan hastalarda immünosüpresyon amacıyla kullanılan, steroid olmayan, antiinflamatuvar ilaçtır (1) ve transplant alıcılarında yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Son derece yararlı olan takrolimus, nakil sonrası hayatta

kalma için kritik olsa bile, önemli sayıda nakil alıcısında, zihinsel durum ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde potansiyel olarak ciddi etkileri olan nörolojik yan etkilere neden olabilmektedir (3).

Takrolimus tedavisinin nörolojik komplikasyonları arasında yaygın olarak baş ağrısı, parestezi, tremor,

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Murat GÖNEN, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0532 517 9840

Geliş Tarihi/Received: 29.08.2017

e-mail: mdmgonen@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 26.03.2018

uyku bozuklukları, fotofobi ve dizestezi gibi nisbeten hafif bulgular görülebilmekle birlikte daha nadir olarak konfüzyon, nöbet, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), akinetik mutizm, dizartri, koma, afazi, parkinsonizm, ensefalopati ve intrakranial hemoraji gibi daha ciddi yan etkiler de görülebilmektedir (3-7). Bu yan etkiler; takrolimusun insan beynindeki kal-sinörin immunreaktivitesini güçlü bir şekilde azaltması ile (8), ayrıca beyin endotelindeki p-glikoprotein ekspresyonunu azaltarak kan-beyin bariyerinin bozulması ve vazojenik ödem oluşması sonucunda gelişmektedir (9).

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir (10). Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmasında vitamin D'nin nöroprotektif fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir (11). Son yıllarda D vitamini eksikliği akut iskemik inme, nörogelişimsel bozukluklar ve zihinsel engeller, kardiyovasküler riskler ve mortalite gibi çeşitli hastalıklarda eşlik eden bir durum olarak dikkati çekmiştir (12-14). Yapılan çalışmalarda steroid hormon olan D vitamini-nin kognitif süreçlerin modülasyonunda, nörotrofik sinyalizasyonda, nöroproteksiyonda ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir (15-17).

Bu çalışmada sıçan beyin dokusunda takrolimusun meydana getirdiği değişiklikler üzerine, nöroprotektif etkinliği kanıtlanan vitamin D'nin iyileştirici etkilerinin histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 8-10 haftalık erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar buldukları ortamın sıcaklığı 22-25°C arasında sabit ortamda ve 12 saat ışık, 12 saat karanlıkta takip edildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Çalışmamızda kullanılan 21 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar; Kontrol, Takrolimus ve Takrolimus + vitamin D olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Takrolimus grubuna, Takrolimus 0.8 mg/kg/gün, Takrolimus + vitamin D grubuna 0.8 mg/kg/gün Takrolimus ile birlikte vitamin D 50IU/gün dozunda oral olarak verildi. 3 haftalık deney sonunda tüm gruplardaki sıçanlar dekapite edildikten sonra beyin dokuları çıkarılıp %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilip histolojik takip serilerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Doku MDA çalışması için beyin dokuları çalışma gününe kadar -80°C de saklandı.

### Malondialdehid (MDA) Çalışması

0.42 gr Tris-Base + 1.43 gr Tris-HCl + 3 gr KCl ve 0.5 ml Tween 20, 250 ml distile suda hazırlandı. Hazırlanan bu tampon örneklerin homojenatında kullanıldı. X gr doku üzerine 5 ml tampon ilave edildi ve parçalandı. Homojenat 5000 rpm de 5 dakika santrifüj

edildi ve süpernatant kısımdan 1 ml başka bir tüpe alındı. Alınan 1ml örnek üzerine 1ml %10'luk Triklosetik Asit (TCA) (10 gr TCA 100 ml distile suda hazırlandı ) ilave edildi. Üzerine 1ml %0.6 Tiyobarbiturik Asit (TBA) ilave edildi. Üzerine 1ml distile su ilave edildikten sonra, son olarak 0.5 ml %4 HCl ilave edildi.

Hazırlanan karışım 90-95° C de 120 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası tüpler oda sıcaklığında soğutuldu ve üzerine 3 ml bütanol ilave edilip vorteks-lendi. Daha sonra tüpler 5 dk 5000 rpm de santrifüj edildi ve oluşan (bütanol faz) Süpernatanttaki kırmızı-pembe renk spekro küvetine pipet yardımıyla alındı ve bütanole karşı 532 nm de okundu. Okunan absorbans değeri x: (okunan ABS +0.0344)/0.0492 formülüyle hesaplandı. Bulunan değer doku homojenatı 5ml tamponda hazırlandı için 5 ile çarpıldı.

### İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamalara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalg fırında (750W) 12 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilüe edilen primer antikor (Bax Mouse monoclonal Ig G, Santa Cruz Biotechnology sc-7480 California, USA) ile nemli ortamda oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile yıkanıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solüsyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünoreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti

(0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= yaygınlık x şiddet.

### TUNEL Metodu

Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, cat no: S7101, USA) kullanılarak apoptoza giden hücreler belirlendi.

Xylene ile deparafinize edilen dokular, dereceli alkol serilerinden geçirilerek phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı. %0.05'lik proteinase K ile 10 dakika inkübe edilen dokular, endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için %3 hydrogen peroxide ile 5 dakika inkübe edildi. PBS ile dokular yıkandıktan sonra, 6 dakika Equilibration Buffer ile inkübe edilip, 37° C' de nemli ortamda çalışma solüsyonu (%70 µl Reaction Buffer+%30 TdT Enzyme) ile 60 dakika inkübe edildi. Stop/Wash Buffer da 10 dakika bekletilen dokular, Anti-Digoxigenin-Perosidaz ile 30 dakika muamele edildi. Diaminobenzidine (DAB) substratı ile apoptotik hücreler görüntülendi. Harris hematoksilen ile zıt boyası yapılan kesitler uygun kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295). TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoksilen ile maviye boyanmış çekirdekler normal, kahverengi nükleer boyanma gösteren hücreler apoptotik olarak değerlendirildi. Kesitlerde 10'luk büyütmeye rastgele seçilen alanlarda, normal ve apoptotik en az 500 hücre sayıldı. Apoptotik hücrelerin, toplam (normal + apoptotik) hücrelere oranlanması ile Apoptotik indeks (AI)'i hesaplanarak istatistiksel analizleri yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılacak değişkenler için %80 güç ve 0.05 anlamlılık seviyesinde bir güç analizi yapıldığında her bir grupta en az 7 adet olgu olması gerektiği hesaplandı. Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simironov testi ile kontrol edildi. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve posthoc tukey testi ile yapıldı, p <0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### 1) MDA Düzeyleri

Doku MDA düzeyleri için yapılan spektrofotometrik çalışmada, kontrol grubuyla kıyaslandığında takrolimus grubunda MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (p <0.001). Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında ise MDA düzeylerinde Takrolimus+Vit D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (p <0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Doku MDA düzeyleri, Bax histoskoru ve TUNEL pozitifliği.

Gruplar	MDA	Bax	TUNEL
Kontrol	45,02±13,29	0,37±0,12	1,42±0,97
Takrolimus	81,88±34,91 <sup>a</sup>	1,45±0,61 <sup>a</sup>	4,14±0,69 <sup>a</sup>
Takrolimus + Vitamin D	39,54±4,62 <sup>b</sup>	0,38±0,13 <sup>b</sup>	1,28±0,75 <sup>b</sup>

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

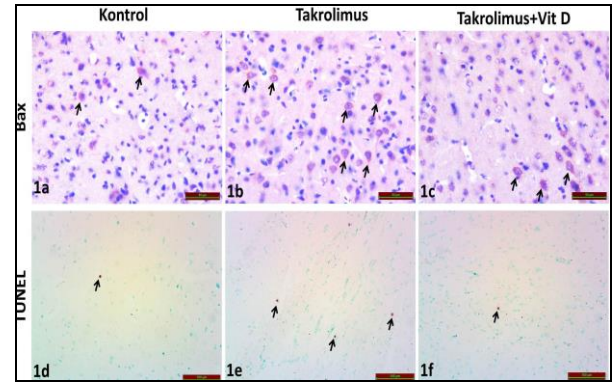
<sup>b</sup> Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında, (p <0.05).

### 2) Bax İmmünreaktivitesi

Bax immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Kontrol grubuyla (Şekil 1a) kıyaslandığında Takrolimus grubunda (Şekil 1b) Bax immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (p <0.001). Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında ise Bax immünreaktivitesinde Takrolimus+Vit D grubunda (Şekil 1c) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (p <0.001). (Tablo1)

### 3) TUNEL Bulgular

Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Kontrol grubuyla (Şekil 1d) kıyaslandığında Takrolimus (Şekil 1e) grubunda TUNEL pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (p <0.001). Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında ise TUNEL pozitifliğinde Takrolimus+Vit D grubunda (Şekil 1f) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (p <0.001) (Tablo1).



**Şekil 1:** Bax immünreaktivite immünohistokimya boyaması (a-c), Apoptotik hücre belirlenmesi için TUNEL boyaması (d-f).

## TARTIŞMA

Kalsinörin inhibitörü olan takrolimus; transplant reddinin önlenmesi için önerilen tedavi kombinasyonlarının en önemli bileşenlerinden biridir (18, 19). Takrolimus, esas olarak interlökin 2 (IL-2) transkripsiyonunun inhibisyonuna neden olarak T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder, bunun sonucu olarak immünsüpresif etkiyi sağlar (20). Solid organ nakli olan alıcılarda immüno-supresyon tedavi rejimlerinin temel taşı oluşturur (21, 22). Takrolimus tedavisi sonrası hastalarda baş ağrısı, parestezi, tremor, uyku bozuklukları, fotofobi, dizestezi, konfüzyon, nöbet, PRES, akinetik mutizm, dizartri, koma, afazi, parkinsonizm ve intrakranial hemoraji gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir (3, 6, 7).

D vitamininin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir (23). Ayrıca hücre proliferasyonu, farklılaşması, immünoregülasyon ve benzeri hücre modülasyonunda vitamin D'nin önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur (24). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bağışıklık sistemini düzenlemede D vitamininin de rolü olduğu belirlenmiştir (25, 26). D vitamininin ayrıca immünsüpresyona yardımcı olduğu gösterilmiştir (27).

Gezen-Ak ve arkadaşının (28) 2018'de yaptığı çalışmada öne sürdüğü teoride; D vitaminin yıllardır insan vücudunda kalsiyum homeostazının korunmasındaki rolü ile bilindiğini, dolayısıyla D vitamininin, kemiklerde olduğu gibi, kalsiyum kullanan diğer organlardan biri olan beyinde de en azından bazı işlevlere sahip olması gerektiğini ifade edilmiştir. Bir nörosteroid olan D vitamininin "basit bir vitamin" olmadığı, Alzheimer hastalığı ve nörodejeneratif hastalıklarda etkin rol aldığı saptanmıştır.

Bu çalışmada sıçan beyin dokusunda takrolimusun meydana getirdiği değişiklikler üzerine vitamin D'nin etkisi test edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında takrolimus verilen grupta beyin dokusunda MDA düzeyi, bax immünreaktivitesi ve TUNEL metodu ile bakılan apoptoz miktarında belirgin bir artış gözlemlendi. Takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında D vitaminin tedavi olarak verildiği takrolimus + vitamin D grubunda MDA düzeyi, bax immünreaktivitesi ve TUNEL metodu ile bakılan apoptoz miktarında anlamlı azalma izlendi. Bu da takrolimus kullanımı ile beyin dokusunda oluşabilecek olumsuz etkilere karşı D vitamininin koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Vitamin D'nin bu koruyucu etkisi muhtemelen antiinflamatuvar etkinliği ve kan-beyin bariyerinin bozulmasını engellemesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Sutherland ve arkadaşları (29) 1992'de Alzheimer hastalığında D vitamini reseptörünün (VDR) potansiyel rolünü gösteren ilk çalışmayı yapmıştır ve Alzheimer hastalarının hipokampal CA1 ve CA2 nöronlarında vitamin D reseptörü mRNA seviyelerinin azaldığını göstermiştir. 2013 yılında yapılan bir çalışmada böbrek nakli yapılanlarda kullanılan takrolimusun dozdan bağımsız olarak D vitamini eksikliğine sebep olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada D vitamini eksikliği ile böbrek yetmezliği arasında bir ilişki bulunmamıştır (30). Bu da takrolimusun böbrek yetmezliğinden bağımsız olarak D vitamini eksikliğine neden olduğunu göstermektedir.

Takrolimus ve vitamin D tedavisinde takrolimus tekli tedavisine kıyasla daha az enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür (27). Takrolimus ile immünsüpresyon yapılan böbrek transplantlı hastalarda D vitamininin Th17 immün yanıtı üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğunu gösterilmiştir. Hatta takrolimus alan hastalarda immünsüpresyon rejimlerinin etkinliğini artırmak için D vitamininin rutin olarak kullanılmasını önerilmiştir (31). Ayrıca, 2018 yılında yapılan bir çalışmada, uygulanmasının kolay olması, invaziv olmaması ve ucuz olmasından dolayı, inme ve merkezi sinir sisteminin diğer enflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarının tedavisinde D vitamini takviyesinin faydalı ve uygulanabilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır (32).

Sonuç olarak, bu çalışmada D vitamininin takrolimus alan ratların beyin dokusunda apoptozise gidişi, MDA düzeylerini ve bax immünreaktivitesini azalttığı gözlemlenmiş olup gelecekte daha ileri ve kapsamlı çalışmalarla D vitamininin takrolimus gibi immünsüpresan tedavilere bağlı meydana gelen toksik etkilerinin azaltılmasında bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Miyata S, Ohkubo Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
2. Barraclough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staatz CE. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs* 2011; 71: 1561-77.
3. Bersani G, Marino P, Valeriani G, et al. Manic-like psychosis associated with elevated trough tacrolimus blood concentrations 17 years after kidney transplant. *Case Rep Psychiatry* 2013; 2013: 926395-7.
4. Senzolo M, Marco S, Ferronato C, Cecilia F, Burra P, Patrizia B. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 269-78.
5. Pustavoitau A, Bhardwaj A, Stevens R. Neurological complications of transplantation. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 209-22.
6. Teotónio R, Marmoto D, Januário C, Bento C. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the importance of early diagnosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. pii: bcr2012006852.
7. Gmitterová K, Minár M, Žigrai M, Košťuká Z, Kušnířová A, Valkovič P. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation - case report. *BMC Neurol* 2018; 18: 44-7.

8. Wada A, Kunii Y, Matsumoto J, et al. Decreased calcineurin immunoreactivity in the postmortem brain of a patient with schizophrenia who had been prescribed the calcineurin inhibitor, tacrolimus, for leukemia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1645-50.
9. Wijndicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl* 2001; 7: 937-42.
10. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.*
11. Calvello R, Cianciulli A, Nicolardi G, et al. Vitamin D treatment attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an animal model of parkinson's disease, shifting M1 to M2 microglia responses. *J Neuroimmune Pharmacol* 2017; 12: 327-39.
12. Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 493-502.
13. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients* 2015; 7: 1538-64.
14. Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Woźniakowska E. Clinical implications of vitamin D deficiency. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 75-81.
15. Dicou E. Neurotrophins and neuronal migration in the developing rodent brain. *Brain Res Rev* 2009; 60: 408-17.
16. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 12-9.
17. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 33-40.
18. Baker R, Jardine A, Andrews P. renal association clinical practice guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: 311-47.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1-155.
20. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Tacrolimus in dermatology-pharmacokinetics, mechanism of action, drug interactions, dosages, and side effects: part I. *Skinmed* 2008; 7: 27-30.
21. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 845-55.
22. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, et al. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol* 2006; 13: 2-9.
23. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 23-31.
24. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev* 2008; 66: 116-24.
25. Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, Tsampalieros A, Zimmerman DL. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014; 3: 64.
26. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976-89.
27. Yuan D, Fang Z, Sun F, et al. Effect of vitamin D and tacrolimus combination therapy on IgA nephropathy. *Med Sci Monit* 2017; 23: 3170-7.
28. Gezen-Ak D, Dursun E. Molecular basis of vitamin D action in neurodegeneration: the story of a team perspective. *Hormones (Athens)* 2018; 27: 1-5.
29. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 13: 239-50.
30. Eyal O, Aharon M, Safadi R, Elhalel MD. Serum vitamin D levels in kidney transplant recipients: the importance of an immunosuppression regimen and sun exposure. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 628-33.
31. Chung BH, Kim BM, Doh KC, et al. Suppressive effect of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 on Th17-immune responses in kidney transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2017; 101: 1711-9.
32. Sayeed I, Turan N, Stein DG, Wali B. Vitamin D deficiency increases blood-brain barrier dysfunction after ischemic stroke in male rats. *Exp Neurol* 2018; 312: 63-71.

Murat GÖNEN	0000000237189519
Tuncay KULOĞLU	0000000198743838
Mustafa ULAŞ	0000000318675842
Ferhat BALGETİR	000000026222921X
Caner Feyzi DEMİR	0000000228612418
Abdullah BÖYÜK	0000000306289303