

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA  
KULLANILAN TIBBİ MALZEMELERİN İDRAR BİSFENOL A  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**Uzm. Dr. Ganime AYAR**

**Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve bu çalışmamın yürütülme sürecinde bilgisini, vaktini, emeğini, enerjisini benden esirgemeyen, çalışmalarımda beni cesaretlendiren ve bana her zaman destek olan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sıddıka Songül Yalçın'a,

Doktora eğitimim süresince bana yol gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Kadriye Yurdakök'e ve eğitim sürecimde bana destek olan tüm hocalarıma,

Yine doktora eğitimim boyunca ve tez sürecinde bana her zaman kucak açan, destek olan Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Pediatri Kliniği hemşire, sekreter ve personellerine,

Çalışma sürecinde bana destek olan hastalarım ve ailelerine,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme, çalışma hayatımda her zaman bana güç veren ve destek olan sevgili eşime ve kızlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

## ÖZET

**Ayar. G. Çocuk Yoğun Bakım Hastalarında Kullanılan Tıbbi Malzemelerin İdrar Bisfenol A Düzeylerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Programı Doktora Tezi, Ankara, 2020.** Çocuk yoğun bakım ünitelerinde, öncesinde sağlıklı olan akut hasta çocukların ve kronik olarak hasta olan çocukların, çoklu ve çeşitli tıbbi materyallerin kullanımı nedeniyle Bisfenol A'ya maruz kalması farklı olabilir. Bu araştırma, pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarımızda idrar toplam bisfenol A (tBPA) düzeylerini ve kullanılan tıbbi cihazlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Kesitsel tipteki bu çalışmaya, pediatrik yoğun bakım ünitemizde yatan 117 çocuk hasta dahil edildi. Hastalardan en az iki veya üç idrar örneği (yoğun bakımın ilk gününde, yedi gün sonra ve 30 gün sonra (veya taburculuk sırasında) alındı. Her katılımcı için bir hasta formu oluşturuldu ve hemodiyaliz, plazma exchange, sürekli venö-venöz hemodiyalizasyon, inhalasyon tedavisi, kan ürünleri transfüzyonu gibi uygulanan işlemlerle birlikte kullanılan materyallerin tümü (periferik veya santral infüzyon kateterleri, infüzyon torbaları, total parenteral nutrisyon, nazogastrik sonda, entübasyon tüpü, trakeostomi kanülü, göğüs tüpü, extraventriküler direnaj seti, ventriküloperitoneal şant, ventilasyon ekipmanları, maskeler, nasal kanül gibi) bu formlara kaydedildi. İdrar tBPA düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak belirlendi. Toplam 117 çocuk yoğun bakım hastasından alınan 292 idrar örneği incelendi. Temasın akut ya da kronik olmasının tBPA düzeyini etkilemediği görüldü. Yaş, cinsiyet ve yaşa göre beden kitle indeksi Z skorları kontrol altına alındığında, endotrakeal entübasyonu olan hastalarda tBPA ortalama±standart hata (SH) düzeyi  $162,8 \pm 28,0$  µg/g-kreatinin ile, endotrakeal entübasyon hiç yapılmamış olan ( $61,8 \pm 14,6$  µg/g-kreatinin) hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,003$ ). Kalıcı NG'si olan hastaların ortalama±SH tBPA düzeyleri ( $38,8 \pm 12,9$  µg/g-kreatinin), olmayanlara göre ( $123,4 \pm 18,5$  µg/g-kreatinin) anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ). İdrar tBPA ortalama±SH düzeyi, hemodiyaliz yapılmış olan hastaların  $225,8 \pm 113,2$  µg/g-kreatinin, hemodiyaliz yapılmış ve bitmiş olan hastaların ise  $335,1 \pm 72,7$  µg/g-kreatinin idi. Bu iki değer hemodiyaliz yapılmamış olanların ortalama tBPA düzeyi ( $110,8 \pm 17,1$  µg/g-kreatinin)'nden belirgin olarak yüksekti ( $p=0.004$ ). Dış diren olarak adlandırdığımız (ekstraventriküler direnaj seti, göğüs tüpü, cerrahi dren) direnlerden herhangi birinin olması durumunda tBPA ortalama±SH düzeyi ( $44.3 \pm 13.0$  µg/g-kreatinin), dış dreni olmayan hastaların ( $134.5 \pm 20.7$  µg/g-kreatinin), ortalama tBPA düzeylerinden belirgin düşüktü ( $p<0,001$ ). Çoklu iv tedavi alan ve dörtten fazla tıbbi cihaz kullanan vakalarda, kullanmayanlara göre daha yüksek idrar tBPA düzeyleri görüldü (sırasıyla  $p=0.007$  ve  $p=0.028$ ). Sonuç olarak bazı tıbbi cihazların ve müdahalelerin kullanımı, pediatrik yoğun bakım hastalarında BPA temasını artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bisfenol A, çocuk, yoğun bakım, tıbbi araçlar.

Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmektedir. Proje no: TDK-2018-17392

## ABSTRACT

**Ayar G. The Association Between Urinary BPA Levels and Medical Equipment Among Pediatric Intensive Care Patients. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Social Pediatrics Program, Doctora Thesis, Ankara, 2020.** The exposure of pediatric intensive care patients to Bisphenol A may be different in acute sick children who were healthy beforehand, and chronically sick children, due to the use of multiple and various medical materials. This research aims to evaluate urinary total BPA (tBPA) levels and association with medical devices used on patients in pediatric intensive care units. This cross-sectional descriptive study included 117 critically ill children who were hospitalized in our pediatric intensive care unit. At least two or three urine samples (on the first day of intensive care, seven days later, and 30 days later or at discharge) were obtained from the patients. A patient form was created for each participant and all of the materials used (peripheral or central infusion catheters, infusion bags, total parenteral nutrition, nasogastric tube, intubation tube, tracheostomy cannula, chest tube, extraventricular drainage set, ventriculoperitoneal shunt, ventilation equipment, masks, nasal cannula) and procedures such as hemodialysis, plasma exchange, continuous venovenous hemodiafiltration, inhalation therapy, blood products transfusion were recorded in these forms. Urinary tBPA levels were determined using high-performance liquid chromatography. General estimating equations with repeated measures analyzed the effect of interventions and devices on urinary BPA levels. A total of 292 urine samples taken from 117 child intensive care patients were studied. When age, sex, and BMI for age z-scores were controlled, cases having endotracheal intubation showed significantly higher mean $\pm$ standart error (SE) tBPA levels ( $162.8\pm 28.0$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) in comparison with no endotracheal intubation ( $61.8\pm 14.6$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) ( $p=0.003$ ). Mean $\pm$ SE tBPA levels ( $38.8\pm 12.9$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) of patients with permanent NG were significantly lower than those without ( $123.4 \pm 18.5$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) ( $p<0.05$ ). Mean $\pm$ SE urinary tBPA levels of the patients having hemodialysis were  $225.8\pm 113.2$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ , and it was  $335.1\pm 72.7$   $\mu\text{g/g-creatinine}$  for those who had hemodialysis but finished it. These values were higher than the mean tBPA levels of patients who did not have hemodialysis ( $110.8\pm 17.1$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) ( $p=0.004$ ). The mean tBPA level ( $44.3 \pm 13.0$   $\mu\text{g/g-creatinine}$ ) of the patients with external drain (extraventricular drainage set, chest tube, surgical drain) was significantly lower than the mean tBPA levels of the patients without an external drain ( $134.5 \pm 20.7$   $\mu\text{g} / \text{g-creatinine}$ ) ( $p < 0.001$ ). The patients using both multiple iv treatment and more than four medical devices showed higher urinary tBPA levels than their counterparts ( $p=0.007$  and  $p=0.028$ , respectively). The use of certain medical devices and interventions could increase BPA exposure in pediatric intensive care patients.

**Keywords:** Bisphenol A, medical devices, child, intensive care unit.

This thesis is supported by Hacettepe University Scientific Projects Coordination Unit.  
Project no: TDK-2018-17392

## İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar	2
2.1.1. Bisfenol A Nedir?	3
2.2. BPA ile temas yolları	7
2.3. Çocuk Yoğunbakımda BPA Maruziyeti İçin Risk Taşıyan İşlemler	8
2.3.1. Endotrakeal Entubasyon ve Trakeostomi	8
2.3.2. Noninvaziv Nasal Kanül ve O2 Maskeleri	9
2.3.3. Nazogastrik Sondalar veya Beslenme Tüpleri	9
2.3.4. Mesane Sondaları	10
2.3.5. Total Parenteral Nutrition (TPN), İntravenöz (IV) Sıvılar, İntravenöz Damaryolları ve Santral Venöz Kateterler	10
2.3.6. Renal Replasman Tedavileri	11
2.3.7. Terapotik Plazma Değişimi	12
2.4. BPA'nın Sağlık Üzerine Etkileri	13
2.4.1. BPA ve Tiroid	13
2.4.2. BPA ve Üreme Sağlığı	13
2.4.3. BPA, Obezite ve Diabet	15
2.4.4. BPA ve İmmun Sistem	17
2.4.5. BPA ve Kanser	18
2.4.6. BPA ve Santral Sinir Sistemi	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	21

3.1. Çalışma Grubu	21
3.2. BPA Ölçümü	23
3.2.1. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizerden Arındırılması	23
3.2.2. İdrar Bisfenol A Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Tayini	24
3.2.3. BPA Yöntemin Özellikleri	25
3.2.4. İdrar Kreatinin Tayini	25
3.3. Veri Analizi	25
3.4. Etik Kurul Onayı	26
<b>4. BULGULAR</b>	27
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	27
4.2. Çocuk Yoğun Bakım Hastalarında BPA Maruz Kalma Durumları	29
4.2.1. Solunum Destek Araç Türlerine Göre İdrar BPA Düzeyleri	30
4.2.2. Sindirim Destek Araç Türlerine Göre İdrar tBPA Düzeyleri	32
4.2.3. Mesane Sonda Uygulaması ve İdrar tBPA Düzeyleri	33
4.2.4. İntravenöz Kateter Uygulamaları ve tBPA Düzeyleri	34
4.2.5. Hemodiyaliz, Plazma Kan Değişimi ve Sürekli Venövenöz Hemodiafiltrasyon ve tBPA Düzeyleri	36
4.2.6. Cerrahi Diren Türlerine Göre İdrar tBPA Düzeyleri	38
4.2.7. Diğer Tedavi Prosedürleri ve Medikal Araç Sayısına Göre İdrar tBPA Düzeyleri	39
4.3. Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarına Göre Ortalama İdrar tBPA Düzeyleri	41
<b>5. TARTIŞMA</b>	43
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	49
<b>7. KAYNAKLAR</b>	51
<b>8. EKLER</b>	
Ek-1. Etik Kurul Onayı	
Ek-2. Orjinallik Ekran Çıktısı	
Ek-3. Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AHR</b>	Arilhidrokarbon Reseptör
<b>AML</b>	Akut Myelositer Lösemi
<b>AR</b>	Androjen Reseptörler
<b>BAZ</b>	Yaşa göre kilo z skoru
<b>BKI</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>BPF</b>	Bisfenol F
<b>BPS</b>	Bisfenol S
<b>ÇKA</b>	Çevre Koruma Ajansı
<b>ÇYBÜ</b>	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
<b>DES</b>	Dietilstilbestrol
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>E2</b>	Östradiol
<b>EED</b>	Etinil Estradiol
<b>EFSA</b>	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
<b>EPK'lar</b>	Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler
<b>ER</b>	Östrojen Reseptörleri
<b>ET</b>	Endotrakeal tüp
<b>GABA</b>	Gama aminobutirik asit
<b>GPR30</b>	G protein coupled receptor 30
<b>HAZ</b>	Yaşa göre boy z skoru
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HDK</b>	Hemodiyaliz kateteri
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	İnterferon Gama
<b>IgE</b>	İmmunglobulin E
<b>IgG</b>	İmmunglobulin G
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>IVF</b>	İnvitro Fertilizasyon

<b>LOD</b>	Deteksiyon Limiti
<b>LOQ</b>	Kuantifikasyon Limiti
<b>NG</b>	Nazogastrik
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
<b>NIV</b>	Noninvaziv
<b>NMDA</b>	N-Metil-D-Aspartat
<b>O<sub>2</sub></b>	Oksijen
<b>PCOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PD</b>	Periton Diyalizi
<b>PEG</b>	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
<b>PGT</b>	Perkutan Gastrostomi Tüpü
<b>PNL</b>	Polimorfo Nükleer Lökositler
<b>PPAR</b>	Peroksisom Proliferator-Aktive Reseptör
<b>PVC</b>	Polivinil Klorür
<b>RRT</b>	Renal Replasman Tedavisi
<b>SCENIHR</b>	Ortaya Çıkan ve Yeni Tanımlanmış Sağlık Riskleri
<b>SH</b>	Standart Hata
<b>SRRT</b>	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>SVF</b>	Stromal Vasküler Fraksiyon
<b>SVK</b>	Santral Venöz Kateter
<b>SVVHDF</b>	Sürekli Venö-Venöz Hemodiafiltrasyon
<b>T1DM</b>	Tip 1 Diyabetes Mellitus
<b>TDI</b>	Tolere Edilebilen Günlük Alım
<b>TG</b>	Tiroglobulin
<b>Th</b>	T helper
<b>TNF</b>	Tümör Nekroz Faktör
<b>TPN</b>	Total Parenteral Nutrisyon
<b>TPO</b>	Tiroid Peroksidaz
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Bisfenol A'nın kimyasal yapısı.	4
<b>2.2.</b>	BPA ve Estradiol' ün yapısal benzerliği.	6
<b>2.3.</b>	Maruz kalma durumuna göre idrar tBPA düzeyleri.	30
<b>2.4.</b>	Solunum yolu medikal araç türüne göre tBPA düzeyleri.	32
<b>2.5.</b>	Replasman tedavi şekline göre tBPA düzeyleri.	38
<b>2.6.</b>	İnhaler tedavi, çoklu iv tedavi, TPN, kan ürünü transfüzyonu ve medikal araç sayısına göre ortalama tBPA düzeyleri ( $\mu\text{g/g}$ -kreatinin).	41

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b>	Hastaların Klinik ve Demografik özellikleri.	28
<b>4.2.</b>	Hastaların yaş, cinsiyet ve medikal malzemelere maruz kalma durumlarına göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	29
<b>4.3.</b>	Solunum destek araç türlerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	31
<b>4.4.</b>	Sindirim yolu medikal araç türlerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	33
<b>4.5.</b>	Mesane sonda uygulanan hastaların tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	34
<b>4.6.</b>	İntravenöz santral kateter uygulamaları ve tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	35
<b>4.7.</b>	Hemodiyaliz, terapötik plazma değişimi ve sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon ve tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	37
<b>4.8.</b>	Dren tiplerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	39
<b>4.9.</b>	Diğer tedavi prosedürleri ve medikal araç sayısına göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	40
<b>4.10.</b>	Hastaların laboratuvar sonuçlarının düşük, normal ya da yüksek olmasına göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).	42
<b>4.11.</b>	Total BPA değerleri ve laboratuvar test sonuçları arasında korelasyonun değerlendirilmesi.	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bisfenoller iki parahidroksifenil grubu içeren kimyasallardır ve polikarbonat plastiklerde ve plastiğin kullanıldığı her türlü materyallerde yaygın olarak kullanılırlar (1). Bisfenol A, bisfenol F, bisfenol S, bisfenol AF gibi bisfenollerin birçok farklı türevi (analoğu) bulunmaktadır ve bisfenol ifadesinin arkasına gelen büyük harf, içindeki bileşeni ifade etmek için kullanılır. Bisfenol A (BPA)'da reaktan grup aseton olması nedeni ile bisfenol A adını almıştır (2). Kimyasal endokrin bozucular arasında bulunan BPA, insanoğlunun ürettiği en önemli sentetik maddeler arasında yer almaktadır. BPA'nın son 30 yılda üretimi giderek artmıştır ve yıllık sekiz tona ulaşan üretimi ile tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bu bileşik polikarbonat (PC) plastiklerin yapısına eklendiğinde genellikle sağlamlık ve esneklik kazandırmaktadır. Böylece plastiklerin kırılmalara ve delinmelere karşı daha dayanıklı hale gelmesini sağlamaktadır (1). Sağlık sistemi içinde geniş ölçüde kullanılan kan torbaları, diyaliz malzemeleri, kateterler, beslenme tüpleri gibi tıbbi malzemeler plastikten üretilmiştir. Çocuk Yoğun bakım Ünitesi'nde tedavi edilen çocukların bu malzemelerle temasının fazla olması nedeni ile BPA'ya maruz kalabilirler. Bu hastaların kritik hastalıklarının olması ve çocuk olmaları nedeni ile BPA gibi toksik maddelerin vücutlarından atılımı da zor olabilir. Temasın süresine veya çoklu malzeme kullanımına göre hastalarda toksisite riski daha da artabilir (4).

Çalışmamızın amacı, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda tedavi süreci boyunca kullanılan periferik veya santral infüzyon kateterleri, infüzyon torbaları, total parenteral nutrisyon setleri, nazogastrik sonda ve gastrostomi tüpleri, entübasyon tüpü, noninvaziv kanül, oksijen maske, nasal kanül, trakeostomi kanülü, mesane sondası, göğüs tüpü, extraventriküler direnç seti, ventriküloperitoneal (V-P) şant gibi tıbbi araçlara göre, ayrıca hemodiyaliz, plazma exchange ve sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) gibi yapılan işlemlere göre bisfenol A düzeylerini en az iki idrar örneğinde incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK'lar), organizmaya dışarıdan alınarak vücudumuzda doğal olarak bulunan hormonların etkisini taklit eden veya bozan, doğal ya da sentetik kimyasal maddelerdir. Bu maddeler doğal hormonların sentez, sekresyon, taşınma, metabolizma ve bağlanma reaksiyonlarını, aktivitelerini, vücuttan atılımlarını hatta hedef hücredeki etkilerini bile değiştirebilmektedirler ve bunlardan bir veya birkaçı bir arada olabilmektedir (5).

EBK'lar 1996 da "Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? (Çalınan Geleceğimiz: Doğurganlığımızı, Zekamızı ve Hayatta Kalmamızı Tehdit Ediyor muyuz?)" adlı kitabın yayınlanmasından sonra daha popüler bir konu haline gelmiştir (6). Kitapta, sperm sayılarının zamanla azaldığını gösteren çalışmalardan, testis kanserinin artan sıklığından, üretra malformasyonlarının ve kriptorşidizmin östrojeni taklit eden kimyasallara maruz kalma ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Birçok bilimsel kanıt içeren bu kitabın yayımlanmasından sonra endokrin bozucular bilimsel çevrelerin daha fazla dikkatini çekmiş bu konuda yapılan bilimsel araştırmaların artmasına neden olmuştur.

Avrupa Birliği'nin 2002 yılında yayımladığı endokrin bozucular ile ilgili raporda, yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına zararı açık olarak gösterilmiş olan 60 madde bulunmaktadır. Bazı ilaçlar ve çevresel kirleticilerin yer aldığı listede bisfenol A (BPA) da endokrin bozucu etkiye sahip maddeler arasında sıralanmaktadır (7). EBK'ların çoğunun östrojenik etkileri vardır, böylece erkek ve dişi üreme sağlığını etkileyebilir. Ayrıca tüm endokrin sistemi, nörolojik sistemi, metabolik sistemi ve bağışıklık sistemini de etkileyerek, diabetten obesiteye, alerjik hastalıklardan astıma, otoimmün hastalıklardan kansere kadar birçok alanda bozukluklara yol açabileceği, ek olarak çocuklarda davranışsal ve gelişimsel problemlere neden olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir (8-12). Endokrin bozucuların sıklıkla steroid hormonlar ya da peptid/protein yapıda hormonlar üzerinden etki göstermesine rağmen (13, 14) genler üzerinden doğrudan etki göstererek DNA hasarına ve dolayısıyla etkilediği hücre ve hücre gruplarında malign farklılaşmalara neden olabileceği de belirtilmektedir (15).

Gelişmekte olan bir organizma (fetus, bebek veya çocuk) ile yetişkin bir bireyin endokrin bozucu ajanlara maruz kalmasının farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda toksik maddelerin emilim yolları, emilim hızları, dokudaki dağılımları erişkinlerden farklıdır. Fetal dönem ve çocuklukta metabolik yollar immatürdür, toksik maddelerin detoksifikasyonu ve atılması yetersiz olmaktadır (16). Ayrıca erişkinle aynı dozu bile almış olsa kilogram başına hesaplandığında daha fazla toksik maddeye maruz kalmış olmaktadır. Çocuklar ve yetişkinler arasında farmakokinetik farklılıklar nedeni ile emilim ve birikim de daha farklı olmaktadır. Sürekli büyüme ve gelişme halinde olmaları onları biyolojik olarak daha hassas kılmaktadır ve oluşan zararların geri dönüşümsüz olmasına sebep olmaktadır (16). Bir erişkine göre önlerinde daha uzun bir yaşam olması da uzun dönemde biriken toksik maddenin daha fazla olmasına ve daha fazla hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (16-18).

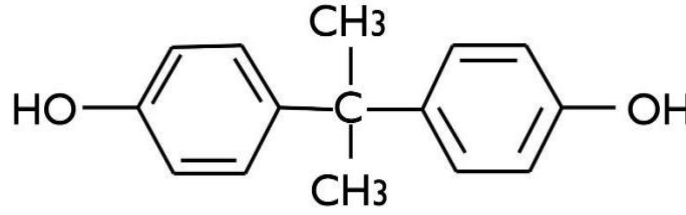
Son yıllarda endokrin bozucuların epigenetik etkileri de tartışılmaktadır. Yaşamın erken dönemlerinde endokrin bozuculara maruz kalınması sonucu oluşan gen metilasyonlarının yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkan hastalıkların temelini oluşturduğu ve bu genetik değişimin nesilden nesile aktarılabilirdiği düşünülmektedir (19-21). Bu aktarım yalnızca fetusun etkilenmesi ile değil, DNA mutasyonu, metilasyonu ya da histon asetilasyonu ile de gerçekleşebilmektedir (22-25).

Endokrin bozucuların doz-yanıt mekanizmaları ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi; endokrin bozucuların en düşük dozlar dahil olmak üzere her dozda etkili olabildiği yönündedir (25-27). Burada önemli olan, endokrin bozuculara kritik pencere olarak adlandırılan gelişimsel dönemdeki maruziyettir (28).

### **2.1.1. Bisfenol A Nedir?**

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen endüstriyel bir kimyasaldır (Şekil 1). 1930'lu yıllarda Dodds ve Lawson tarafından sentetik östrojen olarak sentezlenmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle kullanıma girmemiştir (29). 1953 yılında polivinil klorür (PVC) gelişimi ile plastik ürünlerin yapısında önemli bir rol almaya başlamıştır ve dünya genelinde en fazla üretilen kimyasal maddelerden biri haline

gelmiştir. 1980'li yıllarda yıllık üretim kapasitesi bir milyon ton iken, bu miktar artarak 2009 yılında iki milyon tonu aşkın bir üretime ulaşmıştır. Günümüzde yıllık üretim sekiz milyon tona ulaşmıştır. BPA, günümüzde polikarbonat (PC) plastik, epoksi reçineleri ve diğer polimerik malzemelerin ve ayrıca bazı kağıt ürünlerin de yapımında kullanılmaktadır (30). BPA'nın kimyasal yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (31).



Şekil 2.1. Bisfenol A'nın kimyasal yapısı

#### **BPA Biotransformasyonu:**

Bisfenol A'nın oral alımı sonrası toksikokinetiği üzerine yapılan araştırmalar, parenteral alıma kıyasla oral alımın ardından BPA'ya maruz kalmanın belirgin olarak daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu durumun BPA'nın ağız yoluyla verildikten sonra ağırlıklı olarak karaciğerde ve kısmen bağırsaktan atılımından kaynaklandığı belirtilmiştir (32). BPA'ya oral yoldan maruz kalındığında gastro-intestinal yoldan kolaylıkla emilmektedir. Gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarda oral alımı takiben BPA'nın kolayca ve neredeyse tamamen emildiği (erkeklerde alınan dozun % 97'si, kadınlarda ise % 84'ü) gösterilmiştir (33). Enteral sistemden emildikten sonra sitokrom P450 enzim sistemlerinden CYP2C18, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir ve takiben ince bağırsaklarda toksik olmayan metabolitlere hızla konjuge edilmektedir (32). Çoğunlukla karaciğerde olan biotransformasyon dolaşımdaki serbest BPA'yı hızla azaltır. Bu nedenle, oral alımın ardından serbest BPA'ya maruz kalma, parenteral maruz kalma ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. İnsandaki ana BPA metaboliti, plazmada ölçülen ve hızla idrarla atılan BPA-glukuronittir; Ayrıca BPA-sülfat da oral maruziyetten sonra küçük bir idrar metaboliti olarak tespit edilmiştir (34).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada oral BPA uygulamasını takiben toplam BPA ve konjuge olmayan BPA'nın terminal eliminasyonu için yarı süreler sırasıyla  $6,4 \pm$

2,0 saat ve  $6,2 \pm 2,6$  saat bulunmuştur. Toplam uygulanan BPA'nın idrarda geri kazanımı % 84-109 tesbit edilmiştir ve konjugatların idrara atılmasının 24 saat içinde büyük ölçüde tamamlandığı gösterilmiştir (35). Ağızdan BPA teması sonrası elde edilen veriler, bebeklerin ve çocukların olgunlaşmamış metabolizmalarından dolayı potansiyel olarak duyarlı alt popülasyonu oluşturduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, genel popülasyondaki toksikokinetik değişkenlik nedeni ile hangi grupların daha duyarlı olabileceği konusunda belirsizlik olabilir (36).

BPA biyoyaralanımı ile ilgili olarak hayvanlarda yapılan bir çalışmada, intravenöz, orogastrik ve dilaltı uygulamadan 24 saat sonra BPA plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. Veriler, dilaltı olarak verilen BPA'nın sistemik biyoyaralanımının neredeyse parenteral kadar yüksek olduğunu (%70-90) ve ağız boşluğundan BPA transmukozal emiliminin, gastrointestinal sistemden BPA emilimi için elde edilenden çok daha yüksek BPA iç maruziyetine yol açtığını göstermiştir (37).

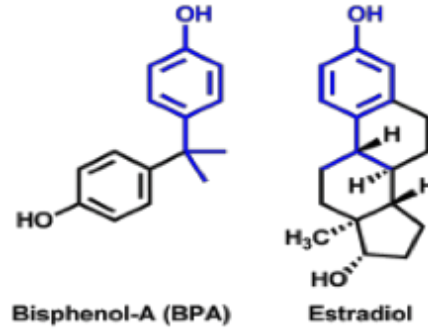
İntravenöz uygulama sonrası BPA'nın toksikokinetiği Doerge ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 2010 de yaptıkları bir çalışmada stabil izotop etiketli  $^{13}C^{12}$ -BPA 100  $\mu g/kg$ -VA dozunda iv ve oral yolla rhesus maymunlarına uygulanmış, iv uygulama sonrası total BPA seviyeleri daha yüksek bulunmuş; iv uygulamadan 5 dakika sonra verilen dozun  $29 \pm 19\%$ 'u, oral uygulamadan sonra post-gavage 30. dakikada verilen dozun  $0.21 \pm 0.14\%$ 'u tesbit edilmiştir (38). Yine Doerge ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı başka bir çalışmada parenteral maruz kalmada serbest BPA'nın dolaşımdan hızlıca elimine edildiği gösterilmiştir (enjeksiyondan beş dakika sonra dolaşımdaki BPA'nın %50 den fazlası konjuge edilmiş). Bu çalışmada radyoaktif etiketli BPA'nın ağırlıklı olarak dışkıda atıldığı (72 saatte atılımın %63-75'i) görülmüştür. Toplam idrarla atılan miktarın %12-22'sinin uygulamadan sonraki ilk 24 saatte atıldığı tesbit edilmiştir (39).

BPA'nın solunum yolu ile temas sonrası toksikokinetiği ile ilgili olarak veri mevcut değil, ancak bu şekilde bir maruz kalma olabileceği SCENIHR 2015'te de bildirilmiştir (36). Ayrıca solunum yolları ile maruz kalma olabileceğini destekleyen bir çalışmada insan akciğerinde BPA-glukronidasyon eksikliği gösterilmiştir. Bu eksikliğin insan akciğer mikrozomları tarafından akciğer epitelinden emildikten sonra

presistemik inaktivasyon bağlantısının yokluğu ile ilgili olabileceğinden bahsedilmiştir (40).

### BPA etki mekanizması

Bisfenol A'nın endokrin bozucu özelliği östrojenik aktivitesinden kaynaklanmakta olup, bu etkiyi yapısal benzerliğinden dolayı tıpkı östrojen gibi davranarak östrojen reseptörleri (ER) üzerinden gösterdiği belirlenmiştir (41). BPA ve Estradiol'ün yapısal benzerliği şekil 2.2. de gösterilmiştir (42).



**Şekil 2.2.** BPA ve Estradiol'ün Yapısal Benzerliği

Bisfenol A'nın aynı zamanda Dietilstilbestrol (DES) ve EED (Etil estradiol) ile benzer etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. BPA'nın östrojenik potansiyeli estradiol (E2) ile eşit olabilmektedir. Bu duruma ek olarak BPA, endojen E2 ile rekabet edip östrojenik yanıtı engelleyerek antiöstrojenik etki de göstermektedir. Ayrıca BPA, androjen reseptörlere (AR) doğrudan bağlanma yoluyla endojen androjen aktivasyonunu bloke ederek anti-androjenik etkiye de neden olabilmektedir (9, 43). BPA'nın bu etkileri doza bağımlı değildir ve son derece küçük dozlarla da gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle, BPA gibi endokrin bozuculara sürekli maruziyet oldukça önemlidir. Her ne kadar Çevre Koruma Ajansı (ÇKA: *Environmental Protection Agency*) insanın kronik oral BPA'ya maruziyet limitini 50 µg/kg/gün olarak belirlemiş (44) ise de son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları, bu bileşiğe maruz kalmanın çok düşük dozlarında da hormon benzeri etkilerinin görülebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, BPA'ya temasa bağlı gelişebilecek etkiler açısından kaygıları daha artırmaktadır. Nitekim Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (*European*



*Food Safety Authority: EFSA*) bu kaygıları da göz önünde bulundurarak BPA için tolere edilebilen günlük alım (TDI) sınırını Ocak 2015 tarihinden itibaren 4 µg/kg/gün olarak belirlemiştir (45).

## 2.2. BPA ile temas yolları

Bireylerin BPA'ya maruz kalması, sıklıkla gıda ambalajlarında BPA'nın kullanılmış olması sebebiyle yiyecek ve içecekler aracılığıyla olmaktadır. Dental tedaviler esnasında rezin içerikli materyallerin kullanımı ile yine ağızdan, termal kağıt ile temas sonucu olarak doğrudan cilt yoluyla ve parenteral tedavide kullanılan araçlarla birlikte parenteral olarak da maruz kalma olabilmektedir (46).

Plastik içerikli ambalajlarda yaygın olarak kullanılan polikarbonat veya PVC plastiklerin yapıtaşı olan BPA, parenteral kullanılan sıvıların, kan ve kan ürünlerinin torbalarında ve transfüzyon setlerinde, kateter, kanül ve drenlerde, solunum destek cihaz ekipmanlarında, nasal kanül ve maskelerin yapısında, endotrakeal ve trakeostomi tüplerinde, nazogastrik beslenme tüpleri ve mesane sondaların yapısında bulunmaktadır (47). Medikal tıbbi malzemelerin yapısında bulunması nedeni ile yoğun bakımda yatan kritik hastaların tedavisi esnasında BPA teması özellikle parenteral başta olmak üzere, gastrointestinal yol, solunum yolu ve uriner sistem ile olabilmektedir (48).

Hastane ortamında BPA'ya maruz kalma konusunda son yıllarda artan bir endişeye paralel olarak bu konuda yapılan çalışmalarda da artış olmuştur. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bebeklerin BPA teması ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda tıbbi cihaz kullanım yoğunluğu fazla olan hastaların idrar BPA konsantrasyonlarının 3,4 ila 8,7 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48, 49).

Tıbbi cihazlarla BPA'ya maruz kalmanın yolları son zamanlarda Avrupa'da Genel Sağlık ve Tüketici İşleri Genel Müdürlüğü'nün (*Directorate General Health and Consumers Affairs*-) Ortaya Çıkan ve Yeni Tanımlanmış Sağlık Riskleri (*SCENIHR: Emerging and Newly Identified Health Risks*) birimi tarafından incelenmektedir. Avrupa komisyonu BPA'nın ağızdan, subkutan, solunum ve intravenöz yoldan medikal araçlarla olan BPA teması ile oluşabilecek riskler üzerine fikirlerini yayınladığı 2015 yılı raporunda; diyaliz alan hastalarda olduğu gibi uzun

sürelı tıbbi prosedürlere maruz kalan hastalarda sistemik BPA mevcudiyeti riskinden bahsetmiştir (36). Bu risklerin özellikle, uzun süreli bu cihazlarla tedavisi sürdürülen, kronik hastalıkları olan hasta popülasyonunu etkilediği düşünölmektedir. Burada en yüksek günlük maruz kalma yenidoğan yoğun bakımda tedavi gören bebeklerde 3000 ng/kg-vücut ağırlığı iken erişkin diyaliz hastaları için 57 ng/kg-vücut ağırlığı olarak bildirilmiştir (36). Avrupa'daki birçok hastane, tıbbi cihazlarla zararlı kimyasal temasını azaltabilmek için PVC içeren malzemeleri aşamalı olarak kaldırmaya başlamıştır. Prematüre bebekler için gereksiz sağlık yüklerinden kaçınmak için Viyana Hastaneler Birliği yenidoğan yoğun bakım üniteleri için PVC içermeyen bir politika uygulamaya başlamıştır (50). Uygulamalar, invaziv tıbbi sarf malzemelerinin yanı sıra prematüre bebeklerin cildiyle temas eden ürünleri de kapsamaktadır. Viyana'da Glanzing Çocuk Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde, PVC'nin aşamalı olarak kaldırılması 2000 yılında başlamış ve invaziv tıbbi ürünlerin PVC içeriği 2001'de % 14,6 azaltılmış, 2010'da ise % 7,6 daha azaltılmıştır (50).

### **2.3. Çocuk Yoğunbakımda BPA Maruziyeti İçin Risk Taşıyan İşlemler**

#### **2.3.1. Endotrakeal Entubasyon ve Trakeostomi**

Hastanın hava yolunun, oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanamadığı her durumun varlığı, entubasyon için endikasyon oluşturur ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde hayat kurtarıcı olarak sık olarak uygulanan bir işlemdir. Mekanik ventilasyonun sağlanabilmesi için plastik bir endotrakeal tüp (ET) trakeaya yerleştirilir ve içinden nemlendirilmiş hava geçen plastik setlere bağlanarak solunum desteği sağlanır. Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda uzayan entubasyon neden ile trakeostomiye geçilebilmekte ve entubasyon tüpüne göre daha küçük ve kısa bir kanül ile hava yolu sağlanmaktadır (51). Trakeostomi kanülleri entubasyon tüplerinin aksine daha uzun süre kalmaktadır ve hastalığın tanısına göre bu süre ayları hatta yılları bulmaktadır. Bu şekilde solunum yolu ile BPA maruziyetinin nemlendirici duvarları ve solunum tüpleri yoluyla olabileceğinden bahsedilmiştir (36). Ancak bu konuda literatürde yeterli çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada inhalasyon yolu ile BPA'ya maruz kalma riski taşıyan yenidoğan yoğun bakımda kullanılan solunum destek malzemeleri değerlendirilmiş, bu tıbbi araçlardan dört tanesi (ET, nasal prong, burun

kanülü ve kapalı emiş sistemi) üzerinde yapılan çalışmada, nasal prong ve ET'te yüksek BPA tesbit edilmiştir (52).

### **2.3.2. Noninvaziv Nasal Kanül ve O<sub>2</sub> Maskeleri**

Noninvaziv (NIV) nasal kanül ve oksijen (O<sub>2</sub>) maskeleri, çocuk yoğun bakımda solunum yetmezliklerinde solunum desteği sağlamak için sık olarak kullanılan tıbbi malzemelerdir. Bir oksijen maskesi veya nasal kanül birleştiği PVC tüpler aracılığıyla basınçlı veya basınçsız nemlendirilmiş oksijen ile solunum desteği sağlar (53). Özellikle bu yol ile BPA maruziyeti bildirilmemiştir. Ancak Duty ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada yenidoğan yoğunbakım ünitesinde son üç günde 4 ve daha fazla medikal araca maruz kalan hastalarda üç ve daha az medikal araca maruz kalan hastalara göre idrar BPA düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (49).

### **2.3.3. Nazogastrik Sondalar veya Beslenme Tüpleri**

Nazogastrik tüp uygulaması plastik bir kateterin burun deliğinden sokulup yutak ve özefagustan geçirilerek mide içerisine yerleştirme işlemidir. Nazogastrik (NG) tüp uygulaması sıklıkla enteral beslenme ve beraberinde ilaç uygulama, mide dekompresyonu için yoğun bakımlarda sık olarak kullanılan invaziv bir uygulamadır. Bazen kronik hastalarda kalıcı olarak da uygulanmakta ve hasta evine bu şekilde taburcu edilebilmektedir. Evde bakım birimlerinin ve aile hekimlerinin takibinde olarak bu tüpler aylarca kalmakta ve beslenme buradan sağlanmaktadır (54).

Ayrıca uzun süre ağızdan beslenemeyecek olan hastalarda beslenme, perkütan endoskopik gastrostomi tüpleriyle de sağlanabilmektedir. Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG), ağız yoluyla gıda alamayan hastaların beslenmesini sağlamak amacıyla bir alternatif yol olarak karın duvarından geçirilen esnek plastik bir tüpün mideye yerleştirilmesi işlemidir. PEG işlemi klinikte sıklıkla nörolojik bozukluklar nedeniyle yutma bozukluğu olan hastalarda uygulanmaktadır. Bu uygulama katı-sıvı gıdaların ve/veya ilaçların yemek borusundan geçmeksizin doğrudan mideye ulaşmasını sağlar (55). NG tüp ile beslenme ile BPA maruziyeti arasında gösterilmiş sınırlı sayıda çalışma mevcuttur; Duty ve ark.'larının 2013'te tBPA düzeyini yenidoğan bebeklerde beslenme öncesi 17,2 ve beslenme sonrası 18,3 mg/L olarak

tesbit etmişler, nazogastrik tüp gibi beslenmeyle ilişkili tıbbi cihazlara ihtiyaç duyan yenidoğanlarda daha önce olmayanlara kıyasla daha yüksek idrar BPA konsantrasyonları bildirmişlerdir (49). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan 52 adet medikal malzeme üzerinde yapılan bir çalışmada en yüksek BPA konsantrasyonu, gastro-duodenal besleme tüplerinde tesbit edilmiştir (52).

#### **2.3.4. Mesane Sondaları**

Bir sonda yardımıyla mesaneye girilerek idrarın PVC bir kateter yoluyla dışarı çıkarılmasını sağlayan bir medikal araçtır. Yoğun bakım hastalarında birçok endikasyonda kullanılmaktadır ve ortalama yedi gün süreyle bazen daha uzun süre kalabilmektedir (56). BPA maruziyeti konusunda özellikle mesane sondaları ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

#### **2.3.5. Total Parenteral Nutrisyon (TPN), İntravenöz (IV) Sıvılar, İntravenöz Damaryolları ve Santral Venöz Kateterler**

Total parenteral nutrisyon (TPN) alan hastaların BPA maruziyeti henüz bilinmemektedir. Özellikle lipit içeren solüsyonlardan toksik maddelerin daha fazla geçebileceği tahmin edilse de bu konuda literatürde veri yoktur. PVC içinde bulunan iv sıvılardan zarar vermeyecek düzeyde fitalat sızması olduğu bildirilmiştir (57). Ancak iv sıvılar, kan ürünü torbaları veya PVC damaryolları için BPA maruziyeti konusunda literatürde bilgiye rastlanmamıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar ortalama iki-üç hafta süre ile kalan santral venöz kateter (SVK)'lar kullanılarak tedavi edilir. Bu kateterler genellikle internal juguler vene, subklavyen ven veya femoral vene yerleştirilir. Çoğu zaman kan transfüzyonları, TPN'ler ve mayiler bu kateterler aracılığı ile uygulanır. Ayrıca renal replasman tedavileri ve plazma değişim işlemleri içinde yine hastanın durumuna göre bir-üç hafta kalabilen daha sert PVC diyaliz kateterleri kullanılmaktadır (58). Bu kateterlerle ilgili BPA maruziyeti konusunda şüpheler olmasına rağmen kanıtlanmış bir literatür bilgisi yoktur (4). Ancak yoğun bakımda kullanılan medikal araçlar üzerinde yapılan çalışmada iv kateter veya damaryolu olarak kullanılan 14 cihazın yedisinde (%50) BPA saptanmıştır. En yüksek BPA konsantrasyonu üç yollu muslukta, ardından tek lümen göbek damar kateterinde bulunmuştur. Ticari ampul

preparatları da dahil olmak üzere bazı izotonik veya lipit içeren çözeltilerde de saptanabilir düzeyde bisfenol seviyeleri gözlenmiştir (52).

### 2.3.6. Renal Replasman Tedavileri

Renal replasman tedavi (RRT) yöntemleri periton diyalizi (PD) ve hemodiyalizden (HD) sürekli RRT'ye (SRRT) kadar genişlemiştir. Tedavide gelişmelerle kritik çocuk hastaların da yaşama şansları ve süreleri artmış ve yoğun bakımlarda daha sık bu yöntemler kullanılmaya başlamıştır. HD hastanın durumuna göre her dört saatte bir veya günde bir yapılabilirken PD günlük devam eden bir tedavidir, SRRT ise sürekli 24 saat boyunca devam eden bir tedavi şeklidir (59). Tüm RRT teknikleri, suyun, çözünen maddelerin ve toksinlerin difüzyon, konveksiyon veya bir kombinasyon yoluyla yarı geçirgen bir zar boyunca hareket etmesini içerir. HD, kandaki atık ürünleri gidermek için yapay böbrek veya diyalizör adı verilen özel bir filtre kullanır. Kan, difüzyon yoluyla yarı geçirgen bir zardan süzülür ve üre, kreatin, potasyum ve ekstra sıvı gibi daha küçük atık ürünler çıkarılır. Hastadan fistül, graft ya da kateter adı verilen uygun bir vasküler giriş yolu kullanılarak çekilen kan bir makina ve pompa yardımıyla diyalizörden geçirilir, sıvı ve solüt içeriği düzenlenerek hastaya geri verilir (59). Sürekli venö-venöz hemodiafiltrasyon (SVVHDF), RRT tekniklerinden biridir. SVVHDF difüzyonla konveksiyonun birlikte kullanılması ile sağlanan bir yöntemdir. Diyalizat sıvısının ters akımıyla birlikte replasman solüsyonu verilerek hemofiltrasyon uygulanır. Genellikle multiorgan yetmezliği olan, hemodinamik sorunu olan kritik hastalarda ihtiyaç duyulan bir yöntemdir. Düşük kan akım hızıyla hemodinamiyi bozmadan diyaliz yapılmasını ve sıvı-elektrolit dengesinin korunmasını sağlar (60). Ultrafiltratın kısmen ya da tamamen değiştirilmesi için plastik torbalarda bulunan konvektif temizleme ve değiştirme sıvısı kullanır (61). Hemodiyaliz hastaları diyalizörlerde polikarbonat, hemodiyaliz membranlarında polisülfonlar ve tüpler ile, plastik torbalarda PVC kullanımı nedeniyle önemli miktarda BPA'ya maruz kalabilir (62). BPA'nın bu tür diyalizörler tarafından en yüksek salım değerleri, literatürde, 2 - 4 µg/oturum arasındadır (63, 64). Ayrıca bozulmuş böbrek fonksiyonları, idrar BPA atılımında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, yetersiz böbrek fonksiyonu, özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, bisfenollerin birikmesine neden olabilir (65, 66).

Erişkin hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, BPA içermeyen (polinefron) veya BPA içeren (polisülfon) diyalizörler kullanılarak hemodiafiltrasyon sonrası plazma BPA seviyeleri değerlendirildi. Aynı membran ile en az 6 aylık bir çalışma sonrası, BPA seviyesi SRRT sonrası BPA içermeyen diyalizör kullanılanlarda, polisülfon kullanan hastalardan daha düşüktü, ancak yine de sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirildi (67).

Diyaliz tedavisi yapılan kronik renal yetmezlikli 58 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunun bulunduğu ve serum BPA ve analoglarının çalışıldığı başka bir çalışmada serum BPA düzeyleri, glomerüler filtrasyon oranında azalma ile korelasyon göstermiş ve HD hastalarındaki serum bisfenol düzeyleri periton diyalizi hastalarından daha yüksek tesbit edilmiştir (66).

### **2.3.7. Terapotik Plazma Değişimi**

Yaklaşık 90 yıllık bir geçmişi olan plazma değişimi sürekli değişen ve gelişen tekniklerle beraber her geçen gün çocuk hastalarda daha çok kullanılmaya başlanmıştır ve birçok yönden hemodiyaliz uygulamasına benzeyen bir tedavi yöntemidir (68). Çocuk yoğun bakımda yatan kritik hastaların tedavisinde birçok endikasyonda kullanılan önemli bir destek tedavidir ve klinik iyileşmede önemli rol oynar (69). Hastanın kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazmanın uzaklaştırıldığı ve yerine albumin ve/veya plazma gibi kolloid solüsyonu ile değiştirildiği bir işlemdir (70, 71). Kan tıbbi bir cihazdan geçirilirken plastik setlerle vücut dışına alınır, ayrılıp uzaklaştırılan plazma yerine replasman sıvısı olan kolloid solüsyonlarla birleşerek tekrar vücuda verilir. Yaklaşık üç-dört saat süren bu işlem sırasında kullanılan malzemelerin içeriklerinden dolayı BPA maruziyeti olabileceği belirtilse (4) de bu konuda daha fazla veri mevcut değildir.

Çocuk yoğun bakım ünitesinde sık olarak kullanılan diğer medikal malzemeler de ventrikuloperitoneal şantlar, extraventriküler direnaj setleri, göğüs tüpleri ve postoperatif kullanılan drenlerdir. Bu malzemeler PVC içeriklerinden dolayı BPA maruziyeti açısından risk oluştursalar da literatürde bu malzemelerden direk maruziyet ile ilgili veri mevcut değildir.

## 2.4. BPA'nın Sağlık Üzerine Etkileri

### 2.4.1. BPA ve Tiroid

Çocukların nörolojik gelişiminde önemli bir rol oynayan tiroid hormonu özellikle gelişme, büyüme ve metabolizma için gereklidir. Bu nedenle, tiroid hormonu fonksiyonundaki değişiklikler hayati işlevleri etkileyebilir. BPA maruziyetinin tiroid hormonlarının üretimini, salgılanmasını, taşınması ve metabolizmasını bozan biyokimyasal süreçleri etkileyebileceğine dair kanıt sağlayan çalışmalar vardır (72).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES, 2007-2008) sonuçlarına göre idrar BPA sonuçları toplam T4 ile negatif ilişkiliydi (73). 2012-2014 Kore Ulusal Çevre Sağlık araştırmasındaki sonuçlara göre idrar BPA konsantrasyonları tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi (74). Beden kitle indeksi (BKİ)'ne göre değerlendirildiğinde ise 25 kg/m<sup>2</sup>'den fazla BKİ için, düşük BPA maruziyeti ile karşılaştırıldığında yüksek BPA maruziyeti ile T3 ve T4 önemli ölçüde azaldı (75). Çin'de, yapılan vaka kontrol çalışmalarında tiroid nodülleri olan veya tiroid kanseri hastalarında idrar BPA konsantrasyonları kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (76).

Sıçanlarda BPA tedavisinin tiroid iyodür alımını ve TPO aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular BPA'nın tiroid hormon sentezini direk inhibe edebileceğini düşündürmektedir (77). Gebe kadınlarda da, BPA maruziyetinin tiroid hormon düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, özellikle hamilelik sırasında BPA maruziyetinin tiroid bezi ağırlığını ve histolojisini değiştirdiği bulunmuştur (78). Hamile kadınlarda ve perinatal maruz kalma ile ilgili çalışmalardan görüldüğü kadarıyla, BPA'nın tiroid hormonu üzerindeki etkilerinin yaşamın erken evrelerinde daha kritik ve zararlı olduğu düşünülmektedir (79, 80). Ayrıca BPA maruziyetinin, tiroid preoksidaz (TPO) ve tiroglobulin (TG) gibi genlerin ekspresyonunu değiştirdiği de bulunmuştur (81).

### 2.4.2. BPA ve Üreme Sağlığı

Etik sorunlar nedeni ile insanlarda yapılan çalışmalar az olmasına rağmen bu konuda pekçok hayvan çalışması bulunmaktadır. BPA'nın hem hayvan hem de in vitro modellerde mayoz başlangıcını etkilediği, hayvan modellerinde germ hücre yıkımına

müdahale ettiği, çeşitli hayvan türlerinde folikül geçişini hızlandırdığı, çoklu hayvan modellerinde ve kadınlarda steroidogenezi değiştirdiği ve yine hayvan modellerinde ve in vitro fertilizasyon (IVF) geçiren kadınlarda, oosit kalitesini düşürdüğü bildirilmiştir (11). Ek olarak, güçlü kanıtlar BPA'nın uterus toksik olduğunu, çünkü uterus endometriyal proliferasyonunu bozduğunu göstermiştir. Yine hayvan modellerinde yapılan çalışmalar uterus alıcılığını azalttığını ve implantasyon başarısızlığını artırdığını düşündürmektedir. BPA maruziyetinin, insanlarda da olumsuz doğum sonuçları, hiperandrojenizm, cinsel işlev bozukluğu ve bozulmuş implantasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (82).

Erkek üreme sağlığı üzerine yapılan araştırmalarda kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, özellikle sperm oluşumu ve olgunlaşmasını kesintiye uğrattığı bilinmektedir (83). BPA erkek germ hücrelerinde mutajen gibi davranabilir ve spermde DNA hasarına neden olabilir (84). D'Cruz ve ark. BPA'ya maruz kalan sıçanlarda düşük dozlarda bile spermatositlerde GLUT-8 ekspresyonunu ve spermatidlerin gelişmesini düşük buldu, böylece BPA'nın testiste glikoz homeostazını bozabileceği ve testis fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği gösterildi (85). Başka bir çalışmada doğumu takiben 5 gün boyunca farelere 50 µg BPA enjeksiyonu sonrası hareketli spermin sayısında ve kaliteli sperm sayısında azalma, semen olgunlaşma bozukluklarında artış gösterildi (86). Yetişkin ratlarda BPA maruziyeti ile, Sertoli ve Leydig hücrelerinde lezyonlar gözlemlendi (87).

İnsan çalışmalarında da BPA'nın üreme sağlığı üzerine toksik etkilerinden bahsedilmiştir; 427 kişilik bir erkek grupta yapılan ve idrarda BPA konsantrasyonu ve cinsel fonksiyonların değerlendirdiği bir çalışmada, idrarda yüksek BPA düzeylerinin, libido azalması, ereksiyon sorunları ve daha düşük boşalma yoğunluğu gibi cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Başka bir çalışmada ise artan idrar BPA düzeyi düşük sperm konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (89). Ayrıca kriptorşid erkek çocuklarda serum tBPA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve BPA'ya maruz kalmanın kriptorşidizm riskini arttırdığı ifade edilmiştir (90).

Yine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BPA'nın dişi üreme sağlığını da olumsuz etkilediği gösterilmiştir. BPA'ya maruziyetin uterus morfolojisini bozduğu ve endometriyumdaki anormalliklerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir; hamilelik



esnasında ve doğumdan yedi gün sonra BPA tedavisine tabi tutulan hamile fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, BPA ile tedavi edilen dişilerin, kontrol hayvanlara kıyasla daha fazla endometriyum hipertrofisi olduğu gösterilmiştir (91). Ratlarda yapılan ilgili diğer çalışmalarda, BPA'ya maruz kalmanın hem düşük hem de yüksek dozlarda yumurtalıkların büyümesine müdahale edebileceği ve yumurtalık kistlerinin gelişimine de katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (92).

La Rocca ve ark. larının 2014'de fertil ve infertil kadınlarda kan plazmasındaki BPA konsantrasyonunu ölçtükleri çalışmada, ortalama BPA konsantrasyonunun infertil kadınlarda doğurgan kadınlardan iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (93). Yumurtlama eksikliği ve hiperandrojenizm gibi üreme ve metabolik bozukluklarla ortaya çıkan polikistik over sendromu (PCOS), düzensiz bir folikülogenez süreci ile karakterizedir ve infertilite oluşumu ile ilgilidir. PCOS'lu kadınların serumundaki BPA konsantrasyonunun, olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu yine çalışmalarda gösterilmiştir (94-96).

### **2.4.3. BPA, Obezite ve Diabet**

Doğum öncesi, bebeklik ve çocukluk dönemlerini içeren gelişim dönemleri, BPA etkilerine karşı artan duyarlılığa sahip kritik pencereler olarak görünmektedir. BPA gibi endokrin bozucu kimyasallara gelişmenin hızlı olduğu bebeklik ve çocukluk döneminde maruz kalmanın, tip-1 diyabetes mellitus (T1DM) gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden bahsedilmiştir. Fetal veya erken yaşam sırasında BPA'ya maruz kalmak, hem bağışıklık sisteminin hem de pankreas beta hücrelerinin gelişimini bozabilir, otoimmünite riskini artırarak ve beta hücre gelişimini ve işlevini etkileyerek insülin sekresyonunu etkileyebilir. Potansiyel olarak yaşamın ilerleyen zamanlarında T1DM'ye duyarlılığı artırılabilir (8). Östrojen ve glukokortikoid reseptör agonisti olarak aktivitesinin yanı sıra tiroid hormonu yolaklarına müdahale gibi çeşitli yollardan obezogenik etkiler gösterebilir (97).

BPA'nın vücut ağırlığı üzerindeki etkileri üzerine yapılan geniş çaplı bir derlemede, 55 çalışmadan toplam 190 karşılaştırma araştırması incelenmiş, yaşamın erken dönemindeki BPA maruziyetinin obezogenik etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (98).

Veriler, BPA'nın adipogenez, lipit ve glikoz disregülasyonunu ve yağ dokusu iltihabını desteklediğini, beta hücre gelişimini baskılayarak insülin sekresyonunu engellediğini ve böylece obezite ve diabet patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (8, 99). BPA'nın yağ dokusunda endokrin-metabolik yolları değiştirerek metabolik bozukluğa yol açtığı ve obezite riskini artırdığı, ayrıca genlerin ekspresyonu ile adipositlerin sayısını ve boyutunu artırdığı gösterilmiştir (100). Ayrıca Mansouri ve ark.'ları çocuk ve erişkinlerden oluşan bir vaka-kontrol çalışmasında hem normal kilolu ve hem de fazla kilolu katılımcılarda obeziteden bağımsız olarak, yüksek serum BPA düzeylerinin daha yüksek oranlarda kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğunu gösterdiler (101).

Gebe kadınların idrar BPA maruziyetinin ölçüldüğü bir kohort çalışmasında bebekler takip edilmiş, hem erkek hem de kız çocukları arasında, BPA konsantrasyonunda her iki kat artış, daha yüksek bel/kalça oranıyla ilişkili bulunmuştur. Yani hamilelik sırasında annede yüksek idrar BPA konsantrasyonları, erken çocukluk döneminde artan merkezi yağlanma ile ilişkilidir denilmiştir (102).

Ratlarda yapılan başka bir çalışmada yavrular anne karnındayken ve postnatal 22. güne kadar düşük doz BPA'ya (içme suyu yoluyla) maruz bırakılmış, verilen BPA miktarı Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinin (*EFSA*) mevcut tolere edilebilir günlük alımından (TDI) (4 µg / kg (doğum kilosu) /gün) sekiz kat daha düşük bir BPA alımı olmasına rağmen sıçan yavrularında maruziyetten sonra bir yıla kadar adacık insülin hipersekresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. BPA maruziyetinin endokrin pankreas üzerindeki etkileri, Tip-2 Diabetes Mellitus dahil birçok metabolik hastalığın gelişimini teşvik edebileceği bildirilmiştir (26). Ayrıca BPA'nın makrofajlar üzerinden adipoz dokuyu bozarak obeziteye neden olabileceği de bildirilmiştir (103, 104). *In vitro* BPA maruziyeti adiposit proliferasyonunda doza bağlı bir artışa ve adiposit lipit içeriğinin artmasına neden olmuştur. *In vivo* ve *in vitro* BPA maruziyeti, adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik ederek lipit depolanmasına katkıda bulunur. BPA'nın adipogenez üzerine etkileri, erken yaşamda bozulmuş metabolik denge, uzun vadeli sonuçlarda ise metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (105).

#### 2.4.4. BPA ve İmmun Sistem

Yapılan çalışmalarda BPA, immün sistem hücrelerini, sitokin seviyelerini bozmakta, immün yetmezlikleri ve otoimmün hastalıkları tetikleyerek birçok olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. BPA'nın immün sistemini ER, arilhidrokarbon reseptör (AHR) ve muhtemelen peroksizom proliferator-aktive reseptör (PPAR)'ü etkileyerek düzenleyebildiği düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar, BPA'nın immün sistem hücrelerini hem stimüle hem inhibe ederek etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (12, 104). İçme suyu yoluyla BPA'ya maruz bırakılan farelerden elde edilen T-lenfositlerin interferon gama (IFN  $\gamma$ ) üretiminde artış ve interlökin-4 (IL-4) üretiminde azalış saptanmıştır (12).

İnsan akut myelositer lösemi (AML) hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada BPA tedavisi, interlökin (IL)-6 ekspresyonunu arttırırken IL-4'ün ekspresyonunu azaltmıştır (10). BPA'nın alerjik astım üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; erkek farelere günlük oral düşük doz BPA (günlük normal insan BPA maruziyet dozu olarak adlandırılmış) verildikten sonra, BPA'nın pulmoner inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığını arttırdığı ve T helper (Th)-2 sitokin / kemokinin ve IgE ve IgG1'in akciğer mRNA düzeylerinin arttığı, orta ve yüksek doz BPA verildiğinde ise bu etkilerin daha da arttığı ifade edilmiştir (27). İnsan olgun adipositleri ve stromal vasküler fraksiyon (SVF) hücreleri üzerinde yapılan başka bir çalışma, çevresel maruziyetten on kat daha düşük bir konsantrasyon olan 0,1 nM'deki BPA'nın, hem olgun meme adipositlerinde hem de IL-8'in olası bir katılımlı olan SVF hücrelerinde, G protein coupled receptor 30 (GPR30) yoluyla pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir (106).

Farklı dozlarda BPA maruziyeti ile sıçanlarda yapılan bir çalışma dalak ve ileal peyer plaklarında sitokin profili, CD8 + ve CD4 + T lenfositlerin dağılımı dahil olmak üzere bağışıklık parametrelerinde değişikliğe neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, BPA'nın bağışıklık sistemlerini düşük dozlarda bile etkileyebileceğini göstermiştir. Böylece immün sistem hücrelerinin ve sitokin seviyelerinin bozulması, otoimmün hastalıkları ve immün yetmezlikleri tetikleyen zararlı sonuçlara neden olabileceği ifade edilmiştir (107). Yine gebe dişi farelerde yapılan bir çalışmada, perinatal BPA uygulaması, erkek yavrularda, dalak ve polimorfonükleer lökositler (PNL)'deki farklı bağışıklık hücrelerinin yüzdelerini değiştirdiği, ek olarak,

yetişkinlikte, bu yavrulara 4T1 kanser hücreleri ile intrascrotal aşılama yapılması sonrası oluşan tümörlerde enflamatuvar ilişkili sitokinlerin (IL-10 ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ ) ekspresyonunun, kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (108).

BPA maruziyetinin çocukluk çağında astım / nefes darlığı riski ile ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar da vardır; BPA'ya maruziyetin, sitokin IL-4 ve serum IgE üretimini artırabileceği, solunum yollarında eozinofilik inflamasyonunu artırdığı bildirilmiştir (109).

#### **2.4.5. BPA ve Kanser**

Bir endokrin bozucu olan ve daha çok östrojen reseptörleri üzerinden ksenoöstrojen olarak davranan BPA'nın birçok *invivo* ve *invitro* çalışmada kanserojen olduğu, özellikle de meme, prostat ve over kanseri ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Bu konuda daha az sayıda klinik insan çalışmaları vardır, *in vitro* çalışmalar ve hayvan çalışmaları daha fazladır ve daha kesin kanıtlar sunar (110-114). Östrojenik etkilenim meme kanser gelişimde en önemli risk faktörlerinden biridir. BPA meme dokusunda doğrudan östrojen bağımlı hücrel tümör büyümesine yol açabilir. Perinatal düşük doz BPA ile etkilenim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, meme dokusunda doğrudan morfolojik değişiklik yapmaksızın moleküler değişikliklere de yol açabilir. Örnek olarak, *in utero* BPA ile etkilenen hayvanların doğum sonrası meme dokularında östradiol duyarlılığında artış gözlenmesi veya prenatal BPA ile karşılaşma sonucu meme dokusunun pubertede ve erişkin dönemde östrojenik uyarılara daha duyarlı hale gelmesi verilebilir (115, 116).

BPA'nın atipik hiperplazi, uterus polipleri veya servikal sarkom gibi bazı patolojik durumlara neden olabileceğini kanıtlayan çalışmalar da vardır (117, 118). Ayrıca BPA'nın immunitiyi etkileyerek kanser hücrelerin malignitesini tetikleyebildiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir; AML hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiği, daunorubisin ve sitarabin tedavisine duyarlılıklarını azalttığı ve BPA'nın bunu IL-4 ve IL-6'nın düzenlenmesi yoluyla yaptığı gösterilmiştir (10). Ayrıca BPA'nın mevcut tümör boyutlarını artırdığına dair çalışmalar da vardır; gebe dişi farelerin, içme suyunda 250 mg/kg/gün (vücut ağırlığı) BPA dozuna maruz bırakıldığı

çalışmada BPA tedavisi, BPA'ya maruz kalmayan dişi farelerden doğan farelere kıyasla tümör büyümesini yaklaşık %75 arttırdığı bildirilmiştir. Dolayısıyla gebe dişi farelerde perinatal BPA uygulaması, erkek yavrularda olağanüstü testis tümör boyutu ile ilişkilendirilmiştir (108).

#### **2.4.6. BPA ve Santral Sinir Sistemi**

Birçok çalışma endokrin bozucu kimyasalların anne karnındaki fetüsü daha fazla etkileyebileceğini göstermektedir, ancak BPA maruziyeti anne karnında başlamakla beraber doğum sonrası devam etmektedir. Beyin gelişimi için çok önemli bir süreç olan yaşamın erken dönemlerinde BPA'ya maruz kalmak, lipofilik kimyasal yapıya sahip olan BPA'nın kan-plasenta ve kan-beyin bariyerlerini kolayca geçmesine olanak vermesinden ötürü sonuçlarının daha dramatik olabileceği ifade edilmektedir (119).

BPA'ya çevresel maruziyet ile fetal malformasyonların oluşumu arasında bir ilişkiyi araştıran 151 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada serum toplam, serbest ve konjuge BPA bakılarak BPA maruziyeti değerlendirilmiş ve kromozomal malformasyonlar söz konusu olduğunda, serbest BPA'nın ortalama değerlerinin, kontrollerden yaklaşık üç kat daha fazla olduğu, benzer şekilde, merkezi ve periferik sinir sisteminde kromozomal olmayan malformasyonlar olması durumunda ise, serbest BPA değerinin, kontrollerden yaklaşık iki kat daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (120). BPA'nın, nörotoksik etkiler yarattığı çalışmalarda kanıtlanmıştır (121). Yapılan çalışmalar özellikle prenatal dönemdeki BPA maruziyetinin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör üretimini artırarak ve oksidatif dengeyi bozarak nörolojik gelişmeyi bozabileceği ifade edilmiştir (122).

BPA'ya maruz kalan zebra balığı larvalarında yapılan başka bir çalışmada, gelişimsel deformiteler, azalmış kalp atış hızı, daha yavaş hareket hızı ve değişen renk tercihi dahil olmak üzere bozulmuş davranış kalıpları görülmüştür ve bu davranışsal değişikliğin, serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve gama aminobutirik asit (GABA) erjik nörotransmitter sistemin yüksek birikimi ve ardından disregülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum BPA'nın kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (123). EBK'ların nöroendokrin sistem üzerinde

etkilerinin incelendiği ratlarda yapılan bir çalışmada BPA maruziyeti ile serebrum bölgesinde monoamin nörotransmitter (dopamin ve seratonin) düzeylerinin azaldığı, Dopamin Taşıyıcı Protein düzeylerinin azaldığı, Monoamin Oksidaz-B ve Asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı ve oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu belirlenmiştir. Ayrıca BPA'ya maruziyetin hipokampus bölgesinde apoptoza ve histopatolojik değişimlere neden olduğu belirlenmiştir (124).

N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA), sinir hücrelerinde bulunan bir glutamat reseptörü ve iyon kanalı proteindir (125). NMDA reseptörü sinaptik plastisite ve hafıza fonksiyonunu kontrol etmek için çok önemlidir (126). Hayvan çalışmalarında özellikle yaşamın erken dönemlerinde BPA'ya maruziyetin doza bağlı olarak hipokampal NMDA reseptörlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak BPA'nın yüksek dozlarda öğrenme ve hafıza performansını etkilediği, hatta dendritik omurga yoğunluğu ve uyarıcı sinaptik iletimdeki azalmadan kaynaklanan sinaptik plastisite üzerinde olumsuz etkileri olduğu belirlenmiştir (127, 128). Tüm bu çalışmalar gelişiminin erken evresindeki BPA maruziyetinin beyin fizyolojisini değiştirdiğini göstermektedir. Beyinde yaşanan bu fizyolojik değişikliklerin BPA maruziyeti yaşayan hayvandan yavrularına epigenetik olarak da aktarıldığı gösterilmiştir (21).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan hastalar ardışık olarak ailelerinden yazılı olarak gönüllü onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- a. Gönüllü olmak
- b. Bir ay-18 yaş arasında olmak.
- c. En az bir adet plastik içerikli medikal araç kullanımı (en az 48 saat) olacağı öngörülen hastalar.
- d. Hastanın yoğun bakımdan bir haftadan önce çıkışının olmayacağını öngörmek.

Gönüllülerin çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- a. Bir ay dan daha küçük veya 18 yaştan daha büyük hastalar
- b. Gönüllü olmayı kabul etmeyen hastalar
- c. Plastik medikal malzeme maruziyeti olmayan hastalar
- f. 48 saatten daha az plastik medikal malzeme maruziyeti,
- e. Anürik hastalar.

Çocuk Yoğun Bakıma Ünitesi'ne yatan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 117 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan yoğun bakıma ilk yatışta, yedi gün sonra ve 30 gün sonra (veya taburculukta) olmak üzere en az iki veya üç kez idrar numuneleri alındı. Spot idrar örnekleri, iletişim kuran ve bezlenmeyen hastalar için annelere cam bir kap verilerek idrarını içine yaptırması istendi. Altı bezlenen hastalar için, daha önce Green ve ark. ları tarafından tanımlandığı şekilde, hastanın bezine yerleştirilen pamuk ile, pamuk idrarla ıslandıktan sonra cam bir kaba sıkılarak (pamuktan %100 serbest ve konjuge idrar türlerinin geri kazanıldığını varsaydık) alındı (129). Mesane sondası olan hastalar için, sonda ucuna takılan cam tüp ile (serbest akışa bırakılarak) spot idrar numuneleri toplandı.

Her hasta için "Hasta Formu" oluşturuldu. Çocukların demografik özellikleri, tanıları, ağırlık ve boy ölçüleri, kullanılan tıbbi malzemeler ve yapılan işlemler (periferik veya santral infüzyon kateterleri, infüzyon torbaları, TPN, nazogastrik

sonda, entubasyon tüpü, trakeostomi kanülü, göğüs tüpü, extraventriküler direnaj seti, ventriküloperitoneal (V-P) şant, ventilasyon ekipmanları, maskeler (CPAP, BİPAP), nasal kanül, hemodiyaliz, plazma exchange, inhalasyon tedavisi (nebuluzer ile verilen), kan ürünleri transfüzyonu gibi) ve kullanılan malzemeler bu formlara kaydedildi. Ayrıca idrar alınma tarihleri ve bu tarihteki laboratuvar sonuçları (hemoglobün (Hb), beyaz küre (BK), trombosit, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) sonuçları da bu formlara kaydedildi. Hastaların laboratuvar sonuçları yaşa göre referans aralıkları baz alınarak, düşük, normal veya yüksek olarak ayrıca kaydedildi (130).

Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) ve Z-skorları (ağırlık, boy, boya göre ağırlık ve BKİ için) aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Z-skor = Bireyin boyu veya ağırlık-yaş ve cinse göre ortalama değer (cm/kg) / Yaş ve cinse göre normal ortalamadan sapma (SS) (cm/kg)

$$\text{BKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$$

Hastaların yaşa göre beden kitle indeksi (BKİ) Z skorları (BAZ) ve yaşa göre boy Z skorları (HAZ) hesaplandı.

Hastalar medikal araç kullanım durumuna göre akut maruziyet (ilk defa yoğun bakıma yatan, sürekli medikal araç kullanmak zorunda olmayan) veya kronik maruziyet (ventriküloperitoneal şant, perkutan gastrotomi, kalıcı nazogastrik sonda, trakeostomi kanülü gibi sürekli medikal bir araca bağımlı olan hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Akut maruziyet ise kendi içinde hafif maruziyet (iki veya daha az tıbbi medikal malzeme kullanımı olan hastalar), orta maruziyet (üç veya dört adet tıbbi araç kullanımı olan hastalar) ve ağır maruziyet (dörtten daha fazla medikal araç kullanımı olan hastalar) olarak üçe ayrıldı (49). Birden fazla iv infüzyon mayi (dopamin, adrenalin, dormicum, fentanyl vb) alan hastalar ‘‘çoklu iv tedavi’’ olarak tanımlandı.

Çalışma boyunca numune almak için plastizer içermeyen cam malzemeler kullanıldı. Yaklaşık iki ml idrar örneği BPA içermeyen cam tüplere alınarak tüm numuneler çalışılana kadar -80 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra, numuneler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarlarına uygun şekilde ulaştırıldı ve burada çalışıldı.



## **3.2. BPA Ölçümü**

### **3.2.1. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizlerden Arındırılması**

Tüm deneyler boyunca plastik materyalle kontaminasyonu önlemek için sadece cam malzeme kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm cam tüpler çalışma öncesinde dört saat 400°C'ye ısıtılarak deplastize edilmiştir. Diğer cam malzemelerin plastik madde kalıntılarında arındırılması için bu malzemeler n-hekzan: tetrahidrofur (1:1, v/v) ile dört saat boyu yıkanmış ve daha sonra inkübatörde kurutulmuştur.

### 3.2.2. İdrar Bisfenol A Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Tayini

#### *Ekstraksiyon*

1. Total BPA analizi (konjuge artı serbest) için 500 µl idrar örneğine 50 µl 100 ng/ml (ppb) BPA eklendi.
2. Sonrasında karışım üzerine 30 µl 2,0 M sodyum asetat tamponu (pH 5,0) ve 10 µl glukuronidaz/aryl sülfataz (*Helix pomatia*) eklenerek karıştırılıp ve karışım üç saat boyunca 37°C'lik su banyosunda inkübe edildi.
3. Takiben karışım beş ml etil asetat ile ekstre edildi ve 3500 rpm'de beş dakika santrifüj edildi.
4. Süpernatanın üç ml'si başka bir cam tübe alınarak altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C saklandı.

#### *Kromatografik Sistem*

1. İdrar örneklerinde BPA tayini, BPA'nın idrardan sodyum asetat tamponu ve etil asetat ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile yapılmıştır.
2. Analiz, HPLC (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanarak yapılmıştır. HPLC sisteminde floresans dedektör (eksitasyon  $\lambda=230$  nm, eksitasyon  $\lambda=315$  nm), Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5 µm, 25 cm; 4,6 mm i.d.) (Waters, Milford, MA) kullanılmıştır. Enjeksiyon hacmi 100 µl'dir. Kolon ısısı 25°C'dir.

#### *Yöntemin Uygulanışı*

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20 C'de saklanan örnekler 300 µl %60'lık asetonitrilde çözüldü.
2. Her bir standart ve örnek 100 µl olarak HPLC'ye enjekte edildi.
3. Mobil faz asetonitril ve %2,5 (v/v, suda) tetrahidrofurandan oluşmaktadır ve akış hızı 0,4 ml/dak'dır. Gradyan elüsyon 60:40 to 5:95 olarak uygulandı.

### 3.2.3. BPA Yöntemin Özellikleri

1. BPA için retansiyon zamanı 18,1-18,7 dakika olarak bulunmuştur.
2. Hesaplamalarda BPA standartları kullanılmıştır ve eğri altından kalan yükseklik kullanılarak hesaplama yapılmıştır.
3. Gerikazanım çalışmalarında 10 farklı analiz sonucu BPA için gerikazanım %95,27±1,23 (ortalama±SD) olarak bulunmuştur.
4. Gün içi fark (CV olarak) %2,76±0,24'dir.
5. Günler arası fark %2,63±1,23 olarak bulunmuştur.
6. Deteksiyon limiti (LOD) 1 ng/ml, LOQ ise 2,5 ng/ml'dir.

### 3.2.4. İdrar Kreatinin Tayini

Sonuçların normalize edilmesi için idrar kreatinin düzeyi ölçülmüştür. İdrar kreatinin ölçümleri Werner ve ark (1992) tarafından geliştirilen yöntemde modifikasyon yapılarak HPLC ile tayin edildi. % 2,5 metanol içeren 15 mM potasyum dihidrojen fosfat tamponu (pH:7) mobil faz olarak kullanıldı. Analizler C18 kolonda, UV dedektör ile 235 nm dalga boyunda yapıldı.

1. Kreatin standart çözeltileri hazırlandı.
2. İdrar örnekleri 1/10 oranında deiyonize su ile seyreltildi.
3. Yukarıda ayrıntısı verilen kromatografik şartlarda analiz yapıldı.
4. Standart ve numunelerin pik alanları dikkate alınarak numunelerin kreatin düzeyleri ug/ml cinsinden hesaplandı. Bu aşamada daha önce seyreltme yapıldığı için sonuçlar 10 ile çarpıldı.

İdrar BPA düzeyleri kreatinin düzeylerine oranlanarak “µg/g-kreatinin” değerleri hesaplandı.

### 3.3. Veri Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler n, %, normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma, normal

dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası genişlik (Q1-Q3) olarak ifade edildi.

Değişkenlerin dağılım oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Laboratuvar değerleri ve BPA sonuçları arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Vaka özelliklerine göre BPA düzeyleri tekrarlı ölçümlerde general estimating equations ile (iki-üç idrar örneği/vaka) analiz edildi. Daha sonra BPA düzeyleri yaş, cinsiyet ve BKİ yaşa göre kilo z-skoru (BAZ) kontrol edilerek değişkenlerin etkileri değerlendirildi. Parametrelerin ortalama ve standart hata değerleri hesaplandı.

Analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

22.05.2017 tarih ve 2017-037 protokol kodu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji USEM, etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2018 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda 16969557-1289 sayı GO 18/570-02 kara no ile, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Haziran 2017 – Haziran 2019 tarihleri arasında çocuk yoğun bakıma yatan ve gönüllü olan toplam 117 çocuk hasta dahil edilmiştir. 117 çocuk yoğun bakım hastasından toplam 292 adet idrar çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,7'si (n=50) kız ve %57,3'ü (n=67) erkekti. Hastaların yaş ortalaması±SS (5,97±5,11) yıl, ortanca 5,0 (minimum: 0,2, maximum: 17,8) yıldır. Hastaların yatış tanılarına bakıldığında %48,7 ile enfeksiyon hastalıkları ön plandaydı. İkinci sırada travma %22,2 ile en sık sebepler arasındaydı. Daha sonra akut nörolojik hastalıklar %11,1, hematolojik onkolojik hastalıklar %7,7, zehirlenmeler %3,4 ve diğer hastalıklar %6,8 ile yatış tanılarını oluşturuyordu. Altta yatan hastalıklara baktığımızda ise %17,9 ile ilk sırada nörolojik hastalıklar ve %13,7 ikinci sırada nörometabolik hastalıklar geliyordu. Hastaların idrar alındığı sırada bakılan ortanca Hb düzeyleri 10,8 g/dL, BK düzeyleri  $10,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , trombosit  $288 \times 10^3/\mu\text{L}$ , kreatinin 0,43 mg/dL, AST 37 U/L, ALT 24 U/L idi. Hastaların tanı dağılımı, demografik özellikleri ve genel laboratuvar sonuçları tablo 4.1. de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Klinik ve Demografik özellikleri, (%)

Değişkenler	Hastaya Göre (n=117)	İdrara Göre (n=292)
Yaş dağılımı		
0-1 yaş	17,9	17,5
>1-5 yaş	33,3	32,5
>5-10 yaş	23,1	23,6
>10 yaş	25,6	26,4
Cinsiyet		
Kadın	42,7	43,2
Erkek	57,3	56,8
Boy z-skor, ortalama±SS	-0,86 ±1,68	
BKİ z-skor, ortalama±SS	-0,39 ±1,55	
Altta Yatan Hastalık Dağılımı		
Nörolojik Hastalıklar	17,9	18,5
Nörometabolik Hastalıklar	13,7	15,1
Konjenital Anomali ve Sendromlar	10,3	10,3
İmmun Yetmezlikler	5,1	4,8
Diğer Hastalıklar	2,6	3,1
Altta Yatan Hastalığı Olmayanlar	50,4	48,3
Yatış Tanı Dağılımı		
Enfeksiyon Hastalıkları	48,7	49,0
Travmalar	22,2	21,9
Akut Nörolojik Hastalık	11,1	12,3
Hematolojik ve onkolojik hastalıklar	7,7	7,9
Zehirlenmeler	3,4	3,1
Diğer hastalıklar	6,8	5,8
Laboratuvar parametreleri, ortanca (Q1-Q3)		
Hemoglobin, g/dL	10,8 (9,5-11,9)	
WBC, 10 <sup>3</sup> /μL	10,6 (8,0-15,1)	
Trombosit, 10 <sup>3</sup> /μL	288,0 (188,3-421,8)	
Kreatinin, mg/dL	0,43 (0,34-0,57)	
AST, U/L	37,0 (26,0-58,0)	
ALT, U/L	24,0 (14,0-46,8)	

SS: Standart sapma, BKİ: Beden kitle indeksi, WBC: beyaz küre, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanine aminotransferaz.

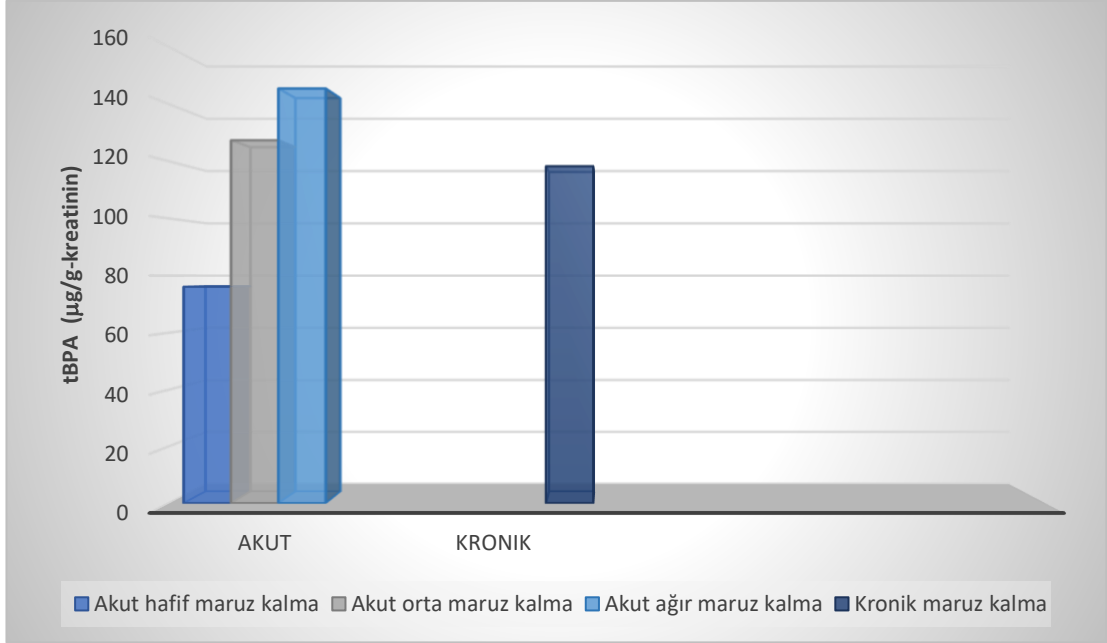
#### 4.2. Çocuk Yoğun Bakım Hastalarında BPA Maruz Kalma Durumları

Hastaların medikal araç kullanım sürelerine ve türlerine göre akut maruz kalma ve kronik maruz kalma olarak ayrıldığında akut maruz kalmada idrar ortalama±standart hata (SH) BPA düzeyleri  $118,2\pm 19,8$  µg/g-kreatinin iken, kronik maruz kalmada  $124,9\pm 39,4$  µg/g-kreatinin olarak tesbit edildi. BPA düzeyleri kronik maruz kalmada bir miktar yüksekmış gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akut maruz kalmada ise hafif, orta ve ağır olarak ayrıldığında tBPA düzeylerinin giderek arttığı görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Hastaların yaş, cinsiyet ve medikal malzemelere maruz kalma durumlarına göre idrar tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin).

	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p
<b>Grup-1</b>					
Akut	217	118,2±19,8	0,880	113,9±20,8	0,917
Kronik	75	124,9±39,4		118,7±37,9	
<b>Grup-2</b>					
Akut hafif maruz kalma	76	82,1±20,1	0,366	76,1±21,8	0,329
Akut orta maruz kalma	76	131,1±41,9		127,3±40,8	
Akut ağır maruz kalma	65	145,5±36,5		145,4±38,3	
Kronik maruz kalma	75	124,9±39,4		118,2±37,9	
<b>Yaş</b>					
0-1 yaş	51	87,2±22,0	0,208	89,7±22,5	0,200
>1-5 yaş	95	160,9±33,6		155,3±33,1	
>5-10 yaş	69	131,4±47,0		128,2±44,3	
10 yaş	77	81,0±26,3		75,8±27,7	
<b>Cinsiyet</b>					
E	166	124,3±25,6	0,774	114,5±21,5	0,898
K	126	114,2±24,0		110,0±24,8	

\* yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi z-skora göre düzeltilmiş.



**Şekil 2.3.** Maruz kalma durumuna göre idrar tBPA düzeyleri

#### 4.2.1. Solunum Destek Araç Türlerine Göre İdrar BPA Düzeyleri

##### Endotrakeal entubasyon ve idrar BPA düzeyleri:

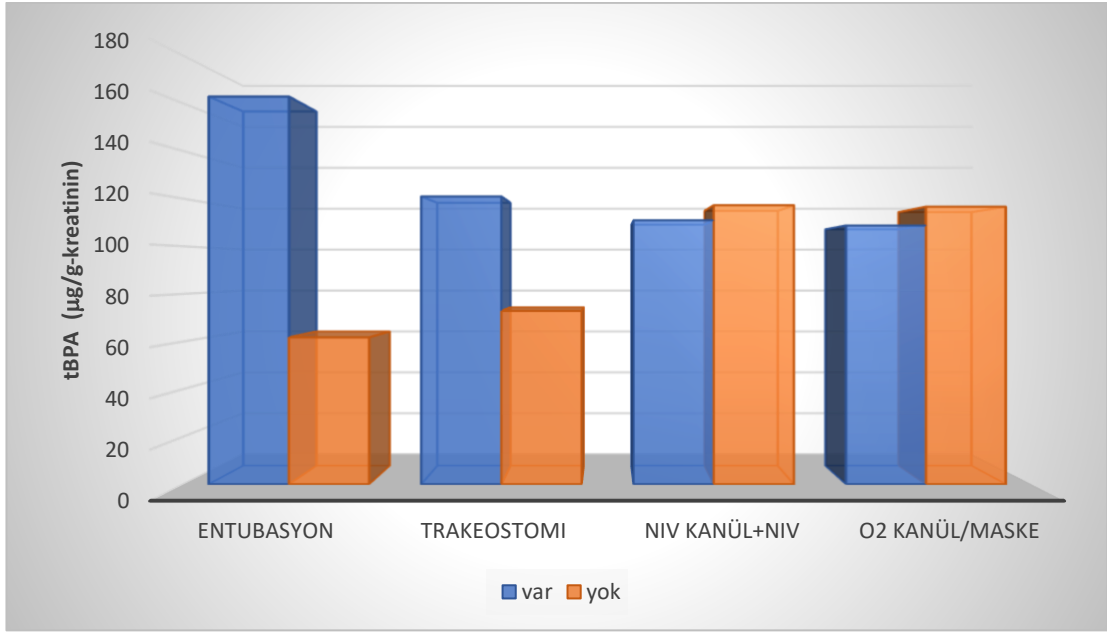
Entube olmuş hastalarda idrar tBPA ortalama $\pm$ SH düzeyleri ( $166,0\pm 30,9$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ), endotrakeal entubasyon hiç yapılmamış olan hastalara göre ( $68,6\pm 11,9$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,003$ ). Entübasyon süresine göre baktığımızda üç günden fazla süre entübe kalmış olan hastaların idrar örneklerinde tBPA düzeyleri ( $245,5\pm 63,3$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ), üç gün ve daha az süre entübe kalmış olan hastaların idrar örneklerine göre ( $101,7\pm 29,0$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ) göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ). Yaş, cinsiyet ve yaşa göre BKİ z-skoru (BAZ)'a göre düzeltildiğinde ise bu anlamlılık devam ediyordu ( $p<0,0001$ ). Hastanın diğer solunum destek araç türlerinden trakeostomi, NIV kanül, O<sub>2</sub> kanül veya O<sub>2</sub> maskesinin olması ise idrar tBPA düzeylerini etkilemiyordu (Tablo 4.3).



**Tablo 4.3.** Solunum destek araç türlerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

Solunum yolu	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p	tBPA**	p
<b>Entübasyon</b>							
Yok	138	68,6±11,9	0,003	61,8±14,6	0,003	54,1±27,3	0,001
Var/çıkarılmış	154	166,0±30,9		162,8±28,0		152,7±29,4	
<b>Entübasyon süre</b>							
Yok	138	68,6±11,9	<0,001	62,7±14,2 <sup>a</sup>	<0,001		
≤3 gün	48	101,7±29,0		93,9±25,8 <sup>a</sup>			
>3gün	46	245,5±63,3		245,7±59,6 <sup>b</sup>			
Çıkarılmış	60	156,4±29,5		152,5±28,5 <sup>b</sup>			
<b>Trakeostomi</b>							
Yok	256	124,7±20,0	0,241	72,9±31,9	0,188	115,3±16,7	0,515
Var	36	86,5±25,7		120,9±18,5		91,4±39,0	
<b>Niv kanül</b>							
Yok	203	124,7±22,6	0,590	117,2±20,5	0,832	102,3±19,9	0,941
Var	89	109,0±21,7		110,9±24,0		104,4±34,1	
<b>O2 kanülü/O2 maske</b>							
Yok	236	119,3±20,8	0,907	116,6±19,4	0,794	103,8±18,9	0,977
Var	56	122,8±23,6		108,7±23,6		103,0±34,8	

n: idrar numune sayısı, \*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş, \*\*: tüm solunum destek araç türlerine göre karşılaştırıldığında (aynı zamanda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş), a ve b: farklı üssel harflerin olduğu ortalamalar diğerlerinden önemli ölçüde farklıdır (P <0.05).



**Şekil 2.4.** Solunum yolu medikal araç türüne göre tBPA düzeyleri

#### 4.2.2. Sindirim Destek Araç Türlerine Göre İdrar tBPA Düzeyleri

##### Sindirim yolu medikal destek araçları ve idrar tBPA düzeyleri:

Sindirim medikal araçları açısından bakıldığında NG takılı olan hastaların ortalama±SH idrar tBPA düzeyleri ( $130,5 \pm 25,8$  µg/g-kreatinin), NG olmayanlara göre ( $104,0 \pm 21,0$  µg/g-kreatinin) hafif yüksekti, yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltildiğinde ve ayrıca aynı zamanda tüm solunum destek araç türlerine göre düzeltildiğinde de aynı şekilde NG'si olan hastalarda hafif yükseklik devam etmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. PEG'i olan hastaların ortalama±SH idrar tBPA düzeyi ( $104,0 \pm 21,0$  µg/g-kreatinin) PEG olmayan hastaların idrar düzeyine ( $120,4 \pm 19,0$  µg/g-kreatinin) istatistiksel açıdan benzerdi, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, HAZ ve BAZ'a göre düzeltildiğinde de anlamlı fark saptanmadı. Kalıcı NG'si olan hastaların ortalama±SH idrar tBPA düzeyleri ( $38,8 \pm 12,9$  µg/g-kreatinin), olmayanlara göre ( $123,4 \pm 18,5$  µg/g-kreatinin) anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Sindirim yolu medikal araç türlerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

Sindirim yolu	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p	tBPA**	p
<b>NG</b>							
Yok	116	104,0±21,0	0,420	97,2±24,4	0,373	62,1±19,0	0,600
Var	176	130,5±25,8		127,4±22,8		82,3±40,6	
<b>Kalıcı NG</b>							
Yok	280	123,4±18,5	<0,001	119,6±17,5	<0,001	113,7±20,1	0,037
Var	12	38,8±12,9		24,2±19,4		30,6±40,7	
<b>PEG</b>							
Yok	270	120,4±19,0	0,892	116,3±17,3	0,682	68,2±41,9	0,835
Var	22	115,1±34,2		102,1±33,1		76,1±15,1	

**NG:** Nazogastrik, **PEG:** Perkutan gastrotomi, n: idrar numune sayısı, \*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş, \*\*: tüm solunum destek araç türlerine göre karşılaştırıldığında (aynı zamanda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş).

#### 4.2.3. Mesane Sonda Uygulaması ve İdrar tBPA Düzeyleri

Mesane sonda hiç uygulanmamış olan hastalardan alınan toplam 76 idrardan bakılan ortalama±SH tBPA düzeyi 93,2±22,8 µg/g-kreatinin, mesane sondası olan hastalardan alınan toplam 216 idrar örneğinde ortalama tBPA düzeyi ise 130,8±23,1 µg/g-kreatinin idi ve mesane sonda olanlarda tBPA düzeyleri bir miktar yüksek gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mesane sonda yedi gün ve daha fazla kalan hastaların idrar tBPA düzeyi ortalama±SH;176,3±40,2 µg/g-kreatinin ile yedi günden daha az mesane sonda takılı kalan hastaların idrar tBPA ortalama±SH (96,6±21,4 µg/g-kreatinin) düzeyine göre yüksek görünüyordu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi, yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltilildiğinde ise aynı şekilde devam ediyordu (p=0.065) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Mesane sonda uygulanan hastaların tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p
<b>Mesane sonda</b>					
Yok	76	93,2±22,8	0,162	76,8±22,8	0,095
Var	216	130,8±23,1		129,2±21,4	
<b>Mesane sonda kaldığı süre</b>					
Yok	76	89,1±18,9	0,078	78,2±22,6	0,065
<7gün	111	96,6±21,4		94,5±22,9	
≥7gün	50	176,3±40,2		177,1±37,2	
Çıkarılmış	55	158,5±30,1		151,3±25,5	

#### 4.2.4. İntravenöz Kateter Uygulamaları ve tBPA Düzeyleri

Santral venöz kateter hiç takılmamış olan hastalardan alınan 139 idrar numunesinde idrar tBPA ortalama±SH düzeyi 104,3±23,5 µg/g-kreatinin idi. SVK takılmış olan hastalardan alınan 153 idrar örneğinde ortalama±SH tBPA düzeyi 134,2±23,1 µg/g-kreatinin ile bir miktar yüksek görünse de bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,318). Yaş, cinsiyet ve VA'na göre düzeltildiğinde de sonuç değişmedi. Ancak HDK'i olan hastalardan alınan 24 idrar örneğinde ortalama±SH tBPA düzeyi 236,0 ±73,0 µg/g-kreatinin ile HDK hiç takılmamış hastaların idrar tBPA ortalama düzeyinden yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,089). Yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde HDK olan hastaların ortalama±SH idrar tBPA düzeyi (252,4±70,7 µg/g-kreatinin), olmayan hastaların idrar tBPA düzeyi (102±16,3 µg/g-kreatinin)'nden anlamlı derecede yüksekti (p=0,034). Kateter türünün SVK veya HDK olmasının istatistiksel olarak bir anlamı yoktu. HD kateterleri diyaliz işlemi veya replasman tedavilerinden herhangi birinin var olup olmamasına göre kıyaslandığında ise, HDK var ama işlem yapılmamış olan hastaların idrar tBPA ortalama±SH düzeyi 58,7±36,4 µg/g-kreatinin ile işlem yapılmış hastaların ortalama±SH tBPA düzeyinden (261,3±79,1 µg/g-kreatinin) oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** İntravenöz santral kateter uygulamaları ve tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

Kateter durumu	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p	tBPA**	p
<b>SVK</b>							
Yok	139	104.3±23.5	0.318	95,0±18,5	0,163	158,1±34,1	0,198
Var	153	134.2±23.1		133,9±23,7		192,1±41,8	
<b>HDK</b>							
Yok	268	109.6±17.8	0.089	102,0±16,3	0,034	101,7±15,9	0,034
Var	24	236.0±73.0		252,4±70,7		248,5±68,5	
<b>Kateter türü</b>							
Yok	130	89,9±19,4	0,484	89,9±19,4	0.122		
SVK	138	113,8±22,0		113,8±22,0			
HDK	9	149,7±44,5		149,7±44,5			
SVK+HDK	15	313,2±107,4		313,2±107,4			
<b>HDK işleme göre</b>							
Yok	268	109.6±17.8	0,039	102.2±16.3a	0.040		
İşlem var	21	261.3±79.1		277.7±77.1b			
İşlem yok	3	58.7±36.4		78.2±26.0a			

\*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş, \*\*: tüm solunum destek araç türlerine göre karşılaştırıldığında (aynı zamanda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş), a ve b: farklı üssel harflerin olduğu ortalamalar diğerlerinden önemli ölçüde farklıdır (P <0.05). İşlem var: SVVHDF, plazma değişimi, hemodiyalizden herhangi biri.

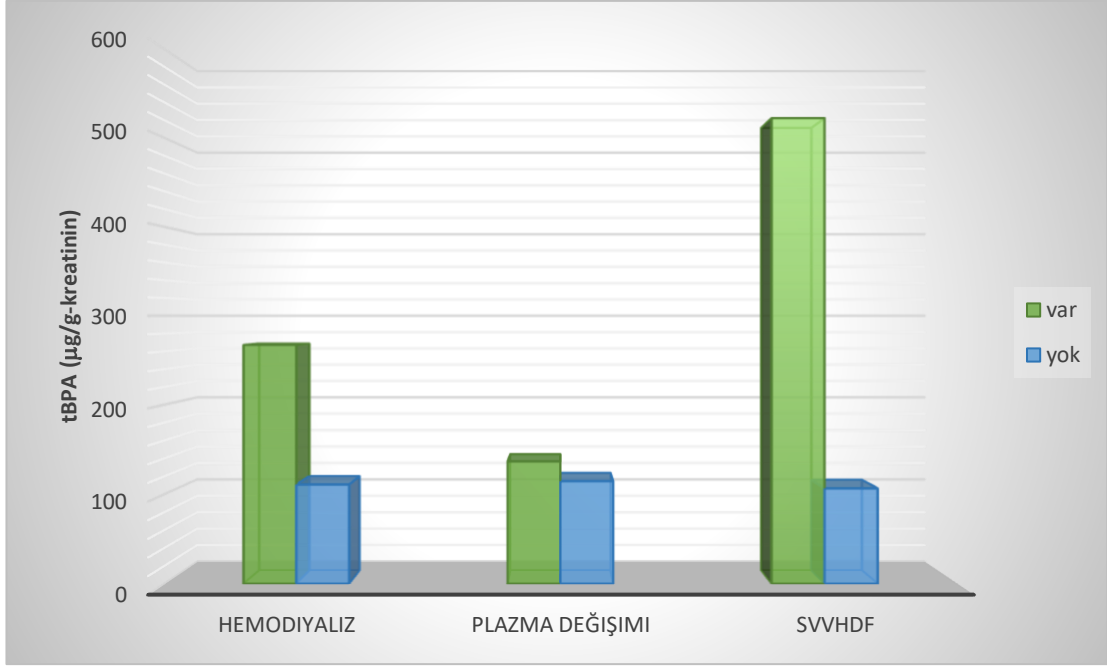
#### **4.2.5. Hemodiyaliz, Plazma Kan Değişimi ve Sürekli Venövenöz Hemodiafiltrasyon ve tBPA Düzeyleri**

Replasman tedavileri açısından incelendiğinde hemodiyaliz yapılmış olan hastaların idrar ortalama $\pm$ SH tBPA düzeyi ( $214,5\pm 129,3$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ), hemodiyaliz yapılmamış olanların ortalama tBPA düzeyine ( $115,9\pm 17,8$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ) göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.026$ ) ve yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde anlamlılık belirgindi ( $p=0.004$ ). İdrar alınma esnasında hemodiyaliz devam etmeyen, yapılmış ve bitmiş olan hastaların ortalama $\pm$ SH idrar tBPA düzeyi ise  $342,3\pm 92,9$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  idi ve yine hiç hemodiyaliz yapılmamış olan hastalara kıyasla yüksekti (Tablo 4.7). Plazma değişimi yapılan sekiz hastanın idrar ortalama $\pm$ SH tBPA düzeyi  $122,9\pm 28,2$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , plazma değişimi yapılmayan hastaların ise  $119,9\pm 18,3$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  idi. Yine SVVHDF yapılmış olan beş hasta idrarında ortalama $\pm$ SH tBPA düzeyi  $480,8\pm 223,9$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , yapılmamış olanların ise  $113,7\pm 17,3$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  idi. Plazma değişimi ve SVVHDF yapılmış olan hastaların yapılmamış olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu (tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Hemodiyaliz, terapötik plazma değişimi ve sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon ve tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

İşlem türü	n (292)	t-BPA	p	t-BPA*	p	t-BPA**	p
<b>Hemodiyaliz</b>							
Yok	284	115,9±17,8	0.026	110,8±17,1 <sup>a</sup>	0,004		
Var	5	214,5±129,3		225,8±113,2 <sup>b</sup>			
Bitirilmiş	3	342,3±92,9		335,1±72,7 <sup>b</sup>			
<b>Hemodiyaliz</b>							
Yok	284	115,9±17,8	0.208	110,8±17,1	0,119	329,0±114,7	0,097
Var/yeni bitmiş	8	262,5±115,7		267,2±97,8		490,8±149,2	
<b>Plazma değişimi</b>							
Yok	284	119,9±18,3	0.927	114,6±17,1	0,561	391,7±122,9	0,335
Var/yeni bitmiş	8	122,9±28,2		136,6±33,8		428,1±127,6	
<b>SVVHDF</b>							
Yok	287	113,7±17,3	0.101	106,5±15,3	0,060	200,0±50,7	0,063
Var/yeni bitmiş	5	480,8±223,9		522,2±222,4		619,8±231,3	

**SVVHDF:** Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon, \*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş, \*\*: tüm solunum destek araç türlerine göre karşılaştırıldığında (aynı zamanda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş), a ve b: farklı üssel harflerin olduğu ortalamalar diğerlerinden önemli ölçüde farklıdır (P <0.05).



**Şekil 2.5.** Replasman tedavi şekline göre tBPA düzeyleri

#### 4.2.6. Cerrahi Diren Türlerine Göre İdrar tBPA Düzeyleri

Drenaj sistemleri olarak incelediğimizde; V-P şantı olan sekiz hasta idrar örneğinde tBPA ortalama düzeyi ( $\pm$ SH)  $214,5 \pm 153,5$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , şantı olmayan 284 hasta idrarında ise  $117,3 \pm 17,8$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  idi. EVD'si olan dört hasta idrarında ortalama tBPA düzeyi  $16,9 \pm 9,6$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  iken EVD'si olmayan 288 hasta idrarında  $121,4 \pm 18,1$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , göğüs tüpü olan 21 hasta idrarında  $30,2 \pm 9,2$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , göğüs tüpü olmayan 271 hasta idrarında  $126,9 \pm 19$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , cerrahi direni olan 22 hasta idrarında  $62,6 \pm 25,4$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , olmayan 270 hasta idrar örneğinde ise  $124,6 \pm 19,1$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  idi. Özellikle EVD ve göğüs tüpü olan hastaların ortalama idrar tBPA düzeyleri anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.8). Hiç dren olmayan hastaların tBPA ortalama  $\pm$ SH düzeyi ( $134,5 \pm 20,7$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ), vücut sıvılarını dışarı alan ve dış diren olarak adlandırdığımız (EVD, göğüs tüpü, cerrahi dren) direnlerden herhangi birinin olması durumu ( $44,3 \pm 13,0$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ ) ile karşılaştırıldığında idrar ortalama tBPA düzeyleri dış direni olan hastalarımızda belirgin düşüktü ( $p < 0,001$ ). Yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltilindiğinde, ortalama  $\pm$ SH tBPA düzeyi, hiç dren yoksa;  $129,5 \pm 18,8$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$ , drenlerden herhangi biri olması durumunda ise;  $32,6 \pm 20,6$   $\mu\text{g/g-kreatinin}$  ile



anlamli düşükluğunu koruyordu (p=0.001) (Table 4.8). Her hastada tek dren vardı, birden fazla dreni olan hastamız yoktu.

**Tablo 4.8.** Dren tiplerine göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH (µg/g-kreatinin)

İşlem türü	n (292)	tBPA	p	tBPA*	p
<b>V-P şant</b>					
Yok	284	117.3±17.8	0.529	112,6±17,0	0,552
Var	8	214.5±153.5		196,8±140,3	
<b>EVD</b>					
Yok	288	121.4±18.1	<0,001	116,5±16,8	0,023
Var	4	16.9±9.6		10,0±44,5	
<b>Göğüs tüpü</b>					
Yok	271	126.9±19.0	<0,001	121,4±17,4	<0,001
Var	21	30.2±9.2		18,4±24,3	
<b>Cerrahi diren</b>					
Yok	270	124.6±19.1	0.051	120,4±17,7	0,073
Var	22	62.6±25.4		50,4±33,5	
<b>DIŞ DİREN</b>					
Yok	245	134.5±20.7	<0,001	129,5±18,8	0,001
Var	47	44.3±13.0		32,6±20,6	
<b>DIŞ DİREN TÜRÜ**</b>					
Diren yok	245	134.5±20.7	<0,001	129,4±18,8b	0.001
EVD	4	16.9±9.6		5,8±47,4a	
Cerrahi diren	22	62.6±25.4		50,3±32,9a	
Göğüs tüpü	21	30.2±9.2		17,9±24,3a	

\*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş,

\*\* : tüm solunum destek araç türlerine göre karşılaştırıldığında (aynı zamanda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş), a ve b: farklı üssel harflerin olduğu ortalamalar diğerlerinden önemli ölçüde farklıdır (P <0.05).

#### 4.2.7. Diğer Tedavi Prosedürleri ve Medikal Araç Sayısına Göre İdrar tBPA Düzeyleri

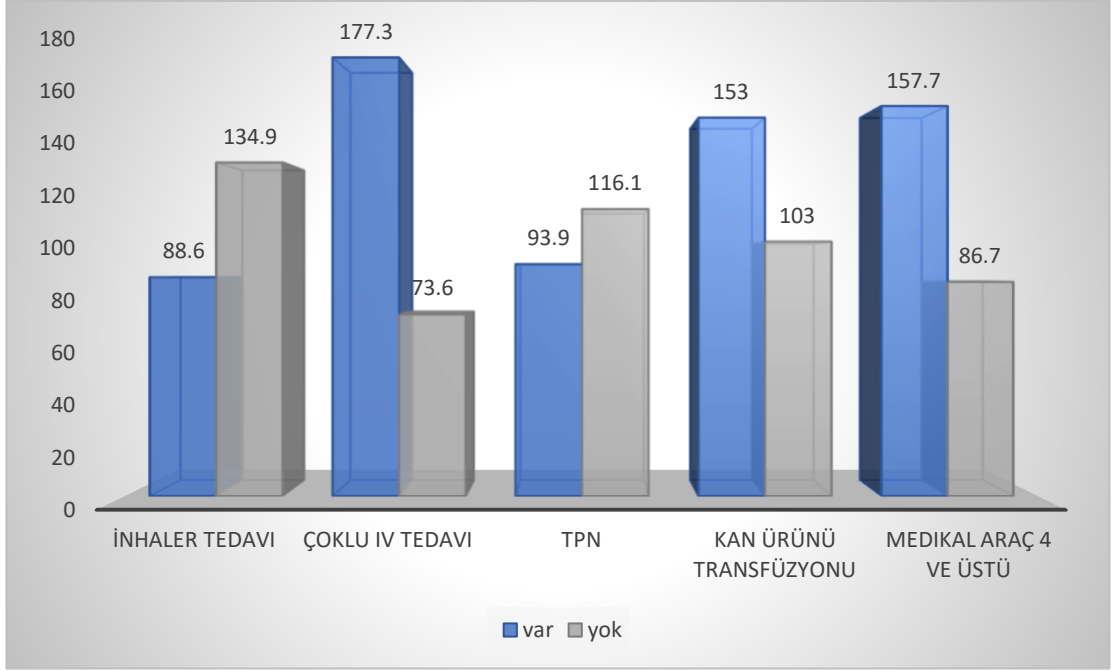
İnhaler tedavi alan 122 hasta idrarında ortalama±SH tBPA düzeyi 90,8±15,3 µg/g-kreatinin iken inhaler tedavisi almayan 170 hasta idrarında 140,9±28,2 µg/g-kreatinin idi. Çoklu iv tedavi alan 123 hasta idrar örneğinde ortalama±SH tBPA düzeyi 178,4±37,7 µg/g-kreatinin, çoklu iv tedavisi olmayan 169 hasta idrarında ise 77,4±11,2 µg/g-kreatinin idi (p=0,01), yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde ise aradaki fark daha belirgindi (p=0,007). TPN alan 12 hasta idrarında ortalama±SH tBPA düzeyi, 65,2±26,3 µg/g-kreatinin, almayan hastaların 280 hasta idrarında 122,3±18,5 µg/g-kreatinin, kan ürün transfüzyonu yapılan hastaların 77 hasta idrarında

ortalama $\pm$ SH tBPA düzeyi; 157 $\pm$ 41,3  $\mu$ g/g-kreatinin, kan ürün transfüzyonu yapılmayan hastaların 215 hasta idrarında 106,7 $\pm$ 18  $\mu$ g/g-kreatinin ile anlamlı bir fark yoktu. Medikal araç sayısı dört ve daha fazla olan hastaların 122 hasta idrarında ortalama ( $\pm$ SH) tBPA düzeyi; 160,2 $\pm$ 32,9  $\mu$ g/g-kreatinin, kullandığı medikal araç sayısı üç ve daha az olan hastaların 170 hasta idrarında ise 91,2 $\pm$ 13,2  $\mu$ g/g-kreatinin idi ( $p<0,05$ ). Total olarak bakıldığında çoklu iv tedavi alıyor olmak, almıyor olmaya göre, dört ve üstü medikal araç kullanımı üç ve daha az medikal araç kullanımına göre tBPA düzeylerini anlamlı bir şekilde artırıyor (Table 4.9).

**Tablo 4.9.** Diğer tedavi prosedürleri ve medikal araç sayısına göre tBPA düzeyleri, ortalama $\pm$ SH ( $\mu$ g/g-kreatinin)

İşlem türü	n (292)	t-BPA	p	t-BPA*	p
<b>İnhaler tedavi</b>					
Yok	170	140.9 $\pm$ 28.2	0.119	134,9 $\pm$ 26,3	0,122
Var	122	90.8 $\pm$ 15.3		88,6 $\pm$ 15,9	
<b>Çoklu iv tedavi</b>					
Yok	169	77.4 $\pm$ 11.2	0.010	73,6 $\pm$ 12,7	0,007
Var	123	178.4 $\pm$ 37.7		177,3 $\pm$ 35,2	
<b>TPN</b>					
Yok	280	122.3 $\pm$ 18.5	0.077	116.1 $\pm$ 17	0.538
Var	12	65.2 $\pm$ 26.8		93.9 $\pm$ 34.0	
<b>Kan ürünü transfüzyonu</b>					
Yok	215	106.7 $\pm$ 18.0	0.251	103.0 $\pm$ 17,2	0,252
Var	77	157.0 $\pm$ 41.3		153,0 $\pm$ 40,8	
<b>Medikal araç 4 ve üstü</b>					
Yok	170	91.2 $\pm$ 13.2	0.031	86.7 $\pm$ 12.1	0.028
Var	122	160.2 $\pm$ 32.9		157.7 $\pm$ 31.7	

TPN:Total parenteral nutrisyon



**Şekil 2.6.** İnhaler tedavi, çoklu iv tedavi, TPN, kan ürünü transfüzyonu ve medikal araç sayısına göre ortalama tBPA düzeyleri ( $\mu\text{g/g}$ -kreatinin).

### 4.3. Hastaların Laboratuvar Test Sonuçlarına Göre Ortalama İdrar tBPA Düzeyleri

Hastaların idrar alındığı dönemde bakılan beyaz küre, hemoglobin, trombosit, AST, ALT ve kreatinin değerleri yaşa göre normal kabul edilen aralıktan daha düşük veya daha yüksek olanlarla normal olanlar karşılaştırıldığında ortalama idrar tBPA düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hastaların laboratuvar sonuçlarının düşük, normal ya da yüksek olmasına göre tBPA düzeyleri, ortalama±SH ( $\mu\text{g/g}$ -kreatinin)

	n (292)	tBPA *	p
<b>Beyaz küre</b>			
Normal	177	102,8±17,9	0,229
Yüksek	115	135,3±25,5	
<b>Hemoglobin</b>			
Düşük	171	126,3±20,9	0,303
Normal	121	100,2±20,6	
<b>Trombosit</b>			
Düşük	49	193,8±63,2	0,348
Normal	167	103,2±19,0	
Yüksek	76	94,2±19,5	
<b>AST</b>			
Normal	227	112,1±17,2	0,681
Yüksek	65	126,7±34,7	
<b>ALT</b>			
Normal	238	107,7±16,7	0,284
Yüksek	54	149,8±39,3	
<b>Kreatinin</b>			
Normal	259	107,7±15,9	0,255
Yüksek	33	174,3±58,6	

SH: Standart hata, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanine aminotransferaz.

\*: yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre düzeltilmiş.

Hastaların idrarlarının alındığı dönemdeki laboratuvar değerleri, HAZ ve BAZ ile tBPA düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı (Table 4.11).

**Table 4.11.** Total BPA değerleri ve laboratuvar test sonuçları arasında korelasyonun değerlendirilmesi.

Değişkenler		tBPA (n=292)	
		r	p
HAZ		0,060	0,305
BAZ		0,060	0,307
Hemoglobin	g/dL	0,056	0,343
MCV	fL	0,035	0,552
Beyaz küre	/ $\mu\text{L}$	0,058	0,320
Trombosit	/ $\mu\text{L}$	0,088	0,131
AST	U/L	0,003	0,957
ALT	U/L	0,029	0,625
Kreatinin	mg/dL	0,090	0,125

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, r: korelasyon katsayısı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen ve çoklu tıbbi girişim gerektiren çocuk hastaların idrar örneklerinde kreatinin düzeltilmesi ile birlikte BPA düzeylerini çalıştık. Kritik hastaların izlendiği çocuk yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi azaltmak için intravenöz tedaviler, transfüzyonlar, hemodiyaliz işlemleri ve mekanik ventilasyon gibi hayati birçok tıbbi işlem yapılmaktadır. Ayrıca çocuk palyatif bakım merkezlerinin tüm dünyada ve ülkemizde henüz yetersiz olması nedeni ile kronik medikal araç bağımlı çocuk hastaların da zaman zaman çocuk yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavileri devam etmektedir. Bu devam eden tedavi sürecinde tıbbi işlemler sırasında PVC malzemelerden üretilmiş olan ve BPA içeren birçok medikal araç kullanılmaktadır.

BPA'nın potansiyel olumsuz sağlık etkileri konusunda son yıllarda giderek artan birçok çalışma vardır. Çalışmaların her geçen gün BPA'nın olumsuz etkilerini daha çok ortaya koyması ile özellikle bebek ürünlerinde ve yiyeceklerle temas eden ürünlerde BPA seviyelerinin azaltılması veya BPA'sız ürünlerin üretimi söz konusu olmuştur. Ancak günümüzde yapılan birkaç çalışmaya rağmen birçok ülkede henüz BPA'sız tıbbi malzeme üretimi gündeme gelmemiştir. Bu konuda özellikle erişkin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan az sayıda çalışma vardır. Çocuk hasta grubunda özellikle medikal araç kullanımına bağlı BPA düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yenidoğan yoğun bakımda tedavi edilen bebeklerin BPA maruziyeti konusunda ilk çalışma Calafat ve arkadaşları tarafından 2008'de yayınlanmış ve yüksek sayıda girişim gerektiren tıbbi tedavi gören bebeklerde, düşük yoğunluklu tedavi gören bebeklerden neredeyse dokuz kat daha yüksek ortalama idrar BPA konsantrasyonları bildirilmiştir (48). Benzer şekilde, Duty ve arkadaşları 2013'te yenidoğan yoğun bakımda tedavi edilen 55 bebekte yaptıkları çalışmada da yoğun tedavi edici tıbbi müdahalelere maruz kalan özellikle prematüre bebeklerin BPA idrar konsantrasyonunun genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (49).

Bizim çocuk yoğun bakım hastalarımızın 0-1 yaşta ortalama tBPA düzeyleri 89,7, 1-5 yaşta 155,3, 5-10 yaşta 128,2, 10 yaş üstünde ise 75,8 µg/g-kreatinin olarak tesbit edilmiştir. Battal tarafından 2012'de Mersin ilinde kırsal (n=30) ve kentsel (n=27) alanda yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 8,9 yıl olan sağlıklı çocuklarda

idrar tBPA ortalaması 0,60 µg/g-kreatinin olarak bulunmuştur (131). Yine Ankara’da yaşayan ilköğretim çağı öncesi çocuklarda BPA maruziyetinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada ortalama toplam idrar BPA konsantrasyonu 3-6 yaş arası sağlıklı çocuklarda 1.79 µg/g-kreatinin olarak bulunmuştur, aynı çalışmada erkek (n=70) çocuklarda ortalama tBPA düzeyi 1,26, kızlarda (n=55) 2,24 µg/g-kreatinin olarak tesbit edilmiştir (132). Bizim çocuk yoğun bakım hastalarımızda bulduğumuz BPA konsantrasyonları bu genel popülasyon arasında rapor edilen sonuçlardan çok daha yüksektir.

Huygh ve arkadaşları 2015 yılında erişkin yoğun bakım hastalarında 35 hastadan 102 örnek alarak yaptığı çalışmada da aynı şekilde tBPA düzeylerini hem serum hem de idrar örneklerinde kontrol grubundan yüksek bulmuştur. Bu çalışmada ortalama idrar BPA düzeyi kontrol grubunda 1,2 µg/L iken genel yoğun bakım popülasyonunda 1,3 µg/L, ortalama serum BPA düzeyleri ise kontrol grubunda 0,043 µg/L iken genel yoğun bakım popülasyonunda 2,9 µg/L olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda Huygh ve ark.’ları erişkin yoğun bakım hastalarının sürekli olarak BPA’ya maruz kaldığını ifade etmiştir (133). Şimdiye kadar yoğun bakımlarda yapılan bu üç çalışmada da (ikisi yenidoğan YBÜ, biri erişkin YBÜ) akut veya kronik maruziyet değerlendirilmemiştir, ayrıca yapılan tıbbi müdahalelerin ve kullanılan medikal malzemelerin türünden ayrı ayrı bahsedilmemiştir. Özellikle yenidoğan yoğun bakımda yatan bebeklerde hastaların hangi tıbbi müdahale ile daha fazla BPA temasına neden oldukları belli değildir. Bizim çalışmamız yoğun bakımda yatan çocuk yaş grubunda BPA’yı maruz kalmayı değerlendiren ilk çalışma olmasının yanında tüm tıbbi müdahalelerin ayrı olarak değerlendirilmesi ve ayrıca akut ve kronik hastaların birbirinden ayrılarak değerlendirilmesi nedeni ile önemli bir çalışmadır.

Hastaları BPA maruziyet durumuna göre akut ve kronik maruz kalma olarak iki gruba ayırdığımızda, kronik maruz kalmada BPA düzeyleri yüksek görünmekle beraber istatistiksel olarak bir anlamlılık bulamadık. Akut BPA temasını, temas edilen tıbbi malzeme ve yapılan işlemlerin sayısına göre hafif, orta ve ağır olarak ayırdığımızda ise hafif maruz kalmadan ağır maruz kalmaya doğru idrar BPA düzeylerinin giderek arttığını gördük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Çalışmamızda da akut veya kronik maruz kalma fark oluşturmazken, kullanılan medikal aracın sayısı belirgin fark oluşturuordu. Dört veya daha fazla medikal araç kullanan hastaların idrar BPA düzeyleri, üç veya daha az medikal araç kullanan hastaların ortalama idrar BPA düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti. Aynı şekilde Duty ve arkadaşları yenidoğan yoğun bakımda tedavi edilen 55 bebekten 104 idrar örneği olarak yaptıkları çalışmada da dört ve daha fazla medikal araç kullanılan bebeklerde daha az kullanılan bebeklere göre idrar BPA düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda medikal işlemlere ve kullanılan medikal cihazlara göre bakıldığında, en anlamlı farkı entübasyon oluşturdu. Endotrakeal entübasyon tüpü takılarak mekanik ventilatörde izlenen hastaların ortalama idrar BPA düzeyleri, hiç entübe edilmemiş hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu. En az bir kez entübe edilmiş ve yakın zamanda çıkarılmış ve halen entübe olmayan hastaların da entübe olanlara göre BPA düzeyleri daha düşük olmasına rağmen hiç entübe olmamışlardan anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca entübasyon süresi üç günü geçtiğinde daha az süre entübe olanlara göre BPA ortalama düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Trakeostomi kanülü takılı olan ve bu kanül vasıtası ile mekanik ventilasyon uygulanan hastaların ortalama idrar BPA düzeyleri artmamıştı. Trakeostomi kanülü de entübasyon tüpü gibi trakea içine takılan ve invaziv mekanik ventilasyona izin veren bir medikal araçtır. Entübasyon tüpünden farklı olarak direk trakeostomiden takılması nedeni ile trakea içinde daha kısa yol kateder ve nasofarenksi de by-pass ederek geçmiş olur. Ayrıca her ikisi de plastik olmasına rağmen trakeostomi kanülü daha uzun süre kullanılan bir malzeme olması nedeni ile daha dayanıklı ve daha kaliteli plastikten üretilmiş olabilir. Literatür taramalarında bu konuyu kıyaslayabileceğimiz bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Diğer solunum destek araç türleri NIV kanül, O<sub>2</sub> kanül ve O<sub>2</sub> maske kullanılması ortalama idrar tBPA düzeylerini etkilemedi. Yapılan çalışmalarda benzer şekilde hava ve/veya gaz dolaşımı için kullanılan tıbbi cihazların, örneğin yenidoğan inkübatörlerinin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan O<sub>2</sub> başlıklarından analiz edilen gazlarda, malzemenin solunumla uzun süreli temas süresinden sonra BPA tespit edilemedi (36).

Sindirim yolu destek araçları incelendiğinde, NG tüpü veya perkutan gastrostomi tüpü (PGT) ile beslenen hastaların ortalama BPA düzeyleri bu tüp tüplerden olmayan hastalara göre kıyaslandığında anlamlı bir fark yoktu. Kalıcı NG ile beslenen hastaların ise ortalama BPA düzeyleri diğer kalıcı NG si olmayan hastalara göre kıyasladığımızda ise oldukça düşüktü ve istatikselsel olarak anlamlıydı. Kalıcı NG tüpü aylarca kalabilmektedir ve hastalar aylarca hatta yıllarca bu NG tüpü ile beslenmektedir. Buna rağmen bu hastaların BPA düzeylerinin düşük olması şaşırtıcıdır. Bu sonucun nedeni kullanılan kalıcı NG'lerin de trakeostomi kanülleri gibi daha uzun süre kullanmayı sağlayan daha kaliteli malzemeden üretilmiş olması ile daha az BPA sızdırması nedeni ile olabilir.

Mesane sonda uygulaması yoğun bakım hastalarında sıkça gördüğümüz bir uygulamadır. Bu medikal araç ortalama bir hafta olarak hastalarda takılı kalırken bazen haftalarca da kalabilmektedir. Mesane sonda takılı olan hastaların ortalama idrar BPA düzeyleri, mesane sonda hiç takılmamış olanlarla kıyaslandığında yüksek görünüyordu, aynı şekilde yedi ve daha fazla gün mesane sonda takılı olanların idrar ortalama BPA düzeyleri mesane sonda daha az gün kalan hastalara göre daha yüksekti ancak her ikisi de istatikselsel olarak anlamlı değildi.

İntravenöz santral kateter uygulamaları idrar BPA düzeylerini acaba ne şekilde etkiliyordu. İV tedavilerin uygulandığı SVK olan hastaların, SVK olmayanlara göre kıyaslandığında ortalama BPA düzeyleri bir miktar artmış gibi görünse de bu artış istatikselsel olarak anlamlı değildi. Hemodiyaliz kateteri takılı olan hastaların ise hemodiyaliz yapılmasından bağımsız olarak, HDK olmayan hastalarla kıyaslandığında ortalama BPA düzeyleri yüksekti ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi. Ancak yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde yükseklik devam ediyordu ve istatikselsel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde ek olarak tüm solunum destek araç türlerine göre de düzeltildiğinde HDK takılan hastaların ortalama BPA düzeyleri, HDK'sı olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Farklı kateter türlerinin etkisine baktığımızda hem SVK hem de HDK olan hastaların ortalama tBPA düzeyi 313,2 µg/g-kreatinin iken sadece HDK olanların 149,7 µg/g-kreatinin, sadece SVK olanların ise 113,8 µg/g-kreatinin idi. HDK'nın olması veya her iki kateterin de olması idrar tBPA konsantrasyonunu artırıyor mu gibi görünse de ancak birbirleri ile kıyaslandığında istatikselsel olarak fark yoktu.



Hemodiyaliz, plazma kan değişimi ve SVVHDF işlemlerinin idrar BPA düzeylerine etkisi incelendiğinde buradaki en anlamlı farkın literatürle uyumlu şekilde hemodiyaliz olduğunu gördük. Hemodiyaliz yapılması hastaların idrar BPA düzeylerini anlamlı olarak artırdı. BPA sızıntısının polisülfon hemodiyalizrlerden daha fazla olduğu ve hemodiyaliz sonrasının öncesine göre BPA serum seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (134). Ancak selüloz ile diyalizörler kullanıldığında bu artıştan bahsedilmemiştir (62). Bizim kullandığımız diyalizrlerin de polisülfon olmasının idrar BPA konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu düşündük.

Bizim SVVHDF ve plazma değişimi yapılan hastalarımızın idrar BPA düzeyleri yapılmamış olan hastaların BPA konsantrasyonlarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak vaka sayımız çok az olduğundan bu konuda kesin bir söz söylemek mümkün değildir. Huygh ve arkadaşları sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVHF) yapılan hastalarda (n=18) idrar BPA konsantrasyonlarını genel yoğun bakım hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek buldular (SVVHF hastalarında 3,9  $\mu\text{g/L}$ , kontrol grubunda 1,3  $\mu\text{g/L}$ ). Hem SVVHF hem ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yapılan hastalarda (n=9) ise daha yüksek (122  $\mu\text{g/L}$ ) idrar BPA konsantrasyonları tesbit ettiler. Burada birden fazla işlem devreye girdiğinde BPA konsantrasyonlarının çok daha fazla yükseldiği görüldü (133). Plazma değişimi veya SVVH gerektiren yoğun bakım hastalarında, cihazların kanla temas eden kısmında büyük ve uzun plastik tüplerin olması ve saatlerce hasta kanının bu tüplerle temas halinde olması BPA değerlerinin yüksek çıkmasını açıklamaktadır.

Dış diren olarak adlandırdığımız vücut dışına sıvı alınmasını sağlayan EVD, göğüs tüpü ve cerrahi drenler için ayrı ayrı baktığımızda EVD ve göğüs tüpü olan hastalarımızın idrar BPA düzeyleri azalmıştı. Bu sonuçla ilgili olarak literatürde kıyaslayacağımız bir bilgiye rastlamadık. Diren tüplerinin vücutta temas ettiği bölgede sıvı içinde olmaları ve bu sıvının da vücut dışına atılıyor olması idrar BPA düzeylerini artırmamış olmasını açıklayabilir.

Çoklu intravenöz tedavi alanların almayanlara göre anlamlı derecede idrar BPA düzeyleri yükselmişti. Ayrıca benzer şekilde dörtten daha fazla medikal araç kullanan hastaların da daha az kullananlara göre idrar tBPA düzeyleri daha yüksekti.

Son üç gün içinde dört veya daha fazla tıbbi cihaz kullanılmasını gerektiren bebekler arasında Duty ve ark.'larının yaptığı çalışmada idrar tBPA konsantrasyonu, daha az cihaza ihtiyaç duyan bebeklere göre anlamlı derecede daha yüksekti (49).

Birçok PVC içerikli medikal aracı tedavi esnasında kullanmak zorunda olan kritik çocuk hastalarda özellikle yoğun tedavi gerektiren akut vakalarda medikal araç sayısı ve tedavinin yoğunluğu BPA maruziyetini artırmaktadır. Özellikle entubasyona ihtiyacı olan akut vakalarda ve hemodiyaliz işlemlerinde bu maruziyet belirgindir. Çocuk YBÜ hastalarımızdaki bu sonuçlar, BPA'nın idrar düzeylerinin kullanılan tıbbi araç tipiyle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu seviyeler YBÜ'de biyolojik izleme süresi boyunca BPA'ya yüksek ve sürekli bir maruz kalma seviyesinin kanıtıdır. Bu hassas popülasyonunda BPA toksisitesi ve yüksek BPA maruziyet düzeyleri ile ilgili endişeler, tıbbi bakım kalitesinden ödün vermeden BPA içermeyen ürünler kullanılmasını haklı çıkarmaktadır. Bu önemli bir konudur, çünkü bu yüksek BPA seviyelerinin kritik hastalarda özellikle ilerleyen zamanlarda ne tür bir klinik etkiye sahip olacağı belirsizdir.

#### **Çalışmanın kısıtlılıkları**

İdrar, insan BPA maruziyetinin biyomonitorizasyonu için kullanılabilir elde edilmesi pratik olan ve invaziv olmayan bir biyolojik örnektir. Çocuk hastalar toplumun hassas popülasyonunu oluşturması nedeni ile pratik ve invaziv olmayan bir yöntem kullanılarak BPA maruziyetini araştırmak önemlidir. Ancak sadece idrarda BPA bakmış olmak kısıtlılık sağlayabilir.

Hemodiyaliz, plazma değişimi ve SVVDHF tBPA'yı artırmasını beklediğimiz yoğun işlem yapılmış hasta sayımız azdı. Hastaların çocuk yaş grubu gibi hassas bir grup olması ve bu işlemlerin daha nadir kritik hasta çocuklarda yapılıyor olması hasta sayımızı sınırladı. Ayrıca kritik hastalarda birçok işlemin aynı anda var olması, tedavilerin bazı işlemlerde birbiri üzerine geçmiş olması değerlendirmede ve sonuçların yorumunda kısıtlılık sağladı.

Ek olarak bu bir maruz kalma çalışmasıdır ve bu nedenle hastalarda olumsuz sağlık etkileri ile ilişkili olup olmadığını araştıramadık.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışma 117 çocuk yoğun bakım hastasından alınan toplam 292 idrar örneği üzerinde yapıldı.
- 2- Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,7'si (n=50) kız ve %57,3'ü (n=67) erkekti.
- 3- Cinsiyete ve yaş grubuna göre değerlendirildiğinde idrar tBPA düzeyleri arasında fark yoktu. Hastaların BPA maruziyetlerinde; akut maruz kalma ve kronik maruz kalma arasında idrar tBPA düzeyleri açısından fark yoktu. Ayrıca akut hafif, akut orta veya akut ağır maruziyet de ortalama tBPA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik yapmadı.
- 4- Entube olmuş hastalarda ortalama tBPA ( $\pm$ SH) düzeyleri (166,0 $\pm$ 30,9), endotrakeal entübasyon hiç yapılmamış olan hastalara göre (68,6 $\pm$ 11,9) anlamlı olarak yüksekti (p=0,003). Entübasyon süresine göre baktığımızda üç günden fazla süre entübe kalınmış olan idrar örneklerinde tBPA düzeyleri (245,5 $\pm$ 63,3), 3 gün ve daha az süre entübe kalınmış olan idrar örneklerine göre (101,7 $\pm$ 29,0) göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001).
- 5- Solunum destek araç türlerinden NIV kanül, O<sub>2</sub> kanül veya O<sub>2</sub> maskesinin kullanan vakalarda idrar tBPA düzeylerini farklı değildi.
- 6- Kalıcı NG dışındaki sindirim yolu medikal destek araçları kullananlarda idrar ortalama tBPA düzeylerini farklılık göstermedi. Kalıcı NG olan hastalarda ortalama ( $\pm$ SH) tBPA düzeyleri 38,8 ( $\pm$ 12,9), olmayanlara göre 123,4 ( $\pm$ 18,5) anlamlı derecede düşüktü.
- 7- Mesane sonda uygulaması idrar tBPA düzeylerini etkilemedi. Mesane sondası yedi gün ve daha fazla kalan hastaların ortalama $\pm$ SH idrar tBPA düzeyi, yedi günden daha az kalan hastaların ortalama idrar tBPA düzeyine göre yüksekti (176,3 $\pm$ 40,2)'e karşı 96,6 $\pm$ 21,4); ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 8- İntravenöz kateter uygulamalarında SVK açısından bir fark bulamadık ancak yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde, HDK olan hastaların ortalama ( $\pm$ SH) idrar tBPA düzeyi (252,4 $\pm$ 70,7), olmayan hastaların idrar tBPA düzeyinden (102 $\pm$ 16,3)'olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,034).
- 9- Replasman tedavilerinden en önemli anlamlılığı hemodiyaliz oluşturdu. Hemodiyaliz yapılmış olan hastaların idrar ortalama ( $\pm$ SH) tBPA düzeyi

(214,5±129,3), hemodiyaliz yapılmamış olanların ortalama tBPA düzeyine (115,9±17,8) göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.026) ve yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde anlamlılık belirgindi (p=0.004). Plazma değişimi ve SVVHDF idrar tBPA düzeylerini etkilemedi.

- 10- Hiç dren olmaması ile (134.5±20.7), vücut sıvılarını dışarı alan ve dış diren olarak adlandırdığımız (EVD, göğüs tüpü, cerrahi dren) direnlerden herhangi birinin olması durumu (44.3±13.0) karşılaştırıldığında idrar ortalama±SH tBPA düzeyleri dış direni olan hastalarımızda belirgin düşüktü (p<0,001).
- 11- Çoklu iv tedavi alan 123 hastanın ortalama (±SH) tBPA düzeyi 178,4 (±37,7), çoklu iv tedavisi olmayan 169 hastanın ise 77,4 (±11,2) idi (p=0,01), yaş, cinsiyet ve BAZ'a göre düzeltildiğinde ise aradaki fark daha belirgindi (p=0,007).
- 12- İnhaler tedavi, TPN ve kan ürünü transfüzyonu alan hastaların tBPA düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.
- 13- Medikal araç sayısı dört ve daha fazla olan 122 hastanın ortalama (±SH) tBPA düzeyi; 160,2 (±32,9), üç ve daha az olan 170 hastanın ise 91,2 (±13,2) idi (p<0,05). Dört veya daha fazla medikal araç kullanıyor olmak idrar tBPA düzeylerini anlamlı şekilde artırdı.
- 14- Tüm bu sonuçlar çocuk yoğun bakımda izlenen yoğun tıbbi tedavi gerektiren çocuk hastaların BPA'ya maruz kaldığını göstermektedir.
- 15- Çocuk hastalar gibi hassas popülasyonun izlendiği yoğun bakım ünitelerinde kullanılan tıbbi malzeme ve araçların daha güvenli malzemelerden üretilmesi sağlanmalıdır.
- 16- Ayrıca tıbbi araçlardan salınan bu kimyasalların toksik ve klinik etkileri üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12.
2. Sur Ü, Oral D, Erkekoğlu P, Koğer-Gümüşel B. Bisfenol Türevleri Daha Güvenli mi?-Bisfenol F ve Bisfenol S'in Toksik Etkileri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;42(3):225-37.
3. Li J, Jiang J, Pang SY, Gao Y, Sun S, Wang Z, et al. Transformation of bisphenol AF and bisphenol S by permanganate in the absence/presence of iodide: Kinetics and products. *Chemosphere*. 2019;217:402-10.
4. Testai E. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2016;79:106.
5. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019:1-21.
6. Colborn T, Dumanoski D, Myers J. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival?-A Scientific Detective Story*, Dutton, New York, 1996; P. Raeburn, "From Silent Spring to Barren Spring?". *Business Week*. 1996:42.
7. Durmaz E, Giray BK. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değlerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56:192-9.
8. Howard SG. Developmental exposure to endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:513.
9. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong E-Y, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological Sciences*. 2003;75(1):40-6.
10. Zhang S, Li J, Fan J, Wu X. Bisphenol A triggers the malignancy of acute myeloid leukemia cells via regulation of IL-4 and IL-6. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2019:e22412.
11. Tomza-Marciniak A, Stępkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: a review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Journal of Applied Toxicology*. 2018;38(1):51-80.
12. Lee J, Lim K-T. Plant-originated glycoprotein (36 kDa) suppresses interleukin-4 and-10 in bisphenol A-stimulated primary cultured mouse lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*. 2010;33(4):421-9.
13. Kudo Y, Yamauchi K. In vitro and in vivo analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*. 2004;84(1):29-37.
14. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254:179-86.
15. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chemical research in toxicology*. 2007;21(1):93-101.

16. Nachman RM, Hartle JC, Lees PS, Groopman JD. Early life metabolism of bisphenol A: a systematic review of the literature. *Current environmental health reports*. 2014;1(1):90-100.
17. Barker D. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(2):114.
18. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta*. 2013;34(10):841-5.
19. Malloy MA, Kochmanski JJ, Jones TR, Colacino JA, Goodrich JM, Dolinoy DC, et al. Perinatal bisphenol a exposure and reprogramming of imprinted gene expression in the adult mouse brain. *Frontiers in genetics*. 2019;10:951.
20. Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q, Shao B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*. 2016;147:9-19.
21. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PloS one*. 2013;8(1).
22. Uzumcu M, Suzuki H, Skinner MK. Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function. *Reproductive Toxicology*. 2004;18(6):765-74.
23. Yang C-F, Karmaus WJ, Yang C-C, Chen M-L, Wang I-J. Bisphenol a Exposure, DNA Methylation, and Asthma in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(1):298.
24. Mileva G, Baker S, Konkle A, Bielajew C. Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(7):7537-61.
25. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology reports*. 2018;5:76-84.
26. Manukyan L, Dunder L, Lind PM, Bergsten P, Lejonklou MH. Developmental exposure to a very low dose of bisphenol A induces persistent islet insulin hypersecretion in Fischer 344 rat offspring. *Environmental research*. 2019;172:127-36.
27. Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe T-T, Takano H. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicology Reports*. 2019;6:1253-62.
28. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):293-342.
29. Dodds EC, Lawson W. Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. 1936;137(3476):996.
30. Bolognesi C, Castle L, Cravedi J-P, Engel K-H, Fowler PAF, Franz R, et al. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*. 2015.
31. Gallart-Ayala H, Moyano E, Galceran M. Fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of bisphenol A-diglycidyl ether, bisphenol F-

- diglycidyl ether and their derivatives in canned food and beverages. *Journal of Chromatography A*. 2011;1218(12):1603-10.
32. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental health perspectives*. 2010;118(8):1055-70.
33. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*. 2002;15(10):1281-7.
34. Michałowicz J. Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;37(2):738-58.
35. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment international*. 2015;83:107-15.
36. Commission E. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. 2015.
37. Gayraud V, Lacroix MZ, Collet SH, Viguié C, Bousquet-Melou A, Toutain P-L, et al. High bioavailability of bisphenol A from sublingual exposure. *Environmental health perspectives*. 2013;121(8):951-6.
38. Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicology and applied pharmacology*. 2010;248(1):1-11.
39. Doerge DR, Vanlandingham M, Twaddle NC, Delclos KB. Lactational transfer of bisphenol A in Sprague–Dawley rats. *Toxicology letters*. 2010;199(3):372-6.
40. Lušin TT, Roškar R, Mrhar A. Evaluation of bisphenol A glucuronidation according to UGT1A1\* 28 polymorphism by a new LC–MS/MS assay. *Toxicology*. 2012;292(1):33-41.
41. Gosavi RA, Knudsen GA, Birnbaum LS, Pedersen LC. Mimicking of estradiol binding by flame retardants and their metabolites: a crystallographic analysis. *Environmental health perspectives*. 2013;121(10):1194-9.
42. Nunes CN, Pauluk LE, Felsner ML, Egéa dos Anjos V, Quináia SP. Rapid screening method for detecting ethinyl estradiol in natural water employing voltammetry. *Journal of analytical methods in chemistry*. 2016;2016.
43. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;355(2):201-7.
44. Agency USEP. Bisphenol A Action Plan:(CASRN 80-05-7) [CA Index Name: Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-] 2010.
45. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>.
46. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Reviews on environmental health*. 2019.
47. Nachman RM, Fox SD, Golden WC, Sibinga E, Veenstra TD, Groopman JD, et al. Urinary free bisphenol A and bisphenol A-glucuronide concentrations in newborns. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):870-2.

48. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*. 2008;117(4):639-44.
49. Duty SM, Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, Meeker JD, et al. Potential sources of bisphenol A in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2013;131(3):483-9.
50. Lischka A, Mad P, Nentwich H, Klausbruckner B. Substituting phthalates in plastic medical devices: the Austrian experience-PVC-free neonatal intensive care unit of Children's Hospital Glanzing in Vienna. *Journal of Environmental Science and Engineering*. 2011;5(9).
51. Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive Mechanical Ventilation. *Southern medical journal*. 2018;111(12):746-53.
52. Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure. *Environmental health perspectives*. 2019;127(11):117004.
53. Ersoy EO, Topeli A. Solunum Yetmezliğinde Oksijen Uygulama Sistemleri. *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine/Dahili ve Cerrahi Bilimler Yogun Bakim Dergisi*. 2016;7(3).
54. Anderson L. Enteral feeding tubes: an overview of nursing care. *British Journal of Nursing*. 2019;28(12):748-54.
55. Molina CV, Vázquez JR, Gallardo FS. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, care and complications. *Medicina clinica*. 2019;152(6):229-36.
56. Lachance CC, Grobelna A. Management of Patients with Long-Term Indwelling Urinary Catheters: A Review of Guidelines. 2019.
57. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, Mandl B, Niessen K, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(12):1775-81.
58. Duwadi S, Zhao Q, Budal BS. Peripherally inserted central catheters in critically ill patients—complications and its prevention: A review. *International journal of nursing sciences*. 2019;6(1):99-105.
59. Sethi SK, Chakraborty R, Joshi H, Raina R. Renal Replacement Therapy in Pediatric Acute Kidney Injury. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020:1-10.
60. Karakoç E. Sürekli renal replasman tedavileri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2007;7(2):240-6.
61. John JC, Taha S, Bunchman TE. Basics of continuous renal replacement therapy in pediatrics. *Kidney research and clinical practice*. 2019;38(4):455.
62. Murakami K, Ohashi A, Hori H, Hibiya M, Shoji Y, Kunisaki M, et al. Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. *Blood purification*. 2007;25(3):290-4.
63. Haishima Y, Hayashi Y, Yagami T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001;58(2):209-15.



64. Fink K. Toxins in Renal Disease and Dialysis Therapy: Genotoxic Potential and Mechanisms. 2008.
65. You L, Zhu X, Shrubsole MJ, Fan H, Chen J, Dong J, et al. Renal function, bisphenol A, and alkylphenols: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003–2006). *Environmental health perspectives*. 2011;119(4):527-33.
66. Shen Y, Liu T, Shi Y, Zhuang F, Lu J, Zhu Q, et al. Bisphenol A analogs in patients with chronic kidney disease and dialysis therapy. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2019;185:109684.
67. Mas S, Bosch-Panadero E, Abaigar P, Camarero V, Mahillo I, Civantos E, et al. Influence of dialysis membrane composition on plasma bisphenol A levels during online hemodiafiltration. *PloS one*. 2018;13(3).
68. Clark W, Huang S. Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58(3):228-9.
69. Emeksiz S. Çocuk Yoğun Bakım Ünitemizdeki Terapötik Plazma Değişimi Deneyimlerimiz. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*.1-4.
70. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *British journal of haematology*. 2014;164(3):342-51.
71. Pham HP, Staley EM, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange—A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58(3):237-46.
72. Kim MJ, Park YJ. Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism*. 2019;34(4):340-8.
73. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental health perspectives*. 2011;119(10):1396-402.
74. Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, et al. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population-Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Science of the total environment*. 2017;584:950-7.
75. Kwon JA, Shin B, Kim B. Urinary bisphenol A and thyroid function by BMI in the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Chemosphere*. 2020;240:124918.
76. Zhou Z, Zhang J, Jiang F, Xie Y, Zhang X, Jiang L. Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Bioscience reports*. 2017;37(4):BSR20170678.
77. Da Silva MM, Xavier LLF, Gonçalves CFL, Santos-Silva AP, Paiva-Melo FD, De Freitas ML, et al. Bisphenol A increases hydrogen peroxide generation by thyrocytes both in vivo and in vitro. *Endocrine connections*. 2018;1(aop).
78. Ahmed R. Maternal bisphenol A alters fetal endocrine system: Thyroid adipokine dysfunction. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;95:168-74.
79. Derakhshan A, Shu H, Peeters RP, Kortenkamp A, Lindh CH, Demeneix B, et al. Association of urinary bisphenols and triclosan with thyroid function during early pregnancy. *Environment international*. 2019;133:105123.

80. Vyas AK, Veiga-Lopez A, Ye W, Abi Salloum B, Abbott DH, Yang S, et al. Developmental programming: Sex-specific programming of growth upon prenatal bisphenol A exposure. *Journal of Applied Toxicology*. 2019;39(11):1516-31.
81. Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, Mallardo M, et al. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*. 2013;304:21-31.
82. Peretz J, Vrooman L, Rieke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environmental health perspectives*. 2014;122(8):775-86.
83. Wisniewski P, Romano RM, Kizys MM, Oliveira KC, Kasamatsu T, Giannocco G, et al. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis. *Toxicology*. 2015;329:1-9.
84. Goldstein KM, Seyler DE, Durand P, Perrard M-H, Baker TK. Use of a rat ex-vivo testis culture method to assess toxicity of select known male reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*. 2016;60:92-103.
85. D’Cruz SC, Jubendradass R, Mathur PP. Bisphenol A induces oxidative stress and decreases levels of insulin receptor substrate 2 and glucose transporter 8 in rat testis. *Reproductive Sciences*. 2012;19(2):163-72.
86. Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. *Cell and tissue research*. 2004;315(1):119-24.
87. Jiang X, Chen H-q, Cui Z-h, Yin L, Zhang W-l, Liu W-b, et al. Low-dose and combined effects of oral exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on the male reproductive system in adult Sprague-Dawley rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2016;43:94-102.
88. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, Wu T, et al. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *Journal of andrology*. 2010;31(5):500-6.
89. Li D-K, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):625-30. e4.
90. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, Milyk W, et al. Serum bisphenol A level in boys with cryptorchidism: A step to male infertility? *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
91. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D’Avino A, Bianco M, et al. Prenatal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and comparative endocrinology*. 2010;168(3):318-25.
92. Santamaría C, Durando M, de Toro MM, Luque EH, Rodriguez HA. Ovarian dysfunctions in adult female rat offspring born to mothers perinatally exposed to low doses of bisphenol A. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;158:220-30.
93. La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, et al. Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptor gene expression in infertile and fertile women from different Italian areas. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(10):10146-64.

94. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):E480-E4.
95. Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatrica*. 2015;104(4):e171-e7.
96. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızıllkan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(12):1084-7.
97. İnce T, Balcı A, Yalçın SS, Özkemahlı G, Erkekoglu P, Kocer-Gumusel B, et al. Urinary Bisphenol-A levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(8):829-36.
98. Wassenaar PNH, Trasande L, Legler J. Systematic review and meta-analysis of early-life exposure to bisphenol A and obesity-related outcomes in rodents. *Environmental health perspectives*. 2017;125(10):106001.
99. Legeay S, Faure S. Is bisphenol A an environmental obesogen? *Fundamental & clinical pharmacology*. 2017;31(6):594-609.
100. Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, Calogero RA, Papparella A, Mita L, et al. Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(3):289-303.
101. Mansouri V, Ebrahimpour K, Poursafa P, Riahi R, Shoshtari-Yeganeh B, Hystad P, et al. Exposure to phthalates and bisphenol A is associated with higher risk of cardiometabolic impairment in normal weight children. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26(18):18604-14.
102. Braun JM, Li N, Arbuckle TE, Dodds L, Massarelli I, Fraser WD, et al. Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children: The MIREC study. *Environmental research*. 2019;172:454-61.
103. Ampem G, Junginger A, Yu H, Balogh L, Thuróczy J, Schneider ME, et al. The environmental obesogen bisphenol A increases macrophage self-renewal. *Cell and tissue research*. 2019;378(1):81-96.
104. Huang FM, Chang YC, Lee SS, Yang ML, Kuan YH. Expression of pro-inflammatory cytokines and mediators induced by Bisphenol A via ERK-NFκB and JAK1/2-STAT3 pathways in macrophages. *Environmental toxicology*. 2019;34(4):486-94.
105. Desai M, Ferrini MG, Jellyman JK, Han G, Ross MG. In vivo and in vitro bisphenol A exposure effects on adiposity. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2018;9(6):678-87.
106. Cimmino I, D'Esposito V, Liguoro D, Liguoro P, Ambrosio MR, Cabaro S, et al. Low-dose Bisphenol-A regulates inflammatory cytokines through GPR30 in mammary adipose cells. *Journal of molecular endocrinology*. 2019;63(4):273-83.
107. Özyaydın T, Öznurlu Y, Sur E, Çelik İ, Uluişik D. The effects of bisphenol A on some plasma cytokine levels and distribution of CD8+ and CD4+ T lymphocytes in spleen, ileal Peyer's patch and bronchus associated lymphoid tissue in rats. *Acta histochemica*. 2018;120(8):728-33.

108. Nava-Castro KE, Ramírez-Nieto R, Méndez-García LA, Girón-Pérez MI, Segovia-Mendoza M, Navidad-Murrieta MS, et al. Environmental Pollution as a Risk Factor in Testicular Tumour Development: Focus on the Interaction between Bisphenol A and the Associated Immune Response. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(21):4113.
109. Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe T-T, Takano H. Exposure to low-dose bisphenol A during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2018;32:2058738418774897.
110. Tse LA, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, Ng SSM, et al. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environment international*. 2017;107:1-7.
111. Bilancio A, Bontempo P, Di Donato M, Conte M, Giovannelli P, Altucci L, et al. Bisphenol A induces cell cycle arrest in primary and prostate cancer cells through EGFR/ERK/p53 signaling pathway activation. *Oncotarget*. 2017;8(70):115620.
112. Awada Z, Nasr R, Akika R, Cahais V, Cuenin C, Zhivagui M, et al. DNA methylome-wide alterations associated with estrogen receptor-dependent effects of bisphenols in breast cancer. *Clinical epigenetics*. 2019;11(1):138.
113. Yang M, Ryu J-H, Jeon R, Kang D, Yoo K-Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Archives of toxicology*. 2009;83(3):281-5.
114. Guo Y, Li B, Yan X, Shen X, Ma J, Liu S, et al. Bisphenol A and polychlorinated biphenyls enhance the cancer stem cell properties of human ovarian cancer cells by activating the WNT signaling pathway. *Chemosphere*. 2019:125775.
115. Durmaz E, BK G. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56:192-9.
116. Wang X, Luo N, Xu Z, Zheng X, Huang B, Pan X. The estrogenic proliferative effects of two alkylphenols and a preliminary mechanism exploration in MCF-7 breast cancer cells. *Environmental Toxicology*. 2020.
117. Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB. Neonatal bisphenol-a exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biology of reproduction*. 2009;81(4):690-9.
118. Ma X-F, Zhang J, Shuai H-L, Guan B-Z, Luo X, Yan R-L. IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B mediated the low doses of bisphenol A induced migration of cervical cancer cells. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2015;573:52-8.
119. Ayazgök B, Küçükkilinç TT. Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;42(2):139.
120. Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C, Sardo ADS, et al. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2015;774:33-9.
121. Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, Erkekoglu P, Oztop DB, Gumus H, et al. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2016;43:149-58.

122. Arita Y, Park HJ, Cantillon A, Getahun D, Menon R, Peltier MR. Effect of bisphenol-A (BPA) on placental biomarkers for inflammation, neurodevelopment and oxidative stress. *Journal of perinatal medicine*. 2019;47(7):741-9.
123. Kim SS, Hwang K-S, Yang JY, Chae JS, Kim GR, Kan H, et al. Neurochemical and behavioral analysis by acute exposure to bisphenol A in zebrafish larvae model. *Chemosphere*. 2020;239:124751.
124. Yirün A. Prenatal Bisfenol A ve/veya Di-2-Etil Hekzil Ftalat Maruziyetinin Nöroendokrin Bozucu Etkilerinin Değerlendirilmesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
125. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*. 2005;438(7065):185-92.
126. Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *The New England journal of medicine*. 2009;361(3):302.
127. Win-Shwe T-T, Yanagisawa R, Koike E, Takano H. Memory Function, Neurological, and Immunological Biomarkers in Allergic Asthmatic Mice Intratracheally Exposed to Bisphenol A. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(19):3770.
128. Hu F, Li T, Gong H, Chen Z, Jin Y, Xu G, et al. Bisphenol A Impairs Synaptic Plasticity by Both Pre-and Postsynaptic Mechanisms. *Advanced Science*. 2017;4(8):1600493.
129. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental health perspectives*. 2005;113(9):1222-5.
130. Lo. SF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. . 21 ed. Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson., editor. *Nelson Textbook of Pediatrics: Elsevier Health Sciences*; 2019. e 6t-e 13t p.
131. Battal D. Mersin İlinde Yaşayan Bireylerdeki Bisfenol A Düzeyinin Belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. 2012.
132. Çok İ, İkidağ ÖT, Battal D, Aktaş A. Assessment of Bisphenol A Levels in Preschool Children: Results of a Human Biomonitoring Study in Ankara, Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(1):86.
133. Huygh J, Clotman K, Malarvannan G, Covaci A, Schepens T, Verbrugghe W, et al. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. *Environment international*. 2015;81:64-72.
134. Yamasaki H, Nagake Y, Makino H. Determination of bisphenol A in effluents of hemodialyzers. *Nephron*. 2001;88(4):376-8.