

Gıdalara Bisfenol A (BPA) Migrasyonu ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Tuğba Öksüz¹, Tuğba Özdal², Neşe Şahin-Yeşilçubuk¹, Dilara Nilüfer-Erdil¹¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Metalurji Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Maslak, İstanbul
²Okan Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Akfırat, Tuzla, İstanbul

Geliş Tarihi (Received): 09.07.2012, Kabul Tarihi (Accepted): 12.10.2012

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): niluferd@itu.edu.tr (D. Nilüfer-Erdil)

☎ 0 212 285 73 42 📠 0 212 285 73 33

ÖZET

Bisfenol A son yıllarda gıdalara geçiş açısından dikkat çekici bir bulaşan haline gelmiştir. Genel olarak polikarbonat esaslı plastiklerde ve konserve metal kapların iç kaplaması olarak kullanılan epoksi bazlı reçinelerde bulunmaktadır. Gıdalara bulaşma genellikle konserve kutu iç kaplamaları, bebek biberonları, süt, su ve içecek şişeleri veya damacaneleri ile gıda pişirme/servis ekipmanlarından olmaktadır. BPA'nın insan sağlığı üzerine toksik etkileri arasında yenidoğan ve ceninde beyin gelişimini engellemesi, vücutta yapısal değişikliklere yol açması, hiperaktiviteye ve öğrenme bozukluklarına ve insanlarda kısırlığa neden olması şeklinde sayılabilir. Ayrıca BPA'nın östrojenik özelliği nedeniyle kanserojen olma şüphesi de çeşitli araştırmalarda belirtilmektedir. Bu olumsuz etkiler, yasal düzenlemelerin gözden geçirilmesine ve araştırmaların konu üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), BPA'nın günlük en fazla alımını 50 µg/kg/gün olarak sınırlamıştır. Ülkemizde, biberon gibi bebek beslenmesinde kullanılan polikarbonat malzemelerin üretiminde BPA'nın kullanımı yasaklanmıştır. Bu çalışmada, BPA'nın bulunduğu malzemeler, insan sağlığı üzerine etkileri, dünya ve ülkemiz araştırmacıları tarafından yapılan çalışmaların sonuçları ve ilgili yasal düzenlemeler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisphenol A (BPA), Migrasyon, Gıda, Sağlık etkileri, Yasal düzenlemeler

Bisphenol A Migration into Foods and its Effects on Human Health

ABSTRACT

In recent years, BPA has been attracted a great deal of attention as a contaminant migrating into foods. Migration routes into foods include inner coating of food cans and polycarbonate polymer based baby bottles, milk, water/beverage bottles and food preparation/servicing equipment. Toxic effects of BPA reported in many scientific articles are insufficient brain development in newborns and fetus, structural changes in body, hyperactivity, and prevention of fertility. Due to its estrogenic activity, concerns about the development of carcinogenicity are reported in different studies. These negative effects on human health have led legal authorities to revise legislations and to increase studies on this subject. European Food Safety Authority announced Tolerable Daily Intake (TDI) of BPA as 50µg/kg/day. In Turkey, BPA addition during the manufacturing of polycarbonate baby bottles is banned. In this study, migration sources for BPA, effects on health, research available in the literature and related legislations are reviewed.

Key Words: Bisphenol A (BPA), Migration, Food, Health effects, Regulations

GİRİŞ

Kimyasal olarak 2,2- bi(4-hidroksifenil) propan olarak bilinen bisfenol A (BPA), dünyada geniş üretim alanı

olan kimyasallardan birisidir. Renksiz bir katı olan BPA'nın organik çözücülerde çözünebilmesine karşın sudaki çözünürlüğü düşük seviyelerdedir. BPA genel olarak bağlama, plastikleştirme, plastiğin sertleştirilmesi,

vernikleme ve dolgu materyali olarak kullanılmaktadır [1].

BPA, metal bazlı gıda ve içecek ambalajlarının kaplaması için polikarbonat bazlı reçinelerin %71 ve epoksi bazlı reçinelerin %27 oranında hammaddesidir [1]. Gıdalarla temas eden madde ve malzemelerde genelde polikarbonat materyaller göze çarpmaktadır. Bunlar; bebek biberonları, gıda pişirme/servis ekipmanları, saklama kapları, süt, su ve içecek şişeleri/damacanaları, tekrar kullanılabilen içecek şişeleri, epoksi bazlı reçine kullanılan konserve kutu iç kaplamaları, cam kavanoz ve içecek metal kutularında metal kapak üzerindeki kaplamalar ve şarap fiçilerindeki yüzey kaplama materyalleri olarak sıralanabilmektedir [2]. Bunların dışında, dayanıklılık kazandırmak amacıyla da oyuncaklarda, su borularında ve medikal tübajlarda sıklıkla kullanılmaktadır [3].

Bu derlemenin amacı, BPA'nın bulunduğu malzemeler, gıdalara migrasyonunda etkili olan faktörler, insan sağlığı üzerine olan etkileri, dünya ve ülkemiz araştırmacıları tarafından yapılan çalışmaların sonuçları ve BPA ile ilgili yasal düzenlemelerin incelenmesidir.

GIDALARA BPA MİGRASYONUNA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER ve YAPILAN ÇALIŞMALAR

Polikarbonatlardan sulu sıvılara BPA geçişi hidrosit ile katalizlenen difüzyon ve hidroliz sonucudur [4]. Yapılan çalışmalar sonucunda, polikarbonat bazlı malzemelerde; başta sıcaklık olmak üzere, ısı işlem süresi, proses tipi, temas süresi, tahribat, suyun sertliği ve pH'nın migrasyon üzerinde etkili oldukları belirtilmektedir. Epoksi bazlı reçinelerde ise; laklama tipi, kullanılan lak miktarı, proses koşulları (sıcaklık ve süre), temas ettiği gıda maddesinin içeriği (tuz ve yağ miktarı) gibi faktörlerin etkileri tespit edilmiştir [4-10]. Gıda grupları için yapılan incelemelerde; konserve kutu içerisindeki et/balık ürünleri ve hazır çorbalarda, özellikle yağ ve tuz içerikleri de yüksek olduğunda, yüksek düzeylerde migrasyon oluşabildiği gözlenmiştir [11, 12].

Polikarbonat şişede suyun kaynaması sırasında kirecin çözünmesi pH'nın yükselmesine neden olmakta ve bunun sonucunda BPA migrasyonu hızlanmaktadır. Şişenin fırçalanması ise BPA geçişini arttırmamaktadır. Eskimenin etkisini tahmin etmek ise zor olmaktadır. Bulaşık makinasında yıkama sonucu alkali deterjan kalıntısı da BPA geçişini hızlandırmaktadır. Benzer şekilde pH yükselmesine neden olan gıda hazırlama yöntemleri de aynı etkiyi sağlamaktadır. Gıda içeriğindeki mineral kompozisyonunun etkisi ise halen belirsizdir [4].

Konserve kutulardan geçişin incelendiği çalışmalarda ısıtma süresinden çok uygulanan sıcaklığın daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda, konserve gıdalarda BPA migrasyonunun depolama süresinden de doğrudan etkilendiğini ve BPA'nın önce konserve sıvısına sonrasında ise katı gıda materyaline geçtiği tespit edilmiştir. Isıl işlem olmasa dahi bu geçişin depolama süresince devam edebildiği de belirtilmektedir [13]. Konserve kaplama yüzeylerinden gıdaya BPA

migrasyonunu azaltmada uygulanan ısı işlemi sıcaklığı ve süresinin kontrollü olması önem taşımaktadır.

Plastik kaplarda özellikle polikarbonat biberonlarda fazla kullanım ve çizilmeler sonucunda ve sterilizasyonların da etkisiyle migrasyonun yüksek düzeylere çıkabildiği görülmüştür. Yeni polikarbonat bebek biberonlarında BPA oranı 1.0-3.5 ppb altında bulunurken, kullanılmış ve çizilmiş şişelerde ise 10-28 ppb düzeyinde tespit edilmiştir [13]. ABD'de yapılan bir çalışmada, insan idrarlarından alınan numunelerde BPA sıklıkla (%95) tespit edilmiş olup konserve gıda tüketimi ile arasında korelasyonlar belirlenmiştir [14]. Ülkemizde su damacaneleri üzerine yapılmış bir çalışmada, 4, 25 ve 35°C'lerde 60 gün depolanan su numunelerinde BPA migrasyonunun sağlığı tehdit edecek boyutta olmadığı (spesifik migrasyon limitininin 450 kat altında) görülmüştür [15]. Ancak, diğer gıdalarda ve gıda ile temas eden kap ve servis ekipmanlarında farklı koşullarda yapılacak migrasyon çalışmalarının sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Tablo 1'de çeşitli ambalaj materyallerinde ve farklı koşullarda BPA migrasyonu üzerine yapılan çalışmalar özetlenmektedir.

BPA'NIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

BPA vücuda alındığında glukoronik asitle bağ oluşturarak bir kısmı idrar ile atılırken, diğer bir kısmı da emilerek vücutta yağ dokuları gibi depo alanlarına yayılır ve sonrasında yavaş ve az miktarda kana karışır [1]. BPA vücutta endokrin sistemine hasar veren bir madde olup östrojenik özelliktedir [17-22]. BPA endokrin sistemine hasar verdiği ve çocuklarda sinirsel gelişimi etkilediği için, en yüksek seviyede kaygı yaratan kimyasallar arasında yer almaktadır [3].

Endokrin, Üreme Sistemi ve Tiroid Hormonu Üzerine Etkileri

Endokrin sistemi tahribatı son yıllarda önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir [23]. Endokrine hasar veren veya endokrin bozucu (EB) kimyasallar vücuttaki hormonları taklit etme, bloke etme veya onlarla etkileşime girme potansiyeline sahip ve insanlarda gelişim ve üremeye etki eden kimyasal maddelerdir [24, 25]. BPA da EB kimyasallar arasında sayılmaktadır. EB'ların neden olduğu bozukluklar arasında erişkin kadınlarda meme kanseri, düzensiz adet görme, endometriyoz, spontan düşüklükler, erişkin erkeklerde kanser oluşumu (testis, prostat), sperm sayı ve kalitesinin düşmesi sayılabilmektedir [25-30]. Saliyan ve ark. [31] fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, fareler ağızdan tüp yoluyla 1.2 veya 2.4 mg BPA/kg/gün doza maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda, BPA'nın erkek farelerde sperm miktarında, sayısında ve hareketliliğinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir.

Newbold ve ark. [32] fareleri 0.1-1000 µg BPA/kg vücut ağırlığı/gün BPA'ya maruz bırakmış ve çalışmanın sonucunda BPA'nın yumurtalık kistlerine, yumurta kanalında proliferatif lezyonlara ve tümör oluşumuna neden olduğunu belirtmişlerdir.

BPA'nın östrojenik aktivitesi olduğu ilk defa 1993 yılında yayımlanmıştır. BPA'nın östrojen reseptörlerine bağlanması estradiolden 10000–100000 kat daha düşüktür bu yüzden çok zayıf çevresel kaynaklı östrojen olarak düşünülmektedir [2]. Farelerde yapılan başka bir *in-vivo* çalışmada 50 mg/kg'dan daha yüksek dozların uterus ağırlığını artırarak östrojenik aktiviteyi tetiklediği ortaya konulmuştur [33].

Son yapılan çalışmalarda BPA'nın tiroid hormonunun çalışmasını engellediği ve trilyonda bir olan dozunun dahi testosteron sentezini engellediği ortaya konulmuştur [2].

Tablo 1. Çeşitli ambalaj materyallerinde ve koşullarda BPA migrasyonu [5, 7, 13, 16].

Ambalaj Malzemesi	Gıda veya Gıdayı Simüle Eden Sıvı	Test Koşulları	BPA Seviyesi (ppb)
Teneke Kutu	Su	120°C /90 min	82
		100°C /9 min	2
		60°C ve 90°C/30 min	TE
		60°C/30 min	TE
		121°C/30 min	7-13
		121°C/30 min	7-8
		121°C/30 min	16 – 18
		121°C/90 min	403 - 646
		111°C/135 min	11 - 73
		100°C/9 min	< 5 – 18
Plastik	Su	Kahve	33-134
		Kafein çözeltisi	9-124
		Su	0.5 - 26
PVC streç film	Su	100°C/6 h	TE
		49°C/10 gün	TE
		40°C/10 gün	TE-12
	Zeytinyağı	40°C/10 gün	TE-31

TE: Tespit edilmemiştir

Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

BPA'nın bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu konusunda hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen birkaç çalışma bulunmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelerin doğumdan önceki dönemde BPA'ya maruz kalması ile *Listeria* enfeksiyonu sonucunda lenfosit sayısında artış gözlenmiştir. Bunun yanında sitokin üretiminde artış ve düzenleyici T hücrelerinin sayısında da azalma gözlenmiştir [34]. BPA'ya gelişme döneminde maruz kalma, ovalbumin antijeni toleransında azalmaya ve astım fenotipinin artmasına neden olmaktadır [35, 36]. Bunun yanında, yetişkin farelerin BPA'ya maruz kalması sonucunda, üretilen sitokin ve antikor seviyelerinin azaldığı, bunun da antikor üretimini artırdığı yönünde bulgular mevcuttur [37].

Davranış Bozuklukları Üzerine Etkileri

BPA'nın davranış üzerindeki etkisi hakkında yapılan çoğu araştırma bu kimyasala uzun süreli maruz kalma sonucunda oluşan etkiler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, BPA'nın dopamin ile ilişkili olarak öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu belirtilmiştir [38]. BPA'ya maruz kalmanın ayrıca hiperaktivitenin ve kaygı düzeyinin artmasına neden olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [39].

Karsinojenik Etkileri

BPA'ya maruz kalmanın kanser oluşturma riskini artırdığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir [40-41]. BPA'nın özellikle üreme sistemi üzerinde testis, prostat, uterus,

yumurtalık kanseri gibi kanser türlerine neden olduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır [2, 42]. Ayrıca BPA'nın östrojenik özelliğe olması nedeniyle meme kanserine de neden olabileceği belirtilmektedir [43]. Birçok ülkede sayısında artış gözlenen meme, rahim, testis ve prostat kanseri gibi bazı kanser türleri de endokrin sistemine hasar veren kimyasallara bağlanmaktadır [26, 30, 41, 44].

Obeziteye Etkileri

BPA'nın yağ dokuları üzerine de etkisi olduğu bilinmekle birlikte bu konudaki bulgular henüz netlik kazanmamıştır. Bir çalışmada 15 gün boyunca yüksek dozda BPA verilen deney hayvanlarında vücut ağırlığında azalma ve beslenme yetersizliği belirtilirken diğer bir çalışmada ise 3 ay boyunca BPA verilen deney hayvanlarının vücut ağırlığı, yağ depoları ve trigliserit seviyesi etkilenmemiştir [45]. Aynı zamanda BPA'nın glikoz intoleransı ve insülin duyarlılığını da etkilediği çeşitli çalışmalar sonucunda raporlanmıştır [46].

YASAL DÜZENLEMELER

BPA'nın insan sağlığına tehlike oluşturan dozları hakkında tartışmalar devam ederken potansiyel riskleri gün geçtikçe daha da belirginleşmektedir. Bu süreçte bazı ülkeler çeşitli regülasyonlar yayınlamıştır. Regülasyonların çoğu insanların maruz kalma sebebinin gıda ile temasta olan maddelere ve ambalajlamaya bağlarken, bazı ülkeler de BPA'ya çevresel maruz kalma risklerini değerlendirmişlerdir. Dünyadaki BPA üretiminin neredeyse üçte birinin ABD'de ve dörtte birinin Avrupa Birliği'nde gerçekleşmesine rağmen, her iki bölgede de

çevre açısından BPA'lar hakkında çok etkili regülasyonlar bulunmamaktadır [47-48]. Kanada BPA'nın çevresel etkilerini sınırlayan tek ülkedir.

ABD ve Kanada'daki Düzenlemeler

Geçmişte FDA, BPA kimyasalının kullanımının çocuklar ve hamileler için bile güvenilir olduğunu iddia etmesine rağmen, 2010 yılında FDA, fetüslerin, yeni doğan bebeklerin, küçük çocukların beyin, davranış ve prostat bezi üzerine etkileri konusunda endişelerin olduğu yönünde açıklamada bulunmuştur [49-50]. Ulusal Toksikoloji Programı ile koordineli şekilde BPA'nın belirsiz riskleri konusunda detaylı çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalar gıda kaynaklarından insanların BPA'ya maruz kalmasını azaltma yönünde olup, özellikle biberonlarda ve bebek beslenmesinde kullanılan kaplarda BPA'nın kullanılmaması ve bebek maması ambalajlarında BPA'ya alternatif kaplama malzemelerinin geliştirilmesi ve diğer konserve gıdaların kaplamalarında da BPA kullanımının minimize edilmesi ya da alternatiflerin kullanılmasını desteklemektedir [51].

Kanada Eylül 2010'da BPA'nın toksik olduğunu açıklayan ilk ülke olmuş ve Kanada Hükümeti BPA'nın bebek biberonlarında kullanımını yasaklamıştır.

Avrupa Birliği Düzenlemeleri ve Ülkemizdeki Durum

Avrupa Birliği kimyasalların değerlendirilmesinde 2007 yılında ortaya konulan "REACH" (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals-Kayıt, Değerlendirme, Yetki, Kimyasalların Yasaklanması) uygulamasına dayanan bir anlayışa sahiptir. REACH Avrupa'da üretilen ve ithal edilen ürünlerin insan sağlığına ve çevreye olan zararları konusunda kimyasalların yönetimini sağlayan bir sistemdir [52].

Avrupa Komisyonu 2003 yılında BPA üzerine detaylı bir risk değerlendirmesi yapmış ve 2008 yılında bu risk değerlendirmesini güncelleştirmiştir. Her iki değerlendirmede de BPA'ya belli değerlerde maruz kalmanın insanlar ve çevre için güvenli olduğu belirtilmiştir [53]. Buna rağmen, 2008 yılındaki risk değerlendirmesi sudaki canlı türleri için ileri risk değerlendirilmesi yapılması gerektiği çağrısını yapmıştır [54].

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) gıda ile temasta bulunan bir madde olarak BPA'nın kullanımı üzerine kapsamlı risk değerlendirmesi yapmıştır. 2007, 2008 ve 2010 yıllarında yayınlanan raporlarda BPA'nın gıda ambalajlarında kullanılmasının insan sağlığı açısından herhangi bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir [55]. REACH ve EFSA'nın görüşleri tarafından tatmin olmayan Avrupa ülkeleri BPA'nın bebek biberonlarından kullanılan bazı ürünlerde kullanımını engellemiştir. Fransa BPA içeren bebek biberonlarının satışını ertelemiştir [56]. Daha sonra, Avrupa Birliği EFSA'nın risk değerlendirmelerine rağmen, bebek biberonlarında BPA kullanımını yasaklamıştır [57]. Ayrıca EFSA, BPA'nın günlük alım limitini 0.05 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirlerken,

spesifik migrasyon limiti de 0.6 ppm olarak sınırlandırılmıştır. Ülkemizde de, AB yasalarına uyum çerçevesinde biberon gibi bebek beslenmesinde kullanılan polikarbonat malzemelerin üretiminde BPA'nın kullanımı yasaklanmıştır [58]

SONUÇ

BPA dünya çapında özellikle gıda ve içeceklerin muhafazasında kullanılan malzemelerin bileşeni olan bir kimyasal olduğu için BPA'nın gıdalara ve içeceklere bulaşma riski bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda BPA'nın endokrin sistemine zarar veren bir madde olduğu belirtilmiştir. Bunun dışında, BPA gibi ksenoöstrojenlerin üreme sistemi kanserlerine (testis, yumurtalık, meme, uterus gibi), doğurganlık problemleri (düşük sperm sayısı ve kalitesi) gibi endokrin sisteme bağlı sorunlara neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, BPA'nın davranış bozukluğu ve obezite üzerine de etkileri olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. BPA'nın insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri gün geçtikçe daha yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda özellikle yağlı ürünleri içeren epoksi bazlı reçinelerin kullanıldığı metal kaplarda, 100°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda uzun süreli temas sonucunda ve plastik kaplarda fazla kullanım ve tahribat sonrası yüksek sıcaklıklarda gıdalara BPA migrasyonu yüksek miktarlarda bulunmuştur. Avrupa Birliği üye ülkelerde ve ülkemizde biberon gibi bebek beslenmesinde kullanılan polikarbonat malzemelerin üretiminde BPA'nın kullanımı yasaklanmıştır. Ülkemizde su damacaneleri üzerine yapılmış çalışmalar BPA migrasyonunun sağlığı tehdit edecek boyutta olmadığını göstermiştir. Ancak, diğer gıdalarda ve gıda ile temas eden diğer kap ve servis ekipmanlarında farklı koşullarda yapılacak migrasyon çalışmalarının sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Fernandez M.F., Arrebola, J.P., Taoufik, J., Naval'on, A., Ballesteros, O., Pulgar, R., Vilchez, J.L., Olea, N., 2007. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive Toxicology* 24: 259–264.
- [2] Ballesteros-Gomez, A., Rubio, S., Perez-Bendito, D., 2009. Analytical methods for the determination of bisphenol A in food. *Journal of Chromatography A* 1216: 449 – 469.
- [3] Braun, J., Yolton, K., Dietrich, K., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A. M., Lanphear, B. P., 2009. Prenatal bisphenol a exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives* 117(12): 1945-1952.
- [4] Hoekstra, E.J., Simoneau, C., 2012. Release of bisphenol A from polycarbonate—a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* DOI 10.1080/10408398.2010.536919.
- [5] Yang, M., Kim, S.Y., Lee, S.M., Chang, S.S., Kawamoto, T., Jang, J.Y., Ahn, Y.O., 2003. Biological monitoring of bisphenol A in a Korean population, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 44:546–551.

- [6] Biedermann-Brem, S., Grob, K., Fjeldal, P., 2008. Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: mechanisms of formation and investigation of worst case scenarios. *European Food Research and Technology* 227(4): 1053–1060.
- [7] Munguía-López, E.M., Soto-Valdez, H., 2001. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food stimulant from Mexican can coatings. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49: 3666–3671.
- [8] Biles, J.E., McNeal, T.P., Begley T.H., Hollifield, H.C., 1997. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 45 (9): 3541–3544.
- [9] Maragoua, N.C., Makria, A., Lampib, E.N., Thomaidisa, N.S., Koupparisa M.A., 2008. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby bottles under real use conditions. *Food Additives and Contaminants* 25(3):373-383.
- [10] Cao X., Corriveau J., 2008. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(15): 6378–6381.
- [11] Thomson, B.M., Grounds, P.R., 2005. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment. *Food Additives and Contaminants* 22: 65-72.
- [12] Goodson, A., Summerfield, W., Cooper, I., 2002. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Additives and Contaminants* 19: 796–802.
- [13] Kang, J.H., Kondo, F., Katayama, Y., 2006. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 226: 79–89.
- [14] Kang, J.H., Kito, K., Kondo, F., 2003. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of Food Protection* 66: 1444–1447.
- [15] Erdem, Y.K., Acar F., 2012. Migration of bisphenol-a into the natural spring water packaged in polycarbonate carbons. *International Journal of Applied Science and Technology* 2(1):152.
- [16] López-Cervantes, J., Paseiro-Losada, P., 2003. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives and Contaminants* 20: 596–606.
- [17] Dekant, W., Volkel, W., 2008. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology* 228: 114–134.
- [18] Koch, H.M., Calafat, A.M., 2009. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philosophical Transactions Royal Society London B Biological Sciences* 364: 2063–2078.
- [19] Talsness, C.E., Andrade, A.J., Kuriyama, S.N., Taylor, J.A., Vom Saal, F.S., 2009. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philosophical Transactions Royal Society London B Biological Science* 364: 2079–2096.
- [20] Fernandez, S.V., Russo, J., 2010. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicological Pathology* 38: 110–122.
- [21] Halden, R.U., 2010. Plastics and health risks. *Annual Review of Public Health* 31: 179–194.
- [22] Vandenberg, L.N., Chahoud, I., Heindel, J.J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F.J., Schoenfelder, G., 2010. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives* 118:1055–1070.
- [23] Hotchkiss, A.K., Rider, C.V., Blystone, C.R., Wilson, V.S., Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P.M., Gray, C.L., Gray, L.E., 2008. Fifteen years after “Wingspread”—environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicological Sciences* 105: 235–259.
- [24] Zama, A.M., Uzumcu, M., 2010. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology* 31: 420–439.
- [25] Bourguignon, J.P., Parent, A.S., 2010. Early homeostatic disturbances of human growth and maturation by endocrine disrupters. *Current Opinion in Pediatrics* 22: 470–477.
- [26] Meeker, J.D., 2010. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men’s health. *Maturitas* 66: 236–241.
- [27] Trasande, L., Cronk, C., Durkin, M., Weiss, M., Schoeller, D.A., Gall, E.A., Hewitt, J.B., Carrel, A.L., Landrigan, P.J., Gillman, M.W., 2009. Environment and obesity in the national children’s study. *Environmental Health Perspectives* 117: 159–166.
- [28] Newbold, R.R., 2010. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones* 9: 206–217.
- [29] Eloheid, M.A., Allison, D.B., 2008. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15: 403–408.
- [30] Walvoord, E.C., 2010. The Timing of Puberty: is it changing? Does it matter? *Journal of Adolescent Health* 47: 433–439.
- [31] Salian, S., Doshi, T., Vanage, G., 2009a. Perinatal exposure of rats to bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sciences* 85 (21/22): 742–752.
- [32] Salian, S., Doshi, T., Vanage, G., 2009b. Neonatal exposure of male rats to bisphenol A impairs fertility and expression of sertoli cell junctional proteins in the testis. *Toxicology* 265 (1/2): 56–67.
- [33] Mielke H., Gundert-Remy U. 2009. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology Letters* 190: 32–40
- [34] Yan, H., Takamoto, M., Sugane K., 2008. Exposure to bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T(H)2 cytokine production associated with reduction of CD4CD25 regulatory T cells. *Environmental Health Perspectives* 116: 514–9.
- [35] Ohshima, Y., Yamada, A., Tokuriki, S., Yasutomi, M., Omata, N., Mayumi, M. 2007. Transmaternal exposure to bisphenol A modulates the development of oral tolerance. *Pediatrics Research* 62: 60–64.

- [36] Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C.S., Goldblum, R.M. 2010. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environmental Health Perspectives* 118: 273–277.
- [37] Goto, M., Takano-Ishikawa, Y., Ono, H., Yoshida, M., Yamaki, K. And Shinmoto, H. 2007. Orally administered bisphenol A disturbed antigen specific immunoresponses in the naive condition. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 71: 2136–2143.
- [38] Miyagawa, K., Narita, M., Narita, M., Akama, H., Suzuki, T., 2007. Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. *Neuroscience Letters* 418(3): 236-241.
- [39] Ryan, B.C., Vandenberg, J.G., 2006. Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. *Hormones and Behavior* 50:85–93.
- [40] Cavalieri, E.L., Rogan, E.G., 2010. Is bisphenol A a weak carcinogen like the natural estrogens and diethylstilbestrol? *IUBMB Life* 62: 746–751.
- [41] Soto, A.M., Sonnenschein, C., 2010. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nature Reviews Endocrinology* 6: 364–371.
- [42] Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W.V., 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 24(2): 139-177.
- [43] Keri R.A., Ho S.-M., Hunt P., Knudsen K., Soto A.M., Prins G. S. 2007. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology* 24: 240–252.
- [44] Darbre, P.D., Charles, A.K., 2010. Environmental oestrogens and breast cancer: evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens. *Anticancer Research* 30: 815–827.
- [45] Ben-Jonathan N., Hugo E. V., Brandebourg T. D. 2009. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 304: 49–54.
- [46] Alonso-Magdalena, P., Vieira, E., Soriano, S., Menes, L., Burks, D., Quesada, I., Nadal, A., 2010. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives* 118: 1243–1250.
- [47] National Institute of Health, 2008. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol-A. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR-NTP), Washington D.C.
- [48] ICIS, 12 Oct 2008. “Chemical Profile: Bisphenol A,” ICIS Chemical Business. Retrieved on April 18, 2012, Retrieved on March 25, 2012, Available from: <http://www.icis.com/Articles/2008/10/13/9162868/chemical-profile-bisphenol-a.html>.
- [49] NTP 2008. National Toxicology Program. NTP brief on BPA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-0038s1-02.pdf>
- [50] FDA, 2010. Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications, U.S. Food and Drug Administration January 2010. <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/PublicHealthFocus/UCM197778.pdf>
- [51] FDA, 2012. Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm>.
- [52] Williams, E.S., Panko, J., Paustenbach, D.J., 2009. The European Union’s REACH regulation: a review of its history and requirements. *Critical Reviews in Toxicology* 39 (7): 553-575.
- [53] Plastics Europe, 2012. The Plastics Portal, Retrieved on April 15, 2012, Available from: <http://www.plasticseurope.org/>
- [54] European Union, 2008. European Union Risk Assessment Report e Bisphenol A. EINECS No: 201-245-8. Retrieved on April 15, 2012, Available from: http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-chemicals/risk_assessment/REPORT/bisphenolareport325.pdf.
- [55] EFSA, 2010. Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA J. 8, 1829.
- [56] Bottemiller, H., 2010. France Bans BPA in Baby Bottles. Food Safety News. Retrieved on March 15, 2012, Available from: <http://www.foodsafetynews.com/2010/05/france-bans-bpa-in-baby-bottles>.
- [57] British Broadcasting System, 2010. EU Bans Bisphenol A Chemical from Babies’ Bottles. Retrieved on April 15, 2012, Available from: <http://www.bbc.co.uk/news/world-europe-11843820>
- [58] Türk Gıda Kodeksi. 2011. Gıda Maddeleri İle Temasta Bulunan Plastik Madde Ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29), Ankara.