

Fluorene-9-Bisphenol ve Canlılar Üzerindeki Etkileri

Fatma Nur Akıncı^{1*} , Aysel Çağlan Günel² 

ÖZET

Fluorene-9-Bisphenol (BHPF), endokrin bozucu maddelerden biri olan Bisphenol A (BPA)'nın ikamesidir. BPA, günlük hayatta sürekli olarak karşılaşılabileceğimiz zararlı bir kimyasal maddedir. Hem çevreye hem de canlı hayatına zararlı etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlandırılmıştır. Bundan dolayı plastik malzemelerin üretilmesinde yapı maddesi olarak alternatiflere yönelim gösterilmiştir. Alternatif olarak kullanılan BHPF; gıda saklama kaplarında, oyuncak malzemelerinde, bebeklerin kullandığı biberonlarda ve daha birçok alanda karşımıza çıkmaktadır. Endokrin bozucu olma potansiyeline sahip bu kimyasal bileşiğe maruz kalınması sonucunda ortaya çıkabilecek etkilerinin araştırılması, daha yeni gündeme gelmiştir. Yapılan araştırmalarda kullanılan canlılar, insan organizmasına en yakın özelliği gösteren ve sucül hayatında etkilerini araştırılabilir kılan türdendir. Bu derleme hazırlanırken BHPF'nin *Danio rerio*, *Porcine (Domuz)*, *Chlorella vulgaris* ve *CD-1 fare* model organizmaları üzerindeki nörolojik, kardiyolojik, histolojik ve endokrinolojik olarak etkilerinin neler olduğunu ortaya çıkaran araştırmalar incelenmiştir.

Fluorene-9-Bisphenol and Its Effects on Living Beings

ABSTRACT

Fluorene-9-Bisphenol (BHPF) is a substitute for Bisphenol A (BPA), one of the endocrine disruptors. BPA, on the other hand, is a harmful chemical substance that we can constantly encounter in our daily life. Its use is restricted due to its harmful effects on both the environment and living life. Therefore, in the production of plastic materials, alternatives have been shown as a building material. BHPF; which is used as a substitute, appears in food storage containers, toy materials, baby bottles and many other areas. Investigation of the effects that may occur as a result of exposure to this chemical compound, which has the potential to be endocrine disruptor, has only recently come to the fore. The creatures used in the researches are of the type that show the closest feature to the human organism and make their effects in aquatic life researchable. While preparing this review, studies revealing the neurological, cardiological, histological and endocrinological effects of BHPF on *Danio rerio*, *Porcine (Pig)*, *Chlorella vulgaris* and *CD-1 mouse* model organisms were examined.

Article Info

*Corresponding author:

e-mail: fatmaaknc19@gmail.com

Institution:

¹Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri
Enstitüsü Çevre Bilimleri Bölümü

²Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim
Fakültesi Biyoloji Eğitimi Ana Bilim
Dalı

Article history

Received: 11.06.2022

Accepted: February 19.07.2022

Available online: 30.09.2022

AnahtarKelimeler:

BHPH, Toksik Etkiler, Model
organizmalar

Keywords:

BHPF, ToxicEffects, Model Organisms

How to Cite:F.N. Akıncı, A.Ç.Günel,
"Fluorene-9-Bisphenol ve Canlılar
Üzerindeki Etkileri",
EnvironmentalToxicologyandEcology,
cilt. 2, sayı 2, ss. 76-86, 2022.

1. GİRİŞ

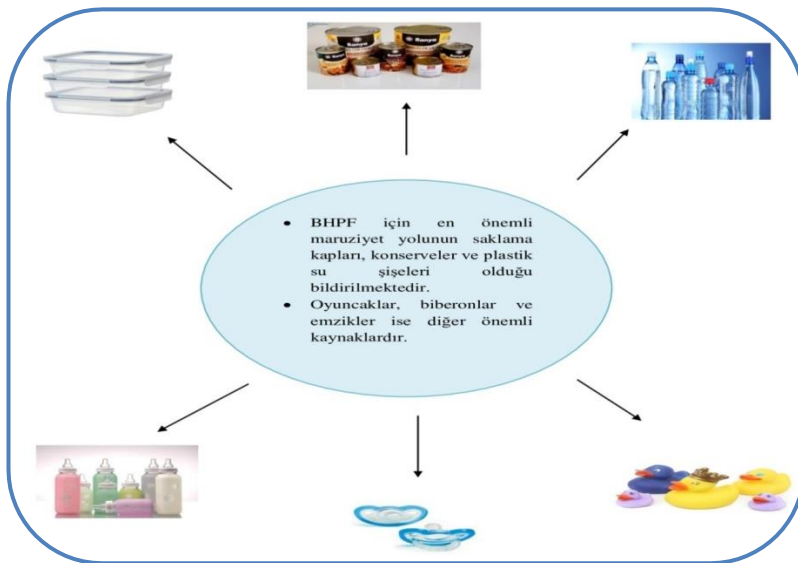
Sanayi devriminden bu yana nüfus artışıyla birlikte çevreye salınan kimyasallar ile ilişkili olarak sağlık sorunlarında ciddi artışlar gözlemlenmiştir. Bu tür kimyasallardan biri olan endokrin bozucular (EDC), çevresel sistemin her alanında bulunabilme özelliğine sahiptir. Günlük hayatta kullanılan malzemeler aracılığı ile maruz kalınan endokrin bozucu kimyasallar; hayvanların gelişimi, endokrin sistemlerinin normal işleyişi, üremesi hatta çevredeki davranışları üzerinde olumsuz etkiler yaratır [1-4].

Bisphenol A (BPA), endokrin bozucu olma potansiyeline sahip bir kimyasaldır. Birçok tüketicinin günlük hayatta kullandığı ürünlerde bulunan polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda BPA' nın çevre ve canlılar üzerindeki toksik etkileri açığa çıkarılmıştır. Üreme ve gelişimsel bozukluklar, metabolik hastalıklar ve kanser gibi sağlık sorunları gözler önüne serilmiştir. BPA' nın üretimi ile ilgili getirilen kısıtlamalar sonucunda BPA' nın yerine alternatifi olan Fluorene-9-Bisphenol (BHPF) kullanılmaya başlanmıştır [1, 5-7].

BHPF' nin yapısında bulunan hidrojen bağları, makromolekül zincirler içeren aromatik yapıları ve amid bağlantısı sayesinde yüksek düzeyli moleküller arası paketleme ile mikro alanlar oluşturarak mekanik ve termal direnç özelliği gösterir. Bu kimyasal yapısı nedeniyle organik çözücülerde kısmen çözünür ve yüksek bozunma sıcaklığı gösterir [8].

BHPF son yıllarda elektronik ve yalıtım malzemelerinde, polyester polimerlerin sentezlenmesinde, yapısal bazı yapıştırıcılarda, oyuncaklarda, otomobil ve havacılık gibi birçok sektörde çeşitli ürünler oluşturmak üzere kullanılmaktadır. Günlük hayatımızda kullanılan saklama kapları ve biberonlar gibi gıda ile temas edilebilecek eşyalarda da kullanımı görülmektedir (Şekil 1). Bisphenol A' nın ikamesi olarak işlevini yerine getiren BHPF, birçok plastik malzemelerden yiyecek ve içeceklerle karışabilme potansiyeline sahip çevresel bir toksindir [9-11].

Küresel kirleticilerin; çevresel stres etkilerine maruz kalabilme özelliği olan sucul ve karasal canlılarda davranışsal, hormonal, büyüme ve gelişme, yaşam süresi ve morfoloji üzerinde yan etkiler gözlenmiştir. Yapılan araştırmalar, BHPF' nin kullanımındaki artış ile birlikte canlı sağlığı üzerindeki etkilerinin çokta masum olmadığını göstermiştir [12,13].



Şekil 1. BHPF maruziyet kaynakları [9,10].

2. CANLILAR ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

İnsan nüfusunun hızla artış göstermesi yaşam alanı, enerji kaynakları ve gıda güvenliği konusunda talep artışına sebep olmuştur. İnsan faaliyetleri sonucu ortaya çıkan maddeler, canlı organizmalar ile çevre üzerinde olumsuz etkilere sebebiyet vermiştir. Bu maddelerden biri olan BHPF, dünyada üretimi yaygın olarak gerçekleştirilen bir bileşiktir. Bu çalışmada BHPF' nin canlılar üzerinde gösterdiği olumsuz etkiler alt başlıklar halinde incelenmiştir [14].

2.1.Zebra Balığı (*Danio rerio*) ile yapılan çalışmalar

Zebra balığının deneysel araştırmalarda kullanılan bir model organizma olmasının sebepleri; embriyonik gelişim dönemindeki genetik kontrolünün kolay yapılması, hızlı gelişim göstermesi, verimli döl verebilmesi, şeffaf embriyolara sahip olması, insan genlerine benzerlik göstermesi ve kolay üretilebilmesidir. *Danio rerio* model organizması ile yapılan araştırmalar gösteriyor ki BHPF' nin etkileri çeşitlilik göstermektedir [15-18].

BHPF maruziyetinin, zebra balığı embriyo ve larvaları için akut toksisitesi araştırma konusudur. Yapılan incelemeler sonucunda BHPF' nin zebra balığı embriyo ve larvalarındaki mortalite, metabolik bozukluklar ve kardiyotoksosite üzerindeki etkileri rapor edilmiştir.

BHPF' nin, zebra balığının embriyonik gelişimi üzerinde oldukça toksik etki yarattığı bildirilmiştir. Zebra balığı embriyolarının gelişimi, BHPF konsantrasyon düzeyine bağlı olarak gecikme göstermiş ve embriyolar hatalı biçimlenerek anormal bir fenotip ortaya çıkmıştır. Zebra balığı embriyosunda fenotipik kusurlar incelendiğinde azalan vücut uzunluğu, perikardiyal ödem, yolk kesesi malformasyonu, yüzme kesesinin yokluğu, baş ve göz bölgesin de küçülme, küçük gözler, kuyruk malformasyonu ve çift kafa rapor edilmiştir [19-21].

BHPF' ye maruz kalan embriyonik gruplarda epibol süreci (gastrulasyon sırasındaki hücre hareketi) ve gelişimsel aşamalar (kuyruklar, gözler vb.) gecikirken ölü embriyolar da belirgin bir şekilde artmıştır. BHPF maruziyetinin apoptoza da yol açtığı bildirilmiştir. Zebra balıklarında apoptoz beyin, perikard (kalbi çevreleyen, kalbin içinde bulunduğu bir kese) ve kuyruk ucunda meydana gelmiştir. BHPF dozunun artması ile birlikte perikard ve kuyruk ucundaki apoptoz artış göstermiştir [3,22].

Zebra balığı, metabolik bozuklukları araştırabilmek için uygun fonksiyonlara (lipid depolama, iştah ve insülin düzenleme gibi) sahiptir. Zebra balığının karaciğer dokusunda, belirgin olarak artış gösteren lipid birikmesi görülmüştür. BHPF' ye maruz kalınması sonucunda vücuttaki lipid dengesi bozulmuştur. Diyete bağlı olan alkolden bağımsız yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) seyri ise kötüye gitmiştir [19-21].

BHPF maruziyetinin etkileri bu kadarla kalmayıp zebra balığı embriyo ve larvalarındaki kardiyak gelişimini de geciktirmiş ve anormal kardiyak morfoloji ile sonuçlanmıştır. Sonuçlar ise şöyledir:

- Perikart alanının analiz edilmesiyle perikart alanının arttığı,
- Perikart-ödem oranının arttığı,
- Larva kalbinin malformasyonu sonucu anormal kardiyak morfoloji,
- Sinusvenosus- bulbusarteriosus (SV-BA) mesafesinin artışı,

- Ventrikül ve atriyumun lineerizasyonun bozulduğu,
- BHPF' ye maruziyet oranının artmasıyla kalp ritminin bozularak kalp hızının azaldığı ve
- BHPF' ye maruz kalan zebra balığının kalbinin ise hatalı bir şekilde biçimlendiği rapor edilmiştir [3,22].

Farklı dozlarda BHPF' ye maruz bırakılan zebra balığında gerçekleşmiş olan nörotoksisite üzerindeki etkiler rapor edilmiştir. İlk olarak hipotalamik-hipofizer-tiroid (HPT) ekseninin hormetik yanıt ile arasındaki ilişki incelenmiştir. BHPF' ye maruz bırakılan zebra balıklarında, tiroid bezinin ürettiği T3 ve T4 hormon seviyelerinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. İkinci olarak ise BHPF' nin doz oranı arttıkça merkezi sinir sistemindeki (CNS) nöron farklılaşması inhibe olmuştur. Ayrıca zebra balığı larvasında, merkezi sinir sisteminde MBP ekspresyonu artarken gen ekspresyonunun ise azaldığı gözlemlenmiştir. Zebra balığı embriyolarında, gelişimsel dönemdeki gen ekspresyonunu incelemek için GFP (Yeşil Floresan Protein) parametresine bakılır. Beyin ve omurilikte, GFP ekspresyonunda azalma meydana gelmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda BHPF' nin, HPT ekseninin işleyişine müdahale etmesiyle TH seviyelerini ve gen ekspresyonunu etkileyerek nörotoksik özellikler sergilediği rapor edilmiştir [20,23].

Nöroendokrin sistem üzerinde etki gösterebilen BHPF ile temas ettirilen larvalar üzerinde davranışsal incelemeler de yapılmıştır. Genel hareket kontrolü esnasında düşük dozda uygulanan BHPF' nin zebra balığı larvası üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Yüksek dozda uygulanan BHPF, zebra balığı larvalarının toplam hareket mesafelerinde önemli ölçüde bir azalmaya sebep olmuştur. Ayrıca her iki doz gruplarında ortalama hareket hızı da belirgin şekilde azalma göstermiştir.

Zebra balıklarında birikim gösteren BHPF' nin, uykusuzluk benzeri davranış değişikliklerine sebebiyet verdiği gözlenmiştir. BHPF' ye maruz kalınması sonucunda yetişkin zebra balığında kur yapma ve üreme davranışı üzerinde etkileri gözlemlenmiştir. Bu etkileri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- BHPF' ye maruz kalan kadın ve erkek arasındaki kur yapma endeksi azalmıştır.
- BHPF' ye maruz kalan dişilerin erkeğe yönelimi oldukça azalmıştır.
- BHPF, anksiyete ve depresyon benzeri davranışa sebep olmuştur [4,20,24].

2.2 Domuz (Porcine) ile yapılan çalışmalar

Domuzlar, bisfenollerin sebep olduğu üreme bozukluklarının araştırılabilmesi için uygun bir model organizmadır. Çünkü domuzların fizyolojik ve biyokimyasal yapılarının insanlar ile benzerlik göstermesi, laboratuvar şartlarında kolayca yetiştirilebilir olması ve deney hayvanı olarak diğer canlılardan daha az duygusal problem oluşturmaları gibi özellikleri bulunmaktadır [14,25].

BHPF' nin, domuz oositlerinin olgunlaşması üzerindeki toksik etkilerinin neler olduğuna bakılmıştır. Çalışma sonucunda domuz oositlerinde:

- Anormal yapıda iğ ipliklerinin oluşması,
- ATP seviyesinin azalması,

- ROS (Reaktif Oksijen Türleri) seviyesinin artışına bağlı olarak oksidatif stresin artış göstermesi,
- Kortikal granüllerin (CG'ler) dağılımının bozulmasıyla oosit kalitesinin düşmesi,
- Kümüls hücrelerinin genişlemesinin engellenmesi,
- Polar gövde ekstrüzyonunda (PBE) azalmaya yol açmış olması ve
- Erken oosit apoptozuna sebep olması gibi toksik etkilerinin olduğu saptanmıştır [26].

2.3. Yeşil alg (*Chlorella vulgaris*) ile yapılan çalışmalar

Birincil üreticiler olarak karşımıza çıkan algler, su kirliliğinin düzeyini anlayabilmek için hassas göstergelerdir. Chlorophyta şubesindeki tek hücreli alg türü olan ve doğada bol miktarda bulunan *Chlorella vulgaris*, çevresel bozulmalara verdiği esnek metabolik yanıtları sayesinde model organizma olarak tercih edilmektedir. BHPF' nin ekolojik riskinin değerlendirilebilmesi için de kullanılan bir model organizmadır. BHPF' nin su ortamına düşük konsantrasyonlarda sürekli deşarj olabilmesi, suda yaşayan canlılar için toksik özelliğindedir. BHPF' nin doğal sulardaki potansiyel toksik zararları zamana ve maruz kalınan konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir [27-29].

Yapılan çalışmalarda, BHPF' nin *Chlorella vulgaris* üzerindeki toksisitesini araştırabilmek için sıvı kromatografi-kütle spektrometresi tekniği kullanılmıştır. Parametre olarak da besin haricindeki maddelerin toksisitesini değerlendirmek amaçlı alglerin büyüme hızı dikkate alınmıştır. BHPF konsantrasyonuna bağlı olarak *C. vulgaris'* in büyüme hızı, önemli ölçüde azalma göstermiştir. BHPF' nin konsantrasyonunun artması ile birlikte *C. vulgaris'* de biyoakümülyasyon da giderek artmıştır. Toksik maddelerin ortamdaki uzaklaştırılmasını ve atık arıtımını sağlayan *C. vulgaris'* in etkisini gösterebilmesi için sayıca fazla olması gerekir. Alg hücrelerinde kolayca birikim gösterebilen BHPF, *C. vulgaris'* in büyüme hızını yavaşlatarak sayıca azalmasına ve normal fonksiyonlarını yerine getiremez hale gelmesine sebep olmuştur [29].

Antioksidanlar, hücrede serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önler. Antioksidan savunma sistemi enzimatik yapıya sahip olabilir. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimleri, hücrede serbest radikallere karşı savunma hattını meydana getiren antioksidan enzimlerdir. Serbest radikallerin hücrede birikim göstermesi sonucunda oksidatif stres açığa çıkar. Alglerde birikim gösteren serbest oksijen türlerini (ROS) ortadan kaldırmak için SOD ve CAT antioksidan enzimlerinden yararlanır. BHPF' ye maruz bırakılan *C. vulgaris'* in, SOD enzim miktarında azalma gözlenirken CAT enzim miktarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum antioksidan enzimlerinin görevini yerine getirememesine ve ROS birikmesine sebebiyet vermiştir [29,30].

2.4. Fare (CD-1 mice) ile yapılan çalışmalar

Memeli hayvan grubunda model organizma olarak kullanımı en yaygın olan canlılardan birisi de farelerdir. Farelerin favori model organizma olmasının sebeplerinden en önemlisi insanlara olan genetik benzerlikleridir [31].

Yapılan araştırmalar dahilinde endokrin sistem ile ilgili hastalıklar çevresel kirletici bileşiklere maruziyet sonucunda artmaya başlamıştır. Çevresel kirleticiler, anti-östrojenik özellikleri ve diğer olumsuz etkileri ile oldukça popülerdir. BHPF' nin anti-östrojenik özelliklerini ve üreme üzerindeki toksisitesini belirlemek için farelere dozlama yapılmıştır. Dozlama sonucunda yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda farelerde rahim iç zarı incilmesi ve implantasyon bölgesinin ağırlığında azaldığı gözlenmiştir. BHPF' ye maruz bırakılan farelerin her birinde endometriyal stromal hücreler ve kolumnar epitel hücrelerinin atrofik olduğu gözlenmiştir. Böylelikle desidualizasyon ve embriyonik gelişim engellenmiş olur. Ayrıca BHPF' nin, farelerde foliküler gelişimi geciktirdiği ve corpuslutea sayısını azalttığı rapor edilmiştir. Yüksek konsantrasyonda BHPF maruziyeti sonucunda fare oositlerinde sitoplazmik büzölme ve granülasyon gözlenmiştir. Oosit olgunlaşması üzerinde olumsuz etki oluşturan BHPF, oosit polar cisimlerinin oranının da azalmasına sebep olmuştur. Fare oositlerinde iğ ipliklerinin düzeneğini stabilize eden p-MAPK proteini, BHPF maruziyeti sonucunda önemli ölçüde azalma göstermiştir. Bu azalma sonucunda oositlerde, iğ ipliklerinin morfolojisinde ve kromozom hizalanmasında anormal yapılaşma olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda BHPF maruziyetinin fare oosit olgunlaşmasını bozabileceği ve oosit kalitesini azaltabileceği rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre BHPF' nin fareler üzerinde:

- Uterus ağırlığının azalmasına,
- Yavru ağırlığının azalmasına,
- Bazı durumlarda hamileliklerin olumsuz sonuçlanmasına,
- Gebelikle ilişkili kilo artışının önemli ölçüde azalmasına ve
- Erkeklerde de semen kalitesinin azalmasına sebebiyet verdiğine değinilmiştir [11,32,33].

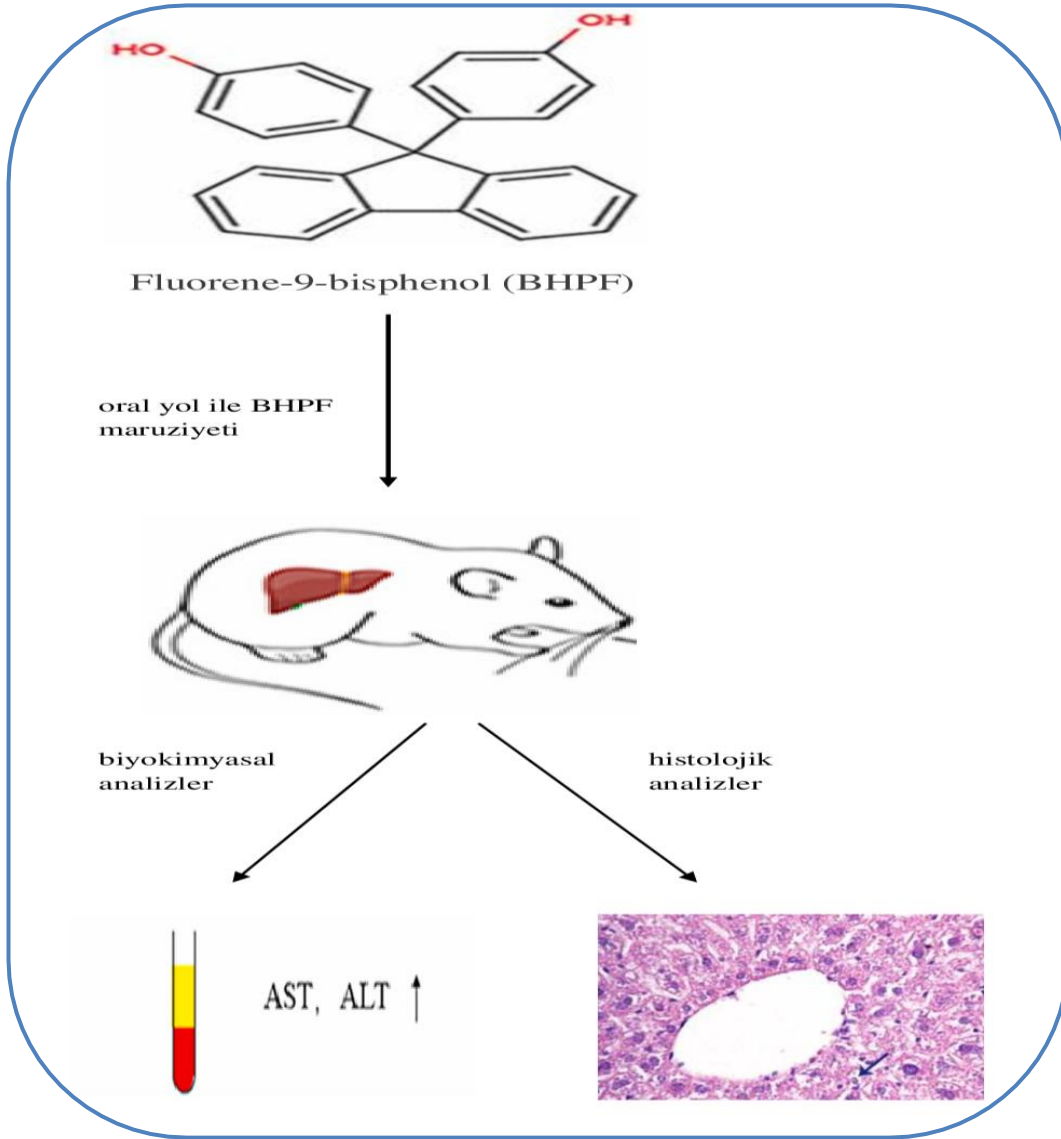
BHPF, üreme organları dışında vücutta önemi yüksek diğer organları da etkilemektedir. Karaciğer vücutta kritik öneme sahip olan bir detoksifikasyon organı olup çok sayıda eksojen kirleticinin depo edilmesinden ve biyotransformasyonundan sorumludur. Oral yol ile maruz kalınan kirleticilerin çoğu mide ve bağırsaktan damar yoluyla emilerek direk olarak karaciğer dokularına taşınır. Karaciğer birden fazla fizyolojik süreci içerisinde barındırır. Bunlar içerisinde metabolizma kontrolü, kan hacmi regülasyonu, vücut savunması, ilaç gibi bileşiklerin parçalanması ve atılımı, büyüme sinyal yollarının hormonal kontrolü, kolesterol ve lipid dengesi bulunmaktadır. Ayrıca karaciğer, rejeneratif mekanizmalar kullanan tek organdır [34-37].

Yapılan araştırmalarda fareler oral yolla 10 gün boyunca BHPF' ye maruz bırakılmıştır. 10 gün sonunda farelerin vücut ağırlığında pek bir fark görülmezken karaciğer organında önemli ölçüde bir fark görölmüştür. Bu durum BHPF' nin hedef organı olarak karaciğeri seçmiş olabileceğini gösterir. AST (Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) enzim değerleri, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve karaciğerde herhangi bir hasar olup olmadığının araştırılmasında en yaygın kullanılan parametredir. Karaciğerde herhangi bir hastalık ve zararın olup olmadığının bu enzimlerin miktarlarına bakılarak yorumlanabilir. Serum biyokimyasal analizleri için gerçekteştirilen kısa süreli testte hiçbir grupta ölüm gözlenmemiştir. BHPF ile maruz bırakılan tüm grupların farelerinde ise serum AST ve ALT aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca giderek artan doz oranıyla BHPF' ye maruz kalan farelerin karaciğerlerinde;

- Sinüzoid yapısının daralması,

- Merkezi damar yapısının genişlemesi,
- Lökosit infiltrasyonu (sızma) ve
- Sitoplazmik vakuolasyon gibi değişiklikler gözlemlenmiştir (Şekil 2).

Sonuçlar, BHPF' nin hepatotoksik olabileceğini ve farelerde karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermiştir [9].



Şekil 2. BHPF' nin karaciğer organında ki etkileri [9].

Yapılan bir başka çalışmada ise BHPF' nin sinirsel davranışlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma için klasik davranışsal test fareleri izlekleri kullanılmıştır. Farelerin farklı gelişim evrelerinde ve farklı cinsiyetlerde olması çalışmanın önemli parametreleri olmuştur. BHPF' ye maruz kalmanın farelerin depresyon ve anksiyete benzeri sinirsel davranışları üzerindeki etkileri ile ilgili çıkarımlar şunlardır:

- Yetişkin erkek fareler BHPF' ye maruz bırakılırsa erkek farelerde önemli ölçüde depresyon benzeri davranışsal duruma rastlanmıştır.
- Hamilelik sırasında BHPF' ye maruz kalma sonucunda ise dişi farelerde depresyon ve anksiyete benzeri bir kaygı durumu gözlenmemiştir [38].

3. SONUÇLAR

Çevresel kirleticilerden olan BPA' nın canlı sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri biliniyor olsa da alternatifi olarak kullanılmaya başlanmış BHPF' nin etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Dünya genelinde plastik ve türevlerinin kullanımı oldukça yaygındır. Plastiklerin yapısında bulunan BPA, endokrin bozucu olma potansiyeli taşıyan kimyasal bileşiktir. BPA' nın kullanımı en aza indirilmeye çalışılmakta olup yerine türevi olan BHPF geçmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda BHPF' nin, alternatif olarak kullanılmasına rağmen BPA' dan daha yüksek toksisite gösterdiği rapor edilmiştir. BHPF' nin de endokrin bozucu olma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Farklı yollardan çevreye salınımı gerçekleşebildiği için canlı yaşamı ile sürekli iç içedir. Günlük hayatta kullanılan birçok eşyalarda bulunan BHPF ile ilgili yapılan çalışma sayısı her geçen gün artış göstermektedir.

Derlememizde incelenen çalışmalar sonucunda BHPF bileşiğine farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde maruz kalan model organizmalar; nörolojik, hormonal, kardiyolojik, histolojik, davranışsal ve morfolojik olarak tepkiler ortaya koymuşlardır. Canlıların doku ve organlarında gözlenmiş olan bu yanıtlar, aslında ekosistemin de olumsuz etkilendiğinin bir göstergesidir. BHPF' nin kurtuluş yolu olarak görülmesine rağmen ortaya çıkan etkilerinden dolayı endişeler artmıştır.

Finansman

Yazarlar bu çalışmanın araştırılması, yazarlığı veya yayınlanması için herhangi bir maddi destek almamıştır.

Çıkar Çatışması/Ortak Çıkar Beyanı

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması veya ortak çıkar beyan edilmemiştir.

Yazarların Katkısı

Literatür inceleme; FNA: % 70, AÇG: % 30, Raporlama; ; FNA: % 70, AÇG: % 30

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerektirmez.

Araştırma ve Yayın Etiği Bildirgesi

Yazarlar, makalenin tüm süreçlerinde Environmental Toxicology and Ecology Dergisinin bilimsel, etik ve alıntı kurallarına uyduklarını ve toplanan veriler üzerinde herhangi bir tahrifat yapmadıklarını beyan ederler. Ayrıca karşılaşılabilecek etik ihlallerden Environmental Toxicology and Ecology ve yayın kurulunun hiçbir sorumluluğu olmadığını ve bu çalışmanın Environmental Toxicology and Ecology dışında herhangi bir akademik yayın ortamında değerlendirilmediğini beyan ederler.

KAYNAKÇA

- [1] Z. R. Tang, X. L. Xu, S.L. Deng, Z. X. Lian, K. Yu, "Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus," *International Journal of Molecular Sciences.*, vol. 21, no. 4, Feb. 2020, Art. no. 1519.
- [2] E. R. Kabir, M. S. Rahman, I. Rahman, "A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health," *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 40, pp. 241-258, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.etap.2015.06.009.
- [3] P. Mi, Y.Q. Tang, and X.Z. Feng, "Acute fluorene-9-bisphenol exposure damage searly development and induces cardiotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*)," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 202, Oct. 2020, Art. no. 110922.
- [4] NIEHS. "Endocrine Disruptors and Your Health." Nih.gov.
<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm> (May, 2020).
- [5] J. R. Rochester, "Bisphenol A and human health:A review of the literature," *Reproductive Toxicology*, vol. 42, pp. 132-155, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.reprotox.2013.08.008.
- [6] D. Chen, K. Kannan, H. Tan, Z. Zheng, Y. L. Feng, Y. Wu, and M. Widelka, "Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity-A Review," *Environmental Science & Technology*, vol. 50, pp. 5438–5453, May. 2016, doi: 10.1021/acs.est.5b05387.
- [7] L. N. Vanderbeng, R. Hauser, M. Marcus, N. Olea, and W. V. Welshons, "Human exposure to bisphenol A (BPA)," *Reproductive Toxicology*, vol. 24, pp. 139-177, Aug-Sep. 2007, doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.
- [8] J. M. Garcia, F. C. Garcia, F. Serna, and J. L. Pena, "High-performance aromatic polyamides," *Progress in PolymerScience*, vol. 35, pp. 623-686, May. 2010, doi:10.1016/j.progpolymsci.2009.09.002
- [9] L. Yang, X. Guo, X. Mao, X. Jia, Y. Zhou, Y. Hu, L. Sun, J. Guo, H. Xiao, and Z. Zhang, "Hepatotoxicity of Fluorene-9-Bisphenol (BHPF) on CD-1 mice," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 219, Aug. 2021, Art. no. 112298.
- [10] X. F. Jiao, Q. M. Liang, D. Wu, Z. M. Ding, J. Y. Zhang, F. Chen, Y. S. Wang, S. X. Zhang, Y. L. Miao, and L. J. Huo, "Effects of Acute Fluorene-9-Bisphenol Exposure on Mouse Oocyte in vitro Maturation and Its Possible Mechanisms," *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 60, pp. 243-253, Nov. 2018, doi:10.1002/em.22258.
- [11] Z. Zhang, Y. Hu, J. Guo, T. Yu, L. Sun, X. Xiao, D. Zhu, T. Nakanishi, Y. Hiromori, J. Li, X. Fan, Y. Wan, S. Cheng, J. Li, X. Guo, and J. Hu, "Fluorene-9-Bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice," *Nature Communications*, vol. 8, Mar. 2017, Art. no. 14585.
- [12] Z. Meng, S. Tian, J. Yan, M. Jia, S. Yan, R. Li, R. Zhang, W. Zhu, and Z. Zhou, "Effects of perinatal exposure to BPA, BPF and BPAF on liverfunction in male Mouse offspring involving in oxidative damage and metabolic disorder," *Environmental Pollution*, vol. 247, pp. 935-943, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.envpol.2019.01.116
- [13] R. R. Rix, R. N. C. Guedes, and G. C. Cutler, "Hormesisdose–response contaminant-induced hormesis in animals," *Current Opinion in Toxicology*, vol. 30, Jun. 2022, Art. no. 100336.
- [14] I. Bahelka, R. Stupka, J. Citek, and M. Sprysl, "The impact of bisphenols on reproductive system and on offspring in pigs – A review 2011–2020," *Chemosphere*, vol. 263, Jul. 2021, Art. no. 128203.
- [15] C. Zhang, C. Willett, and T. Fremgen, "Zebrafish: An Animal Model for Toxicological Studies," *Current Protocols in Toxicology*, vol. 17, pp. 1.7.1-1.7.18, Nov. 2003, doi: 10.1002/0471140856.tx0107s17.

- [16] F. Kutluyer, and E. Aksakal, "Aquatic Model Organisms and Their use in Biotechnology," *Anadolu J AgrSci*, vol. 28, no. 2, pp. 101-107, 2013.
- [17] K. Howe, M. Clark, and others, "The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome," *Nature Communications*, vol. 496, pp. 498-503, Dec. 2013, doi:10.1038/nature12111.
- [18] W. P. Bian, and D. S. Pei, "Zebrafish as a model system to evaluate the safety and toxicity of nutraceuticals," *Nutraceuticals on Science Direct*, pp. 395-409. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com>
- [19] L. Sun, Y. Ling, J. Jiang, D. Wang, J. Wang, J. Li, X. Wang, and H. Wang, "Differential mechanisms regarding triclosan vs. bisphenol A and fluorene-9-bisphenol induced zebrafish lipid-metabolism disorders by RNA-Seq," *Chemosphere*, vol. 251, Jul. 2020, Art. no. 126318.
- [20] M. Jin, J. Dang, Y. N. Paudel, X. Wang, B. Wang, L. Wang, P. Li, C. Sun, and K. Liu, "The possible hormetic effects of fluorene-9-bisphenol on regulating hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish," *Science of The Total Environment*, vol. 776, Jul. 2021, Art. no. 145963.
- [21] S. Zhang, Y. Xu, S. Zhang, C. Zhao, D. Feng, and X. Feng, "Fluorene-9-bisphenol exposure decreases locomotor activity and induces lipid-metabolism disorders by impairing fatty acid oxidation in zebrafish," *Life Sciences*, vol. 294, Apr. 2022, Art. no. 120379.
- [22] A. E. E. Bruce, "Zebrafish epiboly: Spreading thin over the yolk," *Developmental Dynamics*, vol. 245, pp. 244-258, Oct. 2015, doi:10.1002/dvdy.24353
- [23] İ. Karaboz, A. Sukatar, A. Parlakay, "Denizsel Organizmalardan Elde Edilen Yeşil Floresans Protein(GFP) ve Kullanım Alanları," *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, vol. 21, pp. 383-388, 2004.
- [24] P. Mi, Q. P. Zhang, S. H. Zhang, C. Wang, S. Z. Zhang, Y. C. Fang, J. Z. Gao, D. F. Feng, D. Y. Chen, and X. Z. Feng, "The effects of fluorene-9-bisphenol on female zebrafish (*Danio rerio*) reproductive and exploratory behaviors," *Chemosphere*, vol. 228, pp. 398-411, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.170
- [25] R. Pabst, "The pig as a model for immunology research," *Cell and Tissue Research*, vol. 380, pp. 287-304, Apr. 2020, doi:10.1007/s00441-020-03206-9
- [26] X. Jiao, Z. Ding, F. Meng, X. Zhang, Y. Wang, F. Chen, Z. Duan, D. Wu, S. Zhang, Y. Miao, and L. Huo, "The toxic effects of Fluorene-9-bisphenol on porcine oocyte in vitro maturation," *Environmental Toxicology*, vol. 35, pp. 152-158, Nov. 2019, doi: 10.1002/tox.22851.
- [27] C. Zuniga, C. T. Li, T. Huelsman, J. Levering, D. C. Zielinski, B. O. McConnell, C. P. Long, E. P. Knoshaug, M. T. Guarnieri, M. R. Antoniewicz, M. J. Betenbaugh, and K. Zengler, "Genome-Scale Metabolic Model for the Green Alga *Chlorella vulgaris* UTEX 395 Accurately Predicts Phenotypes under Autotrophic, Heterotrophic, and Mixotrophic Growth Conditions," *Plant Physiology*, vol. 172, pp. 589-602, Sep. 2016, doi: 10.1104/pp.16.00593
- [28] S. Mariano, E. Panzarini, M.D. Inverno, N. Voulvoulis, and L. Dini, "Toxicity, Bioaccumulation and Biotransformation of Glucose-Capped Silver Nanoparticles in Green Microalgae *Chlorella vulgaris*," *Nanomaterials*, vol. 10, Jul. 2020, Art. no. 1377.
- [29] H. Zhang, T. Ding, X. Luo, and J. Li, "Toxic effect of fluorene-9-bisphenol to green algae *Chlorella vulgaris* and its metabolic fate," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 216, Jun. 2021, Art. no. 112158.
- [30] R. Aslankoç, D. Demirci, Ü. İnan, M. Yıldız, A. Öztürk, M. Çetin, E. Ş. Savran, and B. Yılmaz, "The Role of Antioxidant Enzymes in Oxidative Stress -Superoxide Dismutase (SOD), Katalase (CAT)

- and Glutathione Peroxidase (GPX)," *Med J SDU*, vol. 26, pp. 362-369, Sep. 2019, doi: 10.17343/sdutfd.566969.
- [31] V. Vanhooren, and C. Libert, "The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities," *Ageing Research Reviews*, vol. 12, pp. 8-21, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.arr.2012.03.010.
- [32] Z. Y. Jin, C.K. Li, Y. Q. Hong, Y. X. Liang, L. Liu, and Z. M. Yang, "BHPF exposure impairs mouse and human decidualization," *Environmental Pollution*, vol. 304, Jul. 2022, *Art. no.* 119222.
- [33] Z. Jia, H. Wang, Z. Feng, S. Zhang, L. Wang, J. Zhang, Q. Liu, X. Zhao, D. Feng, and X. Feng, "Fluorene-9-bisphenol exposure induce scytotoxicity in Mouse oocytes and causes ovarian damage," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 180, pp. 168-178, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.05.019.
- [34] G. Michalopoulos, and B. Brushan, "Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications," *Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology*, vol. 18, pp. 40-55, Aug. 2020, doi:10.1038/s41575-020-0342-4
- [35] J. K. Corless and H. M. Middleton, "Normal liver function. A basis for understanding hepatic disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 143, pp. 2291-2294, Dec. 1983, doi: 10.1001/archinte.143.12.2291.
- [36] E. Trefts, M. Gannon, and D. H. Wasserman, "The liver," *Current Biology*, vol. 27, pp. 1141-1155, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- [37] A. Jetter and G. A. Kullak-Ublick, "Drugs and hepatic transporters: A review," *Pharmacological Research*, vol. 154, Apr. 2020, *Art. no.* 104234.
- [38] X. Ji, L. Shi, X. Yin, Z. Huai, Y. Li, J. Ren, Y. Fu, Y. Du, Y. Gao, L. Soong, and H. Shi, "Sex- and developmental stage-dependent effects of fluorene-9-bisphenol exposure on emotional behaviors in mice," *Chemosphere*, vol. 225, pp. 890-896, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.03.110.