

Görünmez İstila: PFAS'ın tıbbi, çevresel ve yeni nesil toksisite değerlendirmesi açısından önemi

Doç. Dr. Emrah Eroğlu



İstanbul Medipol Üniversitesinde SABİTA'nın müdürü olarak görev yapmaktadır. Araştırmaları; genetik olarak kodlanmış biyosensörler, redoks biyolojisi, oksidatif stres ve hücre içi sinyal dinamiklerinin gerçek zamanlı izlenmesi üzerine odaklanmaktadır. İnsanla ilişkili, hayvan kullanımı içermeyen deneysel platformların geliştirilmesi temel çalışma alanları arasındadır. Bu kapsamda, Türkiye'de SABİTA bünyesinde ilk NAM (New Approach Methodologies) merkezinin kurulmasına öncülük etmekte, aynı zamanda Türkiye'nin ilk 3R merkezinin kurulması yönünde çalışmalar yürütmektedir. Ayrıca, transgenik hayvan teknolojilerinin geliştirilmesi amacıyla SABİTA bünyesinde yeni araştırma ve altyapı çalışmaları başlatmıştır. Deney hayvanı kullanılmadan ilaç tarama sistemleri geliştirmekte ve bu alanda SABİTA'da bir referans laboratuvarı kurulmasına yönelik çalışmalarını sürdürmektedir. Bunun yanında, kişiselleştirilmiş tıp alanında klinikle entegre ortak SABİTA'da bir birimin kurulması için çalışmalar yürütmektedir. PFAS ve diğer kalıcı çevresel kirlenmelerin hücresel etkilerinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine yönelik yenilikçi test sistemleri geliştirmekte; analitik kimya, ileri görüntüleme teknikleri ve yapay zekâ destekli veri analizini bütünlükten disiplinler arası çalışmalarıyla tanınmaktadır. Ulusal ve uluslararası araştırma projelerinde aktif rol almakta, translasyonel araştırma ve teknoloji transferine güçlü katkılar sunmaktadır. Ayrıca 3R ilkeleriyle uyumlu yeni nesil tarama, risk önceliklendirme ve karar destek platformlarının geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması yönünde öncü çalışmalar yürütmektedir.

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında Rize İkizdere'de doğdu. Tulum Pınar Köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu, Rize Lisesini bitirdi. İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden 1984 yılında mezun oldu. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlığını İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yaptı. 1994'te doçent, 2000'de profesör oldu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliğinden 2016'da emekli oldu. 2009-2013'te Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Üyeliği, 2011-2015'te Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği ve başkan vekilliği yaptı. Sağlık Bakanlığı Ulusal Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Kurulu ile Bağışıklama Danışma Kurulu, Grip Bilim Kurulu ve Koronavirüs Bilim Kurulu üyesidir. Öncelikli uğraş alanları hastane enfeksiyonları, enfeksiyöz ishaller, enfeksiyon hastalıkları laboratuvar tanısı ile yükseköğretimde kalite ve akreditasyondur. Dr. Öztürk, hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Rektör Yardımcısı, Üniversite Kalite Koordinatörü, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı'dır.

1. Giriş ve Tarihsel Perspektif

PFAS ailesi, 1940'larda floropolimer üretiminde, yüzey kaplamalarında ve sürfaktan uygulamalarında kullanılmaya başlanan ve geniş bir yapısal heterojenliğe sahip sentetik kimyasallardan oluşur (1, 2). Su, yağ ve lekeye dirençli özellikleri nedeniyle yapışmaz pişirme kapları, gıda ambalajı, halı ve tekstil, yangın söndürme köpükleri (AFFF),

kişisel bakım ürünleri, elektronik ve inşaat malzemelerinde yaygın olarak kullanılmıştır (1, 3). Aynı özellikler PFAS'ın çevresel kalıcılığının da temelidir; literatürde "sonsuz kimyasallar" (forever chemicals) ifadesi tam olarak bu kalıcılığa atıfta bulunur. PFAS sorununun günümüzdeki önemi yalnızca bu maddelerin çevrede kalıcı olmasıyla sınırlı değildir. Asıl kritik nokta, düşük doz ve kronik maruziyetlerin insan hücrelerinde

bağışıklık, endokrin, metabolik ve vasküler fonksiyonlar üzerinde ölçülmesi zor fakat biyolojik olarak anlamlı değişiklikler oluşturabilmesidir. Bu nedenle PFAS araştırmaları artık klasik analitik kimya ve epidemiyoloji çerçevesinin ötesine geçmekte; insan hücrelerine dayalı, mekanistik, canlı, fonksiyonel ve deney hayvanı kullanımını azaltan ya da ortadan kaldıran test sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.



2. Kimyasal Yapı: C–F Bağı ve Çevresel Kalıcılık

PFAS bileşiklerinin merkezinde, organik kimyada bilinen en güçlü kovalent bağlardan biri olan C–F bağı yer alır; bağ enerjisi yaklaşık 485 kJ/mol düzeyindedir (2). Bu kararlılık; biyolojik, kimyasal ve termal parçalanmaya karşı olağanüstü direnç sağlar.

PFAS bileşiklerinin toplam sayısı, kullanılan kimyasal tanıma bağı olarak farklılık gösterir: OECD'nin 2018 tanımına göre yaklaşık 4.730 madde tanımlanmışken, ABD Çevre Koruma Ajansının (EPA) daha kapsayıcı CompTox Chemicals Dashboard listesi 12.000'in üzerinde bileşik içermektedir (1). Atmosferik taşıma ve hidrolojik döngü aracılığıyla Antarktika buzulları ve uzak okyanus alanlarında dahi tespit edilmiş olmaları, küresel ölçekli bir kontaminasyonun varlığını ortaya koymaktadır (2, 3).

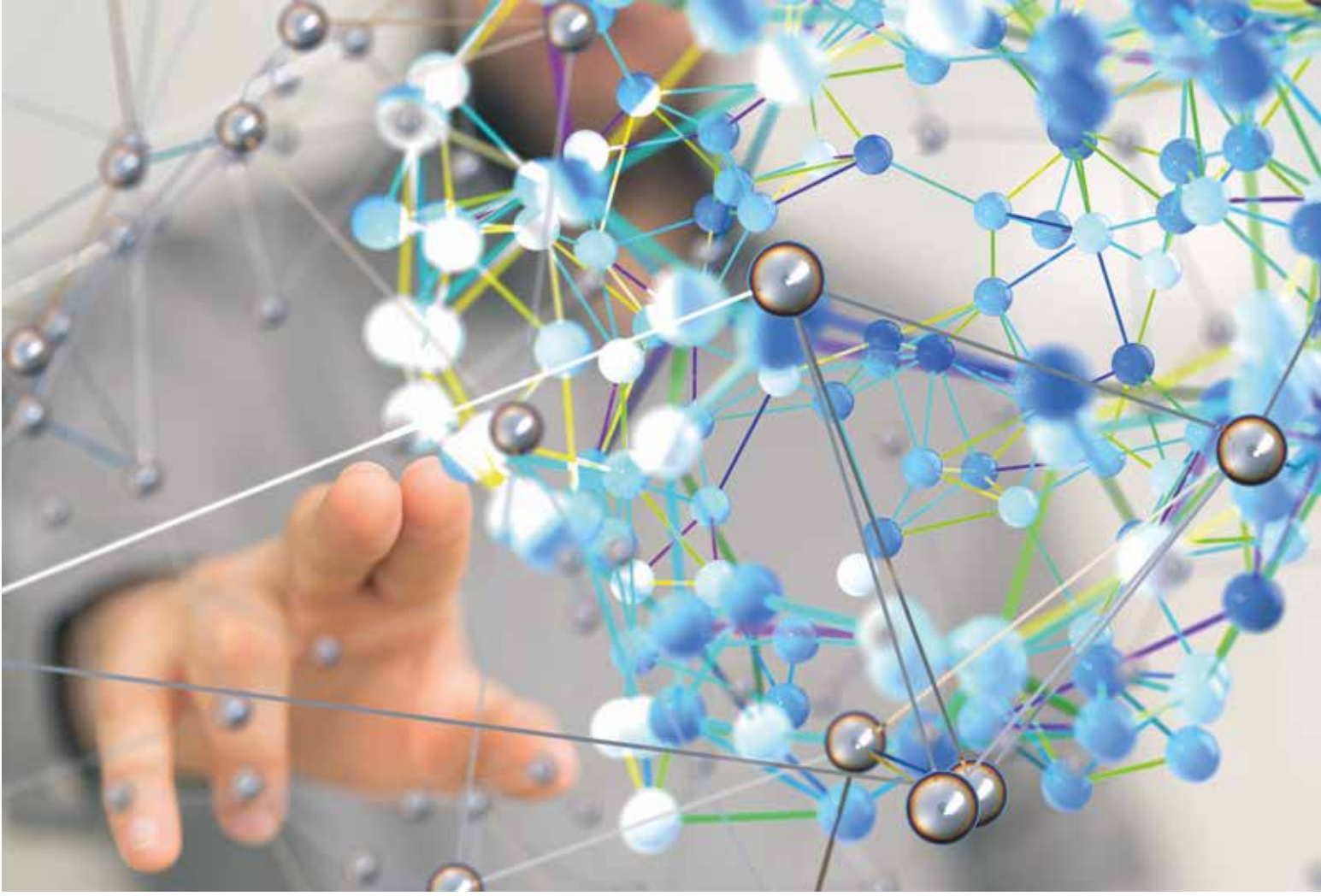
Karbon zincir uzunluğuna göre PFAS bileşikleri “uzun zincirli” (PFOA, PFOS gibi) ve “kısa zincirli alternatifler” (HFPO-DA/GenX, PFBS, PFHxA gibi) olarak ayrılır. Üretici endüstri uzun zincirli bileşikleri kademeli olarak terk etmiş, kısa zincirli alternatiflere yönelmiştir; ancak bu alternatiflerin de benzer çevresel kalıcılık ve potansiyel toksisite gösterdiğine dair veriler artmaktadır (2).

3. Maruziyet Yolları

İnsan maruziyeti çok yönlüdür ve baskın yol popülasyona özgüdür:

- **İçme suyu:** Konvansiyonel arıtma yöntemleri (koagülasyon, klorlama) PFAS giderimi için etkin değildir; granüler aktif karbon (GAC), iyon değişim reçineleri ve ters ozmoz başlıca etkili yöntemlerdir (1, 4).
- **Gıda ve ambalaj:** Yağlı ve sıcak gıdaların PFAS içeren karton/kâğıt ambalajlardan migrasyonla kontamine olduğu, yapışmaz pişirme kaplarının da bir geçiş kaynağı olabileceği gösterilmiştir. EFSA'nın 2020 görüşüne göre balık eti, meyve ürünleri ve yumurta, Avrupa popülasyonunda PFAS maruziyetine en çok katkıda bulunan gıda kategorileridir (5).
- **Biyobirikim ve biyomagnifikasyon:** PFOS ve uzun zincirli karboksilatlar besin zincirinde yukarı doğru zenginleşir (2).
- **İç ortam tozu ve tüketici ürünleri:** Leke tutmayan tekstil, mobilya ve kozmetikler kronik düşük doz inhalasyon ve dermal maruziyetin kaynaklarıdır (1).
- **Anneden çocuğa transfer:** Plental geçiş ve laktasyon ile bebek serum PFAS yükü hızla yetişkin düzeylerine yaklaşabilir; bu nedenle gebelik ve erken çocukluk dönemi kritik bir maruziyet penceresi oluşturur (6, 7).

Mutfak gereçlerinden içme suyuna, kozmetikten anne sütüne kadar günlük yaşamın görünmez bir parçasına dönüşen PFAS kimyasalları, yalnızca çevrede kalmıyor; insan bedeninde de yıllarca birikiyor. “Sonsuz kimyasallar” olarak anılan bu maddeler bağışıklık sistemi, hormon dengesi, çocuk gelişimi ve kanser riski üzerindeki etkileri nedeniyle artık küresel halk sağlığı sorunu olarak görülüyor. Düşük dozda ve uzun süreli maruziyetlerin hücre düzeyinde oluşturduğu etkiler ise klasik toksikoloji yaklaşımlarının ötesinde yeni değerlendirme yöntemlerini zorunlu hâle getiriyor.



PFAS maruziyeti çoğu zaman sessiz ilerliyor: düşük doz, uzun süre ve fark edilmeden... Ancak bu görünmez maruziyet; aşı yanıtının zayıflamasından metabolik bozukluklara, nörogelişimsel etkilerden kanser riskine kadar geniş bir biyolojik tabloyla ilişkilendiriliyor. Son yıllarda geliştirilen biyosensör tabanlı canlı hücre sistemleri ise PFAS'ın insan biyolojisi üzerindeki etkilerini gerçek zamanlı izlemeyi mümkün kılıyor. Çevre, klinik tıp ve yeni nesil toksisite araştırmaları artık aynı ortak soruda buluşuyor: Bu görünmez kimyasallar insan sağlığını nasıl dönüştürüyor?

4. Toksikokinetik

PFAS bileşikler, klasik lipofilik kalıcı organik kirleticilerden farklı olarak öncelikle proteinlere—özellikle serum albümini, karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein ve organik anyon taşıyıcılarına—bağlanır (2). İnsanlarda yarı ömürler bileşiğe göre belirgin farklılık gösterir; rapor edilen geometrik ortalamalar yaklaşık olarak şöyledir (1, 2):

- **PFOA:** 2,3–3,8 yıl
- **PFOS:** 4,8–5,4 yıl
- **PFHxS:** 7,3–8,5 yıl

Bu uzun yarı ömürler kronik birikimi ve geç klinik etkileri açıklar; ayrıca emzirmenin maternal vücut yükünü azaltırken süt çocuğunun yükünü artırması, toksikokinetik açıdan önemli bir paradokstur.

5. Klinik Yansımalar

5.1. İmmünotoksisite

PFAS'ın en iyi belgelenmiş insan sağlığı etkisi, çocuklarda rutin aşılarla verilen antikor yanıtının baskılanmasıdır. Grandjean ve ark.'nın Faroe Adaları doğum kohortunda yaptığı çalışmada 5 ve 7 yaşındaki çocuklarda serum PFAS konsantrasyonlarının iki katına çıkması, tetanos ve difteri antikor düzeylerinde

anlamli düşüşle ilişkilendirilmiş; 5 yaşındaki çocukların yaklaşık dörtte birinde tetanos için, yüzde 37'sinde ise difteri için klinik koruyucu eşiğin altında düzeyler saptanmıştır (7). Aynı kohortun ergen yaş grubunda yapılan takip değerlendirmesinde, PFOS maruziyetinin iki katına çıkmasının difteri antikor düzeyinde yaklaşık yüzde 25'lik bir azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

EFSA Gıda Zincirindeki Kontaminanlar Paneli'nin (CONTAM) 2020 yılında belirlediği 4,4 ng/kg vücut ağırlığı/hafta düzeyindeki dört-PFAS grup tolere edilebilir haftalık alım (TWI) değeri, tam olarak bu immünotoksik son nokta üzerinden türetilmiştir; Avrupa popülasyonunun önemli bir bölümünün bu eşiği aştığı tespit edilmiştir (5). Bu bulgu, toplum düzeyinde sürü bağışıklığı eşiklerinin yorumlanmasında çevresel maruziyetin de bir değişken olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

PFAS maruziyeti ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyri veya COVID-19 aşı yanıtı arasındaki ilişki sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışmada incelenmiştir; veriler henüz tutarsız ve doğrulanmamış düzeydedir.

5.2. Endokrin ve Metabolik Etkiler

PFOA maruziyeti ile total ve LDL kolesterol arasındaki pozitif ilişki, başta C8 Sağlık Çalışması olmak üzere birden çok büyük kohortta gösterilmiştir (8). Gestasyonel diyabet riski, tiroid disfonksiyonu (özellikle subklinik hipotiroidi) ve doğum ağırlığında küçük çaplı azalmalar literatürde tutarlı şekilde raporlanmaktadır (2, 8).

Mekanistik olarak PFAS'ın peroksizom proliferatörle etkinleşen reseptör-alfa aktivasyonu (PPAR- α agonizmi), tiroid hormon taşıyıcı proteinleriyle etkileşim ve östrojen reseptörü modülasyonu üzerinden etki gösterdiği öne sürülmektedir; ancak insan dokusundaki net mekanistik kanıt sınırlıdır.

Çocukluk çağı obezitesi ve erken pubertal başlangıçla ilişki hipotezi (obezojenik etki) literatürde tartışmalı olmaya devam etmektedir; mevcut kanıtlar gözlemsel olup nedensellik için yeterli değildir (2). Bu nedenle “kesin neden-sonuç” yerine “ilişkili risk” terminolojisinin kullanılması bilimsel olarak daha doğru olacaktır.

5.3. Nörogelişimsel ve Otoimmün Etkiler

Prenatal PFAS maruziyetinin nörogelişim üzerine etkileri, 2020'lerden itibaren prospektif doğum kohortlarından elde edilen kanıtlarla giderek daha netleşmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'dan derlenen kohort verilerinin sentezlenmesi, anne kanındaki yüksek PFAS konsantrasyonlarının 7 yaşındaki çocuklarda hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı IQ düşüşleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır; dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileriyle de tutarlı ilişkiler

tanımlanmıştır (9). Olası mekanizmalar arasında plasentayı geçen PFAS'ın tiroid ve seks steroid hormonu dengesini bozması, dopaminerjik ve GABAerjik nörotransmitter sistemlerini etkilemesi ve epigenetik modifikasyonlara yol açması sayılmaktadır; ancak bu mekanizmaların insan nörogenezine katkısı kesin olarak nicelendirilememektedir.

Otoimmün hastalık boyutunda ise PFAS maruziyetinin ülseratif kolit, tiroid hastalığı ve lupus gibi bağışıklık aracılı durumlarla epidemiyolojik ilişkisi raporlanmakta; son çalışmalar mikroRNA regülasyonundaki PFAS kaynaklı değişikliklerin bu ilişkinin olası epigenetik mekanizması olabileceğine dikkat çekmektedir (10). Bu veriler, PFAS'ın bilinen immünotoksik etkilerinin ötesinde beyin gelişimi ve otoimmün patoloji üzerindeki rolünü de araştırma ve klinik izlem gündemine taşımaktadır.

5.4. Karsinojenite

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), Kasım 2023'te Lyon'da toplanan 30 uluslararası uzmandan oluşan çalışmada PFOA'yı insanlar için karsinojen (Grup 1) ve PFOS'u insanlar için olası karsinojen (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır (11, 12). PFOA için sınıflandırmanın dayandığı kanıt seviyeleri şunlardır:

- Deney hayvanlarında yeterli (sufficient) kanıt,
- Maruz kalmış insanlarda epigenetik değişiklikler ve immün baskılanma dâhil güçlü mekanistik kanıt,
- İnsanlarda renal hücreli karsinom ve testis kanseri için sınırlı epidemiyolojik kanıt (11, 12).

Bu noktada klinisyenler için hayati bir ayrımın altını çizmeliyiz: IARC sınıflandırması bir ajanın kansere yol açma yeteneğini (hazard) gösterir; belirli bir maruziyet düzeyinde risk derecesinin sayısal ifadesini sağlamaz. ABD EPA'nın 2024 değerlendirmesinde PFOA “muhtemelen insanlar için karsinojen” olarak sınıflandırılmış olup IARC ile EPA arasındaki bu nüans, metodolojik çerçeve farkından kaynaklanmaktadır (4). Klinisyen bu farkı hastayla iletişimde gözetmeli, kanser tehlikesinin tanınması ile bireysel risk tahmini arasındaki kavramsal ayrımı korumalıdır.

6. Tespit, Fonksiyonel Toksikite ve NAM-Temelli Risk Değerlendirmesi

PFAS'ın binlerce türevi olması ve özellikle ultra-kısa zincirli analitlerin (örn. trifloroasetik asit, TFA) klasik LC-MS/MS yöntemleriyle yakalanamaması, literatürde “karanlık flor” (dark fluorine) sorununa yol açmaktadır (1). Bu boşluğu kapatmak için ekstrakte edilebilir organik flor (EOF) ve toplam oksitlenebilir prekürsör (TOP) analizleri gibi toplam flor temelli yaklaşımlar geliştirilmektedir.

Genetik kodlanmış biyosensörlerle hücresel düzeyde fonksiyonel toksisite değerlendirmesi, 3R prensiplerine (replacement, reduction, refinement) dayanan hayvansız test yaklaşımlarının önemli bir kolunu oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda amaç yalnızca bir kimyasalın ortamda bulunup bulunmadığını saptamak değil; o kimyasalın cilt, akciğer, kalp, karaciğer, bağışıklık sistemi veya beyin dokusunu temsil eden insan hücre modellerinde hangi biyolojik yanıtları tetiklediğini gerçek zamanlı ve nicel olarak izlemektir.

PFAS gibi düşük dozda, kronik ve çoğu zaman karışım hâlinde maruz kalan kimyasallar için bu yaklaşım özellikle önemlidir. Çünkü klasik toksikoloji testleri çoğu zaman hücre canlılığı, yüksek doz sitotoksitesine, apoptoz veya geç dönem hasar gibi uç noktalara odaklanırken; PFAS maruziyetinde oksidatif stres, mitokondriyal adaptasyon, enerji metabolizması, Nrf2 aracılı antioksidan yanıt, hücre içi pH dengesi, nitrik oksit biyolojisi ve bariyer fonksiyonu gibi daha erken ve ince biyolojik değişiklikler kritik olabilir.

Tablo 1. PFAS değerlendirmesinde klasik ve yeni nesil yaklaşımların karşılaştırılması

Yaklaşım	Temel soru	Güçlü yönü	Sınırlılığı
Analitik kimya	Hangi PFAS bileşiği, hangi düzeyde mevcut?	Kesin kimyasal tespit ve kantifikasyon sağlar.	Biyolojik etkiyi doğrudan göstermez.
Epidemiyoloji	PFAS maruziyeti hangi hastalıklarla ilişkilidir?	Gerçek insan popülasyonlarını yansıtır.	Nedensellik ve mekanizma sınırlıdır.
Klasik toksikoloji	Yüksek dozda hücre veya organizma hasarı oluyor mu?	Regülasyon açısından yerleşik altyapıya sahiptir.	Düşük doz/kronik etkileri ve erken hücrel yanıtı kaçırabilir.
NAM ve biyosensör tabanlı testler	Canlı insan hücresinde hangi fonksiyonel yanıt oluyor?	Mekanistik, dinamik, hayvansız ve insan hücresine dayalı veri üretir.	Standardizasyon ve regülasyona entegrasyon süreci devam etmektedir.

İstanbul Medipol Üniversitesi / SABİTA'da geliştirilen ve kullanılan genetik kodlanmış biyosensörler, canlı hücrelerde hidrojen peroksit (H₂O₂), pH, kalsiyum, nitrik oksit, ATP ve metabolik durum gibi parametrelerin gerçek zamanlı ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu tür teknolojiler, PFAS'ın yalnızca varlığını değil, daha da önemlisi hücre fonksiyonu üzerindeki dinamik etkilerini de görünür kılabılır. Özellikle oksijen kontrollü canlı hücre görüntüleme, yapay zekâ destekli yüksek içerikli analiz ve biyosensör tabanlı tarama yaklaşımları, PFAS gibi çevresel kirleticilerin insan biyolojisi üzerindeki etkilerini daha fizyolojik koşullarda değerlendirmek için güçlü bir NAM platformu sunmaktadır.

Bu bağlamda SABİTA'da geliştirilen R3ACT (Redox and Antioxidant Capacity Tracker) gibi biyosensör tabanlı, oksijen kontrollü ve hayvansız tarama platformları, PFAS risk değerlendirmesine yeni bir boyut kazandırabilir. R3ACT yaklaşımı, kimyasal maruziyetin hücresel redoks dengesi, antioksidan kapasite ve canlılık üzerindeki etkilerini oksijen kontrollü koşullarda ve gerçek zamanlı olarak değerlendirmeyi hedefler. Bu tür sistemler henüz, klasik hayvan deneylerinin yerine geçebilecek tek başına nihai karar araçları olarak değil; fakat yeni nesil risk değerlendirmesinde kanıt ağırlığına katkı sağlayan, mekanistik ve insan hücresine dayalı erken uyarı sistemleri olarak görülmelidir.

PFAS özelinde böyle bir yaklaşım üç nedenle değerlidir: Birincisi, PFAS maruziyeti çoğunlukla düşük doz ve uzun süreli olduğu için erken hücresel stres yanıtlarının ölçülmesi önemlidir. İkincisi, insanlar çevrede tek bir PFAS bileşiğine değil, farklı PFAS türlerinin ve

başka çevresel stres faktörlerinin karışımına maruz kalmaktadır. Üçüncüsü, PFAS'ın immün, endokrin, metabolik ve vasküler etkileri farklı hücre tiplerinde farklı mekanizmalar üzerinden gelişebilir. Bu nedenle keratinositler, hepatositler, bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve özellikle kan-beyin bariyerini temsil eden beyin mikrovasküler endotel hücreleri gibi insan hücresine dayalı modeller, PFAS toksisitesinin daha hassas ve mekanistik olarak anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

7. Düzenleyici Çerçeve

PFAS konusunda uluslararası düzenleyici çerçeve son yıllarda hızla güçlenmektedir. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), Nisan 2024'te yayımladığı Ulusal Birincil İçme Suyu Düzenlemesi ile PFOA ve PFOS için içme suyunda maksimum kontaminant düzeyini 4,0 ng/L (4 ppt) olarak belirlemiş, bu iki madde için sağlık temelli hedef değeri ise sıfır kabul etmiştir. PFHxS, PFNA ve HFPO-DA için 10 ng/L sınırı tanımlanmış; PFHxS, PFNA, HFPO-DA ve PFBS karışımları için ise Hazard Index = 1 yaklaşımı benimsenmiştir. EPA, Mayıs 2025'te PFOA ve PFOS için belirlenen sınırların korunacağını açıklamış, buna karşılık PFHxS, PFNA ve HFPO-DA için belirlenen maksimum kontaminant düzeylerinin yeniden değerlendirilmesini ve olası kaldırılmasını gündeme almıştır (13). Halk içme suyu sistemleri açısından izleme yükümlülüğünün 2027'ye, tam uygulama sürecinin ise 2031'e kadar uzatılması planlanmaktadır. Avrupa Birliğinde içme suyu açısından da ayrı bir düzenleyici eşik tanımlanmıştır. Yeniden düzenlenen İçme Suyu Direktifi kapsamında, 12 Ocak 2026'dan itibaren üye ülkeler için "PFAS Total" parametresi

için 0,5 µg/L, "Sum of PFAS" parametresi için ise 0,1 µg/L sınır değerleri zorunlu hâle gelmiştir (15).

Avrupa Birliğinde ise PFAS düzenlemeleri daha geniş bir kimyasal kısıtlama yaklaşımı üzerinden ilerlemektedir. Danimarka, Almanya, Hollanda, Norveç ve İsveç tarafından Ocak 2023'te sunulan ve 10.000'den fazla PFAS bileşiğini kapsayan "evrensel PFAS kısıtlaması" önerisi, 2023 yılındaki halk istişaresinde alınan 5.600'den fazla yorumun değerlendirilmesinin ardından Ağustos 2025'te güncellenmiştir (14). Avrupa Kimyasallar Ajansının bilimsel komiteleri olan RAC ve SEAC'ın nihai görüşlerini 2026 yılı sonunda tamamlaması beklenmektedir. Gıda kaynaklı maruziyet açısından ise EFSA, 2020 yılında PFOA, PFOS, PFNA ve PFHxS toplamı için 4,4 ng/kg vücut ağırlığı/hafta düzeyinde grup tolere edilebilir haftalık alım değeri belirlemiştir. Küresel düzeyde de Stockholm Sözleşmesi kapsamında PFOS 2009'da Ek B'ye, PFOA 2019'da Ek A'ya ve PFHxS 2022'de Ek A'ya alınarak kısıtlanmıştır. Bu gelişmeler, PFAS'ın artık yalnızca çevresel bir kirlenici olarak değil, halk sağlığı, gıda güvenliği, içme suyu yönetimi ve kimyasal güvenlik politikalarının kesişiminde ele alınan öncelikli bir düzenleme alanı hâline geldiğini göstermektedir.

Okuyucu açısından farklı düzenleyici eşiklerin daha kolay karşılaştırılabilmesi için içme suyu temelli bazı güncel sınır değerler Tablo 2'de özetlenmiştir.

8. Türkiye'nin Konumu: Sürveyanstan NAM Kapasitesine

Türkiye Stockholm Sözleşmesi'ne tarafı ve PFOS/PFOA için sözleşme kaynaklı yasaklar ulusal mevzuata yansıtılmıştır (3). Ancak içme sularında, yer altı sularında, endüstriyel deşarjlarda ve gıda matrislerinde rutin PFAS sürveyansına ilişkin yayımlanmış kapsamlı bulgular sınırlıdır (3). Klinik tıp pratiğinde PFAS-ilişkili biyomonitörizasyon, mesleki maruziyet kayıtları ve toplum bazlı maruziyet çalışmaları için ulusal bir çerçeve henüz kurumsallaşmamıştır. Bu boşluk; halk sağlığı politikaları, klinik öneri rehberleri ve çevre mühendisliği uygulamaları açısından öncelikli bir araştırma ve düzenleme alanı olarak öne çıkmaktadır. Türkiye açısından önümüzdeki stratejik ihtiyaç yalnızca PFAS varlığının ölçülmesi değildir. Gerekli olan, çevresel sürveyans,

Tablo 2. İçme suyunda PFAS için seçilmiş güncel düzenleyici sınır değerler

Bölge / kurum	Parametre	Sınır değeri	Not
ABD EPA	PFOA	4.0 ng/L	Ulusal Birincil İçme Suyu Düzenlemesi kapsamında
ABD EPA	PFOS	4.0 ng/L	Ulusal Birincil İçme Suyu Düzenlemesi kapsamında
Avrupa Birliği	Sum of PFAS	0.1 µg/L	20 seçilmiş PFAS bileşiğinin toplamı
Avrupa Birliği	PFAS Total	0.5 µg/L	Toplam PFAS yükünü temsil eden parametre
EFSA	PFOA + PFOS + PFNA + PFHxS	4.4 ng/kg vücut ağırlığı/hafta	Gıda kaynaklı tolere edilebilir haftalık alım değeri

insan biyomonitorizasyonu, klinik takip ve NAM-temelli fonksiyonel toksisite değerlendirmesini bir araya getiren bütünleşik bir ulusal çerçevedir. Bu çerçevede üniversiteler, araştırma merkezleri, halk sağlığı otoriteleri, çevre laboratuvarları ve klinisyenler birlikte çalışmalıdır.

SABİTA gibi ileri canlı hücre görüntüleme, genetik kodlanmış biyosensörler, yüksek içerikli analiz ve çoklu omik teknolojilere sahip araştırma merkezleri, Türkiye’de PFAS araştırmalarının yalnızca çevresel ölçüm boyutunda kalmaması; insan hücresine dayalı, mekanistik ve 3R uyumlu test sistemleriyle desteklenmesi, ülkemiz için aşılması gereken önemli bir eşiktir. Böyle bir yaklaşım, hem ulusal halk sağlığı politikalarına veri sağlayabilir hem de Türkiye’nin Avrupa’daki NAM, hayvansız test ve yeni nesil risk değerlendirmesi tartışmalarına bilimsel katkısını güçlendirebilir.

Bu bağlamda Türkiye’de yalnızca PFAS sürveyansının değil, aynı zamanda NAM ve 3R odaklı araştırma, eğitim ve farkındalık altyapısının geliştirilmesi de stratejik önem taşımaktadır. SABİTA’da yerel bir NAM merkezi oluşturulması stratejik hedefler arasında yer almakta; Avrupa’daki paydaşlarla iş birliği içinde Türkiye’de 3R prensiplerini araştırma, eğitim ve teknoloji geliştirme ekseninde kurumsallaştırmayı amaçlayan bir 3R Kampüsü yapılanmasının temelleri atılmaktadır. Ayrıca R3FINE girişimi kapsamında, Türkiye’de NAM, 3R prensipleri, biyosensör teknolojileri, hayvansız test sistemleri ve düzenleyici bilim ekseninde kapsamlı bir uluslararası bilimsel toplantının planlanması, bu alanda ulusal farkındalığın artırılması açısından önemli bir adımdır. Bu tür girişimler, PFAS gibi çevresel kirlenmelerin yalnızca kimyasal ölçümlerle değil, insan hücresine dayalı fonksiyonel test sistemleriyle de değerlendirilmesini sağlayacak yeni bir araştırma ve düzenleme kültürünün gelişmesine katkı sunabilir.

9. Sonuç ve Klinik Uygulamaya Öneriler

Gelecekte PFAS risk değerlendirmesinin yalnızca maruziyet düzeyi ve epidemiyolojik ilişkilerle sınırlı kalmayıp; insan hücresine dayalı fonksiyonel testler, genetik kodlanmış biyosensörler, yüksek içerikli görüntüleme sistemleri ve NAM-temelli mekanistik kanıtlarla desteklenmesi beklenmektedir. Bu yaklaşım, hem hayvan

deneylerine bağımlılığı azaltacak hem de düşük doz kronik maruziyetlerin erken biyolojik etkilerini daha hassas şekilde ortaya koyacaktır. NASEM 2022 kılavuzu; mesleki ya da çevresel maruziyet öyküsü bulunan hastalara serum PFAS testinin sunulmasını, yüksek serum düzeyleri saptandığında ise lipid profili, tiroid fonksiyonu, böbrek ve karaciğer fonksiyon parametreleri ile testis ve böbrek kanseri taramaları için periyodik klinik takip yapılmasını önermektedir (1). Klinisyen bu testin yararları (bilinçli karar verme, kişiselleştirilmiş takip) yanında sınırlılıklarını da (klinik müdahaleyi değiştirme kapasitesinin sınırlı olması, anksiyete) hastayla paylaşan “ortak karar verme (shared decision-making)” modelini benimsemelidir.

Halk sağlığı düzeyinde önleyici stratejinin omurgası kaynakta kontrol ilkesidir: zorunlu olmayan kullanımların yasaklanması, flor içermeyen alternatiflere geçiş, kontamine bölgelerde içme suyu altyapısının iyileştirilmesi ve mesleki maruziyetin (itfaiyeciler, AFFF kullanan askeri personel vd.) azaltılması.

PFAS sorunu; çevre, tıp, hukuk ve etik düzlemlerinin kesiştiği “Tek Sağlık (One Health)” yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Hekimler, toksikologlar, çevre mühendisleri, yasa koyucular ve sivil toplum arasında disiplinler arası iş birliği hem mevcut hastaların yönetimi hem de gelecek nesillerin biyolojik mirasının korunması açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

- 1) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Guidance on PFAS exposure, testing, and clinical follow-up*. Washington (DC): The National Academies Press; 2022.
- 2) Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, et al. *Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research*. *Environ Toxicol Chem*. 2021;40(3):606–30.
- 3) Yurtsever M. *Çevredeki Per- ve Polifloroalkil Madde (PFAS) Kirliliği: tarihçesi, kaynakları ve düzenlemeler*. Niğde Ömer Halisdemir Üniv Müh Bilim Derg. 2025;14(1).
- 4) U.S. Environmental Protection Agency. *PFAS National Primary Drinking Water Regulation. Final Rule*. *Fed Regist*. 2024 Apr 26;89(82):32532–757 (effective 25 June 2024; reaffirmed for PFOA/PFOS, May 2025).
- 5) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, et al. *Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food*. *EFSA J*. 2020;18(9):e06223.
- 6) Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. *Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds*. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7):077018.
- 7) Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, et al. *Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds*. *JAMA*. 2012;307(4):391–7.
- 8) Steenland K, Fletcher T, Stein CR, Bartell SM, Darrow L, Lopez-Espinosa MJ, et al. *Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel*. *Environ Int*. 2020;145:106125.
- 9) Lagostena L, Magnelli V, Rotondo D, Dondero F. *Persistent pollutants and the developing brain: the role of PFAS in neurodevelopmental disorders*. *Front Cell Neurosci*. 2025;19:1696173.
- 10) Furlong MA, et al. *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and microRNA: An epigenome-wide association study in firefighters*. *Environ Res*. 2025;279(Pt 2):121766.
- 11) Zahm S, Bonde JP, Chiu WA, Hoppin J, Kanno J, Abdallah M, et al. *Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid*. *Lancet Oncol*. 2024;25(1):16–7.
- 12) International Agency for Research on Cancer. *Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)*. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Volume 135. Lyon: IARC; 2025.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency. *EPA Announces Updates on PFAS National Primary Drinking Water Regulation [Basın Açıklaması]*. Washington (DC): EPA; Mayıs 2025.
- 14) European Chemicals Agency (ECHA). *Annex XV restriction report: per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)*. Helsinki: ECHA; January 2023 (updated August 2025). <https://echa.europa.eu>.
- 15) European Commission. *Drinking water: PFAS Total and Sum of PFAS limit values under the recast Drinking Water Directive*. Brussels: European Commission; 2026.