

PFAS'ın endokrin ve metabolik izleri: kan şekeri, tiroid, lipidler ve obezite

Doç. Dr. Muhammed Masum Canat



1980 yılında Konya'da doğdu. İlk ve orta eğitimini Konya'da tamamladıktan sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldu. İç Hastalıkları uzmanlık eğitimini Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2009 yılında tamamladı. Uzmanlık devlet hizmet yükümlülüğü görevini Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptı. Askerlik görevini yedek subay olarak Gölcük Asker Hastanesinde 2010 yılında gerçekleştirdi. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık eğitimini 2014 yılında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tamamladı. Yan dal uzmanlığı devlet hizmet yükümlülüğü görevi için 2015-2017 yılları arasında Bayburt Devlet Hastanesinde bulundu. 2017 yılında yan dal uzmanı olarak SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine atandı. 2021 yılında Başasistan, 2024 yılında Doçentlik ünvanı aldı. Evli ve üç çocuk babasıdır.

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Pertevniyal Lisesinin ardından 1985'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1999'da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefliğine atandı. 2003-2005 arasında aynı hastanede başhekimlik görevini yürüttü. Hâlen Endokrinoloji ve Metabolizma Klinik eğitim sorumlusu olan Dr. Altuntaş, Metabolik Sendrom Derneğinin kurucuları arasında yer almaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Çalışma Grubu Kurucu Başkanı'dır.

Perfloroalkil ve polifluroalkil maddeler (PFAS: Per- and polyfluoroalkyl substances), endokrin bozucu kimyasallar (endocrine-disrupting chemicals, EDC) sınıfında değerlendirilen sentetik bileşiklerdir. Endokrin bozucu kimyasallar; hormonların sentezi, taşınması, reseptörlere bağlanması ve geri bildirim (feed-back) mekanizmaları gibi birçok fizyolojik süreci farklı düzeylerde etkileyebilir (1). Glukoz homeostazi, lipid metabolizması ve tiroid hormon aksı gibi metabolik sistemlerin hormonal düzenlemeyle yakından ilişkili olması, PFAS maruziyetinin bu sistemler üzerindeki olası etkilerini özellikle önemli hâle getirmektedir (2, 3).

PFAS, güçlü karbon-flor bağları nedeniyle kimyasal ve biyolojik olarak oldukça kararlı bileşiklerdir. Endüstriyel üretim, gıda ambalajları, su itici kaplamalar ve yangın söndürme köpükleri gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaları, çevrede

yaygın olarak bulunmalarına yol açmıştır. İnsan serumunda uzun yarı ömürlere sahip olmaları ve biyolojik olarak birikebilmeleri, bu maddelere maruziyetin zaman içinde devam ederek vücutta klinik açıdan anlamlı düzeylere ulaşabilmesine neden olabilir (1, 4).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, PFAS maruziyeti ile gestasyonel diyabet, tip 2 diyabet, dislipidemi ve tiroid fonksiyon parametreleri arasındaki olası ilişkileri incelemiştir. Meta-analizler, bu ilişkilerin bazı metabolik eksenlerde belirli ölçüde tutarlı olabileceğini göstermektedir (2, 3, 5, 6). Bununla birlikte bildirilen etki büyüklükleri genellikle sınırlıdır. Ayrıca doz-yanıt ilişkilerinin çoğu zaman doğrusal olmaması ve maruziyetin genellikle birden fazla kimyasalın birlikte bulunduğu karışımlar şeklinde gerçekleşmesi, PFAS etkilerinin klasik toksikoloji yaklaşımının ötesinde daha kapsamlı bir değerlendirme gerektirdiğini düşündürmektedir (5, 7).

Disglisemi

PFAS, glukoz homeostazını çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkileyebilen çevresel kimyasallardır. Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalar, PFAS maruziyetinin insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabet (T2D) gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (2, 8-10). Bununla birlikte, bu ilişkinin yönü ve büyüklüğü PFAS türüne, maruziyet düzeyine ve maruziyetin yaşamın hangi döneminde gerçekleştiğine bağlı olarak değişebilmektedir.

Gestasyonel disglisemi

Gebelik, fizyolojik insülin direncinin arttığı özel bir metabolik dönemdir ve bu nedenle çevresel endokrin bozucuların etkileri bu dönemde daha belirgin hâle gelebilir. PFAS maruziyetinin gestasyonel diyabet (GDM) riski ile ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde, PFAS grubundaki kimyasallardan biri olan perflorooktanoik asit (PFOA) maruziyetinin GDM riskini artırdığı bildirilmiştir (OR = 1.27, 95% CI:



1.02–1.59) (2). Daha güncel sistematik derlemelerde de PFAS maruziyetinin genel olarak GDM riskinde artış ile ilişkili olduğu; özellikle PFOA ve perflorooktan-sülfonat (PFBS) için doz–yanıt ilişkisinin tanımlandığı gösterilmiştir (9, 10).

Prenatal PFAS maruziyeti ile OGTT parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen analizlerde PFOA, PFOS ve perfloronanoik asit (PFNA) düzeylerinin OGTT'nin 1. ve 2. saat glukoz değerleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Bu bulgular, PFAS etkisinin yalnızca tanısı GDM eşiği ile sınırlı olmayabileceğini ve gebelikte glukoz toleransının daha geniş bir spektrumunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çevresel kirlenmeleri genel olarak değerlendiren çalışmalar da PFAS'ların GDM için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir (10, 11).

Erişkin popülasyonda tip 2 diyabet
Genel popülasyonda PFAS ve T2D ilişkisine dair bulgular daha heterojendir. Sistematik derlemeler ve meta-analizler, PFAS maruziyeti ile T2D arasında pozitif bir ilişki olabileceğini ancak çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların sonuçları etkileyebileceğini vurgulamaktadır (6). Bazı çalışmalarda PFOA için doğrusal olmayan (ters U şeklinde) doz–yanıt ilişkisi bildirilmiştir (12). Bu durum, düşük ve orta düzey maruziyetlerde risk artışı görülürken daha yüksek düzeylerde

ilişkinin zayıflayabileceğini veya tersine dönebileceğini düşündürmektedir. Aynı meta-analizde, yaşlı popülasyonda bazı uzun zincirli PFAS türleri (PFDA, PFUdA) ile T2D riski arasında ters yönlü ilişki de bildirilmiştir (12). Bu bulgu, farklı PFAS türlerinin biyolojik etkilerinin birbirinden farklı olabileceğini göstermektedir.

Çocuk ve adolesanlarda glukoz metabolizması

Çocukluk ve adolesan dönem metabolik programlamanın devam ettiği kritik gelişim evreleridir. Zheng ve arkadaşlarının meta-analizinde PFAS maruziyeti ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında pozitif, HOMA-IR ile ise negatif ilişki bildirilmiştir (13). İnsülin direnci ile ilgili bu çelişkili bulgular, sonuçların gelişimsel bağlam içinde dikkatli şekilde yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Metabolomik analiz, bir hücre, doku veya organizmada bulunan küçük moleküllerin (metabolitlerin) kapsamlı biçimde ölçülmesi ve analiz edilmesini ifade eder. Bu tür analizlerde PFAS karışımlarının tirozin metabolizması, yağ asidi biyosentezi ve amino asit metabolizması gibi metabolik yollarla değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir (14). Bu bulgular PFAS etkilerinin yalnızca klasik glikemik parametrelerle sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Deneysel ve insan çalışmalarından elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde PFAS kaynaklı disgliseminin aşağıdaki biyolojik mekanizmalar üzerinden gelişebileceği öne sürülmektedir:

- β -hücre disfonksiyonu
- Hepatik insülin sinyal yollarında bozulma
- PPAR aracılı lipid–glukoz etkileşimi
- Oksidatif stres ve inflamasyon
- Epigenetik modifikasyonlar

Glukolipid metabolizması üzerine yapılan derlemeler, PFAS maruziyetinin metabolik sendrom bileşenleri ile olan ilişkisinin tek yönlü olmadığını; PFAS türüne ve bireyin metabolik durumuna bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya çıkabileceğini vurgulamaktadır (15).

Tiroid

PFAS'ın tiroid aksı üzerindeki etkileri, hem epidemiyolojik bulgular hem de hücresel ve moleküler çalışmalarla desteklenen çok katmanlı bir biyolojik etkileşime işaret etmektedir. Tiroid hormon dengesi, iyot alımı, tiroglobulin iyodinasyonu, deiyodinaz enzimlerinin aktivitesi, hormonların taşıyıcı proteinlere bağlanması ve hipotalamo-hipofizer geri bildirim mekanizmalarının hassas dengesi ile düzenlenir. Yapılan çalışmalar PFAS'ların bu basamakların birden fazlasını etkileyebileceğini göstermektedir (16, 17).

Epidemiyolojik Bulgular

Adölesan popülasyonda yapılan ve çok sayıda PFAS türünün birlikte değerlendirildiği NHANES temelli karışım analizlerinde, PFAS maruziyeti ile total T3 ve FT4 düzeyleri arasında ilişki olduğu; özellikle total T3 düzeylerinde azalma eğilimi bulunduğu bildirilmiştir (16). Benzer şekilde Avrupa merkezli çalışmalarda da PFAS maruziyeti ile total T3 düzeylerinde azalma arasında ilişki saptanmıştır (18).

Gebelik kohort çalışmalarında maternal PFAS düzeyleri ile FT4 ve TSH arasında ters yönlü ilişkiler bildirilmiş; bazı PFAS türlerinin hem serbest T4 hem de TSH düzeylerinde azalma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (17, 19). Umbilikal kord kanında total T3 düzeylerinin daha düşük bulunması, fetal tiroid aksının prenatal maruziyete duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (20).

Çocuk popülasyonunda yapılan kesitsel çalışmalarda PFAS maruziyeti ile subklinik hipotiroidi arasında ilişki bildirilmiştir (21). Prospektif kohort çalışmalarında ise PFAS maruziyetinin zaman içinde TSH ve FT4 düzeylerindeki değişimlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (22, 23).

Erişkin erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda yapılan analizlerde ise PFAS maruziyeti ile tiroid hormon düzeyleri arasında doğrusal olmayan ilişki paternleri bildirilmiştir. Bazı PFAS türleri için ters U şeklinde doz-yanıt eğrileri gözlenmiştir (24, 25).

Patofizyolojik Mekanizmalar

PFAS'ların tiroid üzerindeki etkileri birkaç temel biyolojik mekanizma üzerinden açıklanmaktadır:

1) Taşıyıcı protein ve reseptör etkileşimi: Prospektif gebelik kohortlarında yapılan moleküler analizler, bazı PFAS türlerinin tiroksin bağlayıcı proteinlere (örneğin transtiretin) tiroksine göre daha yüksek bağlanma afinitesi gösterebildiğini ortaya koymuştur (17). Bu durum dolaşımdaki serbest hormon fraksiyonunu etkileyebilir.

2) Gen ekspresyonu ve hücrel sinyalizasyon: Primer tiroid hücre kültürlerinde PFCA'ların PAX8 ve tiroid hormon sentezi ile ilişkili bazı genlerin ekspresyonunu değiştirdiği ve oksidatif stres belirteçlerini

artırdığı gösterilmiştir (26). Ayrıca histolojik ve hücrel sinyal analizleri PFAS'ların MAPK ve benzeri proliferatif yolları etkileyebileceğini düşündürmektedir (27).

3) cAMP ve TSH sinyal yolu:

Erken yaşam döneminde F-53B maruziyetinin juvenil ratlarda tiroid fonksiyonunu bozduğu ve bu etkinin cAMP sinyal yolu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Bu bulgu, PFAS'ların tiroid hücresi düzeyinde TSH yanıtını doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir.

4) Epigenetik düzenleme:

Maternal PFAS düzeyleri ile plasentada DNA metilasyon değişiklikleri arasında ilişki bildirilmiş; özellikle tiroid hormonları ile ilişkili gen bölgelerinde epigenetik modifikasyonlar saptanmıştır (29).

5) Hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT)

aksı düzeyinde etki: Editorial ve derleme çalışmalar, PFAS'ların HPT aksı boyunca birden fazla noktada etkileşim gösterebileceğini; hem çevresel hormon dönüşümünü hem de santral geri bildirim mekanizmalarını etkileyebileceğini vurgulamaktadır (1, 4).

Epidemiyolojik ve moleküler bulgular, modern endüstrinin kalıcı mirası olan PFAS bileşiklerinin, insan metabolizmasını hücrel düzeyde yeniden programladığını gösteriyor. Tiroid aksından lipid mekanizmasına, obezite riskinden glukoz intoleransına kadar pek çok hassas dengede popülasyon düzeyinde sapmalara yol açan bu kimyasal karışım krizi; klasik toksikoloji ezberlerini bozarak küresel halk sağlığı politikalarını ve klinik izlem standartlarını kökten bir değişime zorluyor.

Tiroid Nodülleri ve Kanser

Tiroid nodülleri ve papiller tiroid karsinomu (PTC) ile PFAS maruziyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar heterojen sonuçlar bildirmektedir. Bazı karışım analizlerinde nodüller guatr ve PTC riskinde artış gösteren veriler bulunmaktadır (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yürütülen büyük ölçekli prospektif bir kanser tarama kohortunda da bazı PFAS türleri ile tiroid kanseri riski arasında ilişki bildirilmiştir (31). Bununla birlikte, daha geniş sistematik derlemelerde sonuçların tutarsız olduğu ve nedensellik açısından kanıtların sınırlı kaldığı belirtilmektedir (32). Sosyoekonomik düzey ve çevresel maruziyet birlikte değerlendirildiğinde PFAS yükü ile tiroid kanseri arasında ilişki olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (33). Ancak mevcut veriler PFAS'ların doğrudan karsinogenik etki gösterdiğini kesin olarak ortaya koymamaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde PFAS maruziyeti, tiroid aksında hem periferik hormon düzeylerinde değişikliklere hem de hücrel düzeyde gen ekspresyonunda ve sinyal yollarında modifikasyonlara yol açabilmektedir. Doğum öncesi dönemden erişkinliğe uzanan çalışmalar, bu etkilerin yaşam evresine ve PFAS türüne bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Mekanistik bulgular biyolojik olasılığı desteklemekle birlikte, klinik sonuçların yorumlanmasında doz-yanıt paternleri ve kimyasal karışım etkilerinin dikkate alınması gerekmektedir.

Dislipidemi

PFAS'ın lipid metabolizması üzerindeki etkileri, metabolik sonuçlar arasında epidemiyolojik açıdan en tutarlı bulguların elde edildiği alanlardan biridir. Farklı coğrafi bölgelerde yürütülen sistematik derlemeler ve meta-analizler, serum PFAS konsantrasyonları ile total kolesterol (TC) ve LDL-kolesterol (LDL-C) düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir (3, 5, 34, 35). Bu ilişki özellikle uzun zincirli PFAS türleri (örneğin PFOA ve PFOS) için daha belirgin görünmektedir.

Küresel ölçekte yapılan kapsamlı bir meta-analizde, serum PFAS düzeylerindeki artışın TC ve LDL-C düzeylerinde küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı artışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Diğer ana-

lizlerde ise serum PFAS düzeylerindeki dağılımın orta yüzde 50'lik kısmını temsil eden artışa (kuartiller arası aralık) karşılık LDL-C düzeyinde birkaç mg/dL'lik yükselme saptanmıştır (34, 35). Güncel ve metodolojik olarak genişletilmiş bir değerlendirmede, çalışmalar arasında heterojenlik bulunmasına rağmen ilişkinin yönünün büyük ölçüde tutarlı olduğu; ancak etki büyüklüğünün popülasyon özellikleri ve çalışma tasarımına göre değişebileceği vurgulanmıştır (5).

PFAS'ların lipid metabolizması üzerindeki etkileri çoğunlukla karaciğer düzeyinde açıklanmaktadır. Bu bileşiklerin peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör alfa (PPAR- α) üzerinden yağ asidi oksidasyonu, lipoprotein sentezi ve kolesterol metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmektedir (3, 35). PPAR- α aktivasyonu hem lipoprotein üretimini hem de kolesterol dönüşümü ile safra asidi sentez yollarını etkileyerek dolaşımdaki LDL-C düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Bununla birlikte, insan çalışmalarında bildirilen etki büyüklükleri genellikle sınırlıdır. Bu durum PFAS maruziyetinin klasik bir hiperlipidemi tablosundan ziyade, lipid dağılımında küçük fakat popülasyon düzeyinde anlamlı kaymalara neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca farklı PFAS türlerinin biyolojik davranışlarının da farklı olabileceği; özellikle kısa zincirli alternatifler için mevcut verilerin daha sınırlı olduğu bildirilmektedir (3, 34, 35).

Sonuç olarak, mevcut literatür PFAS maruziyeti ile total ve LDL kolesterol düzeyleri arasında yönü genel olarak tutarlı ancak büyüklüğü sınırlı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Bu ilişki için biyolojik bir temel olduğu gösterilmekle birlikte, nedenselliğin daha net ortaya konabilmesi için özellikle prospektif ve kimyasal karışımları dikkate alan araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Obezite

PFAS'ın obesojen potansiyeli son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Çocukluk çağı adiposite paternleri, erişkin dönemde obezite ve kardiyometabolik hastalık riskinin önemli belirleyicilerindendir. Bu nedenle erken yaşam dönemindeki çevresel maruziyetler özel önem taşımaktadır (7, 36–38). PFAS'lar kalıcı organik kirleticiler olup uzun yarı ömürleri ve yaygın çevresel dağılımları nedeniyle hem doğum öncesi hem de

doğum sonrası dönemde biyolojik olarak anlamlı iç dozlara ulaşabilmektedir (7, 36).

Epidemiyolojik Bulgular

Avrupa'da yürütülen çok merkezli kesitsel bir çalışmada, ergenlerde PFAS düzeyleri ile vücut kitle indeksi (BMI) arasında genel olarak zayıf ve ters yönlü bir ilişki bildirilmiştir. Özellikle PFOA için negatif ilişkinin istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olduğu gösterilmiştir (36). Bu bulgular, ergenlik döneminde PFAS maruziyetinin daha düşük BMI ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık, doğum öncesindeki maruziyeti inceleyen sistematik derleme ve meta-analizler daha heterojen sonuçlar sunmaktadır. Stratakis ve arkadaşlarının meta-analizinde prenatal PFAS maruziyeti ile çocukluk BMI arasında genel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (37). Frigerio ve arkadaşlarının daha güncel meta-analizinde ise bazı PFAS türleri (özellikle PFNA) için doğum öncesi maruziyet ile çocukluk BMI ve bel çevresi arasında pozitif ilişki bildirilmiştir; ancak sonuçlar yüksek heterojenite göstermiştir (38). Frangione ve arkadaşlarının çocuk popülasyona odaklanan meta-analizinde doğum öncesi maruziyet için belirgin bir pozitif ilişki saptanmazken, doğum sonrası maruziyet için bazı PFAS türlerinde BMI ile ters yönlü ilişki bildirilmiştir (39).

Bu farklı sonuçlar, maruziyet zamanlaması, PFAS türleri, ölçüm yöntemleri ve yaşa özgü metabolik paternler gibi faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

“Obesojen Hipotezi”

PFAS'lar potansiyel “çevresel obesojenler” arasında değerlendirilmektedir. Mekanistik olarak PPAR- α ve PPAR- γ başta olmak üzere nükleer reseptörler üzerinden adipogenez, yağ asidi oksidasyonu ve lipogenez yollarını etkileyebildikleri gösterilmiştir (7). Deneysel modellerde PPAR aktivasyonunun adiposit farklılaşmasını artırabildiği bildirilmiştir; ancak insan çalışmalarında etki yönü tutarlı değildir. Ayrıca PFAS'ların endokrin bozucu özellikleri aracılığıyla tiroid hormonları, seks steroidleri ve glukokortikoid sinyalleme üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum bazal metabolizma hızı, enerji dengesi ve yağ dağılımı üzerinde dolaylı etkiler oluşturabilir (7, 38). Bazı çalışmalar PFAS

maruziyeti ile istirahat metabolik hızında azalma arasında ilişki bildirmiştir; bu durum enerji dengesinin yağ depolanması yönünde kaymasına katkıda bulunabilir. Doğum öncesi maruziyet açısından Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) paradigması önemlidir. Anne karnındayken adiposit öncül hücrelerinin programlanması, epigenetik değişiklikler ve metabolik set-point değişimleri uzun vadeli adiposite riskini etkileyebilir (37, 38). Bununla birlikte, insan çalışmalarında prenatal PFAS maruziyeti ile çocukluk obezitesi arasındaki ilişki henüz tutarlı değildir.

Klinik ve Halk Sağlığı Perspektifi

Mevcut literatür PFAS maruziyeti ile obezite arasında güçlü ve tek yönlü bir ilişki ortaya koymamaktadır. Doğum öncesi maruziyet için bazı çalışmalar pozitif ilişki bildirirken, çocukluk ve ergenlik döneminde ölçülen postnatal maruziyet sıklıkla ters yönlü ilişkilerle rapor edilmiştir. Bu durum, maruziyetin yaşamın farklı dönemlerinde farklı biyolojik etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bildirilen etki büyüklükleri genellikle mütevazıdır. Ancak PFAS maruziyetinin küresel ölçekte yaygın olduğu göz önüne alındığında, popülasyon düzeyinde küçük kaymalar bile anlamlı halk sağlığı sonuçları doğurabilir. Bu nedenle özellikle kimyasal karışımların, non-monotonik doz–yanıt eğrilerinin ve gelişimsel zamanlamanın birlikte değerlendirildiği ileri tasarımlı kohort çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak PFAS'ların obeziteye neden olma potansiyeli biyolojik olarak olası görünmektedir; ancak insan epidemiyolojisinde elde edilen kanıtlar heterojen olup PFAS türüne ve maruziyet zamanlamasına bağlı olarak değişmektedir. Bu alan, yaşam döngüsü yaklaşımını ve farklı disiplinlerin katkısını gerektiren dinamik bir araştırma alanı olarak önemini korumaktadır.

Sonuç

PFAS'ın endokrin ve metabolik sistemler üzerindeki etkileri, klasik toksikoloji yaklaşımının ötesinde değerlendirilmesi gereken çok katmanlı bir biyolojik etki-leşime işaret etmektedir. Bu derlemede ele alınan disglisemi, tiroid fonksiyonları, dislipidemi ve obezite başlıkları birlikte değerlendirildiğinde, PFAS maruziyetinin



Bilimsel veriler, modern endüstrinin kalıcı mirası olan PFAS bileşiklerinin tek bir hastalık kategorisiyle sınırlı kalmayıp insan metabolizmasını hücrese düzeyde sabote ettiğini kanıtıyor. Tiroid aksındaki hormonal sapmalardan popülasyon düzeyindeki kardiyovasküler risk artışlarına, gebelik dönemindeki glikoz intoleransından erken yaşam evrelerindeki kronik obezite programlamasına kadar uzanan bu sessiz kriz, geleneksel risk değerlendirme modellerini geçersiz kılıyor.

farklı fakat birbiriyle bağlantılı metabolik eksenler üzerinde etkili olabileceği görülmektedir.

Disglisemi açısından özellikle gebelik dönemine ait veriler, prenatal PFAS maruziyetinin glukoz toleransı üzerinde ölçülebilir etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 diyabet için mevcut bulgular daha heterojendir. Bunun önemli nedenlerinden biri, doz-yanıt ilişkilerinin her zaman doğrusal olmaması ve bireylerin genellikle tek bir kimyasala değil, PFAS karışımlarına maruz kalmasıdır. Dislipidemi alanında ise serum PFAS düzeyleri ile total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında yönü büyük ölçüde tutarlı, ancak büyüklüğü sınırlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu etki tek bireyler için klinik açıdan dramatik sonuçlar doğurmayabilir; ancak geniş popülasyonlarda kardiyovasküler risk dağılımında küçük fakat anlamlı kaymalara yol açma potansiyeli taşımaktadır.

Tiroid eksen, PFAS maruziyetine karşı biyolojik olarak en duyarlı sistemlerden biri gibi görünmektedir. Moleküler bağlanma çalışmalarından epigenetik değişikliklere, hücrese sinyal yollarından uzun süreli kohort verilerine kadar uzanan bulgular, PFAS'ların hipotalamo-hipofizer-tiroid

aksının farklı basamaklarında etkileşim gösterebileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, tiroid kanseri ile PFAS maruziyeti arasındaki ilişki için mevcut veriler heterojen olup güçlü bir nedensellik çıkarımı yapmak için henüz yeterli değildir. Obezite açısından ise prenatal ve postnatal maruziyetin farklı yönlerde sonuçlar verebilmesi, yaşam evresinin ve maruziyet zamanlamasının önemli belirleyiciler olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular birkaç önemli noktaya işaret etmektedir. İlk olarak, PFAS etkileri çoğu zaman küçük etki büyüklükleri ile karakterizedir; ancak maruziyetin küresel ölçekte yaygın olması nedeniyle halk sağlığı açısından anlamlı sonuçlar doğurabilir. İkinci olarak, doğrusal olmayan doz-yanıt ilişkileri ve kimyasal karışım etkileri, geleneksel risk değerlendirme yaklaşımlarının her zaman yeterli olmaya- bileceğini göstermektedir. Üçüncü olarak, prenatal dönem ve çocukluk gibi erken yaşam evreleri metabolik programlama açısından kritik pencereler olup maruziyet değerlendirmelerinde bu zaman boyutunun dikkate alınması gerekmektedir.

Politika ve düzenleyici perspektiften bakıldığında, PFAS'ların yalnızca tek tek kimyasallar olarak değil, bir kimyasal

sınıf ve karışım etkileri çerçevesinde değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Çevresel izleme programları, içme suyu standartları ve gıda ile temas eden materyallere ilişkin düzenlemeler yalnızca akut toksisiteyi değil, uzun dönemli endokrin ve metabolik etkileri de kapsayacak şekilde güncellenmelidir. Ayrıca klinik araştırmalar ile çevresel epidemiyoloji arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesi, biyobelirteç temelli izlem çalışmalarının yaygınlaştırılması ve uzun süreli kohort çalışmalarının desteklenmesi bu alandaki bilgi birikimini artıracaktır.

Sonuç olarak PFAS'lar, tek bir hastalık kategorisi ile sınırlı olmayan ve metabolik ağların farklı noktalarını etkileyebilen çevresel faktörlerdir. Mevcut kanıtlar güçlü nedensellik çıkarımlarından ziyade dikkatli ve temkinli bir değerlendirmeye gerektirse de, giderek artan literatür PFAS maruziyetinin endokrin ve metabolik sağlık açısından göz ardı edilemeyecek bir çevresel belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bilimsel araştırmaların multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmesi ve düzenleyici politikaların yeni kanıtlar doğrultusunda geliştirilmesi önümüzdeki dönemde önemli bir gereklilik olacaktır.

Kaynaklar

- 1) Duntas LH, Chiovato L. Editorial: Thyroid endocrine disruptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1554563.
- 2) Wang J, et al. Association between per- and polyfluoroalkyl substances and risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Hyg Environ Health*. 2022;240:113904.
- 3) Ji C, et al. Global Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposures and Their Correlation with Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Sci Technol*. 2025;59(37):19611-19629.
- 4) Li Z, et al. Environmental pollutants as emerging disruptors of thyroid function: Mechanisms and early-life risks. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2026;309:119581.
- 5) Hussey MR, et al. The relationship between PFAS exposure and dyslipidemia: an updated review, meta-analysis, and evaluation of bias. *Eur J Epidemiol*. 2025;40(9):995-1029.
- 6) Gui SY, et al. Association between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33(1):40-55.
- 7) Ribeiro CM, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e033509.
- 8) Wang D, et al. Correlation of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance levels during pregnancy with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):448.
- 9) Quan F, et al. Associations of prenatal per- and polyfluoroalkyl substances exposure with glucose homeostasis and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Hazard Mater*. 2026;501:140890.
- 10) Yao X, et al. Environmental pollutants exposure and GDM: Evidence from epidemiological and experimental studies. *Chemosphere*. 2023;332:138866.
- 11) Yan D, et al. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2022;21(1):53.
- 12) Wang M, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances and type 2 diabetes among older adults: Synthesizing cross-sectional population study and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2025;266:114560.
- 13) Zheng Q, et al. The effect of PFAS exposure on glucolipid metabolism in children and adolescents: a meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024;15:1261008.
- 14) Goodrich JA, et al. Metabolic signatures of youth exposure to mixtures of PFAS. *Environ Health Perspect*. 2023;131:027005.
- 15) Zare Jeddi M, et al. PFAS and metabolic syndrome. *Rev Environ Health*. 2022;37:211-228.
- 16) Begum TF, et al. Assessing PFAS mixture exposure and thyroid function in U.S. adolescents: insights from NHANES 2011-2012. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2025;32(46):26114-26125.
- 17) Zhou Y, et al. Association and binding interaction between per- and polyfluoroalkyl substances and maternal thyroid hormones: A case study based on a prospective birth cohort in Wuxi, China. *Environ Res*. 2025;275:121439.
- 18) Noyes TS, et al. Per and polyfluoroalkyl substances affect thyroid hormones for people with a history of exposure from drinking water. *Sci Rep*. 2025;15(1):12502.
- 19) Liu C, et al. Associations of per- and polyfluoroalkyl substances and alternatives with thyroid hormones in pregnant women: A cross-sectional study in China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2025;308:119498.
- 20) Song Y, et al. Association of per-and polyfluoroalkyl substances with thyroid hormones in the umbilical cord blood of neonates born by spontaneous delivery. *Front Public Health*. 2025;13:1528588.
- 21) He L, et al. Associations of per- and polyfluoroalkyl substances and alternatives with subclinical hypothyroidism in children: A cross-sectional study in China. *Sci Total Environ*. 2024;957:177809.
- 22) Sultan M, et al. Association of exposure to personal care product chemicals with maternal thyroid health: a prospective cohort study integrated with targeted risk assessment for environmental chemicals strategy. *Environ Int*. 2026;208:110121.
- 23) Lin CY, et al. Longitudinal PFAS exposure and thyroid function trajectories in Taiwanese youth: a 10-year prospective cohort study. *Environ Int*. 2026;208:110106.
- 24) Zhang B, et al. The Association Between Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Thyroid Hormones in Men and Non-Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxics*. 2025;13(3):214.
- 25) Chung SM, et al. Non-linear associations between exposure to a mixture of per- and polyfluoroalkyl substances and thyroid hormone levels in Korean adults. *Environ Int*. 2025;201:109585.
- 26) Coperchini F, et al. Evaluation of the effects of PFCAs on spheroid thyroid cells in primary culture: Effects on thyroid function-related genes, tumorigenesis and oxidative stress. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2025;119:104799.
- 27) Hartmann HA, et al. PFAS Alter Thyroid Histology and Cellular Signaling In Vitro and In Vivo. *J Endocr Soc*. 2025;10(2):bvaf210.
- 28) Li SP, et al. Effects of early-life F-53B exposure on thyroid function in juvenile rats: The role of the cAMP signaling pathway. *J Hazard Mater*. 2025;489:137751.
- 29) Xie Z, et al. Maternal per- and polyfluoroalkyl substance concentrations and placental DNA methylation of thyroid hormone-related genes. *J Hazard Mater*. 2025;489:137545.
- 30) Sun Z, et al. Environmental exposure to mixtures of per and polyfluoroalkyl substances in Northeast China: exploring links to nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Environ Health*. 2025;24(1):38.
- 31) Jung EM, et al. Serum per- and polyfluoroalkyl substances in relation to circulating thyroxine levels and thyroid cancer risk: results from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Cohort. *Environ Int*. 2026;207:109991.
- 32) Sassano M, et al. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and lung, head and neck, and thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2025;266:120606.
- 33) Wild LE, et al. Socioeconomic Disparities and Risk of Papillary Thyroid Cancer Associated with Environmental Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Florida. *Int J Environ Res Public Health*. 2025;22(8):1290.
- 34) Liu B, et al. Associations between Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposures and Blood Lipid Levels among Adults—A Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2023;131(5):56001.
- 35) Song X, et al. Association between exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and levels of lipid profile based on human studies. *Rev Environ Health*. 2024;40(1):133-145.
- 36) Schillemans T, et al. Cross-sectional associations between exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and body mass index among European teenagers in the HBM4EU aligned studies. *Environ Pollut*. 2023;316(Pt 1):120566.
- 37) Stratakis N, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Obes Rev*. 2022; 23(Suppl 1): e13383.
- 38) Frigerio G, et al. Prenatal and childhood exposure to per-/polyfluoroalkyl substances (PFASs) and its associations with childhood overweight and/or obesity: a systematic review with meta-analyses. *Environ Health*. 2023;22(1):56.
- 39) Frangione B, et al. Exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(2):131-146.