

PFAS ve immün sistem: immünotoksikite mekanizmaları, aşıya cevapsızlık ve enfeksiyonlara yatkınlık

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında Rize İkizdere'de doğdu. Tulumpinar 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.

Modern endüstrinin yarım yüzyılı aşkın süredir çevreye bıraktığı per- ve polifloroalkil maddeler (PFAS), bugün yalnızca bir çevre kirliliği sorunu olmanın çok ötesine geçerek insan bağışıklık sisteminin temel işlevlerini tehdit eden bir halk sağlığı meselesine dönüşmüştür. Son 10 yılda biriken epidemiyolojik ve mekanistik veriler, bu “sonsuz kimyasallar”ın özellikle gelişmekte olan çocuk immün sisteminde aşı cevabını baskılayabildiğini, enfeksiyöz hastalıklara yatkınlığı artırabildiğini ve doğal bağışıklık mekanizmalarını bozabildiğini tutarlı biçimde ortaya koymaktadır. Bu yazıda, “sonsuz kimyasallar”ın (PFAS) bağışıklık sistemimizde açtığı gedikleri ve bunun halk sağlığına yansımalarını güncel bilimsel veriler ışığında ele alacağız. Bu kapsamda, PFAS'ların immünotoksik etkileri, aşıya antikor cevabının baskılanması, bu baskılanmanın altında yatan immünolojik mekanizmalar, enfeksiyöz hastalıklara klinik yatkınlık ve SARS-CoV-2 bağlamındaki güncel bulgular olmak üzere değerlendirme yapılacaktır; mevcut kanıt tabanının gücü, sınırlılıkları ve klinik yansımaları eleştirel bir perspektifle tartışılacaktır.

PFAS Nedir? Kimyasal Yapı ve Çevresel Kalıcılık

Per- ve polifloroalkil maddeler (PFAS), flor-karbon (C-F) bağı içeren 4.700 ila 14.000'den fazla sentetik kimyasal kapsayan geniş bir ailedir. Bu bağ, doğanın oluşturduğu en güçlü kimyasal bağlardan biri olup PFAS'ların ısı, asit, baz ve biyolojik parçalanmaya karşı yüksek düzeyde direnç göstermesine yol açar. Bu nedenle bilim insanları bu maddelere “forever chemicals” (sonsuz kimyasallar) ya da “kalıcı-mobil organik bileşikler” adını vermektedir. Yapısal olarak iki ana alt gruba ayrılırlar: uzun zincirli (≥ 7 C, örn. PFOA, PFOS) ve kısa zincirli (< 6 C, örn. PFBS, GenX) bileşikler. Uzun zincirli PFAS'lar biyobirikimde daha belirgin, kısa zincirli olanların toksik profili henüz tam aydınlatılmamıştır (1, 2).

1940'lardan bu yana büyük ölçekli endüstriyel üretim sürecindeki PFAS'lar; yapışmaz kaplama (Teflon), leke tutmaz tekstil ve halı, gıda ambalajı, yangın söndürme köpükleri (AFFF), kozmetik, boya, medikal cihazlar ve yarı iletken üretiminde kullanılmaktadır. Üretim ve kullanım sonucu çevreye yayılan bu maddeler; toprak, su ve havada birikerek

besin zincirine girmekte, bitkilerden balıklara, oradan insana uzanan bir biyolojik büyültme (biyomagnifikasyon) zinciri oluşturmaktadır. Balıklarda çevre suyuna kıyasla 100-1.000 kat daha yüksek PFAS konsantrasyonları saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 200 milyondan fazla kişinin içme suyunun PFAS ile kontamine olduğu hesaplanmakta; CDC'nin ulusal biyoizleme çalışmalarında nüfusun yüzde 97'si üzerinde PFAS varlığı bildirilmektedir (1, 2).

İnsan ve Hayvan Sağlığı Üzerindeki Genel Toksik Etkiler

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar PFAS'ların karaciğer hasarı, tiroid fonksiyon bozukluğu, lipid ve insülin disregülasyonu, böbrek hastalığı, üreme ve gelişimsel toksisite ile kanser ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Uzun zincirli PFAS'ların insanda serumda kısmen yıllarca kalabildiği bilinmektedir; örneğin PFOS'un insan serumundaki yarı ömrü 3,4-5 yıl, PFHxS için ise 5,3-8,5 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu uzun biyolojik yarı ömür, kronik düşük doz maruziyetin bile birikmeli bir toksisite oluşturabileceğini göstermektedir. Kolesterol yükselmesi PFAS maruziyetinin en tutarlı metabolik

bulgusu olup LDL kolesterol artışı, serum PFAS düzeyleriyle güçlü dozla bağımlı ilişki göstermektedir (2, 3).

Çevre ve Yaban Hayatı Üzerindeki Etkiler

PFAS kirliliği dünya genelinde 600'den fazla yabani hayvan türünde belgelenmiştir; kutup ayılarından şahin gagalı deniz (hawskbill) kaplumbağalarına, balina ve kutup deniz kuşlarına kadar coğrafi olarak uzak bölgeler de dâhil olmak üzere neredeyse her ekosisteme yayılmıştır. Yaban hayatında gözlemlenen etkiler; bağışıklık baskılanması, karaciğer hasarı, üreme başarısızlığı, endokrin sistem bozuklukları, bağırsak mikrobiyom değişiklikleri ve nörotoksisite olarak özetlenebilir. Alligatorlarda yüksek serum PFAS düzeyleri yara iyileşmesinin bozulmasıyla ve artan enfeksiyon sıklığıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, PFAS immünotoksitesinin tür sınırını aştığını ve ekolojik düzeyde biyoizleme çalışmaları gerektirdiğini vurgulamaktadır (1, 3).

Tek Sağlık Perspektifi

PFAS maruziyetine bağlı immünotoksik etkilerin yalnızca insanlarda değil; kutup ayıları, şahin gagalı deniz kaplumbağaları ve farklı trofik düzeylerdeki pek çok yabani türde benzer bağışıklık bozuklukları ile seyretmesi, bu kimyasalların tipik bir "Tek Sağlık (One Health)" sorunu olduğunu açıkça göstermektedir. Aynı moleküler hedeflerin (innate immün hücreler, sitokin ağları, endokrin-immün eksen) insan, hayvan ve ekosistem sağlığında paralel olarak etkilenmesi, PFAS düzenlemelelerinin yalnızca klinik tıbbın değil veteriner hekimlik, çevre sağlığı ve ekoloji disiplinlerinin ortak gündemi olması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bakış açısı, PFAS kirliliğinin kontrolü için alınacak önlemlerin hem enfeksiyon hastalıkları yükünü azaltma hem de biyolojik çeşitliliği koruma potansiyeli taşıdığını vurgular (2, 3).

PFAS İmmünotoksitesisi ve Klinik Önemi

Per- ve polifloroalkil maddeler (PFAS), bugüne kadar tanımlanan çevresel kimyasallar arasında insan immün sistemi üzerindeki etkileri en tutarlı biçimde belgelenenler arasında yer almaktadır. Birden fazla büyük düzenleyici kurum — Ulusal Bilimler, Mühendislik ve Tıp Akademileri (NASEM 2022), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), ABD Çevre

Koruma Ajansı (EPA), Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) — aşıya azalmış antikor cevabını PFAS maruziyetinin en güçlü ve en tutarlı insan sağlığı etkisi olarak nitelendirmiştir. Bu etki, bilhassa bebek ve çocukluk dönemlerinde saptanmış; koruyucu antikor eşiklerinin altına düşme biçiminde klinik anlam kazanmıştır. Ancak mevcut kanıtlar yalnızca antikor baskılanması ile sınırlı değildir; enfeksiyon sıklığı, solunum yolu hastalıkları ve SARS-CoV-2'ye hücresel immün cevap üzerine de giderek büyüyen bir epidemiyolojik ve mekanistik literatür birikimi söz konusudur (4, 5).

Bu veriler, PFAS'ın aşı cevabını baskılamasını tek bir mekanizma yerine çoklu düzeylerde eş zamanlı hasar üzerinden açıklayan bir test etki yolağı (Adverse Outcome Pathway-AOP) çerçevesinde bütünleştirilebilir: (1) aşıya antikor cevabının baskılanması, (2) bu baskılanmanın altında yatan immünotoksik mekanizmalar, (3) enfeksiyöz hastalıklara klinik yatkınlık ve epidemiyoloji, (4) SARS-CoV-2 ve güncel virüsler bağlamında PFAS immünotoksitesisi.

Aşıya Antikor Cevabının Baskılanması

Faroe Adaları Kohort Çalışmaları: Temel Epidemiyolojik Kanıtlar

PFAS-aşı cevabı ilişkisine ilişkin kanıt tabanının büyük bölümü, Grandjean ve ark. tarafından Faroe Adaları doğum kohort çalışmalarından kaynaklanmaktadır (6). Bu çalışma serisinde anne kanı ve erken çocukluk serumundaki PFAS düzeyleri belirlenerek çocuklara uygulanan standart aşılarla (difteri, tetanoz, kızamık, hepatit) verilen antikorları takip edilmiştir. Temel bulgular şöyledir (6, 7):

- Gebelikte PFOS maruziyetinin iki katına çıkması, 5 yaşındaki çocuklarda difteri antikor konsantrasyonunda yüzde 24 azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- 5 yaşındaki PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA ve PFDA maruziyetleri, 7 yaşında hem tetanoz hem de difteri antikor konsantrasyonlarıyla ters yönde ilişki göstermiştir.
- Bu ilişki 13 yaşında da devam etmiştir; PFOA, 7 yaşından 13 yaşına kadar difteri antikor konsantrasyonunda her PFAS ikiye katlandığında yaklaşık yüzde 25 azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- Daha da endişe verici olanı, etkilenen çocukların bir bölümünde antikor titreleri standart aşılama şemasına rağmen koruyucu eşiğin altına geri-

lemiştir. Bu durum, bağışıklamanın klinik düzeyde başarısızlığa uğradığı anlamına gelmektedir.

- Daha sonra gerçekleştirilen üçüncü kuşak Faroe Adaları Çalışmasında, 28 yaşında yapılan difteri ve tetanoz aşılamasından 6 ay sonra ölçülen antikor cevapları ile gebelik, 7, 14, 22 ve 28 yaşlarındaki PFAS maruziyetleri değerlendirilmiş; özellikle Hepatit A ve B antikorlarında PFOA ile ters yönlü eğilimler gözlemlenmiş, erken yaşam PFAS maruziyetinin etkilerinin yetişkinliğe uzanabileceği sonucuna varılmıştır.

Meta-Analiz Kanıtları: Sistematik Sentez

Systematic Reviews (2024) dergisinde yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, 17 çalışma (çoğunlukla doğum kohort çalışmaları) incelenmiştir (4). Meta-analiz sonuçlarına göre:

- Gebelik döneminde PFOS maruziyeti difteri antikor titrelerinde her iki katına çıkmada yüzde 24,3 azalma (%95 CI: -39,2 ile -9,4) ile ilişkilendirilmiştir.
- Çocukluk çağında PFOA maruziyeti tetanoz antikor titrelerinde yüzde 15 azalma (%95 CI: -26,2 ile -4,5) ile ilişkilendirilmiştir.
- Gebelik döneminde PFOS'un EV71 antikorlarında yüzde 23,6, CA16 antikorlarında yüzde 20,6 azalmayla ilişkili olduğu da gösterilmiştir.
- Çocuklarda başta PFOS ile solunum yolu enfeksiyonu (OR 1,17; %95 CI: 1,07-1,28), herhangi bir enfeksiyon (OR 1,61; %95 CI: 1,18-2,20) ve ateş (OR 1,57; %95 CI: 1,21-2,03) arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
- PFOA ile solunum yolu enfeksiyonu (OR 1,21) ve psödokrup (OR 1,22), PFHxS ile otitis media (OR 1,08) ve psödokrup (OR 1,20) ilişkileri de raporlanmıştır.

Çalışmanın, PFOS ve PFOA üreticisi olan 3M şirketi tarafından finanse edildiği ve yazarların 3M'den ücret aldığı beyan edilmiştir; bu durum bulguların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalı; yazarların kendi değerlendirmesi daha temkinli olduğuna dikkat edilmelidir: enfeksiyonlara yatkınlık açısından PFAS maruziyetiyle "destekleyici düzeyde kanıt", antikor titresini azaltması açısından ise "ılımlıdan düşüğe uzanan kanıt" ifadeleri kullanılmıştır (4). Bu nüans farkı yukarıdaki sayısal bulguların klinik anlamlandırılmasında dikkate alınmalıdır.

Çocuklarda Antijene Özgü Antikor Baskılanmasının Klinik Önemi

Klinik bağlamda bu bulgular son derece önemlidir; zira difteri ve tetanoza karşı koruyucu antikor seviyeleri eşik değerlerin altına düştüğünde, tam aşıları çocuklar bile temel bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasız kalabilmektedir. Bu durum bir nüfus genelinde değerlendirildiğinde, sürü bağışıklığı eşiklerini etkileyerek salgın kontrolü açısından ciddi halk sağlığı sonuçları doğurabilir. EFSA, PFAS için tolere edilebilir haftalık alım değerini türetirken çocuklarda aşı antikor cevabı üzerindeki bu etkiyi kritik uç nokta (critical endpoint) olarak kullanmış; EPA ise 2022 yılında içme suyuna ilişkin sağlık tavsiye limitlerini benzer biçimde bu immünotoksisite verilerinden yola çıkarak oluşturmuştur (4, 8-10).

Padova Üniversitesinden Carraro ve ark. tarafından 2025'te ön baskı olarak sunulan [henüz hakem değerlendirmesinden geçmemiş] bulgular: PFOA'ya maruz bırakılan sağlıklı donörlerden elde edilen B lenfositlerinin daha az aktive olduğu, daha yavaş olgunlaştığı ve IgG üretiminde yüzde 30–45 azalma gösterdiği saptanmış; bu değer, yüksek PFAS kontaminasyonu olan bölgelerdeki çocuklarda yürütülen epidemiyolojik çalışmaların bulgularıyla örtüşmektedir (11).

Yetişkinlerde Aşı Cevabı: Farklılaşan Bulgular

Yetişkinlerdeki kanıtlar daha heterojen bir tablo çizmektedir. Ronneby, İsveç'te on yıllarca içme suyundan yüksek düzey PFAS (PFHxS, PFOS) maruziyetine uğrayan ve maruz kalmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırılan bir kohortta, iki doz Spikevax (Moderna) mRNA COVID-19 aşısından 5 hafta ve 6 ay sonra yapılan anti-spike IgG ölçümlerinde PFAS ile antikor düzeyleri arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın, yetişkin Danimarkalıları inceleyen ayrı bir çalışmada, booster doz sonrasındaki spike IgG artışının serum PFAS konsantrasyonu ile ters yönlü ilişkili olduğu bildirilmiştir: 7 PFAS için her iki katına çıkma başına booster cevabında medyan 802 BAU/mL daha düşük artış (%95 CI: –1812; 208). Bu bulgular, eğer bir etki varsa bunun bağışıklanmamış bireylerde primer aşıdan ziyade tekrarlayan maruziyet döngülerinde (booster) daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Ronneby T hücre alt çalışması ise en fazla PFAS maruziyetine sahip sağlıklı yetişkinlerin mRNA COVID-19 aşısına yeterli immün

cevap verebildiğini göstererek yetişkin cevabının çocukluktan farklılaştığına işaret etmektedir (12, 13).

ABD'li esansiyel çalışanları içeren daha büyük ölçekli bir kohort çalışması, daha yüksek serum PFAS konsantrasyonlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında (aşılama öncesinde) elde edilen antikor düzeylerini azalttığını ve antikor düşüş hızını yavaşlattığını (düşük başlangıç titresine uyumlu olarak) ortaya koymuştur; bu etki aşı sonrası grupta gözlemlenmemiştir (14).

Humoral İmmünitenin Zayıflamasının Mekanizmaları: B Hücre Gelişiminin Bozulması

Germinal Merkez Reaksiyonları: Temel Hedef

Antikor cevabının baskılanmasına yönelik en aydınlatıcı mekanistik çalışma, Masaryk Üniversitesinin Çek yetişkinlerden oluşan CELSPAC kohortunda yürüttüğü kapsamlı transkriptomik analizdir. Bu çalışmada, birden fazla PFAS (PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, PFOS) ile ilişkili ve anlamlı biçimde downregüle olan 166 gen saptanmıştır. Subnetwork Enrichment Analysis (SNEA), bu genlerin dört temel B hücre biyolojisi süreciyle zenginleştiğini ortaya koymuştur: germinal merkez B hücre diferansiasyonu, germinal merkez oluşumu, B hücre reseptör sinyal yolu ve plazma hücre diferansiasyonu (15).

Etkilenen başlıca transkripsiyon faktörleri şunlardır:

- E2A (TCF3) ve E2-2 (TCF4): Germinal merkez B hücre diferansiasyonu ve plazma hücre gelişimi için zorunlu E-proteinler.
- EBF1: Erken B hücre faktörü; pro-B hücre aşamasında kritik öneme sahip olup PAX5 ile işbirliği yaparak CD19 ve CD79b ekspresyonunu düzenler.
- CD19: B hücre yüzeyinin tanımlayıcı belirteci ve BCR eş-reseptörü; Lyn, Fyn, Btk, PI3K ve Ras kinazlara sinyal iletir; PFAS tarafından anlamlı biçimde downregüle edilir.
- OCT-2 (POU2F2): Germinal merkez oluşumu için kritik transkripsiyon faktörü.
- SPI-B: BCR, CD40L, BAFF ve TLR reseptörleri aracılığıyla sinyal iletimi için gereklidir.
- LSD1 (KDM1A): Histon demetilaz; Blimp-1 ile etkileşerek plazma hücre gelişimindeki kritik epigenetik düzenleyici rolünü üstlenir.

Söz konusu transkriptomik bulgular, Faroe Adalarından itibaren epidemiyolojik literatürde tekrarlanan aşı antikor baskılanmasına moleküler bir açıklama getirmektedir. PFAS'ın B hücre aktivasyonundaki rolü, germinal merkez reaksiyonlarını tetikleyen transkripsiyonel ağın çökmesiyle sonuçlanmakta ve nihayetinde antikor salgılayan plazma hücre sayısını azaltmaktadır (15).

RAG1/RAG2 Baskılanması: V(D)J Rekombinasyonunun Çöküşü

Wageningen Gıda Güvenliği Araştırma Enstitüsünden Janssen ve ark., Namalwa insan B lenfoma hücre hattında PFOA, PFNA, PFOS ve PFHxS'nin RAG1 ve RAG2 gen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. RAG1 ve RAG2 enzimleri, antijen reseptörü çeşitliliğini yaratan V(D)J rekombinasyonu için temel öneme sahip enzimlerdir; bu genlerin baskılanması immünoglobulin çeşitlilik repertuarını köklü biçimde kısıtlar. Potens sıralaması PFNA > PFOA > PFOS > PFHxS olarak belirlenmiştir. Buna paralel olarak PFAS, IL-2 promotör aktivitesini de inhibe etmektedir; 15 farklı PFAS, Jurkat T hücre hattında konsantrasyona bağımlı biçimde IL-2 promotör aktivitesini baskılamıştır. IL-2'nin T hücre-B hücre iş birliği açısından vazgeçilmez bir büyüme faktörü olduğu göz önüne alındığında, bu etki T hücrelerine bağımlı antikor cevabını ikinci bir mekanizma üzerinden daha sekteye uğratmaktadır (16).

Timus Atrofisi ve T Lenfosit Gelişimine Etkiler

Hayvan çalışmaları, hem timus morfolojisi hem de timosit popülasyonları üzerindeki güçlü etkiler göstermiştir. PFOA ile tedavi edilen C57Bl/6 farelerde timus ve dalak belirgin atrofi geliştirmiş; tüm timosit popülasyonları azalırken en dramatik düşüş immatür CD4⁺CD8⁺ çift pozitif timositlerde gerçekleşmiş (%90'ın üzerinde azalma) ve splenositlerde hem T hem de B hücreleri sayısı düşmüştür. Benzer şekilde, tek doz PFNA uygulanan farelerde iki hafta sonra CD4⁺CD8⁺ çift pozitif timosit popülasyonu neredeyse tamamen ortadan kalkmış (%99 azalma); bu etki 4 hafta sonra kısmen toparlanmış olmakla birlikte ciddi şekilde azalmış olarak (%33–57) devam etmiştir ve bu azalma dişilerde erkeklerden daha belirgin olmuştur. Bu bulgular, PFAS maruziyetinin T hücre gelişiminin tam olgunlaşma öncesindeki kritik pozitif seçim sürecini bozabileceğini göstermektedir. Hayvan modellerinde PFOA ve PFNA ile yapılan çalışmalar,



timusta özellikle CD4⁺CD8⁺ çift pozitif timosit popülasyonunda belirgin azalma ve buna eşlik eden dalak T/B hücre kaybı olduğunu ortaya koymuş; bu etkilerin bazı deneylerde cinse özgü farklılıklar gösterebildiği bildirilmiştir (17, 18).

T Hücre Bağımlı Antikor Cevabının Bütünleşik Modeli

Tüm bu bulgular birleştirildiğinde, PFAS'ın aşı cevabını baskılamasının birden fazla düzeyde katkıda bulunan bir ters etki yolağı çerçevesinde anlaşılması gerektiği görülmektedir (17, 18):

- Timus düzeyi: PFAS → timosit CD4⁺CD8⁺ popülasyonunun azalması → periferik CD4⁺ T hücre sayısının düşmesi → T-foliküler yardımcı (T_{fh}) hücre sayısının azalması (18).
- Germinal merkez düzeyi: PFAS → TCF3, EBF1, CD19, LSD1 downregülasyonu → azalmış T_{fh}-B hücre iş birliği → bozulmuş germinal merkez oluşumu (15).
- Plazma hücre düzeyi: PFAS → plazma hücre diferansiyasyon transkriptom ağının çöküşü → azalmış antikor salgılayan plazma hücresi sayısı → düşük IgG titresi (15).
- B hücre olgunlaşma düzeyi: PFAS → RAG1/RAG2 baskılanması → daralmış VDJ repertuarı → antijen çeşitliliğine karşı sınırlı antikor cevap kapasitesi.

Enfeksiyöz Hastalıklara Klinik Yatkınlık: Epidemiyolojik Kanıtlar

Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığı, PFAS immünotoksitesitesinin enfeksiyon sonuçları açısından en güçlü epidemiyolojik desteğe sahip alanlarından biridir. İskandinav doğum kohort çalışmaları bu alanda belirleyici olmuştur.

Prenatal Maruziyet ve Erken Çocukluk Solunum Yolu Enfeksiyonları

- Japon Hokkaido kohortunda (Hokkaido Study on Environment and Children's Health; 1.558 anne-çocuk çifti) doğum öncesi PFOS ve PFHxS maruziyetinin dört yaşına kadar solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, RSV ve su çiçeği dahil enfeksiyon sıklığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).
- Norveçli MOBA kohortunda (478–1.207 katılımcı) prenatal PFAS maruziyetinin çocuklarda pnömoni/bronşit ve psödokrup ile ilişkisi gözlemlenmiştir (4).
- 2025 yılında yayımlanan sistematik derleme, prenatal PFAS maruziyetinin (özellikle PFHxS ve PFOS) çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu riskini artırdığını doğrulamıştır; PFHxS için tüm yaş gruplarında alt solunum yolu enfeksiyonu ile RR: 1,14 (%95 CI: 1,00–1,29) bildirmiştir (20).

PFAS kirliliği dünya genelinde 600'den fazla yabani hayvan türünde belgelenmiştir; kutup ayılarından şahin gagalı deniz (hawskbill) kaplumbağalarına, balina ve kutup deniz kuşlarına kadar coğrafi olarak uzak bölgeler de dâhil olmak üzere neredeyse her ekosisteme yayılmıştır. Yaban hayatında gözlemlenen etkiler; bağışıklık baskılanması, karaciğer hasarı, üreme başarısızlığı, endokrin sistem bozuklukları, bağırsak mikrobiyom değişiklikleri ve nörotoksitesite olarak özetlenebilir.



Meta-Analiz Bulguları

- PFOS ile solunum yolu enfeksiyonu arasındaki pooled OR: 1,17 (%95 CI: 1,07–1,28); PFOS ile herhangi bir enfeksiyon arasında OR: 1,61 (%95 CI: 1,18–2,20) (4,8).
- PFOA ile solunum yolu enfeksiyonu arasında OR: 1,21 (%95 CI: 1,10–1,31) (4,8).
- PFHxS ile otitis media (OR: 1,08) ve psödokrup (OR: 1,20) ilişkisi de anlamlı bulunmuştur (4).

Solunum Yolu İmmünesine Mekanistik Etki

PFAS'ların akciğer solunum yolu zarında alveoler makrofaj fonksiyonunu zayıflatığı, özellikle sürfaktan üretimini sekteye uğratarak alveolar klirens kapasitesini azalttığı bildirilmektedir. Bu mekanizma; Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi bakteriyel patojenlerin akciğer yolunda daha uzun süre kalmasına ve daha ciddi enfeksiyon tablolarına zemin hazırlamasına katkıda bulunabilmektedir (21).

Otitis Media, Gastrointestinal Enfeksiyonlar ve Diğer Enfeksiyonlar

Danimarkalı doğum kohortunu (n=1.472) inceleyen Dalsager ve ark., gestasyonel PFAS maruziyetinin dört yaşındaki çocuklarda herhangi bir enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışı artırdığını göstermiştir. Japon doğum kohortunda (n=2.689), gestasyonel PFAS maruziyetinin rinit, su çiçeği, otitis media ve pnömoni ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Norveçli

erken çocukluk çalışması, PFAS'ın hem soğuk algınlığı hem de gastrointestinal enfeksiyon olaylarını etkileyebileceğine işaret etmiştir (4).

Meta-analiz sonuçlarının iki yönde olduğu - yani bazı PFAS'ların belirli enfeksiyonlarda artışa işaret ederken bazı çalışmaların beklenmedik şekilde "azalmış enfeksiyon" bildirdiği - dikkat çekmektedir. Bu çelişkili görünen tablo, PFAS'ın yalnızca immünoşüpresyon değil, inflamasyon disregülasyonu yarattığı gerçeğinin bir yansıması olabilir; kronik düşük dereceli inflamasyon bağlamında bazı akut enfeksiyon semptomu eşiklerinin değişmesi ya da saptama yanlışlıkları bu sonuçları karmaşık hâle getirebilmektedir (4, 8).

Başlangıç Yaşı ve Yaşam Dönemine Bağlı Duyarlılık

Enfeksiyona yatkınlık açısından kritik duyarlılık pencerelerinin belirlenmesi, PFAS klinik immünotoksitesinin anlam kazandığı temel bir boyuttur. Prenatal dönemde PFAS'a maruz kalan fetüste immün sistem organogenezini sekteye uğratmakta; bebek serumundaki PFAS konsantrasyonlarının maternal düzeyleri aşabildiği bilinmektedir (3). Erken yaşta PFAS maruziyeti;

- timus ağırlığını ve boyutunu azaltabilmekte,
- lenfosit popülasyonlarını kalıcı olarak etkileyebilmekte,

- doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonunu bozabilmekte ve
- T-B hücre germinal merkez iş birliğini uzun vadeli olarak kısıtlayabilmektedir (8).

Bu dönemde oluşan immünolojik "yanlış programlama", çocuğun ileriki dönemlerine kadar sürebilecek savunma açıkları doğurabilmektedir. Ancak bu uzun vadeli programlama etkilerini yetişkinlik dönemindeki daha kompetent immün sistemin kısmen tolere edebildiği de göz ardı edilmemelidir; bu durum çocuk ile yetişkin PFAS cevapları arasındaki farklılıkları açıklayabilmektedir (4, 8).

SARS-CoV-2 ve COVID-19 Bağlamında PFAS İmmünotoksitesisi

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Antikor Cevabı

COVID-19 pandemisi, PFAS'ın antikor cevabı üzerindeki etkilerini araştırmak için geniş ölçekli bir gözlemsel çerçeve oluşturmuştur. ABD'li esansiyel çalışanlardan oluşan kohort çalışmasında (n=1.200'ün üzerinde), daha yüksek serum PFAS konsantrasyonlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında elde edilen antikor düzeylerini baskıladığı - hem pik antikor konsantrasyonunun düşük olduğu hem de antikor düşüş hızının değiştiği - bulunmuştur. Bu bulgular, PFAS maruziyetinin yüksek olduğu bireylerde tekrarlayan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı azalmış doğal koruma anlamına gelmektedir (14).

mRNA Aşısına Humoral Cevap: Ronneby ve Diğer Kohortlar

Ronneby (İsveç) çalışmasının yukarıda özetlenen bulguları, PFAS'ın yetişkinlerde iki doz mRNA aşılamasına verilen antikor cevabını anlamlı biçimde etkilemediğini göstermiştir. Bu bulgu, çocuklardaki güçlü etki ile yetişkinlerdeki zayıf etki arasındaki kontrasta dikkat çekmekte ve yaşa bağlı bağışıklık olgunluğunun PFAS'ın etkisini modüle ettiğini düşündürmektedir. Danimarkalı booster aşı çalışmasındaki azalmış booster cevabı ise farklı maruziyete sahip yetişkinlerde tekrarlayan antijene maruziyetin kümülatif etkilerini değerlendiren daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir (13).

SARS-CoV-2'ye Hücresel İmmün Cevap: UFZ Çalışması

Humoral cevabın ötesinde, 2025 yılında Environment International'da yayımlanan Helmholtz Çevre Araştırma Merkezi (UFZ) çalışması, COVID-19 aşısına hücresel (T hücre aracılı) immün cevap üzerindeki PFAS etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, COVID-19 aşıları bireylerin periferik kan örnekleri SARS-CoV-2 spike peptidi ile uyarılmıştır (22). Temel bulgular şöyledir:

- Yüksek PFAS maruziyeti, T ve NK hücrelerinde IFN γ ekspresyonunu artırmış; bu etki özellikle erkek donörlerde belirgin olmuştur.
- Yüksek PFAS karışım konsantrasyonlarında B hücre popülasyonunda toplam azalma gözlemlenmiş; bu etki özellikle kadın donörlerde belirgin olmuştur.
- Yüksek PFAS konsantrasyonlarında MIP-1 α (CCL3) ve MIP-3 α (CCL20) gibi pro-inflamatuar kemokinlerin sekresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır.
- Bulgular cinsiyete özgü (eşeye bağlı) farklılıklar göstermiş; bu durum cinsiyet hormon profillerine (endokrin farklılıklara) bağımlı olduğuna işaret etmektedir.

Bu çalışma; PFAS'ın COVID-19'a karşı koruyuculuk için kritik öneme sahip olan viral replikasyona karşı sitotoksik T hücre cevabını zayıflatabileceğini düşündürmekte olup önemi büyük bir araştırma boşluğunu kapatmaktadır. SARS-CoV-2 bağışıklığında güçlü bir antikor titresi, ağır hastalıktan koruma garantisi vermediğinden, hücresel cevabın optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır.

PBMC Çalışması: COVID-19 Aşılarında Modülasyon

Yeni yayımlanan PBMC çalışmasında

(2025), altı PFAS'tan oluşan ve insan kan konsantrasyonlarına uyan bir karışıma maruz bırakılan sağlıklı COVID-19 aşıları donörlerin immün hücre cevapları değerlendirilmiştir. Sonuçlar, bazı yüksek konsantrasyonlarda T ve NK hücrelerinde IFN γ ekspresyonunun arttığını ancak B hücre popülasyonunun azaldığını göstermiştir; üstelik bu etkiler cinsiyete göre farklılık göstermiştir. Bu karmaşık "immün disregülasyon" tablosu, PFAS'ın immün cevap üzerindeki etkisinin tek boyutlu bir baskılanmadan ibaret olmadığını, bazı akslarda uygunsuz aktivasyona diğerlerinde ise baskılanmaya yol açabileceğini ortaya koymaktadır (22).

Doğal İmmünite Üzerindeki Etkiler ve Enfeksiyon Direncine Katkısı

Nötrofil Fonksiyon Bozukluğu ve İlk Savunma Hattının Zayıflaması

Nötrofiller, akut bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı birinci savunma hattıdır. PFAS, nötrofil işlevini şu düzeylerde bozmaktadır:

- Sayısal azalma: PFOA ve PFOS maruziyeti periferik kan nötrofil sayısını azaltmaktadır (1).
- Kemotaksis inhibisyonu: Enfeksiyon bölgesine migrasyon inhibe olmaktadır (1).
- Fagositik kapasite azalması: Patojen yutma ve intraselüler yok etme kapasitesi düşmektedir (1).
- ROS üretimi değişimi: PFHxA ve GenX, nötrofil reaktif oksijen türleri üretimini baskılamış; oysa bazı uzun zincirli PFAS'lar paradoks olarak oksidatif stres artışına neden olmuştur (1).

Bu işlevsel bozukluklar, özellikle birlikte ele alındığında, PFAS maruziyetinin patojen klirensini geciktirip enfeksiyonun yerleşmesini kolaylaştırabileceğini ortaya koymaktadır (1).

Alveoler Makrofaj Fonksiyonu ve Pulmoner İnate İmmünite

Akciğer solunum yolu mikroplarına karşı özelleşmiş birinci savunma hücreleri olan alveoler makrofajlar, PFAS'ın solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmasındaki mekanizmalar açısından kritik öneme sahiptir. PFAS maruziyetinin alveoler makrofajlarda sürfaktan lipid metabolizmasını bozduğu, fagositik kapasiteyi azalttığı ve NF- κ B sinyal yolu üzerinden sitokin üretim profilini değiştirdiği çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Akciğerlerde, solunum yolu mikroplarına karşı özelleş-

miş birinci savunma hücreleri olan alveoler makrofajlar, PFAS ve diğer kalıcı organik kirleticilerin solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmasında rol oynayabilecek temel hedef hücrelerdir. Kalıcı organik kirleticiler üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin alveoler makrofajların lipid metabolizmasını ve sitokin üretim profilini değiştirerek fagositik kapasiteyi zayıflatabildiğini ve böylece solunum yolu patojenlerine karşı konak savunmasını bozabileceğini düşündürmektedir (21).

NK Hücre Fonksiyonu ve Viral Enfeksiyon Kontrolü

NK hücreleri, özellikle virüsle enfekte hücreleri tanıyıp ortadan kaldırmada temel doğuştan (innate) immün efektör hücrelerdir. PFAS, PFDA ve PFMOBA dâhil çeşitli PFAS'ların NK hücre sayısını azalttığı ve sitoliz kapasitesini değiştirdiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. UFZ'nin 2025 COVID-19 çalışmasında yüksek PFAS konsantrasyonlarına maruz kalan NK hücrelerinde IFN γ ekspresyonunun artması, viral uyarı altında bu hücrelerin uygunsuz aktivasyon ve tükenme döngüsüne girebileceğine işaret etmektedir. NK hücre sinyalinin kronik disregülasyonu, özellikle viral enfeksiyonlara ilk immün cevap açısından uzun vadeli kırılganlık yaratabilmektedir (1, 22).

Çocukta Gelişen İmmün Sistemin Özel Durumu: Pencere Dönemi Maruziyeti

Prenatal Maruziyet ve Ömür Boyu (Lifelong) İmmün Programlama

PFAS, plasentayı serbestçe geçmekte ve fetal serumda maternal düzeylere benzer ya da zaman zaman daha yüksek konsantrasyonlarda birikebilmektedir. Bu prenatal maruziyetin immünolojik önemi kritiktir; zira immün sistemin temel organogenezi - timus gelişimi, lenfoid doku oluşumu, NK hücre programlaması - fetal dönemde gerçekleşmektedir. Dolayısıyla PFAS tarafından bozulan immün programlama, bebeğin bağışıklık sistemi gelişimini fetal immün programlamanın fizyolojik gelişim çizgisinden sapmasına yol açabilmektedir (3, 8).

Von Holst ve ark. 2021 tarihli derlemesi, erken yaşam PFAS maruziyetinin immünoşüpresyon üzerinden bebek ve çocukluk sağlığını etkilediğini, çocuklarda aşı cevabının azaldığını ve atopik dermatit ile alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırdığını, bazı etkilerin cinsiyete özgü olduğunu kapsamlı biçimde özetlemiştir (8).

Anne Sütü ile Geçiş ve Erken Yaşam Maruziyeti

PFAS, anne sütüne geçmekte ve emzirme döneminde bebeklerde birikmekte olan PFAS yüküne önemli bir katkı sunmaktadır. Emzirminin bilinen immünolojik yararlarını (slgA, laktoferrin, sitokinler içermesi) dengeleyip dengelemediği ya da farklı etkiler gösterip göstermediği hâlâ araştırılmaktadır. Mevcut epidemiyolojik çalışmalar bu karmaşık tabloyu netleştirmek için yeterli güçten yoksun olsa da uzun süreli emzirme ile yüksek PFAS maruziyetinin bir arada bulunduğu koşullarda immün etkilerin daha karmaşık bir seyir izleyebileceği not edilmelidir (8).

Kanıt Düzeyi, Çelişkili Bulgular ve Araştırma Boşlukları

Kanıt Düzeyi Sınıflaması

Tablo 1'de PFAS maruziyetinin immün sistem üzerindeki başlıca klinik sonuçları için kanıt gücü ve bu sınıflamayı destekleyen temel çalışmalar özetlenmiştir. Çocuklarda aşıya azalmış antikor cevabı için Grandjean ve ark. (6) ile Antoniou ve Dekant'ın (4) sistematik derleme ve meta-analizi, erken yaşam enfeksiyon yatkınlığı için Goudarzi ve ark. (19) ile Lyrou ve ark. (20) tarafından yapılan kohort ve sistematik incelemeler, timus ve T hücre gelişimi açısından Yang ve ark.'nın (17) hayvan modelleri, yetişkinlerde COVID19 mRNA aşısı cevabı için ENFORCE (Timmermann ve ark. (12)), Ronneby (Andersson ve ark. (13)) ve Hollister'in (14) kohort çalışmaları ve hücresel COVID19 cevabındaki disregülasyon için Ayuk ve ark.'nın (22) PBMC çalışması temel alınmıştır. Bu seçili çalışmalar, hem insan epidemiyolojisi hem de mekanistik

deneySEL veriyi birlikte kullanarak PFAS ilişkili immünotoksitenin klinik önemini derecelendirmeye olanak sağlamaktadır.

Önemli Metodolojik Sınırlılıklar ve Çelişkili Bulgular

Meta-analiz sonuçlarında tutarsızlıkların birkaç açıklaması bulunmaktadır: (1) Çalışmalar farklı PFAS konsantrasyonlarına, farklı PFAS karışımlarına ve farklı maruziyet dönemlerine odaklanmaktadır. (2) Bazı eski kohortlardaki PFAS konsantrasyonları (örn. Faroe Adalarındaki balina tüketiminden kaynaklanan) günümüz genel nüfus maruziyetlerinin çok üzerindedir. (3) Özellikle kısa zincirli PFAS alternatifleri ve karışım etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. (4) Enfeksiyon verileri çoğunlukla anne bildirimine dayalı olup; PFAS'ın gerçekten daha az enfeksiyöz semptom mu yol açtığı yoksa algı/bildirim yanlılığı mı olduğu net değildir (1, 4, 23).

Öncelikli Araştırma Boşlukları

- Kısa zincirli PFAS (PFBS, PFBA, GenX) ve alternatif PFAS'ların immünotoksitesite profili (23)
- PFAS karışımlarının additif/sinerjik/antagonist immün etkileri
- Maruziyet sona erdiğinde (başlangıç immünotoksitesitesinin ne kadarının geri döndüğü)
- Yetişkinlerde PFAS'ın rutin aşılı (grip, pnömokok) etkileyip etkilemediği
- PFAS-immün aks üzerinde bireysel genetik varyasyonun belirleyiciliği (örn. detoksifikasyon enzimleri)
- "Tolerable" PFAS konsantrasyonunun gerçekten mevcut tahminleri için koruyucu olup olmadığı

Klinik ve Halk Sağlığı Yansımaları

Yüksek PFAS Maruziyetli Bireylere Klinik Yaklaşım

Mevcut klinik rehberler, yüksek mesleki ya da çevresel PFAS maruziyeti olan bireyler için immün sistem izlemine yetersiz biçimde ele almaktadır. Bağışıklık-odaklı izlem için şu öneriler gündeme gelmektedir (24):

- Mümkünse serum PFAS düzey tayini (PFAS maruziyetini nicelendirmek için),
- pediatrik hastalarda, özellikle erken hayat PFAS maruziyeti söz konusuysa, aşı antikor titrelerinin doğrulanması,
- yüksek riskli maruziyeti olan bireylerde rutin immünogram (lenfosit alt grupları, serum Ig düzeyleri),
- PFAS maruziyetinin yüksek olduğu itfaiyeci, AFFF kullanan askeri personel ve endüstri işçileri için periyodik aşı cevabı takibi.

Halk Sağlığı Düzleminde Süregelen Gerilim

En önemli halk sağlığı sonucu, standart aşılama şemasına uyulduğu hâlde bir bölümü yüksek PFAS kontaminasyonlu alanlarda yaşayan çocuklarda antikor düzeylerinin koruyucu eşiğin altına gerileyebildiğidir. Bu bulgu, PFAS'ın toplum bağışıklığına potansiyel olarak ciddi bir zarar verdiğini düşündürmektedir; difteri, tetanoz ve kızamık gibi salgın potansiyeli taşıyan hastalıklara karşı nüfus düzeyindeki koruma eşiklerinin - özellikle yüksek PFAS kirliliği olan bölgelerde - zedelenmiş olabileceğini göstermektedir (6, 24).

Türkiye Bağlamı ve Yerel Riskler

Mevcut kanıt tabanı ağırlıklı olarak ABD, İskandinav ülkeleri ve Japonya'dan elde edilmiş olsa da PFAS maruziyeti açısından Türkiye'nin özgün bir risk profili bulunmaktadır. Tekstil, deri, halı, metal kaplama ve petrokimya endüstrisinin yoğunlaştığı Marmara Bölgesi, Ergene Havzası ve Ege kıyıları başta olmak üzere birçok sanayi bölgesinde PFAS içeren proses kimyasallarının kullanıldığı ve yer altı-yüzey suyu kirliliği potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de PFAS için ulusal ölçekte yürütülen biyolojik izlem (kan, idrar, anne sütü) çalışmaları son derece sınırlıdır; bu nedenle hem genel toplum hem de mesleki maruziyet gruplarında gerçek iç vücut yükü büyük ölçüde bilinmemektedir. Çocukluk çağı bağışıklama programının yüksek kapsama oranları ve yoğun sanayileşme birlikte

Tablo 1. PFAS immünotoksitesitesi için kanıt düzeyi ve temel çalışmalar

İmmün Sonuç	Kanıt Gücü	Temel Kaynaklar
Çocuklarda aşıya azalmış antikor cevabı	Yüksek/Yeterli	Grandjean ve ark., meta-analiz
Antikor baskılanmasının mekanizması (GC/plazma hücre)	Orta-Yüksek	Rudzanová ve ark., Padova 2025
Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığı	Orta	Japon kohortu, meta-analiz, sistematik derleme
Timus atrofi ve T hücre gelişim bozukluğu	Orta (ağırlıklı hayvan verisi)	Yang ve ark.
Yetişkinlerde aşıya azalmış antikor cevabı	Düşük-Orta (çelişkili bulgular)	Ronneby, Danimarkalı kohort
COVID-19 sonrası azalmış antikor cevabı	Orta	ABD esansiyel çalışanlar kohoru
Hücresel COVID-19 cevabında disregülasyon	Ön-Kanıt	UFZ 2025, PBMC çalışması
Otitis media ve GI enfeksiyonlar	Düşük-Orta	Japon ve Norveç kohortları

düşünüldüğünde, PFAS ilişkili immünotoksisitenin ülkemiz için de öncelikli bir halk sağlığı riski olarak ele alınması, ulusal biyoizleme programlarının başlatılması ve içme suyu ile endüstriyel deşarjlarda bağlayıcı PFAS limitlerinin hızla regüle edilmesi gerekmektedir (2).

Risk İletişimi Açısından Not

Dünya Sağlık Örgütü ve uluslararası pediatri otoriteleri, mevcut kanıtlar ışığında standart çocukluk çağı aşılmasının ve anne sütünün sağladığı immünolojik yararların, çevresel PFAS maruziyetine bağlı olası risklerden açık ara üstün olduğunu vurgulamaktadır. PFAS'a bağlı immünotoksisite bulguları, aşılarda "gerek-siz" olduğu ya da emzirmenin "zararlı" hâle geldiği şeklinde yorumlanmamalıdır; aksine, bağışıklık sistemi üzerindeki çevresel baskının arttığı bir dönemde, enfeksiyonlardan korunmada etkili ve güvenli araçlara (aşılar, anne sütü) daha da fazla ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çözüm, aşılardan veya emzirmekten vazgeçmek değil, bu kalıcı kimyasalların üretim ve kullanımının sınırlandırılması, içme suyu ve gıdadan uzaklaştırılması ve maruziyetin düzenleyici önlemlerle en aza indirilmesidir.

Sonuç

PFAS, immün sistemin birden fazla düzeyini – doğal immünite (nötrofil, NK ve alveoler makrofaj fonksiyonları), adaptif immünite (B hücre germinal merkez reaksiyonları, plazma hücre gelişimi, T hücre-B hücre etkileşimi) ve immünolojik bellek oluşumu – hem sistemik hem de moleküler düzeyde bozabilen, özgün bir çevresel immünotoksikan grubudur. Bu çok katmanlı bozulmanın klinik yansımaları; koruyucu eşiklerin altına düşen aşıya antikor cevapları, çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve diğer enfeksiyöz hastalıklara artmış yatkınlık ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında zayıflamış humoral cevap biçiminde ortaya çıkmaktadır. Kanıtların ağırlık merkezi erken yaşam maruziyetindedir; gebelik ve çocukluk dönemindeki PFAS düzeyleri hem aşı cevabı hem de enfeksiyon insidansı açısından en tutarlı risk artışı ile ilişkili görünmektedir. Bununla birlikte yetişkin kohortlarında, özellikle yüksek çevresel yük taşıyan ve tekrarlayan antijen maruziyetine (booster aşılar, doğal enfeksiyonlar) giren gruplarda da humoral ve hücrel cevapların modüle olabildiğine dair bulgular giderek güçlenmektedir.

Germinal merkez organizasyonunu, plazma hücre diferansiasyonunu ve B hücre repertuarını hedef alan transkriptomik değişiklikler, artık insan PBMC'lerinden elde edilen verilerle gösterilmiş; timus, dalak ve periferik lenfosit popülasyonlarındaki değişiklikleri ortaya koyan hayvan modelleriyle birlikte değerlendirildiğinde, PFAS immünotoksisitesi için tutarlı bir ters etki yolağı şeması ortaya çıkmıştır. Bu mekanistik çerçeve, yalnızca çocukluk çağı aşı programlarının ve COVID-19 gibi yeni ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı bağışıklama stratejilerinin yeniden değerlendirilmesi açısından değil, aynı zamanda yüksek riskli popülasyonlarda immün izlem algoritmalarının ve maruziyet limitlerinin belirlenmesi açısından da güçlü bir bilimsel zemin sağlamaktadır. Bununla uyumlu olarak, PFAS maruziyetinin azaltılması ve mümkünse ortadan kaldırılması; aşılamanın ve emzirmenin sürdürülmesi, hatta PFAS ile kontamine çevrelerde daha da güçlendirilmesi gereken temel halk sağlığı müdahaleleri olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- 1) Phelps DW, Connors AM, Ferrero G, DeWitt JC, Yoder JA. Per- and polyfluoroalkyl substances alter innate immune function: evidence and data gaps. *J Immunotoxicol.* 2024 ;21(1):2343362.
- 2) Yurtsever M. Per- ve Polifloroalkil maddelerin (sonsuz kimyasalların) çevredeki kalıcılığı, yayılımı, birikimi ve sağlığa etkileri. *NÖHÜ Müh. Bilim. Derg.*, 2025; 14(1), 412-423.
- 3) Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, 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):606-630.
- 4) Antoniou EE, Dekant W. Childhood PFAS exposure and immunotoxicity: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Syst Rev.* 2024 ;13(1):176.
- 5) Bline AP, DeWitt JC, Kwiatkowski CF, et al. Public Health Risks of PFAS-Related Immunotoxicity Are Real. *Curr Environ Health Rep.* 2024 ;11(2):118-127.
- 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) Sigvaldsen A, Højsager FD, Paarup HM, et al. Early-life exposure to perfluoroalkyl substances and serum antibody concentrations towards common childhood vaccines in 18-month-old children in the Odense Child Cohort. *Environ Res.* 2024;242:117814.
- 8) von Holst H, Nayak P, Dembek Z, et al. Perfluoroalkyl substances exposure and immunity, allergic response, infection, and asthma in children: review of epidemiologic studies. *Heliyon.* 2021;7(10):e08160.
- 9) Qiu J, Huo X, Dai Y, Huang Y, Xu X. Potential effects of PFAS exposure on trained immunity: From mechanisms to health risks. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2025;302:118757.
- 10) Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C.

Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. JAMA. 2012 ;307(4):391-7.

11) Carraro S, Di Nisio A, Piazza M, Gualtierio G, Cennamo M, Altinier S, Cinetto F, Rattazzi M, Ceccato J, Vianello F, Ferlin A, Foresta C, De Toni L. "Differential effects of legacy and new-generation perfluoro-alkyl substances on in vitro differentiation and immunoglobulins production by B cells." *SSRN Preprint*, 8 Ekim 2025.

12) Timmermann A, Johansen IS, Tolstrup M, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in Danish adults exposed to perfluoroalkyl substances (PFASs): The ENFORCE study. *Environ Res.* 2024;263(Pt 1):120039.

13) Andersson AG, Lundgren A, Xu Y, et al. High Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccine-an Observational Study in Adults from Ronneby, Sweden. *Environ Health Perspect.* 2023 ;131(8):87007.

14) Hollister J, Caban-Martinez AJ, Ellingson KD, et al. Serum per- and polyfluoroalkyl substance concentrations and longitudinal change in post-infection and post-vaccination SARS-CoV-2 antibodies. *Environ Res.* 2023;239(Pt 1):117297.

15) Rudzanová B, Thon V, Vespalcová H, et al. Altered Transcriptome Response in PBMCs of Czech Adults Linked to Multiple PFAS Exposure: B Cell Development as a Target of PFAS Immunotoxicity. *Environ Sci Technol.* 2024 ;58(1):90-98.

16) Janssen AWF, Jansen Holleboom W, et al. Determination of in vitro immunotoxic potencies of a series of perfluoroalkylsubstances (PFASs) in human Namalwa B lymphocyte and human Jurkat T lymphocyte cells. *Front Toxicol.* 2024;6:1347965.

17) Yang Q, Xie Y, Depierre JW. Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice. *Clin Exp Immunol.* 2000 ;122(2):219-26.

18) Rockwell CE, Turley AE, Cheng X, Fields PE, Klaassen CD. Persistent alterations in immune cell populations and function from a single dose of perfluorononanoic acid (PFNA) in C57Bl/6 mice. *Food Chem Toxicol.* 2017;100:24-33.

19) Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4years of age. *Environ Int.* 2017;104:132-138.

20) Lyrrou M, Karampas G, Metallinou D, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and the incidence of infant and childhood respiratory infections: A systematic review. *Med Int (Lond).* 2025;5(5):51.

21) Guillotin S, Delcourt N. Studying the Impact of Persistent Organic Pollutants Exposure on Human Health by Proteomic Analysis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14271.

22) Ayuk HS, Pierzchalski A, Tal T, et al. Evaluating PFAS-Induced modulation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) immune response to SARS-CoV-2 spike in COVID-19 vaccinees. *Environ Int.* 2025;98:109409.

23) Iulini M, Galbiati V, Marinovich M, Corsini E. Decoding PFAS immunotoxicity: a NAMs-based comparison of short vs. long chains. *Front Toxicol.* 2025;7:1665163.

24) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Division on Earth and Life Studies; Board on Population Health and Public Health Practice; Board on Environmental Studies and Toxicology; Committee on the Guidance on PFAS Testing and Health Outcomes. *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2022.