

Perflorooktanoik asit: Maruziyet yolları, Toksikokinetik Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK*, Aylin GÜRBAY **^o

Perfluorooctanoic Acid: Exposure Ways, Toxicokinetic Properties and Effects on Human Health

Perflorooktanoik asit: Maruziyet yolları, Toksikokinetik Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

SUMMARY

Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a persistent environmental pollutant with toxicological importance, and it is extensively used in industrial and commercial applications. Due to its chemical and physical properties, it is accumulated in food chains and not metabolized. PFOA has been found in detectable levels in biological samples of animals and humans all over the world. Reported mean serum levels of PFOA is about 4 ng/ml in general population, and its estimated half-life is 3.8 years in humans. Although the exposure ways to PFOA is not exactly described for humans, it is suggested that contaminated drinking water, food, breast milk, indoor air, dust and non-stick pans might be the possible sources. While limited in number, the results of human studies suggested that blood, breast milk, liver, kidneys, lungs, seminal plasma, thyroid gland and bones are the principal organs for PFOA distribution. Epidemiological studies showed that there is a positive correlation between PFOA exposure and various health problems including carcinogenesis, cardiovascular and thyroid diseases, chronic kidney failure, hepatotoxicity, high cholesterol and obesity. In addition, data obtained from general population studies emphasized that PFOA affects reproductive, developmental and immune systems. In the present review, besides possible exposure ways of humans to PFOA, its toxicokinetic properties, and effects on human health have been explained.

Key Words: Perfluorooctanoic acid, exposure ways, toxicokinetic, toxicity, human health, epidemiologic evidence.

ÖZET

Perflorooktanoik asit (PFOA), toksikolojik öneme sahip kalıcı bir çevresel kirleticidir ve endüstriyel ve ticari uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyasal ve fiziksel özellikleri nedeniyle, besin zincirlerinde birikir ve metabolize olmaz. PFOA, tüm dünyada hayvanların ve insanların biyolojik örneklerinde ölçülebilir düzeylerde saptanmıştır. Genel toplumda bildirilen ortalama serum PFOA düzeyleri yaklaşık olarak 4 ng/ml, insandaki tahmini yarılanma ömrü 3,8 yıldır. İnsanlar için PFOA'ya maruziyet yolları kesin olarak tanımlanamamış olmasına rağmen, kontamine içme suyu, yiyecekler, anne sütü, kapalı ortam havası, tozlar ve yapışmaz tavalardan olası kaynaklar olabileceği ileri sürülmektedir. Kısıtlı sayıda olmasına rağmen, insan çalışmalarının sonuçları, kan, anne sütü, karaciğer, böbrekler, akciğerler, seminal plazma, tiroid bezi ve kemiklerin, PFOA dağılımı için ana organlar olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, PFOA maruziyeti ile kanser oluşumu, kardiyovasküler ve tiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, hepatotoksisite, yüksek kolesterol ve obeziteyi de içeren çeşitli sağlık sorunları arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca genel popülasyon çalışmalarından elde edilen veriler, PFOA'nın üreme, gelişim ve immün sistemleri etkilediğini göstermiştir. Sunulan bu derlemede, insanların PFOA'ya olası maruziyet yollarının yanı sıra, toksikokinetik özellikleri ve insan sağlığı üzerindeki etkileri anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Perflorooktanoik asit, maruziyet yolları, toksikokinetik, toksisite, insan sağlığı, epidemiyolojik bulgular.

Received: 23.08.2017

Revised: 28.11.2017

Accepted: 29.11.2017

* Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 38030, Melikgazi/Kayseri

** Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye/Ankara

***Corresponding Author:** Prof. Dr. Aylin Gürbay

Telefon: +90 (312) 305 21 78

Faks: +90 (312) 311 47 77

E-posta: agurbay@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Perflorooktanoik asit (PFOA, C8), doğal olarak çevrede bulunmayan, poliflor yapısında, sekiz karbonlu bir bileşiktir. Sahip olduğu güçlü karbon-flor bağları nedeniyle çevrede ayrışmaz, doğada ve besin zincirlerinde birikerek etkisini uzun yıllar devam ettirir (Lau ve ark., 2007; Lindstrom ve ark., 2011; Post ve ark., 2012).

İlk kez 1947 yılında üretilen PFOA (Prevedouros ve ark., 2006), yapısında bulunan florlu karbon zinciri ve karboksilik asit grubu nedeniyle, yağ ve suyu itme, ısı ve kimyasal tepkimelere karşı dirençli olma gibi yararlı özelliklere sahiptir (Lindstrom ve ark., 2011; Post ve ark., 2012). Endüstride esas olarak floropolimer ve politetrafloroetilen (PTFE) üretiminde emülgatör olarak kullanılan PFOA, kumaş, deri, halı gibi ürünlerde su ve lekeye karşı direnç sağlamak, besin ambalajlarında yağ geçişini engellemek amacıyla da kullanılmaktadır. Bileşiğin ayrıca, yangın söndürücü köpükler, pestisit formülasyonları, boya, yapıştırıcı, cila ve ev temizliğinde kullanılan ürünler ile farmasötik preparatlar, kozmetikler ve takma diş temizleyicileri gibi ürünler ile yapışmaz özelliğe sahip mutfak gereçlerinin yapısında da yer aldığı bildirilmiştir (ATSDR, 2009; Kudo ve Kawashima, 2003; Lau ve ark., 2007; Post ve ark., 2012; Rahman ve ark., 2014).

İnsanların PFOA'ya hangi kaynaklar yoluyla maruz kaldığı kesin olarak belirlenememiş olmakla birlikte yapılan araştırmalar, PFOA ile kontamine içme suyu, gıdalar, anne sütü, kapalı ortam havası ve tozların, önemli maruziyet kaynakları olabileceğini göstermektedir (Abbott ve ark., 2007; Domingo, 2012; Fraser ve ark., 2011; Post ve ark., 2012; Shoeib ve ark., 2011).

PFOA'nın eliminasyon yarı ömrünün insanlarda ortalama 3,8 yıl olduğu tahmin edilmektedir (Olsen ve ark., 2007). PFOA'nın, çeşitli hayvan türlerinde karaciğer, pankreas ve testislerde tümör oluşumuna neden olduğu (Klaunig ve ark., 2012), hepatotoksik (Son ve ark., 2008), immünotoksik (DeWitt ve ark., 2012) ve nörotoksik (Johansson ve ark., 2009) etkilerinin bulunduğu, üreme sistemi ve gelişimsel düzeyde toksisite (Lau ve ark., 2006) meydana getirdiği göste-

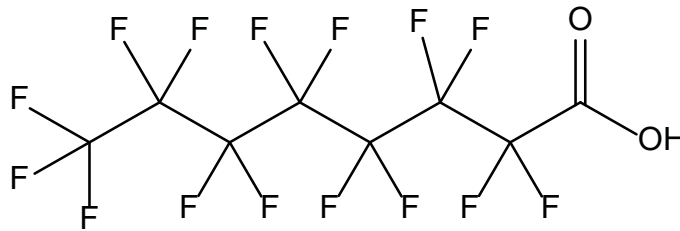
rilmiştir. Epidemiyolojik çalışma sonuçlarından ise, PFOA'ya maruziyet ile kanser oluşumu (Barry ve ark., 2013), kardiyovasküler sistem hastalıkları (Shankar ve ark., 2012), tiroid hastalıkları (Melzer ve ark., 2010), kronik böbrek yetmezliği (Shankar ve ark., 2011), hepatotoksisite (Gallo ve ark., 2012), ürik asit düzeylerinde artış (Geiger ve ark., 2013) ve yüksek kolesterol (Sakr ve ark., 2007a) ile obezite gelişimi (Halldorsson ve ark., 2012) gibi sağlık sorunları arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir. Ayrıca genel popülasyon çalışmalarına ilişkin sonuçlar, PFOA'nın üreme sistemi ve bebek gelişiminin (Apelberg ve ark., 2007; Fei ve ark., 2007) yanı sıra immün sistemi de etkilediğini göstermektedir (Grandjean ve ark., 2012; Granum ve ark., 2013; Wang ve ark., 2011).

Çevrede yaygın olarak bulunması, maruziyet yollarının çeşitliliği ve birçok sağlık sorunuyla ilişkisinin saptanması, tüm dünyada PFOA konusunda yapılacak çalışmalara önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatür verileri değerlendirildiğinde, Türkiye'de PFOA'nın toksik etkileri konusunda günümüze kadar hayvanlar (Atasever ve ark., 2014, Ünlü-Endirlik ve ark., 2016) ve hücre kültürü (Gürbay ve ark., 2016) üzerinde yapılan az sayıda araştırma dışında insanlar üzerinde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmadığı anlaşılmaktadır. Bu durum, ülkemizde PFOA ve perflorlu bileşikler konusunda yeterli bilgiye sahip olunmadığını düşündürmektedir.

Sunulan bu derleme kapsamında, PFOA'nın genel özellikleri, bileşiğe olası maruziyet yolları ile PFOA'nın insan sağlığı üzerindeki etkileri, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerden de yararlanılarak özetlenmiş; başta sağlık alanındaki yetkili kurumlar olmak üzere toplumun, PFOA konusunda bilgilendirilmesi hedeflenmiştir.

PFOA'nın Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Perflorooktanoik asit (2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-pentadekaflorooktanoik asit) perflorlu kimyasal maddeler grubuna ait bir perfloroalkil asit olup, kapalı kimyasal formülü $CF_3(CF_2)_6COOH$ 'tır (Şekil 1) (Lau ve ark., 2007; Post ve ark., 2012).



Şekil 1. PFOA'nın kimyasal yapısı

(Lindstrom ve ark., 2011; Rahman ve ark., 2014)

Normal çevresel koşullarda beyaz, katı toz görünümünde bir madde olan PFOA'nın diğer fizikokimyasal özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PFOA'nın bazı fizikokimyasal özellikleri (Barton ve ark., 2007; IARC, 2016; Prevedouros ve ark., 2006; Rahman ve ark., 2014)

Fizikokimyasal Özellik	Değer
Molekül Ağırlığı	414,1
Erime Noktası	54,3°C
Kaynama Noktası	192°C
pK _a değeri	-0,5-4,2
Çözünürlük (25°C'de, suda)	4340 mg/l

PFOA'ya Maruziyet Yolları

Günümüzde PFOA, tüm dünyada, yüzey ve yeraltı suları ile bunlardan sağlanan içme suları, hava, toprak, çamur, tortular, toz ve kutuplardaki buz tabakasını da kapsayan yaygın bir çevrede bulunmaktadır (ATSDR, 2009; Lau ve ark., 2007). Bu durum, insanların çok çeşitli yollardan PFOA'ya maruz kalmalarına neden olmaktadır (Domingo, 2012; Fraser ve ark., 2011; Gomis ve ark., 2016; Post ve ark., 2012; Shoeib ve ark., 2011). Yapılan çalışmalar, içme suyu ve gıdaların PFOA için en önemli maruziyet kaynağı olabileceğini göstermiştir (Domingo, 2012; Gebbink ve ark., 2015; Kantiani ve ark., 2010; Perez ve ark., 2014; Pico ve ark., 2011; Post ve ark., 2012; Rahman ve ark., 2014; Tittlemier ve ark., 2007; Trudel ve ark., 2008; Vassiliadou ve ark., 2015). PFOA ile kontamine olmuş hava, su ve besinlere maruz kalan hayvan ve bitkiler yoluyla bu bileşik, besin zincirinin üst basamaklarına iletilmektedir. PFOA ile kontamine olmuş su döngüsünün, bileşiğin besinlere geçişindeki en önemli basamaklardan bir tanesini oluşturduğu bildirilmiştir (Pico ve ark., 2011). İçme suyu, özellikle PFOA üreten tesislere yakın çevrede oturan insanlar için önemli bir maruziyet kaynağı olarak tanımlanmaktadır (Emmett ve ark., 2006; Post ve ark., 2012). Ayrıca bileşiğin, süt, kırmızı et, balık ve diğer deniz ürünleri ile sebze, tahıllar, tereyağı, diğer hayvansal yağlar ve zeytinyağı gibi doğal ürünlerin yanı sıra, meyve suyu, patates cipsi, pizza gibi birçok hazır besin örneğinde de bulunduğu saptanmıştır (Domingo, 2012; Halldorsson ve ark., 2008; Perez ve ark., 2014; Tittlemier ve ark., 2007; Vassiliadou ve ark., 2015). Balık ve diğer deniz ürünlerinin ise analiz edilen gıda ürünleri arasında genel olarak, en yüksek PFOA düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir (Kantiani ve ark., 2010; Perez ve ark., 2014). Avrupa Besin Güvenliği Kurulu (EFSA), 2008 yılında, PFOA için 'kabul edilebilir günlük alım düzeyi'ni 1500 ng/kg/gün (Benford ve ark., 2008); Amerika Bileşik Devletleri (ABD) Çevre Koruma Kurumu (USEPA) ise içme suyunda bulunmasına izin verilen PFOA sınır değerini 400 ng/l olarak belirlemiştir (USEPA, 2009).

PFOA üreten veya üretimlerinde PFOA kullanan firmalarda çalışan işçiler için iş yeri ortamı, bu bileşiğe mesleki yoldan önemli bir maruziyet yolu olarak tanımlanmaktadır. Mesleki yoldan PFOA'ya maruz kalan işçilerin serum PFOA düzeylerinin (428-12000 ng/ml), genel toplum serum PFOA düzeylerinden oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Lau ve ark., 2007; Steenland ve ark., 2010; Post ve ark., 2012). PFOA, sanayide genellikle amonyum tuzu şeklinde (amonyum perflorooktanoik asit, APFO) kullanılır. APFO, çevreye salındığı zaman su varlığında hızlı bir şekilde PFOA anyonuna (PFO⁻) ve amonyum iyonuna dönüşür. Bu dönüşümün, başta işçiler olmak üzere, insanlar ve diğer canlılar için bir başka maruziyet yolu olarak tanımlandığı bildirilmektedir (Barton ve ark., 2007; Kennedy ve ark., 2004).

PFOA'ya bir diğer maruziyet, pişirme kaplarından ve besin ambalaj malzemelerinden besinlere geçiş (migrasyon) yolu ile gerçekleşir (Begley ve ark., 2005; Schlummer ve ark., 2015; Sinclair ve ark., 2007; Tittlemier ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda, PTFE ile kaplı tavalarda kalıntı düzeyinde PFOA bulunduğu ve bu tavalarda, normal pişirme sıcaklıklarında (179 ila 233°C'de) etrafa yaydıkları buharın içerisinde gaz halinde PFOA ve florotelomer alkol (FTOH) bulunduğu belirlenmiştir (Begley ve ark., 2005; Sinclair ve ark., 2007). Mikrodalga fırında ambalajlı şekilde mısır patlatılması sırasında da, ambalaj kâğıdından mısırlara PFOA geçişi olduğu saptanmıştır (Begley ve ark., 2005).

Su ve yağı itici, leke tutmayan özelliğe sahip kumaş, deri, giysi ve halılar ile, halı bakım ürünleri, ayakkabı bakım spreylere, yer cilası, izolasyon bandı ve kayak muamları gibi farklı tüketici ürünlerinin de PFOA için bir başka maruziyet kaynağı olduğu ve bireylerin bu ürünlerin içeriğinde bulunan PFOA'ya oral, solunum ve dermal yollarla maruz kalabileceği bildirilmiştir (Kotthoff ve ark., 2015; Liu ve ark., 2014; Trudel ve ark., 2008).

Bebeklerin de doğum öncesi dönem (Apelberg ve ark., 2007; Fei ve ark., 2007; Midasch ve ark., 2007) ve emzirme dönemlerinde (Kärrman ve ark., 2007;

Mondal ve ark., 2014; Tao ve ark., 2008; Völkel ve ark., 2008) PFOA'ya maruz kalabildikleri ve anne sütünün, emzirilen bebekler için ana maruziyet yolu olduğu bildirilmiştir (Fromme ve ark., 2010; Kärrman ve ark., 2007; Mondal ve ark., 2014; Tao ve ark., 2008). Nitekim, gebe kadınların kordon kanı ile (Apelberg ve ark., 2007; Midasch ve ark., 2007), anne plazması (Fei ve ark., 2007) ve anne sütünde (Kärrman ve ark., 2007; Llorca ve ark., 2010; Tao ve ark., 2008; Völkel ve ark., 2008) PFOA bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer taraftan bebekler için bir başka maruziyet kaynağının da bebek mamaları olabileceği bildirilmiştir (Llorca ve ark., 2010).

Küçük çocukların, vücut ağırlıklarına oranla daha çok besin tüketmeleri, toza daha çok maruz kalmaları ve evdeki halı ve döşemelerle daha çok temas halinde olmalarının yanı sıra, özellikle bebeklerin, her şeyi ağızlarına götürme alışkanlıklarının fazla olması gibi nedenlerle, yetişkinlere oranla PFOA'ya daha yüksek oranda maruz kaldıkları ve bu durumun, serum PFOA konsantrasyonlarında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (Post ve ark., 2012; Shoeib ve ark., 2011; Trudel ve ark., 2008).

PFOA'ya bir diğer maruziyet kaynağı da PFOA'ya dönüşebilen öncül maddeler olan (Butt ve ark., 2014; Lee ve ark., 2010; Sinclair ve Kannan, 2006) polifloroalkil fosfat diester (diPAP)'lar (D'eon ve ark., 2009; Jin ve ark., 2015) ile hava ve toz içeriğinde bulunabilen FTOH'dır (Buck ve ark., 2011; Butt ve ark., 2010). Bu bileşiklerin yağ geçirmez özellikteki besin ambalaj kâğıtları ile kişisel bakım ve ev temizlik ürünlerinin bileşiminde yer aldığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, ticari ürünlerde kullanılan florokrilat polimerlerinin de toprakta biyolojik bozunmaya uğrayarak PFOA oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Butt ve ark., 2014; Russell ve ark., 2008; Washington ve ark., 2009).

İnsan Serum PFOA Düzeyleri

Organik florür varlığı, insan serumunda ilk kez Taves tarafından 1968 yılında gösterilmiş (Taves, 1968), 1976 yılında ise bu bileşiğin PFOA olabileceği belirtilmiştir (Guy ve ark., 1976; Kennedy ve ark., 2004; Kudo ve Kawashima, 2003; Lindstrom ve ark., 2011). Günümüzde, endüstrilemiş ülkelerde yaşayan hemen hemen bütün insanların serum örneklerinde ortalama 2-8 ng/ml düzeyinde PFOA bulunduğu bildirilmiştir (Steenland ve ark., 2010; Vestergren ve Cousins, 2009).

'Amerika Bileşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi' (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) olarak adlandırılan bir epidemiyolojik araştırmanın, 1999-2000 ve 2003-2004 yıllarına ait verileri karşılaştırıldığında, katılımcıların ortalama serum PFOA konsantrasyonu yaklaşık olarak 4 ng/ml olarak hesaplanmıştır (Calafat ve ark., 2007). Aynı anket çalışmasının 2007-2008

yılları arasında toplanan verilerinin değerlendirilmesi sonucunda ise, 12 yaş ve üstü 7876 katılımcının serum PFOA düzeylerinin geometrik ortalaması 4,13 ng/ml olarak hesaplanmış, bu değer erkeklerde 4,80 ng/ml, kadınlarda ise 3,56 ng/ml olduğu bildirilmiştir (Kato ve ark., 2011). 6-11 yaş grubu çocuklar ile yapılan bir diğer çalışmada ise, ortalama serum PFOA düzeyinin, yetişkinlerden daha yüksek ve 6,13-7,58 ng/ml aralığında olduğu belirlenmiştir (Kato ve ark., 2009).

PFOA ile ilgili en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan bir tanesi, bir teflon üretim tesisi olan Dupont fabrikasının bulunduğu çevrede (ABD'de Ohio ve Batı Virginia bölgeleri) yaşayan insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş 'C8 Sağlık Projesi' isimli çalışmadır. Bu çalışmada, insanların serum örneklerinde ölçülen ortalama PFOA konsantrasyonu 28,2 ng/ml olarak saptanmıştır (Frisbee ve ark., 2009). Yapılan karşılaştırma çalışmalarında da, mesleki ve çevresel olarak (C8) PFOA'ya maruz kalan kişilerin serum PFOA konsantrasyonlarının genel popülasyonda (NHANES) ölçülen serum düzeylerinden 6-8 kat yüksek olduğu belirlenmiştir (Frisbee ve ark., 2009). Mesleki yoldan bu bileşiğe maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise ortalama serum PFOA konsantrasyonlarının 428-12000 ng/ml aralığında değiştiği gösterilmiştir (Steenland ve ark., 2010). APFO üretiminde çalışan işçiler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, bir işçinin serum örneğinde ölçülen PFOA düzeyi, 114100 ng/ml olarak belirlenmiştir (Olson ve ark., 2000).

PFOA'nın Farmakokinetik Özellikleri

PFOA'nın Absorpsiyonu

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda PFOA veya APFO'nun, oral ve solunum yoluyla alındığında iyi derecede, deri yoluyla maruziyette ise diğer yollara kıyasla daha az düzeyde absorbe olduğu gösterilmiştir (Kudo ve Kawashima, 2003). ¹⁴C işaretli PFOA'nın erkek sıçanlara oral yoldan tek doz olarak uygulanması sonucunda, bileşiğin en az % 93'ünün 24 saat içerisinde absorbe olduğu belirlenmiştir (Gibson ve Johnson, 1979). Yapılan bir başka çalışmada ise APFO sıçanlara, inhalasyon yoluyla 1, 8 ve 84 mg/m³ konsantrasyonlarda, günde 6 saat olmak üzere, iki hafta süreyle, haftada 5 gün uygulanmış ve 84 mg/m³ konsantrasyonda uygulama yapılan hayvanların kanındaki organik flor düzeyinin 108 ppm olduğu saptanmıştır (Kennedy ve ark., 1986). APFO'nun toksisitesinin araştırılması amacıyla sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada bileşik, hayvanlara dermal yoldan uygulanmış ve kandaki organik flor düzeyinin doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlenmiştir (Kennedy, 1985). Fasano ve ark.'larının (2005) APFO'nun sıçan ve insan derisinden absorpsiyonunu araştırmak amacıyla yaptığı *in vitro* bir çalışmada ise, % 20'lik APFO çözeltisinin dermal yoldan uygulan-

masını izleyen 48 saat sonunda bileşiğin % 0,048'i gibi çok az bir miktarının insan derisinden absorbe olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, APFO'nun sıçan derisinden emilim hızının insan derisine oranla 34 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

APFO'nun düz zincir izomeri olan bileşik 'CXR1002' kullanılarak yapılan bir faz I klinik çalışmasında, çeşitli tümörleri olan 43 gönüllüye bu madde oral yoldan 50-1200 mg dozlarda 6 hafta süreyle verilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda maddenin hızla absorbe olduğu ve yaklaşık 1,5 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaştığı belirlenmiştir (Elcombe ve ark. 2013). Bileşiğin her hafta tekrarlanan dozlarda oral yoldan alınımını takiben, bütün bireylerde plazma konsantrasyonunun kademeli olarak artmış olması, bu maddenin emiliminin ve birikiminin devam ettiğini göstermesi açısından önemli kabul edilmiştir (Elcombe ve ark. 2013).

PFOA'nın Dağılımı

PFOA, düşük oranda lipofilik özelliktedir. Bileşiğin en yüksek oranda albümin olmak üzere, β -lipoproteinleri ve karaciğerdeki yağ asidi bağlayıcı proteinlere bağlandığı bildirilmiştir (Han ve ark., 2003; Stahl ve ark., 2011).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, PFOA'nın en çok karaciğer, plazma ve böbrekte, daha düşük düzeylerde ise diğer dokularda dağıldığını göstermektedir (Hundley ve ark., 2006; Kudo ve Kawashima, 2003). Vanden Heuvel ve ark.'larının (1991) PFOA'nın dokulara dağılımını incelemek üzere dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, ^{14}C işaretli PFOA intraperitoneal yoldan hayvanlara uygulanmış ve bileşiğin erkek sıçanlarda en yüksek oranda karaciğerde bulunduğu, bu oranı plazma ve böbreklerin izlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, PFOA'nın kalp, testis, yağ dokusu ve baldır ikiz (gastroknemius) kaslarında ise çok daha düşük konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır (Vanden Heuvel ve ark., 1991). Dişi sıçanlarda ise PFOA'nın, en yüksek düzeyde plazmada, daha düşük düzeylerde böbrekler, karaciğer ve yumurtalıklarda ölçüldüğü bildirilmiştir (Vanden Heuvel ve ark., 1991; Kudo ve Kawashima, 2003). Hundley ve ark.'larının (2006) dişi ve erkek fare, sıçan, hamster ve tavşanlar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise, en yüksek PFOA konsantrasyonu, dişi ve erkek fareler ile erkek sıçanların karaciğerlerinde ölçülmüştür. Bu düzeyleri, azalan oranlarda olmak üzere, dişi ve erkek farelerde kan, deri ve böbrekler; erkek sıçanlarda ise böbrekler, kan, akciğerler, kalp, deri ve testisler izlemiştir. Fare ve sıçanlarda, yağ, beyin ve kas dokuları, PFOA'nın en az dağılıma uğradığı dokular olarak belirlenmiştir. Dişi hamsterlarda ise PFOA'nın dağılımını en yüksek oranda kanda ölçülmüş, bunu sırasıyla karaciğer, böbrekler, akciğerler, deri ve kalp izlemiştir. Diğer tür ve cinsiyetlerde ölçülen PFOA değerlerinin

ise ihmal edilebilir düzeylerde olduğu bildirilmiştir (Hundley ve ark., 2006; Ylinen ve ark., 1990). Sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, PFOA'nın doza bağlı olarak tüy, serum, karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, beyin ve kalpte artış gösterdiği ve özellikle tüylerin, sıçanlarda PFOA maruziyetinin biyogöstergesi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Gao ve ark., 2015).

PFOA'ya gebelik döneminde maruziyetin, bileşiğin yeni doğan yavrulardaki dağılımına etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla 2011 yılında yapılan bir çalışmada (Macon ve ark., 2011), gebe fareler tüm gebelik (1-17 gün) veya geç gebelik dönemlerinde (10-17 gün) oral yoldan düşük dozlarda PFOA'ya maruz bırakılmıştır. Sonuçta, PFOA'nın doğumu izleyen 7. güne kadar bu gruplardan doğan bütün yavru farelerin beyinlerinde ölçülebilir düzeylerde bulunduğu gösterilmiş, yavruların 4 haftalık olmasını takiben ise bileşiğin beyin dokusunda saptanmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, bileşiğin fetüste kan-beyin engelini aştığını, ancak doğum sırasında kan-beyin engelini tümüyle işlevsel hale gelmesinin ardından bu engeli aşmadığının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (Bauer ve ark., 1993).

İnsanlar üzerinde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada ise PFOA'nın, başlıca kan, anne sütü, karaciğer, böbrek, akciğer, seminal plazma, tiroid bezi ve kemiklere dağıldığı belirlenmiştir (Apelberg ve ark., 2007; Calafat ve ark., 2007; Kärrman ve ark., 2007; Lau ve ark., 2007; Maestri ve ark., 2006; Midasch ve ark., 2007; Mondal ve ark., 2014; Olsen ve ark., 2003; Perez ve ark., 2013; Piralı ve ark., 2009). Maestri ve ark.'larının (2006), insanlar üzerinde yaptıkları postmortem analizlerde, PFOA'nın çeşitli dokulardaki (akciğer, böbrek, karaciğer, kan, tiroid, hipofiz, üreme bezleri, yağ dokusu, pankreas, iskelet kası, beyin ve bazal gangliyon) dağılımını incelenmiş ve bütün dokularda, ortalama 0,3-3,8 ng/g aralığında değişen konsantrasyonlarda PFOA bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre PFOA'nın en fazla birikim gösterdiği dokular sırasıyla akciğer, böbrek, karaciğer ve kan olurken; en az dağılım gösterdiği yapılar ise iskelet kası, beyin ve bazal gangliyon olarak belirlenmiştir (Maestri ve ark., 2006). İnsanlar üzerinde yapılan bir başka postmortem analizde ise, PFOA'nın sırasıyla kemik, akciğer, karaciğer ve böbrekte dağıldığı saptanmıştır (Perez ve ark., 2013). İspanya'da, sekiz erkek ve sekiz kadın üzerinde yapılan bir postmortem çalışmada ölçülen karaciğer PFOA düzeylerinin ise, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, 0,96 ve 0,45 ng/g) (Kärrman ve ark., 2010).

Tiroid hastalarından alınan tiroid doku örneklerinde PFOA konsantrasyonunun ölçüldüğü bir diğer çalışmada ise, tiroid bezindeki PFOA konsantrasyonu 0,4-4,6 ng/g aralığında bulunmuş, medyan değer ise 2 ng/g olarak hesaplanmıştır (Piralı ve ark., 2009). İn-

san saçındaki PFOA dağılımının incelendiği bir başka çalışmada ise bazı saç örneklerinde 0,4-6,1 ng/g aralığında değişen konsantrasyonlarda PFOA saptanmıştır (Perez ve ark., 2012). İnsanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, PFOA'nın ayrıca amniyotik sıvı (Stein ve ark., 2012), anne ve göbek kordon kanı (Apelberg ve ark., 2007; Midasch ve ark., 2007) ile anne sütünde (Tao ve ark., 2008; Völkel ve ark., 2008) de bulunduğu gösterilmiştir.

PFOA'nın Metabolizması

Kimyasal olarak reaktif bir yapıya sahip olmayan PFOA'nın bu özelliği nedeniyle metabolize olmadığı bildirilmiştir (Vanden Heuvel ve ark., 1991; Post ve ark., 2012; Ylinen ve ark., 1989). PFOA'nın sıçanlardaki metabolizmasının incelenmesi amacıyla Vanden Heuvel ve ark.'ları tarafından (1991) gerçekleştirilen bir çalışmada bileşik, idrar ve safra örneklerinde sadece ana madde olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, sıçanların plazma ve idrar örneklerindeki flor konsantrasyonunun PFOA uygulandıktan sonra da aynı kalması, PFOA'nın deflorinasyona da uğramadığını göstermesi açısından önem taşımaktadır. Nitekim, Ophaug ve Singer'in (1980) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada da, PFOA'nın oral yoldan uygulanmasının ardından, serum ve idrardaki iyonik flor düzeylerinin değişmediği belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, PFOA'nın faz II metabolizmasına uğradığını gösteren herhangi bir kanıtta da rastlanmamıştır (Vanden Heuvel ve ark., 1991; Ylinen ve ark., 1989).

PFOA'nın Atılımı

PFOA'nın atılımına ilişkin hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bileşiğin, enterohepatik döngüye girdiği ve idrar ve feçes yoluyla değişmeden atıldığı bildirilmiştir (Butenhoff ve ark., 2004; Hundley ve ark., 2006; Johnson ve ark., 1984; Kudo ve Kawashima, 2003).

PFOA'nın eliminasyon yarılanma ömrü, renal klerens oranlarındaki farklılıklar nedeniyle (Post ve ark., 2012), türler arasında ve bazı türlerde de cinsiyetler arasında büyük değişkenlik göstermektedir (Hundley ve ark., 2006; Lau ve ark., 2007). Örneğin, PFOA'nın eliminasyon yarılanma ömrü dişi sıçanlarda 2-4 saat, erkek sıçanlarda 4-6 gün, dişi maymun ve erkek köpeklerde ise 30 gün olarak bildirilmiştir (Hundley ve ark., 2006; Lau ve ark., 2007). PFOA'nın yarılanma ömrünün aynı tür içinde cinsiyetler arasında farklılık göstermesinin nedeni tam olarak belirlenmemiştir (Lau ve ark., 2007; Post ve ark., 2012). Bu konuyla ilgili olarak yetişkin sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, PFOA'nın atılımının, dişi ve kısırlaştırılmış erkek sıçanlarda testosteron tarafından azaltıldığı (Kudo ve Kawashima, 2003; Vanden Heuvel ve ark., 1992), erkek sıçanlarda ise östradiyol tarafından arttırıldığı saptanmıştır (Ylinen ve ark., 1989). Diğer taraftan, PFOA

itrahının cinsiyetler arası değişiklik göstermesinin, böbrekteki organik anyon taşıyıcıların cinsiyetler arasında farklı ifade edilmesine de bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (Lau ve ark., 2007; Post ve ark., 2012).

İnsanlarda ise PFOA'nın ortalama yarılanma ömrünün, kadın ve erkeklerde değişiklik göstermediği ve mesleki olarak PFOA'ya maruz kalan emekli işçilerde ölçüldüğü gibi 3,8 yıl olarak hesaplandığı belirtilmektedir (Olsen ve ark., 2007). Burris ve ark.'larının (2002) mesleki yoldan PFOA'ya maruz kalan 9 emekli işçi ile yaptığı bir çalışmada da PFOA'nın ortalama serum yarılanma ömrü, 4,37 yıl (1,5-13,49 yıl aralığında) olarak saptanmıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, idrarın PFOA için ana itrah yolu olabileceği belirtilmiştir (Harada ve ark., 2005; Perez ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2015). İnsanların kan ve idrar örneklerinin analiz edildiği bir araştırmada, kan PFOA düzeyi ile idrar-PFOA düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunduğu; dallanmış PFOA izomerlerinin düz zincir izomerlerine oranla idrarla daha etkin bir şekilde atıldığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2013). Yapılan bir başka çalışmada ise, maruz kalınan günlük toplam PFOA miktarının, yetişkinlerde ortalama % 25'inin idrar yoluyla atıldığı, erkeklerde bu oranın % 31, kadınlarda ise % 19 olduğu saptanmıştır. Her iki çalışmada da idrarın, PFOA için önemli bir atılım yolu olduğu belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2015).

Türler arası çalışmalar dikkate alındığında, PFOA'nın en yüksek oranda (% 99,94) insanlarda tübüler reabsorbsiyona uğradığı ve bunun da PFOA'nın insanlardaki taşıyıcı proteinlere yüksek derecede ilgi göstermesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Han ve ark., 2011). Harada ve ark.'larının (2005) insanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, 20-50 yaş aralığındaki erkeklerin serum PFOA düzeylerinin (12,96 ng/ml) aynı yaş grubundaki kadınların serum PFOA düzeylerine (7,89 ng/ml) oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, menstrüasyon döngüsü devam eden kadınların (20-50 yaş) serum PFOA düzeylerinin (7,89 ng/ml), 51 yaşından büyük ve menopaza girmiş kadınların serum PFOA düzeylerinden (12,63 ng/ml) daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, menstrüel döngü sırasında meydana gelen kanamanın, PFOA için bir eliminasyon yolu olabileceği ileri sürülmüştür.

Kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda, anne serum PFOA düzeylerinin emzirme süresi ile ters orantılı olarak azaldığı bildirilmiştir (Brantsaeter ve ark., 2013; Mondal ve ark., 2014; Thomsen ve ark., 2010). Bebek sahibi kadınlar üzerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise, annelerin bebeklerini emzirdikleri aylarda serum PFOA konsantrasyonlarının ortalama % 3 oranında azaldığı, çocukların serum PFOA konsantrasyonlarının ise ortalama % 6 oranında arttığı

saptanmıştır. Bu çalışma ile PFOA için anne sütünün, anneler için bir itirah, bebekler için ise bir maruziyet yolu olduğu gösterilmiştir (Mondal ve ark., 2014).

PFOA için İleri Sürülen Olası Toksik Etki Mekanizmaları

Perflorooktanoik asitin toksik etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamıştır. En çok araştırılan ve üzerinde durulan mekanizmaların, PFOA'nın bir nükleer almaç (reseptör) olan peroksizom proliferasyon aktive reseptör- α (PPAR- α)'yı aktive edici etkisi ile (Klauning ve ark., 2012; Lau ve ark., 2007; Post ve ark., 2012) konstitütif androstan reseptörü ve pregnan-X reseptörünü aktive edici etkileri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Elcombe ve ark., 2010). PFOA'nın, yapısal olarak serbest yağ asitlerine benzemesi nedeniyle nükleer almaçları aktive ettiği, taşıyıcı proteinlere bağlandığı ve hücre zarlarıyla etkileşime girdiği ileri sürülmüş (Post ve ark., 2012); bileşiğin hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF4 α) düzeylerini değiştirerek hepatotoksositeye neden olduğu bildirilmiştir (Beggs ve ark., 2016). PFOA'nın östrojen benzeri etki göstermesi ve östrojen düzeylerini arttırması da ileri sürülen olası toksik etki mekanizmaları arasında yer almaktadır (Benninghoff ve ark., 2011; Biegel ve ark., 2001; Buhrke ve ark., 2015). PFOA'nın toksik etkilerinin altında yatan bir diğer mekanizmanın da oksidatif stres ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Yang ve ark., 2014; Arukwe ve Mortensen, 2011; Ünlü-Endirlik ve ark., 2016; Lu ve ark., 2016).

Bileşiğin toksik etkisini DNA hasarına yol açarak meydana getirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra (Takagi ve ark., 1991; Yahia ve ark., 2014; Yao ve Zhong, 2005), PFOA'nın DNA reaktif bir bileşik olması nedeniyle, sıçanlardaki tümör oluşumunu genotoksik olmayan mekanizmalarla indüklediğini gösteren sonuçlar da bulunmaktadır (Eriksen ve ark., 2010; Klauning ve ark., 2012). PFOA'nın toksik etki mekanizmasında mutajenitenin rolünü inceleyen çeşitli çalışmalar da vardır (Eriksen ve ark., 2010; Yahia ve ark., 2014; Yao ve Zhong, 2005). Yapılan in vivo ve in vitro araştırmalarda PFOA'nın toksik etkisini mitokondriyi etkileyerek meydana getirebileceği de bildirilmiş (Choi ve ark., 2017; Li ve ark., 2017; Panaretakis ve ark., 2001; Starkov ve Wallace, 2002), bileşiğin, diğer peroksizom proliferatörleri gibi mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda kenetsizleyici bir ajan olarak işlev gördüğü de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Keller ve ark. 1992; Starkov ve Wallace, 2002). PFOA'nın ayrıca lipid metabolizmasını etkileyerek toksisiteye yol açtığı da birçok çalışma ile gösterilmiştir (Das ve ark., 2017; Watkins ve ark., 2015).

PFOA Maruziyetinin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Perflorooktanoik asitin insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri, çeşitli mesleki maruziyet ve genel top-

lum çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesiyle elde edilmiştir (Calafat ve ark., 2007; Frisbee ve ark., 2009; Steenland ve ark., 2010). Bu çalışmalardan bir tanesi olan ve "İnsan Serum PFOA düzeyleri" isimli bölümde sözü edilen C8 Sağlık Projesi, 2005-2006 yılları arasında 13 ay süreyle 50 ng/l düzeyde PFOA içeren içme suyuna maruz kalan yaklaşık 69000 kişi ile gerçekleştirilmiştir (Frisbee ve ark., 2009). Bu çalışmaya alınan bazı katılımcılar ise mesleki yoldan PFOA'ya maruz kalan kişiler arasından seçilmiştir.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi kapsamında ise 1960'lı yıllardan itibaren düzenli olarak, 12-80 yaş arasındaki katılımcıların diyeti ve çeşitli sağlık bilgileri konusunda veri toplanmaktadır. Bu kapsamda, katılımcılar fiziksel muayeneye tabi tutularak, kan ve idrar örnekleri toplanmakta ve veriler, epidemiyolojik çalışmalarda ve sağlık bilimleri alanındaki araştırmalarda kullanılmaktadır (NHANES, 2017).

Bu iki büyük çalışmanın dışında 3M ve Dupont şirketleri gibi floropolimer üreten veya ürünlerinin yapısında PFOA bulunan fabrikaların kendi işçilerine uyguladığı anketler ve çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar da bulunmaktadır (Fei ve ark., 2007; Halldorsson ve ark., 2012; Lundin ve ark., 2009; Sakr ve ark., 2007b). Bu çalışmalara ilişkin, literatürde yer alan veriler aşağıda özetlenmiştir:

PFOA'nın Kansere Oluşumu Üzerindeki Etkileri

Uluslararası Kansere Araştırma Kurumu Uluslararası Kansere Araştırma Kurumu (IARC) tarafından 2014 yılında muhtemel insan karsinojeni (Grup 2B karsinojen) olarak sınıflandırılan PFOA (IARC, 2014) ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar, bileşiğin prostat (Lundin ve ark., 2009; Steenland ve ark., 2015), böbrek (Barry ve ark., 2013; Vieira ve ark., 2013) ve testis (Barry ve ark., 2013; Vieira ve ark., 2013) kanseri riskini arttırdığını göstermiştir.

Bu konuda gerçekleştirilen ve APFO üreten bir firmada çalışan 3993 işçi ile yapılan bir kohort çalışmasında, PFOA'ya mesleki maruziyetin prostat kanseriyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Lundin ve ark., 2009). Dupont fabrikasının olduğu bölgede yaşayan insanların katılımıyla gerçekleştirilen C8 Sağlık Projesi kapsamında ise, PFOA'ya maruziyet ile böbrek ve testis kanserleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Barry ve ark., 2013).

Diğer taraftan, yüksek PFOA düzeyleri ile yumurta kanseri ve non-Hodgkin lenfoma oluşumu arasında bir ilişki olabileceğini gösteren çeşitli çalışma sonuçları da bulunmaktadır (Barry ve ark., 2013). PFOA'ya maruziyet ile mesane kanseri oluşumu arasında ilişkinin araştırıldığı çalışma sonuçları ise çelişkili olup, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir (Post ve ark., 2012; Steenland ve ark., 2015).

PFOA'nın Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Çeşitli mesleki ve genel popülasyon maruziyet çalışmalarında PFOA'ya maruziyetin, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit değerlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Sakr ve ark., 2007a; Sakr ve ark., 2007b; Steenland ve ark., 2009; Winqvist ve Steenland, 2014a). Örneğin, 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada, Dupont işçilerinin serum PFOA düzeyleri (medyan değerler: Çalışanlar için 0,494; aralıklı çalışanlar için 0,176; eskiden çalışmış olanlar için 0,195; hiç çalışmamış olanlar için 0,114 ppm) ile toplam kolesterol, LDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuş (Sakr ve ark., 2007b), 2010 yılında yayınlanan ve çocuk ve ergen verilerin değerlendirildiği C8 Sağlık Projesi kapsamında da, PFOA'ya maruziyet (ortalama serum PFOA konsantrasyonu 69,2 ng/ml) ile kolesterol ve LDL düzeylerindeki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Frisbee ve ark., 2010). Serum PFOA düzeylerindeki 1 ppm'lik artışın, toplam kolesterol düzeyindeki 1,06 (Sakr ve ark., 2007b) veya 4,04 (Sakr ve ark., 2007b) mg/dl'lik artış ile ilişkili olduğu ve kolesterol düzeylerindeki farklılığın, çalışmaya dahil edilen katılımcıların özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. 1999-2008 yılları arasında, 12-18 yaş arası 815 katılımcının verileri ile hazırlanan NHANES anketinin değerlendirilmesi sonucunda ise, serum PFOA düzeyleri ile (ortalama 4,2 ng/ml) toplam kolesterol ve LDL değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit değerleri arasında ise önemli bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, düşük konsantrasyonda PFOA maruziyeti ile adölesanlarda görülen dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Geiger ve ark., 2014).

PFOA'nın kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisinin araştırıldığı ve 1999-2003 yılları arasındaki NHANES verileri değerlendirilerek gerçekleştirilen bir çalışmada ailevi kardiyovasküler risk etmenlerinden bağımsız olarak, katılımcıların serum PFOA düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Shankar ve ark., 2012). C8 Bilimsel Paneli'nde de, PFOA'ya maruz kalan işçi ve genel popülasyon verileri değerlendirilmiş ve PFOA'ya maruziyet ile yüksek kolesterol değerleri arasında "muhtemel bir ilişki" olduğu sonucuna varılmıştır (Betts, 2014). On iki-on beş yaş arası 225 Tayvanlı çocuk üzerinde yapılan bir kesit çalışmasında, serum PFOA düzeyleri (kız çocukları 0,92 ng/ml; erkek çocukları 1,1 ng/ml) ile toplam kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken, HDL düzeyleri arasında ise zayıf bir negatif ilişki olduğu belirlenmiştir (Zeng ve ark., 2015). PFOA'ya maruz kalmış gebe ka-

dınlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, bu kadınlardan doğan kız çocuklarının 7 yaşına geldiklerinde kolesterol ve LDL düzeyleri ölçülmüş ve bu değerler ile doğum öncesi PFOA maruziyeti arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Maisonet ve ark., 2015).

Serum ürik asit düzeylerindeki artış ile kardiyovasküler hastalıkların görülmesi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (Geiger ve ark., 2013). PFOA üretimi yapılan bir fabrikada çalışan işçilerle 30 yıl süreyle yapılan bir anket çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, serum PFOA düzeyleri (0,2-47,04 µg/ml) ile yüksek kolesterol ve ürik asit değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Costa ve ark., 2009). NHANES anketine katılan, 12-18 yaş arasında 1772 çocuğun verilerinin analiz edildiği bir başka çalışmada da, bu çocukların serum PFOA konsantrasyonları ile ürik asit değerleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Geiger ve ark., 2013). Benzer şekilde, Tayvanlı 12-15 yaş arası çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada da özellikle erkek çocukların serum PFOA düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Qin ve ark., 2016).

PFOA'nın Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkileri

Epidemiyolojik çalışma sonuçları, PFOA'ya maruziyetin karaciğer enzim düzeylerini etkilediğini göstermektedir (Darrow ve ark., 2016; Gallo ve ark., 2012; Gleason ve ark., 2015; Sakr ve ark., 2007a). Örneğin, C8 Sağlık Projesi'nden elde edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, serum PFOA düzeyleri (medyan değeri 28 ng/ml) ile alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri arasında pozitif bir ilişki saptanırken, gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (Gallo ve ark., 2012). Dupont işçileri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, serum PFOA düzeyleri ile GGT ve AST enzim düzeylerindeki artış arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Sakr ve ark., 2007a). 2007-2008 ve 2009-2010 yıllarında yapılan NHANES anket çalışmasına ait verilerin değerlendirildiği bir başka çalışmada da, PFOA düzeylerindeki artış ile ürik asit, ALT, AST, GGT ve toplam bilirubin düzeylerinde saptanan artışlar arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Gleason ve ark., 2015).

PFOA'nın Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri ile Gelişimsel Toksikitesi

PFOA'ya doğum öncesi (prenatal) dönemde maruziyetin, fetüste düşük doğum ağırlığı ve büyüme geriliği meydana gelişi ile ilişkili olduğu, erkek ve kadınlarda üreme sistemini etkilediği, doğurganlığı azalttığı ve çocuklarda ilerleyen yaşlarda obeziteye neden olabileceği bildirilmiştir (Bach ve ark., 2015; Fei ve ark., 2009; Halldorsson ve ark., 2012; Johnson ve ark., 2014;

Lam ve ark., 2014; Lyngso ve ark., 2014; Maisonet ve ark., 2012; Vested ve ark., 2013). Üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri nedeniyle PFOA, Avrupa Kimyasal Kurumu (ECHA) tarafından 2013 yılında 'çok yüksek düzeyde endişe uyandıran bir madde' olarak tanımlanmıştır (ECHA, 2014).

Danimarkada gerçekleştirilen ve rastgele seçilen 1400 anne-çocuk üzerinde yapılan 'Ulusal Doğum Kohort Anket Çalışması' isimli bir araştırmada, annelerin serum PFOA düzeyleri ile bebeklerin doğum ağırlıkları arasında ters orantılı bir ilişki bulunurken, PFOA'ya maruziyetin erken doğum riskine neden olduğuna ilişkin herhangi bir veri elde edilememiştir (Fei ve ark., 2007). Aynı anket verileri kullanılarak birden fazla doğum yapmış kadın üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, kadınların bebeklerini emzirme sürelerinin uzunluğu ile anne PFOA serum düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunduğu, ancak tek doğum yapmış kadınlarda bu değişkenler arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (Fei ve ark., 2010). C8 proje verileri temel alınarak yapılan bir araştırmada, PFOA'ya maruziyet düzeyleri ile düşük yapma ve erken doğum riski arasında herhangi bir ilişki saptanamamış, PFOA düzeyi ile preeklampsi oluşumu arasında ise zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Stein ve ark., 2009).

Gebe kadınların kordon kanındaki medyan PFOA düzeyi (1,6 ng/ml) ile doğurdukları bebeklerin doğum ağırlıkları arasında negatif bir ilişkinin belirlendiği bir diğer çalışmada ise, hamile kalma yaşı ve yeni doğan boy uzunluğu arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Apelberg ve ark., 2007).

Nolan ve ark.'larının (2009) yüksek düzeyde PFOA içeren içme suyuna maruz kalan bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, anne serum PFOA düzeyleri ile gerek erken doğum gözlenmesi, gerekse bebeklerin doğum ağırlıkları arasında herhangi bir ilişki bulunmamış; bu araştırmacıların yapmış oldukları bir diğer araştırmada ise, annelerin serum PFOA düzeyi ile annelerde anemi riski ve çeşitli doğum komplikasyonlarının oluşumu arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Nolan ve ark., 2010). 2005-2006 yılları arasında içme suyu yoluyla yüksek düzeyde PFOA'ya maruz kalan 1129 hamile kadına ait verilerin değerlendirildiği bir çalışmada da, serum PFOA konsantrasyonları ile gebe kadınlarda gözlenen düşük oranları arasında bir ilişki olduğuna dair sınırlı sayıda kanıt bulunduğu bildirilmiştir (Darrow ve ark., 2014).

Çinde elektronik atık geri dönüşüm bölgesinde yaşayan ve yüksek düzeyde PFOA'ya maruz kalan gebe kadınlar ile yapılan bir araştırmada, doğum öncesi PFOA (serum medyan PFOA değeri 16,95 ng/ml) maruziyetinin, bebeklerde görülen düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum ve ölü doğumlar gibi istenmeyen sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark., 2012).

Fei ve ark.'larının (2009) Danimarkada yaptıkları bir araştırmanın sonuçları, PFOA'nın, hamile kalma süresinde uzamaya, doğurganlık oranında ise azalmaya neden olduğunu göstermiştir. PFOA maruziyetinin, kadınların gebe kalma potansiyeli üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da, 1743 kadının gebe kalması için geçen süreler değerlendirilmiş ve sonuç olarak, serum PFOA konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olarak kadınlardaki gebe kalma oranında % 11 oranında azalma olduğu saptanmıştır (Velez ve ark., 2015). Lyngso ve ark.'ları, 2014 yılında menstrüel döngüler arası sürelerin uzunluğu ile PFOA maruziyeti arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, gebe kadınlardaki yüksek serum PFOA konsantrasyonu ile bu kadınların, gebe kalmadan önceki dönemlerdeki menstrüel döngüleri arası süre uzunluğu (≥ 30 gün) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Lyngso ve ark., 2014). Lopez-Espinosa ve ark.'larının (2011) yaptıkları bir çalışmada ise, PFOA'nın kız çocuklarda erişkinliğe ulaşma yaşını geciktirdiği bildirilmiştir.

2013 yılında, Danimarkada, anneleri aracılığıyla (anne medyan plazma konsantrasyonu 3,8 ng/ml) fetal yoldan PFOA'ya maruz kalan erkek bebekler 19-21 yaşa ulaştıklarında, bileşiğin bu gençlerin üreme sistemleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, fetal PFOA maruziyeti ile bu gençlerin sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayıları arasında negatif, lüteinleştirici hormon ve folikül uyarıcı hormon düzeyleri arasında ise pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Vested ve ark., 2013). Joensen ve ark.'ları (2009) tarafından gerçekleştirilen ve 18-25 yaş arası (medyan yaş, 19) erkeklerin serum perflorlukimyasal madde düzeyleri ile üreme sistemi işlevleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, serum medyan perflorooktanik sülfonat (24,5 ng/ml) ve PFOA düzeyleri (4,9 ng/ml) yüksek olan erkeklerde hareketli sperm sayısının azaldığı; buna karşılık sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve gonadal hormonların düzeylerinde ise bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. 2005-2009 yılları arasında, Michigan ve Teksas eyaletlerinde çocuk sahibi olmak isteyen 18 yaşından büyük, erişkin 501 erkeğin sperm kalitesinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, erkeklerin serum medyan PFOA konsantrasyonu (sırasıyla 4,6 ve 5,3 ng/ml) ile sarmal kuyruklu sperm yüzdeleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Louis ve ark., 2015).

PFOA maruziyeti ile üreme hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 13-15 yaşları arasında, 225 Tayvanlı adolesanın katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, erkeklerde, yüksek serum PFOA düzeyleri ile düşük testosteron ve yüksek östradiol düzeyleri arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Zhou ve ark., 2016). Tayvanlı, 12-30 yaş aralığındaki gençler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, serum PFOA kon-

santrasyonu ile cinsiyet hormon bağlayıcı globülin, folikül uyarıcı hormon ve testosteron düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin özellikle 12-17 yaş arası kızlarda daha güçlü olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (Tsai ve ark., 2015).

Günümüzde, obezite olarak sınıflandırılan PFOA'ya doğum öncesi maruziyetin, ileri yaşlarda obezite riskini arttırdığı ve bel çevresi kalınlığında artışa neden olduğu (Halldorsson ve ark., 2012; Holtcamp, 2012), PFOA'ya gelişimsel dönemdeki maruziyetin ise ilerleyen yaşlarda obeziteye yol açabileceği bildirilmiştir (Halldorsson ve ark., 2012). Halldorsson ve ark.'ları (2012) tarafından yapılan çalışmada, Danimarkalı gebe kadınlardan doğan çocuklar 20 yıl süreyle izlenmiş ve doğum öncesi dönemde PFOA'ya maruz kalan kız çocuklarında erişkin dönemde obezite meydana geldiği belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca, anne medyan serum PFOA düzeyi (3,7 ng/ml) ile kız çocuklarının serum insülin ve leptin düzeyleri arasında pozitif, adiponektin düzeyleri arasında ise negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Gebeler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, yüksek serum PFOA düzeyine sahip olan annelerden doğan çocukların, 8 yaşına ulaştıklarında, daha geniş bel çevresi, vücut kitle endeksi ve vücut yağ oranına sahip oldukları saptanmıştır (Braun ve ark., 2016).

PFOA'nın Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

PFOA günümüzde endokrin bozucu bir bileşik olarak sınıflandırılmaktadır (White ve ark., 2011). Çalışmalar, genel toplumda yaşayan veya meslekleri nedeniyle PFOA'ya maruz kalan bireylerin serum PFOA konsantrasyonları ile bu bireylerin tiroid hormonları ve bu bireylerde gözlenen tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (Knox ve ark., 2011; Lopez-Espinosa ve ark., 2012; Melzer ve ark., 2010; Olsen ve Zobel, 2007; Winquist ve Steenland, 2014b). Örneğin, NHANES verileri temel alınarak yapılan bir çalışmada, serum PFOA düzeyi (serum PFOA konsantrasyonu geometrik ortalama değerleri, erkeklerde 4,91; kadınlarda 3,77 ng/ml) ile tiroid hastalığı oluşumu arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Melzer ve ark., 2010). C8 anketine katılan bireyler arasından seçilen 32254 kişilik bir grup üzerinde yapılan bir çalışmada da, serum PFOA düzeyleri ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve PFOA'ya maruziyet ile kadın katılımcılarda hipertiroidi, erkek katılımcılarda ise hipotiroidi oluşumu arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (Winquist ve Steenland, 2014b). C8 anket verileri kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, 20 yaş üstü kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerdeki serum PFOA düzeyleri ile tiroksin (T4) düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunurken, triiyodo tiroksin (T3) geri alımı arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Knox ve ark., 2011). PFOA üreten bir fabrikada çalışan ve

kolesterol düşürücü ilaç kullanmayan erkek işçilerin katılımıyla gerçekleştirilen bir anket çalışmasında, serum PFOA düzeyleri (ortalama 2,21 µg/ml) ile serbest T4 düzeyleri arasında negatif, T3 düzeyleri arasında ise pozitif bir ilişki olduğu saptanırken, toplam T4 ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri arasında ise herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (Olsen ve Zobel, 2007). 55-74 yaş grubundaki kadın ve erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, serum PFOA düzeylerindeki artışın, yaş ilerledikçe, serbest ve toplam tiroksin hormon düzeylerinde daha fazla oranda artışa neden olduğu gösterilmiştir (Shrestha ve ark., 2015).

PFOA'ya maruziyet ile çocuklarda gözlenen tiroid hastalığı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, serum PFOA düzeyleri (29 ng/ml) ile hipotiroidi oluşumu arasında pozitif bir ilişki bulunurken, toplam T4 ve TSH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Lopez-Espinosa ve ark., 2012). Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmasında ise, PFOA'ya doğum öncesi maruziyetin, yenidoğan tiroid hormon düzeylerine olan etkisi araştırılmış ve kız bebeklerdeki tiroksin hormonu ile serum PFOA konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (de Cock ve ark., 2014).

PFOA'nın İmmün Sistem Üzerine Etkileri

PFOA'nın insanlarda, immün sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Grandjean ve ark., 2012; Looker ve ark., 2014; Steenland ve ark., 2015; Wang ve ark., 2011). Bu çalışmalarda, PFOA'ya maruziyetin, immün sistem üzerinde antikor oluşumunda azalma, immünglobulin E (IgE) düzeylerinin etkilenmesi ve çeşitli otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artış gibi etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir (Chang ve ark., 2016; Grandjean ve ark., 2012; Steenland ve ark., 2015; Wang ve ark., 2011).

Tayvan'da yapılan bir kohort çalışmasında, yeni doğan erkek bebeklerin serum PFOA düzeyleri ile kordon kanındaki IgE düzeyleri arasında pozitif bir ilişkili olduğu saptanmıştır (Wang ve ark., 2011). Bir diğer çalışmada ise, gebe kadınların ve bu kadınlardan doğan çocukların 5 yaşına ulaştıklarında serum PFOA konsantrasyonları ölçülmüş ve PFOA'ya maruziyetin 5-7 yaş grubundaki çocuklarda tetanoz ve difteri aşılarına karşı antikor oluşumunu azalttığı belirlenmiştir. Araştırmacılar, bu durumun, çocuklarda tetanoz ve difteriye karşı bağışıklık sistemi koruyuculuğunda azalmaya neden olabileceğini ileri sürmüştür (Grandjean ve ark., 2012). C8 Sağlık Projesi'nin 2005-2006 verileri kullanılarak 411 yetişkin üzerinde yapılan bir değerlendirmede ise PFOA'nın, yaygın bir grip virüsü olan A/H3N2'ye karşı antikor yanıtını azaltarak bu virüse karşı geliştirilen aşının etkinliğini düşürdüğü bildirilmiştir (Looker ve ark., 2014).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PFOA'nın otoimmün hastalıklarla olası ilişkisi de araştırılmıştır (Steenland ve ark., 2013; Steenland ve ark., 2015). PFOA üreten bir fabrikada çalışan 3713 işçi üzerinde gerçekleştirilen bir C8 çalışmasında, PFOA maruziyeti ile otoimmün hastalık olarak tanımlanan ülseratif kolit ve romatoid artrit oluşumu arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Steenland ve ark., 2015), bir başka çalışmada ise, Dupont fabrikasının bulunduğu bölgede yaşayan 32254 yetişkine ait veriler değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ülseratif kolit oluşumu ile yüksek PFOA maruziyeti (serum medyan PFOA düzeyi 28 ng/ml) arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (Steenland ve ark., 2013).

PFOA'nın Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Perflorooktanoik asitin insanlarda, sinir sistemi üzerine olan etkileri konusunda sınırlı veri bulunmaktadır (Donauer ve ark., 2015; Hoyer ve ark., 2015; Ode ve ark., 2014). 1999-2008 ve 2003-2004 yılları arasındaki veriler analiz edilerek hazırlanan bir NHANES raporunda, 12-15 yaş çocukların serum medyan PFOA düzeyi (22,6 µg/L) ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Hoffman ve ark., 2010). Benzer şekilde 2011 yılında yayımlanan C8 çalışmasının verilerinin analiz edildiği bir çalışmada da, 5-18 yaş aralığında ve serum PFOA düzeyleri 13-28,2 ng/ml aralığında olan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gözlemlendiği, daha yüksek serum PFOA düzeylerinde ise bu tür bir ilişkiye rastlanmadığı bildirilmiştir (Stein ve Savitz, 2011). İsveç'te gerçekleştirilen genel bir popülasyon çalışmasında ise, fetal PFOA (medyan anne kordon serum PFOA konsantrasyonu 1,80 ng/ml) maruziyeti ile çocuklarda gözlenen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (Ode ve ark., 2014).

Doğum öncesi PFOA maruziyetinin, yenidoğanların nörolojik davranışları ile ilişkisinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında ise, 349 anne-yeni doğan incelenmiştir. Bu çalışmada, yüksek serum PFOA konsantrasyonuna sahip annelerden doğan bebeklerin hipotonik olma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Donauer ve ark., 2015). Yapılan bir başka çalışmada ise, doğum öncesi anne karnında PFOA'ya maruziyet (anne medyan plazma PFOA düzeyi 1,4 ng/ml) ile bebeklerin 5-9 yaşlarına ulaştıklarında hiperaktif davranış göstermeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Hoyer ve ark., 2015). Danimarkalı çocuklar üzerinde yapılan ve anne medyan kan PFOA düzeyinin 5,4 ng/ml olarak ölçüldüğü bir başka çalışmada da, doğum öncesi PFOA maruziyeti ile davranışsal ve motor koordinasyon bozuklukları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Fei ve Olsen, 2011).

PFOA'nın Böbrekler Üzerindeki Etkileri

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda PFOA'nın insanlarda böbrek işlevleri üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiği ve böbrek kanserine yol açabileceği gösterilmiştir (Barry ve ark., 2013; Shankar ve ark., 2011; Steenland ve Woskie, 2012; Vieira ve ark., 2013).

Ortalama 19 yıl süreyle Dupont fabrikasında çalışmış 5791 işçi üzerinde yapılan bir kohort mortalite çalışmasında, işçilerin hesaplanan serum PFOA düzeyi (350 ng/ml) ile bu işçilerde gözlenen iyi ve kötü huylu böbrek hastalıkları arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Steenland ve Woskie, 2012). 1999-2000 ve 2003-2008 yılları arasında 4587 NHANES katılımcısının glomerüler filtrasyon hızlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, PFOA maruziyeti ile kronik böbrek yetmezliği görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Shankar ve ark., 2011). 1999-2002 yılları arasında ABD'nin Boston şehrinde 1645 gebe kadının katılımıyla gerçekleştirilen bir başka çalışmada da, düşük glomerüler filtrasyon hızı ile yüksek serum PFOA düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Sagiv ve ark., 2015). 1952-2011 yılları arasında Dupont fabrikasının bulunduğu bölgede yaşayan 3254 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada ise, hesaplanan serum PFOA konsantrasyonu (işçi için 174,4 ng/ml; toplum için 19,4 ng/ml) ile bu kişilerde gözlenen böbrek kanserleri arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Barry ve ark., 2013). Dupont fabrikasının bulunduğu bölgede yaşayan insanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da (Vieira ve ark., 2013) yüksek (30,8 µg/l-109 µg/l) ve çok yüksek düzeyde (> 109 µg/l) serum PFOA konsantrasyonuna sahip bireyler ile bu kişilerde gözlenen böbrek kanserleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır.

PFOA'nın Diğer Organ ve Sistemler Üzerindeki Etkileri

PFOA ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serum PFOA düzeyleri ile osteoartrit oluşumu arasında bir ilişki olduğu (Galloway ve ark., 2015; Innes ve ark., 2011; Uhl ve ark., 2013) ve PFOA'nın solunum sistemini de etkilediği gösterilmiştir (Anderson-Mahoney ve ark., 2008).

NHANES 2005-2006 verileri temel alınarak yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, katılımcıların serum PFOA düzeyleri (≥ 72 ng/ml) ile osteoartrit oluşumu arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmuş (Innes ve ark., 2011), NHANES verilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada da serum PFOA konsantrasyonları ile kadınlarda osteoartrit görülme sıklığı arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (Uhl ve ark., 2013). Galloway ve ark.'larının 2015 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada ise PFOA'nın, kadınlarda paratiroid hormon 2 reseptör gen ifadesini azaltarak, osteoartrite neden olabileceği bildirilmiştir.

PFOA üreten bir fabrikanın olduğu bölgede yaşayan ve içme suyuyla 0,05 ng/ml konsantrasyonun üzerinde PFOA'ya maruz kalan 566 yetişkin ile yapılan bir ankette, bu kişilerde kronik bronşit, merdiven basamağı çıkarken nefes daralması ve astım gibi ciddi sağlık sorunlarının görülme sıklığında önemli düzeyde bir artış olduğu bildirilmiştir (Anderson-Mahoney ve ark., 2008). Tayvan'da 225'i astım hastası olan 456 çocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise astımlı çocukların serum PFOA konsantrasyonu (1,2 ng/ml) ile bu çocuklarda astım görülmesi arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Dong ve ark., 2013).

Avrupa Birliği ve Türkiye'de PFOA Kullanımına İlişkin Çeşitli Yasal Düzenlemeler

Avrupa Kimyasal Kurumu (ECHA) tarafından kalıcı, biyolojik olarak birikici özelliğe sahip, toksik bir bileşik olarak tanımlanan PFOA, bu özelliklerinin yanı sıra üreme sistemi üzerindeki toksisitesi (kategori 1B) nedeniyle sayfa 53'te belirtildiği gibi 20 Haziran 2013 tarihinde APFO ile birlikte 'çok yüksek derecede endişe uyandıran maddeler' listesine eklenmiştir (ECHA, 2014). Bileşiğin yukarıda belirtilen fiziko-kimyasal özellikleri, yaygın kullanımı ve çeşitli sistemler üzerindeki toksik etkilerinin yanı sıra özellikle üreme sistemi (ECHA, 2014) üzerindeki toksisitesi nedeniyle, 14 Haziran 2017 tarihinde 'Avrupa Birliği Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması' (AB REACH) konusundaki tüzük uyarınca kurulan komite tarafından üretimi, pazara sunulması ve kullanımına kısıtlama getirilmiştir (EU Commission Regulation, 2017). Hazırlanan bu düzenleme kapsamında PFOA ve tuzları ile PFOA ile ilişkili bileşikler kısıtlama listesine 68. madde grubu olarak eklenmiştir. Kısıtlamaların kapsadığı ürünler ve uygulamaların başlangıç tarihleri farklılık göstermekte olup, bu bileşiklerin 4 Temmuz 2020'den itibaren üretimleri veya pazara sürülmeleri yasaklanmıştır. Bu kapsamda uygulanması istenen yaptırımlardan bir tanesi şu şekilde tanımlanmıştır: 'Belirtilen tarihten sonra tuzları dahil PFOA içeriği 25 ppb veya PFOA'ya bağlı maddelerinden bir tanesinin ya da kombinasyonunun oranı ≥ 1000 ppb ise bu maddeler, bir başka maddenin bileşeni olarak, bir karışımda veya bir malzemenin üretiminde kullanılamaz veya kullanıldı ise pazara sürülemez'. Türkiye'de de, Avrupa Birliği'ne uyum yasaları çerçevesinde, AB REACH tarafından belirlenen koşulları birebir kapsayan 'Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik' 23 Haziran 2017 tarih ve 30105 (mükerrer) sayılı Resmi Gazete'de yayınlanmıştır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2017). Ancak bu yönetmeliğin yayınlanmasından önce de Türkiye'de, PFOA ve ilişkili bileşikler konusunda gerek Avrupa Birliği gerekse diğer ülkelere ait kurumların belirlediği yönetmelikler (NEA, 2013) çerçevesinde üretim yapan firmalar bulunduğu anla-

şılmaktadır (Arçelik Kimyasal Uygunluk Şartnamesi, 2014).

'Besinler ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler' için AB EFSA tarafından 2011 yılında uygulamaya alınan bir düzenlemede (EU Commission Regulation, 2011) PFOA, amonyum tuzu için istenen koşullar, Türk Gıda Kodeksi'nin 2013 yılında yayınlanan 'Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği' (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2013) ile, AB'ne uyumlu şekilde hazırlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu kapsamda, PFOA, amonyum tuzu için maddenin 'katkı maddesi' olarak kullanımına izin verildiği, monomer veya diğer başlangıç maddesi olarak kullanımına izin verilmediği ve 'sadece tekrarlı olarak kullanılan yüksek sıcaklıkta sinterlenmiş maddelerde kullanılır' şeklinde bir uygulama istendiği belirtilmektedir. Koşullar arasında, 'maddenin migrasyon sonuçlarının yağ faktörü ile düzeltilmemesi gerektiği' ifadesi de yer almaktadır.

2015 tarihinde yayınlanan Kozmetik Yönetmeliğinde (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2015) kozmetik ürünlerde, 'kategori 2, kategori 1A ve 1B kapsamında karsinojenik, mutajenik ve üreme üzerinde toksik etkisi bulunan maddelerin kullanımının yasaklandığı belirtilmiştir. Bu konuda yayınlanan yönetmelik eklerinde, PFOA ve ilişkili bileşikler için henüz bir yasaklanma bilgisi bulunmamasına rağmen, üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri nedeniyle kategori 1 sınıfında yer alan PFOA'nın kozmetik ürünlerde kullanımının yasaklanması konusunda çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Güneş kremleri ve bazı kozmetik ürünlerde PFOA varlığını gösteren çalışma sonuçlarının (ECHA, 2014; Fujii ve ark., 2013) bulunması da bu konuda acil olarak karar verilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Tıbbi cihazlarda PFOA kullanımına ilişkin kısıtlamalar ise, AB REACH tarafından 14 Haziran 2017 tarihinde (EU Commission Regulation, 2017) ve Türkiye için benzer şekilde 23 Haziran 2017 yılında yayınlanan 'Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik'te yer almaktadır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2017). Ancak bu yönetmeliklerde, vücuda yerleştirilebilir tıbbi cihazlar için bazı uygulama farklılıkları bulunmaktadır (Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2017; EU Commission Regulation, 2017).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı ile çeşitli dünya ülkelerinde de PFOA ve benzeri bileşiklerin insan ve çevre sağlığı üzerinde meydana getirdiği etkilerin azaltılması veya bu bileşiklerin kullanımının yasaklanması konularında benzer çalışmalar yürütülmektedir (USEPA, 2010; NEA, 2013; Australian Government Department of Health, 2016).

SONUÇ

İlk kez İkinci Dünya Savaşı'nın ardından çevreye karışmaya başlayan (Steenland ve ark., 2010) ve kalıcı bir kirletici olan PFOA, günümüzde insan, hayvan ve çevre sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. PFOA'nın bozunmaya karşı aşırı dirençli olması, besin zincirlerinde birikmesi, insan organizmasındaki uzun yarı ömrü ve toksik etkileri, bu bileşik hakkındaki endişelerin ve buna bağlı olarak konu hakkındaki bilimsel araştırmaların artışına neden olmaktadır (Lindstrom ve ark., 2011). Nitekim, ilk olarak 2015 yılı itibariyle PFOA'nın üretimi ve kullanımı, sekiz ana üretici firma tarafından ABD Çevre Koruma Ajansı ile yapılan gönüllü bir anlaşma çerçevesinde durdurulma sürecine girmiş (USEPA, 2010), benzer kısıtlamaların uygulanması konusunda çalışmalar yapan Avrupa Birliği Komisyonuna Bağlı birimler ve AB ile uyum yasaları çerçevesinde Türkiye gibi ülkeler tarafından da yukarıda belirtildiği üzere yönetmelikler yayınlanmıştır. Ancak, PFOA'nın gelişmekte olan ülke endüstrileri tarafından üretimine devam edilmesi, çeşitli öncü maddelerden oluşabilmesi, kullanımda olan birçok tüketici ürününün yapısında yer alması ve çevrede uzun süre kalıcı olması gibi özellikleri, bu bileşiğin maruziyetin uzun yıllar devam edeceğini göstermektedir (Lindstrom ve ark., 2011; Post ve ark., 2012; Yamamoto ve ark., 2015). Konunun insan ve çevre sağlığı açısından önemi büyük olup, PFOA ile ilgili araştırmalara tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de öncelik verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Abbott, B.D., Wolf, C.J., Schmid, J.E., Das, K.P., Zehr, R.D., Helfant, L., Nakayama, S., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Lau, C. (2007), Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha, *Toxicol Sci.*, 98(2), 571-581.

Anderson-Mahoney, P., Kotlerman, J., Takhar, H., Gray, D., Dahlgren, J. (2008), Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate, *New Solut.*, 18(2), 129-143.

Apelberg, B.J., Witter, F.R., Herbstman, J.B., Calafat, A.M., Halden, R.U., Needham, L.L., Goldman, L.R. (2007), Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth, *Environ Health Perspect.*, 115(11), 1670-1676.

Arçelik Kimyasal Uygunluk Şartnamesi (2014), Kullanımı yasaklı ve/veya sınırlı kimyasal maddeler http://www.arcelikas.com/UserFiles/file/KL-00093_2_TR.pdf (Erişim: 05.11.2017)

Arukwe, A., Mortensen, A.S. (2011), Lipid peroxidation and oxidative stress responses of salmon fed a diet containing perfluorooctane sulfonic-or perfluorooctane carboxylic acids. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 154(4), 288-295.

Atasever, A., Yaman, D., Temel, A. (2014), Ratlarda Pentadekafluorooktanoik Asit ile Oluşturulan Karaciğer Hasarı Üzerine Üzüm Çekirdeği ve Kolşisinin Etkisi. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg.*, 40(2), 191-201.

ATSDR (2009), Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft toxicological profile for perfluoroalkyls. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf> (Erişim: 12.04.2017)

Australian Government Department of Health (2016), <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/factsheets/chemical-name/perfluorinated-chemicals-pfas> (Erişim: 06.11.2017).

Bach, C.C., Bech, B.H., Brix, N., Nohr, E.A., Bonde, J.P., Henriksen, T.B. (2015), Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review, *Crit Rev Toxicol.*, 45(1), 53-67.

Barry, V., Winqvist, A., Steenland, K. (2013), Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant, *Environ Health Perspect.*, 121(11-12), 1313-1318.

Barton, C.A., Kaiser, M.A., Russell, M.H. (2007), Partitioning and removal of perfluorooctanoate during rain events: the importance of physical-chemical properties, *J Environ Monit.*, 9(8), 839-846.

Bauer, H.C., Bauer, H., Lametschwandtner, A., Amberger, A., Ruiz, P., Steiner, M. (1993), Neovascularization and the appearance of morphological characteristics of the blood-brain barrier in the embryonic mouse central nervous system, *Dev Brain Res.*, 75(2), 269-278.

Begley, T., White, K., Honigfort, P., Twaroski, M., Neches, R., Walker, R. (2005), Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging, *Food Addit Contam.*, 22(10), 1023-1031.

Beggs, K.M., McGreal, S.R., McCarthy, A., Gunewardena, S., Lampe, J.N., Lau, C., Apte, U. (2016), The role of hepatocyte nuclear factor 4-alpha in perfluorooctanoic acid- and perfluorooctanesulfonic acid-induced hepatocellular dysfunction, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 304, 18-29.

Benford, D., Boer, D.J., Carere, A., Domenico, D.A., Johansson, N., Schrenk, D., Schoeters, G., Voogt, P., Dellatte, E. (2008), Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts, *The EFSA J.*, 653, 1-131.

- Benninghoff, A.D., Bisson, W.H., Koch, D.C., Ehresman, D.J., Kolluri, S.K., Williams, D.E. (2011), Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro, *Toxicol Sci.*, 120(1), 42-58.
- Betts, K.S. (2014), PFOA and high cholesterol: basis for the finding of a probable link, *Environ Health Perspect.*, 122(12), A338.
- Biegel, L.B., Hurtt, M.E., Frame, S.R., O'Connor, J.C., Cook, J.C. (2001), Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats, *Toxicol Sci.*, 60(1), 44-55.
- Brantsaeter, A., Whitworth, K., Ydersbond, T., Haug, L., Haugen, M., Knutsen, H., Thomsen, C., Meltzer, H.M., Becher, G., Sabaredzovic, A., Hoppin, J.A., Eggesbø, M., Longnecker, M.P. (2013), Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women, *Environ Int.*, 54, 74-84.
- Braun, J.M., Chen, A., Romano, M.E., Calafat, A.M., Webster, G.M., Yolton, K., Lanphear, B.P. (2016), Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study, *Obesity (Silver Spring)*, 24(1), 231-237.
- Buck, R.C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J.M., Cousins, I.T., de Voogt, P., Jensen, A.A., Kannan, K., Mabury, S.A., van Leeuwen, S.P. (2011), Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins, *Integr Environ Assess Manag.*, 7(4), 513-541.
- Buhrke, T., Krüger, E., Pevny, S., Rößler, M., Bitter, K., Lampen, A. (2015), Perfluorooctanoic acid (PFOA) affects distinct molecular signalling pathways in human primary hepatocytes, *Toxicology*, 333, 53-62.
- Burris, J., Lundberg, J., Olsen, G., Simpson, C., Mandel, J. (2002), Determination of serum half-lives of several fluorochemicals, *US EPA Public Docket AR-226-1086*.
- Butenhoff, J., Kennedy, G., Hinderliter, P., Lieder, P., Jung, R., Hansen, K., Gorman, G.S., Noker, P.E., Thomford, P.J. (2004), Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys, *Toxicol Sci.*, 82(2), 394-406.
- Butt, C.M., Berger, U., Bossi, R., Tomy, G.T. (2010), Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment, *Sci Total Environ.*, 408(15), 2936-2965.
- Butt, C.M., Muir, D.C., Mabury, S.A. (2014), Biotransformation pathways of fluorotelomer-based polyfluoroalkyl substances: a review, *Environ Toxicol Chem.*, 33(2), 243-267.
- Calafat, A.M., Wong, L.Y., Kuklennyik, Z., Reidy, J.A., Needham, L.L. (2007), Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000, *Environ Health Perspect.*, 115(11), 1596-1602.
- Chang, E.T., Adami, H.O., Boffetta, P., Wedner, H.J., Mandel, J.S. (2016), A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and immunological health conditions in humans, *Crit Rev Toxicol.*, 46(4), 279-331.
- Choi, E.M., Suh, K.S., Rhee, S.Y., Oh, S., Woo, J.T., Kim, S.W., Kim, Y.S., Pak, Y.K., Chon, S. (2017), Perfluorooctanoic acid induces mitochondrial dysfunction in MC3T3-E1 osteoblast cells, *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 52(3), 281-289.
- Costa, G., Sartori, S., Consonni, D. (2009), Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers, *J Occup Environ Med.*, 51(3), 364-372.
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı (2017), Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (23 Haziran 2017). Resmi Gazete (Sayı: 30105 (Mükerrer)). <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/06/20170623M1-18.htm>
- D'èon, J.C., Crozier, P.W., Furdui, V.I., Reiner, E.J., Libelo, E.L., Mabury, S.A. (2009), Observation of a commercial fluorinated material, the polyfluoroalkyl phosphoric acid diesters, in human sera, wastewater treatment plant sludge, and paper fibers, *Environ Sci Technol.*, 43(12), 4589-4594.
- Darrow, L.A., Howards, P.P., Winquist, A., Steenland, K. (2014), PFOA and PFOS serum levels and miscarriage risk, *Epidemiology*, 25(4), 505-512.
- Darrow, L.A., Groth, A.C., Winquist, A., Shin, H.M., Bartell, S.M., Steenland, K. (2016), Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-ohio valley community, *Environ Health Perspect.*, 124(8), 1227-1233.
- Das, K.P., Wood, C.R., Lin, M.T., Starkov, A.A., Lau, C., Wallace, K.B., Corton, J.C., Abbott, B.D. (2017), Perfluoroalkyl acids-induced liver steatosis: Effects on genes controlling lipid homeostasis, *Toxicology*. 378, 37-52.
- de Cock, M., de Boer, M.R., Lamoree, M., Legler, J., van de Bor, M. (2014), Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants - a Dutch prospective cohort study, *Environ Health.*, 13(1), 106.

- DeWitt, J.C., Peden-Adams, M.M., Keller, J.M., Germolec, D.R. (2012), Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments, *Toxicol Pathol.*, 40(2), 300-311.
- Domingo, J.L. (2012), Health risks of dietary exposure to perfluorinated compounds, *Environ Int.*, 40, 187-195.
- Donauer, S., Chen, A., Xu, Y., Calafat, A.M., Sjodin, A., Yolton, K. (2015), Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and polyfluoroalkyl chemicals and infant neurobehavior, *J Pediatr.*, 166(3), 736-742.
- Dong, G.H., Tung, K.Y., Tsai, C.H., Liu, M.M., Wang, D., Liu, W., Jin, Y.H., Hsieh, W.S., Lee, Y.L., Chen, P.C. (2013), Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children, *Environ Health Perspect.*, 121(4), 507-513.
- ECHA (2014), European Chemicals Agency, Annex XV Restriction report proposal for a restriction <https://echa.europa.eu/documents/10162/e9cddee6-3164-473d-b590-8fcf9caa50e7> (Erişim: 05.11.2017)
- Elcombe, C.R., Elcombe, B.M., Foster, J.R., Farrar, D.G., Jung, R., Chang, S.C., Kennedy, G.L. Butenhoff, J.L. (2010), Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats following dietary exposure to ammonium perfluorooctanoate occurs through increased activation of the xenosensor nuclear receptors PPAR α and CAR/PXR, *Arch Toxicol.*, 84(10), 787-798.
- Elcombe, C.R., Wolf, C.R., Westwood, D. (2013), Compositions comprising perfluorooctanoic acid. *United States Patent Application Publication*. Pub. No. US 2013/0029928.
- Emmett, E.A., Shofer, F.S., Zhang, H., Freeman, D., Desai, C., Shaw, L.M. (2006), Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources, *J Occup Environ Med.*, 48(8), 759-770.
- Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., Møller, P. (2010), Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells, *Mutat Res.*, 700(1), 39-43.
- EU Commission Regulation (2011), 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&from=EN> (Erişim: 05.11.2017)
- EU Commission Regulation (2017), 2017/1000 of 13 June 2017 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related substances. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1000&from=EN> (Erişim: 20.10.2017)
- Fasano, W., Kennedy, G., Szostek, B., Farrar, D., Ward, R., Haroun, L., Hinderliter, P.M. (2005), Penetration of ammonium perfluorooctanoate through rat and human skin in vitro, *Drug Chem Toxicol.*, 28(1), 79-90.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Tarone, R.E., Olsen, J. (2007), Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort, *Environ Health Perspect.*, 115(11), 1677-1682.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L., Olsen, J. (2009), Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity, *Hum Reprod.*, 24(5), 1200-1205.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L., Olsen, J. (2010), Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding, *Scand J Work Environ Health.*, 36(5), 413-421.
- Fei, C., Olsen, J. (2011), Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years, *Environ Health Perspect.*, 119(4), 573-578.
- Fraser, A.J., Webster, T.F., Watkins, D.J., Nelson, J.W., Stapleton, H.M., Calafat, A.M., Kato, K., Shoeib, M., Vieira, V.M., McClean, M.D. (2011), Polyfluorinated compounds in serum linked to indoor air in office environments, *Environ Sci Technol.*, 46(2), 1209-1215.
- Frisbee, S.J., Brooks Jr, A.P., Maher, A., Flensburg, P., Arnold, S., Fletcher, T., Steenland, K., Shankar, A., Knox, S.S., Pollard, C., Halverson, J.A., Vieira, V.M., Jin, C., Leyden, K.M., Ducatman, A.M. (2009), The C8 health project: design, methods, and participants, *Environ Health Perspect.*, 117(12), 1873-1882.
- Frisbee, S.J., Shankar, A., Knox, S.S., Steenland, K., Savitz, D.A., Fletcher, T., Ducatman, A.M. (2010), Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project, *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 164(9), 860-869.
- Fromme, H., Mosch, C., Morovitz, M., Alba-Alejandre, I., Boehmer, S., Kiranoglu, M., Faber, F., Hannibal, I., Genzel-Boroviczeny, O., Koletzko, B., Völkel, W. (2010), Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs), *Environ Sci Technol.*, 44(18), 7123-7129.

- Fujii, Y., Harada, K. H., Koizumi, A. (2013), Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) in personal care products and compounding agents. *Chemosphere*, 93(3), 538-544.
- Gallo, V., Leonardi, G., Genser, B., Lopez-Espinosa, M.-J., Frisbee, S.J., Karlsson, L., Ducatman, A.M., Fletcher, T. (2012), Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure, *Environ Health Perspect.*, 120(5), 655-660.
- Galloway, T.S., Fletcher, T., Thomas, O.J., Lee, B.P., Pilling, L.C., Harries, L.W. (2015), PFOA and PFOS are associated with reduced expression of the parathyroid hormone 2 receptor (PTH2R) gene in women, *Chemosphere.*, 120, 555-562.
- Gao, B., He, X., Liu, W., Zhang, H., Saito, N., Tsuda, S. (2015), Distribution of perfluoroalkyl compounds in rats: Indication for using hair as bioindicator of exposure, *J Expo Sci Environ Epidemiol.*, 25(6), 632-638.
- Gebbink, W.A., Glynn, A., Darnerud, P.O., Berger, U. (2015), Perfluoroalkyl acids and their precursors in Swedish food: The relative importance of direct and indirect dietary exposure, *Environ Pollut.*, 198, 108-115.
- Geiger, S.D., Xiao, J., Shankar, A. (2013), Positive association between perfluoroalkyl chemicals and hyperuricemia in children, *Am J Epidemiol.*, 177(11), 1255-1262.
- Geiger, S.D., Xiao, J., Ducatman, A., Frisbee, S., Innes, K., Shankar, A. (2014), The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents, *Chemosphere.*, 98, 78-83.
- Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (2013), Türk Gıda Kodeksi Gıda ile Temas Eden Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği (2013, 17 Temmuz). Resmi Gazete (28710, Tebliğ No: 2013/34). <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/07/20130717-5.htm>
- Gibson, S., Johnson, J. (1979), Absorption of FC-143-14C in rats after a single oral dose, Subsidiary of 3M. St. Paul, MN: Riker Laboratories. Inc, *US EPA Public Docket AR-226-0427*.
- Gleason, J.A., Post, G.B., Fagliano, J.A. (2015), Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010, *Environ Res.*, 136, 8-14.
- Gomis, M.I., Vestergren, R., Nilsson, H., Cousins, I.T. (2016), Contribution of Direct and Indirect Exposure to Human Serum Concentrations of Perfluorooctanoic Acid in an Occupationally Exposed Group of Ski Waxers, *Environ Sci Technol.*, 50(13), 7037-7046.
- Grandjean, P., Andersen, E.W., Budtz-Jorgensen, E., Nielsen, F., Molbak, K., Weihe, P., Heilmann, C. (2012), Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds, *JAMA.*, 307(4), 391-397.
- Granum, B., Haug, L.S., Namork, E., Stolevik, S.B., Thomsen, C., Aaberge, I.S., van Loveren, H., Løvik, M., Nygaard, U.C. (2013), Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood, *J Immunotoxicol.*, 10(4), 373-379.
- Guy, W., Taves, D., Brey Jr, W. (1976), Organic fluorocompounds in human plasma: Prevalence and characterization, *ACS Symposium Series.*, 28, 117-134
- Gürbay, A., Ünlü Endirlik, B., Paşlı, D. (2016), Protective effects of taurine and coenzyme Q₁₀ against perfluorooctanoic acid-induced cytotoxicity in Vero cells: A preliminary study. *Toxicol Lett*, 259S, 85.
- Halldorsson, T.I., Fei, C., Olsen, J., Lipworth, L., McLaughlin, J.K., Olsen, S.F. (2008), Dietary predictors of perfluorinated chemicals: a study from the Danish National Birth Cohort, *Environ Sci Technol.*, 42(23), 8971-8977.
- Halldorsson, T.I., Rytter, D., Haug, L.S., Bech, B.H., Danielsen, I., Becher, G., Henriksen, T.B., Olsen, S.F. (2012), Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study, *Environ Health Perspect.*, 120(5), 668-673.
- Han, X., Snow, T.A., Kemper, R.A., Jepson, G.W. (2003), Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins, *Chem Res Toxicol.*, 16(6), 775-781.
- Han, X., Nabb, D.L., Russell, M.H., Kennedy, G.L., Rickard, R.W. (2011), Renal elimination of perfluorocarboxylates (PFCAs), *Chem Res Toxicol.*, 25(1), 35-46.
- Harada, K., Inoue, K., Morikawa, A., Yoshinaga, T., Saito, N., Koizumi, A. (2005), Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion, *Environ Res.*, 99(2), 253-261.
- Hoffman, K., Webster, T.F., Weisskopf, M.G., Weinberg, J., Vieira, V.M. (2010), Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age, *Environ Health Perspect.*, 118(12), 1762-1767.
- Holtcamp, W. (2012), Obesogens: an environmental link to obesity, *Environ Health Perspect.*, 120(2), a62-68.

- Hoyer, B.B., Ramlau-Hansen, C.H., Obel, C., Pedersen, H.S., Hernik, A., Ogniev, V., Jönsson, B.A., Lindh, C.H., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Bonde, J.P., Toft, G. (2015), Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5-9 years--a prospective study, *Environ Health.*, 14, 2.
- Hundley, S., Sarrif, A., Kennedy Jr., G. (2006), Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species, *Drug Chem Toxicol.*, 29(2), 137-145.
- IARC (2014), International Agency for Research on Cancer, Agents classified by the IARC monographs, Volumes 1-118. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf> (Erişim: 22.06.2017)
- IARC (2016), International Agency for Research on Cancer, Monographs 110-07, Perfluorooctanoic acid. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110-07.pdf> (Erişim: 18.05.2017)
- Innes, K.E., Ducatman, A.M., Luster, M.I., Shankar, A. (2011), Association of osteoarthritis with serum levels of the environmental contaminants perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in a large Appalachian population, *Am J Epidemiol.*, 174(4), 440-450.
- Jin, H., Zhang, Y., Zhu, L., Martin, J.W. (2015), Isomer profiles of perfluoroalkyl substances in water and soil surrounding a chinese fluorochemical manufacturing park, *Environ Sci Technol.*, 49(8), 4946-4954.
- Joensen, U.N., Bossi, R., Leffers, H., Jensen, A.A., Skakkebaek, N.E., Jorgensen, N. (2009), Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality?, *Environ Health Perspect.*, 117(6), 923-927.
- Johansson, N., Eriksson, P., Viberg, H. (2009), Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain, *Toxicol Sci.*, 108(2), 412-418.
- Johnson, J.D., Gibson, S.J., Ober, R.E. (1984), Cholestyramine-enhanced fecal elimination of carbon-14 in rats after administration of ammonium [14C] perfluorooctanoate or potassium [14C] perfluorooctanesulfonate, *Fundam Appl Toxicol.*, 4(6), 972-976.
- Johnson, P.I., Sutton, P., Atchley, D.S., Koustas, E., Lam, J., Sen, S., Robinson, K.A., Axelrad, D.A., Woodruff, T.J. (2014), The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth, *Environ Health Perspect.*, 122(10), 1028-1039.
- Kantiani, L., Llorca, M., Sanchis, J., Farre, M., Barcelo, D. (2010), Emerging food contaminants: a review, *Anal Bioanal Chem.*, 398(6), 2413-2427.
- Kärrman, A., Ericson, I., van Bavel, B., Darnerud, P.O., Aune, M., Glynn, A., Lignell, S., Lindström, G. (2007), Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden, *Environ Health Perspect.*, 115(2), 226-230.
- Kärrman, A., Domingo, J.L., Llebaria, X., Nadal, M., Bigas, E., van Bavel, B., Lindström, G. (2010), Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples, *Environ Sci Pollut Res Int.*, 17(3), 750-758.
- Kato, K., Calafat, A.M., Wong, L.-Y., Wanigatunga, A.A., Caudill, S.P., Needham, L.L. (2009), Polyfluoroalkyl compounds in pooled sera from children participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002, *Environ Sci Technol.*, 43(7), 2641-2647.
- Kato, K., Wong, L.-Y., Jia, L.T., Kuklenyik, Z., Calafat, A.M. (2011), Trends in Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals in the US Population: 1999-2008, *Environ Sci Technol.*, 45(19), 8037-8045.
- Keller, B.J., Marsman, D.S., Popp, J.A., Thurman, R.G. (1992), Several nongenotoxic carcinogens uncouple mitochondrial oxidative phosphorylation, *Biochim Biophys Acta.*, 1102(2), 237-244.
- Kennedy, G.L. (1985), Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 81(2), 348-355.
- Kennedy, G.L., Hall, G., Brittelli, M., Barnes, J., Chen, H. (1986), Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate, *Food Chem Toxicol.*, 24(12), 1325-1329.
- Kennedy, G.L., Butenhoff, J.L., Olsen, G.W., O'Connor, J.C., Seacat, A.M., Perkins, R.G., Biegel, L.B., Murphy, S.R., Farrar, D.G. (2004), The toxicology of perfluorooctanoate, *Crit Rev Toxicol.*, 34(4), 351-384.
- Klaunig, J.E., Hocevar, B.A., Kamendulis, L.M. (2012), Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance, *Reprod Toxicol.*, 33(4), 410-418.
- Knox, S.S., Jackson, T., Frisbee, S.J., Javins, B., Ducatman, A.M. (2011), Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project, *J Toxicol Sci.*, 36(4), 403-410.
- Kotthoff, M., Muller, J., Jurling, H., Schlummer, M., Fiedler, D. (2015), Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in consumer products, *Environ Sci Pollut Res.*, 22, 14546-14559.

- Kudo, N., Kawashima, Y. (2003), Toxicity and toxicokinetics of perfluorooctanoic acid in humans and animals, *J Toxicol Sci.*, 28(2), 49-57.
- Lam, J., Koustas, E., Sutton, P., Johnson, P.I., Atchley, D.S., Sen, S., Robinson, K.A., Axelrad, D.A., Woodruff, T.J. (2014), The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth, *Environ Health Perspect.*, 122(10), 1040-1051.
- Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Narotsky, M.G., Rogers, J.M., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J. (2006), Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the Mouse, *Toxicol Sci.*, 90(2), 510-518.
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J. (2007), Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings, *Toxicol Sci.*, 99(2), 366-394.
- Lee, H., Deon, J., Mabury, S.A. (2010), Biodegradation of polyfluoroalkyl phosphates as a source of perfluorinated acids to the environment, *Environ Sci Technol.*, 44(9), 3305-33010.
- Li, K., Sun, J., Yang, J., Roberts, S.M., Zhang, X., Cui, X., Wei, S., Ma, L.Q. (2017), Molecular mechanisms of perfluorooctanoate-induced hepatocyte apoptosis in mice using proteomic techniques, *Environ Sci Technol.*, 51(19):11380-11389.
- Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Libelo, E.L. (2011), Polyfluorinated compounds: past, present, and future, *Environ Sci Technol.*, 45(19), 7954-7961.
- Liu, X., Guo, Z., Krebs, K.A., Pope, R.H., Roache, N.F. (2014), Concentrations and trends of perfluorinated chemicals in potential indoor sources from 2007 through 2011 in the US, *Chemosphere.*, 98, 51-57.
- Llorca, M., Farre, M., Pico, Y., Teijon, M.L., Alvarez, J.G., Barcelo, D. (2010), Infant exposure of perfluorinated compounds: levels in breast milk and commercial baby food, *Environ Int.*, 36(6), 584-592.
- Looker, C., Luster, M.I., Calafat, A.M., Johnson, V.J., Burleson, G.R., Burleson, F.G., Fletcher, T. (2014), Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate, *Toxicol Sci.*, 138(1), 76-88.
- Lopez-Espinosa, M.J., Fletcher, T., Armstrong, B., Genser, B., Dhatariya, K., Mondal, D., Ducatman, A., Leonardi, G. (2011), Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant, *Environ Sci Technol.*, 45(19), 8160-8166.
- Lopez-Espinosa, M.J., Mondal, D., Armstrong, B., Bloom, M.S., Fletcher, T. (2012), Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant, *Environ Health Perspect.*, 120(7), 1036-1041.
- Louis, G.M., Chen, Z., Schisterman, E.F., Kim, S., Sweeney, A.M., Sundaram, R., Lynch, C.D., Gore-Langton, R.E., Barr, D.B. (2015), Perfluorochemicals and human semen quality: the LIFE study, *Environ Health Perspect.*, 123(1), 57-63.
- Lu, Y., Pan, Y., Sheng, N., Zhao, A.Z., Dai, J. (2016), Perfluorooctanoic acid exposure alters polyunsaturated fatty acid composition, induces oxidative stress and activates the AKT/AMPK pathway in mouse epididymis, *Chemosphere*, 158, 143-153.
- Lundin, J.I., Alexander, B.H., Olsen, G.W., Church, T.R. (2009), Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality, *Epidemiology*, 20(6), 921-928.
- Lyngso, J., Ramlau-Hansen, C.H., Hoyer, B.B., Stovring, H., Bonde, J.P., Jonsson, B.A., Lindh, C.H., Pedersen, H.S., Ludwicki, J.K., Zvezdai, V., Toft, G. (2014), Menstrual cycle characteristics in fertile women from Greenland, Poland and Ukraine exposed to perfluorinated chemicals: a cross-sectional study, *Hum Reprod*, 29(2), 359-367.
- Macon, M.B., Villanueva, L.R., Tatum-Gibbs, K., Zehr, R.D., Strynar, M.J., Stanko, J.P., White, S.S., Helfant, L., Fenton, S.E. (2011), Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry, *Toxicol Sci.*, 122(1), 134-145.
- Maestri, L., Negri, S., Ferrari, M., Ghittori, S., Fabris, F., Danesino, P., Imbriani, M. (2006), Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry, *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 20(18), 2728-2734.
- Maisonet, M., Terrell, M.L., McGeehin, M.A., Christensen, K.Y., Holmes, A., Calafat, A.M., Marcus, M. (2012), Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls, *Environ Health Perspect.*, 120(10), 1432-1437.
- Maisonet, M., Nayha, S., Lawlor, D.A., Marcus, M. (2015), Prenatal exposures to perfluoroalkyl acids and serum lipids at ages 7 and 15 in females, *Environ Int.*, 82,49-60.
- Melzer, D., Rice, N., Depledge, M.H., Henley, W.E., Galloway, T.S. (2010), Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, *Environ Health Perspect.*, 118(5), 686-692.
- Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M., Angerer, J. (2007), Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study, *Int Arch Occup and Environ Health.*, 80(7), 643-648.

- Mondal, D., Weldon, R.H., Armstrong, B.G., Gibson, L.J., Lopez-Espinosa, M.J., Shin, H.M., Fletcher, T. (2014), Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids, *Environ Health Perspect.*, 122(2), 187-192.
- NEA (2013), Norwegian Environment Agency, <http://www.miljodirektoratet.no/no/Nyheter/Nyheter/Old-klif/2013/juni-2013/Forbyr-PFOA-i-norske-forbrukerprodukter/> (Erişim: 20.10.2017)
- NHANES (2017), National Health and Nutrition Examination Survey. About the National Health and Nutrition Examination Survey, https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm (Erişim: 12.04.2017)
- Nolan, L.A., Nolan, J.M., Shofer, F.S., Rodway, N.V., Emmett, E.A. (2009), The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water, *Reprod Toxicol.*, 27(3-4), 231-238.
- Nolan, L.A., Nolan, J.M., Shofer, F.S., Rodway, N.V., Emmett, E.A. (2010), Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water, *Reprod Toxicol.*, 29(2), 147-155.
- Ode, A., Kallen, K., Gustafsson, P., Rylander, L., Jonsson, B.A., Olofsson, P., Ivarsson, S.A., Lindh, C.H., Rignell-Hydbom, A. (2014), Fetal exposure to perfluorinated compounds and attention deficit hyperactivity disorder in childhood, *PLoS One.*, 9(4), e95891.
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M., Mandel, J.H. (2000), Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers, *Drug Chem Toxicol.*, 23(4), 603-620.
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M., Mandel, J.H. (2003), Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations, *J Occup Environ Med.*, 45(3), 260-270.
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Seacat, A.M., Butenhoff, J.L., Zobel, L.R. (2007), Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorocarbon production workers, *Environ Health Perspect.*, 115(9), 1298-1305.
- Olsen, G.W., Zobel, L.R. (2007), Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorocarbon production workers, *Int Arch Occup Environ Health.*, 81(2), 231-246.
- Ophaug, R., Singer, L. (1980), Metabolic handling of perfluorooctanoic acid in rats, *Proc Soc Exp Biol Med.*, 163(1), 19-23.
- Panaretakis, T., Shabalina, I.G., Grandér, D., Shoshan, M.C., DePierre, J.W. (2001), Reactive oxygen species and mitochondria mediate the induction of apoptosis in human hepatoma HepG2 cells by the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen, perfluorooctanoic acid, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 173(1), 56-64.
- Perez, F., Llorca, M., Farre, M., Barcelo, D. (2012), Automated analysis of perfluorinated compounds in human hair and urine samples by turbulent flow chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem.*, 402(7), 2369-2378.
- Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J.L., Barcelo, D., Farré, M. (2013), Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues, *Environ Int.*, 59, 354-362.
- Perez, F., Llorca, M., Kock-Schulmeyer, M., Skrbic, B., Oliveira, L.S., da Boit Martinello, K., Al-Dhabi, N.A., Antić, I., Farré, M., Barceló, D. (2014), Assessment of perfluoroalkyl substances in food items at global scale, *Environ Res.*, 135, 181-189.
- Pico, Y., Farre, M., Llorca, M., Barcelo, D. (2011), Perfluorinated compounds in food: a global perspective, *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 51(7), 605-625.
- Pirali, B., Negri, S., Chytiris, S., Perissi, A., Villani, L., La Manna, L., Cottica, D., Ferrari, M., Imbriani, M., Rotondi, M., Chiovato, L. (2009), Perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid in surgical thyroid specimens of patients with thyroid diseases, *Thyroid.*, 19(12), 1407-1412.
- Post, G.B., Cohn, P.D., Cooper, K.R. (2012), Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature, *Environ Res.*, 116, 93-117.
- Prevedouros, K., Cousins, I.T., Buck, R.C., Korzeniowski, S.H. (2006), Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates, *Environ Sci Technol.*, 40(1), 32-44.
- Qin, X.D., Qian, Z., Vaughn, M.G., Huang, J., Ward, P., Zeng, X.W., Zhou, Y., Zhu, Y., Yuan, P., Li, M., Bai, Z., Paul, G., Hao, Y.T., Chen, W., Chen, P.C., Dong, G.H., Lee, Y.L. (2016), Positive associations of serum perfluoroalkyl substances with uric acid and hyperuricemia in children from Taiwan, *Environ Pollut.*, 212, 519-524.
- Rahman, M.F., Peldszus, S., Anderson, W.B. (2014), Behaviour and fate of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water treatment: a review, *Water Res.*, 50, 318-340.

- Russell, M.H., Berti, W.R., Szostek, B., Buck, R.C. (2008), Investigation of the biodegradation potential of a fluoroacrylate polymer product in aerobic soils, *Environ Sci Technol.*, 42(3), 800-807.
- Sagiv, S.K., Rifas-Shiman, S.L., Webster, T.F., Mora, A.M., Harris, M.H., Calafat, A.M., Ye, X., Gillman, M.W., Oken, E. (2015), Sociodemographic and perinatal predictors of early pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations, *Environ Sci Technol.*, 49(19), 11849-11858.
- Sakr, C.J., Kreckmann, K.H., Green, J.W., Gillies, P.J., Reynolds, J.L., Leonard, R.C. (2007a), Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers, *J Occup Environ Med.*, 49(10), 1086-1096.
- Sakr, C.J., Leonard, R.C., Kreckmann, K.H., Slade, M.D., Cullen, M.R. (2007b), Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate, *J Occup Environ Med.*, 49(8), 872-879.
- Schlummer, M., Solch, C., Meisel, T., Still, M., Gruber, L., Wolz, G. (2015), Emission of perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA) from heated surfaces made of polytetrafluoroethylene (PTFE) applied in food contact materials and consumer products, *Chemosphere.*, 129, 46-53.
- Shankar, A., Xiao, J., Ducatman, A. (2011), Perfluoroalkyl chemicals and chronic kidney disease in US adults, *Am J Epidemiol.*, 174(8), 893-900.
- Shankar, A., Xiao, J., Ducatman, A. (2012), Perfluorooctanoic acid and cardiovascular disease in US adults, *Arch Intern Med.*, 172(18), 1397-1403.
- Shoeib, M., Harner, T., M. Webster, G., Lee, S.C. (2011), Indoor sources of poly- and perfluorinated compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: implications for human exposure, *Environ Sci Technol.*, 45(19), 7999-8005.
- Shrestha, S., Bloom, M.S., Yucel, R., Seegal, R.F., Wu, Q., Kannan, K., Rej, R., Fitzgerald, E.F. (2015), Perfluoroalkyl substances and thyroid function in older adults, *Environ Int.*, 75, 206-214.
- Sinclair, E., Kannan, K. (2006), Mass loading and fate of perfluoroalkyl surfactants in wastewater treatment plants, *Environ Sci Technol.*, 40(5), 1408-1414.
- Sinclair, E., Kim, S.K., Akinleye, H.B., Kannan, K. (2007), Quantitation of gas-phase perfluoroalkyl surfactants and fluorotelomer alcohols released from nonstick cookware and microwave popcorn bags, *Environ Sci Technol.*, 41(4), 1180-1185.
- Son, H.-Y., Kim, S.-H., Shin, H.-I., Bae, H.I., Yang, J.-H. (2008), Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice, *Arch Toxicol.*, 82(4), 239-246.
- Stahl, T., Mattern, D., Brunn, H. (2011), Toxicology of perfluorinated compounds, *Environ Sci Eur.*, 23(1), 38 1-52.
- Starkov, A., Wallace, K. (2002), Structural determinants of fluorochemical-induced mitochondrial dysfunction, *Toxicol Sci.*, 66(2), 244-252.
- Steenland, K., Tinker, S., Frisbee, S., Ducatman, A., Vaccarino, V. (2009), Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant, *Am J Epidemiol.*, 170(10), 1268-1278.
- Steenland, K., Fletcher, T., Savitz, D.A. (2010), Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA), *Environ Health Perspect.*, 118(8), 1100-1108.
- Steenland, K., Woskie, S. (2012), Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid, *Am J Epidemiol.*, 176(10), 909-917.
- Steenland, K., Zhao, L., Winquist, A., Parks, C. (2013), Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley, *Environ Health Perspect.*, 121(8), 900-905.
- Steenland, K., Zhao, L., Winquist, A. (2015), A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA), *Occup Environ Med.*, 72(5), 373-380.
- Stein, C.R., Savitz, D.A., Dougan, M. (2009), Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome, *Am J Epidemiol.*, 170(7), 837-846.
- Stein, C.R., Savitz, D.A. (2011), Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age, *Environ Health Perspect.*, 119(10), 1466-1471.
- Stein, C.R., Wolff, M.S., Calafat, A.M., Kato, K., Engel, S.M. (2012), Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: a pilot study, *Reprod Toxicol.*, 34(3), 312-316.
- Takagi, A., Sai, K., Umemura, T., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. (1991), Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats, *Cancer Lett.*, 57(1), 55-60.
- Tao, L., Ma, J., Kunisue, T., Libelo, E.L., Tanabe, S., Kannan, K. (2008), Perfluorinated compounds in human breast milk from several Asian countries, and in infant formula and dairy milk from the United States, *Environ Sci Technol.*, 42(22), 8597-85602.

- Taves, D.R. (1968), Evidence that there are two forms of fluoride in human serum, *Nature.*, 217(5133), 1050-1051.
- Thomsen, C., Haug, L.S., Stigum, H., Frøshaug, M., Broadwell, S.L., Becher, G. (2010), Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation, *Environ Sci Technol.*, 44(24), 9550-9556.
- Tittlemier, S.A., Pepper, K., Seymour, C., Moisey, J., Bronson, R., Cao, X.-L., Dabeka, R.W. (2007), Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging, *J Agric Food Chem.*, 55(8), 3203-3210.
- Trudel, D., Horowitz, L., Wormuth, M., Scheringer, M., Cousins, I.T., Hungerbühler, K. (2008), Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA, *Risk Anal.*, 28(2), 251-269.
- Tsai, M.S., Lin, C.Y., Lin, C.C., Chen, M.H., Hsu, S.H., Chien, K.L., Sung, F.C., Chen, P.C., Su, T.C. (2015), Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults, *Int J Hyg Environ Health.*, 218(5), 437-443.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (2015), Kozmetik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (15 Temmuz 2015). Resmi Gazete (Sayı: 29417 (2. Mükerrer)). <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/07/20150715M2-2.htm>
- Uhl, S.A., James-Todd, T., Bell, M.L. (2013), Association of Osteoarthritis with Perfluorooctanoate and Perfluorooctane Sulfonate in NHANES 2003-2008, *Environ Health Perspect.*, 121(4), 447-452.
- USEPA (2009), United States Environmental Protection Agency, Provisional health advisories for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/pfoa-pfos-provisional.pdf> (Erişim: 22.06.2017)
- USEPA (2010), United States Environmental Protection Agency, Fact Sheet 2010/2015 PFOA Stewardship Program <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-20102015-pfoa-stewardship-program#what> (Erişim: 12.07.2017).
- Ünlü Endirlik, B., Özger E., Eken, A., Öztürk, F., Gürbay A. (2016). "Investigation of potential neurotoxic effects of perfluorooctanoic acid in Balb/c mice by evaluating oxidative stress induction and possible protective effects of taurine and coenzyme Q10 in this model system", *Toxicol Lett.*, 258S, 192.
- Vanden Heuvel, J.P., Kuslikis, B.I., Van Rafelghem, M.J., Peterson, R.E. (1991), Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats, *J Biochem Toxicol.*, 6(2), 83-92.
- Vanden Heuvel, J.P., Davis, J.W., Sommers, R., Peterson, R.E. (1992), Renal excretion of perfluorooctanoic acid in male rats: inhibitory effect of testosterone, *J Biochem Toxicol.*, 7(1), 31-36.
- Vassiliadou, I., Costopoulou, D., Kalogeropoulos, N., Karavoltzos, S., Sakellari, A., Zafeiraki, E., Dassenakis, M., Leondiadis, L. (2015), Levels of perfluorinated compounds in raw and cooked Mediterranean finfish and shellfish, *Chemosphere.*, 127, 117-126.
- Velez, M.P., Arbuckle, T.E., Fraser, W.D. (2015), Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study, *Hum Reprod.*, 30(3), 701-709.
- Vested, A., Ramlau-Hansen, C.H., Olsen, S.F., Bonde, J.P., Kristensen, S.L., Halldorsson, T.I., Becher, G., Haug, L.S., Ernst, E.H., Toft, G. (2013), Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men, *Environ Health Perspect.*, 121(4), 453-458.
- Vestergren, R., Cousins, I.T. (2009), Tracking the pathways of human exposure to perfluorocarboxylates, *Environ Sci Technol.*, 43(15), 5565-5575.
- Vieira, V.M., Hoffman, K., Shin, H.-M., Weinberg, J.M., Webster, T.F., Fletcher, T. (2013), Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis, *Environ Health Perspect.*, 121(3), 318-323.
- Völkel, W., Genzel-Boroviczeny, O., Demmelair, H., Gebauer, C., Koletzko, B., Twardella, D., Raab, U., Fromme, H. (2008), Perfluorooctane sulphonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in human breast milk: results of a pilot study, *Int J Hyg Environ Health.*, 211(3), 440-446.
- Wang, I.J., Hsieh, W.S., Chen, C.Y., Fletcher, T., Lien, G.W., Chiang, H.L., Chiang, C.F., Wu, T.N., Chen, P.C. (2011), The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy, *Environ Res.*, 111(6), 785-791.
- Washington, J.W., Ellington, J.J., Jenkins, T.M., Evans, J.J., Yoo, H., Hafner, S.C. (2009), Degradability of an acrylate-linked, fluorotelomer polymer in soil, *Environ Sci Technol.*, 43(17), 6617-6623.
- Watkins, A.M., Wood, C.R., Lin, M.T., Abbott, B.D. (2015), The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro, *Mol Cell Endocrinol.*, 400, 90-101.

- White, S.S., Fenton, S.E., Hines, E.P. (2011), Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid, *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 127(1-2), 16-26.
- Winquist, A., Steenland, K. (2014a), Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts, *Environ Health Perspect.*, 122(12), 1299-1305.
- Winquist, A., Steenland, K. (2014b), Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts, *Epidemiology*, 25(2), 255-264.
- Wu, K., Xu, X., Peng, L., Liu, J., Guo, Y., Huo, X. (2012), Association between maternal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) from electronic waste recycling and neonatal health outcomes, *Environ Int.*, 48,1-8.
- Yahia, D., Haruka, I., Kagashi, Y., Tsuda, S. (2014), 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage induced by perfluorinated compounds in TK6 cells, *Environ Toxicol.*, 31(2), 192-200.
- Yamamoto, J., Yamane, T., Oishi, Y., Kobayashi-Hattori, K. (2015), Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes, *Biosci Biotechnol Biochem.*, 79(4), 636-639.
- Yang, B., Zou, W., Hu, Z., Liu, F., Zhou, L., Yang, S., Kuang, H., Wu, L., Wei, J., Wang, J., Zou, T., Zhang, D. (2014), Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice, *Biomed Res Int.*, 409837, 1-7.
- Yao, X., Zhong, L. (2005), Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid, *Mutat Res.*, 587(1), 38-44.
- Ylinen, M., Hanhijärvi, H., Jaakonaho, J., Peura, P. (1989), Stimulation by oestradiol of the urinary excretion of perfluorooctanoic acid in the male rat, *Pharmacol Toxicol.*, 65(4), 274-277.
- Ylinen, M., Kojo, A., Hanhijarvi, H., Peura, P. (1990), Disposition of perfluorooctanoic acid in the rat after single and subchronic administration, *Bull Environ Contam Toxicol.*, 44(1), 46-53.
- Zeng, X.W., Qian, Z., Emo, B., Vaughn, M., Bao, J., Qin, X.D., Zhu, Y., Li, J., Lee, Y.L., Dong, G.H. (2015), Association of polyfluoroalkyl chemical exposure with serum lipids in children, *Sci Total Environ.*, 512-513, 364-370.
- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W. (2013), Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life, *Environ Sci Technol.*, 47(18), 10619-10627.
- Zhang, T., Sun, H., Qin, X., Gan, Z., Kannan, K. (2015), PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination, *Environ Sci Pollut Res Int.*, 22(7), 5572-5579.
- Zhou, Y., Hu, L.W., Qian, Z.M., Chang, J.J., King, C., Paul, G., Lin, S., Chen, P.C., Lee, Y.L., Dong, G.H. (2016), Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status, *Environ Int.*, 94, 189-195.