



«Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

Επιδημιολογία

Διπλωματική Εργασία

Η Επίδραση των PFAS στις Ρευματολογικές Παθήσεις:

Συστηματική Ανασκόπηση

Μαρία Παπαμάρκου

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ευαγγελία Ντζάνη

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

Η Επίδραση των PFAS στις Ρευματολογικές Παθήσεις:
Συστηματική Ανασκόπηση

Μαρία Παπαμάρκου

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Ευαγγελία Ντζάνη

Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή

Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο

Ιωαννίνων

Πάτρα, Ιούνιος 2026

«Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα μου, Δρ. Ευαγγελία Ντζάνη, καθώς και στους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Κλινικής Επιδημιολογίας, για την πολύτιμη στήριξη, την καθοδήγηση και τις γνώσεις που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη, την υπομονή και την ενθάρρυνσή που μου προσέφεραν σε κάθε στάδιο αυτής της πορείας.»

Περίληψη

Οι υπερ και πολυφθοροαλκυλιωμένες ουσίες (PFAS) αποτελούν ομάδα συνθετικών χημικών ενώσεων με υψηλή περιβαλλοντική επιμονή και δυνατότητα βιοσυσσώρευσης. Η ευρεία χρήση τους έχει οδηγήσει σε εκτεταμένη ανθρώπινη έκθεση και έχει ενισχύσει το ενδιαφέρον για τις πιθανές επιδράσεις τους στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και της εμφάνισης ή της κλινικής έκφρασης ρευματολογικών παθήσεων. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις PubMed, Scopus και Web of Science. Μετά τη συγχώνευση των εγγραφών, την αφαίρεση διπλοτύπων και την εφαρμογή προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, συμπεριλήφθηκαν 11 πρωτογενείς μελέτες σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Λόγω της ετερογένειας των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε περιγραφική και αφηγηματική σύνθεση.

Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανέδειξαν θετικές, αντίστροφες ή μη γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ επιμέρους PFAS και της παρουσίας, της δραστηριότητας ή ανοσολογικών δεικτών της νόσου. Περιορισμένα δεδομένα υπήρχαν για την οστεοαρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren και τη νόσο Kawasaki.

Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις πιθανής σχέσης μεταξύ PFAS και ορισμένων ρευματολογικών παθήσεων, χωρίς να τεκμηριώνεται αιτιώδης συσχέτιση. Απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έκθεσης και αξιολόγηση μιγμάτων PFAS.

Λέξεις – Κλειδιά: PFAS, Ρευματολογικές Παθήσεις, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Περιβαλλοντική Έκθεση, Συστηματική Ανασκόπηση

Impact of PFAS on Rheumatic Diseases: A Systematic Review

Maria Papamarkou

Abstract

Per and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a group of synthetic chemicals characterized by high environmental persistence and bioaccumulative potential. Their widespread use has resulted in extensive human exposure and increased concern regarding their possible effects on the immune system.

The aim of this systematic review is to investigate the association between PFAS exposure and the development or clinical expression of rheumatic diseases. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science. Following record merging, duplicate removal and the application of predefined inclusion and exclusion criteria, 11 original studies involving human populations were included. Due to substantial heterogeneity among the available studies, a descriptive and narrative synthesis was performed.

Most studies focused on rheumatoid arthritis and reported positive, inverse, or non-linear associations between individual PFAS and disease presence, disease activity, or related immunological markers. More limited evidence was available for osteoarthritis, Sjögren's syndrome, and Kawasaki disease.

Overall, the available evidence suggests a possible association between PFAS exposure and selected rheumatic diseases. However, the current literature does not establish a causal relationship. Larger prospective studies with repeated exposure measurements and assessment of PFAS mixtures are needed.

Keywords: PFAS, Rheumatic Diseases, Rheumatoid Arthritis, Environmental Exposure, Systematic Review

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
1. Εισαγωγή.....	1
1.1. PFAS	1
1.1.1. Βασικά Χαρακτηριστικά.....	1
1.1.2. Περιβαλλοντική Επίδραση.....	2
1.1.3. Εφαρμογές και Βιοσυσσωρευση.....	2
1.1.4. Ιστορική Εξέλιξη και Ορολογία.....	3
1.2. Πηγές Έκθεσης.....	4
1.2.1. Κύριες Πηγές Έκθεσης	4
1.2.2. Βιοπαρακολούθηση και Μετρήσεις.....	5
1.2.3. Μεθοδολογικά Ζητήματα.....	5
1.3. Ρυθμιστικό και Τοξικολογικό πλαίσιο.....	6
1.4. Ρευματολογικές παθήσεις και ανοσολογία	7
1.4.1. Συσχετισμός με PFAS.....	8
1.5. Σκοπός.....	9
2. Μεθοδολογία.....	10
2.1. Τύπος μελέτης	10
2.2. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος (PICO)	10
2.3. Στρατηγική αναζήτησης.....	11
2.3.1. Βάσεις δεδομένων	11
2.3.2. Λέξεις-κλειδιά και συνδυασμοί.....	11
2.3.3. Περιορισμοί αναζήτησης	12
2.4. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.....	13
2.5. Διαχείριση βιβλιογραφικών πηγών	13
2.6. Διαδικασία επιλογής μελετών	14
2.7. Εξαγωγή Δεδομένων	15
2.8. Στρατηγική σύνθεσης των δεδομένων	16
3. Αποτελέσματα.....	17
3.1. Διαδικασία αναζήτησης και επιλογής μελετών.....	17
3.2. Χαρακτηριστικά μελετών	18
3.3. Κύρια ευρήματα ανά ρευματολογική πάθηση	22
3.3.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	22
3.3.2. Αρθρίτιδα και Οστεοαρθρίτιδα	24
3.3.3. Σύνδρομο Sjögren	24
3.3.4. Νόσος Kawasaki	24

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	26
4.1. Σύνοψη ευρημάτων	26
4.2. Ερμηνεία των ευρημάτων ανά ρευματολογική πάθηση.....	27
4.2.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	27
4.2.2. Οστεοαρθρίτιδα.....	28
4.2.3. Σύνδρομο Sjögren	29
4.2.4. Νόσος Kawasaki	30
4.3. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί.....	31
4.4. Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί.....	34
4.4.1. Πλεονεκτήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης	34
4.4.2. Περιορισμοί της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.....	34
4.4.3. Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.....	35
4.5. Επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία και την κλινική πράξη	36
4.6. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	37
Βιβλιογραφία.....	40
Παράρτημα Α. Αναλυτική στρατηγική βιβλιογραφικής αναζήτησης	47
A.1. PubMed	47
A.2. Scopus	48
A.3. Web of Science.....	49

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Διάγραμμα 1-1. Εννοιολογικό μοντέλο οδών και πλαισίων έκθεσης σε PFAS.....	6
Διάγραμμα 2-1: Λεκτικό σχήμα (Boolean query) που χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση στη βάση PubMed, με συνδυασμό όρων σχετικών με τις PFAS και τις ρευματολογικές παθήσεις και αποκλεισμό μη συναφών θεμάτων.	12
Διάγραμμα 2-2: Διαδικασία αναζήτησης και ενοποίησης βιβλιογραφικών πηγών.	14
Διάγραμμα 3-1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των μελετών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA.....	18

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2-1: Στοιχεία που εξήχθησαν από τις επιλεγμένες μελέτες.	15
Πίνακας 3-1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.	20
Πίνακας 3-2: Συνοπτική παρουσίαση των κύριων ευρημάτων ανά ρευματολογική πάθηση.	22

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

DOI	Digital Object Identifier - Ψηφιακό αναγνωριστικό δημοσίευσης
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OA	Osteoarthritis - Οστεοαρθρίτιδα
PFAS	Υπερφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
pSjS	Primary Sjögren Syndrome - Πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjögren
RA	Rheumatoid Arthritis - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

1. Εισαγωγή

Η κλινική επιδημιολογία στοχεύει στη μελέτη της κατανομής των παραγόντων και των αιτιών της νόσου σε πληθυσμιακό επίπεδο, αξιοποιώντας επιδημιολογικές μεθόδους για την υποστήριξη της πρόληψης, της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπευτικής λήψης αποφάσεων. Στο σύγχρονο κλινικό πλαίσιο, σημαντικό μέρος του συνολικού φορτίου νοσηρότητας αποδίδεται σε χρόνιες περιβαλλοντικές εκθέσεις χαμηλής έντασης, οι οποίες δρουν αθροιστικά και ενδέχεται να επηρεάζουν πολλαπλά βιολογικά συστήματα, συχνά μέσω σύνθετων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η επιδημιολογική διερεύνηση της επίδρασης περιβαλλοντικών χημικών ουσιών στην ανθρώπινη υγεία παρουσιάζει ιδιαίτερες μεθοδολογικές προκλήσεις:

- Η έκθεση σπάνια είναι μονοπαραγοντική.
- Η μέτρηση είναι συχνά έμμεση ή ατελής.
- Τα αποτελέσματα μπορεί να επηρεάζονται από συγχυτικούς παράγοντες.

Επιπλέον, οι κλινικές εκβάσεις ενδιαφέροντος, όπως η εμφάνιση και διάγνωση αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων, συχνά εκδηλώνονται έπειτα από μακρά περίοδο λανθάνουσας δράσης μεταξύ της έκθεσης και της κλινικής εκδήλωσης της νόσου. Η χρονική αυτή καθυστέρηση δυσχεραίνει την ακριβή εκτίμηση της σχέσης έκθεσης–έκβασης και την τεκμηρίωση πιθανών αιτιολογικών συσχετίσεων. Ως εκ τούτου, η διερεύνηση των επιπτώσεων των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών απαιτεί την εφαρμογή αυστηρών μεθοδολογικών πρωτοκόλλων, τη διαφανή αναφορά των ερευνητικών διαδικασιών και την προσεκτική ερμηνεία των ευρημάτων στο πλαίσιο της αιτιώδους επαγωγής.

1.1. PFAS

1.1.1. Βασικά Χαρακτηριστικά

Οι υπερφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες (PFAS) συνιστούν οικογένεια χιλιάδων συνθετικών ενώσεων, με σημαντική ετερογένεια ως προς το μήκος της αλυσίδας, τις λειτουργικές ομάδες και τις φυσικοχημικές ιδιότητες. Παρά τη διαφοροποίησή τους, συγκλίνουν σε χαρακτηριστικά που τις καθιστούν ιδιαίτερα κρίσιμες από επιδημιολογική άποψη (Fenton et al., 2020; Panieri et al., 2022; Walker & Milligan, 2025):

- Εκτεταμένη χρήση.
- Περιβαλλοντική επιμονή.
- Δυνατότητα βιοπαρακολούθησης μέσω μετρήσεων σε βιολογικά δείγματα.

Καθοριστικός παράγοντας της συμπεριφοράς τους είναι η χημική δομή και ειδικότερα ο δεσμός άνθρακα-φθορίου (C-F). Πρόκειται για έναν από τους ισχυρότερους δεσμούς στην οργανική χημεία, γεγονός που εξηγεί την ανθεκτικότητα πολλών PFAS έναντι θερμικής και χημικής αποδόμησης. Ως αποτέλεσμα, η έκθεση μπορεί να είναι χρονικά παρατεταμένη και να οδηγεί σε σωρευτική επιβάρυνση, στοιχείο που απαιτεί προσεκτική ερμηνεία των βιοδεικτών και σαφή χρονική τοποθέτηση της μέτρησης σε σχέση με την υπό μελέτη έκβαση (Kwiatkowski et al., 2020).

1.1.2. Περιβαλλοντική Επίδραση

Κρίσιμη παράμετρο αποτελούν η περιβαλλοντική επιμονή και η ικανότητα μεταφοράς των χημικών αυτών ουσιών. Η παρατεταμένη παραμονή σε υδάτινα συστήματα και εδάφη, σε συνδυασμό με τη διαλυτότητα ορισμένων ενώσεων και τις ατμοσφαιρικές διεργασίες που διευκολύνουν τη διασπορά, μπορεί να δημιουργήσουν παρατεταμένες εκθέσεις ευρείας γεωγραφικής έκτασης. Σε επιδημιολογικό επίπεδο, αυτό συνεπάγεται την ανάγκη ακριβούς ανασύστασης του ιστορικού έκθεσης, με έμφαση στη μεθοδολογικά έγκυρη επιλογή δεικτών έκθεσης, στον ορθό προσδιορισμό του κρίσιμου χρονικού παραθύρου έκθεσης (critical exposure window) και στην εκτίμηση της σωρευτικής επιβάρυνσης που προκύπτει από μακροχρόνιες ή επαναλαμβανόμενες εκθέσεις. Παράλληλα, απαιτείται η αξιολόγηση πιθανών αθροιστικών ή συνεργιστικών επιδράσεων, ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα σφάλματος στην εκτίμηση της σχέσης μεταξύ έκθεσης και υγειονομικής έκβασης (Envich et al., 2022).

1.1.3. Εφαρμογές και Βιοσυσσώρευση

Οι ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες των PFAS, όπως η ταυτόχρονη υδρόφοβη και υδρόφιλη συμπεριφορά τους, αξιοποιήθηκαν σε πληθώρα βιομηχανικών και καταναλωτικών εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένων επιστρώσεων επιφανειών, υφασμάτων, συσκευασιών τροφίμων και πυροσβεστικών αφρών. Η εκτεταμένη παραγωγή και χρήση τους είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πολλαπλών και ετερογενών πηγών

περιβαλλοντικής και επαγγελματικής έκθεσης. Από επιδημιολογική σκοπιά, η πολυπλοκότητα αυτή δυσχεραίνει την ακριβή ανακατασκευή και ποσοτικοποίηση της έκθεσης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν διαφορετικά μικροπεριβάλλοντα, όπως το οικιακό και το εργασιακό περιβάλλον. Ως εκ τούτου, αυξάνεται η πιθανότητα σφάλματος ταξινόμησης της έκθεσης, το οποίο δυνητικά μπορεί να επηρεάσει την εγκυρότητα των επιδημιολογικών εκτιμήσεων και να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του πραγματικού μεγέθους της συσχέτισης μεταξύ έκθεσης στα PFAS και των υπό μελέτη υγειονομικών εκβάσεων (Panieri et al., 2022; Peritore et al., 2023; Walker & Milligan, 2025).

Κρίσιμος άξονας αποτελεί η βιοσυσσώρευση και οι παρατεταμένοι χρόνοι ημίσειας ζωής που έχουν περιγραφεί για τις PFAS στον άνθρωπο. Υπό αυτές τις συνθήκες, ακόμη και μικρές, επαναλαμβανόμενες προσλήψεις είναι δυνατόν να οδηγούν σε προοδευτική αύξηση του σωματικού φορτίου. Ως εκ τούτου, οι μετρήσεις σε ορό ή πλάσμα αντανακλούν συχνά αθροιστική έκθεση και όχι μόνο πρόσφατη πρόσληψη, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για προσεκτικό σχεδιασμό ως προς την αιτιολογική αλληλουχία και τον έλεγχο ενδεχόμενης αντίστροφης αιτιότητας (Fenton et al., 2020). Σε πραγματικές συνθήκες, η έκθεση σπάνια αφορά μία μεμονωμένη ένωση. Συχνότερα πρόκειται για μίγματα PFAS, ενώ δεν είναι ασυνήθης η συνέκθεση με άλλες χημικές ουσίες. (Kwiatkowski et al., 2020; Walker & Milligan, 2025).

1.1.4. Ιστορική Εξέλιξη και Ορολογία

Στην παρούσα εργασία, το PFAS χρησιμοποιείται ως γενικός όρος για την ομάδα, ενώ όπου είναι εφικτό, γίνεται διάκριση μεταξύ επιμέρους ενώσεων (π.χ. PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA) και δομικών κατηγοριών, όπως ουσίες μακράς και βραχείας αλυσίδας. Η διαφοροποίηση αυτή κρίνεται απαραίτητη, δεδομένου ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες, η φαρμακοκινητική και το προφίλ τοξικότητας δεν είναι ομοιόμορφα εντός της ομάδας (Kwiatkowski et al., 2020; Walker & Milligan, 2025).

Ιστορικά, οι πρώτες εφαρμογές φθοριωμένων υλικών συνδέθηκαν με τη βιομηχανική ανάπτυξη του 20ού αιώνα. Η σταδιακή τεκμηρίωση περιβαλλοντικής διασποράς και βιοσυσσώρευσης οδήγησε σε ρυθμιστικούς περιορισμούς για ορισμένες ενώσεις και σε μετατόπιση προς υποκατάστατα, όπως ενώσεις βραχείας αλυσίδας ή νεότερες χημικές

δομές. Ωστόσο, η υποκατάσταση δεν εγγυάται κατ' ανάγκην μείωση κινδύνου, καθώς οι νεότερες ενώσεις ενδέχεται να διαθέτουν διαφορετικό τοξικολογικό προφίλ ή να είναι λιγότερο επαρκώς μελετημένες, με αποτέλεσμα να παραμένουν ουσιώδη κενά γνώσης που καθιστούν απαραίτητη την αναγκαιότητα συνεχιζόμενης επιδημιολογικής διερεύνησης (National Academies of Sciences et al., 2022).

1.2. Πηγές Έκθεσης

Η αποτίμηση της έκθεσης αποτελεί καθοριστικό στάδιο στη διερεύνηση των PFAS, καθώς η εγκυρότητα των συμπερασμάτων εξαρτάται άμεσα από τον τρόπο επιχειρησιακής οριοθέτησης της έκθεσης, την ακρίβεια της μέτρησης και την αντιστοίχισή της με το χρονικό παράθυρο που είναι αιτιολογικά συναφές με την εκάστοτε έκβαση. Μικρές διαφοροποιήσεις στον ορισμό της έκθεσης, μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιωδώς διαφορετικές εκτιμήσεις (DeLuca et al., 2022).

1.2.1. Κύριες Πηγές Έκθεσης

Στον γενικό πληθυσμό, οι κυριότερες οδοί έκθεσης στα PFAS (Διάγραμμα 1.1) περιλαμβάνουν την κατανάλωση πόσιμου νερού, τη διατροφική πρόσληψη και την επαφή με καταναλωτικά προϊόντα. Η συμβολή κάθε οδού στην ολική επιβάρυνση από PFAS δεν είναι σταθερή και επηρεάζεται από:

- Τοπικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Πρακτικές χρήσης προϊόντων
- Διατροφικά πρότυπα

Δοθέντων αυτών, παρατηρείται σημαντική ενδοπληθυσμιακή ετερογένεια στα επίπεδα έκθεσης, ακόμη και μεταξύ ατόμων που διαβιούν στην ίδια γεωγραφική περιοχή (DeLuca et al., 2022; Sunderland et al., 2019; Wee & Aris, 2023).

Αντίθετα, σε επαγγελματικά περιβάλλοντα η έκθεση μπορεί να χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ένταση, διαφορετική σύσταση μιγμάτων PFAS και ειδικές οδούς πρόσληψης. Ενδεικτικά, εργαζόμενοι που εμπλέκονται στη χρήση πυροσβεστικών αφρών ή σε βιομηχανικές διεργασίες που περιλαμβάνουν φθοριωμένες ενώσεις παρουσιάζουν συχνά υψηλότερες συγκεντρώσεις βιοδεικτών έκθεσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η

διάκριση μεταξύ γενικού και επαγγελματικά εκτεθειμένου πληθυσμού έχει ιδιαίτερη σημασία για την ερμηνεία των επιδημιολογικών ευρημάτων, καθώς επηρεάζει τη συγκρισιμότητα των μελετών, την εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων και τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς (De Silva et al., 2020; DeLuca et al., 2022).

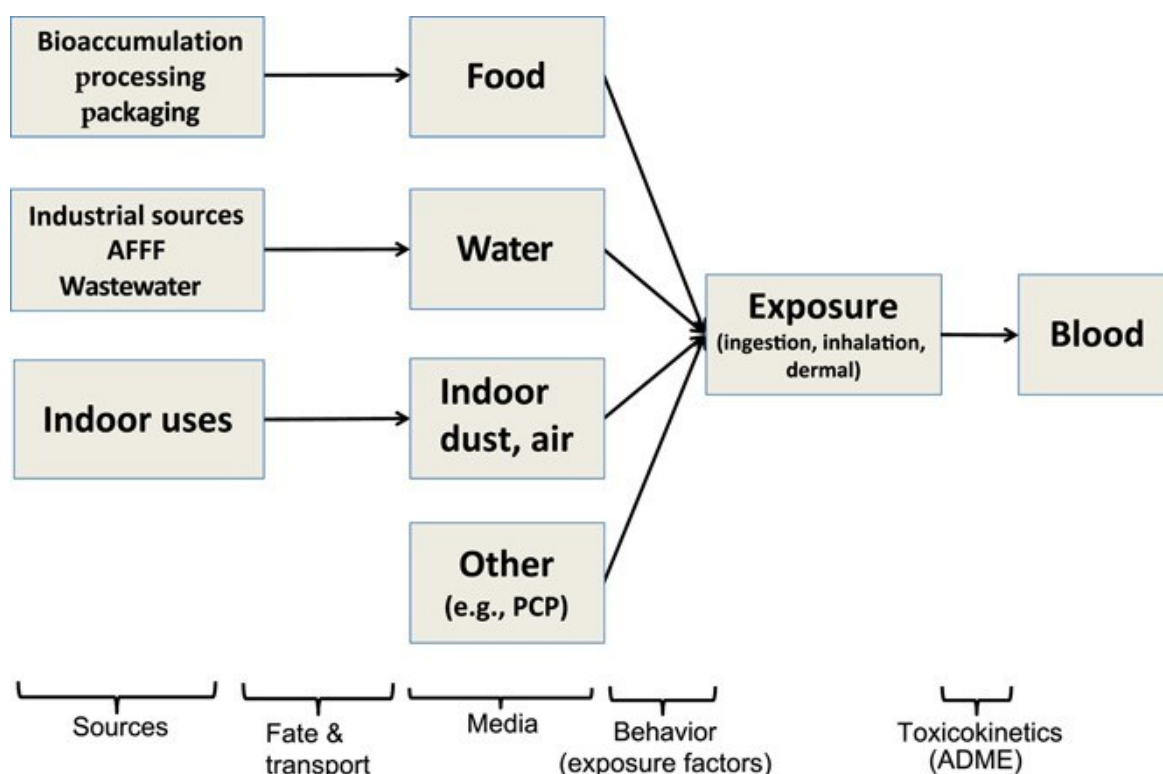
1.2.2. Βιοπαρακολούθηση και Μετρήσεις

Η βιοπαρακολούθηση στηρίζεται συχνά σε μετρήσεις ορού ή πλάσματος. Η επιλογή αυτή διευκολύνει την τυποποίηση, όμως η ερμηνεία προϋποθέτει προσοχή σε παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν τα επίπεδα, όπως η νεφρική λειτουργία, η προαναλυτική διαχείριση του δείγματος και οι αναλυτικές επιδόσεις της μεθόδου. Ιδιαίτερα κρίσιμη είναι η αντιμετώπιση των τιμών κάτω από το όριο ανίχνευσης, καθώς διαφορετικές προσεγγίσεις (π.χ. υποκατάσταση, πολλαπλή συμπλήρωση, μοντέλα λογοκριμένων δεδομένων/censored data models) ενδέχεται να μεταβάλλουν τη διασπορά και κατ' επέκταση, τις εκτιμήσεις συσχέτισης (DeLuca et al., 2022; Yeoh et al., 2025).

1.2.3. Μεθοδολογικά Ζητήματα

Κεντρικό μεθοδολογικό ζήτημα αποτελεί το σφάλμα μέτρησης. Η μη διαφορική λανθασμένη ταξινόμηση της έκθεσης τείνει να μειώνει το παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης, ενώ η διαφορική λανθασμένη ταξινόμηση μπορεί να εισαγάγει μεροληψία απρόβλεπτης κατεύθυνσης. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η σαφής περιγραφή του πλαισίου δειγματοληψίας, της χρονικής σχέσης μεταξύ της μέτρησης της έκθεσης και της έκβασης, καθώς και των πιθανών πηγών συστηματικού σφάλματος (DeLuca et al., 2022; Fenton et al., 2020).

Στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης, δίνεται έμφαση στη λεπτομερή καταγραφή της μεθοδολογίας μέτρησης (αναλυτική τεχνική, μονάδες, χειρισμός χαμηλών τιμών, μετασχηματισμοί), αλλά και στον τρόπο μοντελοποίησης της έκθεσης στις αναλύσεις (συνεχής κλίμακα, κατηγοριοποίηση σε ποσοστημόρια, λογαριθμικός μετασχηματισμός ή εναλλακτικές προδιαγραφές). Η καταγραφή των επιλογών αυτών είναι απαραίτητη τόσο για την αξιολόγηση της συγκρισιμότητας των μελετών όσο και για την ερμηνεία της ετερογένειας των αποτελεσμάτων (DeLuca et al., 2022; Sunderland et al., 2019).



Διάγραμμα 1-1. Εννοιολογικό μοντέλο οδών και πλαισίων έκθεσης σε PFAS.

Πηγές και περιβαλλοντικά μέσα (τρόφιμα, νερό, εσωτερικός αέρας/σκόνη κ.ά.) συγκλίνουν σε οδούς έκθεσης (κατάποση, εισπνοή, δερματική επαφή) και αποτυπώνονται τελικά στο αίμα.

Ανακτήθηκε από (De Silva et al., 2020)

1.3. Ρυθμιστικό και Τοξικολογικό πλαίσιο

Η περιβαλλοντική επιμονή, η ευρεία διασπορά και η δυνατότητα βιοσυσσώρευσης των PFAS έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενο επιστημονικό και ρυθμιστικό ενδιαφέρον. Σε διεθνές επίπεδο, ορισμένες από τις περισσότερο μελετημένες ενώσεις έχουν ενταχθεί στη Σύμβαση της Στοκχόλμης για τους επίμονους οργανικούς ρύπους (Persistent Organic Pollutants). Συγκεκριμένα, τα PFOS, τα άλατά του και οι συναφείς ενώσεις του εντάχθηκαν στο Παράρτημα Β το 2009, τα PFOA και οι συναφείς ενώσεις του στο Παράρτημα Α το 2019 και τα PFHxS στο Παράρτημα Α το 2022. Οι ρυθμίσεις αυτές αποσκοπούν στον περιορισμό ή στην εξάλειψη της παραγωγής και της χρήσης συγκεκριμένων PFAS, λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη παρουσία τους στο περιβάλλον και την πιθανή επίδρασή τους στην ανθρώπινη υγεία (Secretariat of the Stockholm Convention, 2026).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων καθόρισε συνολική επιτρεπόμενη εβδομαδιαία πρόσληψη 4,4 ng ανά kg σωματικού βάρους για το

άθροισμα τεσσάρων PFAS (PFOA, PFOS, PFNA και PFHxS). Ως κρίσιμη επίδραση για την αξιολόγηση του κινδύνου θεωρήθηκε η μειωμένη ανοσολογική απόκριση μετά από εμβολιασμό. Παράλληλα, βρίσκεται σε εξέλιξη η αξιολόγηση ευρείας πρότασης περιορισμού των PFAS στο πλαίσιο του ευρωπαϊκού κανονισμού REACH (European Food Safety Authority, 2025, 2026).

Η σταδιακή εφαρμογή περιορισμών για ορισμένες ενώσεις έχει οδηγήσει στη χρήση νεότερων υποκατάστατων, συμπεριλαμβανομένων των PFAS βραχύτερης αλυσίδας και των χλωριωμένων πολυφθοριωμένων αιθεροσουλφονικών ενώσεων. Ωστόσο, η αντικατάσταση μιας παλαιότερης ένωσης δεν συνεπάγεται απαραίτητα μικρότερο κίνδυνο. Αρκετά υποκατάστατα έχουν μελετηθεί λιγότερο εκτενώς, ενώ ορισμένα παρουσιάζουν επίσης περιβαλλοντική επιμονή ή δυνατότητα βιοσυσσώρευσης. Ως εκ τούτου, απαιτείται συνεχής επαγρύπνηση για την αξιολόγηση και εκτίμηση της επίπτωσης τους στη δημόσια υγεία, τόσο των παραδοσιακών όσο και των αναδυόμενων PFAS (Committee on the Guidance on PFAS Testing and Health Outcomes et al., 2022).

1.4. Ρευματολογικές παθήσεις και ανοσολογία

Οι ρευματολογικές παθήσεις αποτελούν ομάδα νοσημάτων που προσβάλλουν τις αρθρώσεις, τους μύες, τα οστά, τον συνδετικό ιστό και σε αρκετές περιπτώσεις, πολλαπλά όργανα και συστήματα. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE), το σύνδρομο Sjögren και οι αγγειίτιδες (Okada et al., 2017). Παράλληλα, συγκαταλέγονται παθήσεις με διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, όπως η οστεοαρθρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από εκφυλιστικές μεταβολές των αρθρώσεων αλλά συνδέεται και με φλεγμονώδεις διεργασίες (Tang et al., 2025).

Η παθογένεια των αυτοάνοσων ρευματολογικών παθήσεων είναι πολυπαραγοντική. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής, δηλαδή η αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος να διακρίνει με ακρίβεια τα ξένα αντιγόνα από τα συστατικά του ίδιου του οργανισμού (Liu & Perl, 2019). Η δυσλειτουργία αυτή συντελεί δυσμενώς στην ενεργοποίηση T και B λεμφοκυττάρων, στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων και στην

έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή και την ιστική βλάβη .

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή χόνδρου και οστού, ενώ δείκτες όπως ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντισώματα anti-CCP συμβάλλουν στην κλινική αξιολόγηση της νόσου (Smolen et al., 2016). Στο σύνδρομο Sjögren, η ανοσολογική δυσλειτουργία επηρεάζει κυρίως τους εξωκρινείς αδένες, αλλά μπορεί να συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις και παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως τα anti-SSA (Shiboski et al., 2017). Η νόσος Kawasaki αποτελεί οξεία συστηματική αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας και διαφοροποιείται ως προς την κλινική εικόνα και την παθοφυσιολογία της από τα χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα των ενηλίκων.

Η εκδήλωση των ρευματολογικών παθήσεων θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών, ανοσολογικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περιβαλλοντικές εκθέσεις μπορεί να λειτουργούν ως παράγοντες πυροδότησης ή τροποποίησης του κινδύνου σε άτομα με προδιάθεση. Η διερεύνηση των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η έκθεση είναι συχνά χρόνια, χαμηλής έντασης και σύνθετη, ενώ τα νοσήματα μπορεί να εμφανιστούν μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα (Kosarek & Preston, 2024; Pollard et al., 2021).

1.4.1. Συσχετισμός με PFAS

Τα PFAS έχουν συσχετιστεί με μεταβολές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι διαθέσιμες ενδείξεις αφορούν, μεταξύ άλλων, μεταβολές στην παραγωγή αντισωμάτων, μειωμένη απόκριση μετά από εμβολιασμό, διαφοροποιήσεις στους πληθυσμούς των λεμφοκυττάρων και πιθανές επιδράσεις στην παραγωγή κυτταροκινών. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να είναι ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές και δεν εμφανίζονται απαραίτητα με τον ίδιο τρόπο για όλες τις ενώσεις PFAS ή σε όλα τα επίπεδα έκθεσης (Chang et al., 2016; Ehrlich et al., 2023).

Η πιθανή σχέση μεταξύ PFAS και ρευματολογικών παθήσεων είναι βιολογικά συμβατή με τους γνωστούς μηχανισμούς, καθώς η δυσλειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης και η χρόνια φλεγμονή αποτελούν βασικούς μηχανισμούς πολλών ρευματολογικών νοσημάτων. Παράλληλα, η έκθεση σε PFAS έχει διερευνηθεί σε σχέση με αυτοαντισώματα, δείκτες φλεγμονής και κλινικές εκδηλώσεις συγκεκριμένων παθήσεων.

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία παραμένει ωστόσο περιορισμένη και ετερογενής. Οι μελέτες διαφέρουν ως προς τον σχεδιασμό, τον πληθυσμό, τις ενώσεις PFAS που εξετάζονται, τη μέθοδο αξιολόγησης της έκθεσης και τον τρόπο προσδιορισμού της ρευματολογικής έκβασης. Επιπλέον, η πλειονότητα των διαθέσιμων δεδομένων προέρχεται από συγχρονικές μελέτες, οι οποίες δεν επιτρέπουν την ασφαλή τεκμηρίωση αιτιώδους σχέσης. Για τον λόγο αυτό, η συστηματική καταγραφή και σύνθεση των υφιστάμενων δεδομένων κρίνεται απαραίτητη.

1.5. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση, η αξιολόγηση και η σύνθεση των διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και της εμφάνισης ή της κλινικής έκφρασης ρευματολογικών παθήσεων στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Ειδικότερα, η ανασκόπηση αποσκοπεί στον εντοπισμό των ρευματολογικών παθήσεων που έχουν διερευνηθεί έως σήμερα, στην καταγραφή των επιμέρους ενώσεων PFAS που αξιολογήθηκαν, στη σύγκριση της κατεύθυνσης και της συνέπειας των παρατηρούμενων συσχετίσεων και στην ανάδειξη των βασικών μεθοδολογικών περιορισμών της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.

Παράλληλα, επιδιώκεται η αναγνώριση των σημαντικότερων κενών γνώσης και η διατύπωση προτάσεων για μελλοντικές μελέτες, με έμφαση στην ανάγκη για προοπτικούς σχεδιασμούς, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έκθεσης και αξιολόγηση των επιδράσεων μιγμάτων PFAS.

2. Μεθοδολογία

2.1. Τύπος μελέτης

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και εστιάζει στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε υπερ και πολυφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες (PFAS) και της εμφάνισης ρευματολογικών παθήσεων. Η συστηματική ανασκόπηση επιλέχθηκε ως κατάλληλος τύπος μελέτης, καθώς επιτρέπει τη συγκέντρωση, την κριτική αξιολόγηση και τη σύνθεση των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων, προκειμένου να εξαχθούν αξιόπιστα και τεκμηριωμένα συμπεράσματα σε σχέση με μεμονωμένες πρωτογενείς μελέτες.

Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η αναφορά της ανασκόπησης ακολούθησαν, στο μέτρο του δυνατού, τις βασικές αρχές των οδηγιών PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), με σαφή ορισμό του ερευνητικού ερωτήματος, προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, συστηματική αναζήτηση σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων και τυποποιημένη διαδικασία επιλογής και αξιολόγησης των μελετών.

2.2. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος (PICO)

Για τον συστηματικό και διαφανή σχεδιασμό της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, το ερευνητικό ερώτημα διατυπώθηκε σύμφωνα με το πλαίσιο PICO (Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcome), το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην τεκμηριωμένη ιατρική για τη διαμόρφωση σαφών και ελέγξιμων ερωτημάτων.

Πληθυσμός (Population): Ενήλικες ή παιδιά από τον γενικό πληθυσμό ή συγκεκριμένους πληθυσμούς (π.χ. επαγγελματική έκθεση) για τους οποίους υπήρχε διαθέσιμο μέτρο έκθεσης σε PFAS και αξιολόγηση ρευματολογικών εκβάσεων.

Έκθεση (Intervention/Exposure): Έκθεση σε PFAS, όπως για παράδειγμα PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA και άλλες μακράς ή βραχείας αλυσίδας ενώσεις PFAS.

Σύγκριση (Comparison): Άτομα με χαμηλά επίπεδα έκθεσης σε PFAS ή μη εκτεθειμένες ομάδες αναφοράς όπως ορίστηκαν σε κάθε μελέτη.

Έκβαση (Outcome): Διάγνωση, επιδείνωση ρευματολογικών παθήσεων (κλινικοί ή εργαστηριακοί δείκτες).

Κεντρικό ερευνητικό ερώτημα: Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και της εμφάνισης ή της επιδείνωσης ρευματολογικών παθήσεων στον ανθρώπινο πληθυσμό;

2.3. Στρατηγική αναζήτησης

Για τον εντοπισμό των σχετικών μελετών εφαρμόστηκε προκαθορισμένη και αναπαραγωγική στρατηγική αναζήτησης, η οποία σχεδιάστηκε με βάση το ερευνητικό ερώτημα (PICO) και τις τρέχουσες συστάσεις για συστηματικές ανασκοπήσεις. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε πολλαπλές διεθνείς βάσεις δεδομένων βιοϊατρικής βιβλιογραφίας, με συνδυασμό ελεύθερων όρων (keywords) και συμπληρώθηκε από χειροκίνητη αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών.

2.3.1. Βάσεις δεδομένων

Η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PubMed, Scopus and Web of Science.

Συμπληρωματικά, πραγματοποιήθηκε στοχευμένη αναζήτηση στη Google Scholar για τον εντοπισμό επιπλέον άρθρων ή γκρίζας βιβλιογραφίας που δεν εντοπίστηκαν στις κύριες βάσεις.

2.3.2. Λέξεις-κλειδιά και συνδυασμοί

Χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός ελεύθερων λέξεων κλειδιών και ελεγχόμενων όρων (π.χ. MeSH στο PubMed), σχετικών τόσο με τις PFAS όσο και με τις ρευματολογικές παθήσεις. Για τις PFAS αξιοποιήθηκαν γενικοί όροι όπως “PFAS” και “per- and polyfluoroalkyl substances”, καθώς και πιο ειδικοί όροι που αντιστοιχούν σε μεμονωμένες ενώσεις (π.χ. PFOA, PFOS κ.λπ.). Αντίστοιχα, για τις ρευματολογικές παθήσεις χρησιμοποιήθηκαν όροι όπως “rheumatic diseases”, “rheumatological diseases”, “autoimmune diseases”, αλλά και συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες όπως “lupus”, “rheumatoid arthritis”, “Sjögren” και

“vasculitis”, ώστε να καλύπτεται επαρκώς τόσο το ευρύτερο φάσμα των αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων όσο και οι κύριες επιμέρους διαγνώσεις που έχουν διερευνηθεί στη βιβλιογραφία.

Οι όροι αυτοί συνδυάστηκαν με τη χρήση Boolean τελεστών (AND, OR, NOT), έτσι ώστε αφενός να αυξηθεί η ευαισθησία της αναζήτησης (μέσω της χρήσης πολλών συνώνυμων ή συναφών όρων με OR) και αφετέρου να περιοριστεί ο αριθμός άσχετων αποτελεσμάτων (μέσω ειδικών αποκλεισμών με NOT). Ενδεικτικά, το βασικό λεκτικό σχήμα που εφαρμόστηκε στο PubMed περιλάμβανε συνδυασμό των όρων “PFAS” OR “Per- and polyfluoroalkyl substances” με όρους για τις ρευματολογικές παθήσεις (“rheumatic diseases”, “rheumatological diseases”, “autoimmune diseases”, “lupus”, “rheumatoid arthritis”, “Sjögren”, “vasculitis”), ενώ παράλληλα αποκλείονταν μη συναφή θέματα, όπως “patellofemoral arthroplasty” και “pollen-food allergy syndrome”. Το πλήρες παράδειγμα του Boolean αυτού συνδυασμού, όπως χρησιμοποιήθηκε στη βάση PubMed, παρουσιάζεται στο διάγραμμα 2-1 .

“PFAS” OR “Per- and polyfluoroalkyl substances”

AND

“rheumatic diseases” OR “rheumatological diseases” OR “autoimmune diseases”
OR “lupus” OR “rheumatoid arthritis” OR “Sjögren” OR “vasculitis”

NOT

“patellofemoral arthroplasty”

“pollen-food allergy syndrome”

Διάγραμμα 2-1: Λεκτικό σχήμα (Boolean query) που χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση στη βάση PubMed, με συνδυασμό όρων σχετικών με τις PFAS και τις ρευματολογικές παθήσεις και αποκλεισμό μη συναφών θεμάτων.

Το πλήρες συντακτικό της αναζήτησης, όπως σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε σε καθημία από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Web of Science, παρουσιάζεται αναλυτικά στο Παράρτημα Α.

2.3.3. Περιορισμοί αναζήτησης

Η αναζήτηση περιορίστηκε εξ αρχής σε μελέτες που αφορούν ανθρώπινο πληθυσμό και αποτελούν πρωτότυπες παρατηρητικές επιδημιολογικές εργασίες με ποσοτική εκτίμηση της έκθεσης σε PFAS και σαφώς ορισμένη ρευματολογική έκβαση.

Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική και όπου ήταν διαθέσιμη, στην ελληνική γλώσσα, ενώ η αναζήτηση κάλυψε το διάστημα από την έναρξη κάθε βάσης δεδομένων έως και την 15^η Μαΐου 2026. Προϋπόθεση για την τελική ένταξη μιας μελέτης αποτέλεσε η διαθεσιμότητα πλήρους κειμένου, ώστε να είναι δυνατή η λεπτομερής αξιολόγηση ποιότητας και η αξιόπιστη εξαγωγή των δεδομένων.

2.4. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

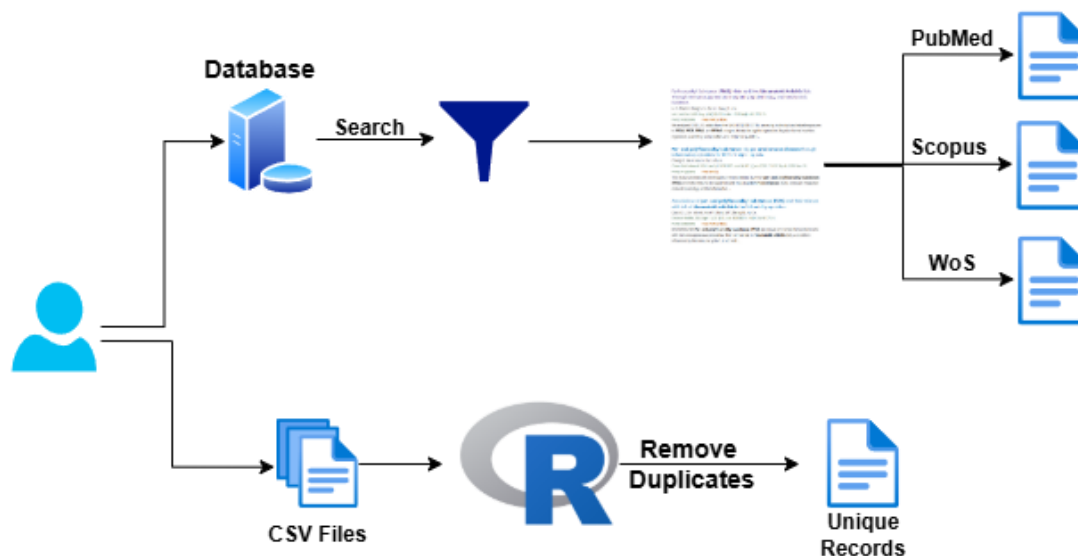
Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ορίστηκαν εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο της μελέτης, με στόχο τη διασφάλιση της συνέπειας και της διαφάνειας κατά την επιλογή των άρθρων. Τα κριτήρια αυτά βασίστηκαν στο ερευνητικό ερώτημα (PICO) και στον τύπο των μελετών που κρίθηκαν καταλληλότερες για τη διερεύνηση της σχέσης PFAS–ρευματολογικών παθήσεων.

2.5. Διαχείριση βιβλιογραφικών πηγών

Με τη χρήση των λέξεων κλειδίων και των συνδυασμών αναζήτησης που περιγράφονται στην ενότητα 2.3, πραγματοποιήθηκε αρχικά ξεχωριστή αναζήτηση σε καθεμία από τις τρεις επιλεγμένες βάσεις δεδομένων: PubMed, Scopus και Web of Science. Μετά την ολοκλήρωση κάθε αναζήτησης, τα αποτελέσματα εξήχθησαν σε αρχείο μορφής CSV. Τα αρχεία αυτά περιλάμβαναν βιβλιογραφικά στοιχεία για κάθε δημοσίευση, όπως τον τίτλο του άρθρου, τους συγγραφείς, το έτος δημοσίευσης και το DOI, καθώς και επιπλέον πληροφορίες ανάλογα με τις δυνατότητες εξαγωγής της εκάστοτε βάσης δεδομένων.

Στη συνέχεια, τα τρία αρχεία CSV εισήχθησαν στο περιβάλλον της γλώσσας προγραμματισμού R (R Core Team, 2025) και συγχωνεύθηκαν σε έναν ενιαίο πίνακα δεδομένων. Για τη συγχώνευση χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση `full_join()` (Wickham et al., 2026), με κοινό πεδίο αναφοράς τη στήλη DOI. Το DOI (Digital Object Identifier) αποτελεί μόνιμο και κατά κανόνα μοναδικό ψηφιακό αναγνωριστικό μιας επιστημονικής δημοσίευσης και ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε ως βασικό κριτήριο για τον εντοπισμό των διπλότυπων καταχωρήσεων.

Οι εγγραφές που προέρχονταν από διαφορετικές βάσεις δεδομένων αλλά αντιστοιχούσαν στο ίδιο DOI ενοποιήθηκαν, ώστε κάθε δημοσίευση να εμφανίζεται μία φορά στον τελικό πίνακα. Παράλληλα, διατηρήθηκαν οι μοναδικές εγγραφές που εντοπίστηκαν μόνο σε μία από τις τρεις βάσεις δεδομένων. Με τον τρόπο αυτό δημιουργήθηκε ένας ενιαίος πίνακας βιβλιογραφικών πηγών, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο για την αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων των άρθρων.



Διάγραμμα 2-2: Διαδικασία αναζήτησης και ενοποίησης βιβλιογραφικών πηγών.

2.6. Διαδικασία επιλογής μελετών

Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού που ορίστηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Σε πρώτο στάδιο πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων των άρθρων. Αποκλείστηκαν οι δημοσιεύσεις που δεν αφορούσαν έκθεση σε PFAS, δεν εξέταζαν κάποια ρευματολογική πάθηση ή δεν ανταποκρίνονταν στο ερευνητικό ερώτημα της ανασκόπησης. Επιπλέον, αποκλείστηκαν άρθρα που αφορούσαν μη συναφή νοσήματα ή στα οποία οι όροι PFAS και PFOA χρησιμοποιούνταν με διαφορετική σημασία από εκείνη των υπερ και πολυφθοριωμένων αλκυλιωμένων ουσιών.

Στο δεύτερο στάδιο αναζητήθηκε και αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο των δυνητικά επιλέξιμων δημοσιεύσεων. Η τελική ένταξη των μελετών βασίστηκε στην επιβεβαίωση ότι αφορούσαν ανθρώπινο πληθυσμό, περιλάμβαναν ποσοτική αξιολόγηση της έκθεσης σε

PFAS και εξετάζαν σαφώς καθορισμένη ρευματολογική έκβαση. Για τις μελέτες που αποκλείστηκαν μετά την αξιολόγηση του πλήρους κειμένου καταγράφηκε ο κύριος λόγος αποκλεισμού. Η συνολική διαδικασία εντοπισμού, αξιολόγησης και τελικής επιλογής των μελετών παρουσιάζεται σε διάγραμμα ροής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA.

2.7. Εξαγωγή Δεδομένων

Για τις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής πραγματοποιήθηκε συστηματική εξαγωγή δεδομένων με τη χρήση τυποποιημένου πίνακα. Για κάθε μελέτη καταγράφηκαν τα βασικά βιβλιογραφικά στοιχεία, όπως οι συγγραφείς, το έτος δημοσίευσης και η χώρα διεξαγωγής, καθώς και τα κύρια χαρακτηριστικά του σχεδιασμού της μελέτης.

Επιπλέον, καταγράφηκαν το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, το είδος των PFAS που εξετάστηκαν, η μέθοδος και το βιολογικό δείγμα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της έκθεσης, καθώς και η εξεταζόμενη ρευματολογική πάθηση ή έκβαση.

Κατηγορία	Στοιχεία
Βιβλιογραφικά στοιχεία	Συγγραφείς, έτος, τίτλος, χώρα
Σχεδιασμός	Cross-sectional, cohort, case-control κ.λπ.
Πληθυσμός	Μέγεθος δείγματος, ηλικία, φύλο, χαρακτηριστικά συμμετεχόντων
Έκθεση	Είδος PFAS, π.χ. PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA
Μέτρηση έκθεσης	Βιολογικό δείγμα, π.χ. ορός αίματος, και μονάδα μέτρησης
Ρευματολογική έκβαση	RA, Sjögren, SLE, OA, Kawasaki κ.λπ.
Αποτελέσματα	OR, RR, HR, β -coefficient, 95% CI, p-value

Πίνακας 2-1: Στοιχεία που εξήχθησαν από τις επιλεγμένες μελέτες.

2.8. Στρατηγική σύνθεσης των δεδομένων

Λόγω της αναμενόμενης ετερογένειας ως προς τον σχεδιασμό των μελετών, τους εξεταζόμενους πληθυσμούς, τα επιμέρους PFAS, τις μεθόδους εκτίμησης της έκθεσης και τις ρευματολογικές εκβάσεις, πραγματοποιήθηκε περιγραφική και αφηγηματική σύνθεση των δεδομένων.

Οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν αρχικά ανά εξεταζόμενη ρευματολογική πάθηση και όπου ήταν δυνατό, ανά επιμέρους ένωση PFAS. Για κάθε ομάδα μελετών παρουσιάστηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, η μέθοδος αξιολόγησης της έκθεσης, τα κύρια αποτελέσματα και η κατεύθυνση της παρατηρούμενης συσχέτισης.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών, στην αξιολόγηση της συνέπειας των ευρημάτων και στην αναγνώριση πιθανών διαφορών που σχετίζονται με τον σχεδιασμό της μελέτης και τα επίπεδα έκθεσης. Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν συνοπτικά σε πίνακες και αναπτύχθηκαν αναλυτικά στο κεφάλαιο των Αποτελεσμάτων.

Δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική σύνθεση ή μετα-ανάλυση, καθώς η ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών δεν επέτρεπε την αξιόπιστη στατιστική συνένωση των αποτελεσμάτων.

3. Αποτελέσματα

3.1. Διαδικασία αναζήτησης και επιλογής μελετών

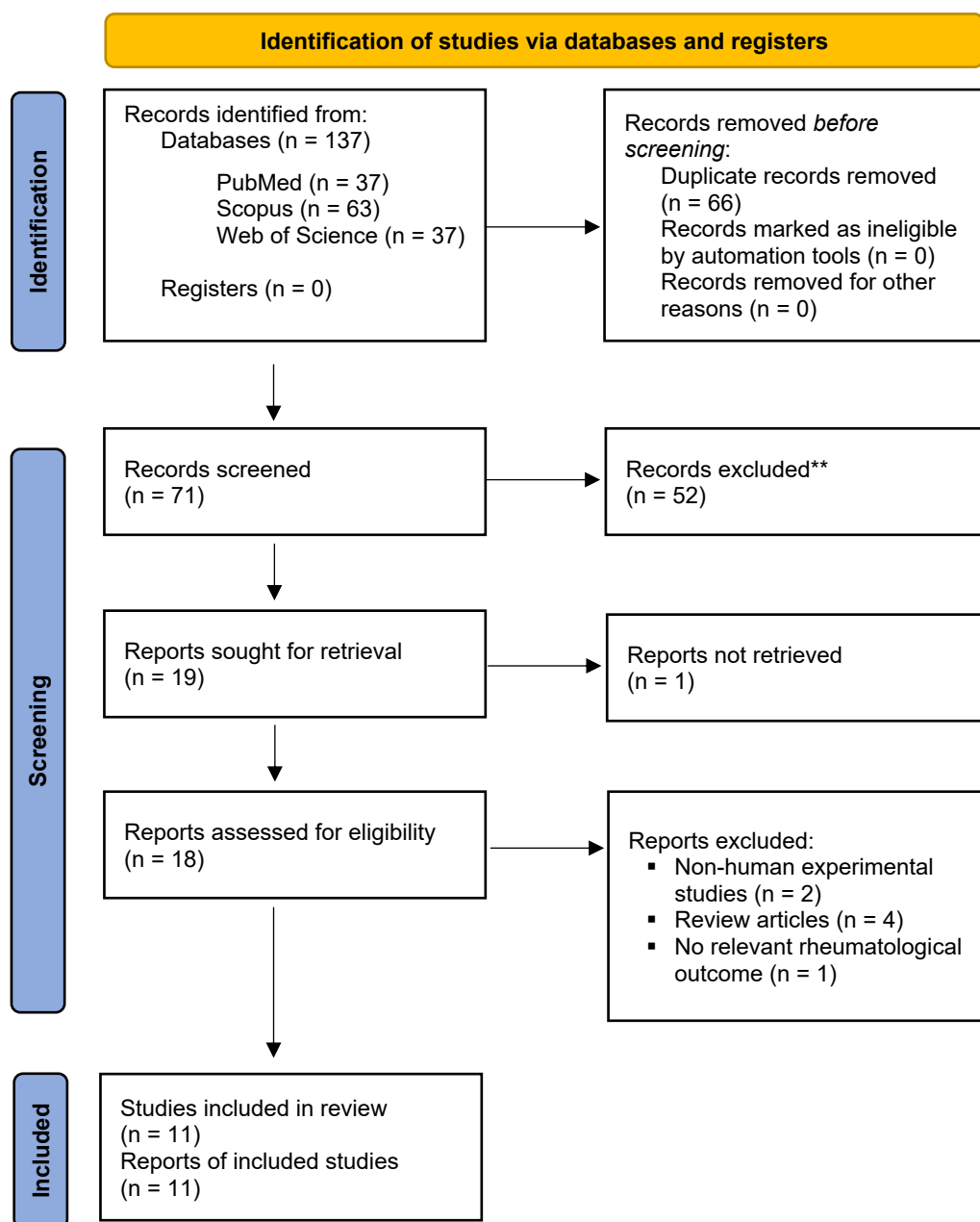
Η συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Web of Science οδήγησε στον εντοπισμό συνολικά 137 βιβλιογραφικών εγγραφών. Ειδικότερα, εντοπίστηκαν 37 εγγραφές στη βάση PubMed, 63 εγγραφές στη βάση Scopus και 37 εγγραφές στη βάση Web of Science.

Μετά τη συγχώνευση των αποτελεσμάτων και την αφαίρεση 66 διπλότυπων εγγραφών, παρέμειναν 71 μοναδικές εγγραφές, οι οποίες αξιολογήθηκαν βάσει τίτλου και περίληψης. Από αυτές, αποκλείστηκαν 52 εγγραφές, καθώς δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής.

Στη συνέχεια, αναζητήθηκε το πλήρες κείμενο 19 δημοσιεύσεων. Το πλήρες κείμενο μίας δημοσίευσης δεν κατέστη δυνατό να ανακτηθεί και συνεπώς, αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητα 18 δημοσιεύσεις.

Μετά την αξιολόγηση του πλήρους κειμένου, αποκλείστηκαν συνολικά 7 δημοσιεύσεις. Ειδικότερα, αποκλείστηκαν 2 πειραματικές μελέτες που δεν αφορούσαν ανθρώπινο πληθυσμό, 4 άρθρα ανασκόπησης και 1 δημοσίευση η οποία δεν εξέταζε σχετική ρευματολογική έκβαση.

Τελικά, στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 11 πρωτογενείς μελέτες. Η συνολική διαδικασία εντοπισμού, αξιολόγησης και επιλογής των μελετών παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 3-1.



Διάγραμμα 3-1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των μελετών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA.

3.2. Χαρακτηριστικά μελετών

Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 δημοσιεύσεις, οι οποίες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και διαφορετικών ρευματολογικών παθήσεων ή κλινικών εκδηλώσεών τους. Οι μελέτες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2011 και 2025 και πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς των ΗΠΑ, της Κίνα και της Ιαπωνία.

Η πλειονότητα των δημοσιεύσεων αφορούσε τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ειδικότερα, έξι μελέτες (Li et al., 2025; Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024; Qu et al., 2022; Zhao, Jin, et al., 2022; Zhao, Liu, et al., 2022) εξέτασαν άμεσα τη σχέση μεταξύ των PFAS και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ μία επιπλέον μελέτη (Yang et al., 2024) αξιολόγησε ευρύτερα την αρθρίτιδα και τις επιμέρους κατηγορίες της. Δύο δημοσιεύσεις (Zhao et al., 2024, 2025) αφορούσαν το σύνδρομο Sjögren, μία μελέτη (Innes et al., 2011) εξέτασε την οστεοαρθρίτιδα και μία μελέτη (Iwata et al., 2024) διερεύνησε τη συσχέτιση της προγεννητικής έκθεσης σε PFAS με την εμφάνιση της νόσου Kawasaki.

Ως προς τον σχεδιασμό, οι περισσότερες δημοσιεύσεις ήταν παρατηρητικές μελέτες συγχρονικού χαρακτήρα ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η μελέτη των Iwata et al., η οποία ήταν μία προοπτική μελέτη κοόρτης γεννήσεων από την Ιαπωνία, στην οποία αξιολογήθηκε η προγεννητική έκθεση σε PFAS και η εμφάνιση νόσου Kawasaki κατά τα πρώτα τέσσερα έτη ζωής των παιδιών.

Στις περισσότερες μελέτες η έκθεση σε PFAS αξιολογήθηκε μέσω μέτρησης των συγκεντρώσεων επιμέρους ενώσεων στον ορό ή στο αίμα των συμμετεχόντων. Οι συχνότερα εξεταζόμενες ενώσεις ήταν οι PFOA, PFOS, PFNA, PFDA και PFHxS, ενώ ορισμένες μελέτες συμπεριέλαβαν επιπλέον ενώσεις μακράς αλυσίδας ή αναδυόμενα υποκατάστατα PFAS. Σε αρκετές δημοσιεύσεις αξιολογήθηκαν τόσο οι επιμέρους ενώσεις όσο και η συνδυασμένη έκθεση σε μίγματα PFAS. Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3-1.

Πίνακας 3-1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Συγγραφείς, Έτος	Χώρα	Σχεδιασμός	Πληθυσμός	Τύπος PFAS	Ρευματολογική έκβαση
(Innes et al., 2011)	ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη	49.432 ενήλικες	PFOA, PFOS	Οστεοαρθρίτιδα
(Zhao, Jin, et al., 2022)	Κίνα	Παρατηρητική κλινική μελέτη	155 ασθενείς με RA και 145 μάρτυρες	Πολλαπλά PFAS	Κλινικές εκδηλώσεις και δραστηριότητα RA
(Zhao, Liu, et al., 2022)	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	294 ασθενείς με RA και 280 μάρτυρες	9 PFAS	Ανοσολογικοί δείκτες RA
(Qu et al., 2022)	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	156 ασθενείς με RA και 156 μάρτυρες	7 PFAAs	Εμφάνιση RA και ανοσολογικοί δείκτες
(Iwata et al., 2024)	Ιαπωνία	Προοπτική κοόρτη γεννήσεων	25.256 παιδιά	Προγεννητική έκθεση σε 28 PFAS	Νόσος Kawasaki
(Yang et al., 2024)	ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη	6.194 ενήλικες	PFNA, PFOA, PFOS, PFDA, PFHxS	Αρθρίτιδα, RA, OA και άλλοι τύποι
(Qiao et al., 2024)	ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη	10.496 ενήλικες	Επιμέρους PFAS και μίγματα	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
(Zhao et al., 2024)	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	162 ασθενείς με Sjögren και 156 μάρτυρες	9 PFAAs	Σύνδρομο Sjögren

(Li et al., 2025)	ΗΠΑ	Συγχρονική ανάλυση με machine learning	11.705 συμμετέχοντες	7 PFAS	Κίνδυνος RA
(Zhao et al., 2025)	Κίνα	Παρατηρητική κλινική μελέτη	136 ασθενείς με pSjS και 148 μάρτυρες	4 PFAS	Κλινικές εκδηλώσεις πρωτοπαθούς Sjögren
(Lv et al., 2025)	ΗΠΑ	Συγχρονική ανάλυση και μηχανιστική διερεύνηση	8.743 ενήλικες	PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS	Κίνδυνος RA

3.3. Κύρια ευρήματα ανά ρευματολογική πάθηση

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια ως προς τη ρευματολογική πάθηση που εξετάστηκε, τον πληθυσμό της μελέτης, τις επιμέρους ενώσεις PFAS και τη μεθοδολογία στατιστικής ανάλυσης. Για τον λόγο αυτό, τα κύρια ευρήματα παρουσιάζονται ανά ρευματολογική πάθηση. Συνοπτική αποτύπωση του αριθμού των δημοσιεύσεων, των κυριότερων PFAS που εξετάστηκαν και της γενικής κατεύθυνσης των ευρημάτων ανά πάθηση παρουσιάζεται στον Πίνακα 3-2.

Πίνακας 3-2: Συνοπτική παρουσίαση των κύριων ευρημάτων ανά ρευματολογική πάθηση.

Πάθηση	Αριθμός Δημοσιεύσεων	Κύρια PFAS	Σύνοψη Ευρημάτων
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	6	PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS, 6:2 Cl-PFESA	Ετερογενή αποτελέσματα: θετικές, αντίστροφες και μη γραμμικές συσχετίσεις
Αρθρίτιδα / Οστεοαρθρίτιδα	2	PFOA, PFOS, PFDA	Θετική συσχέτιση PFOA με OA, αντίστροφη PFOS με OA, πιθανή αλληλεπίδραση PFDA
Σύνδρομο Sjögren	2	PFOA, PFTTrDA, PFUdA, PFNA, PFDA	Συσχετίσεις με παρουσία νόσου και επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις
Νόσος Kawasaki	1	Πολλαπλά PFAS	Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος

3.3.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτέλεσε τη συχνότερα εξεταζόμενη ρευματολογική πάθηση στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Οι σχετικές δημοσιεύσεις διερεύνησαν τη συσχέτιση της έκθεσης σε διαφορετικές ενώσεις PFAS με την εμφάνιση της νόσου, την πιθανότητα παρουσίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας, τη δραστηριότητα της νόσου και επιμέρους ανοσολογικούς δείκτες.

Στην μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Qu et al., που πραγματοποιήθηκε στην πόλη Hangzhou της Κίνας, οι συγκεντρώσεις PFOA στον ορό συσχετίστηκαν θετικά με την παρουσία ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παράλληλα, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PFOA και εργαστηριακών δεικτών που σχετίζονται με τη νόσο, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων. Για τα επίπεδα PFOS, η συσχέτιση δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Σε άλλη μελέτη (Zhao, Liu, et al., 2022) από την ίδια γεωγραφική περιοχή, οι συγκεντρώσεις PFOA, PFOS και 6:2 Cl-PFESA συσχετίστηκαν με μεταβολές σε ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις δείκτες της RA. Ειδικότερα, αναφέρθηκαν συσχετίσεις με τον ρευματοειδή παράγοντα, τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων, τις ανοσοσφαιρίνες και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Επιπλέον, κλινική μελέτη (Zhao, Jin, et al., 2022) σε ασθενείς με RA έδειξε ότι ορισμένες ενώσεις PFAS συσχετίστηκαν θετικά με τον δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS28 και με επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η έκθεση σε PFAS ενδέχεται να σχετίζεται όχι μόνο με την παρουσία της νόσου αλλά και με την κλινική της εικόνα.

Οι αναλύσεις δεδομένων από το NHANES των ΗΠΑ (Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024) παρουσίασαν περισσότερο ετερογενή αποτελέσματα. Στην μελέτη των Qiao et al., υψηλότερες συγκεντρώσεις επιμέρους PFAS και μιγμάτων PFAS συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Αντίθετα, στην ανάλυση των Lv et al., παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των PFOA, PFOS και PFNA, καθώς και του συνολικού μίγματος PFAS, με τον κίνδυνο RA.

Τέλος, οι Li et al., αξιοποίησαν μεθόδους μηχανικής μάθησης που ανέδειξαν το PFOS και το MPAH ως σημαντικούς παράγοντες για την πρόβλεψη του κινδύνου RA. Η σχέση μεταξύ PFOS και κινδύνου δεν ήταν γραμμική, αλλά παρουσίαζε μεταβολές ανάλογα με το επίπεδο έκθεσης.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των ευρημάτων, τα αποτελέσματα σχετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν ήταν πλήρως συνεπή μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, αρκετές δημοσιεύσεις ανέδειξαν συσχετίσεις μεταξύ επιμέρους PFAS και της παρουσίας της νόσου, της ενεργότητας της ή συγκεκριμένων ανοσολογικών δεικτών.

3.3.2. Αρθρίτιδα και Οστεοαρθρίτιδα

Η μεγάλη συγχρονική μελέτη των Innes et al., πραγματοποιήθηκε σε περιοχές του Mid-Ohio Valley ως προς την περιβαλλοντική επιβάρυνση από PFOA. Η μελέτη ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων PFOA στον ορό και αυξημένης πιθανότητα αυτοαναφερόμενης οστεοαρθρίτιδας. Αντίθετα, για το PFOS παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση με την οστεοαρθρίτιδα.

Στη ανάλυση δεδομένων από το NHANES (Yang et al., 2024) εξετάστηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ της έκθεσης σε υπερφθοριωμένα αλκυλικά οξέα και του οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με την παρουσία αρθρίτιδας. Η μελέτη έδειξε ότι υψηλότερα επίπεδα PFDA ενίσχυαν τη συσχέτιση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού διαβήτη και αρθρίτιδας. Το εύρημα αυτό αφορά κυρίως πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και ατομικών παραγόντων κινδύνου και όχι απλή άμεση συσχέτιση ενός μεμονωμένου PFAS με την αρθρίτιδα.

3.3.3. Σύνδρομο Sjögren

Η πρώτη μελέτη (Zhao et al., 2024) ασθενών-μαρτύρων, εξέτασε τις συγκεντρώσεις 9 υπερφθοριωμένων αλκυλικών οξέων στον ορό ασθενών με σύνδρομο Sjögren και υγιών μαρτύρων. Τα επίπεδα PFOA και PFTrDA εμφάνισαν αντίστροφη συσχέτιση με την παρουσία της νόσου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων PFOA και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Στη δεύτερη μελέτη (Zhao et al., 2025), η οποία επικεντρώθηκε στις κλινικές εκδηλώσεις του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren, οι συγκεντρώσεις PFUdA ήταν υψηλότερες στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Παράλληλα, διαπιστώθηκαν συσχετίσεις μεταξύ επιμέρους PFAS και αιματολογικών ή ανοσολογικών χαρακτηριστικών, όπως η λευκοπενία, η θρομβοπενία, ο τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων και η θετικότητα για anti-SSA αντισώματα.

3.3.4. Νόσος Kawasaki

Η προοπτική μελέτη κοόρτης (Iwata et al., 2024) στην Ιαπωνία διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης σε PFAS και της εμφάνισης νόσου Kawasaki σε παιδιά ηλικίας έως τεσσάρων ετών.

Οι συγκεντρώσεις PFAS μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης και αξιολογήθηκε η εμφάνιση νόσου Kawasaki στα παιδιά. Οι αναλύσεις για τις επιμέρους ενώσεις PFAS δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Αντίστοιχα, οι αναλύσεις μιγμάτων PFAS υπέδειξαν αντίστροφη και όχι θετική συσχέτιση με την εμφάνιση νόσου Kawasaki. Συνεπώς, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν τεκμηριώθηκε αυξημένος κίνδυνος νόσου Kawasaki σε σχέση με την προγεννητική έκθεση σε PFAS.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. Σύνοψη ευρημάτων

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε υπερ και πολυφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες (PFAS) και της εκδήλωσης ή επιδείνωσης κλινικού φαινοτύπου σε ρευματολογικές παθήσεις. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 11 πρωτογενείς μελέτες, οι οποίες αφορούσαν κυρίως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά και την οστεοαρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren και τη νόσο Kawasaki.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) αποτέλεσε τη συχνότερα μελετημένη πάθηση στην παρούσα ανασκόπηση. Οι μελέτες (Li et al., 2025; Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024; Qu et al., 2022; Yang et al., 2024; Zhao, Jin, et al., 2022; Zhao, Liu, et al., 2022) ανέδειξαν συσχετίσεις μεταξύ των συγκεντρώσεων επιμέρους PFAS και της παρουσίας της νόσου, της ενεργότητάς της ή σχετικών ανοσολογικών και φλεγμονωδών δεικτών. Ειδικότερα, ενώσεις όπως τα PFOA, PFOS, PFNA καθώς και νεότερα υποκατάστατα PFAS (6:2 Cl-PFESA και 8:2 Cl-PFESA) συσχετίστηκαν με δείκτες όπως ο ρευματοειδής παράγοντας, τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων και ο δείκτης ενεργότητας DAS28. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν ήταν πλήρως συνεπή, καθώς ορισμένες αναλύσεις ανέφεραν θετικές συσχετίσεις, ενώ άλλες κατέγραψαν αντίστροφες ή μη γραμμικές σχέσεις (Li et al., 2025; Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024).

Για την οστεοαρθρίτιδα, η πληθυσμιακή μελέτη (Innes et al., 2011) ανέφερε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PFOA και της παρουσίας της νόσου, ενώ για το PFOS παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση. Επιπλέον, οι Yang et al. που εξέτασαν την αρθρίτιδα συνολικά, διαπιστώθηκε ότι η έκθεση σε PFDA ενδέχεται να αλληλεπιδρά με το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, επηρεάζοντας την πιθανότητα εμφάνισης αρθρίτιδας.

Όσον αφορά το σύνδρομο Sjögren, οι διαθέσιμες μελέτες (Zhao et al., 2024, 2025) ανέδειξαν ότι ορισμένες ενώσεις PFAS ενδέχεται να σχετίζονται τόσο με την παρουσία της νόσου όσο και με επιμέρους κλινικές ή εργαστηριακές εκδηλώσεις της. Παρότι τα αποτελέσματα αυτά είναι ενδιαφέροντα, ο περιορισμένος αριθμός μελετών δεν επιτρέπει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Τέλος, η μοναδική μελέτη (Iwata et al., 2024) που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ προγεννητικής έκθεσης σε PFAS και νόσου Kawasaki δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Αντίθετα, οι αναλύσεις μιγμάτων PFAS υπέδειξαν αντίστροφη συσχέτιση.

4.2. Ερμηνεία των ευρημάτων ανά ρευματολογική πάθηση

4.2.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα συγκεντρώνει το μεγαλύτερο μέρος της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τις PFAS και τις ρευματολογικές παθήσεις. Παρότι αρκετές μελέτες ανέδειξαν πιθανές συσχετίσεις, τα αποτελέσματα δεν συγκλίνουν σε ένα ενιαίο πρότυπο. Η ετερογένεια αυτή υποδηλώνει ότι η πιθανή σχέση μεταξύ PFAS και ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι σύνθετη και δεν μπορεί να αποδοθεί σε μία απλή, γραμμική επίδραση κοινή για όλες τις ενώσεις.

Οι κλινικές μελέτες (Qu et al., 2022; Zhao, Jin, et al., 2022; Zhao, Liu, et al., 2022) που πραγματοποιήθηκαν στην πόλη Hangzhou της Κίνας ενισχύουν την υπόθεση ότι ορισμένες PFAS ενδέχεται να σχετίζονται όχι μόνο με την παρουσία της νόσου αλλά και με την ανοσολογική και κλινική της έκφραση. Ειδικότερα, τα υψηλότερα επίπεδα PFOA στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας RA και με υψηλότερες τιμές ειδικών ανοσολογικών δεικτών. Επιπλέον, τα PFOA, PFOS, PFNA και 8:2 Cl-PFESA, συσχετίστηκαν θετικά με τον δείκτη ενεργότητας DAS28. Ωστόσο, επειδή οι δημοσιεύσεις προέρχονται από την ίδια γεωγραφική περιοχή και από συνεργαζόμενες ερευνητικές ομάδες, η πιθανότητα επικάλυψης των πληθυσμών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επομένως, τα ευρήματα χρειάζονται επιβεβαίωση σε ανεξάρτητα δείγματα.

Εν αντιθέσει, οι αναλύσεις (Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024) που βασίστηκαν σε δεδομένα του αμερικανικού NHANES παρουσίασαν περισσότερο ετερογενή αποτελέσματα. Ο Qiao και οι συνεργάτες του, κατέγραψαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και της πιθανότητας παρουσίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σε μεταγενέστερη ανάλυση (Lv et al., 2025), όμως, τα PFOA, PFOS και PFNA, καθώς και η συνολική έκθεση σε μίγμα PFAS, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο. Παράλληλα, μελέτη (Li et al., 2025) που αξιοποίησε μεθόδους μηχανικής μάθησης ανέδειξε μη γραμμικές σχέσεις, όπως μία

καμπύλη σχήματος U μεταξύ των επιπέδων PFOS και της πιθανότητας παρουσίας της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με το επίπεδο έκθεσης και να μην αποτυπώνεται επαρκώς μέσω συμβατικών γραμμικών μοντέλων.

Οι διαφορές αυτές μπορεί να σχετίζονται με τον σχεδιασμό των μελετών, τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών, το εύρος της έκθεσης, τον τρόπο διάγνωσης της νόσου και τις διαφορετικές στατιστικές μεθόδους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την ερμηνεία των μελετών NHANES (Lv et al., 2025; Qiao et al., 2024), καθώς η διάγνωση βασίζεται συνήθως σε αυτοαναφορά και η μέτρηση των PFAS πραγματοποιείται σε ένα μόνο χρονικό σημείο. Επιπλέον, αρκετές αναλύσεις αξιοποίησαν διαφορετικούς κύκλους της ίδιας βάσης δεδομένων, με αποτέλεσμα να υπάρχει πιθανή επικάλυψη πληθυσμών. Αντίστοιχα, ο βαθμός επικάλυψης μεταξύ των πληθυσμών των μελετών από την Hangzhou (Qu et al., 2022; Zhao, Jin, et al., 2022; Zhao, Liu, et al., 2022) δεν είναι απολύτως σαφής.

Συνεπώς, η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρέχει ενδείξεις πιθανής σχέσης μεταξύ PFAS και ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά δεν επιτρέπει ακόμη την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος για μία ενιαία γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης ή για αιτιώδη συσχέτιση. Η επίδραση ενδέχεται να διαφοροποιείται ανάλογα με τη συγκεκριμένη ένωση PFAS, το φύλο, την ηλικία και το συνολικό προφίλ έκθεσης.

4.2.2. Οστεοαρθρίτιδα

Τα δεδομένα σχετικά με την έκθεση σε PFAS και την οστεοαρθρίτιδα παραμένουν περιορισμένα. Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, για την οποία έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες κλινικές και πληθυσμιακές αναλύσεις, τα δεδομένα για την οστεοαρθρίτιδα βασίζονται κυρίως σε μία μεγάλη συγχρονική μελέτη από τις ΗΠΑ. Η μελέτη (Innes et al., 2011) αυτή έδειξε ότι υψηλά επίπεδα PFOA στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας οστεοαρθρίτιδας. Αντίθετα, για το PFOS καταγράφηκε αντίστροφη συσχέτιση. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι διαφορετικές ενώσεις της ίδιας ευρύτερης κατηγορίας χημικών ουσιών δεν επιδρούν αναγκαστικά με τον ίδιο τρόπο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ένδειξη ότι η σχέση μεταξύ PFOA και οστεοαρθρίτιδας ήταν εντονότερη σε υψηλότερα επίπεδα έκθεσης. Το εύρημα αυτό ενδέχεται να υποδηλώνει πιθανή επίδραση κατωφλίου, η οποία δεν αποτυπώνεται επαρκώς όταν εξετάζονται

αποκλειστικά επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα με εκείνα του γενικού πληθυσμού. Αντίθετα, η αντίστροφη συσχέτιση που παρατηρήθηκε για το PFOS δεν πρέπει να ερμηνευθεί ως ένδειξη προστατευτικής δράσης. Είναι πιθανό οι δύο ενώσεις να επηρεάζουν διαφορετικά βιολογικά μονοπάτια ή τα ευρήματα να σχετίζονται με μη μετρήσιμους συγχυτικούς παράγοντες.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί προσοχή, καθώς η μελέτη είχε συγχρονικό σχεδιασμό και η διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας βασίστηκε σε αυτοαναφορά των συμμετεχόντων. Επιπλέον, ο πληθυσμός προερχόταν από περιοχή με ιδιαίτερα αυξημένη περιβαλλοντική επιβάρυνση από PFOA. Συνεπώς, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η χρονική ακολουθία μεταξύ έκθεσης και νόσου ούτε να θεωρηθεί δεδομένη η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε πληθυσμούς με χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης.

Η μελέτη των (Yang et al., 2024) προσθέτει μία διαφορετική διάσταση, καθώς εξετάζει την αρθρίτιδα ως ευρύτερη κατηγορία νοσημάτων και διερευνά την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικής έκθεσης και ατομικής προδιάθεσης. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα PFDA ενδέχεται να ενισχύουν τη σχέση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη και παρουσίας αρθρίτιδας. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν αποτελεί απόδειξη άμεσης επίδρασης του PFDA ούτε αφορά αποκλειστικά την οστεοαρθρίτιδα. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού διαβήτη και οστεοαρθρίτιδας δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες.

Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με τον ρόλο των PFAS στην οστεοαρθρίτιδα. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες με κλινικά επιβεβαιωμένη διάγνωση, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έκθεσης και διακριτή αξιολόγηση των επιμέρους τύπων αρθρίτιδας. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι λοιπές μορφές αρθρίτιδας χαρακτηρίζονται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

4.2.3. Σύνδρομο Sjögren

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ PFAS και συνδρόμου Sjögren παραμένει ιδιαίτερα περιορισμένη. Οι δύο διαθέσιμες μελέτες (Zhao et al., 2024, 2025) παρέχουν αρχικές ενδείξεις ότι ορισμένες ενώσεις PFAS ενδέχεται να σχετίζονται τόσο με την

παρουσία της νόσου όσο και με επιμέρους κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της. Ωστόσο, η κατεύθυνση των συσχετίσεων δεν ήταν ενιαία, γεγονός που αναδεικνύει την πολυπλοκότητα της πιθανής σχέσης. Στην πρώτη μελέτη (Zhao et al., 2024), τα επίπεδα PFOA και PFTrDA παρουσίασαν αντίστροφη συσχέτιση με την πιθανότητα παρουσίας συνδρόμου, καταγράφοντας παράλληλα, αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PFOA και της CRP.

Οι Zhao et al το 2025, κατέγραψαν υψηλότερα επίπεδα PFUdA στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις PFNA σε ασθενείς με συγκεκριμένο ανοσολογικό πρότυπο, ενώ χαμηλότερα επίπεδα PFNA και PFDA εντοπίστηκαν σε ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων.

Οι παρατηρήσεις αυτές αναδεικνύουν την πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ PFAS και συνδρόμου Sjögren και υποδηλώνουν ότι διαφορετικές ενώσεις ενδέχεται να επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νόσο. Παράλληλα, οι συσχετίσεις αυτές μπορεί να επηρεάζονται από παράγοντες όπως τα ιδιαίτερα τοξικοκινητικά χαρακτηριστικά των επιμέρους PFAS, η υπολειπόμενη σύγχυση ή ακόμη και η αντίστροφη αιτιότητα. Για παράδειγμα, η ίδια η νόσος, οι μεταβολές στον τρόπο ζωής ή η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των PFAS στον οργανισμό.

4.2.4. Νόσος Kawasaki

Η σχέση μεταξύ προγεννητικής έκθεσης σε PFAS και νόσου Kawasaki διερευνήθηκε σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης (Iwata et al., 2024) από την Ιαπωνία. Σε αντίθεση με τις περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, η συγκεκριμένη μελέτη είχε το πλεονέκτημα ότι η έκθεση μετρήθηκε κατά την εγκυμοσύνη και τα παιδιά παρακολούθηθηκαν έως την ηλικία των τεσσάρων ετών. Ο σχεδιασμός αυτός επιτρέπει σαφέστερη χρονική ακολουθία μεταξύ έκθεσης και έκβασης.

Οι αναλύσεις δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου νόσου Kawasaki για καμία από τις επιμέρους ενώσεις PFAS που εξετάστηκαν. Επιπλέον, οι αναλύσεις μιγμάτων υπέδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης και της εμφάνισης της νόσου.

Το αποτέλεσμα αυτό δεν πρέπει να ερμηνευθεί ως απόδειξη προστατευτικής επίδρασης των PFAS. Οι αντίστροφες συσχετίσεις μπορεί να σχετίζονται με υπολειπόμενη σύγχυση, μη μετρήσιμους παράγοντες ή σύνθετες ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της προγεννητικής έκθεσης.

Η νόσος Kawasaki διαφοροποιείται από τις χρόνιες αυτοάνοσες ρευματολογικές παθήσεις των ενηλίκων, καθώς αποτελεί οξεία παιδιατρική αγγειίτιδα με ιδιαίτερο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Επομένως, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με τα ευρήματα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή το σύνδρομο Sjögren.

Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη δεν παρέχει ενδείξεις αυξημένου κινδύνου νόσου Kawasaki λόγω προγεννητικής έκθεσης σε PFAS. Ωστόσο, επειδή πρόκειται για τη μοναδική διαθέσιμη μελέτη, απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

4.3. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η έκθεση σε PFAS ενδέχεται να συμβάλλει στην εμφάνιση ή στην τροποποίηση της κλινικής έκφρασης ρευματολογικών παθήσεων δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως (Pollard et al., 2021). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι πιθανότατα δεν εμπλέκεται ένας μεμονωμένος μηχανισμός, αλλά ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ανοσολογικής απόκρισης, της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών, του οξειδωτικού στρες και επιμέρους μονοπατιών κυτταρικής σηματοδότησης (Ehrlich et al., 2023). Επιπλέον, διαφορετικές ενώσεις PFAS ενδέχεται να μην παρουσιάζουν πανομοιότυπη δράση, καθώς οι βιολογικές τους επιδράσεις μπορεί να επηρεάζονται από το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας, τη λειτουργική τους ομάδα και τον βαθμό βιοσυσώρευσης (Chang et al., 2016).

Ένας από τους σημαντικότερους πιθανούς μηχανισμούς είναι η διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Ehrlich et al., 2023). Τα PFAS έχουν συσχετιστεί με ανοσοτροποποιητικές και ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις, όπως μεταβολές στην παραγωγή αντισωμάτων, στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και στην ισορροπία μεταξύ διαφορετικών υποπληθυσμών ανοσοκυττάρων (Chang et al., 2016; Ehrlich et al., 2023).

Η επίδραση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα αυτοάνοσα νοσήματα, στα οποία η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και η δυσλειτουργία της επίκτητης ανοσίας διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο (Chang et al., 2016).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων ορισμένων PFAS και δεικτών όπως ο ρευματοειδής παράγοντας, τα αντισώματα έναντι κιτρολλινιωμένων πεπτιδίων και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υποδηλώνουν πιθανή επίδραση στη χυμική ανοσολογική απόκριση και στη φλεγμονώδη διεργασία (Ehrlich et al., 2023). Η παθογένεια της νόσου χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων και αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, η IL-1β και η IL-6 (Smolen et al., 2016). Επομένως, η τροποποίηση των συγκεκριμένων μονοπατιών από περιβαλλοντικές χημικές ουσίες θα μπορούσε να επηρεάσει την έναρξη ή τη δραστηριότητα της νόσου (Pollard et al., 2021).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η πιθανή διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αποκρίσεων Th1 και Th2 (Ehrlich et al., 2023). Ορισμένες πειραματικές και επιδημιολογικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε PFAS μπορεί να ενισχύει την παραγωγή κυτταροκινών τύπου Th2 και να καταστέλλει την απόκριση τύπου Th1 (Chang et al., 2016; Ehrlich et al., 2023). Η μεταβολή αυτή ενδέχεται να επηρεάζει διαφορετικά τις επιμέρους ρευματολογικές παθήσεις, ανάλογα με τον κυρίαρχο ανοσολογικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην παθογένειά τους (Pollard et al., 2021). Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει γιατί ορισμένες μελέτες ανέφεραν θετικές συσχετίσεις, ενώ άλλες κατέγραψαν αντίστροφες ή μη γραμμικές σχέσεις (Chang et al., 2016).

Στο σύνδρομο Sjögren, η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων και η αυξημένη παραγωγή αυτοαντισωμάτων αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της νόσου (Shiboski et al., 2017). Οι παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων PFAS και δεικτών όπως τα αντιπυρηνικά αντισώματα και τα anti-SSA αντισώματα ενδέχεται να αντανakλούν ανοσοτροποποιητική επίδραση των PFAS στη λειτουργία των B λεμφοκυττάρων και στην παραγωγή αντισωμάτων (Ehrlich et al., 2023). Οι αντίστροφες συσχετίσεις που καταγράφηκαν σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να σχετίζονται με ανοσοκατασταλτική επίδραση, διαφορετική τοξικοκινητική των επιμέρους ενώσεων ή μεταβολές που προκαλούνται από την ίδια τη νόσο και τη θεραπευτική αγωγή (Chang et al., 2016).

Ένας επιπλέον πιθανός μηχανισμός αφορά την ενεργοποίηση ή την αναστολή ενδοκυττάρων μονοπατιών σηματοδότησης (Ehrlich et al., 2023). Έχει προταθεί ότι ορισμένα PFAS μπορεί να επηρεάζουν τους υποδοχείς PPAR, οι οποίοι συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονής και της ανοσολογικής απόκρισης (Chang et al., 2016). Άλλα πιθανά μονοπάτια περιλαμβάνουν τη σηματοδότηση μέσω MAPK και NLRP3, καθώς και τη ρύθμιση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (Ehrlich et al., 2023). Μολονότι, τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και δεν έχει αποδειχθεί ότι οι μηχανισμοί αυτοί λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο στον ανθρώπινο οργανισμό και σε όλες τις ρευματολογικές παθήσεις (Pollard et al., 2021).

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί επίσης πιθανό συνδετικό κρίκο μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και της χρόνιας φλεγμονής (Ehrlich et al., 2023). Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών μπορεί να προκαλέσει κυτταρική βλάβη, να ενισχύσει τη φλεγμονώδη απόκριση και να επηρεάσει την ανοσολογική ανοχή (Chang et al., 2016). Σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας, η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβανόταν το PFOS, συσχετίστηκε με επιδείνωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Pollard et al., 2021). Παρότι τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να μεταφερθούν άμεσα στον άνθρωπο, παρέχουν βιολογικά εύλογες ενδείξεις για περαιτέρω διερεύνηση (Pollard et al., 2021).

Για τη νόσο Kawasaki, έχει προταθεί ότι πιθανές ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των PFAS μπορεί να σχετίζονται με μεταβολές στην παραγωγή κυτταροκινών, όπως οι IL-6, IL-10, TNF-α και IFN-γ, καθώς και με διαταραχές της ισορροπίας Th1/Th2 (Ehrlich et al., 2023). Η ενεργοποίηση μονοπατιών που σχετίζονται με τους υποδοχείς PPAR έχει επίσης προταθεί ως πιθανή εξήγηση (Chang et al., 2016). Παρά ταύτα, η μοναδική διαθέσιμη προοπτική μελέτη δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο νόσου Kawasaki και επομένως, οι σχετικές υποθέσεις παραμένουν διερευνητικές.

Τέλος, η ταυτόχρονη έκθεση σε μίγματα διαφορετικών PFAS ενδέχεται να έχει ιδιαίτερη σημασία. Στην καθημερινή ζωή, η έκθεση σπάνια περιορίζεται σε μία μόνο ένωση. Οι επιμέρους ουσίες μπορεί να παρουσιάζουν προσθετικές, συνεργιστικές ή ακόμη και ανταγωνιστικές επιδράσεις. Η πιθανότητα αυτή, σε συνδυασμό με τις μη γραμμικές σχέσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένες μελέτες, καθιστά ανεπαρκή την αποκλειστική αξιολόγηση κάθε PFAS μεμονωμένα (Chang et al., 2016).

4.4. Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί

4.4.1. Πλεονεκτήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρέχει μία οργανωμένη αποτύπωση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και των ρευματολογικών παθήσεων. Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε τρεις ευρέως χρησιμοποιούμενες διεθνείς βάσεις δεδομένων, PubMed, Scopus και Web of Science, με τη χρήση προκαθορισμένης στρατηγικής αναζήτησης και συνδυασμού όρων σχετικών τόσο με τις PFAS όσο και με τις ρευματολογικές εκβάσεις. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν σαφή κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και η διαδικασία επιλογής των μελετών παρουσιάστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA.

Η συγχώνευση των βιβλιογραφικών εγγραφών και η αφαίρεση των διπλοτύπων πραγματοποιήθηκαν συστηματικά στο περιβάλλον της γλώσσας προγραμματισμού R, με βασικό αναγνωριστικό το DOI. Για τον εντοπισμό πιθανών διπλότυπων εγγραφών χωρίς διαθέσιμο DOI εφαρμόστηκε συμπληρωματικός έλεγχος βάσει τίτλου, συγγραφέων και έτους δημοσίευσης.

Ένα ακόμη πλεονέκτημα αποτελεί η εστίαση σε ένα επίκαιρο αλλά σχετικά περιορισμένα διερευνημένο ζήτημα περιβαλλοντικής υγείας. Η ανασκόπηση δεν περιορίστηκε σε μία μόνο πάθηση, αλλά κάλυψε διαφορετικές ρευματολογικές εκβάσεις, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren και τη νόσο Kawasaki.

4.4.2. Περιορισμοί της διαθέσιμης βιβλιογραφίας

Η ερμηνεία των ευρημάτων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, καθώς η διαθέσιμη βιβλιογραφία παρουσιάζει σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Η πλειονότητα των δημοσιεύσεων βασίστηκε σε συγχρονικές αναλύσεις, στις οποίες η έκθεση σε PFAS και η παρουσία της ρευματολογικής πάθησης αξιολογήθηκαν κατά το ίδιο χρονικό σημείο. Συνεπώς, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί με ασφάλεια η χρονική ακολουθία μεταξύ έκθεσης και έκβασης ούτε να αποκλειστεί η πιθανότητα αντίστροφης αιτιότητας. Η ίδια η νόσος, οι μεταβολές στον τρόπο ζωής, η φαρμακευτική αγωγή ή η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των PFAS στον οργανισμό.

Ένας ακόμη περιορισμός αφορά την ετερογένεια των μελετών. Οι δημοσιεύσεις διέφεραν ως προς τους πληθυσμούς, τα επίπεδα έκθεσης, τις επιμέρους ενώσεις PFAS, τις ρευματολογικές εκβάσεις και τις στατιστικές μεθόδους. Επιπλέον, η ανθρώπινη έκθεση αφορά συνήθως μίγματα PFAS και όχι μία μεμονωμένη ουσία. Ωστόσο, αρκετές μελέτες αξιολόγησαν κάθε ένωση ξεχωριστά, χωρίς να εξετάζουν πλήρως πιθανές προσθετικές, συνεργιστικές ή ανταγωνιστικές επιδράσεις.

Περιορισμοί παρατηρούνται και στον προσδιορισμό των ρευματολογικών εκβάσεων. Σε ορισμένες πληθυσμιακές αναλύσεις, η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας ή της αρθρίτιδας συνολικά βασίστηκε σε αυτοαναφορά των συμμετεχόντων, γεγονός που ενδέχεται να οδηγήσει σε εσφαλμένη ταξινόμηση της νόσου. Αντίθετα, οι κλινικές μελέτες παρείχαν λεπτομερέστερη αξιολόγηση, αλλά συνήθως περιλάμβαναν μικρότερα δείγματα και προέρχονταν από συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές.

Παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η διατροφή, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η νεφρική λειτουργία και η έκθεση σε άλλους περιβαλλοντικούς ρύπους ενδέχεται να σχετίζονται τόσο με τις συγκεντρώσεις PFAS όσο και με τις ρευματολογικές παθήσεις. Παρότι οι περισσότερες μελέτες πραγματοποίησαν στατιστική προσαρμογή, δεν χρησιμοποιήθηκε ενιαίο σύνολο συγχυτικών παραγόντων σε όλες τις αναλύσεις. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση υπολειπόμενης σύγχυσης.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται και λόγω της πιθανής επικάλυψης πληθυσμών. Πολλαπλές δημοσιεύσεις αξιοποίησαν δεδομένα από διαφορετικούς κύκλους του NHANES, ενώ αρκετές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjögren πραγματοποιήθηκαν στην ίδια γεωγραφική περιοχή της Κίνας και από συνεργαζόμενες ερευνητικές ομάδες. Κατά συνέπεια, ο αριθμός των δημοσιεύσεων δεν αντιστοιχεί απαραίτητα σε ισάριθμες πλήρως ανεξάρτητες πηγές τεκμηρίωσης.

4.4.3. Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 πρωτογενείς μελέτες, ενώ για ορισμένες παθήσεις τα διαθέσιμα δεδομένα ήταν ιδιαίτερα περιορισμένα. Η σημαντική ετερογένεια των μελετών δεν επέτρεψε την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης και για τον

λόγο αυτό, εφαρμόστηκε περιγραφική και αφηγηματική σύνθεση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, μία δυνητικά σχετική δημοσίευση δεν συμπεριλήφθηκε, καθώς δεν κατέστη δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου της.

Παρά τη συμπληρωματική αναζήτηση και τον έλεγχο των βιβλιογραφικών εγγραφών, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως η πιθανότητα παράλειψης σχετικών δημοσιεύσεων ή γκριζας βιβλιογραφίας. Επιπλέον, η χρήση του DOI ως βασικού κριτηρίου για την αφαίρεση των διπλοτύπων ενδέχεται να μην εντοπίζει όλες τις εγγραφές με ελλιπή βιβλιογραφικά στοιχεία, παρότι πραγματοποιήθηκε συμπληρωματικός χειροκίνητος έλεγχος.

Τέλος, η αξιολόγηση των τίτλων, των περιλήψεων και των πλήρων κειμένων, καθώς και η εξαγωγή των δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν από έναν αξιολογητή. Η απουσία δεύτερου ανεξάρτητου αξιολογητή ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο σφάλματος ή υποκειμενικότητας κατά τη διαδικασία επιλογής και καταγραφής των δεδομένων.

4.5. Επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία και την κλινική πράξη

Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε υπερ και πολυφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες ενδέχεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ή την κλινική έκφραση ορισμένων ρευματολογικών παθήσεων. Παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την τεκμηρίωση αιτιώδους σχέσης, η πιθανή επίδραση των PFAS στην ανοσολογική λειτουργία και στη χρόνια φλεγμονή παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία.

Οι PFAS αποτελούν ευρέως διαδεδομένους και ανθεκτικούς περιβαλλοντικούς ρύπους. Λόγω της μακράς παραμονής τους στο περιβάλλον και της δυνατότητας βιοσυσσώρευσης, η ανθρώπινη έκθεση μπορεί να προέρχεται από πολλαπλές πηγές, όπως το πόσιμο νερό, τα τρόφιμα, ο οικιακός εξοπλισμός και ορισμένα επαγγελματικά περιβάλλοντα. Κατά συνέπεια, η μείωση της περιβαλλοντικής επιβάρυνσης και ο περιορισμός της έκθεσης του πληθυσμού αποτελούν σημαντικούς στόχους πρόληψης, ανεξάρτητα από το εάν η σχέση με συγκεκριμένες ρευματολογικές παθήσεις δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

Σε επίπεδο δημόσιας υγείας, τα ευρήματα ενισχύουν την ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων PFAS στο νερό, στα τρόφιμα και σε επιλεγμένους

πληθυσμούς με αυξημένη πιθανότητα έκθεσης. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση περιοχών με αυξημένη περιβαλλοντική επιβάρυνση, καθώς και η εφαρμογή μέτρων για τον περιορισμό της χρήσης και της απελευθέρωσης επίμονων PFAS ενώσεων στο περιβάλλον. Η ενημέρωση του κοινού σχετικά με τις πιθανές πηγές έκθεσης μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωση της συνολικής επιβάρυνσης.

Ως προς την κλινική πράξη, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν τον συστηματικό εργαστηριακό έλεγχο των επιπέδων PFAS σε όλους τους ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα. Η μέτρηση των PFAS δεν αποτελεί επί του παρόντος καθιερωμένο διαγνωστικό ή προγνωστικό εργαλείο στη ρευματολογία. Επιπλέον, δεν έχουν καθοριστεί σαφή όρια έκθεσης που να συνδέονται με συγκεκριμένο κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης κάποιας ρευματολογικής πάθησης.

Ωστόσο, οι επαγγελματίες υγείας είναι χρήσιμο να λαμβάνουν υπόψη ότι οι περιβαλλοντικές εκθέσεις ενδέχεται να συνεισφέρουν, μαζί με γενετικούς και άλλους παράγοντες, στην εμφάνιση ή στην πορεία των αυτοάνοσων και φλεγμονωδών παθήσεων. Η λήψη ενός σύντομου περιβαλλοντικού και επαγγελματικού ιστορικού μπορεί να είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κατοικούν σε περιοχές με γνωστή ρύπανση ή εργάζονται σε περιβάλλοντα με πιθανή αυξημένη έκθεση.

Επιπλέον, σε περιπτώσεις τεκμηριωμένης περιβαλλοντικής επιβάρυνσης, η συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών, επαγγελματιών δημόσιας υγείας και περιβαλλοντικών φορέων μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αξιολόγηση του κινδύνου και στην εφαρμογή κατάλληλων προληπτικών μέτρων. Η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για ευάλωτες ομάδες, όπως οι έγκυες γυναίκες, τα παιδιά και οι εργαζόμενοι με αυξημένη επαγγελματική έκθεση.

4.6. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αναδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε PFAS και των ρευματολογικών παθήσεων. Παρότι οι διαθέσιμες μελέτες παρέχουν αρχικές ενδείξεις

συσχέτισης, η ετερογένεια των αποτελεσμάτων και οι μεθοδολογικοί περιορισμοί δεν επιτρέπουν ακόμη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Προτεραιότητα θα πρέπει να δοθεί στη διεξαγωγή μεγαλύτερων προοπτικών μελετών κοόρτης, στις οποίες η έκθεση σε PFAS θα αξιολογείται πριν από την εμφάνιση της ρευματολογικής πάθησης. Ο σχεδιασμός αυτός θα επιτρέψει την καλύτερη τεκμηρίωση της χρονικής ακολουθίας μεταξύ έκθεσης και έκβασης και θα περιορίσει τον κίνδυνο αντίστροφης αιτιότητας. Ιδιαίτερα χρήσιμη θα ήταν η πραγματοποίηση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων των συγκεντρώσεων PFAS σε διαφορετικά χρονικά σημεία, ώστε να αποτυπώνεται με μεγαλύτερη ακρίβεια η μακροχρόνια και σωρευτική έκθεση.

Επιπλέον, απαιτείται μεγαλύτερη τυποποίηση ως προς τη μέτρηση της έκθεσης και τον προσδιορισμό των ρευματολογικών εκβάσεων. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν σαφώς καθορισμένα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια διάγνωσης, αντί να βασίζονται αποκλειστικά στην αυτοαναφορά των συμμετεχόντων. Η καταγραφή της δραστηριότητας της νόσου, της διάρκειας, των κλινικών εκδηλώσεων και της φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσε επίσης να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι PFAS ενδέχεται να επηρεάζουν την πορεία των ρευματολογικών νοσημάτων.

Αξίζει να επισημανθεί η αξιολόγηση των μιγμάτων PFAS. Η ανθρώπινη έκθεση αφορά συνήθως πολλαπλές ενώσεις ταυτόχρονα και όχι μία μεμονωμένη ουσία. Επομένως, οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να συνδυάζουν την ανάλυση επιμέρους PFAS με την αξιολόγηση της συνολικής έκθεσης σε μίγματα, χρησιμοποιώντας κατάλληλες στατιστικές μεθόδους για την ανίχνευση πιθανών προσθετικών, συνεργιστικών, ανταγωνιστικών ή μη γραμμικών επιδράσεων.

Απαιτείται επίσης η διερεύνηση πιθανών διαφοροποιήσεων ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη γενετική προδιάθεση, τη νεφρική λειτουργία, την επαγγελματική έκθεση και το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο. Ορισμένα από τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν διαφορετική ισχύ ή κατεύθυνση των συσχετίσεων σε επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των διαφορών θα μπορούσε να συμβάλει στον εντοπισμό πληθυσμών με αυξημένη ευαισθησία.

Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες και για παθήσεις που παραμένουν ανεπαρκώς διερευνημένες. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία επικεντρώνεται κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ τα δεδομένα για το σύνδρομο Sjögren, τη νόσο Kawasaki και την οστεοαρθρίτιδα είναι περιορισμένα. Παράλληλα, απαιτείται συστηματικότερη διερεύνηση άλλων αυτοάνοσων ρευματολογικών παθήσεων, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η συστηματική σκλήρυνση και οι αγγειίτιδες.

Τέλος, η συνδυασμένη αξιοποίηση επιδημιολογικών, κλινικών και πειραματικών δεδομένων θα μπορούσε να ενισχύσει την κατανόηση των πιθανών βιολογικών μηχανισμών. Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση των PFAS στη λειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων, στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, στις κυτταροκίνες, στο οξειδωτικό στρες και στα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης μπορούν να συμβάλουν στην ερμηνεία των παρατηρούμενων συσχετίσεων. Η επιβεβαίωση των μηχανισμών αυτών σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα με εκείνα του ανθρώπινου πληθυσμού είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Συνολικά, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να βασιστεί σε μεγαλύτερες, προοπτικές και μεθοδολογικά ομοιογενείς μελέτες, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έκθεσης, σαφή κλινικό προσδιορισμό των εκβάσεων και αξιολόγηση πραγματικών μιγμάτων PFAS. Η προσέγγιση αυτή θα επιτρέψει την εξαγωγή πιο αξιόπιστων συμπερασμάτων και θα συμβάλει στην καλύτερη εκτίμηση της σημασίας των PFAS για τη ρευματολογική υγεία.

Βιβλιογραφία

- 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. *Critical Reviews in Toxicology*, 46(4), 279–331. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1122573>
- Committee on the Guidance on PFAS Testing and Health Outcomes, Board on Environmental Studies and Toxicology, Board on Population Health and Public Health Practice, Division on Earth and Life Studies, Health and Medicine Division, & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2022). *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up* (p. 26156). National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>
- De Silva, A. O., Armitage, J. M., Bruton, T. A., Dassuncao, C., Heiger-Bernays, W., Hu, X. C., Kärrman, A., Kelly, B., Ng, C., Robuck, A., Sun, M., Webster, T. F., & Sunderland, E. M. (2020). PFAS Exposure Pathways for Humans and Wildlife: A Synthesis of Current Knowledge and Key Gaps in Understanding. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 631–657. <https://doi.org/10.1002/etc.4935>
- DeLuca, N. M., Minucci, J. M., Mullikin, A., Slover, R., & Cohen Hubal, E. A. (2022). Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A systematic review. *Environment International*, 162, 107149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107149>
- Ehrlich, V., Bil, W., Vandebriel, R., Granum, B., Luijten, M., Lindeman, B., Grandjean, P., Kaiser, A.-M., Hauzenberger, I., Hartmann, C., Gundacker, C., & Uhl, M. (2023). Consideration of pathways for immunotoxicity of per- and polyfluoroalkyl

substances (PFAS). *Environmental Health*, 22(1), 19.

<https://doi.org/10.1186/s12940-022-00958-5>

European Food Safety Authority. (2025, December 10). *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)*. EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/per-and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>

European Food Safety Authority. (2026). Workshop on the latest advancements of PFASs risk assessment. *EFSA Supporting Publications*, 23(3).
<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2026.EN-10011>

Evich, M. G., Davis, M. J. B., McCord, J. P., Acrey, B., Awkerman, J. A., Knappe, D. R. U., Lindstrom, A. B., Speth, T. F., Tebes-Stevens, C., Strynar, M. J., Wang, Z., Weber, E. J., Henderson, W. M., & Washington, J. W. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment. *Science*, 375(6580), eabg9065.
<https://doi.org/10.1126/science.abg9065>

Fenton, S. E., Ducatman, A., Boobis, A., DeWitt, J. C., Lau, C., Ng, C., Smith, J. S., & Roberts, S. M. (2020). Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 606–630.
<https://doi.org/10.1002/etc.4890>

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. *American Journal of Epidemiology*, 174(4), 440–450.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwr107>

Iwata, H., Kobayashi, S., Itoh, M., Itoh, S., Mesfin Ketema, R., Tamura, N., Miyashita, C., Yamaguchi, T., Yamazaki, K., Masuda, H., Ait Bamai, Y., Saijo, Y., Ito, Y.,

- Nakayama, S. F., Kamijima, M., & Kishi, R. (2024). The association between prenatal per-and polyfluoroalkyl substance levels and Kawasaki disease among children of up to 4 years of age: A prospective birth cohort of the Japan Environment and Children's study. *Environment International*, 183, 108321. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108321>
- Kosarek, N. N., & Preston, E. V. (2024). Contributions of Synthetic Chemicals to Autoimmune Disease Development and Occurrence. *Current Environmental Health Reports*, 11(2), 128–144. <https://doi.org/10.1007/s40572-024-00444-9>
- Kwiatkowski, C. F., Andrews, D. Q., Birnbaum, L. S., Bruton, T. A., DeWitt, J. C., Knappe, D. R. U., Maffini, M. V., Miller, M. F., Pelch, K. E., Reade, A., Soehl, A., Trier, X., Venier, M., Wagner, C. C., Wang, Z., & Blum, A. (2020). Scientific Basis for Managing PFAS as a Chemical Class. *Environmental Science & Technology Letters*, 7(8), 532–543. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00255>
- Li, Z., Xu, X., & Zhang, K. (2025). Exploring the relationship between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and rheumatoid arthritis risk using interpretable machine learning. *Frontiers in Public Health*, 13, 1581717. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1581717>
- Liu, E., & Perl, A. (2019). Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(3), 307–315. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000594>
- Lv, Y., Zhao, C., Xiang, Y., Fu, W., Li, J., Wang, F., & Li, X. (2025). Perfluoroalkyl Substance (PFAS) Mixtures Drive Rheumatoid Arthritis Risk Through Immunosuppression: Integrating Epidemiology and Mechanistic Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7518. <https://doi.org/10.3390/ijms26157518>

National Academies of Sciences, E., Division, H. and M., Studies, D. on E. and L.,

Practice, B. on P. H. and P. H., Toxicology, B. on E. S. and, & Outcomes, C. on
the G. on P. T. and H. (2022). Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical
Follow-Up. In *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up*.
National Academies Press (US).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584702/>

Okada, Y., Kishikawa, T., Sakaue, S., & Hirata, J. (2017). Future Directions of Genomics
Research in Rheumatic Diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*,
43(3), 481–487. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.009>

Panieri, E., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Buha Djordjevic, A., & Saso, L. (2022). PFAS
Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*,
10(2), 44. <https://doi.org/10.3390/toxics10020044>

Peritore, A. F., Gugliandolo, E., Cuzzocrea, S., Crupi, R., & Britti, D. (2023). Current
Review of Increasing Animal Health Threat of Per- and Polyfluoroalkyl
Substances (PFAS): Harms, Limitations, and Alternatives to Manage Their
Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11707.
<https://doi.org/10.3390/ijms241411707>

Pollard, K. M., Cauvi, D. M., Mayeux, J. M., Toomey, C. B., Peiss, A. K., Hultman, P., &
Kono, D. H. (2021). Mechanisms of Environment-Induced Autoimmunity. *Annual
Review of Pharmacology and Toxicology*, 61(1), 135–157.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-111453>

Qiao, J.-C., Li, Z.-H., Ma, Y.-B., Ma, H.-Y., Zhang, M.-Y., Zhang, X.-J., & Hu, C.-Y.
(2024). Associations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their
mixture with risk of rheumatoid arthritis in the U.S. adult population.
Environmental Health, 23(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12940-024-01073-3>

- Qu, J., Zhao, Y., Zhang, L., Hu, S., Liao, K., Zhao, M., Wu, P., & Jin, H. (2022).
Evaluated serum perfluoroalkyl acids and their relationships with the incidence of
rheumatoid arthritis in the general population in Hangzhou, China. *Environmental
Pollution*, 307, 119505. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119505>
- R Core Team. (2025). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Data
set]. R Foundation for Statistical Computing.
- Secretariat of the Stockholm Convention. (2026). *PFASs listed under the Stockholm
Convention: Overview*. Stockholm Convention.
[https://www.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PFAS/Overview/tabid/5221/
Default.aspx](https://www.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PFAS/Overview/tabid/5221/Default.aspx)
- Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M.,
Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & the
International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. (2017). 2016 American
College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification
Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven
Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis &
Rheumatology*, 69(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*,
388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Sunderland, E. M., Hu, X. C., Dassuncao, C., Tokranov, A. K., Wagner, C. C., & Allen, J.
G. (2019). A review of the pathways of human exposure to poly- and
perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects.
Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology, 29(2), 131–147.
<https://doi.org/10.1038/s41370-018-0094-1>

- Tang, S., Zhang, C., Oo, W. M., Fu, K., Risberg, M. A., Bierma-Zeinstra, S. M., Neogi, T., Atukorala, I., Malfait, A.-M., Ding, C., & Hunter, D. J. (2025). Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00594-6>
- Walker, T., & Milligan, K. A. (2025). From persistence to progress: Assessing per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) environmental impact and advances in photo-assisted fenton chemistry for remediation. *Frontiers in Environmental Chemistry*, 6, 1591290. <https://doi.org/10.3389/fenvc.2025.1591290>
- Wee, S. Y., & Aris, A. Z. (2023). Revisiting the “forever chemicals”, PFOA and PFOS exposure in drinking water. *Npj Clean Water*, 6(1), 57. <https://doi.org/10.1038/s41545-023-00274-6>
- Wickham, H., François, R., Henry, L., Müller, K., & Vaughan, D. (2026). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation* [Computer software]. <https://dplyr.tidyverse.org>
- Yang, S., Li, X., & Jiang, Z. (2024). The interaction of perfluoroalkyl acids and a family history of diabetes on arthritis: Analyses of 2011–2018 NHANES. *BMC Public Health*, 24(1), 448. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17879-2>
- Yeoh, C. S. L., Alrazihi, L. A., Wong, S. T., & Wong, S. F. (2025). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and human health: A review of exposure routes and potential toxicities across the lifespan. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 44(10), 2754–2786. <https://doi.org/10.1093/etjnl/vgaf172>
- Zhao, Y., Hu, S., Jin, H., Fan, C., Liao, K., Zhang, S., & Xue, J. (2024). Relationship Between Perfluoroalkyl Acids in Human Serum and Sjogren’s Syndrome: A Case–Control Study of Populations in Hangzhou, China. *Toxics*, 12(10), 764. <https://doi.org/10.3390/toxics12100764>

- Zhao, Y., Jin, H., Hu, S., Zhang, S., Zhao, M., & Xue, J. (2025). The Impact of Perfluoroalkyl Substances on the Clinical Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Toxics*, 13(7), 570. <https://doi.org/10.3390/toxics13070570>
- Zhao, Y., Jin, H., Qu, J., Zhang, S., Hu, S., Xue, J., & Zhao, M. (2022). The influences of perfluoroalkyl substances on the rheumatoid arthritis clinic. *BMC Immunology*, 23(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00483-7>
- Zhao, Y., Liu, W., Qu, J., Hu, S., Zhang, L., Zhao, M., Wu, P., Xue, J., & Hangbiao, J. (2022). Per-/polyfluoroalkyl substance concentrations in human serum and their associations with immune markers of rheumatoid arthritis. *Chemosphere*, 298, 134338. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134338>

Παράρτημα Α. Αναλυτική στρατηγική βιβλιογραφικής αναζήτησης

A.1. PubMed

Ημερομηνία αναζήτησης: 15 Μαΐου 2026

Αριθμός αποτελεσμάτων: 37

Συντακτικό αναζήτησης:

(PFAS
OR "per- and polyfluoroalkyl substances"
OR PFOA
OR PFOS
OR PFHxS
OR PFNA)
AND
("rheumatic diseases"
OR "rheumatological diseases"
OR "autoimmune diseases"
OR lupus
OR "rheumatoid arthritis"
OR Sjögren
OR Sjogren
OR vasculitis)
NOT
("patellofemoral arthroplasty"
OR "pollen-food allergy syndrome")

A.2. Scopus

Ημερομηνία αναζήτησης: 15 Μαΐου 2026

Αριθμός αποτελεσμάτων: 63

Συντακτικό αναζήτησης:

```
TITLE-ABS-KEY(  
  PFAS OR "per- and polyfluoroalkyl substances" OR PFOA OR PFOS OR PFHxS OR  
  PFNA  
)  
AND  
TITLE-ABS-KEY(  
  "rheumatic diseases" OR "rheumatological diseases" OR "autoimmune diseases" OR  
  lupus OR "rheumatoid arthritis" OR Sjögren OR Sjogren OR vasculitis  
)  
AND NOT  
TITLE-ABS-KEY(  
  "patellofemoral arthroplasty" OR "pollen-food allergy syndrome"  
)
```

A.3. Web of Science

Ημερομηνία αναζήτησης: 15 Μαΐου 2026

Αριθμός αποτελεσμάτων: 37

Συντακτικό αναζήτησης:

TS=(PFAS OR "per- and polyfluoroalkyl substances" OR PFOA OR PFOS OR PFHxS OR PFNA)

AND

TS=("rheumatic diseases" OR "rheumatological diseases" OR "autoimmune diseases" OR lupus OR "rheumatoid arthritis" OR Sjögren OR Sjogren OR vasculitis)

NOT

TS=("patellofemoral arthroplasty" OR "pollen-food allergy syndrome")

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.