

Baza danych PFAS o skutkach zdrowotnych: Protokół systematycznej mapy dowodów

Najważniejsze momenty

- Dziedzictwo i zastępstwo PFAS budzi coraz większe obawy społeczne i regulacyjne.
- Łatwy dostęp jest potrzebny do badań zdrowotnych nad zamiennikami toksycznych PFAS.
- Ta baza danych będzie wyświetlać i podsumowywać aktualne badania zdrowotne i toksykologiczne PFAS.

Streszczenie

Tło

Substancje *per-* i polifluoroalkilowe (PFAS) nadają właściwości wodoodporne, tłuszczoodporne i nieprzywierające do produktów konsumenckich. Są również wykorzystywane do celów przemysłowych, w tym w wodnych piankach formujących filmy do gaszenia pożarów. PFAS są wszechobecne w środowisku, szeroko wykrywane w badaniach biomonitoringu na ludziach i stanowią coraz większe znaczenie regulacyjne w rządach federalnych, stanowych i lokalnych. Regulatorzy, naukowcy i obywatele muszą być na bieżąco z rosnącą literaturą zdrowotną i toksykologiczną związaną z PFAS.

Cele

Celem tej systematycznej mapy dowodów jest identyfikacja i organizacja dostępnej literatury zdrowotnej i toksykologicznej dotyczącej zestawu 29 PFAS, budzących rosnące i rosnące obawy.

Wyszukiwanie i kwalifikacje do studiowania

Przeszukamy elektroniczną bazę danych PubMed pod kątem badań zdrowotnych lub toksykologicznych dotyczących 29 PFAS budzących nowe obawy. Kwalifikujące się badania muszą zawierać badania pierwotne badające związek między jednym lub kilkoma interesującymi PFAS a efektem zdrowotnym, toksykologicznym lub biologicznym mechanistycznym punktem końcowym.

Metody oceny i syntezy badań

Selekcja tytułu i streszczenia oraz pełny tekst będą wymagały jednego recenzenta do włączenia na wyższy poziom oraz dwóch niezależnych recenzentów do wykluczenia. Jakość badań nie będzie przeprowadzana w ramach tego mapowania dowodów. Cechy badań zostaną wyodrębnione i zakodowane z uwzględnionych badań oraz sprawdzone pod kątem dokładności przez drugiego recenzenta. Wyodrębnione i zakodowane informacje będą wizualizowane w publicznie dostępnej, interaktywnej bazie danych hostowanej na Tableau Public. Wyniki mapowania dowodów zostaną opublikowane w narracyjnym podsumowaniu.

Skróty

ADME/PK/TK absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, właściwości farmakokinetyczne lub toksykinetyczne AFFF wodna sztuczna inteligencja formująca film formujący pianę, sztuczna inteligencja ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry COI konflikt interesów EPA Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (HPF) godziny po nawożeniu MCL maksymalny poziom zanieczyszczeń NJDWQI New Jersey Drinking Water Quality Institute NTP National Toxicology Program PECO populations, exposures, comparatory, oraz outcomes PFAS per- i polifluoroalkilowe substancje PFBS perfluorobutan, kwas sulfonowy, PFOA, kwas perfluorooktanowy, PFOS, perfluorooktansulfonowy kwas PNDPPAR po urodzeniu. Receptor aktywowany przez proliferatory peroksysome'owe Kontrola jakości ppt na bilion kontroli jakości

Słowa kluczowe

PFAS Per- i polifluoroalkilowe substancje Systematyczne Mapa dowodów Toksykologia

1. Wprowadzenie

1.1. Uzasadnienie

W ciągu ostatnich kilku dekad zanieczyszczenie substancjami per- i polifluoroalkilowymi (PFAS) stało się poważnym globalnym zagrożeniem dla zdrowia. PFAS to duża klasa syntetycznych chemikaliów zawierających łańcuch alkilowy z co najmniej jednym w pełni fluorowanym atomem węgla. Chociaż klasa jest szeroka, są one powiązane ze względu na ich ekstremalną trwałość w naszym środowisku i często nazywane są "chemikaliami na zawsze". PFAS są również bardzo mobilne w środowisku i niektóre z nich mogą się bioakumulować, czyli nagromadzać, u ludzi i zwierząt.

Najbardziej znane z pierwotnego zastosowania do produkcji fluoropolimeru [teflonu](#) oraz powłoki odpornej na plamy Scotchgard, te chemikalia są obecnie stosowane w szerokim zakresie produktów konsumenckich i przemysłowych, gdzie pożądane jest smarowanie lub wodoodporność, a działanie powierzchniowo czynne jest korzystne. Produkty te obejmują opakowania spożywcze i naczynia nieprzywierające, kosmetyki, wodoodporne i odporne na plamy tekstylia oraz dywany, piankę formującą warstwę wodną (AFFF) do zwalczania pożarów klasy B oraz jako część procesów powlekania metali.

Powszechne stosowanie PFAS spowodowało wszechobecność tych chemikaliów w środowisku, w tym w rzekach, glebie, powietrzu, kurzu domowym, żywności i wodzie pitnej z [wód powierzchniowych](#) i źródeł [gruntowych](#). Praktycznie wszyscy Amerykanie mają wiele PFAS w wykrywalnych stężeniach zawartych w surowicy krwi ([CDC, 2018](#)). Niestety, PFAS zostały powiązane z wieloma szkodliwymi skutkami zdrowotnymi, w tym z rakiem, zaburzeniami układu odpornościowego, uszkodzeniami wątroby, uszkodzeniami rozwojowymi i reprodukcyjnymi oraz zaburzeniami hormonalnymi ([ATSDR, 2018](#)).

Najbardziej znane i dobrze zbadane PFAS to [kwas perfluorooktanowy](#) (PFOA) oraz [kwas perfluorooktanowy sulfonowy](#) (PFOS) ([ATSDR, 2018](#)). W związku z rosnącym zaniepokojeniem szkodliwością tych substancji dla [zdrowia ludzi](#), dzięki przyrodzie i środowiska, Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (EPA) rozpoczęła w 2006 roku Program Opieki nad Ochroną Środowiska (PFOA Stewardship Program) w [2006 roku \(US EPA, 2006\)](#). W ramach programu główne firmy produkujące PFAS zobowiązały się do stopniowego wycofywania PFOA, jego prekursorów oraz powiązanych chemikaliów o wyższej wartości homologu z produkcji w USA

do 2015 roku; jednak PFOA i PFOS są nadal produkowane międzynarodowo, a produkty konsumenckie zawierające PFOA i powiązane PFAS mogą być nadal importowane do USA ([US EPA, n.d.](#)). To, w połączeniu z ich niezwykłą wytrzymałością w środowisku, sprawia, że ich dziedzictwo pozostaje na stałe.

Literatura naukowa dotycząca PFAS wzrosła wykładniczo w ostatniej dekadzie, co przyczyniło się do lepszego zrozumienia potencjalnych negatywnych skutków zdrowotnych związanych z ekspozycją na PFOA i PFOS ([Grandjean, 2018](#)). W przypadku PFOA i PFOS skutkowało to coraz bardziej rygorystycznymi progami zdrowotnymi proponowanymi przez różne agencje ([Cordner i in., 2019](#)). W 2016 roku EPA wydała dożywotnie zalecenia dotyczące zdrowia wody pitnej w wysokości 70 ppt dla PFOA i PFOS, indywidualnie lub łącznie ([US EPA, 2016b](#), [US EPA, 2016c](#)). Ostatnio kilka stanów (np. MN, NH, NJ, VT, MI) zaproponowało poziomy regulacyjny lub wytyczne dotyczące wody pitnej poniżej 70 ppt ([Cordner i in., 2019](#); [MDHHS, 2019](#); [NHDES, 2019](#)).

Z różnych powodów, w tym niepewności danych i istotności biologicznej, EPA nie wybrała najbardziej wrażliwych skutków zdrowotnych obecnie związanych z PFOA i PFOS podczas przygotowywania swoich zaleceń zdrowotnych na 2016 rok. Istnieją dowody, że oba zmieniły [rozwój gruczołów mlecznych](#) dla PFOA ([Macon i in., 2011](#); [Tucker i in., 2015](#); [White i in., 2011](#)) oraz [immunotoksyczność](#) dla PFOS ([Dong i in., 2009](#); [Grandjean i Budtz-Jorgensen, 2013](#); [Guruge i in., 2006](#); [Peden-Adams i in., 2008](#)) mogą występować na poziomach rzędu wielkości lub niższych niż wybrane przez EPA skutki zdrowotne. Od czasu wydania przez EPA ostrzeżeń w 2016 roku, Narodowy Program Toksykologii (NTP) opublikował raport, w którym stwierdza, że zarówno PFOA, jak i PFOS są uznawane za zagrożenie immunologiczne dla ludzi ([NTP, 2016](#)). Ostatnio Instytut Jakości Wody Pitnej New Jersey (NJDWQI) oraz Agencja ds. Toksycznych Substancji i Rejestru Chorób (ATSDR) albo przyznały, albo próbowały uwzględnić te bardziej wrażliwe skutki zdrowotne przy tworzeniu proponowanych standardów zdrowotnych ([ATSDR, 2018](#); [NJDWQI, 2017](#); [NJDWQI, 2018](#)). W rezultacie zarówno NJDWQI, jak i ATSDR zaproponowały znacznie bardziej ochronne (5–10 razy niższe) progi zdrowotne dla PFOA i PFOS niż zalecenia EPA ([ATSDR, 2018](#); [NJDWQI, 2017](#); [NJDWQI, 2018](#)).

Rozszerzenie badań nad PFAS wywołało również rosnące obawy dotyczące rosnącego stosowania i narażenia na zamienniki przestarzałych PFAS. Większość starszych PFAS, w tym PFOA i PFOS, to chemikalia "długotańcuchowe", co oznacza, że ich struktura molekularna zawiera łańcuch sześciu (dla kwasów perfluoroalkilowych sulfonowych) lub siedmiu (dla kwasów karboksylowych perfluoroalkilowych) lub więcej atomów węgla. Chociaż istnieje mniej danych dotyczących toksyczności PFAS o krótszym łańcuchu i innych alternatywnych zastępujących PFAS długotańcuchowe, szybko rośnie liczba dowodów wskazujących, że łącznie stanowią one podobne zagrożenia dla zdrowia ludzi i środowiska; co, w połączeniu z podobnymi obawami o losy środowiska i jego przetrwanie, skłoniło niezależnych naukowców i innych specjalistów z całego świata do wyrażenia obaw o ciągłą i rosnącą produkcję oraz uwalnianie PFAS ([Blum i in., 2015](#); [Scheringer i in., 2014](#)).

Ze względu na obawy zdrowotne związane z ekspozycją na PFAS oraz obawy dotyczące ich losów i trwałości środowiskowej, podejmowano różne działania na poziomie lokalnym, stanowym i federalnym, mające na celu regulację PFAS. Na przykład poważne skażenie wody pitnej zarówno tradycyjnymi, jak i alternatywnymi PFAS w społecznościach w całym kraju,

doprowadziło do znacznych działań na poziomie stanowym w celu ustanowienia egzekwacyjnych maksymalnych poziomów zanieczyszczeń (MCL) w wodzie pitnej. Oczekuje się, że w nadchodzących latach będą kontynuowane działania mające na celu regulację PFAS w wodzie pitnej (a także w wodach gruntowych i powierzchniowych, powietrzu, produktach konsumenckich *itp.*). Śledzenie aktualnej literatury dotyczącej skutków zdrowotnych PFAS stanowi główną przeszkodę w ustanawianiu skutecznych regulacji chroniących zdrowie ludzi i środowiska. Ponadto, gdy kolejne społeczności dowiadują się o własnym zanieczyszczeniu PFAS, obywatele i grupy kierowane przez obywateli chcą dowiedzieć się więcej o tych chemikaliach i o tym, jak mogą one wpływać na zdrowie ich społeczności.

Projekt Profilu Toksykologicznego ATSDR dla perfluoroalkilów zawiera szacunki dotyczące ilości dostępnych badań na ludziach i zwierzętach eksperymentalnych do maja 2016 roku dla PFOA ([rys. 2-1](#); $n = 271$), PFOS ([rys. 2-2](#); $n = 218$) oraz 12 dodatkowych PFAS ([rys. 2-3](#); $n = 127$) ([ATSDR, 2018](#)). Choć są pomocne, dane udostępnione przez ATSDR nie dają użytkownikowi końcowemu dużej swobody w sortowaniu, filtrowaniu czy dogłębnym eksplorowaniu dostępnych dowodów. Dodatkowo, [rys. 2-3](#) ATSDR przedstawia dowody dla 12 PFAS budzących nowe zainteresowanie, jednak nie jest możliwe określenie, jak zidentyfikowane badania są rozmieszczone pomiędzy chemikaliami, co ogranicza ich użyteczność dla agencji stanowych proponujących wartości regulacyjne dla poszczególnych PFAS wykraczających poza PFOA i PFOS.

W tym celu zastosujemy systematyczną metodologię mapowania dowodów, aby poprawić dostęp obywateli, naukowców i regulatorów do aktualnych dowodów dotyczących skutków zdrowotnych związanych z narażeniem na PFAS. Systematyczne mapy dowodów gromadzą i charakteryzują dostępne dowody na szeroki temat badawczy. Destylują one potencjalnie [ogromną, heterogeniczną bazę](#) dowodową do (obliczeniowo) dostępnej, porównywalnej i łatwej do aktualizacji formy, wykorzystując przejrzystą i powtarzalną metodologię. Systematyczne mapy dowodów mają formę przeszukiwalnych baz danych referencyjnych i metadanych, w tym danych wyodrębnionych i zakodowanych z każdego indywidualnego badania. Ten format eliminuje bariery związane z ręczną oceną dużych ilości danych, dając użytkownikom końcowym szeroki przegląd bazy dowodowej, umożliwiając szybkie identyfikowanie nowych trendów, w tym obecności luk w dowodach i klastrów dowodowych ([James i in., 2016](#)). W związku z tym systematyczne mapy dowodów nie próbują syntetyzować ani integrować dowodów w odpowiedzi na konkretne pytanie badawcze, lecz dają użytkownikom możliwość eksploracji dowodów zgodnie z ich własnymi różnorodnymi zainteresowaniami badawczymi – identyfikując trendy, które mogą stanowić podstawę przyszłych syntez lub dalszych badań.

Tutaj proponujemy stworzenie systematycznej mapy dowodów, która w przejrzysty i systematyczny sposób analizuje dostępne dowody zdrowotne i toksykologiczne związane z narażeniem na PFAS. Efektem będzie internetowa, interaktywna, przeszukiwalna i przyjazna użytkownikowi baza danych ([Miake-Lye i in., 2016](#)). Biorąc pod uwagę tempo, w jakim baza dowodów wydaje się rosnąć, wydaje się, że teraz jest dobry moment, aby ustanowić systematyczną i przejrzystą interaktywną bazę danych, taką jak ta proponowana w tym protokole. Wcześniej sugerowano bazę danych dotyczącą efektów zdrowotnych "krótkołańcuchowych PFAS", ale według naszej wiedzy nie została ona jeszcze opracowana ([Bowman, 2015](#)).

1.2. Cele

Cele tej systematycznej mapy dowodów to:

- 1. Zidentyfikuj i zorganizuj dostępne badania naukowe dotyczące fizjologicznych skutków zdrowotnych zestawu 29 PFAS (patrz [Tabela 1](#)), indywidualnie lub łącznie, mierzonych w modelach ludzkich, zwierzęcych lub *ex vivo/in vitro*.

Tabela 1. Lista PFAS uwzględniona w systematycznej mapie dowodów

Skrót	Nazwa chemiczna	CASRN
PFHxA	Kwas perfluoroheksanowy	307-24-4
PFHpA	Kwas perfluoroheptanonowy	375-85-9
PFNA	Kwas perfluorononiowy	375-95-1
PFDA	Kwas perfluorodekanoinowy	335-76-2
PFBS	Kwas perfluorobutanosulfonowy	375-73-5
PFHxS	Kwas perfluoroheksansulfonowy	355-46-4
PFUnA	Kwas perfluoroundekanonowy	2058-94-8
PFDoA	Kwas perfluorododekanoowy	307-55-1
NEtFOSAA	2-(N-etylo-perfluorooktan) sulfanamido	2991-50-6
NMeFOSAA	2-(N-metylo-perfluorooktan) sulfanamido-kwasu octowego	2355-31-9
GenX	Kwas dimerowy heksafluoropropylenu (HFPO)	13252-13-6
PFTA	Kwas perfluorotradekanoowy	376-06-7
PFTTrDA	Kwas perfluorotrydekanonowy	72629-94-8
ADONA	4,8-dioksa-3H-perfluorononanoiczny	919005-14-4

Skrót		Nazwa chemiczna	CASRN
6:2 PFESA	Cl-	Kwas eterowy sulfonowy chlorowany w stosie 6:2	73606-19-6
8:2 PFESA	Cl-	Chlorowany polifluorowany kwas eterowy sulfonowy 8:2	83329-89-9
PFBA		Kwas perfluorobutanoowy	375-22-4
PFPeA		Kwas perfluoro-n-pentanonowy	2706-90-3
Nafion BP2		Produkt uboczny Nafion 2	749836-20-2
PFO4DA		Perfluoro-3,5,7,9-tetraoksadekanoowy kwas	39492-90-5
PFO5DoDA		Perfluoro-3,5,7,9,11-kwas pentoksadodekanowy	39492-91-6
Hydro-Eve		2,2,3,3-tetrafluoro-3-((1,1,1,2,3,3-heksafluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetoksy)propan-2-yl)oksy) kwas propanoowy	773804-62-9
6:2 FTSA		H,1h,2h,2h-Perfluorooktansulfonowy kwas	27619-97-2
8:2 FTSA		2-(Perfluorooktyl)etan-1-kwas sulfonowy	39108-34-4
PFPeS		Kwas perfluoropentanosulfonowy	2706-91-4
PFHpS		Perfluoroheptanesulfonic acid	375-92-8
PFNS		Perfluorononanesulfonic acid	68259-12-1
PFDS		Perfluorodecanesulfonic acid	335-77-3
HFPO-TA		Hexafluoropropylene Oxide (HFPO) Trimer Acid	13252-14-7

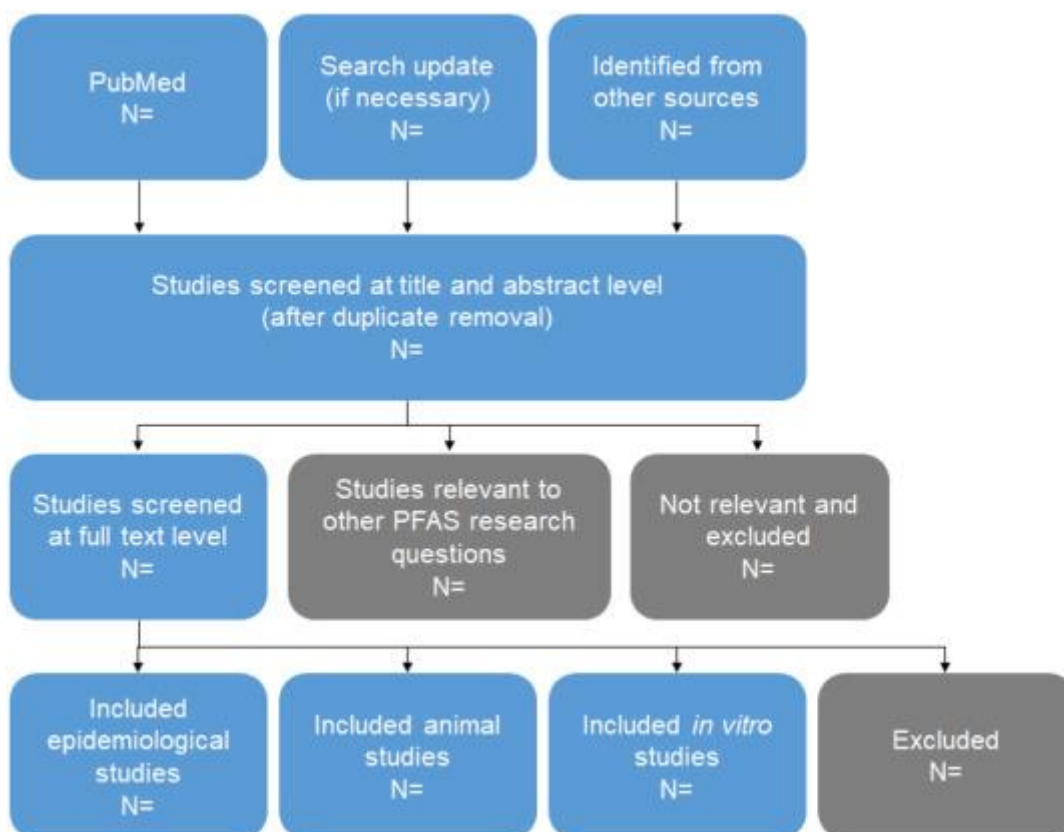
- 2. Przedstawienie literatury w formie przyjaznej dla użytkownika, interaktywnej bazy danych online, która będzie bezpośrednio odsyłać użytkowników końcowych do cytowanych badań pierwotnych.
- 3. Zidentyfikowanie luk w danych oraz potrzeb badawczych, a także opublikowanie podsumowania opisowego mapy systematycznej. Niniejszy protokół służy do udokumentowania decyzji podjętych a priori w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia systematycznego mapowania dowodów (systematic evidence mapping).

2. Metody Niniejszy protokół został przygotowany zgodnie z raportem ENVINT PRISMA-SM-P (dostępnym w [Elsevier, 2017]) oraz w oparciu o wytyczne Collaboration for Environmental Evidence (Collaboration for Environmental Evidence, 2018). Protokół został zarejestrowany w serwisie Zenodo (Pelch et al., 2019).

2.1. Źródła informacji

Substancje z grupy PFAS (Tabela 1) zostały potraktowane priorytetowo i włączone do niniejszego systematycznego mapowania dowodów ze względu na ich uwzględnienie w projekcie profilu toksykologicznego dla perfluoroalkili opracowanym przez ATSDR (ATSDR, 2018), ich obecność w metodzie 537.1 amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (US EPA) (Shoemaker i Tettenhorst, 2018), fakt wykrycia ich we krwi w badaniu narażenia na GenX (NC State Center for Human Health and the Environment, 2018a; NC State Center for Human Health and the Environment, 2018b) lub ze względu na sugestie o ich istotności zgłaszane przez członków organizacji pozarządowych (komunikacja osobista). Ponieważ związki PFOA i PFOS były niedawno przedmiotem przeglądów dokonanych przez US EPA (US EPA, 2016a, US EPA, 2016c), ATSDR (ATSDR, 2018) oraz NTP (2016), nie nadano im priorytetu przy włączaniu do niniejszego systematycznego mapowania dowodów.

Recenzowana literatura naukowa zostanie zidentyfikowana poprzez przeszukiwanie elektronicznej bazy danych PubMed bez ograniczeń dotyczących daty czy języka. Jeśli potrzebna jest aktualizacja wyszukiwania, wyszukiwanie PubMed będzie powtarzane, ale ograniczone do badań opublikowanych od daty ostatniego wyszukiwania z wykorzystaniem pola "date-create" w PubMed Advanced Search Builder. Liczba badań pobranych podczas wyszukiwania będzie śledzona w diagramie przepływu badań (*np. rys. 1*), który również będzie śledził, jak badania przechodzą w przeglądzie. Wszelkie badania zidentyfikowane z innych źródeł niż PubMed (*np. zidentyfikowane przez ręczne wyszukiwanie włączonych badań lub odpowiednich przeglądów*) będą oznaczone jako "Zidentyfikowane z innych źródeł" na diagramie przepływu badań.



1. [Pobieraj: Pobierz obraz wysokiej rozdzielczości \(200KB\)](#)
2. [Pobierz: Pobierz obraz w pełnym rozmiarze](#)

Rys. 1. Przykładowy diagram przepływu badania

Przykładowy diagram przepływu badań pokazuje, jak badania będą przebiegać w trakcie przeglądu.

2.2. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie w Pubmed będzie zawierać nazwy i synonimy dla 29 PFAS budzących nowe zainteresowanie. Konkretnie hasła wyszukiwania można znaleźć w Załączniku 1. Nie będzie ograniczeń wyszukiwania ze względu na wyniki zdrowotne czy inne aspekty projektowania lub prowadzenia badań. Ponadto poszukiwania będą prowadzone bez ograniczeń dotyczących roku publikacji czy języka.

Hasła wyszukiwania dla interesującego PFAS zostały zidentyfikowane przez CASRN dla każdej substancji chemicznej, powszechnego skrótu oraz pełnych nazw chemicznych, które zostały zidentyfikowane jako synonimy tej substancji w [PubChem](#). Logika wyszukiwania dla GenX i PFBS została zaadaptowana z niedawnych projektów ocen toksyczności EPA GenX i PFBS ([US EPA, 2018a](#), [US EPA, 2018b](#)). Logika wyszukiwania dla PFAS została ogólnie zaadaptowana z logiki wyszukiwania zastosowanej w monografii NTP ([NTP, 2016](#)). Gdy to możliwe, wyszukiwanie zawiera również CASRN oraz odpowiednie hasła wyszukiwania dla powiązanych soli (patrz [Tabela 2](#)).

Tabela 2. Populacje, Exposure, Comparatory oraz Outcomes (PECO) Statement.

Element PECO	Dowody
Populacje	Każdy człowiek, zwierzę (cały organizm, w tym badania eksperymentalne i obserwacyjne) lub modele <i>ex vivo/in vitro</i> wykorzystujące narządy, tkanki, linie komórkowe lub komponenty komórkowe (np. testy wiązania receptorów wolnych od komórek).
Ekspozycje	Ekspozycja na co najmniej jedną z PFAS lub powiązanych soli wymienionych w Tabeli 1 (np. kwas perfluorobutanowy sulfonowy (PFBS; CASRN 375-73-5) oraz sulfonian perfluorobutanu potasu (K + PFBS; CASRN 29420-49-3)). Ekspozycje mogą obejmować na przykład: biomarkery ekspozycji, modelowanie potencjalnych ekspozycji i/lub poddane ekspozycje. Mieszanki PFAS również zostaną uwzględnione i wymienione jako PFAS _{Mix} . Nie ma ograniczeń co do czasu, trasy, poziomu ani określenia szacowanego narażenia.
Komparatory	Ludzie, zwierzęta, organy, tkanki, linie komórkowe lub komponenty komórkowe narażone na niższy poziom PFAS niż osoby z bardziej silnym narażeniem lub grupy leczone, albo leczenie wyłącznie pojazdem.
Wyniki	Każdy wynik zdrowotny lub rodzaj reakcji biologicznej mierzony w populacji narażonej.

2.3. Kryteria kwalifikacyjne

Uprawnienia do studiów opierają się na oświadczeniu PECO podanym w [Tabeli 2](#).

Aby zostać uwzględnione w tej systematycznej mapie dowodów, badania muszą zawierać badania pierwotne badające związek między jednym lub kilkoma z interesujących PFAS a skutkiem zdrowotnym, toksykologicznym lub biologicznym mechanistycznym punktem końcowym. Uwzględnione będą dowody epidemiologiczne, zwierzęce, *in vitro* i mechanistyczne. Badania, które nie zawierają informacji zdrowotnych, toksykologicznych ani mechanistycznych dotyczących PFAS, będą wykluczone na poziomie tytułu i streszczenia i nie będą dalej pozyskiwane dane.

Badania dotyczące aspektów PFAS innych niż wyniki zdrowotne będą oznaczane i kategoryzowane według charakteru dowodów i mogą być udostępnione na życzenie lub jako lista do pobrania na stronie TEDX (www.tedx.org). Obejmuje to badania dotyczące wykrywania środowiskowego, losu i transportu środowiskowego, biomonitoringu, wykrywania u dzikiej fauny, raporty dotyczące absorpcji, rozmieszczania, metabolizmu, wydalania, właściwości [farmakokinetycznych](#) lub toksykynekinetycznych (ADME/PK/TK), [in silico](#) oraz analiz, przeglądów i [przeglądów systematycznych](#) PFAS będących przedmiotem zainteresowania. Chociaż zostaną oznaczone i zebrane, badania pozbawione punktów końcowych dotyczących wyników zdrowotnych nie przejdą dalej niż przesiew tytułowy i abstraktowy.

Ponieważ jest to systematyczna mapa dowodów, a nie przegląd systematyczny, podejmowane będą wysiłki, aby uwzględnić badania niejęzykowe w języku angielskim, jeśli z tytułu

i streszczenia można uzyskać niezbędne informacje (*np.* testowane chemikalia i ocenę wyników zdrowotnych). Studia nieangielskie będą oznaczane nawiasami kwadratowymi w tytule. Streszczenia konferencji, prezentacje, postery oraz prace dyplomowe/doktorskie nie będą uwzględnione w tej systematycznej mapie dowodów.

2.4. Zarządzanie danymi

2.4.1. Zarządzanie aktualizacjami literatury i diagram przepływu badań

Prowadzony będzie diagram przepływu badań, który opisuje liczbę badań ocenianych na każdym etapie przeglądu ([rys. 1](#)). Wszelkie aktualizacje wyszukiwania lub modyfikacje protokołu będą również odnotowane jako poprawki do zarejestrowanego protokołu.

Wyniki wyszukiwania literatury będą importowane do EndNote X6. Duplikaty rekordów będą identyfikowane za pomocą funkcji "Znajdź duplikaty" w EndNote na podstawie pól tytułu i autora. Wszystkie rekordy otrzymają unikalny numer identyfikacyjny po zaimportowaniu do EndNote X6, który będzie utrzymywany przez cały czas przeglądu. Dokumenty będą następnie eksportowane i przesyłane do DistillerSR (Evidence Partners; Ottawa, Ontario, Kanada). Spersonalizowane formularze w DistillerSR będą używane do ręcznej weryfikacji badań na poziomie tytułu i streszczenia oraz do wyodrębniania szczegółów badań z pełnotekstowych dokumentów. Wyodrębnione informacje będą eksportowane z DistillerSR do jednego z trzech plików .csv, które można bezpośrednio przesłać do Tableau Desktop Professional Edition vs 2018.3 (Tableau; Seattle, WA) dla wizualizacji. Trzy .csv akta będą reprezentować trzy strumienie dowodów: ludzki, zwierzęcy oraz *in vitro*. Pliki .csv zostaną również przekazane jako pliki uzupełniające do czasopisma wraz z końcowym raportem.

Systematyczna mapa dowodów będzie dostępna na publicznym profilu TEDX na Tableau Public, dostępnym pod [adresem](#) <https://public.tableau.com/profile/the.endocrine.disruption.exchange#!/>. Link do wizualizacji można również znaleźć na stronie internetowej TEDX wraz z dodatkowymi szczegółami systematycznych map dowodów, w tym linkami do opublikowanych i zarejestrowanych protokołów.

2.5. Proces selekcji i zbierania danych

Selekcja tytułu i streszczenia będzie przeprowadzana w DistillerSR przez starszych badaczy (KEP, AR, TW), z których żaden nie jest autorem recenzowanych artykułów naukowych, które byłyby istotne do uwzględnienia w tej systematycznej mapie dowodów. Funkcja eksploracji tekstu oparta na sztucznej inteligencji (AI) DistillerSR może być wykorzystana do priorytetyzacji badań pod kątem selekcji tytułów i streszczeń. Selekcja tytułu i streszczenia oraz pełny tekst będą wymagały jednego recenzenta do włączenia na wyższy poziom oraz dwóch niezależnych recenzentów do wykluczenia. Rozbieżne wyniki badań przesiewowych zostaną rozwiązane poprzez dyskusję. Podobnie, pełny przegląd tekstu, ekstrakcja danych i kodowanie będą prowadzone przez jednego recenzenta, a drugi recenzent potwierdza dokładność i kompletność wyekstrahowanych i zakodowanych danych za pomocą funkcji kontroli jakości (QC) DistillerSR. Spróbujemy skontaktować się z autorami badań *mailowo*, jeśli nie będzie jasne, który PFAS był badany (*np.* brakujący CASRN lub struktury, albo niejednoznaczna nazwa chemiczna). Inne brakujące informacje zostaną oznaczone jako nieobecne, ale autorzy badań nie będą kontaktowani. Przed rozpoczęciem poszukiwań formularze DistillerSR zostaną pilotażowo

przetestowane przez KEP, AR i TW w niewielkim zestawie badań, aby zapewnić łatwość i dokładność ekstrakcji i eksportu danych do wizualizacji w Tableau.

2.6. Strategia kodowania danych

Ekstrakcja danych będzie prowadzona na podstawie badań pełnotekstowych z wykorzystaniem form strukturalnych w DistillerSR. Ze wszystkich uwzględnionych badań zostaną zebrane następujące informacje: autorzy, czasopisma, informacje referencyjne, rok publikacji, które strumienie dowodów zostały zbadane (na ludziach, zwierzętach lub *in vitro*), oświadczenie o konflikcie interesów (COI), oświadczenie finansowe, potwierdzenie uznania, ocenione substancje chemiczne oraz kategoria wyników zdrowotnych (patrz [Tabela 3](#)). Dane specyficzne dla każdego strumienia dowodów również będą zbierane zgodnie z [Tabela 3](#). Wszystkie dane będą zbierane na poziomie badania, a nie na poziomie każdego indywidualnego punktu końcowego. Innymi słowy, dla każdego badania osoby zajmujące się wyciąganiem danych zostaną zobowiązane do wyboru wszystkich odpowiedzi odnoszących się do każdego pytania.

Tabela 3. Kodowanie i nagrywanie danych.

Kategoria danych	Dane zebrane
Informacje bibliograficzne	• Autorzy • Rok publikacji • Czasopismo • Tytuł • Informacje referencyjne • URL badania • Oświadczenie o konfliktach interesów • Oświadczenie podziękowań autorów • Źródło finansowania
	<i>Strumień dowodów definiowany jest przez typ osoby lub populacji narażonej na działanie chemikalia.</i>
Strumień dowodów	• Badania epidemiologiczne na ludziach • Zwierzęta (w tym eksperymentalne i obserwacyjne badania całych zwierząt) • <i>In vitro</i> (obejmuje badania mechanistyczne na ludziach i innych gatunkach, <i>ex vivo</i> oraz bez komórek)

Kategoria danych	Dane zebrane
Badane skutki zdrowotne	Wyniki zdrowotne będą oznaczone następująco (te nagłówki pochodzą z ontologii MedLinePlus, dostępnej wraz z definicjami z Unified Medical Language Systems Database (US NLM (United States National Library of Medicine), 2016):
	• Krew, serce i krążenie • Kości, stawy i mięśnie • Mózg i nerwy • Raki • Układ trawienny • Ucho, nos i gardło • Układ hormonalny • Oczy i wzrok • Układ rozrodczy kobiet • Genetyka/wady wrodzone • Układ odpornościowy • Obrażenia i rany • Nerki i układ moczowy • Płuca i oddychanie • Męski układ rozrodczy • Zdrowie psychiczne i zachowanie • Problemy metaboliczne • Usta i zęby • Śmiertelność • Ciąża i rozmnażanie • Problemy ze zdrowiem seksualnym • Skóra, włosy i paznokcie
Badane chemikalia	Dane będą zbierane na 29 PFAS wymienionych w Tabeli 1. Jeśli PFAS inne niż te wymienione w Tabeli 1 zostaną przebadane w włączonych badaniach, zostaną one na stałe dodane do listy opcji, aby mogły być śledzone w przypadku przyszłych

Kategoria danych	Dane zebrane
	aktualizacji lub rozszerzeń tej systematycznej mapy dowodów. Mieszanki PFAS lub Σ_{PFAS} Przedstawione w badaniu zostanie sklasyfikowane jako PFAS _{Mix} oprócz komponentowego PFAS.
	Typ badania: - Kontrola obudowy - Kohorta - Przekrój poprzeczny - Ekologiczne/społecznościowe
	Miejsce badania: - USA (lista skrótów stanowych USA) - Spoza USA <i>Miejsce, stan i/lub kraj studiów zostaną zarejestrowane w formie tekstu wolnego</i>
	Rodzaj ekspozycji:
Elementy nauki człowieka	- Ogólna populacja - Znane lub podejrzewane zanieczyszczenia punktowe - Zawód
	Płeć w populacji badawczej: - Męski - Kobieta - Oba
	Stadium N: <i>Badanie N będzie zbierane jako tekst wolny dla łącznej liczby uczestników badania (np. wszystkich przypadków i grup kontrolnych)</i>
	Czas oceny ekspozycji:

Kategoria danych	Dane zebrane
	- Czas ekspozycji według autorów badań zostanie udokumentowany jako tekst wolny i dodatkowo sklasyfikowany jako: - Uprzedzenie - Ciąża - urodzenie – 1 rok życia >1–3 lata wieku >3–12 lat >12–20 lat >20 lat
	Ocena narażenia: - Metoda oceny ekspozycji, opisana przez autorów badania, zostanie przedstawiona w formie tekstu wolnego i zostanie dodatkowo sklasyfikowana w następujący sposób, z możliwością dodawania kontrolowanych w razie potrzeby: - Tkanka tłuszczowa - Płyn owodni - Mleko matki - Krew pępowinowa - Odległość do źródła - Stężenie wody pitnej - Włosy - Gwoździe - Serum - Mocz - Cała krew Poziom ekspozycji: - Minimalne zgłaszane narażenie - Maksymalna zgłoszona ekspozycja

Kategoria danych	Dane zebrane
Elementy badań zwierząt	Zgłoszone jednostki mierzonych ekspozycji
	Termin _____ oceny _____ wyników: _____
	<i>Termin oceny wyników według autorów badań będzie dokumentowany jako tekst wolny i dodatkowo sklasyfikowany jako:</i>
	- Ciąża - Urodzenie –1 rok życia >1–3 lata wieku >3–12 lat >12–20 lat >20 lat
	Tematy _____ zwierzęce: _____
Elementy badań zwierząt	- Gatunki – gatunki będą kategoryzowane w następujący sposób, z możliwością kontrolowanego dodawania w razie potrzeby: - Daphnia - Małpa - Mysz - Szczur - Żaba - Ryby
	Strain – zostanie zarejestrowany jako tekst wolny
	Płeć _____ w _____ populacji _____ badawczej: _____
	- Męski - Kobieta - Oba
	Studium _____ N: _____

Kategoria danych	Dane zebrane
	• <i>Badanie N będzie zbierane jako tekst wolny dla zakresu N z różnych grup eksperymentalnych ocenianych w trakcie badania</i>
	Czas ekspozycji: • <i>Czas ekspozycji według autorów badań zostanie udokumentowany jako tekst wolny i dodatkowo sklasyfikowany jako:</i> • Dla gryzoni: ○ Cięża ○ Poporodowy (dla gryzoni dzień poporodowy (PND)0-PND14) ○ Rozwojowe (ciążowe+poporodowe) ○ Młodociane (dla gryzoni PND15–40) ○ Dorosły (dla gryzoni PND41+) • Dla danio pręgowanego: ○ Embrionalny (hpf 0–72) ○ Larwalne (HPF 72–30 dni) ○ Dorosły (>30 dni) • Dla innych systemów modelowych: ○ Będzie rozwijać się w razie potrzeby przy konsultacjach ekspertów
	Droga ekspozycji: • <i>Metoda oceny ekspozycji opisana przez autorów badania zostanie sklasyfikowana następująco, z możliwością kontrolowanych dodatków w razie potrzeby:</i> • Wdychanie • Iniekcja wewnątrztrzewnowkowa • Zastrzyk embrionalny (np. danio pręgowany, xenopus) • Podskórne: zastrzyk • Podskórne: mini pompa osmotyczna • Podskórne: torebka sylastyczna

Kategoria danych	Dane zebrane
	• Doustnie: picie wody • Oral: gavage • Doustnie: karmić/odżywiać/smakotykować • W wodzie uzdatniającej (np. danio danio, xenopus) • Dermal • Oczy
	Ocena narażenia: • <i>Gdy są to istotne (czyli badania obserwacyjne na zwierzętach), metoda oceny narażenia opisana przez autorów badań zostanie sklasyfikowana następująco, z możliwością doliczania kontrolowanych dodatków w razie potrzeby:</i> • Tkanka tłuszczowa • Płyn owodni • Mleko matki • Krew pępowinowa • Kał • Włosy • Gwoździe • Serum • Mocz • Cała krew • Cały organizm
	Zakres ekspozycji/dawki: • Minimalna zgłoszona ekspozycja/dawka • Maksymalna zgłoszona ekspozycja/dawka • Zgłoszone jednostki zmierzonej ekspozycji/dawki
	Czas oceny:

Kategoria danych	Dane zebrane																										
	• Termin oceny wyników według autorów badań będzie dokumentowany jako tekst wolny i dodatkowo sklasyfikowany jako: • Dla gryzoni: ○ Cięża ○ Poporodzenie (u gryzoni PND0-PND14) ○ Młodociane (dla gryzoni PND15–40) ○ Dorosły (dla gryzoni PND41+) • Dla danio pręgowanego: ○ Embrionalny (hpf 0–72) ○ Larwała (HPF >72–30 dni) ○ Dorosły (>30 dni +) • Dla innych systemów modelowych: ○ Będzie rozwijać się w razie potrzeby przy konsultacjach ekspertów																										
Elementy badania <i>in vitro</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="429 1133 531 1160">Gatunki</th><th data-bbox="1339 1133 1503 1160">komórkowe:</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="477 1234 1075 1305"> • Gatunki komórkowe będą kategoryzowane następująco, z możliwym do kontrolowanego dodawania w razie potrzeby: </td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1339 628 1366">• Kurczak</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1400 596 1426">• <i>E. coli</i></td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1460 588 1487">• Żaba</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1520 718 1547">• Świnka morska</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1581 652 1608">• Hampster</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1641 644 1668">• Człowiek</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1702 596 1729">• Mysz</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1762 604 1789">• Królik</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1823 612 1850">• Szczur</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1883 636 1910">• Drożdże</td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="477 1944 751 1971">• Danio pręgowane</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Gatunki	komórkowe:	• Gatunki komórkowe będą kategoryzowane następująco, z możliwym do kontrolowanego dodawania w razie potrzeby:		• Kurczak		• <i>E. coli</i>		• Żaba		• Świnka morska		• Hampster		• Człowiek		• Mysz		• Królik		• Szczur		• Drożdże		• Danio pręgowane	
Gatunki	komórkowe:																										
• Gatunki komórkowe będą kategoryzowane następująco, z możliwym do kontrolowanego dodawania w razie potrzeby:																											
• Kurczak																											
• <i>E. coli</i>																											
• Żaba																											
• Świnka morska																											
• Hampster																											
• Człowiek																											
• Mysz																											
• Królik																											
• Szczur																											
• Drożdże																											
• Danio pręgowane																											

Kategoria danych	Dane zebrane
	Nazwa linii komórkowej: - Przykładowe nazwy linii komórkowych podano poniżej. Kontrolowane dodatki do tej listy będą dozwolone w razie potrzeby: 3T3L-1 - BG-1 - CHO - COS-7 - DT40 - GH3 - H295R - HeLa - HepaRG - HepG2 - Ishikawa - MCF-7 - MDA-kb2 - NIH3T3 - PC3 - PZFH - U2OS - ZLF Typ komórki: - Przykładowe typy komórek podano poniżej. Kontrolowane dodatki do tej listy będą dozwolone w razie potrzeby: - Leukocyty - Oocyty - Neuronalne

Kategoria danych	Dane zebrane
	- Nerki - Rak piersi - Prawidłowa pierś
	Czas naświetlania:
	<i>Zakres długości ekspozycji używany w różnych eksperymentach w badaniu będzie zapisywany jako tekst wolny.</i>
	Opis punktu końcowego:
	<i>Punkty końcowe in vitro będą szeroko kategoryzowane. Przykłady szerokich kategorii przedstawiono poniżej. Kontrolowane dodatki do tej listy będą dozwolone w razie potrzeby:</i> - Związane z estrogenem - Androgeny związane - Problemy z tarczycą - Powiązane z glukokortykoidami - Peroksysomy związane z receptorem aktywowanym proliferatorem (PPAR) - Zaburzenia komórkowe i molekularne (np. stres oksydacyjny)
	Zakres dawek:
	- Minimalna zgłoszona dawka - Maksymalna zgłoszona dawka - Zgłoszone jednostki mierzonych ekspozycji

2.7. Metoda mapowania danych

Badania będą zestawiane według strumienia dowodów, badanych PFAS oraz wyników zdrowotnych. Systematyczna mapa dowodów będzie dostępna na publicznym profilu TEDX na Tableau Public, dostępnym pod [adresem https://public.tableau.com/profile/the.endocrine.disruption.exchange#!/](https://public.tableau.com/profile/the.endocrine.disruption.exchange#!/). Przykład prezentacji danych przedstawiony jest na [rys. 2](#).

PFAS	Total	Endocrine System	Pregnancy & Reproduction	Cancers	Immune System	Kidneys & Urinary System	Mental Health & Behavior	Metabolic	Digestive System	Lungs & Breathing	Blood, Heart & Circulation
Chemical 1	13	2 2 6	1 1	1	1	1	1	1 1	1		1
Chemical 2	13	2 4	1 1	2	1	1	1 1		1	1	
Chemical 3	13	4 4	1	1	1	1	1			1	

1. [Pobieraj: Pobierz obraz wysokiej rozdzielczości \(94KB\)](#)
2. [Pobierz: Pobierz obraz w pełnym rozmiarze](#)

Rys. 2. Przykładowe mapowanie dowodów

Przykładowe mapowanie dowodów pokazuje jeden aspekt tego, jak dane mają być prezentowane w Tableau Public. W tym przykładzie różne kolorowe okręgi reprezentują trzy różne strumienie dowodów (ludzki, zwierzęcy, *in vitro*). Wielkość i liczba w każdym kole oznaczają liczbę badań dla konkretnej kategorii wyników chemicznych i zdrowotnych w danym strumieniu dowodowym. Wiersze to różne substancje chemiczne PFAS, a kolumny to różne kategorie wyników zdrowotnych. Lista zawartych badań przedstawiona jest w innym panelu z interaktywną grafiką, która nie jest tutaj pokazana.

Wyświetlacz w Tableau Public będzie interaktywną mapą dowodów, zawierającą mapę dowodową pokazaną na [rys. 2](#), listę wszystkich włączonych badań oraz filtr ograniczający wyświetlanie na podstawie strumienia dowodów. W bezpłatnym, interaktywnym wyświetlaczu online będzie można filtrować dane tak, aby widzieć tylko badania dla wybranych strumieni dowodów, kategorii wyników zdrowotnych lub substancji chemicznych. Użytkownicy będą mogli łatwo zidentyfikować interesujące tematy, klikając na jedno z kolorowych kółek, aby zobaczyć listę tylko tych artykułów oceniających konkretną kategorię PFAS i wyników zdrowotnych. Użytkownicy będą mogli znaleźć dodatkowe szczegóły badania (np. czas ekspozycji i ocena wyników, *oświadczenie o konflikcie interesów itp.*) oraz przeczytać streszczenie, najedź kursorem na nazwę badania na liście badań. Ponadto, kliknięcie interesującego badania przeniesie użytkownika bezpośrednio do wpisu w PubMed (lub do wpisu na stronie wydawcy, jeśli artykuł nie jest w PubMed).

2.8. Ocena jakości badań

Jakość badania nie będzie oceniana na tej systematycznej mapie dowodów.

2.9. Synteza wyników

Wyniki tej systematycznej mapy dowodów zostaną podsumowane narracyjnie i przygotowane jako rękopis do recenzji naukowej. Przewidujemy omówienie ogólnych wyników wyszukiwania literatury (opisane na diagramie przepływu badania, [rys. 1](#)) oraz przedstawienie analizy trendów w publikacjach PFAS według lat. Lista/listy badań badających aspekty PFAS inne niż wyniki zdrowotne (np. wykrywanie środowiskowe, los i transport środowiskowy, biomonitoring, wykrywanie u dzikiej przyrody, raporty dotyczące ADME/PK/TK, *in silico* oraz analizy, przeglądy i przeglądy systematyczne) dla 29 interesujących PFAS może być udostępniona na życzenie lub jako lista do pobrania na stronie TEDX (www.tedx.org). Dowody na ludziach zostaną omówione pod kątem dotychczas ocenionych substancji chemicznych, częstotliwości stosowania różnych typów i lokalizacji badań, częstotliwości stosowania i terminu różnych ocen ekspozycji, zakresu

zgłaszanych ekspozycji oraz różnych ocenianych dotychczas wyników zdrowotnych. Dowody na zwierzętach będą omawiane w podobny sposób, ale osobno, w badaniach obserwacyjnych i eksperymentalnych, a także będą obejmować dyskusję na temat dotychczas badanych substancji chemicznych, częstotliwości badań różnych gatunków oraz różnych aspektów eksperymentalnych, w tym czasu, drogi, poziomu narażenia i ocenianych wyników zdrowotnych. Dowody *in vitro* będą omawiane pod kątem chemikaliów i poziomów narażenia badanych do tej pory, zastosowanych komórek lub systemów modelowych oraz różnych rodzajów pytań poruszanych przez badania *in vitro*.

Wsparcie finansowe

Wsparcie finansowe na tę pracę zapewniły Arkansas Community Foundation, Winslow Foundation, Marisla Foundation oraz Tides Foundation. TAMW jest finansowane przez Centre for Global Eco-Innovation (program finansowany przez Europejską Agencję Rozwoju Regionalnego) oraz Yordas Group, firmę konsultingową z siedzibą na Uniwersytecie w Lancaster. AR jest zatrudniony przez Natural Resources Defense Council, organizację non-profit zajmującą się rzecznictwem ekologicznym.

Fundatorzy nie mieli żadnej roli w projektowaniu i przeprowadzeniu badania; zbieranie, zarządzanie, analiza i interpretacja danych; przygotowanie, przegląd lub zatwierdzenie rękopisu; oraz decyzję o zgłoszeniu rękopisu do publikacji.

Wkład autorów

Protokół opracowali KEP i CFK. KEP, AR, TAMW opracowały zakres projektu i napisały pierwszy szkic. KEP, AR, TAMW, CFK przejrzały i zrewidowały protokół dotyczący zgłaszania i odpowiedzi na prośby recenzentów.

Podziękowania

Dziękujemy Paulowi Whaleyowi za pomocne rozmowy na temat systematycznych map dowodów, Michele Dedeo za pomocne rozmowy dotyczące terminologii wyszukiwania, Michelle Angrish za pomocne rozmowy o ontologiach wyników zdrowotnych oraz Keshii Rose z Tableau Service Corps za wskazówki dotyczące tworzenia interaktywnej przeglądarki internetowej.

Bibliografia

1. [ATSDR \(Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestru Chorób\), 2018](https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1117&tid=237) ATSDR (Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestru Chorób) Profil toksykologiczny perfluoroalkilów (Projekt do konsultacji publicznej) Departament Zdrowia i Opieki Społecznej, Służba Zdrowia Publicznego (2018) <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1117&tid=237>, dostęp 2 listopada 2018
2. [Blum](#) [i](#) [in.](#), [2015](#)
A. Blum, S.A. Balan, M. Scherlinger, X. Trier, G. Goldenman, I.T. Cousins, M. Diamond, T. Fletcher, C. Higgins, A.E. Lindeman, G. Peaslee, P. de Voogt, Z. Wang, R. Weber
Oświadczenie madryckie dotyczące substancji poli- i perfluoroalkilowych (PFAS)
Okolica. Health Perspect., 123 (2015), s. A107-A111

3. [Bowman, 2015](#) J.S. Bowman Fluorotechnologia jest kluczowa dla współczesnego życia: kontrapunkt FluoroCouncil do oświadczenia madryckiego Okolice. Health Perspect., 123 (2015), s. A112-A113
4. [CDC \(Centra Kontroli i Prewencji Chorób\), 2018](#) CDC (Centra Kontroli i Prewencji Chorób) Czwarty Krajowy Raport o narażeniu ludzi na chemikalia środowiskowe, zaktualizowane tabele, marzec 2018 https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport_updatedtables_volume1_mar2018.pdf (2018), dostęp 20 stycznia 2019
5. [Współpraca na rzecz dowodów środowiskowych, 2018](#) Współpraca na rzecz Dowodów Środowiskowych Wytyczne i standardy dotyczące syntezy dowodów w zarządzaniu środowiskiem www.environmentalevidence.org/information-for-authors (2018), dostęp 9 stycznia 2019
6. [Cordner i in., 2019](#) A. Cordner, V.Y. De La Rosa, L.A. Schaider, R.A. Rudel, L. Richter, P. Brown Poziomy wytycznych dla PFOA i PFOS w wodzie pitnej: rola naukowej niepewności, decyzje dotyczące oceny ryzyka oraz czynniki społeczne J. Expo. Środowisko naukowe. Epidemiol., 29 (2019), s. 157-171
7. [Dong i in., 2009](#) G.H. Dong, Y.H. Zhang, L. Zheng, W. Liu, Y.H. Jin, Q.C. On Przewlekłe skutki ekspozycji na perfluorooktansulfonian na immunotoksyczność u dorosłych samców myszy C57BL/6 Arch. Toxicol., 83 (2009), s. 805-815
8. [Elsevier, 2017](#) Elsevier Notatki wytyczne dla autorów przeglądów systematycznych, map systematycznych i innych powiązanych manuskryptów Elsevier, <https://www.elsevier.com/journals/environment-international/0160-4120/guidance-notes> (2017), dostęp 9 stycznia 2019
9. [Grandjean, 2018](#) P. Grandjean Opóźnione odkrywanie, rozpowszechnianie i decyzje dotyczące interwencji w zdrowiu środowiskowym: studium przypadku immunotoksyczności perfluorowanych substancji alkilanowych Okolice. Health, 17 (2018), s. 62
10. [Grandjean i Budtz-Jorgensen, 2013](#) P. Grandjean, E. Budtz-Jorgensen Immunotoksyczność perfluorowanych alkilatów: obliczanie dawek referencyjnych na podstawie stężeń w surowicy u dzieci Okolice. Health, 12 (2013), s. 35
11. [Guruge i in., 2006](#) K.S. Guruge, L.W. Yeung, N. Yamanaka, S. Miyazaki, P.K. Lam, J.P. Giesy, policja Jones, N. Yamashita Profile ekspresji genów w wątrobie szczurów traktowanej kwasem perfluorooktanowym (PFOA) Toksykol. Sci., 89 (2006), s. 93-107
12. [James i in., 2016](#) K.L. James, N.P. Randall, N.R. Haddaway Metodologia systematycznego mapowania w naukach o środowisku Okolice. Evid., 5 (2016)
13. [Macon i in., 2011](#) M.B. Macon, L.R. Villanueva, K. Tatum-Gibbs, R.D. Zehr, M.J. Strynar, J.P. Stanko, S.S. White, L. Helfant, S.E. Fenton Prenatalne narażenie na kwas perfluorooktanowy u myszy CD-1: efekty rozwojowe niskich dawek i dozymetria wewnętrzna Toksykol. Sci., 122 (2011), s. 134-145 [w Scopus](#)

14. [MDHHS \(Departament Zdrowia i Opieki Społecznej Michigan\), 2019](https://www.michigan.gov/documents/pfasresponse/MDHHS_Public_Health_Drinking_Water_Screening_Levels_for_PFAS_651683_7.pdf) MDHHS (Departament Zdrowia i Opieki Społecznej Michigan). Poziomy badań w wodzie pitnej w zakresie zdrowia publicznego dla PFAS https://www.michigan.gov/documents/pfasresponse/MDHHS_Public_Health_Drinking_Water_Screening_Levels_for_PFAS_651683_7.pdf (dostęp 10 kwietnia 2019). Wydział Zdrowia Środowiskowego 2019.
15. [Miake-Lye i in., 2016](#) I.M. Miake-Lye, S. Hempel, R. Shanman, P.G. Shekelle Czym jest mapa dowodów? Systematyczny przegląd opublikowanych map dowodów oraz ich definicji, metod i produktów Syst. Rev., 5 (2016), s. 28
16. [NC State Center for Human Health and the Environment, 2018a](https://chhe.research.ncsu.edu/the-genx-exposure-study/) NC State Center for Human Health and the Environment. Badanie ekspozycji na GenX. <https://chhe.research.ncsu.edu/the-genx-exposure-study/> (dostęp 22 stycznia 2019). North Carolina State University; 2018a.
17. [NC State Center for Human Health and the Environment, 2018b](https://chhe.research.ncsu.edu/wordpress/wp-content/uploads/2018/11/Community-event-BLOOD-slides.pdf) Centrum Zdrowia Człowieka i Środowiska Stanu Karolina Północna Badanie narażenia na GenX: Wyniki próbki krwi z PFAS <https://chhe.research.ncsu.edu/wordpress/wp-content/uploads/2018/11/Community-event-BLOOD-slides.pdf> (2018), dostęp 22 stycznia 2019
18. [NHDES \(Departament Usług Środowiskowych New Hampshire\), 2019](https://www.des.nh.gov/organization/commissioner/publications/documents/r-wd-19-01.pdf) NHDES (Departament Usług Środowiskowych New Hampshire) Podsumowanie raportu dotyczącego opracowania przez Departament Ochrony Środowiska New Hampshire dotyczących maksymalnych poziomów zanieczyszczeń oraz standardów jakości wód gruntowych dla kwasu perfluoroktansulfonowego (PFOS), kwasu perfluorooktanowego (PFOA), kwasu perfluorononanoowego (PFNA) oraz kwasu perfluoroheksansulfonowego (PFHxS) <https://www.des.nh.gov/organization/commissioner/publications/documents/r-wd-19-01.pdf> (2019), dostęp 4 kwietnia 2019
19. [NJDWQI \(Instytut Jakości Wody Pitnej w New Jersey\), 2018](https://www.state.nj.us/dep/watersupply/pdf/pfos-recommendation-summary.pdf) NJDWQI (Instytut Jakości Wody Pitnej w New Jersey) Zalecenie dotyczące maksymalnego poziomu zanieczyszczeń dla perfluorooktanowego sulfonianu w wodzie pitnej <https://www.state.nj.us/dep/watersupply/pdf/pfos-recommendation-summary.pdf> (2018), dostęp 26 października 2018
20. [NJDWQI, 2017](https://www.nj.gov/dep/watersupply/pdf/pfoa-recommend.pdf) NJDWQI Zalecenie maksymalnego poziomu zanieczyszczeń dla kwasu perfluorooktanowego w wodzie pitnej <https://www.nj.gov/dep/watersupply/pdf/pfoa-recommend.pdf> (2017), dostęp 26 października 2018
21. [NTP \(Narodowy Program Toksykologii\), 2016](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf) NTP (Narodowy Program Toksykologii). Monografia immunotoksyczności związanej z narażeniem na kwas perfluoroktany (PFOA) i sulfonian perfluoroktanu (PFOS). Biuro Oceny Zdrowia i Tłumaczenia. Research Triangle Park, NC: Narodowy Program Toksykologii; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf (dostęp 5 listopada 2018). 2016.

22. [Peden-Adams i in., 2008](#) M.M. Peden Adams, J.M. Keller, J.G. Eudaly, J. Berger, G.S. Gilkeson, D.E. Keil Tłumienie odporności humoralnej u myszy po ekspozycji na perfluorooktansulfonian Toksykol. Sci., 104 (2008), s. 144-154 [w Scopus](#)
23. [Pelch i in., 2019](#) Pelch, K.E.; Reade, A.; Wolffe, T.; Kwiatkowski, C.F. PFAS Health Database: Protokół dla systematycznej mapy dowodów. <https://zenodo.org/record/2832470#.XNt2Lo5Ki70> (dostęp 14 maja 2019). Zenodo; 2019.
24. [Scheringer i in., 2014](#) M. Scheringer, X. Trier, IT. Kuzyni, P. de Voogt, T. Fletcher, Z. Wang, T.F. Webster Oświadczenie Helsingora dotyczące poli- i perfluorowanych substancji alkilowych (PFAS) Chemosphere, 114 (2014), s. 337-339
25. [Shoemaker i in., 2018](#) J.A. Shoemaker, D.R. Tetttenhorst Development O.o.R.a (red.), Metoda 537.1: Określanie wybranych per- i polifluorowanych substancji alkilowych w wodzie pitnej za pomocą ekstrakcji fazy stałej oraz chromatografii cieczowej/spektrometrii mas tandemowej (LC/MS/MS) (2018)) Cincinnati, OH
26. [Tucker i in., 2015](#) D.K. Tucker, M.B. Macon, M.J. Strynar, S. Dagnino, E. Andersen, S.E. Fenton Gruczoł mleczny jest wrażliwym celem w okresie dojrzewania u myszy CD-1 i C57Bl/6 po ekspozycji okołoporodowego na kwas perfluorooktanowy (PFOA) Reprod. Toxicol., 54 (2015), s. 26-36
27. [EPA USA, 2006](#) EPA USA Program Opieki nad PFOA. Zarządzanie ryzykiem dla substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS) w ramach TSCA Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (2006) <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-and-polyfluoroalkyl-substances-pfass#tab-3>, dostęp 27 kwietnia 2019
28. [US EPA \(Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych\), 2016a](#) Amerykańska EPA (Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych) Zalecenia dotyczące zdrowia wody pitnej dla perfluorooktanowego sulfonianu (PFOS) Biuro Wody, Waszyngton, D.C. (2016) https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfos_health_advisory_final_508.pdf, dostęp 20 stycznia 2019
29. [US EPA, 2016b](#) EPA USA Zalecenia dotyczące zdrowia w wodzie pitnej dla perfluorooktansulfonianu (PFOS) Biuro Wody, Waszyngton DC (2016) https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfos_health_advisory_final-plain.pdf, dostęp 8 stycznia 2019
30. [EPA USA, 2016c](#) EPA USA Zalecenia dotyczące zdrowia w wodzie pitnej dla kwasu perfluorooktanowego (PFOA) Biuro Wody, Waszyngton DC (2016) https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfoa_health_advisory_final-plain.pdf, dostęp 8 stycznia 2019
31. [EPA USA, 2018a](#) EPA USA Ocena toksyczności: Wartości toksyczności dla zdrowia ludzkiego dla kwasu dimerowego heksafluoropropylenu (HFPO) i jego soli amonowej (CASRN 13252-13-6 oraz CASRN 62037-80-3) Biuro ds. Wody, Waszyngton DC (2018)

https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-11/documents/genx_public_comment_draft_toxicity_assessment_nov2018-508.pdf,
dostęp 10 stycznia 2019

32. [US EPA, 2018b](#) EPA USA Ocena toksyczności: Wartości toksyczności dla zdrowia ludzi dla kwasu perfluorobutanowego (CASRN 375-73-5) oraz powiązanego związku perfluorobutanu potasowego (CASRN 29420-49-3) Biuro ds. Wody, Waszyngton DC (2018) https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-11/documents/pfbs_public_comment_draft_toxicity_assessment_nov2018-508.pdf,
dostęp 10 stycznia 2019
33. [US EPA, n.d](#) Amerykańska EPA. Podstawowe informacje o PFAS. PFOA, PFOS i inne PFAS: United States Environmental Protection Agency <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas> (dostęp 27 kwietnia 2019).
34. [US NLM \(Narodowa Biblioteka Medyczna Stanów Zjednoczonych\), 2016](#) US NLM (Narodowa Biblioteka Medyczna Stanów Zjednoczonych). Zunifikowany System Języków Medycznych (UMLS). Bethesda, MD: Narodowa Biblioteka Medyczna Stanów Zjednoczonych; <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/> (dostęp 10 stycznia 2019). 2016.
35. [White i in., 2011](#) S.S. White, J.P. Stanko, K. Kato, rano. Calafat, E.P. Hines, S.E. Fenton Narażenie na PFOA przy niskich dawkach ciąży i przewlekłe narażenie oraz wzrost i różnicowanie gruczołów mlecznych u trzech pokoleń myszy CD-1Okolica. Health Perspect., 119 (2011), s. 1070-1076

Materiał pochodzi ze strony:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019305380>