



GEN DOPİNGLERİ VE SAĞLIK RİSKLERİ

Sedat Kahya^{1*} 

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, SAMSUN

Öz: Bu çalışma, gen dopinglerinin vücuttaki işlevleri, zararları ve tespitindeki zorlukların ayrıntılı olarak incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmamız, bu zamana kadar NCBI, Pubmed, Pubmed-Central, Semantic Scholar, Taylor & Francis Online, British Journal Pharmacological Society, Embo, Mdpı, Frontiers, Wiley Analytical Science, Google Akademik ve Researchgate veri tabanlarından elde edilen verilerin bir araya getirilerek özetlenmesi içermektedir. Genetik biliminin gelişmesiyle birlikte genom düzenleme teknikleri de hızla gelişmiştir. Genlerin terapatik amaçlarının dışında kullanılması şeklinde tanımlanan gen dopingi, sporcular için büyük sağlık riskleri barındırmaktadır. Bu sağlık risklerinin tespitine yönelik (World Anti-Doping Agency) WADA, sürekli olarak test bataryalarını yenilemektedir. EPO, VEGF, IGF-1, GH, HIFs, PPAR-D, PCK-1, MSTN gen dopinglerine aday genlerden bazılarıdır. Vektörler, gen dopinglerinin aktarımında sıklıkla kullanılan ajanlardır. Sonuç olarak, gen dopinglerinin sporcu sağlığına verdiği zararlara rağmen, bu maddelerin tespitinin de yaşanan zorluklar ile sportif performans üzerindeki etkileri bu illegal maddelerin sporcular arasında sıklıkla kullanılmasına sebep olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doping, genetik, performans, vektör, WADA

GENE DOPINGS AND HEALTH RISKS

Abstract: This study was conducted to examine in detail the functions, harms and difficulties in the detection of gene doping in the body. Our study includes summarizing the data obtained from NCBI, Pubmed, Pubmed-Central, Semantic Scholar, Taylor & Francis Online, British Journal Pharmacological Society, Embo, Mdpı, Frontiers, Wiley Analytical Science, Google Scholar and Researchgate databases so far. With the development of genetics, genome editing techniques have developed rapidly. Gene doping, which is defined as the use of genes outside of their therapeutic purposes, carries great health risks for athletes. To identify these health risks, (World Anti-Doping Agency) WADA is constantly renewing its test batteries. EPO, VEGF, IGF-1, GH, HIFs, PPAR-D, PCK-1, MSTN are some from candidate genes to gene dopings. Vectors are agents that are often used in the transmission of gene doping. As a result, despite the damage that gene doping causes to athletes' health, the difficulties experienced in the detection of these substances and their effects on sports performance cause the use of this substances among athletes.

Key Words: Doping, genetic, performance, vector, WADA

* Sorumlu Yazar: Sedat Kahya, Doktora öğrencisi, E-mail: sedatkayha58@gmail.com

GİRİŞ

İnsanoğlunun varoluşundan başlayarak hayatını ikame etmek adına yaptığı zorunlu faaliyetler, spor kavramının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Zamanla gelişen ve değişen dünya ile birlikte spor kavramında evrimleşerek insanların birbirleriyle kıyasıya mücadele ettikleri düzenli aktiviteler hâline gelmiştir. Bu aktivitelerde üstün gelme ve en iyisi olma arzusu neticesinde insanlar kendi bedenlerini ve fizyolojilerini değiştirmek adına birtakım faaliyetlere teşebbüs etmişlerdir. Milattan önceki dönemlerde yapılan spor etkinliklerinde, sporcuların performanslarını artırmak için mantar yedikleri ve Romalı gladyatörlerin ise uyarıcı maddeler kullandıkları bilinmektedir (Songün ve ark., 2015).

Eski dönemlerden başlayarak günümüze kadar gelen yüksek performans kavramı, zamanla sporun eşitlikçi düşünce yapısından uzaklaşarak bazı illegal uygulamaların sporcular tarafından kullanılmasına olanak sağlamıştır. Sporun doğasında yer alan eşitlik kavramı, rekabetin yüksek olduğu bazı durumlarda rakibe üstün gelmek adına bazı illegal maddelerin ve uygulamaların sporcular tarafından kullanılmasına sebep olabilmektedir. Bu illegal maddelerin ve uygulamaların sporun eşitlikçi fikrinden uzaklaşarak rakibe üstünlük kurmasının temelinde çok ciddi rant ve maddi kazançlar yatmaktadır (Samar ve Ece, 2022). Elde edilen bu yüksek maddi kazançların bedelini ise sporcular, hayatlarını riske atarak ödemek durumunda kalmaktadırlar. Doping kullanımının hızla yaygınlaşması, sporun eşitlikçi ilkesinden hareketle bu illegal maddeleri ve uygulamaları denetleyen bazı kurumların kurulması fikrini ortaya çıkartmıştır. Bu amaçla 10 Kasım 1999'da (World Anti-Doping Agency) WADA, kurulmuştur. Kurulduğu zamandan itibaren WADA, kısa süre içerisinde dopinge mücadelede etkin bir kurum hâline gelmiştir. Doping maddelerinin ve uygulama yöntemlerinin teknolojinin gelişimine paralel olarak değişmesi, WADA'nın bu alanda kendini güncellemesi gerekliliğini de ortaya çıkartmıştır. Bu bağlamda anabolik steroidlerin genetik etkilerinin anlaşılması üzerine 2001 yılında Karolinska Enstitüsü Klinik Farmakoloji Bölümünden Dr. Anders Rane ve Mats Garle adında bilim insanları, WADA'nın finansal desteği ile Çeşitliliğin Etnik ve Genetik Belirleyicileri başlıklı bir araştırma çalışması başlatmışlardır (Hyun, 2017). Bu çalışmada amaç, sporda yasaklı maddelerin kullanımına yönelik insanlarda büyük ölçüde farkındalık oluşturmaktır. WADA, sporda doping kullanımını çok uzun zaman önce yasaklamasına rağmen, elit seviye sporcuların test sonuçları hâlâ pozitif çıkabilmektedir. Sporcuların doping kullanımına yönelik gösterdikleri yoğun talep, bu illegal maddelerin gerçekten işe yarıyor mu? sorusunu gündeme getirmiştir (McCrary, 2007). Doping ister profesyonel olsun ister amatör olsun, sportif faaliyetler içerisinde sıklıkla karşılaşılan olumsuz bir durumdur. Sporda doping kullanımının giderek arttığı günümüz dünyasında doping kullanan sporcuların sosyal statülerinde önemli birtakım değişiklikler olmasına rağmen, bu yasaklı maddelerin kullanımından dolayı sporcular ciddi sağlık sorunları yaşamaktadırlar (Çelebi ve ark., 2017). Kısa ve uzun vadede geri dönüşümsüz yan etkilere sebep olan doping, yalnız insan sağlığını tehdit etmemekte aynı zamanda ölümlerle sonuçlanabilen hayati sonuçlar da ortaya çıkarabilmektedir (Akarsu, 2021).

Zihinsel ve fiziksel performansı artırmak adına yasaklı maddelerin ve yöntemlerin illegal şekilde kullanılmasını (Ünal ve Ünal, 2003) içeren doping genel olarak şu şekilde sınıflandırılır.

Bunlar;

1. Sportif performans sırasında kullanımı yasaklı olan maddeler:

- **Uyarıcılar:** Anfetamin, metamfetamin, metilendioksimetamfetamin ve efedrin
- **Narkotik Analjezikler:** Morfin, meperidin, tramadol ve kodein
- **Anabolik Steroidler:** Oksimetalon, metiltestosteron, testesteron ve etilestronol

- **Diüretikler:** Mannitol, asetolazamit, furosemid ve metazon
 - **Peptidler:** HCG (Human Chorionic Gonadotropin), EPO (Erythropoietin) ve insülin.
2. **Kullanımı yasak olan yöntemler:** Oksijen transferinin aktarılması, farmakolojik kimyasal manüplasyonlar ve gen dopingi.
 3. **Bazı sporlarda kullanımı yasak olan maddeler:** Alkol, kannabinoidler, lokal anestezikler, glukokortikosteroidler ile beta blokörler olarak sıralanabilir (Laure ve ark., 2003).

Doping maddelerinin kullanımı ile ilgili olarak gen dopingi kavramı, sportif performansın gelişimi ile birlikte son zamanlarda üzerinde sıklıkla durulan bir konu hâline gelmiştir. Gen dopingini, tanımlamadan önce atletik performansın sınırlarını belirleyen ve performansı doğrudan etkileme gücüne sahip bazı genlerin bilinmesi, konunun daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabilir. Bu zamana kadar sportif performansı etkileme gücüne sahip olduğu düşünülen 239 gen varyantı tespit edilmiştir. Bu genlerin 214'ü otomozal, 7'si X kromozomunda, 18 tanesi de mitokondriyal genlerdir. Bu genlerin bir kısmı iskelet-kas sisteminin yapısını etkilerken, bir kısmı da kasların uyarılma ve tepkimeleri üzerinde oldukça etkilidir (Eroğlu ve Zileli, 2015).

Sportif performans üzerinde etkili olabilecek genlerin, sporcu üzerinde kullanımında gen tedavisi yöntemleri etkin olarak kullanılmaktadır. Gen tedavisi, hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan bir teknik iken bu uygulama sonraları sportif performans artırılabilir mi? yönünde düşüncelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Tural ve ark., 2011). Genetik modifikasyon tekniklerinin gelişmesiyle exogeneous DNA ve RNA zincirleri, proteinlerin ifadelerini değiştirmek için ilgili dokular içerisine yerleştirilmeye başlanmıştır (Gineviciene ve ark., 2022). Bu tekniklerin gelişen teknoloji ile birlikte kullanım alanlarının artması, bu uygulamaların farklı alanlarda kullanılmasına da olanak sağlamıştır. Bu alanlardan birisi olan sportif faaliyetler, gen dopingi uygulamalarının tedavi edici amacının dışında, sporda performans artırmak amaçlı kullanılmaya başlandığı alanlardan biri olmuştur. Gen dopinginin sporda yoğun olarak kullanılmaya başlanması üzerine WADA, doping testlerinde bazı düzenlemelere giderek, nükleik asitlerin transferini yani diğer adıyla gen dopingi uygulamalarını yasaklılar listesine eklemiştir. WADA, her ne kadar da gen dopingi uygulamalarına birtakım yasaklamalar getirirse de bu uygulamaların tespitinde yaşanan güçlükler, bu illegal maddelerin sporcular arasında sıklıkla kullanılmasına sebep olabilmektedir.

Bu bilgiler ışığında derlememiz, sporda yoğun olarak kullanılmaya başlanan gen dopinglerinin ve uygulama yöntemlerinin literatürdeki bilgiler ile ele alınarak detaylı bir şekilde araştırılması/inceleme amacıyla yapılmıştır. Ayrıca gen dopinglerinin olası sağlık riskleri ve bu risklerin sporcular tarafından göz önünde bulundurulmaması da bu çalışmanın gerekli olabileceği fikrini ortaya çıkartmıştır. Derlememizden elde edilen sonuçlar, sporun içerisinde yer alan tüm bireylere gen dopingi ile ilgili gereken bilgileri sunarak, başta sporcu sağlığı olmak üzere sporun eşitlikçi ilkesi bağlamında ahlaki değerlerin önemini vurgulamada önemli bir kılavuz olacağı kanaatindeyiz.

YÖNTEM

Çalışmamız, bugüne kadar gen dopingi ile ilgili NCBI, Pubmed, Pubmed-Central, Semantic Scholar, Taylor & Francis Online, British Journal Pharmacological Society, Embo, Mdpi, Frontiers, Wiley Analytical Science, Google Akademik ve Researchgate veri tabanlarına kayıtlı

araştırma/inceleme çalışmalarının özetlenmesini içermektedir. Ayrıca çalışmamız, ilgili arama motorlarına; gen, doping, sporda yasaklı maddeler, WADA, gen terapisi, virüs, vektör, plazmit, sportif performans üzerinde etkili genler, gen dopinglerinde aday genler anahtar kelimeleri yazılarak elde edilen verilerin de değerlendirilmesini içermektedir.

Gen Dopingi Nedir?

Sporcuların performans sınırlarını zorlaması ve en iyisi olma arzuları, sağlık biliminde bazı uygulamaların amaç dışı kullanımına sebep olmuştur. Bunlardan biri olan gen terapileri, başlarda hastalıkların tedavisinde kullanılan bir uygulama iken bu uygulama daha sonraları sporun illegal amaçlarına hizmet eden bir araç haline dönüşmüştür. Gen terapilerinin medikal tedavilerde bir standart olarak kullanılması, zamanla bu uygulamaların sportif performans gelişiminde kullanımını da beraberinde getirmiştir (Filipp, 2007). Gen dopingi, gen terapisinin terapatik şekilde kullanılmaması (non-terapatik) sonucu gen ifadesinin sporcunun performansını artırması yönünde kullanılması şeklinde tanımlanabilir (Egesoy ve ark., 2013; Boer ve ark., 2019). DNA'ların protein kodlayan bölümlerinde meydana gelen birtakım değişiklikler, gen ifadelerinin de farklılaşmasına sebep olmaktadır. Bu farklılaşma sonucu nükleotid baz dizilimlerinde oluşan translasyonlar, protein üretim kapasitesini ve niteliğini ciddi oranda değiştirmektedir. Doğal olmayan yöntem ve uygulamalar ile gen ifadesinin manipülasyonu olarak nitelendirilen gen dopingi; genetik materyaller, hücre transferi, farmakolojik kullanım ya da gen ifadesini değiştiren biyolojik uygulamaları içine alan ve atletik performansı geliştirmek amacıyla yapılan illegal bir uygulamadır (Colmain, 2010).

Gen Dopinginin Tespiti Nasıl Yapılır?

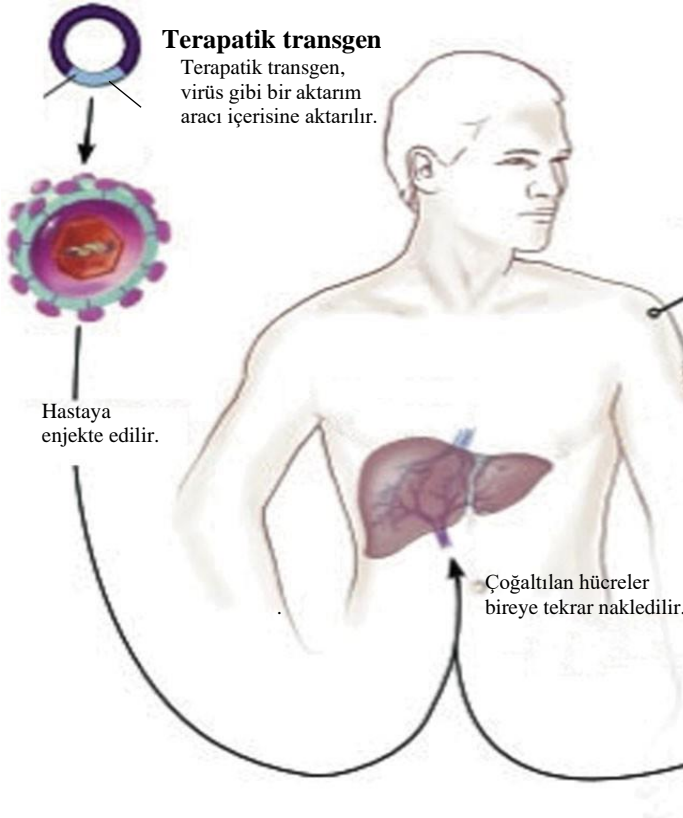
İnsanı geliştirmek adına insanın zihni ve fiziki üzerinde tedavi amacından uzak tamamen sportif performansı artırmaya yönelik uygulamaları içeren doping, son yirmi yılda üzerinde tartışılan en önemli konulardan biridir (Ertin ve Bardakçı, 2020). Doping maddeleri ve bu maddelerin uygulanma yöntemlerinin tartışılmasındaki önemli hususlardan birisi bu yasaklı maddelerin tespitine yönelik yapılan çalışmalardır. Gen dopingleri ile ilgili olarak WADA, bu maddeleri tespit edebilecek yeni metotlar geliştirmek için sürekli bir çaba içindedir (Wilkin ve ark., 2017). Gen dopinginin tespitine yönelik WADA'nın yaptığı çalışmalarda karşılaşılan önemli zorluklardan birisi gen dopinginin tespitidir. Gen dopinginin belirlenmesinde kan ve idrar örneklerinden alınan numune sonuçlarının değerlendirilmesindeki zorluklar, WADA'nın bu konuda karşılaştığı başlıca sorunlardan biridir. Öyle ki geleneksel yöntemlerle gen dopinginin tespit edilmesi çoğu zamanlarda güç olabilmektedir. WADA, normalde rutin olarak kullandığı doping testleri yerine sporculardan alınan kas dokusu biyopsi örneğini, gen dopinginin tespitinde kullanmaktadır (Subak ve ark., 2017). Ancak kas biyopsi tekniğinin kullanılması esnasında iki önemli sorun bulunmaktadır. Bunlardan ilki kas biyopsi örneği alımı sırasında sporcuların önemli müsabaka/turnuvalar içerisinde olmaları ve bundan dolayı da biyopsi işlemi için yeteri kadar zamanın bulunmaması; ikincisi ise kas biyopsi örneği alınımının doğası gereği aşırı girişimsel (invaziv) bir uygulama olması ve bu uygulama ile ilgili yönergelerin araştırmaya gönüllü katılım formlarında bulunması, sporcuları araştırmaya katılma hususunda kararsız bırakabilmektedir (Brown, 2019). Bu durum sonucunda gen dopinginin tespiti daha da zorlaşmaktadır. Gen dopinginin diğer bir tespit yöntemi olan virüslerin ilgili gen dopingi ile yaptığı kombinasyon (rekombinant adenovirüs ile Eritropoetin), gen dopinginin tespitinde oldukça önemlidir (Sugasawa ve ark., 2021). Her ne kadar da bu yöntemler, gen dopinginin tespitinde sıklıkla kullanılsa da gen dopingi ile ilgili yapılan çalışmalarda, altın bir standart yöntem henüz bulunamamıştır (Sugasawa ve ark., 2020). Gen dopinglerinin tespitinde yaşanan bir başka zorluk ise sporcuların sahip olduğu kalıtsal özelliklerdir. Bu durum, kalıtsal özelliklerin sporcu idrarındaki steroid atım miktarını değiştirerek sporcunun gen dopingini kullanmasına rağmen, yapılan testlerde sonucu negatif yönde etkileyebilmektedir. Bu durumun

sebebi olarak gösterilen ve atlet geni olarak bilinen *Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase 2B17* yapılan doping testlerinde sporcuların test sonuçlarını ciddi oranda etkilemektedir. Sporcuların kullandığı doping miktarı eşit düzeyde olsa da bazı sporcular yapılan testlerden rahatlıkla geçebilmektedirler (Cerit ve Çakıroğlu, 2019). Gen dopinginin tespitine yönelik yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere bu yasaklı maddeleri belirlemeye yönelik yapılan uygulamalar hâlâ tartışmalıdır. Sporun ve sporcuların sürekli gelişim içerisinde olmaları, bu illegal maddelere yönelik uygulamalarının hız kesmeden devam edeceğini göstermektedir.

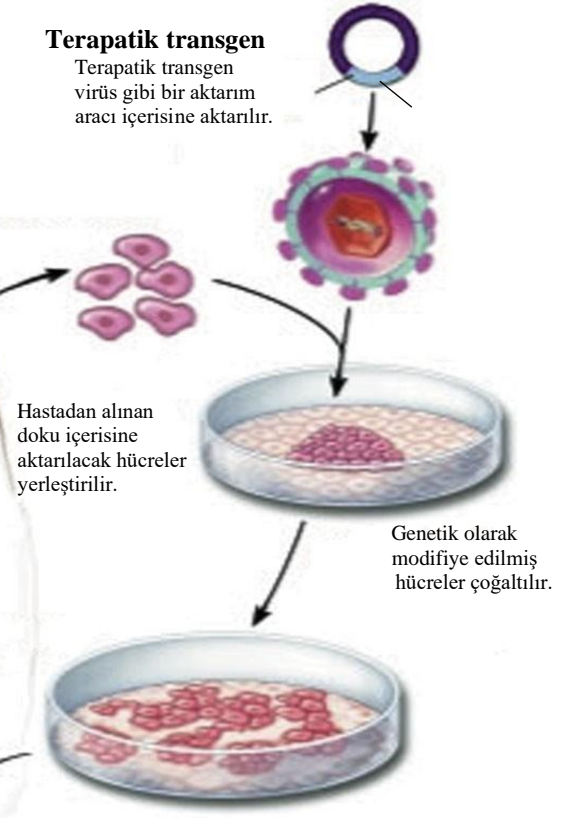
Gen Dopinginin Uygulama Yöntemleri Nelerdir?

Rekombinant DNA teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte olası gen doping metotları da gelişim göstermiştir (Azzazy ve ark., 2005). Gen dopinglerinin vücuda aktarılmasında bazı maddeler araç olarak kullanılmaktadır. Bunları vektörler ve plazmitler olarak iki kısma ayırabiliriz. Gen terapilerinde sıklıkla tercih edilen virüsler, organizmaya aktarımda yani gen taşıma işlemi vektörler olarak kullanılmaktadır. Gen dopingleri, insan vücuduna aktarımda ex vivo ve in vivo şeklinde transfer edilmektedir. Ex vivo yöntemi, hücre doku kültürünün laboratuvar ortamında yeteri sayıda çoğaltılarak infüzyon ve transplantasyonla tekrar vücuda aktarılması işlemlerini içermektedir. İn vivo yöntemi ise DNA'nın, (vektörler/plazmitler kullanılarak) kısa ya da uzun ifadelerle bir ya da birden fazla hedef organa aktarılması işlemidir (Kaya ve ark., 2020; Marchand ve ark., 2021; Zileli ve ark., 2016). Gen terapisi/dopingi uygulama sistematığı Şekil 1'de gösterilmiştir.

DİREKT AKTARIM



HÜCRE-MERKEZLİ AKTARIM



Şekil 1. Gen terapisinin/dopinginin vücuda aktarım sistematığı (Collins ve Thrasher, 2015).

Vektörlerin kas içerisine direkt enjeksiyon ile aktarımı; uygulanan bölgenin boyutu, fiziksel erişilebilirlik ve damarlara erişim gibi kolaylıklarından dolayı kullanıcılar tarafından bu

yöntemin sıklıkla tercih edilmesine sebep olmaktadır (Perez ve ark., 2013). Gen dopinglerinin uygulama yöntemleri incelendiğinde, vektörler kullanılarak yapılan transferlerin plazmitler kullanılarak yapılan transfer işlemlerine göre daha güvenli olduğu görülmüştür. Bu durum, vektör taşıyıcıların insan genomunu içinde bütünleşme olasılıklarının düşük olmasından kaynaklandığı ön görülmektedir. Vektörlerin bu özelliği, gen dopinglerinin sporcular tarafından sıklıkla kullanılmasında büyük öneme sahiptir (Yanazawa ve ark., 2021). Ancak vektörler kullanılarak yapılan gen dopingi uygulamalarının daha güvenli olduğu konusu, bu uygulamaların zararlı olduğu gerçeğini değiştirmez. Bu nedenle gen dopingi ile uygulama metodlarının uzun zaman periyotlarında takip edilmesi ve uzun vadede sporcularda oluşturabileceği sağlık sorunlarının titizlikle incelenmesi gerekmektedir.

Gen Dopingine Aday Genler

Sportif performans üzerinde birtakım etkilere sahip gen dopingleri, sporcuların performans limitlerini önemli oranda belirleyebilmektedir. Bu limitlerin aşılmasında büyük bir öneme sahip bazı aday genler bulunmaktadır. Bunları; *EPO* (Erythropoietin), *IGF1* (Insulin-like growth factor-1), *VEGFA* (Vascular Endothelial Growth Factor A), *GH* (Growth Hormone), *HIFs* (Hypoxia-inducible factor 1), *PPARD* (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta), *PCK1* (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1), *MSTN* (Myostatin) şeklinde sıralayabiliriz. Gen dopingine aday genlerden elde edilen veriler, *IGF1*, *GH*, *MSTN* ve *rhGH* kuvvet sporlarında önemli rol oynarken; *EPO*, *VEGFA*, *HIF1*, *PPARD*, *PCK1* ile *rEPO* dayanıklılık sporlarında ön plana çıkmaktadır (Brzezińska ve ark., 2014). Eritropoetin, %90'nı böbreklerden %10'nuda karaciğer ve diğer organlar tarafından üretilen ve salgılanan bir hormondur. Bu hormonun salgılanması sonucu, kandaki hemoglobin ve hematokrit (kandaki eritrosit hacminin toplam kan hacmine oranı) seviyesi artmaktadır (Ünal ve Ünal, 2004). *EPO*, sporcular tarafından sıklıkla tercih edilen bir gen dopingidir. *EPO*'nun en dikkat çekici özelliği vücutta kırmızı kan hücre (eritrosit) sayısını artırarak vücudun oksijen taşıma kapasitesi iyileştirmesidir (Cantelmo ve ark., 2020). Bu durum özellikle dayanıklılık performansı üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Damarların genişlemesini stimüle (uyararak) ederek organların beslenmesinde önemli bir görevi olan endotel, *VEGF* geni tarafından işleyişi kontrol edilmektedir. *VEGF*, sportif performans esnasında aktif kasların ve dokuların yeteri kadar beslenmesini sağlayarak sporcunun performansının daha iyi düzeye gelmesinde önemli bir regülatördür. *VEGF*'nin vektöriyel insertion (yerleştirme) yöntemi ile sporculara aktarımı sonucu sporcuların iskelet ve kalp kaslarında enerji üretiminin artması, metabolik atıkların azalması ve yorgunluğun gecikmesi gibi sportif performansı olumlu yönde etkileyen birtakım değişiklikler gözlemlenmiştir (Artioli ve ark., 2007). Bu durum özellikle dayanıklılık sporcularında daha belirgin olarak kendini göstermektedir. *PPAR-(Δ)* (delta) gen terapisi uygulamalarında kullanılan gen dopinglerinden biridir. *PPAR-(Δ)* (delta) genin üç alt grubu bulunmaktadır. Bunlar; *PPAR-α* (alfa), *PPAR-β* (beta) ve *PPAR-γ* (gamma) türleridir. Bu gen türevleri içerisinde *PPAR-(Δ)* (delta) dayanıklılık sporlarının baskın olduğu sporlarda mitokondri ve oksidatif fosforilasyon seviyesini artırarak, sportif performansın artmasını sağlamaktadır (Fallahi ve ark., 2011). Gen dopinginde *IGF-1* (Insulin-like growth factor-1)'den elde edilen birçok kopya çeşitli teknikler kullanılarak kas içerisine yerleştirilmektedir. *IGF-1*'nin kas içerisindeki aktivasyonu kas hücrelerinin hipertrofisini uyurarak, kas kütlelerinde önemli bir artış sağlamaktadır. Bu somatik gende kullanılan ex vivo tekniği, bu genin vücuda aktarımında en çok uygulanan yöntemdir (Redondo, 2017). Sporcunun performans kapasitesini artırmada etkisi olduğu düşünülen ve gen dopingi uygulamalarında kullanılan bazı aday genler, lokasyonları ve işlevleri Tablo 1'de ayrıntıları ile sunulmuştur.

Tablo 1. Gen dopinginde aday genler, lokasyonları, ID numaraları ve sportif performansa etkileri

Aday Genler	Lokasyon/Gen ID	Fonksiyon
Hipoksi indüklenebilir faktör (<i>HIF1A</i>)	14q23.2/ 3091	Dayanıklılık
Damar büyüme faktörü (<i>VEGFA</i>)	6p12/ 7422	Dayanıklılık
Eritropoetin (<i>EPO</i>)	7q22/ 2056	Dayanıklılık
Fosfoenolpirüvatkarboksikinaz (<i>PCK2</i>)	14q11.2/ 5106	Dayanıklılık
Anjiyotensin- I dönüştürücü enzim (<i>ACE</i>)	17q23.3/ 1636	Dayanıklılık- Hız
Alfa- aktinin (<i>ACTN3</i>)	11q13.1/89	Dayanıklılık- Hız
Endotelial nitrik oksit sentaz (<i>eNOS</i>)	7q36/ 4846	Dayanıklılık- Hız
İnsülin benzeri büyüme faktörü (<i>IGF-I</i>)	12q23.2/3479	Güç
Miyostatin (<i>MSTN</i>)	2q32.2/2660	Güç

(Ulucan ve ark., 2015).

Gen polimorfizmi üzerinde bulunan allel ve genotipler, sporcuların sahip oldukları genetik kodlara göre işlev gösterebilmektedir. Sporunun uğraştığı spor branşının karakteristiğine uygun faaliyet gösterebilen gen dopingleri, kalıtsal olarak bulunmayan bir özelliği sporcuya kazandırmakta ve bunun sonucunda da sporcunun sportif verimini artabilmektedir. İlerleyen zamanlarda sportif performansı geliştirmeye yönelik yapılacak çalışmalar, genetik mikrobiyolojinin de gelişmesiyle farklı gen ve varyantlarının keşfedilmesine olanak sağlayacaktır. Ancak keşfedilecek bu gen ve varyantlarına paralel doping uygulamalarının da gelişim göstereceği su götürmez bir gerçektir. Nano teknolojinin gelişimi ile birlikte gen dopingine yönelik uygulama yöntem/metotlarının değişebilecek olması, sportif performans kavramına yeni bir bakış açısı kazandıracaktır (Oral ve ark., 2016). Bilimsel anlamda yaşanan bu gelişmeler, gen dopingi uygulamalarının sayısını artırabileceği için bu konuda birtakım önlemlerin şimdiden alınması ortaya çıkabilecek olumsuzlukların önlenmesinde önemli bir adım olacaktır.

Gen Dopinginin Zararları

Genel anlamda doping ve türevi ilaçlar, ister tıbbi amaçlı kullanılsın isterse de sportif performansı geliştirmek amaçlı kullanılsın ciddi yan etkilere sahip olabilmektedir (Docherty, 2008). Gen terapisi/dopingi ile ilgili yapılan araştırmalar, gen dopinginin hâlâ deneysel bir evrede olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, gen dopinginin bilinen ve bilinmeyen risk faktörleri tehlikeli hatta ölümcül sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu duruma örnek verecek olursak *EPO* gen dopinginin, kullanımına bağlı olarak kanda artış gösteren *EPO*, kanın vizkozitesinde (akmazlık) ciddi düzeyde artışa sebep olmaktadır. Bu durum kalp üzerindeki yükün artmasına bağlı olarak kalp durması riskini tetikleyebilmektedir. Ayrıca kandaki *EPO* seviyesindeki artış, kanın vizkozitesine bağlı oluşabilecek, felç gibi ciddi bir sağlık sorununu da ortaya çıkarabilir (John ve ark., 2020; Wells, 2008). Gen dopinglerinin bir diğer sağlık riski ise virüslerin vektör olarak vücuda aktarımıyla ilgilidir. Gene terapileri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, vektörlerin kullanımından kaynaklı bir takım sağlık risklerinin gelişebileceği görülmüştür. Özellikle retroviral vektörlerin (rRV) aktarımında bu riskler, önemli derecede ön plana çıkmaktadır. X bağlantılı gen hastalığı (X kromozomundaki gen varyantlarından kaynaklı hastalık)'na sahip üç çocuk ile ilgili yapılan bir çalışmada, retroviral aktarımı yapılan üç çocuktan birinin bağışıklık yetmezliğine bağlı T-hücre lösemisinden hayatını kaybettiği görülmüştür (Baoutina ve ark., 2007). Bu durum, gen dopinglerinin aktarımıyla ilgili dikkate alınması gereken önemli bir husustur. Gen dopingi uygulamalarının sporcu sağlığını ciddi manada riske atması, bu alana yönelik daha fazla çalışmanın yapılmasını zorunlu hâle getirmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sporda doping uygulamalarının yoğun olarak kullanıldığı günümüz dünyasında, sporcuların uğraştıkları spor branşlarında erken yaşlarda başarı yakalayabilmek için bu illegal maddeleri

kullanmak durumunda kalmışlardır. Sporun tecrübeyle harmanlandığı ve belli bir birikimin sporda başarı için önemli bir koşul olduğu spor döneminden sporcuların genç yaşlarda Avrupa, Dünya hatta Olimpiyat şampiyonu olmaya başladığı bir spor dönemine geçilmeye başlanmıştır. Bu durum, sportif performansı geliştirmeye yönelik bir takım uygulamalarında değişmesine sebep olmuştur. Bu değişikliklerin başında doping uygulamalarının hem içeriği hem de uygulama metotları gelmektedir. Normal doping uygulamalarının ötesinde bir uygulama olan gen dopingi, sportif performansın sınırlarını önemli bir şekilde zorlamaktadır. Nükleotidlerin ifadesini değiştirerek ilgili genin aktif ya da inaktif olmasını sağlayarak, sportif performansı etkileyen gen dopingi uygulamaları, her ne kadar da sporda başarıyı önemli bir şekilde etkilese de, sporcularda oluşturduğu bazı sağlık riskleri de bulunmaktadır. Araştırmamızda sıklıkla karşımıza çıkan ve özellikle dayanıklılık sporcularının kullandığı *EPO*, sporcu sağlığı için ciddi riskler barındırmaktadır. *EPO*'nun sebep olduğu Hematokrit bu doping maddesinin bilinen risklerinden yalnız bir tanesidir. Gen dopingleri, sporcuların metabolizma faaliyetlerini etkileyerek sportif performansı artırdığı için özellikle kalp ve damar sağlığı üzerinde ciddi etkilere sahip olabilmektedir. Sporcuların bu yasaklı maddeleri kullanırken hayati öneme sahip bu riskleride göz önünde bulundurmaları gerekmektedir. Gen dopinglerinin bir diğer olumsuzluğu ise bu maddelerin tespiti konusundadır. WADA, gen dopingini tespit etmek için uyguladığı yöntemlerde birtakım değişikliklere gitmiştir. Özellikle vücuttan steroidlerin atılma miktarı ve vektör adenovirüs (rAdV) ile *EPO*'nun birleşiminin gen dopinginin tespitinde kullanılması, bu uygulamalara örnek teşkil etmektedir. Sporcuların kısa sürede başarılı olma arzuları, doping ve türevi maddelerin kullanımını artırırken sporcu sağlığının da hiçe sayılmasına sebep olmuştur. Ayrıca sporcunun kalıtsal olarak spor branşına uygun olmaması ve bu durumda, sporcuda bir eksiklik olarak algılanarak gen dopingleriyle giderilmeye çalışması, genetik ayrımcılık gibi insani vasıflara aykırı bir toplumsal sınıflandırmaya sebebiyet verebilir. Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında, sporda doping maddelerinin hem kullanımı hem de uygulama metotlarının sporcu sağlığı açısından oluşturduğu riskler ile ilgili olarak sporun içerisinde yer alan paydaşlara aşağıdaki öneriler sunulabilir:

- Sporcular; doping maddeleri, uygulama yöntemleri ve sağlık riskleri hakkında bilgilendirilebilir.
- Gen dopinglerinin zararları, örnek olay yöntemi kullanılarak sporculara aktarılabilir.
- WADA'nın işlevleri ile ilgili sporcular, antrenörler kısaca bu işle ilgili bütün paydaşlar bilgilendirilebilir.
- Sağlık için spor kavramının önemi ile insan doğasına aykırı kalıtsal uygulamaların olumsuz yönleri, sporculara detaylı bir şekilde anlatılabilir.
- Gen dopingi uygulamalarının ortaya çıkarabileceği genetik ayrımcılık gibi toplum etiğini olumsuz etkileyen durumlar, detaylı bir şekilde sporcu, antrenör ve ailelere aktarılabilir.

KAYNAKLAR

Akarsu, G. D. (2021). Doping amacıyla sık kullanılan ilaçların biyokimyasal etkileri. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 4(3), 448-457.

Artioli, G. G., Hirata, R. D., Junior, A. H. (2007). Gene therapy, genetic doping and sport: fundamentals and implications for the future. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13(5), 317-321.

Azzazy, H. M., Mansour, M. M., Christenson, R. H. (2005). Doping in the recombinant era: strategies and counterstrategies. *Clinical Biochemistry*, 38(11), 959-965.

Baoutina, A., Alexander, I. E., Rasko, J. E., Emslie, K. R. (2007). Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement. *Molecular Therapy*, 15(10), 1751-1766.

- Boer, E. N., Wouden, P. E., Johansson, L. F., Diemen, C. C., Haisma, H. J. (2019). A next-generation sequencing method for gene doping detection that distinguishes low levels of plasmid DNA against a background of genomic DNA. *Gene Therapy*, 26(7), 338–346.
- Brown, J. (2019). Genetic doping: WADA we do about the future of cheating' in sport? *The International Sports Law Journal*, 19, 258–280.
- Brzezińska, E., Domańska, D., Jegier, A. (2014). Gene doping in sport-perspectives and risks. *Biology of Sport*, 31(4), 251-259.
- Cantelmo, R. A., Silva, A. P., Mendes-Junior, C. T., Dorta, D. J. (2020). Gene doping: Present and future. *European Journal Sport Science*, 20(8), 1093-1101.
- Cerit, M., Çakıroğlu, T. (2019). Genetik ve atletik performans. *TURAN-SAM Uluslararası Bilimsel Hakemli Dergisi*, 11 (43), 494-500.
- Collins, M., Thrasher, A. (2015). Gene therapy: progress and predictions. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), 20143003.
- Colmain, A. O. (2010). Drugs and doping in sport-guidelines for general practitioners. *The Irish Sports Council*, Third Edition, 3-40.
- Çelebi, E., Gündoğdu, C., Beyazçiçek, Ö., Beyazçiçek, E., Özmerdivenli, R. (2017). Atletizm sporcularının doping türleri ve dopingle mücadele hakkındaki görüşlerinin belirlenmesi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 9 (3), 74-80.
- Docherty, J. R. (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the world anti-doping agency (WADA). *British Journal Pharmacological Society*, 154(3), 606-622.
- Egesoy, H., Gümüşdağ, H., Kartal, A. (2013). Gen dopingi ve sportif performans. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 71-85.
- Eroğlu, O., Zileli, R. (2015). Genetik faktörlerin sportif performans etkisi. *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimleri Dergisi*, 1(1), 63-76.
- Ertin, H., Bardakçı, T. (2020). Sporda insanı geliştirme: doping ve dopingle mücadelenin tarihi. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*, 28(1), 99-109.
- Fallahi, A., Ravasi, A., Farhud, D. (2011). Genetic doping and health damages. *Iranian Journal of Public Health*, 40(1), 1–14.
- Filipp, F. (2007). Is science killing sport? Gene therapy and its possible abuse in doping. *EMBO Reports*, 8(5), 433-435.
- Gineviciene, V., Utkus, A., Pranckeviciene, E., Semenova, E. A., Hall, E. C., Ahmetov, I. I. (2022). Perspectives in sports genomics. *Biomedicines*, 10(2), 2-16.
- Hyun, J. (2017). Geneticizing ethnicity and diet: anti-doping science and its social impact in the age of post-genomics. *Frontiers Genetics*, 8(56), 1-10.
- John, R., Dhillon, M. S., Dhillon, S. (2020). Genetics and the elite athlete: our understanding in 2020. *Indian Journal of Orthopaedics*, 54(3), 256-263.
- Kaya, C., Aydın, F., Cerit, M. (2020). EPO geni ve performans artırıcı faktörlerin incelenmesi. *TURAN-SAM Uluslararası Bilimsel Hakemli Dergisi*, 12(48), 368-372.
- Laure, P., Binsinger, C., Lecerf, T. (2003). General practitioners and doping in sport: attitudes and experience. *British Journal of Sports Medicine*, 37(4), 335-338.
- Marchand, A., Roulland, I., Semence, F., Ericsson, M. (2021). EPO transgene detection in dried blood spots for antidoping application. *Drug Test Analysis*, 13(11-12), 1–9.

- McCrorry, P. (2007). The drug wars. *British Journal of Sports Medicine*, 41(1), 1-2.
- Oral, O., Hasdemir, S., Yıldız, M., Ertürk, G., Zusa, A., & Boz, B. (2016). Sporcularda gen dopingi. *TURAN-SAM Uluslararası Bilimsel Hakemli Dergisi*, 8(29), 133-138.
- Perez, I. C., Guiner, C. L., Ni, W., Lyles, J., Moullier, P., Snyder, R. O. (2013). PCR-based detection of gene transfer vectors: Application to gene doping surveillance. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(30), 9641–9653.
- Redondo, R. B. (2017). Gene doping. Are we willing to risk it? *Archive - Archivos de Medicina del Deporte*, 34(5), 256-258.
- Samar, E., Ece, C. (2022). Kano ve güreş sporcularının doping ve ergonjik destek hakkındaki görüşlerinin belirlenmesi. *ROL Spor Bilimleri Dergisi*, 3(1), 126-141.
- Songün, Y., Katkat, D., Budak, D. (2015). Türkiye'deki ulusal spor federasyonlarının doping kontrol uygulamalarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi*, 13(2), 93-102.
- Subak, G. E., Şahin Özdemir, F. N., Müniroğlu, R. S. (2017). Sporcuların başarısında genetik faktörlerin önemi. *Spormetre*, 15(3), 109-118.
- Sugasawa, T., Aoki, K., Yanazawa, K., Takekoshi, K. (2020). Detection of multiple transgene fragments in a mouse model of gene doping based on plasmid vector using taqMan-qPCR assay. *Genes*, 11(7), 2-14.
- Sugasawa, T., Nakano, T., Fujita, S.-i., Matsumoto, Y., Ishihara, G., Aoki, K., Takekoshi, K. (2021). Proof of gene doping in a mouse model with a human erythropoietin gene transferred using an adenoviral vector. *Genes*, 12(8), 2-22.
- Tural, Ş., Tural, E., Kara, N., Ağaoğlu, S. A. (2011). Sporda gen dopingi. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 13(3), 253-260.
- Ulucan, K., Topal, E. S., Aksulu, B. K., Yaman, B., Çiftçi, İ. C., Bıyıklı, T. (2015). Atletik performans, genetik ve gen dopingi. *İKSST Dergisi*, 7(2), 58-62.
- Ünal, M., Ünal, D. O. (2004). Gene doping in sports. *Sports Medicine*, 34(6), 357-362.
- Ünal, M., Ünal, D. Ö. (2003). Sporda doping kullanımının tarihçesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 66(4), 261-267.
- Wells, D. J. (2008). Gene doping: the hype and the reality. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 623–631.
- Wilkin, T., Baoutina, A., Hamilton, N. (2017). Equine performance genes and the future of doping in horseracing. *Drug Testing and Analysis*, 9(9), 1456–1471.
- Yanazawa, K., Sugawara, T., Aoki, K., Nakano, T., Kawakami, Y., Takekoshi, K. (2021). Development of a gene doping detection method to detect overexpressed human follistatin using an adenovirus vector in mice. *PeerJ*, 9, e12285, 2-17.
- Zileli, R., Eroğlu, O., Özkamçı, H. (2016). Sporda gen dopingi. *Uluslararası Hakemli Ortopedi Travmatoloji ve Spor Hekimliği Dergisi*, 6, 27-51.