

Citius, altius, fortius
Daha hızlı, daha yüksek, daha güçlü!
Ama nasıl?

Olimpiyat
Arenasında
Genetiği
Değiştirilmiş
Atletler
(GDA)
ve

Gen Dopingi



MÖ 490, yani Çid Seddi'nin yapımının devam ettiği yıllar. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları arasında 2011'de yayımlanan Neden Canımız Yanar? adlı kitapta bu yıllardan şöyle bahsediliyor. "Persler Yunanlara saldırdı. Yunanlar Persleri püskürttü. Komutan Miltiades, Atinalılara müjde vermek için bir haberci gönderdi. Efsaneye göre, hızlı bir koşucu olan Pheidippides savaşın olduğu Maraton Platosu'ndan Atina'ya kadar kırk iki kilometreyi hızlıca koşmuş, nefes nefese müjdeyi verdikten sonra oracıkta düşüp ölmüştür". Bu olay, gerçekten oldu mu? Tarihçi Herodot'a göre Pheidippides Atina'dan Sparta'ya yardım çağırısı için gönderildi. Ancak, Pheidippides'in günümüz Olimpiyat Oyunlarının kurucusu Pierre de Coubertin'in 42.195 metrelik maraton koşusu fikrine ilham kaynağı olduğu kesin.

Teknoloji Olimpiyat Ruhuna Ne Yaptı?

1896 yılında başlayan olimpiyat sporları dostluğun, dürüstlüğün ve centilmenliğin simgesi. Buna "olimpiyat ruhu" deniyor. Bu sporlar vücudun yanısıra zihni, iradeyi ve ruhu da güçlendiriyor. Ancak işin ucunda her sporcunun rüyası olan olimpiyat madalyası, dünya çapında üne kavuşmak ve milyon dolarlık reklam anlaşmaları olunca, bazen olimpiyat ruhu unutulup yanlış yollara sapılabiliyor. Hayal kırıklığı oluştursa da hemen hemen her spor organizasyonunda bir doping skandalıyla karşılaşmak artık sıradan hale geldi. Dopingi engellemek pek de mümkün görünmüyor. En ünlü doping skandalını hatırlayalım: Naim Süleymanoğlu'nun altın madalya aldığı 1988 Seul Olimpiyatları'nda Ben Johnson 100 metrede dünya rekoru kırmasına rağmen doping yaptığı için diskalifiye edildi. Rekoru kayıtlardan çıkarılan Johnson'un al-

tın madalyası Amerikalı Carl Lewis'e verildi. İdrarında stanozol maddesi tespit edilen Johnson, ayrıca dianabol, testosteron ve büyüme hormonu da kullandığını itiraf etti. Benzer şekilde Macar atlet Róbert Fazekas, 2004'teki etkinliklerde erkekler disk atmada olimpiyat rekoru kırdı, ancak yarış sonrası "anti-doping kurallarını ihlal ettiği" açıklanarak altın madalyası ve rekoru geri alındı. 2000 Sidney Olimpiyatları'nda ise daha da ilginç bir şey oldu. Antonio Pettigrew'un EPO maddesi kullanılarak doping yaptığı 2008 yılında anlaşıldı. 4x100 metre bayrak yarışında dünya rekoru kıran ABD takımı 8 yıl sonra diskalifiye edilerek madalyaları geri alındı, yani ancak takım 8 yıl boyunca olimpiyat şampiyonluğunun tadını çıkardıktan sonra! 2006 yılında ise Alman bir antrenör, lise öğrencisi sporculara performans artırıcı ilaçlar vermekle suçlandı. Yani başlıktaki soruyu "doping icat oldu centilmenlik ve olimpiyat ruhu unutuldu" diye cevaplamak mümkün.

Sporcular Eşit mi?

1600 metreyi 4 dakikanın altında koşan ilk atlet Roger Bannister'a ait olan "sporcular eşit doğmaz" ifadesi tartışmalı olmakla birlikte, insanların etnik kökenleri bazen avantaj sağlayabilir. Örneğin Batı Afrikalı koşucular kısa mesafelerde başarılı iken Doğu Afrikalı koşucular maratonda başarılıdır. Asyalılar ise yüzmede başarılıdır. Ama bir de doğuştan dopingli olanlar var! Finlandiyalı kayakçı Eero Mantyranta bunlardan biri. Spor tarihinde özel bir yeri var. 1964'te Avusturya'nın Innsbruck kentinde yapılan olimpiyatların şampiyonu Mantyranta'nın EPO reseptör geninde normal insanlarda olmayan bir farklılık var. Mantyranta'da doğal bir şekilde oluşan genetik mutasyon, daha fazla miktarda kırmızı kan hücresi üreti-

mine yol açıyor. Yani daha fazla miktardaki kırmızı kan hücresi akciğerlerden dokulara daha fazla oksijen taşıyor. Bu da sporcu dayanıklılığında ve oksijen taşıma kapasitesinde % 25'lik bir artışa yol açıyor. Performansı artıran bir diğer doğal gen, myostatin. Myostatin geninde mutasyon olan canlılar daha iri ve kaslı olur. Bu genin kusurlu olması, erken yaşlarda çok güçlü kaslara sahip olunması sonucunu doğurur. Geleceğin sporcularında da Mantyranta'nın genlerindeki doğal mutasyon gibi gen değişimleri olacaktır. Bu yüzden sporla uğraşmak isteyenlerin, atletlerin, askerlerin ve futbolcuların fiziksel kapasitelerinde rol alan genlerin tespiti önemlidir.



Neden Doping Yaparlar?

İngilizce "dope", Flamanca "dop" kökünden gelen "doping" kelimesinin hikâyesi, bir Zulu kabilesine dayanıyor. Kabile üyeleri savaşta cesaretleri artsın diye üzüm posasından yaptıkları "dop" adında bir içecekten içiyorlarmış.

Yapılan bir ankete göre sporcuların % 60'ı son 6 ayda doping yaptığını kabul ederken % 75'i dopingin vücuda zarar verdiğini kabul ediyor. Yani bile bile zararlı madde kullanıyorlar. Etik kurallara ve centilmenliğe aykırı olduğu biliniyor, ama dopingden vazgeçilmiyor; çünkü işin ucunda ün ve para gibi insanın hoşuna giden şeyler var. Bunlar hırsıyla birleşince doping de kaçınılmaz oluyor. Özellikle 2004 Atina ve 2008 Pekin olimpiyatlarında -başta halter gibi güce dayalı sporlar olmak üzere- pek çok doping vakası ile karşılaşıldı. 2004 Atina Olimpiyatları'nda sporculardan alınan 2815 örnekten 26'sında doping tespit edildi. Tespit edilemeyenler ise bir sır. Yarışmanın bitiminde veya sonuçların bildirilmesinden sonra doping kontrolü yapılacak sporcuya organizasyon komitesinin bir gözlemcisi tarafından bir belge verilir. Sporcu en kısa sürede doping kontrol merkezine başvurmak zorundadır. Yasak olan yüzlerce ilaç ve bu ilaçların parçalanmış ürünlerinin idrarda ve kanda araştırılması için gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve spektrometrik ölçümler gibi karmaşık biyokimyasal analizler gerekir. Örnekte doping maddesi olsa da çeşitli nedenlerle her zaman saptanamayabilir veya her zaman sporcudan doping için örnek istenmeyebilir.

Son yıllarda artık gen dopingi revaçta. Hem daha etkili hem de tespit edilmesi daha zor. Londra ve sonrasındaki olimpiyatlarda gen dopingleri gündeme gelmeye başlayacak gibi görünüyor. Londra Olimpiyatları'nda her gün 400 doping testi yapılması planlanıyor. Bunlar Pekin Olimpiyatları'ndakilere göre daha hızlı ve doğru sonuç veren testler olacak (<http://tr.euronews.com/2012/04/26/2012-olimpiyatlarinda-doping-savasi>)

Yeni bir alan olan bireysel tıp, bu konuyla ilgilenir. Genetik tarama testleri ile kişiye özel spor dalı seçiminde ve kişiye özel antrenman programlarının düzenlenmesinde, bireysel tıbbın büyük katkısı olacaktır. Kişinin kas yapısına, performans genlerine ve hücrel metabolizma belirteçlerine bakarak “yüzücü olmak istiyorsun, ama maratoncu olman daha iyi olacak” veya “omuz kaslarındaki hızlı lif oranı iyi, ciritçi olman seni daha avantajlı kılar” türünden tavsiyeler verildiğini duyar hale geleceğiz. Belki de bu genetik gelişmelerle beraber futbol sahalarında sıkça görmeye başladığımız ani kalp krizleri ve genç sporcu ölümlerinin de önüne geçilebilecek.

Gen Tedavisinden Gen Dopingine

Teknolojinin gelişmesiyle eski doping yöntemleri yavaş yavaş gündemden düşmeye başlıyor. Yeni trend gen dopingi, yani hastalara uygulanan gen tedavisinin sağlıklı kişilerde kullanılması. Gen tedavisi, tedavi edilemeyen kalıtsal hastalıklarda kullanılan bir yöntem. Vücutta olmayan veya düzeyi düşük olan bir proteinin düzeyi, gen tedavisi ile normal hale getirilmeye çalışılıyor. İlk gen tedavisi 1990’da gerçekleşti. Adenozin deaminaz enzimi (ADA) eksik olan 4 yaşındaki Ashanti DeSilva gen tedavisi uygulanan ilk kişi oldu. ADA enzimi eksik olan bağışıklık hücreleri mikroplarla savaşamaz. Ufacık bir mikrop saldırısında hücreler ölebilir. O durumda da kişi mikropsuz, özel ortamlarda yaşatılmaya çalışılır. Bu yüzden bu hastalığı bubble boy (kabarık çocuk) hastalığı denir. Eğer tedavi edilmezse, hastalık genellikle birkaç yıl içinde ölümlü sonuçlanabilir. Kistik fibrozis, bazı kanserler, AIDS, ADA enzim eksikliği, hemofili, alfa-1 antitripsin eksikliği, Fanconi anemisi, Gaucher hastalığı, Hunter sendromu, LDL-reseptör eksikliği ve ailevi yüksek serum kolesterolü (hiperkolesterolemi) gibi çeşitli hastalıklarda gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir.

Gen dopinginde, gen tedavisinin aksine sağlıklı kişilere gen aktarılır. Tedavi için geliştirilmiş bir yöntem olmasına karşın, gen dopingi sağlıklı sporcularda performans artırmak amacıyla kullanılır. Amaç tedavi değil, güç ve üstünlük kazanmaktır. Performansı etkileyecek gen, sporcunun vücuduna taşıyıcı vektörlerle verilir. En çok kullanılan taşıyıcılar retrovirüs, adenovirüs ve lentivirüslerdir. Gen

Sporda Hile Her Zaman Var

Spor Hukuku Enstitüsü başkanlarından Kısmet Erkiner sporda hile hakkında özetle şunları söylüyor: Hile ve aldatma, müsabaka ile beraber doğmuştur denilebilir. Kayıtlara geçen ilk doping olayı 1865 tarihli yüzme müsabakasından. Aynı yılda maratonda ve bisiklette de doping yapıldığı kayıtlara geçmiş. Galli bisikletçi Arthur Linton 1896’da morfin kullanmış ve iki ay sonra ölü bulunmuştur. 1904 Saint-Louis Olimpiyatları’nda ABD’li Thomas Hicks, maraton yarışını herkesin gözü önünde yaptırdığı iki striknin iğnesi sayesinde kazanır! II. Dünya Savaşı sırasında ise yorgunluklarını gidermek için pilotlara bizzat ordu tarafından amfetamin verildi. Ancak bu madde daha sonraları, özellikle dağcılar arasında büyük rağbet gördü. 1955 Fransa Bisiklet Turu’nda Fransız bisikletçi Mallejac ölür. Teşhis: Aşırı miktarda uyarıcı kullanımı. 1960 Roma Olimpiyatları’nda bu defa Danimarkalı bisikletçi Knut Enemark ölür. Teşhis: Aşırı dozda amfetamin ve nikotin tü-

revi ronikol kullanımı. Yine aynı olimpiyatlarda ABD’li atlet Nick Howard 400 m. engelli koşusunu 3. sırada bitirir, ama ölür. Teşhis: Aşırı dozda eroin kullanımı. 1963’te iki boksör, Billy Beno ve Jupp Elze ölür. Teşhis her ikisi için de aynıdır: Aşırı dozda eroin kullanımı. Bunların yanı sıra nice isimsiz sporcu da benzer nedenlerle yaşamlarını yitirmiş veya sakat kalmıştır., Belçikalı bisikletçi Eddy Merckx’in tam bir doping ürünü olduğu artık biliniyor. 1988 Seul Olimpiyatları’nda yaşanan Ben Johnson olayı, doping konusunda artık harekete geçilmesi gerektiğini kanıtlamıştır. Olimpiyatlar sırasında SSCB’nin gizli bir laboratuvar oluşturduğu, her yarışmadan önce kendi sporcularına bir son dakika kontrolü yaptığı ve sadece temiz çıkanları yarışmalara soktuğu sonradan öğrenildi. 1989’da Berlin Duvarı’nın yıkılışından sonra Doğu Almanya’nın gizli polisi STAS’in (Devlet Güvenlik Bakanlığı) tam bir devlet dopingi uyguladığı da biliniyor.

dopingini “hücrelerin ve genlerin tedavi dışı kullanımını ve gen ifadesinin değiştirilmesi ile performansın artırılması” olarak tarif eden Dünya Doping Ajansı (WADA) gen dopingini 2003’te yasak listesine ekledi. Gen dopingini fark etmek şu an için hayli zor. Araştırmacılar gen dopingi yapan sporcuları yakalayacak testler üzerine çalışıyor. Yani tıpkı bilgisayar virüslerinde olduğu gibi sporcular önce doping yapıyor, sonra araştırmacılar nasıl bir doping yapıldığını anlamaya ve tespit yöntemleri geliştirmeye çalışıyor. Ama her olimpiyatta yeni bir doping maddesi gündeme geliyor. İleriki yıllarda da gen dopingi yerine nanodopingin gündeme geleceği konuşuluyor.

Büyüme Hormonu (hGH)

hGH hormonu beynimizde epifiz bezinden salgılanır. İskelet gelişimi için önemli bir hormon olan hGH, karaciğerin büyüme hormonu IGF1 salınımını uyarır. IGF de kırıldık hücrelerini harekete geçirecek kemiklerin, kasların ve organların büyümesini sağlar. hGH, WADA’nın yasaklı maddeler listesindeki bir doping maddesi. hGH yanlış kullanılırsa şeker hastalığına yakınlığı artırıyor. Kalp-damar sisteminde ve kaslarda hasara yol açıyor. Kısacası her şeyin azı karar, çoğu zarar.

Bazı Bilgiler

2012 Yaz Olimpiyatları'nda toplam 39 disiplinde, 26 spor dalında, 204 ülkeden 10.250 atlet yarışacak.

Londra, 1908 ve 1948 yıllarından sonra üçüncü kez olimpiyat oyunlarını düzenliyor.

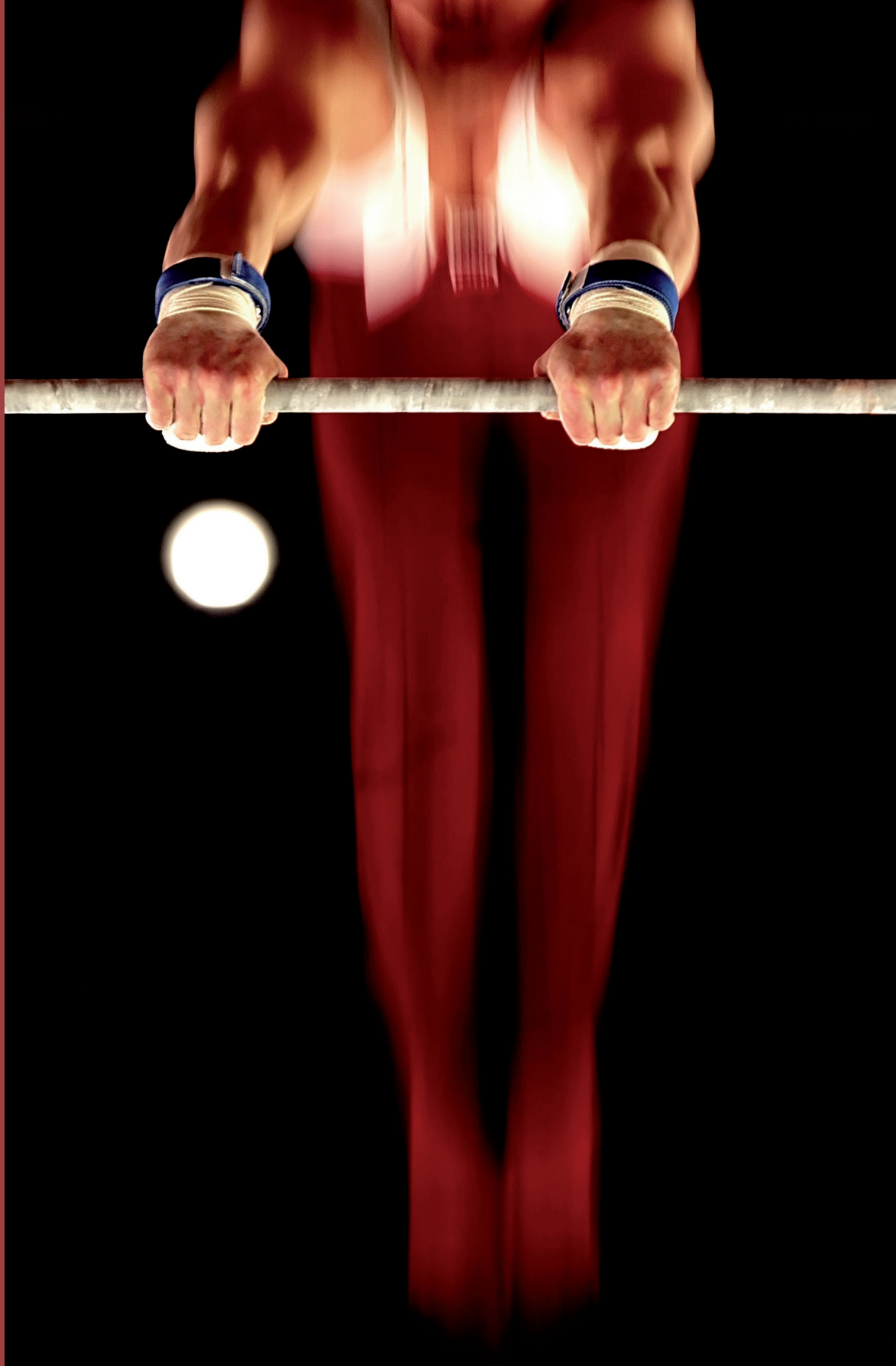
Oyunların gerçekleştirilmesi için gerekli 2 milyar sterlin özel kaynaklardan sağlandı. Merkezi yönetim: % 63 Ulusal loto: % 23 Londra Belediyesi ve Londra Gelişim Teşkilatı: % 13

Olimpiyatlarda dokuz farklı dinden atleti nasıl barındırırsınız? Sihlerin dini bir zorunluluk olarak türbanlı dolaşması, Hıristiyanların pazar günleri koşmayı reddetmesi, Müslümanların Ramazan'da, müsabaka olan günlerde de oruç tutması. Tüm bunlar için Olimpiyat Din Komitesi kurulmuş.

1998 yılında Fransa Bisiklet Turu'nda İspanyol Festina takımından Belçikalı sporcu doping ilaçlarıyla yakalandı. Takımın teknik direktörü ve doktoru gözaltına alındı. Ancak tura katılan diğer takımların da benzer şekilde, organize biçimde doping yaptığının tespit edilmesiyle olaylar skandal boyutuna vardı. Festina olayı, WADA'nın kurulmasına zemin hazırlayan bir dönüm noktası oldu.

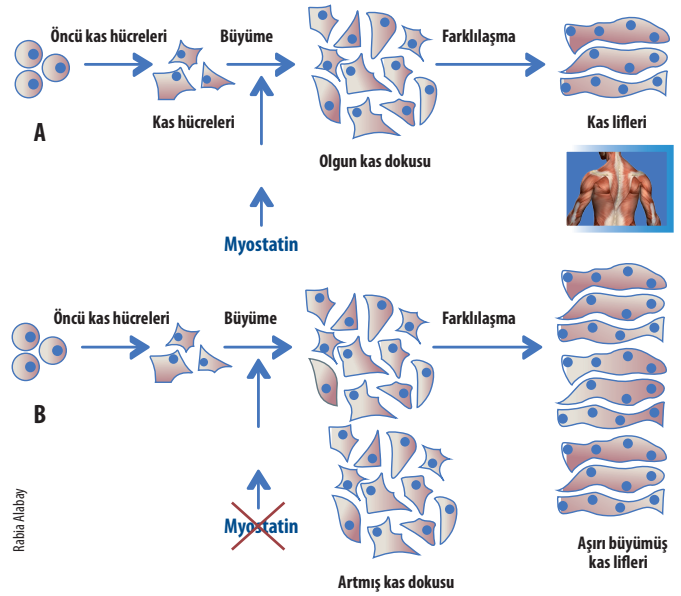
2011 yılında WADA doping araştırmaları ile ilgili 34 projeye yıllık bütçesinin % 16'sı kadar, yani 4,5 milyon dolar destek verdi.

15 Haziran 2012 de yayımlanan, WADA 2011 yıllık raporuna göre, dünya genelinde WADA'ya akredite 33 doping laboratuvarı var. Ancak 2011'de Ankara'daki ve Prag'daki laboratuvarların akreditasyonları geri alındı. Rio de Janeiro ve Tunus doping laboratuvarlarının akreditasyonları ise askıya alınmış durumda.

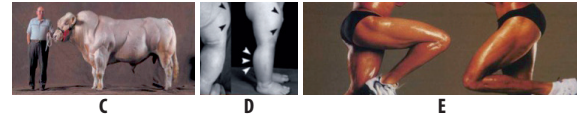


Genetik Makyaj

Şu an için gen dopinginde kullanılacak, atletlerin performansını arttırmada rol alan 200 civarında gen biliniyor. Bu genler özellikle daha fazla oksijen taşınmasının sağlanması, kalp-damar, kas-iskelet ve solunum sistemi ile ilgili olanlar. Aday genlerden bazıları tabloda verilmiştir. Bu genlerden birini yarışma öncesi sporcuya zerk ederek hızını ve dayanıklılığını artırabilirsiniz. Şimdilik bilim kurgu olarak kalsa da, örneğin doğacak çocuğunuzun ileride usta bir tenisçi veya yüzmede olimpiyat şampiyonu olmasını isterseniz, uygun genleri daha doğmadan çocuğunuza verebilirsiniz; bir boğa kadar güçlü kasları olsun dersanız da myostatin genini alırsınız, olur biter! Bu tür işlemlere genetik makyaj deniyor. “Maraton koşacağım, bacak kaslarıma biraz genetik estetik yaptırayım. Maratonda fazla oksijene ihtiyacım olacak, biraz genetik dopingle EPO hormonu alayım ki, kanımda daha fazla alyuvar dolaşsın.” İşte artık sporcular arasında bu türden uygulamalar yapılıyor. Resimde myostatin geni engellenmiş bir boğa ve myostatin geninde doğuştan kusur olan 7 aylık bir bebek görülüyor. Myostatin, iskelet kaslarının büyümesini ters yönde kontrol eden bir gen. Kasların aşırı ve dengesiz büyümesini engelliyor. Kaslar etkileyici görünelere de güç üretmekte sorun yaşıyor. Myostatin kusurunda hücrede istenmeyen değişiklikler oluyor. Myostatin engelleyici ilaçlar doping listesine alınacak mı? WADA uzmanları şu an bu konuda çalışıyor.



Myostatin nasıl çalışır? İnsanda 23 çift kromozom var. Kromozomlarda 20 bin civarında gen olduğu tahmin ediliyor. Genler, protein üretiyor. 2. kromozomda yer alan myostatin geni 1997 yılında bulundu. A. Normal durumlarda myostatin, p21 ve retinoblastoma (Rb) moleküllü üzerinden hücre büyümesini ve farklılaşmasını engelleyerek kaslarımızın aşırı ve dengesiz büyümesini önler. Bekçilik görevi vardır. B. Ancak myostatin geninde mutasyon ile bir kusur olursa, myostatin bekçilik görevini yapamaz. Kaslar oranlı ve kontrolsüz olarak aşırı büyür. C. Boğanın myostatin geninde kusur var. Kasları aşırı gelişmiş. D. Myostatin geninde mutasyon olan 7 aylık bebek. 2004 yılında Alman bilim adamları eski bir profesyonel atlet olan sağlıklı bir kadının çocuğunda bu genetik kusuru tespit etti. Bu keşfin ağır kas hastalıklarında, örneğin kas distrofisinde tedavi umutlarını artırabileceği belirtiliyor. İlginç olan nokta, bu çocuğun eski bir sporcu olan annesinde de myostatin gen kusuru bulunması. E. Solda bir kısa mesafe sürat koşucusunun kas yapısı, sağda ise uzun mesafe maraton koşucusunun kas yapısı görülüyor. Gen dopingi ile uygun kaslarda süper performans alınabilir. Kaynaklar: Elaine Ostrander, 2009, Markus Schuelke, 2004.



EPO gen tedavisi ilk kez anemi hastalarını tedavi etmek için kullanılmış. Epo verilen hastada kırmızı kan hücreleri artıyor. Ancak bu tedavi sağlıklı kişilerde gen dopinginde kullanılabilir.



1. DNA içeren virüs sporcuya enjekte edilir. Gen kan yoluyla kas hücrelerine ulaşır. Tehlike: Virüs istenmeyen yan etkiler oluşturur. Bağımsızlık sistemi harekete geçer.



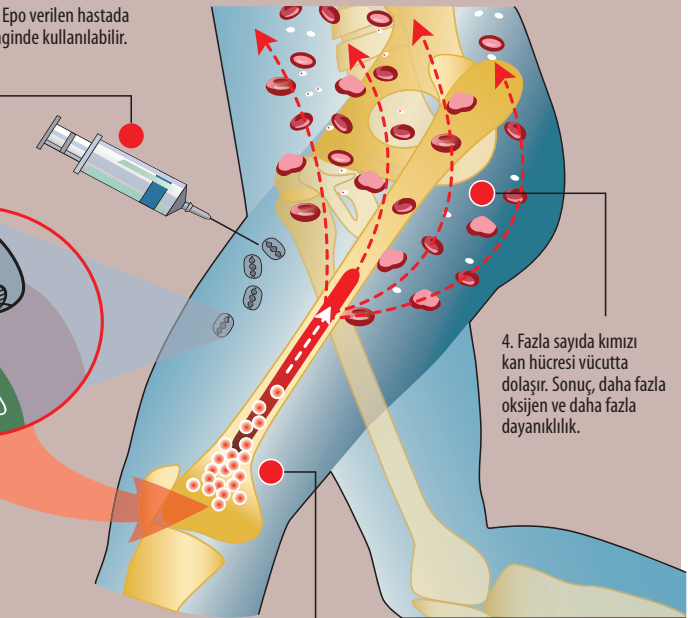
Gen aktarımında virüslerin yerine yağ molekülleri vektör olarak kullanılabilir.

2. Değişim başlıyor. Virüs taşıdığı Epo genini kas hücrelerine aktarır. Epo geni harekete geçer.



Doping geni ,verildiği hücrede zarara yol açabilir. Kanseri tetikleyebilir. Gen tedavilerinde ölümle sonuçlanan vakalar biliniyor.

Epo dışında başka gen seçenekleri de var. 1988'de araştırmacılar farelere IGF1 geni taşıyan virüs enjekte etti. Gen dopingi alan fareler diğerlerinden yaklaşık % 20'lik daha fazla kas dokusuna sahip oldu. Yine 2004'te PPAR enjekte edilen fareler normal farelerden 2 kat daha fazla koşabildi. Bu ne demek? PPAR alan bir sporcunun kapasitesi rakibininkinden 2 kat fazla olabilecek. Tabii ki, doping testlerinde yakalanmaz ise, madalya da alabilir.



3. Epo üretimi başlar. Epo, kemik iliğine geçer, orada kırmızı kan hücre üretimini harekete geçirir. Alyuvarlar, oksijen taşır. Epo dopingi ile sporcunun oksijen taşıma kapasitesi artar.

4. Fazla sayıda kırmızı kan hücreyi vücutta dolaşır. Sonuç, daha fazla oksijen ve daha fazla dayanıklılık.

Gen dopingine aday genlerden bazıları ve görevleri

Gen dopinginde kullanılabilecek ve atletlerin performansını artırmada rol alan 200 gen biliniyor. Bu genler özellikle daha fazla oksijen taşınması, kalp-damar, kas-iskelet ve solunum sistemi ile ilgili olan genler.

Gen dopingine aday genler	Görevleri
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)	Kan plazmasını ve damar kasılmasını kontrol eden enzimlerden biri. Bu genin iki tipi var. Bir tipi dağlarda, diğer tipi kısa mesafe koşucularında baskın.
Endorfinler	Yorulunca kaslarımız ağrır. Endorfinler ağrı yönetiminde, yorgunluğun geciktirilmesinde ve dayanıklılıkta önemli rol oynar. Spor müsabakaları sırasında ağrı eşliğinin artmasını ve laktik asit azalmasını sağlayan bu hormonlar, son yıllarda gen dopinginin hedefleri arasına girmiştir.
Eritropoetin (EPO) EPO üretimini artıran ilaçlar, performans artırıcı olarak kullanılan en bilinen doping ajanlarıdır. Doğal doping! Sporcular niye yükseklerde antrenman yapar?	Kan oksijenini ayarlayan hormon. Kırmızı kan hücrelerinin artırılmasında eritropoetin (EPO) geni kullanılıyor. EPO kandaki düşmüş oksijen seviyesine cevap olarak üretilir. Sonuçta kandaki hemoglobinin miktarı artar. Bu yüzden sporcular yükseklerde antrenman yapar. Doğal doping! Yükseklerde oksijen azdır. Vücut bunu dengelemek için EPO üretimini artırır. Gen dopingi ile EPO geni fazla çalışır ve vücut içi hemoglobin üretimi ve kaslara giden oksijen miktarı artar. Ancak bu durum kişiyi öldürebilir. Hemoglobininin artması kanı koyulaştırır, yoğunluk artar. Kalp krizi riski artar. Bunun için kan sulandırıcı ilaçlar kullanmak gerekebilir.
Nitrik oksit (NO) ve Nitrik oksit sentaz (NOS) NO bir gazdır. NO'nun kan damarlarını genişlettiğini gösteren Arnavut asıllı doktor Ferid Murad, 1998 yılı Nobel Tıp Ödülü'nü aldı.	Düzenli egzersiz yapıldığında kan damarları daha rahat gevşer ve kaslara daha fazla kan akışı sağlanır. Hızlı kan akışı kas liflerine daha fazla oksijen taşır. Bu damar genişlemesi damar dokusundan salgılanan nitrik oksit (NO) tarafından ayarlanır. NO, damar genişlemesini başlatır ve egzersizde kas hücrelerine yeterli kan akışını sağlar. NO sentezlenmesinden sorumlu madde olan nitrik oksit sentaz enzimi (eNOS) nitrik oksit sentaz geni tarafından kontrol edilir.
Peroksizom aktivasyonlu reseptör gama (PPAR-γ)	PPAR-γ enerji metabolizmasını ayarlayan bir gen. Bu genin aşırı çalışması sonucu dayanıklılık için gerekli kas liflerinde artış olur. WADA 2010 yılında yasaklar listesine PPAR-γ ile aynı işi yapan GW1516 maddesine ekledi. Fazla PPAR üreten farelerde, özellikle dayanıklılık egzersizlerinde kullanılan yavaş kas lifleri daha fazla gelişmiş. Bu da, farelerin diğerlerinden yaklaşık iki kat fazla koşmasını sağlamış.
Fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PEPCK)	PEPCK'in iskelet kasındaki rolü tam olarak bilinmiyor, buna karşın farelerle yapılan deneylerde, PEPCK geni ifadesinin artmasının dayanıklılık ve yaşam süresinin artmasına ve vücut yağ oranının azalmasına neden olduğu bulundu.
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)	Büyüme hormonu olan IGF, kas büyüme faktörüdür. Kas kütlesinin ve gücünün artmasını sağlar. 1998 yılında arka bacağına IGF geni enjekte edilmiş fareler 4-9 hafta sonra "süper fare" oldu, yani "Arnold tipi" olarak tanımlanan kas kütlesine kavuştu.
Damar büyüme faktörü (VEGF)	VEGF, yeni kan damarlarının oluşumunda görev alır. Yara iyileşmesinin en önemli molekülüdür. Yeni kan damarlarının gelişimi dokulara daha fazla oksijen ve besin maddesi taşınmasını sağlar.
Aktinin bağlayıcı protein 3 (ACTN3)	Hücre iskelet sistemindeki liflerden biri olan aktininler, distrofin ve aktin gibi diğer iskelet elemanları ile kas kasılmasında yapısal ve düzenleyici rol alır. Actinin-3 özel olarak kasta hızlı güç eldesinden sorumlu olan myofibrillerde bolca bulunur. Kısa mesafe koşucularında bu genin bulunma olasılığı fazladır.
Myostatin	Kas gelişiminde negatif düzenleyicidir ve myostatinle ters orantılı olarak kas kütlesinde artış olur.



«Eğer şansım olsa doping yapan atletlere şunu söylemek isterdim. Buna değmez.

Dopingün sonuçlarına para ve şöhret için katlanılmaz.»

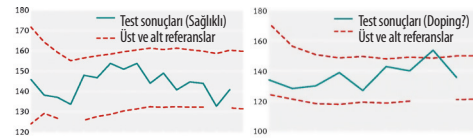
Cydonie Mothersill, 200 m Altın Madalya, 2010.

Gen Dopinginin Tespiti Mümkün mü?

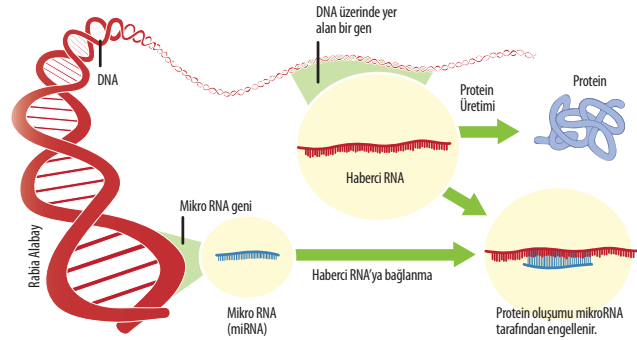
Genel olarak dopingün tespiti için doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki yöntem var. Doğrudan yöntem alınan doping maddesinin tespit edilmesine yönelik, dolaylı yöntem ise kişinin kan ve idrar gibi biyolojik örneklerinin incelenmesine. Sporcuların gen ifadesi ya da haberci RNA miktarları ölçülebilir. Son yıllarda mikro RNA'lar da gündemde. Ama henüz gen dopingini tespit etmenin kesin ve güvenilir bir yöntemi yok. 2012 Londra Olimpiyatları'nda gen dopingi yapanlar muhtemelen tespit edilemeyecek. Fakat bu konuda geniş çaplı çalışmalar devam ediyor. Bu çalışmalar proteinerdeki yapısal değişimlerin tespiti, aktarımda kullanılan araçlara karşı bağışıklık sistemi cevabının değerlendirilmesi, DNA çip teknolojileri, gen ifade profilleri ve DNA barkodlarının kullanımı konularında yürütülüyor. Tespit yöntemlerinin hızlı ve güvenilir olması gerekiyor. Kandan tespiti zor olmakla birlikte, kas biyopsisi doping tespitinde daha hassastır ancak pratik değildir. WADA son yıllarda "atlet pasaportu" adlı bir uygulama başlattı. Kanda daha önce izlenen birkaç belirteç yerine, kan testlerinde kullanılan 10'dan fazla belirteç aynı anda düzenli olarak izleniyor. Bu şekilde bir sporcunun dopingli olduğu ve dopingli olmadığı zamanlardaki fark araştırılarak doping kullanımı tespit ediliyor. "Atlet pasaportu", sporcunun biyolojik parmak izi gibidir. 2011 yılının Nisan ayında Slovak bisikletçi Tadej Valjavec biyolojik pasaportundaki düzensizlikler yüzünden 2 yıl yarışmalardan men edildi.

(<http://www.guardian.co.uk/sport/2011/apr/22/biological-passport-tadaj-valjavec-ban>).

Biyolojik pasaport. A. Kanda oksijen taşıyıcı molekül olan hemoglobin değeri. Kırmızı çizgiler üst ve alt değerleri gösteriyor. Sağlıklı sporcunun ölçülen değerleri ise bu sınırlar arasında. B. Kişi ya hasta ya da doping yapmış şeklinde düşünülüyor. Ortadaki yeşil renkli değerlerde anormal oynamalar var. Hemoglobinin yanı sıra alüvyar sayısı ve beyaz kan hücre sayısı gibi bir ayrı parametre farklı zamanlarda ölçülerek pasaport profili çıkarılıyor.

**Gen Dopinginin Riskleri**

Zaferlerin getirisi ani ölüm olabilir. İlk olimpiyatlarda doping amaçlı ilaç kullanılması yasak değildi. Hatta 1904 Yaz Olimpiyatları'nda maratonu kazanan Thomas Hickss'e yarış içinde antrenörü tarafından güçlendirici ilaçlar verildiği biliniyor. Ancak dopingün spor ruhuna aykırı olması, sağlık problemlerine ve hatta ölüme yol açması sebebiyle yasaklanması gecikmedi. Olimpiyat tarihinin belki de en dramatik olaylarında biri 1960 Yaz Olimpiyatları'nda gerçekleşti. Danimarkalı bisikletçi Knut Enemark Jensen yarış sırasında bisikletten düşerek öldü. Daha sonra ölümünün, kullandığı doping ilaçlarından kaynaklandığı ortaya çıktı. Bir adım daha fazla atmak, çizgiyi ilk geçen olmak, rekor kırmak ve altın madalyayı kapmak amacıyla, atletler canları pahasına çaba harcıyor. Avusturyalı vücut geliştirme uzmanı Andreas Münzer, 1996 yılında günde 4 tane alması gereken ilaçtan 60 tane alınca, 31 yaşında yaşama veda etti. Birçok genç sporcu sahanın ortasında, müsabaka sırasında hayatını kaybediyor. II. Dünya Savaşı önce-



Gen ifadesi: Genler yani DNA şifresi, önce haberci RNA'ya dönüşür (şifrenin okunması). Haberci RNA kalıp olarak kullanılarak ribozomlarda protein üretilir (okunan şifreye göre protein yapısının belirlenmesi). DNA'dan başlayıp proteine kadar olan olaylar "gen ifadesi" olarak adlandırılır. Moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak bu ifadenin miktarı ölçülebilir. Örneğin bir gen karaciğerde çalışırken kemikte çalışmayabilir, yani ifade edilmez. Beynimizde görevli bir proteinin genini beklenileceği gibi beyinde ifade edilirken, böbrekte görevi yoksa böbrekte ifade edilmez. Örneğin ADAMTS8 geni kanser hücrelerinde ifade edilir, ancak kıkırdak hücrelerinde ifade edilmez. RNA miktarı ölçümünden kast ne kadar DNA'nın ne kadar haberci RNA'ya dönüştüğüdür. DNA her zaman RNA'ya dönüşmez. RNA da her zaman proteine dönüşmez. Bu süreç hassas moleküler mekanizmaları kontrolü altındadır. Bir sporcu doping yapar ve aldığı doping maddesi bir genin hareketi geçirir, o gen ifade edilmiş olur. Gen ifadesi sonucu oluşan haberci RNA ve proteinler, genetik testlerle tespit edilir. 2011 yılında Drug Testing and Analysis dergisinde yayımlanan bir çalışmaya göre mikro RNA'lar Epo doping tespitinde kullanılabilir. Epo enjekte edilen gönüllülerde mikro RNA olan miR-144 miktarı çok artmış ve bu artış 27 gün devam etmiştir.

sinin bisiklet şampiyonu Henri Pelissier bütün sporculuk kariyeri boyunca 25 km/saatlik bir ortalamaıyla 52.000 km kat etmişken, elli yıl sonra Eddy Merckx 37 km/saatlik bir ortalamaıyla 400.000 km yapmıştır. Bundan 40 yıl önce Raymond Kopa bir sezonda 50 maç yaparken, Messi ve C. Ronaldo gibi futbolcular 80 maç yapıyor. Björn Borg yılda 40 tenis maçı yapmışken, Roger Federer gibi tenisçiler 70 maç yapıyor. Bu duruma dayanmak imkânsızdır. Sporcular da bu zor şartlar altında dopinge veya tıbbi desteğe başvuruyor. 2012 Londra Olimpiyatları için, FGF gibi büyüme hormonları kanunsuz olarak piyasaya sürülmüş durumda (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998075>). Dopingün yol açtığı ölümler üzerine, 1963 yılında Avrupa Komisyonu'nda doping konusu ele alındı ve yetersiz de olsa ilk kontroller 1964 Tokyo Olimpiyatları'nda yapılmaya başlandı. 1999 yılında Lozanda WADA kuruldu. En çok kullanılan doping maddesi EPO sporcularda ilk defa 2000 Sidney Olimpiyatları'nda arandı. Olimpiyat tarihinde doping testi pozitif çıkan ilk sporcu 1968 yılında İsveçli atlet Hans-Gunnar Liljenwall oldu ve kazandığı bronz madalyayı kaybetti. Sporcular artık oyunlara katılmadan önce testlere tabi tutuluyor. İlaç kullanan sporcuların oyunlara katılması elden geldiğince engelleniyor. Müsabakalar sırasında da daha önce haber vermeden, aniden kendilerinden kan ve idrar örneği vermeleri istenebiliyor.

Gen dopinginin çok çeşitli riskleri var. Bunlardan bazıları gen aktarımında kullanılan virüs vektörlerine karşı şiddetli bağışıklık cevabı oluşması, vücudun genetiği değiştirilmiş proteine istenmeyen tepkiler vermesi ve insersiyonal (araya giren) mutasyondur. Gen ürünleriyle ilişkili diğer riskler hayvan modellerinde gösterilmiştir. Örneğin "süper fare" modelinde, yüksek derecede hiperaktivite ve agresif davranışların arttığı gözlenmiş. Yine hayvan modellerinde, fazla EPO hormonunun kanın akışkanlığını artırarak kalp fonksiyon bozukluklarına yol açabildiği görülmüş. Bu durumda kalp krizi ve felçler bile olabilir. IGF hormonunun kullanımı ya da myostatinin azalması kasta değişimlere neden olur. Kaslar orantısız olarak güçlenir, tendonları çevreler ve kemiklerde kırılmaya ve kaslarda yırtılmaya neden olabilir. Viral vektörün konak genoma girişi de mutasyon ve kanser açısından bir risktir. Hücre büyümesinin anormal bir şekilde düzenlenmesi, büyüme faktörlerinin aşırı birikmesi hücrelerde zehirlenme ve kanserleşme riskini artırabilir. Kısırlık bir diğer yan etki olabilir. Yıllarca doping maddesi olarak kullanılan anabolik steroidlerin üreme hücrelerine etkileri olduğu biliniyor.

Citius, Altius, Fortius

Olimpiyatları özetleyen üç kelime: Daha hızlı, daha yüksek, daha güçlü. Atletler daha hızlı koşmak, daha yükseğe sıçramak ve daha güçlü olmak için tarih boyunca mutlaka bir yol buldular. Tüm kurallara ve cezalara rağmen doping engellenemedi. İnsan, tarih boyunca bedensel ve ruhsal sınırlarını aşmaya çalışmış, yetenek ve becerilerini geliştirmeye uğraşmış, bunun için de takviye edici maddelere ve dopinge başvurmuştur. Kahve, koka, ginseng, haşhaş ve esrar bilinen en eski uyarıcılarıdır. Esrar, Çinlilerce 5000 yıl önce de kullanılıyordu. Antik Olimpiyatlar çağında, MÖ VI. yüzyılda sporcular daha güçlü olup yarış kazanmak için fazla et yedi. Atlama sporcuları keçi etini, atıcılar sığır etini tercih ediyordu. Ama günümüzde bunlara gerek yok. Genetik devrim başka bir yol buldu. Sporcular da bir yolunu bulup hormonları, büyüme faktörlerini ve performansla ilişkili genleri vücutlarına zerk ediyor. Fakat sıkı çalışma, disiplin ve kazanma aşkı yoksa, bunların bir işe yaramadığını unutmamalıyız. Bizler sahalarda atletleri alkışlarken, aslında belki de genetik gelişmeleri ve araştırmacı bilim adamlarını alkışlıyoruz. 2000 yıl önce Maraton Platosu'ndan Atina'ya kadar 42 kilometreyi hızlıca koşan, nefes nefese müjdeyi verdikten sonra oracıkta düşüp ölen Pheidippides, bu gelişmeleri görse ne derdi acaba? Bilim adamları, etik konusunda uzman olanlar ve spordan sorumlu devlet yetkilileri konuyu ne kadar tartışsa da, belli ki doping hamuru daha çok su kaldıracak.

Kaynaklar

"İşin Sırrı Genlerde", Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Aralık 2007.
Friedmann, T., "Gene Doping and Sport", Science, Sayı, s. 647-648, 2010.
Wells, D. J., "Gene doping: the hype and therality", Br J Pharmacol, Sayı 154: s. 623-631, 2008.
World Anti-Doping Agency (WADA).
www.wada.ama.org

Tural, Ş. ve ark., "Sporda Gen Dopingi", Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi, Cilt 13, Sayı 3, s. 253-260, 2011.
Schuelke, M., Wagner, K. R., Stolz, L. E., ve ark., "Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child", N Engl J Med, Sayı 350, s. 2682-2688, 2004.



Doç. Dr. Kadir Demircan, 1994'te Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünden mezun oldu. 1999'da Yüksek Lisans çalışmasını tamamladı. 2001-2005 yıllarında Japonya'nın Okayama Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda doktora, 2005-2009 yıllarında da post doktora eğitimini tamamladı. 2011'de "tıbbi genetik doçenti" oldu. Halen Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı başkanı olarak çalışıyor. Aynı zamanda, Adli Tıp Kurumunda Biyoloji İhtisas Dairesi Başkanı olarak görev yapıyor. Hücre dışı matriksle ilişkili ADAMTS genleri üzerine çalışan Demircan'ın 250 adet atfı bulunuyor.