



Cansel KAYA²⁵⁷; Faruk AYDIN²; Mesut CERİT³
EPO GENİ ve PERFORMANS ARTIRICI FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ
EVALUATION OF EPO GENE & PERFORMANCE ENHANCING FACTORS

ÖZ

Endürans kapasitenin esas belirleyicisi kardiyak kapasite büyük oranda genetik olarak kodlanmıştır. Kardiyak verimlilik uzun süre antrenman yaparak, ancak bu artışın miktarı genetik yapı tarafından sınırlanmaktadır. Sportif performansla ilişkili yüzlerce gen değişkeni tespit edilmiş, genetik terapinin ya da tedavisinin hızlı gelişimi gen dopingi ihtimalini de giderek güçlendirmiştir. Atletik performansı etkileyen genler arasında bulunan EPO geni, aerobik kapasiteyi olumlu yönde etkileyerek uzun süreli dayanıklılığı artırmaktadır. EPO ya da kan dopingi eritrosit hücrelerinin sayılarının artırılması maksadıyla özellikle uzun süreli eforlarda dayanıklılık performansını(maraton, bisiklet, triatlon vb.) artırılması maksadıyla illegal bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Gen dopinginin yapılma ihtimali ve müsabaka sonuçlarında önemli bir etkisinin olma şansı şimdilik çok düşüktür. Sporcular, doping kullanmanın sadece sağlıkları açısından oluşabilecek yan etkilerini değil, hayatlarını daha sonrasında nasıl etkileyebileceğini de bilmeli ve bu durumları muhakeme edip ona göre kullanmaları şiddetle tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: EPO, kan dopingi.

ABSTRACT

The main capacity of endurance performance is cardiac capacity, which is genetically encoded in large quantities. It can increase cardiac efficiency by training for a long time, but the amount of this increase is limited by genetic makeup. Hundreds of gene variables related to sportive performance have been identified and the rapid development of genetic therapy or treatment has gradually increased the possibility of gene doping. EPO gene, which is among the genes that affect athletic performance positively affects aerobic capacity and increases long-term endurance. EPO gene, which is among the genes that affect athletic performance positively affects aerobic capacity and increases long-term endurance capability. EPO or blood doping is used as an illegal method to increase the number of erythrocyte cells, especially in long-term efforts to increase endurance performance (marathon, cycling, triathlon, etc.). The chances of gene doping to occur and to have a significant impact on the outcomes of the competition are very low for now. Athletes should be aware of not only the side effects that doping may have on their health, but also how it might affect their lives later on, and it is strongly recommended that they judge and use these situations accordingly.

Keywords: EPO, Blood doping.

²⁵⁷ Sorumlu Yazar: Mesut Cerit, Lokman Hekim Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Söğütözü, 06510, Ankara/TÜRKİYE; E-posta: mesut.cerit@lokmanhekim.edu.tr, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6910-4770
^{2,3} Lokman Hekim Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Söğütözü, 06510, Ankara, Turkey



GİRİŞ

Atletik performansı dayanıklılık, güç ve kuvvet açısından etkileyen dopingin tarihi antik çağlara kadar uzanmaktadır. Günümüzde ise yarışmacıların gurur, ün ve popülerlik gibi manevi duygularla birlikte pastadan daha fazla dilim alabilmek amacıyla yasaklı maddeleri çekinmeden kullandıkları bilinen bir gerçektir. Gen dopingi de özellikle son çeyrek yüzyılda gündeme gelen teknolojik gelişmeler çerçevesinde yapılabileceği ihtimalinin de öngörüldüğü bir yöntem olarak telaffuz edilmektedir¹.

Uzun süreli direnci yüksek eforların temel kriteri olan kardiyak kapasite (MaxVO₂) kalıtım yoluyla nesilden nesile aktarılmaktadır. Sporcular uzun süreli dirençli koşullarda daha az yüklenme ile daha uzun süre hareket edebilmek (MaxVO₂) ve egzersiz devamlılığını sağlayabilmek amacıyla hücrelerindeki yakıtı (ATP) ideal verimlilikte kullanarak sonuca ulaşmayı hedeflemektedirler. Fiziksel performans seviyesinin geliştirilmesi ve kürsüde en önde yer alınabilmesi amacıyla antrenman gibi tetikleyicilerin yetersiz kaldığı durumlarda, bireysel limitlerin üzerine çıkabilmek amacıyla birçok sporcu tarafından tercih edilen birbirinden farklı uygulama ve yöntemler müsabakaların sonucuna etki edebilmektedir. Uzun süreli yüklenmelerde (marathon, bisiklet, triathlon vb.) aerobik dayanıklılığın ya da gücün ivmelendirilmesi amacıyla eritropoetin (EPO) hormonunu kullandığını açıklayan Armstrong ve ekibi bisiklet sporunu yakından izleyen bir çok kişiyi hayal kırıklığına uğratmıştır. İnsan GENOM projesi, DNA'nın yapı ve işlevinin keşfinden uzun süre sonra 2000'li yılların başlarında tamamlanmıştır. Söz konusu projede yaklaşık 2000 araştırma ve 3 milyon dolar sarf edilmiştir. Bu çerçevede geliştirilen çalışmalar kabaca gen haritası, genlerin dizilimi, işleyişi ve aralarındaki ilişki hakkında genetik bilimini ivmelendiren önemli bir başlangıçtır². Bu kapsamda egzersizle ilişkili yüzlerce gen tespit edilmiş, genetik terapinin ya da tedavisinin ivmelenen yükselişi gen dopinginin gerçekleştirilme olasılığını da güçlendirmiştir.

Gen Dopingi ve Potansiyel Aday Genler

Gen dopingi biyomotor yeteneklerin (sürat, kuvvet, güç, dayanıklılık) gelişimini ve sınırların ötesinde hareket edebilmeyi tetiklemektedir. Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) doping yapmanın bir başka yöntemi olan söz konusu uygulamayı yasaklayarak gen transferi ya da modifikasyonlarının önüne geçmeyi amaçlamıştır. Gen dopingi sporculardan alınan hücrelerin doku kültürü ile çoğaltılarak tekrar vücuda aktarılması ya da virüsler vasıtasıyla gen transferi yapılarak gerçekleştirilmektedir. WADA listesinde yer alan elit sporculara yapmış olduğu rutin ve rutin olmayan kontrollerinde sporcuların dışarıdan temin ettiği yasaklı bileşiklerin içindeki yabancı maddeleri alınan idrar veya kan numunelerinden tespit edebilmektedir. Gen dopingi ile performans üzerinde olumlu etkisi olan söz konusu bileşikler tanımlayabilmek oldukça zordur. Potansiyel gen dopinglilerinin ilgi alanına giren aday genler genetik sınırların da ötesinde performans artışı sağlayan tetikleyicilerdir. Kasların enine kesit alanını ve kuvvetini ivmelendiren *büyüme hormonu (GH)*, *insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)*, *miyostatin (MSTN)* geni, kemik iliğinde alyuvarların sayısını artırarak kardiyovasküler sistemi etkileyen *eritropoetin (EPO)*, *vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)*, kas fenotipi değiştiricileri (*PPARD*, *PGCIA*) ve ağrı eşiğini (*endorfin*) artıran genlerdir. Örneğin, *MSTN* geni kas büyümesinin olumsuz bir düzenleyicisidir. *MSTN* geninin seyrek görülen AA genetik varyasyonunu herhangi bir kişiye bir vektör olarak da bilinen bir gen taşıyıcı ile ekleyerek o kişinin DNA'sına bir yedek veya ilave gen yerleştirilebilir. Son yıllarda başarılı bir şekilde yapılan bu işlemler endojen bir virüs bulaşma olasılığını azaltarak nispeten güvenli bir sistem haline gelmiştir^{3, 4, 5, 6}.

Vücudun temel ihtiyacı olan oksijenin dolaşım sistemi vasıtasıyla dokulara taşınması⁷, oksijen ihtiyacının bireysel efor ve yaşamsal ihtiyaçlar çerçevesinde yeterince karşılanabilmesi, metabolizmanın işleyişi ve verimliliği açısından oldukça önemlidir. Vücudun enerji ihtiyacının karşılanmasında yaşamsal öneme haiz olan oksijen, eritrositler vasıtasıyla akciğerlerden alınarak dokuya kadar taşınmaktadır. Söz konusu bileşenin dolaşımdaki konsantrasyon oranı kadınlar ve erkeklerde sırasıyla 140 ve 160g/l'tir⁸. Fiziksel efor ya da egzersizler esnasında, ventilasyon ile akciğerlere alınan oksijen kılcal damarlara (kapiller) nüfuz ederek hemoglobine bağlanmaktadır. Dolaşımdaki hemoglobin ile hemoglobine bağlanan oksijen sayısı da doğru orantılıdır. Hücrelerin ihtiyacı olan anahtar tetikleyiciler arterler vasıtasıyla dokulara ve dokulardaki kılcal ağ yoluyla da hücrenin enerji merkezi mitokondriye iletilir. Aerobik enerji sistemi (oksidatif fosforilasyon) kanalıyla elde edilen ve enerjinin taşınmasında anahtar rol üstlenen ATP₉ ve genetik olarak



anneden yavrusuna aktarılan mitokondrilerin uzun süreli ve düşük şiddetli eforlarda atletik performans seviyesinin esas belirleyicileri olduğu şüphe götürmez bir gerçektir. Bireyler arasında meydana gelen aerobik ve anaerobik performans farklılıklarının altında yatan genetik gerçeklik ortak çevre ve yaşam biçimi gibi faktörlerin yanı sıra gen dizilimlerinde ortaya çıkan ve sebebi bilinmeyen değişimlerden kaynaklanmaktadır.

EPO Geni

Hipoksik şartlarda (yüksek irtifa ortamı) dokuların oksijen kullanım seviyesi azalarak anaerobik ve aerobik performans gelişimini sınırlamaktadır. Yüksek irtifaya uyum (aklimatizasyonun) başarısı yüksek irtifanın yüksekliğine ve bireyin özelliklere bağlıdır. Genetik avantajlar yüksek irtifaya uyumu kolaylaştırmaktadır. ACE geni II genotipliler (yüksek mitokondri sayısı, yüksek oksidatif enzim aktivitesi, kapiler yoğunluk, yüksek enerji verimliliği vb.) yüksek irtifa şartlarına daha kolay uyum sağlamaktadır. Yüksek irtifaya çıkılır çıkılmaz atmosfer basıncının azalması ve dolaşımında oluşan hipoksi neticesinde renal sentez işleminin tetiklenmesiyle böbreklerden salınan eritropoietin (EPO) salgısı ile birlikte kemik iliğinde gerçekleşen alyuvar yapımı tetiklenerek oluşan eksikliğin giderilmesi için daha fazla eritrosit üretilir. Bu süreçte, EPO geni tarafından tetiklenen kök hücreler dolaşımında stres yaratarak kemik iliğinden eritrosit yapımını artırmaktadır. Hipoksik ortamlarda glikolizin anaerobik reaksiyonları esnasında kırmızı kan hücrelerinde üretilen 2-3 diphosphogliserat maddesinin yükselen konsantrasyonu, kırmızı kan hücresi ve hemoglobin miktarını artırarak oksijenin hemoglobinden ayrılışını tetiklemekte ve dokunun oksijen alımını artırmaktadır. EPO hormonunun bilinen olumlu etkileri ışığında EPO tedavisi ve eritropoietin artırıcı ajanlar, klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmış ve pozitif sonuçlar alınmıştır¹⁰.

Atletik performans çok gen ve çok faktörlü oluşumlar neticesinde egzersiz ile tetiklenerek olumlu ya da olumsuz bir şekilde ortaya çıkabilmektedir. Atletik performans genlerinin egzersizler vasıtasıyla tetiklenmesi gerçeğinden yola çıkarak, bahse konu genlerin olumlu etkilerinin sahadaki performansa katkı sağlaması ve kürsüde yer alınabilmesi gayesiyle etik olmayan bir şekilde kullanılabilme olasılığı da oldukça yüksek olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Söz konusu performans artırıcılar (EPO hormonu, anabolik steroidler vb.) sporcular için bir avantaj olduğu kadar sporun, spor yarışmalarının beraberinde getirdiği rekabet duygusunu tetikler ve ister istemez gen dopingi sorularını da gündeme getirmektedir.

Atletik performansı etkileyen genler arasında bulunan EPO geni aerobik kapasiteyi olumlu yönde etkileyerek uzun süreli dayanıklılığı artırmaktadır⁸. EPO geninin etkileri dışarıdan alınan EPO iğneleri vasıtasıyla artırılabilir. EPO geni tedavisi, günümüzde nefroloji alanında aktif olarak kullanılmakta, ayrıca anemi, kanser gibi kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılması adına laboratuvar hayvanları üzerinde söz konusu genlerin etkileri araştırılmaktadır¹¹. Bahse konu tedaviler neticesinde ortaya çıkarılan olumlu etkiler sporcular arasında kazanma ve büyük ödüle sahip olma gibi gerekçelerle hakkaniyete uymayacak şekilde illegal olarak kullanılabilir. EPO ya da kan dopingi eritrosit hücrelerinin sayılarının artırılması yöntemi özellikle uzun süreli eforlarda dayanıklılık performansının (maraton, bisiklet, triatlon vb.) artırılması amacıyla illegal bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Anılan yöntemlerden bir tanesi olan kan dopingi EPO, kan nakli (transfüzyon) ve sentetik oksijen taşıyıcıları olarak kullanılmaktadır¹. Kan dopingi yüksek irtifada hipoksik koşullar altında antrenman yapan sporcuların kanlarının koruma şartları altında saklanarak deniz seviyesinde tekrar kendi ya da uygun değerlere sahip başka sporcuların vücuduna enjekte edilerek gerçekleştirilmektedir. **Otolog kan nakli ise kişinin kendi kanının alınıp, sonrasında dondurularak saklanması ve gerektiğinde tekrar kişinin kendine verilmesi şeklinde olmaktadır. Kanın saklanması veya transfüzyonunda uygun koşullar sağlanmadığında; hipertansiyon, anafaktik şok ve benzer birçok komplikasyon görülebilmektedir. Homolog kan nakli aynı kan grubundan olan bir kişiden alınan kanın başka bir kişiye verilmesi durumudur. Yukarıdaki komplikasyonların yanı sıra, bu uygulamada ek olarak başka kişiden alınan kanda, virüs ya da bir hastalık olması riski ve bu transfüzyon ile bir başka kişiye taşınması durumu da söz konusudur. Her iki kan transfüzyonu sırasında da kişideki kan hücreleri doğal olamayan bir yolla artırılmakta ve ayrıca EPO takviyesi gibi felçli kalp hastalıkları, beyin ve akciğer embolisi riskini artırmaktadır. Otolog kan transfüzyon dopinglerini belirlemek için çalışmalar yapılsa da; şu an sadece homolog kan transfüzyon dopingleri belirlenebilmektedir¹³. Bu kullanımlar**



sporcular için Dünya Dopingle Mücadele Ajansında (WADA) yasaklı madde ve metotlar listesine dahil edilmiştir.

Vücuda daha fazla eritropoetin alınmasını sağlamak amacıyla Rekombinant insan eritropoetini EPO enjeksiyonları ile kas içine enjekte edilerek kan yoğunluğu artırılmaktadır. Kullanılan bu enjeksiyon tedavisi, bilinçsiz şekilde uygulandığında otoimmün hastalıklar, felç, kalp hastalıkları, hipertansiyon, tromboemboli ve devamında pulmoner emboli gibi mortalitesi yüksek hastalıklara sebep olabilmektedir. Bu tür takviyeler kişi ve özellikle sporcu sağlığını riske atmaktadır. Örneğin, yıllarca EPO iğneleri sayesinde ödülünden ödüle pedal çeviren ünlü bisikletçi Lance Armstrong kan kanseri (lösemi) olmuş ancak buna rağmen zirvede kalma tiryakiliğini önüne geçememiş ve nihayetinde yakalanarak almış olduğu bütün ödülleri iade etmiş ancak kendisini ilgiyle takip eden birçok sporseveri hayal kırıklığına uğratmıştır. EPO testleri (2000 Sidney Olimpiyatlarında ilk defa kullanılmıştır) sporcuların idrar örneği incelenerek yapılabilmektedir¹⁴. Söz konusu oyunlarda atletizm, güreş, cimnastik, kürek gibi spor dallarında madalya kazanan sporcuların madalyası elinden alınmıştır. Bu çerçevede yakalanma ihtimalini göz önünde bulunduran birçok sporcu da doping testine girmeyerek olimpiyatlardan çekilmiştir. Ayrıca, birçok atletin Atina Olimpiyatlarında (2004) homolog kan transfüzyonu yoluyla doping yaptığı da tespit edilmiştir. Kandaki oksijen taşıma kapasitesini artırma yollarından biri olan diğer yöntemde ise sentetik hemoglobin tabanlı oksijen taşıyıcılarının (HBOC) ya da saflaştırılmış proteinler yani perflotokarbonlar (PFC) ile yapılan nakil işlemi, hasta kişi için acil bir durum söz konusu olduğunda ve verilecek kan bulunamadığında kullanılması şeklindedir. Bu uygulama, sağlıklı bir sporcu için oldukça riskli bir uygulamadır. EPO ve kan transfüzyonundaki gibi yan etkiler görülebilmektedir¹². EPO artışı sağlamak amacıyla (metabolizmada kan hücresi üretimi ve B12 vitamini yapımını tetikler) alınan kobalt molekülü de vücutta çok az miktarda bulunan kimyasal bir elementtir. Performans artırmak amacıyla kullanılan Kobalt molekülleri EPO artışı sağladığı için doping ajanı olarak kabul edilmektedir. Söz konusu performans artırıcılar kobalt klorür şeklinde tuzlar ile oral yoldan kolaylıkla alınabilmektedir. Solunum yolu ile alındığında daha hızlı emilse de oral yolla alındığında %75'i vücuttan atılırken %25'i doğrudan vücut tarafından kullanılabilir. Söz konusu maddenin kullanım fazlası karaciğer, akciğer ve böbreklerde depolanmaktadır. Kobalt elementinin kan testi ile vücuttaki mevcut değeri belirlenebilmektedir. Vücuttaki normal değeri 80-300 mcg seviyesinde olmalıdır¹⁵. Kobalt minerali de WADA yasaklılar listesinde yer almaktadır.

Doping, sporda etik dışı hakkaniyete uymayan davranışlar arasında yer almaktadır. Bu çerçevede WADA tarafından etik dışı davranışların engellenmesi için oldukça titiz ve sorgulayıcı çalışmalar yapılmaktadır. Doping testlerine girmeyen (müsabakalar sonrasında, yaşadığı ülke veya ilde WADA'nın habersiz olarak belirlediği periyotlarda) ya da test sonucu pozitif çıkan sporcuların yarışları iptal edilmekte, ödülleri elinden alınmakta ve bir veya iki yıl hatta uzun süreler spordan uzaklaştırılmaktadır¹⁴ (birçok defa Fransa Bisiklet Turu şampiyonu olan Lance Armstrong, Amerika Anti-Doping Ajansının yaptığı doping suçlamalarında EPO kullandığını itiraf etmiştir, 2008 Pekin Olimpiyatlarında olimpiyat rekoru kıran Alex Schwazer yaptığı itirafla 2012 Londra Olimpiyatlarında doping ile kariyerine 8 yıl ara vermek zorunda kalmıştır).

SONUÇ

Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalarla birlikte genetik bilimi ve spor iç içe geçmiştir. Atletik performansı etkileyen genlerin keşfedilmeye başlaması ile spor adına adeta yeni bir kapı açılmıştır. Gen dopingi, hala gelişmekte olan bir alan olmakla beraber, 2003 yılında WADA tarafından yasaklanmıştır. Ayrıca etik şekilde yarışmayan sporcuların kolay yoldan aldığı başarılar ve ödüller karşısında çaresiz kalan diğerlerini de dopinge teşvik edebilmektedir. Sporcular, doping kullanmanın sadece sağlıkları açısından oluşabilecek yan etkilerini değil, hayatlarını daha sonrasında nasıl etkileyebileceğini de algılayarak ve muhakeme ederek tercihlerini yapmalıdırlar. Gen dopinginin gerçekleşme ihtimali ve müsabaka sonuçlarında önemli bir etkisinin olma şansı şimdilik çok düşüktür. Teknoloji hızla ilerliyor, ancak gen terapisi kullanarak insan hastalıklarını tedavi eden pozitif klinik araştırmaların sonuçlarını görene kadar



merdiven altı laboratuvarlarında gerçekleştirilmeye çalışılan gen doping çalışmalarının başarıyla uygulanabilme olasılığının da oldukça düşük olduğu muhakkaktır.

KAYNAKÇA

1. Ertin, H., Bardakçı, T., (2020). Sporda İnsanı Geliştirme: Doping ve Doping Mücadelenin Tarihi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 28(1), 99-109.
2. Ulutin, T., (2005). İnsan genom projesi. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu, 70-72.
3. Quin, E., (2016). "How Genetics Influence Athletic Ability" Sports Medicine.
4. J, Entire., (2015). "Sports Genes: What Makes Great Athletes and Why It Matters".
5. M., Lisa., V, Guth., M, Stephen., (2013). "Genetic Influence on Athletic Performance"., *curr opin pediatr*. 25 (6) 653-658.
6. H, Pleuni., (2017). "Is Gene Doping the Future of Cheating?"
7. Akçamlı, D. Sipahi, S. Yüksel, İ. Kavas, N. C., Polat, T., Sercan, C., Ulucan, K., (2018). Futbolcularda Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Alfa rs4253778 Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi. *Eurasian Research in Sport Science*, 3(2), 75-79.
8. Demir, M., Filiz, K., (2004). Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5, 109-114.
9. Jelkmann, W., Pagel, H., Hellwig, T., Fandrey, J., (1997). Effects of antioxidant vitamins on renal and hepatic erythropoietin production. *Kidney international*, 51(2), 497-501.
10. Kurdak, S. S., (2012). Solunum sistemi maksimal egzersiz kapasitesini sınırlar mı? *Solunum*, 14, 12-20.
11. Doğan, E., Yavuz, Y. C., Altunören, O., (2012). Hemodiyaliz Hastalarında Anemi Tedavisinde Eritropoetin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Nefroloji-Özel Konular*, 5(2), 19-23.
12. Ayça, B., (1997). Sporda bir doping metodu: Kan transfüzyonu. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 13(1), 35-40.
13. Ünal, D. M., Durişehvar, Ünal., (2003). SPORDA DOPİNG KULLANIMI. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 66(3).
14. Tarakçıoğlu, S., (2013). Genetik Mühendisliği ve Spor. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri*, 5(1).