

GEN DOPİNGİ VE SPORİF PERFORMANS

Halit EGESoy*
Hayrettin GÜMÜŞDAĞ**
Alpaslan KARTAL***

Öz

Gen ya da hücre doping, Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) tarafından "Atletik performansı artırma kapasitesi olan genlerin, genetik maddelerin ve hücrelerin tedaviye yönelik olmayan kullanımı" olarak tanımlanmıştır. 2003 yılında Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) ile WADA gen dopingini yasaklı uygulamalar listesine dahil etmiştir. Gen terapisinin esası, bir hücreye mevcut olmayan ya da anormal bir geni telafi edebilecek bir tedavi edici gen verilmesine dayanır. Gen terapisi yalnızca ciddi hastalıkların tedavisi için değil sporcuların daha iyi performans elde etmek için vücutlarını yeniden yapılandırmak amacıyla da uygulanabilir. Gen tedavisi bazı hastalıklar için uygun olabilir ancak sportif alanda bu ilerlemelerden yararlanmak isteyenler, gen dopingini ortaya çıkarma konusunda bilimin hızla ilerlediğini dikkate almalıdırlar. Genetik alanındaki gelişmeler, sporcular tarafından oyun sahalarında daha iyi olmak için kullanılabilir. Bundan dolayı, diğerlerinden daha iyi, daha hızlı, daha güçlü olmanın ve bunların genlerle yapılmasının çekiciliği buna karşı çıkmaktan daha cazip gelebilir. Dopingin çoğu, tedavi için kullanılan ilaçların kötüye kullanımı ve suiistimalinden kaynaklanır. İlaç üretim teknolojilerinde bilimsel olarak büyük ilerlemeler görülmektedir. Fakat bu ilerlemelerin sporcu performansını artırmak için kullanılması amaç olmalı mıdır? Bu uygulama gen dopinginde de karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle gen dopingi olasılığını düşünerek, WADA ve diğer Uluslararası Spor Organizasyonları, doping araştırmalarında bu konuya öncelik tanımaktadırlar. 2003'te yayınlanan sporcular için yasaklı madde ve yöntemler listesine gen dopingi eklenmiştir. Bu çalışmanın amacı, gen dopingi metodolojisiyle birlikte, ilgili genler ve uygulanması hakkında bilgi vermek ve ayrıca gen dopinginin; riskleri, tespit yöntemleri ve etik yönlerini tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Gen Dopingi, Sporcu, Sportif Performans.

Gene Doping and Sports Performance

Abstract

Gene or cell doping is defined as the increasing the capacity of athletic performance by non-therapeutic use of the genes, genetic material and cells by WADA (World Anti Doping Agency). IOC (International Olympic Committee) and WADA included the gene doping in the list of banned applications in 2003. The basis of gene therapy is based on giving a gene which

* Pamukkale Üniversitesi Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu, DENİZLİ (hegesoy1@hotmail.com).

** Hitit Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, ÇORUM (hgumusdag06@hotmail.com).

*** Hitit Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, ÇORUM.

doesn't exist in a cell or a therapeutic gene substituting an abnormal gene. Gene therapy is not only for the treatment of serious diseases but can also be applied to achieve better performance of athletes by reconstructing their bodies. Gene therapy may be appropriate for some diseases, but those who want to benefit from these advances in sports, should take into account rapidly advancing science to reveal gene doping. Advances in genetics, may be used to become better at the game areas. Therefore, being better, faster, and more powerful than others and obtaining these through genes may look an attractive way to the athletes rather than opposing doping. Most doping applications stem from abuse of drugs used to treat illnesses. Great progress in scientific medicine production technologies has been observed. However, the purpose of using these advances should not be improving the performance of athletes. This practice also appears in gene doping. Therefore, considering the possibility of gene doping, WADA and other international sports organizations, give priority to this issue in doping research. Gene doping was added to the list of prohibited substances and methods for athletes, published in 2003. The purpose of this study is to give information about the methodology of gene doping and the implementation of relevant genes and discuss the risks, detection methods and ethical aspects of gene doping.

Keywords: Gene Doping, Sports, Sports Performance.

I. GİRİŞ

Sporcunun genetik altyapısının sadece sporda üstün olabilmek için gerekli potansiyeli belirlediğini unutmamak gerekmektedir. Bir sporcu, rekorlar kırabilmek ve şampiyon olabilmek için gerekli genetik potansiyele sahip olsa bile, bozuk bir yaşam tarzı veya yetersiz antrenman ile bu rekorları kıramayacak veya şampiyon olamayacaktır. Benzer şekilde, kısıtlı bir genetik potansiyele sahip olan bir sporcu düzenli bir yaşam tarzı ve planlı antrenman ile branşında üstün bir performans sergileyebilecektir. Örneğin, sporculardaki kas lifi dağılımı, sporcunun genetik potansiyeli ne olursa olsun, antrenman düzeyinin şiddeti, süresi ve sıklığına, ayrıca diyet ve diğer faktörlere bağlı olarak da değişim gösterecektir (Foody and Savulescu, 2007; Işık, 2008: 37-39).

İnsanlığın gelişiminden bu yana rekabet etme, yarışmalarda rakiplerine üstünlük sağlama ve kazanma psikolojisi yaygın olarak görülen bir davranış şeklidir. İlkel topluluklarda kazanma ve bunun sonucunda kendini bulunduğu ortamda kabul ettirme psikolojisi, modern topluluklarda da yerini korurken, aynı zamanda ekonomik ve sosyal statü kazanımlarını da sağlamaktadır. İlkel topluluklarda dayanıklılığı artırmak, aynı işi daha uzun süre yapabilmek, kabileler arası savaşlarda savaşçıların daha saldırgan ve agresif yapabilmek için bir takım bitkilerin tüketildiği, bazı karışımların hazırlanıp içildiği bilinmektedir (Ergen, 1990: 41-49).

Antrenman Bilimindeki ilerlemelere paralel olarak daha sık, daha yoğun ve daha uzun süreli antrenman yapılması kuralı gelişmiştir. Sporcuların genelinde olmasa da bazıları tarafında antrenmanlara ilaveten fiziksel ve zihinsel performansı

artırmaya yönelik bir takım maddeler alınmaya başlanmıştır. Doping olarak adlandırdığımız bu maddelere, geçen zaman içinde performans artırıcı bir takım yöntemlerde ilave olmuştur. Uzun süre sporcuların performanslarını artırmaları için aldıkları bu maddelere kısıtlamalar getirilmemiş, hatta sporcuların sağlıklarını korumakla görevli sağlık personeli de bazı ülkelerde sporcuların bu maddeleri kullanmaları için, sporcuları teşvik etmişlerdir. Doping hem ahlaklı ve adil oyun anlayışına uymaması nedeniyle spor etiğine aykırıdır, hem de sporcunun sağlığını bozması, hatta ölüm riski taşıması açısından tehlikelidir (Ergen, 1990:41-49).

Sporda genetik altyapı özellikle kuvvet, dayanıklılık, kas kitlesi, kas liflerinin tipi ve oranları ile akciğer kapasitesi üzerinde büyük etki göstermektedir. Özellikle dayanıklılık sporları için gerekli olan kardiyopulmoner kapasite üzerindeki etkisi olduğuna dair önemli çalışmalar mevcuttur. Genler, ayrıca sporcunun vücudunun antrenmana, beslenmeye ve diğer faktörlere nasıl ve ne şekilde cevap vereceğini de belirlemektedir (Işık, 2008: 37-39).

Genetik ile çevresel etmenlerin ilişkisini inceleyebilmek için çevresel etmenlerin de genetiğin de ayrı ayrı ele alınması yanı sıra birbirlerine etkileri de göz ardı edilmeden incelenmelidir. Sporcular üzerine yapılan genetik çalışmalar genel olarak 3 çeşittir. Birincisinde, özelliklerin kalıtsal olarak nesiller arası geçişi ikincisinde, özellikleri benzer sporcunun gruplarının gen haritaları benzerlikleri üçüncüsünde ise, özelliklere etkisi olduğu düşünülen genlerin ayrıntılı olarak incelenmesi şeklindedir. Kalıtsal olduğu düşünülen özellikler akrabalarındaki benzerlik yanı sıra tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalar üzerine yoğunlaşmaktadır. Diğer çalışma yöntemi olan gen haritası çıkartma yönteminde ise genlerin birbirlerine olan uzaklıkları incelenmekle beraber bu şekilde belirleyici genler üzerine istatistikî çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca bu yöntem yardımıyla fenotipe diğer genlerle etkileşimde bulunarak etki eden genler ve aralarındaki ilişki de incelenmektedir. Üçüncü çalışma türü olarak belirtilen sporcunun özelliklerine etkisi olduğu düşünülen, aday gen olarak isimlendirilen genleri inceleme son dönemlerdeki çalışmaların önemli kısmını oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda önemli olan incenecek aday genin seçimi ve bu aday genin gen haritası çalışmaları sonucu elde edilen bilgiler ile birlikte incelenmesidir (Işık, 2008: 37-39).

Gen haritası çalışmaları, performans özelliklerini belirleyen genlerin lokalizasyonunu belirlemek için yapılmaktadır. Bu çalışmaların temelini ise, geniş topluluklarda spesifik fenotipik özelliklerin belirlenmesi, genetik belirleyicilerin saptanması ve yoğun istatistiksel çalışmalar oluşturmaktadır. Genetik haritaların ortaya çıkarılmasının bir başka nedeni ise, her bir genin performans üzerine etkisinin büyük olduğu ancak birden fazla genin etkisi altında olan fenotipik özellikleri belirlemektir (Işık, 2008: 37-39).

Spor ile genetik arası ilişkinin incelenmesi bize genel sağlık hakkında da fikir vermektedir. Spor yapan bireylerde antrenmanlara olumlu yanıt vermesini sağlayan genler spor yapmayan kişilerde de spor yapmamlarına rağmen metabolizmalarının diğer kişilere göre daha sağlıklı olmasını sağlayabilmektedir. Ayrıca enerji depolama bakımından gelişmiş olan maratonculara bu özelliğe sahip

olmalarında yardımcı olan genler spor yapmayan kişilerde sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir (Foody and Savulescu, 2007).

Son yıllarda insan "Genom Projesi" çerçevesinde birçok hastalığın genetik kodları çözümlenmiş ve "Gen Terapisi" ile tedavi edilebilme şansı doğmuştur. Genetik, moleküler biyoloji ve tıp alanındaki bu gelişmelere paralel olarak tespit edilen tedavilerin bir kısmı performans artırıcı etki göstermektedir. Bu da ne yazık ki bazı sporcular tarafından suistimale açıktır ve "Gen Dopingi" kaygısını gündeme getirmiştir. Gen Terapisiyle ilgili konular üzerinde hali hazırda etik anlamda tartışmalar yaşanırken, gen terapisinin doping olarak kullanılabilir olması etik tartışmaları alevlendirmiştir (Ünal ve Ünal, 2003: 261-267).

Bu çalışmanın amacı, gen dopingi metodolojisiyle birlikte, ilgili genler ve uygulanması hakkında bilgi vermek ve ayrıca gen dopinginin; riskleri, tespit yöntemleri ve etik yönlerini tartışmaktır.

II. GEN DOPİNGİ

Gen dopingi; hücrelerin, genlerin ve genetik elementlerin tedavi edici olmayan kullanımını ve gen ifadesinin ayarlanması ile sporcu performans kapasitesinin artırılması şeklinde tanımlanabilir. Gen dopingi, sporcuya yarışmada avantaj sağlaması amacıyla gen tedavisi prensiplerinin uyarlanmasıyla ortaya çıkmıştır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

İnsan Genom projesi ile (Human Genome Project) insanın genetik kodunun haritasının çıkarılması son yılların en önemli bilimsel çalışmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu sayede birçok ciddi hastalığın tedavisi konusunda önemli avantajlar sağlanacağı düşünülmektedir. Tedavisi çok güç olan hastalıkların genetik mühendisliği ile tedavi edilmesi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Tedavi amaçlı üretilen birçok ilacın sporda performansı artırmak amacıyla kullanılması gibi, genetik mühendisliğinin sporculara avantaj sağlayacak çalışmalar içine girebileceği de düşünülmektedir. Özellikle genetik tedavi yöntemleriyle büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), steroidler ve eritropoietinlerin salgılanmasının doğal yoldan artırılmasının sporculara belirgin avantajlar sağlayabileceği varsayılmaktadır. Ancak bu şekilde yapılacak bir genetik tedavinin risklerinin dışarıdan hormon vermektense daha fazla olacağı da düşünülmektedir. Bu nedenle Dünya Anti-doping Ajansı Gen tedavileri ile performansı artırma çalışmalarını doping olarak kabul etmekte ve yasaklamaktadır (Livanelioğlu, 2008).

İnsanda yaklaşık 30-40 bin adet gen bulunmaktadır. DNA'nın şimdiye kadar %99'u deşifre edilmiş ancak bunlardan sadece %25'inin ne işe yaradığı çözümlenebilmiştir. Genom projesinin bir kısmının sona ermesi ve DNA şifresinin çözülmeye başlamasıyla bu bilginin ne şekilde kullanılacağı sorusu gündeme gelmiştir. Bu sorunun en önemli yanıtı şu an için gen tedavisi olarak görülmektedir. Bunun en yakın gelecekte görülen örneği hemofilik hastalar için mevcut hatanın

düzeltilmesine yönelik olarak kan pıhtılaştırıcı özelliği olan proteini kodlayan gen parçasının gerekli bölgeye verilmesini sağlamak ve böylece hastalığın engellenmesi olacaktır (WADA, 2005: 2-12).

Fakat bu teknoloji yakın gelecekte sağlıklı insanların da kendi çıkarları için kullanmak istediği bir sistem haline getirilirse ve örneğin profesyonel sporcular kendi yetenek ve çalışmaları sonucunda geldikleri noktanın ötesine bu teknolojileri kullanarak geçmek isterlerse tıp bilimi bunun karşısında nasıl durabilecektir? Şu anda bazıları için sporcuların, bu yakın gelecekte mümkün olacağı düşünülen teknolojileri kullanması çok uzak bir olasılık olarak düşünseler de, uluslararası yetkili spor kuruluşları şu anda gelecekteki bu tehlikeye işaret ederek gerekli önlemlerin alınması için uzmanlardan görüş istemeye başlamışlardır (WADA, 2005: 2-12).

Gen tedavisi ilaç firmalarının da çok ilgi gösterdiği bir alan olduğu ve hayvan deneylerinin birçok gen transferi için son aşamada olduğu göz önüne alındığında, Olimpiyat Komitesi ve Dünya Doping Mücadele Ajansının ortak olarak yayınladığı 2003 yılı Doping Listesine Gen Dopingini almasında haklı olduğu ortaya çıkmaktadır (Cieszyk vd. 2009: 5-14).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde (WADA, 2005: 2-12), 3 tip gen tedavisi yönteminin geliştirildiğini ve sporda doping olarak kullanılmaya uygun durumda olduğu görülmektedir:

TİP I: İnsan dolaşımına verilen bir genin, yeni eritrosit yapımına yol açan eritropoietin hormonunun salgılanmasında artış sağlayarak aerobik kapasitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu gen tedavisi şiddetli anemisi olanlarda (AIDS ve böbrek yetmezliği) önemli bir fayda sağlamakta ve yetersiz kırmızı hücre sayısı olan hastalarda ciddi düzelme sağlamaktadır. Bu tekniğin hayvan deneyleri tamamlanmış olup fare ve maymunlarda % 81 oranında hematokrit artımı sağlanmıştır. Henüz insan denemeleri bildirilmemiştir (WADA, 2005: 2-12).

TİP II: Kas hücresine enjekte edilen kas geliştirici bir gen olan kodladığı protein kas büyüme faktör proteini (IGF-1) olarak adlandırılan bir gen tedavisi üzerinde de çalışılmaktadır. Hedef hasta kitle “müküler distrofi ve kas erimesine maruz kalan, fonksiyonel olarak ekstremitesini belli bir süre kullanmayanlar” olan bu tedavi yöntemi sporcular için ciddi bir doping aracı olabilir. Tenisçilerin omuz kasları, atletlerin bacak kasları ve boksörlerin biceps kasları lokal uygulama ile dopinge maruz kalması en olası birkaç örneği oluşturmaktadır. İngiltere’de yapılan bu tip deneylerde (Harridge, SDR ve Velloso, CP, 2009) IGF-1 uygulanan farelerde inanılmaz kas gelişimi gözlenmiş olup insan üzerinde yapılan uygulamalar henüz bildirilmemiştir (WADA, 2005: 2-12).

TİP III: Kan dolaşımına enjekte edilen genin yeni damar yapılmasına yol açması hedeflenmektedir. Bu gen tedavi yöntemi aslında arterial hastalığı olanlarda, yaşlılarda ekstremitelelerdeki kanlanma ve oksijenlenmedeki artışı sağlamak için önerilmektedir. Ancak bunun sporcular tarafından yeni damar oluşumunu ve hiper oksijenizasyon sağlamak için doping amaçlı kullanılabilceği düşünülmektedir.

Kaslara, akciğere, kalbe ve diğer dokulara sağlanan oksijen miktarındaki artış, daha geç yorulmayı da beraberinde getirecektir (WADA, 2005: 2-12).

III. GENLER VE SPORCULAR

İnsan genomu bireyin tüm genetik bilgilerini içermektedir. Bu bilgiler, her bir hücrenin çekirdeğinde var olan 23 çift kromozom tarafından taşınır. Kromozomlar, DNA ve proteinlerin paketlenmiş formudur. DNA, adenin, guanin, sitozin ve timin adı verilen dört baz içeren çift sarmal yapıdadır. Genetik bilgi nükleotid zincirlerindeki bazların dizilimi ile belirlenmektedir. Bu dizi, özel bir proteini, enzimleri ya da yapısal proteini oluşturan aminoasit sırasını vermektedir. Özel bir proteini elde etmek için gerekli bilgi dizini “gen” olarak adlandırılır. Yaklaşık 30.000 farklı genden oluşan insan genomu, çeşitli hastalıkların önlenmesine ve teşhisine imkân sağlamaktadır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Bir mili 4dk.'nın altında koşan ilk kişi Sir Roger Bannister'a ait olan “sporcular eşit doğmazlar” sözü tartışmalı olmakla birlikte, insanların etnik kökenleri bazen diğerine göre avantaj gibi görünebilmektedir. Örneğin, Batı Afrikalı koşucuların kısa mesafelerde, Doğu Afrikalıların maratonda, Asyalıların ise yüzmede daha başarılı oldukları görülmektedir. Bu genomik çağda kişilerin belirli sporlara yatkınlığında rol alan genlerin açıklanması ve bu yöndeki genetik çalışmalar aydınlatıcı olacaktır (Varlet ve diğ., 2009: 755-759).

Erken yaşta yapılacak genetik tarama bir çocuğa özel bir sporda gelişme ve özel antrenman programlarının düzenlenmesinde büyük bir potansiyel sağlayacaktır. Diğer yandan sporculara uygulanacak genetik tarama testleri, genetik yatkınlıklarının artırılması ya da geliştirilmesi için özel antrenman metotlarının seçimini sağlayacaktır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

IV. GEN DOPİNGİ METODLARI

Gen tedavisi; hastalıkların ya da bozuklukların engellenmesinde kullanılan insan hücrelerine genetik materyal transfer etmek olarak tanımlanabilir. Gen tedavisinin prensibi; anormal gen ya da eksik geni telafi edecek tedavi edici geni hücreye gönderme temeline dayanır (Azzazy ve diğ., 2005; Haisma ve diğ., 2006; Trudy ve diğ., 2010). Gen tedavisinde amaç, hasta kişide genetik mutasyonun neden olduğu hastalığı iyileştirmek amacıyla fonksiyonel bir genin ifadesini yönetmektir. İdeal bir gen tedavisi DMD (Duchenne Muscular Distrophy) gibi tek gen hastalıklarında fonksiyonel olmayan ya da bozuk gen ürünü oluşumu görülen hastalıklarda uygulanır. DMD'de distrofin geninde oluşan mutasyon, distrofin proteininin az miktarda üretilmesi, hiç üretilmemesi ya da bozuk fonksiyonlu üretimine neden olur. Klasik gen tedavisinde, bu kişide fonksiyonel olarak normal distrofin proteinini üreten distrofin geni, hastaya aktarılır. Tek gen hastalıklarında temel yaklaşım budur. Günümüzdeki tedavisinde ise kanserde olduğu gibi genin

ifadesi kontrol edilir (Gatzidou ve diğ., 2009; WADA, 2006). Genin alıcı hücreye tanıtılmasında biyolojik, kimyasal ve fiziksel olmak üzere üç yol kullanılır (Azzazy ve diğ., 2009). Gen dopingi de gen tedavisinde olduğu gibi hedef genin konak hücreye aktarılması şeklinde gerçekleştirilir ve genin ifadesinin ayarlanması sağlanır. Gen tedavisi hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş bir yöntem olmasına karşın, bu yöntem gen dopingi adı altında sağlıklı sporcularda performansın arttırılması yönünde de kullanılmaktadır (Trudy ve diğ., 2010). Sporcuya hedef genin tanıtılması in vivo (hücre içi) ya da in vitro (hücre dışı) metotla uygulanabilir (Ahmetov II ve diğ., 2009; WADA, 2006).

Gen dopingi, gen tedavisinde olduğu gibi hedef genin konak hücreye aktarılması şeklinde gerçekleştirilir ve genin ifadesinin ayarlanması sağlanır. Gen tedavisi hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş bir yöntem olmasına karşın, bu yöntem gen dopingi adı altında sağlıklı sporcularda performansın arttırılması yönünde de kullanılmaktadır.

Sporcuya hedef genin tanıtılması in vivo (hücre içi) ya da in vitro (hücre dışı) metotla uygulanabilir. Hücre içi gen dopingi metodunda hedef gen, sporcu vücuduna direkt olarak biyolojik (viral vektör), kimyasal (lipozomlar) ya da fiziksel metotlarla (enjektör ya da gen tabancasıyla direkt enjeksiyon) tanıtılabilir. Hücre dışı (in vitro) yöntemde, gen dopingi yapılacak kişiden alınan hücreler laboratuvar ortamında çoğaltılır ve vektör aracılığıyla aktarılmak istenen genler bu hücrelere nakledilir. Daha sonra, başarılı bir şekilde genleri içine almış hücreler seçilir ve çoğaltılır. Son aşamadaysa, çoğaltılan bu hücreler tekrar kişiye verilir. Hücre içi (in vivo) yöntemde ise, genleri taşıyan virüsler doğrudan doğruya kana ya da dokulara verilir (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Gen dopingi/gen tedavisinde en etkili yöntem, retrovirüs, adenovirüs ya da lentivirüslerden sağlanan viral vektörlerle sağlanandır. Bu yöntem daha az immunogeniktir ve replikasyonu daha iyi olan yöntemdir (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Gen tedavilerinde iki yöntem kullanılmaktadır.

- İnsanlardan hücre alıp, doku kültürlerinde çoğaltarak geri vermek;
- Virüsler kullanılarak gen transferi yapmak. (Spesifik virus serotiplerinin DNA'larının transfer edilmesi, karaciğer, kalb iskelet kası gibi gelişmiş birçok dokuya etki etmektedir.)

Tedavi amaçlı gen transferi çalışmaları son 20 yıldır yapılmaktadır ve teknolojisi hala çok gelişmemiştir. Bu alanda bugüne kadar yaklaşık 800 çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır. Kanser, nörolojik hastalıklar, kas distrofileri ve metabolik hastalıklara çare bulmak amacıyla yapılmaktadır. Melanom, nöroblastom, bas-boyun kanserleri, glioblastom gibi beyin kanserlerine karşı aşı geliştirmek için; ayrıca körlük tedavisinde kullanılmaktadır. Gen transferinin birçok yan etkisinin olabileceği, özellikle kansere yol açabileceği utulmamalıdır.

Gen tedavisi, kas yaralanmaları, bağ ve tendon kopmaları, menisküs yaralanmaları vb. gibi durumlarda, tedavi amacıyla kullanılabilir. Gen

dopingi temelini gen transferinden almaktadır. Enerji üretim mekanizmalarını etkileyerek ve kas dokusuna kan akımını artırarak; kasın boyutlarında, kuvvetinde, kasılma gücünde ve dayanıklılığında artışa yol açmakta; kas yaralanmalarının, olağandan daha hızlı iyileşmesine neden olmaktadır (Livanelioğlu, 2008).

Bilim adamlarına göre, bazı ilaçlar, insanın orijinal genlerini değişime uğratarak, gen dopingine yol açabilmektedir. Bazı bilim adamlarına göre, genetik değişiklikler, sentetik maddelerden, yani ilaçlardan daha güvenlidir (Livanelioğlu, 2008).

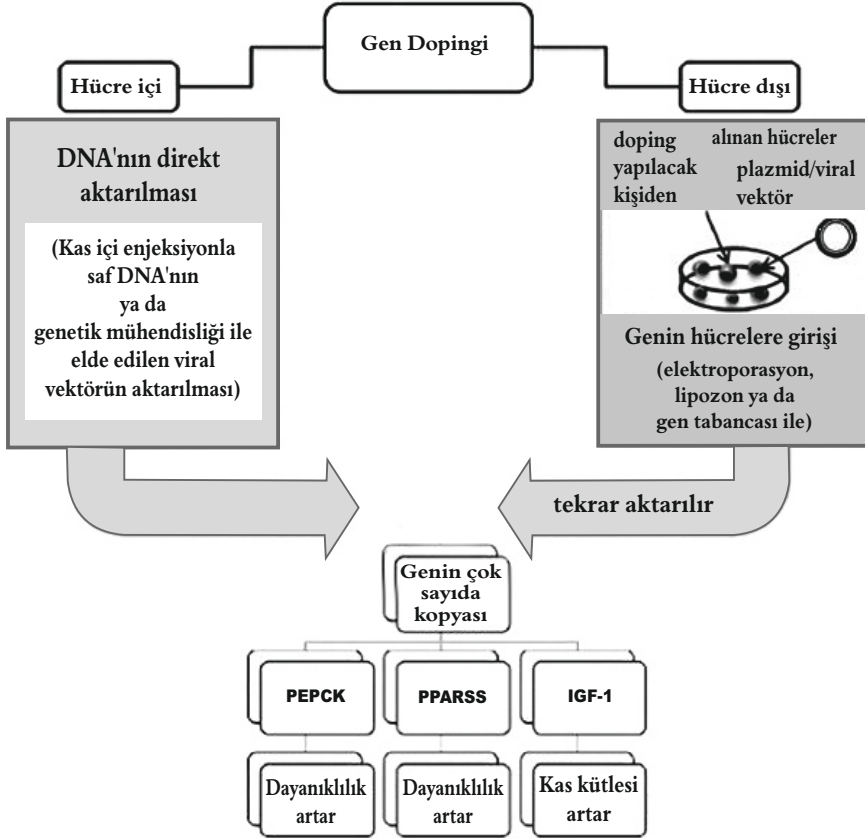
IGF-1 gen transferinin, gen dopingi amacıyla kullanılabilceği deneysel olarak ortaya konmuştur. İnsan büyüme hormonu da, IGF-1 seviyelerini yükselterek etki göstermektedir. Ayrıca, myostatinlerin kas gelişmesini önlemesi nedeniyle, anti-myostatin madde enjeksiyonlarının, gen dopingi amacıyla kullanıldığı düşünülmektedir. Anti-myostatin sisteminin analiz edilerek, bu yöntemin kullanılıp, kullanılmadığının ortaya konulabileceği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, Gen dopingi yöntemleri sayesinde;

- EPO yoluyla Htc artışı;
- NEGF yoluyla kan akımının artışı;
- IGF-1 yoluyla kas kuvveti artışı;
- Myostatinlerin inhibe edilmesi yoluyla kas boyutlarında artış;
- Endorfinler yoluyla ağrıda azalma sağlanabilir (Livanelioğlu, 2008).

Tablo 1. Gen Dopingi Metotlarının Avantaj ve Dezavantajları

Metot	Avantajları	Dezavantajları
Hücre dışı (in vitro)	*Gen ürünü kişiye aktarılmadan önce sınıflandırılabilir ve ayrılabilir.	*Daha az etkin *Kişiyeye özgü *Daha pahalı *Daha özellikli laboratuvar şartları gerektirir
Hücre içi (in vivo)	* Gen ürününün daha fazla miktarda üretimi sağlanır *Daha ucuz	*Sınıflandırmak ve ayırmak mümkün değil *İmmün yanıtı neden olabilir *Germline bütünleşmeler neden olabilir



Şekil 1. Gen Dopingi Metodolojisi (Chenuaud ve Diğ., 2004: 3303-4)

V. GEN TEDAVİSİ NEDİR?

Gen tedavisi; hastalıkların ya da bozuklukların engellenmesinde kullanılan insan hücrelerine genetik materyal transfer etmek olarak tanımlanabilir. Gen tedavisinin prensibi; anormal gen ya da eksik geni telafi edecek tedavi edici geni hücreye gönderme temeline dayanmaktadır. Gen tedavisinde amaç, hasta kişide genetik mutasyonun neden olduğu hastalığı iyileştirmek amacıyla fonksiyonel bir genin ifadesini yönetmektir (Çakıcı ve Yalçınkaya, 2012).

1990'da insan DNA'sındaki yaklaşık 20,000 den-25,000'e kadar geni tanımlamak için 13 yıllık bir çabıyla "İnsan Genom" projesine başlanmıştır. Genler DNA parçalarından oluşur ve genlerin ürettiği proteinler için iyi bir talimat belgesi olabilir. Fakat, eğer gen hatalıysa ve tam anlamıyla çalışmazsa ne olur? Eğer gen eksikse veya aileden gelen kalıtımla değişmişse, kimyasal ürünlere veya radyasyona maruz kalmasıyla ne olacaktır? Gen işlevini tam anlamıyla yapamıyor, bazı protein oluşumlarını düzenleyemiyorsa hastalıkların oluşumuna sebep olabilir.

Bazı bilim adamları (Azzazy ve diğ., 2005) gen tedavisinin etkili olacağı çeşitli yollar üzerine çalışmaktadırlar. Bazı durumlarda normal bir gen, hastanın hücrelerine veya direk genomlarına, yer değiştirmek veya çalışmayan geni onarmak için transfer edilebilir. Bazı durumlarda yeni ve normal genin transfer edildiği yerde, bilim adamları geni genom içine transfer etmek için taşıyıcı olarak bilinen gen taşıma yöntemi kullanmalıdır. Vücut içine gen ekleme yollarından en bilineni, zararsız hale döndürülen, kolayca yük vagonu gibi hareket eden, normal DNA'yı hücrelere dağıtan, hücreden içeri girilmesine izin verilmeyen virüs kullanımınıdır (Orhan ve Hazar, 2007).

Gen tedavisinin sağlıklı insanlarda yaratabileceği bilinen ve bilinmeyen birçok sağlık riski mevcuttur. Eritropoietin seviyesi artırılmış sağlıklı bireylerde kalp krizi ve felç geçirme riskinin arttığı, kanın viskozitesinin artabileceği ve damar tıkanıklığına yol açabileceği bildirilmiştir. Buna ek olarak tedavinin ya da dopingin etkisine ulaştıktan sonra azaltılmasına ve normale dönüşün mümkün olamayabileceği de göz ardı edilmemelidir. Son olarak kas gücünün artmasına sebep olan lokal gen enjeksiyonlarının da, eski gücüne göre artmış kontraksiyona sahip kas için zayıf kalan tendon ve kemik yapıların kopma ve kırılmalarına sebep olabileceği de unutulmamalıdır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Gen tedavisinde tam başarı henüz elde edilememiştir. Başarı şansı düşük olmasına karşın riskleri daha yüksektir. Gerçekten, gen tedavisi çok tehlikeli olabilir. Bu yüzden Amerika'da ve klinik deney çalışmalarını tamamlayan İngiltere, Almanya, Fransa, İtalya İsviçre, Japonya, Çin, Avustralya ve diğer ülkelerde çok ciddi yasal kısıtlamalar bulunmaktadır (Ünal ve Ünal, 2003: 261-267).

VI. GENDOPİNGİ NASIL ANLAŞILIR?

Bazı sporcular ve onların çevreleri gen dopinginin olduğunun anlaşılması konusunda yanlış fikirlere sahipler. Unutulmamalıdır ki gen, vücuda verildiğinde genomun bir parçası olur. Eğer gen yeniyse veya daima ordaysa bu nasıl açıklanabilir? Gen transfer teknolojisini kötü amaçları için kullanacak olanlar hoş olmayan sürprizlerle karşılaşacaktır. WADA ve diğer Uluslararası Spor Organizasyonlar için gen dopinginin diğer dopingler gibi ortaya çıkması öncelikli bir konudur. Analizcilere bu konuda iyi deliller ortaya koyabilecek gen dopingini ortaya çıkarmak üzerine WADA'nın finanse ettiği projeler üzerine incelemeler yapılıyor. Vücuda eklenen özel bir geni görmekte zorlanılabilir fakat bu genin gözlenebilecek ve de ölçülebilecek sonuçları olacaktır. Örneğin, ilaç dopingindeki gibi ölçülebilir protein ve enzim üreterek, gen varlığını gösterecektir. Ayrıca yeni ve yabancı maddelerin vücut üzerinde etkisi de ortaya çıkabilir. Örneğin, kırmızı kan hücrelerinin üretiminde artış olabilir. Üstelik, yeni genin eklenmesi ortaya çıkabilecek proteinsel metabolik veya genetik işaretleri yaratacak başka bir takım genlerin aktivasyonuna veya inhibisyonuna neden olacak etkileri içerebilir. Bu yöntemi oluşturmak astronomların yeni gezegen keşfet-meleri gibi olacaktır.

Gezegener görünmez ama nesnelere üzerinde görünen etkisini gözleyerek varlığı anlaşılır. Araştırmacılar, kan testinde ortaya çıkacak genom değişikliklerini gösterecek yollar arıyorlar. Diğer bir iddia, prosesin manyetik rezonansla, gen aktarımındaki sıradan olmayan yerleri araştırması ve vücudun gözden geçirilmesi için bakıldığının hayal edilmesidir. Gen dopinginin ortaya çıkarılacağı düşüncesinde olan araştırmacıların bu konudaki çalışmalarını sona yaklaştığını bildirerek bu konunun çok tehlikeli sonuçlarının olabileceğini bildirmişlerdir (WADA, 2005).

Araştırmacılar, 'vector' adını, genleri belli hücrelere dağıtan birkaç sistemi göstermek için vermiştir. Bir paket serbest DNA hücre çekirdeğine, sol üstten, saf çift heliks, şeklinde enjekte edilmelidir. Hücreden içeri girilmesine izin verilmeyen virüsten birkaç DNA'yı dağıtmak içinde kullanılır. Araştırmacılar virüsteki zararlı genetik maddeleri yok edecek ve sonra onları hedefteki hücreyle tanıştıracak, yararlı DNA ile yer değiştirecektir. Virüsler kolayca, doğanın planladığı şekilde hücrelere nüfus eder ve genetik yükü dağıtır. "Doping gen transferi; etkileri önceden tahmin edilebilecek olan, torbaya bir tane fasulye atmak gibi değildir. Genomlarımız, karmaşık etkileşimleriyle ve geri iletim halkalarıyla iç ve dış çevreleriyle bir etkileşim içerisinde olan eko sistemlerine benzer (WADA, 2005).

Gen dopinginin tespiti için kesin bir metot henüz gelişmemiştir, fakat bu konuda geniş çaplı çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar proteinlerdeki yapısal değişimlerin tespiti, vektörlere karşı immün cevabın değerlendirilmesi, DNA mikroarrayleri, ifade profilleri ve DNA barkodlarının kullanımı yönündedir (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Tespit yöntemleri başarılı, hızlı ve güvenilir olmalıdır. Kandan tespiti zor olmakla birlikte kas biyopsisi dopingin tespitinde daha hassastır ancak pratik değildir. Direkt ve indirekt olmak üzere iki çeşit tespit yöntemi vardır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Direk yöntem; Vektör ya da rekombinant proteinin tespitine yöneliktir. Vektörler gen terapısından sonra kanda tanımlanabilir fakat tespit sistemlerinin uygulanabilirliği önemlidir. İndirekt yöntem ise; kişinin biyolojik örneklerinin incelenmesiyle olmaktadır. Sporcuların gen ifadelerinin ölçümleri yapılabilmekte ya da mRNA konsantrasyonu ölçülebilmektedir (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

VII. ETİK TARTIŞMALAR VE SONUÇ

Gen transferinin doping olarak kullanılabilir olması, spor felsefesini derinden sarsmaktadır. Hayvan deneyleriyle oluşturulan "süper fare modelleri" "süper sporcu" oluşturma fikirlerini cazip hale getirmektedir. Fakat gen dopingi metodunda geleneksel ilaçla yapılan dopingin çok ötesinde performans artışları elde edildiği, tetkik ve tespitinin son derece zor olduğu fark edilince gecikmeden 2002 yılında WADA, Uluslararası Olimpiyat Komitesi'nin (IOC) ve diğer kuruluşlar, sporcu sağlığı açısından gelecek için bir tehlike oluşturabilecek "gen dopingi"ni

Tablo 2. Gen Dopingi Tespit Yöntemleri (Tural ve diğ., 2011: 253-260)

Tespit yöntemi	Metodlar	Başlıca zorlukları
İfade profilleme	<p>*DNA mikroarrayleri, katı bir destek üzerine oligonükleotidlerin sabitlemesine dayalı bir yöntem.</p> <p>*Bu oligonükleotidler ifade edilmiş dopingli gen tarafından oluşturulmuş mRNA dizilerine komplementer cDNA dizilerini içerir.</p>	<p>*Mikro array sonuç analizi uygulaması zor bir yöntemdir.</p> <p>*DNA mikro dizilerinin yöntemi standardizasyon gerektirir.</p> <p>*İfade profilleri için referans veri tabanları gerektirir.</p>
Bağıışıklık Değerlendirilmesi aktarılan vektör ve gene yanıt	<p>*Aktarılan vektöre karşı oluşturulan antikorlar immunoassay test ile belirlenebilir</p>	<p>*Eğer sporcunun doping dışı bir virüs enfeksiyonu varsa yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir.</p> <p>*Uyumlu viral vektörlerin kullanımı immün cevap oluşturmayabilir</p>
Transgen ve endojen gen arasındaki yapısal farklılıklar	<p>*İfade edilmiş rekombinant proteinin tespiti için immunoassay test kullanılabilir</p> <p>*Endojen ve rekombinant proteinin elektroforeziz ile yürüme hızı farkına dayanarak ayrılabilir.</p>	<p>*Tüm doping proteinler için geçerli değildir.</p> <p>*Rekombinant proteinin ifade edildiği hücrelerdeki transkripsiyon sonrası değişimlere bağlanır.</p>
DNA barkodları	<p>*Genin barkodlu bölgesine özgü primerler kullanılarak Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) yöntemi ile yapılır.</p>	<p>*Mali yükü fazladır</p> <p>*Kapsamlı bir veri tabanı oluşturulması ve bunun devamını gerektirir</p>
Doku spesifik Testler Promotor/ligand uyarılabilir promotorlar	<p>*Promotor dizilere özgü primerler kullanılarak Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile yapılır.</p>	<p>*Endojen promotorlar yada homoloji gösteren diziler nedeniyle olası yanıltıcı sonuçlar oluşabilir</p> <p>*Gen dopinginde bilinenin dışında promotorlar kullanılmış olabilir.</p>

görüşmek üzere toplanmışlar ve gen dopingine 2003 yılı listesinde kullanımı yasaklı yöntemler içinde yer vermişlerdir. Her yıl doping listesinde yer alan yasaklı maddeler ve yöntemler IOC Sağlık Komisyonu tarafında belirlenerek, listeler halinde yayınlanmaktadır. Günümüzde doping uygulamaları büyük bir sanayi haline gelmiştir. Uygulamada sporcudan idareciye, teknik sorumludan masöre kadar herkesin sorumluluğu bulunmaktadır. Burada unutulmaması gereken anti-doping kuruluşlarının yaptırdığı doping kontrollerinin amacı, polislerin hırsız yakalaması gibi doping kullanan sporcuları yakalayıp cezalandırmak değil, cezai yaptırımlarla doping kullanımını engellemek ve sporcuların sağlığını korumaktır (Ünal ve Ünal, 2004: 357-362).

Gen dopingi birey için sağlık riskleri taşımasının yanında ciddi bir etik ihlal oluşturmaktadır. Bu durum gen dopinginin tespit edilme yöntemlerinin geliştirilmesini daha fazla gerekli kılmaktadır. Çoğu sporcu gen dopinginin potansiyel sağlığa verdiği zararlar konusunda bilgi sahibi değildir. Sporcular ve onları destekleyen personelin gen dopinginin engellenmesi konusunda bilgilendirilmesi son derece önemlidir. Gen dopinginin engellenmesi konusunda etkili bir strateji geliştirmek için uluslararası ve ulusal eşgüdüm gereklidir. Özellikle bu hususta farmakoloji endüstrisine genetik ürünlerin satılmaması ya da üretilmemesi konusunda yaptırımlar uygulanmalıdır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Etik açıdan, insan genetik örneklerinin ve bilgilerinin kişiye özel olması gerekmektedir. Ancak bu örnek ve bilgilerin, kişinin izni olmadan kullanılması, gerektiği şekilde cezalandırılmamaktadır. Bu konuda, ülkelerin sıkı bir işbirliği yapmaları ve yasalarında gerekli değişiklikleri, zaman geçirmeden yapmaları istenmektedir (Orhan ve Hazar, 2007).

Genler sportif performans açısından büyük bir önem arz etmektedir. Bu yüzden sporcular üzerinde uygulanacak genetik müdahaleler spor yarışmalarının karakterini büyük ölçüde değiştirecektir. Performans ile ilişkili genlere ve onların vücut üzerindeki etkilerine baktığımızda bunu rahatlıkla görebiliriz. Bu nedenle genetik bilimindeki ilerlemelerin spordaki olası etkilerinin ele alınması ve tartışmaya açılması gerekmektedir. Gen terapisi basitçe, hastalığa neden olan bozuk genlerin onarılmasına yönelik tasarlanmış bir yaklaşımlar bütünüdür; somatik gen terapisi ve germ-hattı gen terapisi olarak iki çeşittir. Gen terapisinin sporda sağlıklı sporcular üzerinde performansı arttırmak amacıyla kullanılması ise gen dopingi olarak adlandırılmaktadır. Genetik mühendisliği henüz olgunlaşmamış bir alandır. Bu yüzden, gen dopingine başvuracak sporcular kanser veya bağışıklık sistemi hastalıklarından ağır zararlar göreceklidir. Bunun farkında olan WADA 2003 yılından beri bu yeni doping çeşidini yasaklamıştır. Ancak, genetik bilimindeki gelişmelere spor kültürünün uzak durması beklenemez. Bu nedenle, kaçınılmaz olarak bu konunun tüm boyutlarıyla ele alınması ve tartışmaya açılması gerekmektedir. Böylelikle hem sporcuları muhtemel zararlardan koruyabilir hem de sporun geçireceği değişimlere hazırlıklı olabiliriz (Tarakçıoğlu, 2013).

Sporun temelinde değerli olan şey “spor ruhu” dur ve sporcuların adil ve eşit şartlarda yarışmalarını gerektirir. Oysa doping, kullanan kişiye haksız avantaj

sağlayacağından hem spor ruhuna hem de spor etiğine aykırıdır. Ayrıca dopingin insan sağlığı üzerinde zararlı etkilere yol açması kaçınılmazdır (Dost, 2006). Bu nedenle, sporcuların performanslarını yükseltme çabaları doğal yöntemlerden yararlanılarak yapılmalı ve doping konusunda hem sporcu hem de antrenörler bilinçlendirilmeli ve bu konudaki hassasiyetleri arttırılmalıdır (Tural ve diğ., 2011: 253-260).

Yapılan çalışmaların etik konusuna gelirse işin spor yapma konusunda yeteneğin fazla etkili olmadığını görürken yarışma söz konusu olunca yeteneğin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu durumda da spora yapılan yatırımlarda başarıya genetik olarak yatkın olmak önemli bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Peki, kişilerin spora yatkınlığını genetik olarak incelemek ve ona göre yatkınlığını belirtmenin dezavantajları var mıdır? Bu sorunun cevabı olarak öncelikle genetik olarak incelenerek tahmin etmenin genetik olarak yatkın olmayan insanların hevesini kırmanın, spordan soğutmasının yanı sıra spora yatkın olanların da küçük yaşta ebeveynleri tarafından yatkın oldukları spor dalında çalışmaları konusunda baskı görmesi olabilir. Böyle bir durumda genetik araştırma, inceleme ve testlerin sporla uğraşan, işlerini zevk alarak yapan kişiler üzerinde yapılıp sporcuya hırs vermesi, kabiliyet, antrenman programı gibi etmenler üzerinde etki ile sınırlı kalması en sağlıklısidir. Genetik çalışmaları gen dopingi yoluyla sporcular arasında haksız rekabet yaratmasının önlenmesi ayrıca kişilerin çocuklarının sportif olarak yatkın olmasını istemek dışında müdahalede bulunmalarını engellemek amacıyla yasal düzenlemeler yapılmalıdır (Çakıcı ve Yalçınkaya, 2012).

Gen dopingi konusunda akıldan çıkarılmaması gereken husus şudur; günümüzde gen dopinginin izleri gözlemlenebilmektedir ancak çok yakın bir gelecekte hiçbir iz bırakmayan yöntemlerin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bitki ve ilaçlarla başlayan doping, genlerle yeni bir aşamaya geçmiştir. Yarının dopingi ise NANO DOPING (nanonize maddelerle çok çok hızlı doku tamiri ve iyileşme) olacaktır (Livanelioğlu, 2008).

Sporcular, antrenörler ve sağlık çalışanları gen dopingi ve zararları hakkında daha çok bilgilendirilmeli dolayısıyla bu konuyla ilgili daha etkili çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- AHMETOV II and ROGOZKIN, V.A. (2009), "Genes, athlete status and training- an overview", *Med Sport Sci*, No. 54, ss. 43-71.
- ATASÜ, T. ve YÜCESİR, İ. (editor), (2004), *Doping ve Futbolda Performans Artırma Yöntemleri*, İstanbul.
- AZZAZY, H.M; MANSOUR, M.M and CHRISTENSON, R.H. (2005), "Doping in the recombinant era: Strategies and counterstrategies", *Clin Biochem*, No. 38, ss. 959-65.
- AZZAZY, H.M.E; MANSOUR, M.M.H and CHRISTENSON, R.H. (2009), "Gene doping: of mice and men", *Clin Biochem*, No. 42, ss. 435-441.

- CHENUAUD, P. et al. (2004), "Autoimmune anemia in macaques following erythropoietin gene therapy", *Blood*, No. 103, ss. 3303–3304.
- CIEŚSZCZYK, P; MACIEJEWSKA, A and SAWCZUK, M. (2009), "Gen Doping in Modern Sport", *Biology of Exercise*, Vol. 5, No. 1, ss. 5-14.
- ÇAKICI, K. C. ve YALÇINKAYA, S. (2012), "Spor ve Genetik İlişkisi Üzerine İnceleme" (<http://www.belgeler.com/blg/2t0e/spor-ve-genetik-likisi-zerine-ncleme>).
- DOST T. (2006). "Doping Türkiye Klinikleri", *J Surg Med Sci*, Vol. 46, No. 2, ss. 145-151.
- ERGEN, E. (1991), "Sporda ilaç kullanımının medikal ve etik yönleri". *Anti Doping Eğitimi*, (ed. Hıncal A, Daikara), Hacettepe Üniv. Ankara, ss. 41-49.
- FOODY, B and SAVULESCU, J. (2007), "Ethics of Performance Enhancement in Sport: Drugs and Gene Doping" *Principles of Health Care Ethics*, Second Edition Edited by R.E. Ashcroft, A. Dawson, H. Draper and J.R. McMillan.
- GATZIDOU, E; GATZIDOU, G and THEOCHARIS, S. (2009), "Genetically transformed world records: a reality or in the sphere of fantasy?", *Med Sci Monit*, Vol. 15, No. 2, ss. 41-47.
- HAISMA, H.J and HON, O.de. (2006), "Gene Doping", *Int. J. Sports Med*. No. 27, ss. 257-266.
- HARRIDGE, SDR and VELLOSO, CP. (2009). "IGF-1 and GH: potential use in gene doping", *Growth Horm IGF Res*. No. 19, ss. 378–382.
- İŞİK, A. (2008), "Sportif Performans ve Genetik", *Klinik Gelişim Dergisi*, ss.37-39.
- LIVANELIOĞLU, K. (2008), "Sporda Gen Dopingi Uluslararası sempozyumu".
- ORHAN, Ö ve HAZAR, M. (2007), *Sportif Performansın sonu mu yoksa mucize mi: Gen Dopingi*, Gazi Üniversitesi Yayınları.
- TARAKCIOĞLU, Sait. (2013). "Genetik Mühendisliği ve Spor", *Türkiye Klinikleri J Sports Sci.*, C. 5, S. 1, ss. 48-54.
- TRUDY, A. McKanna and Helga, V. Toriello. (2010), "Gene Doping: The Hype and the Harm", *Pediatr Clin N. Am.*, Vol. 57, ss. 719-727.
- TURAL, Ş; TURAL, E; KARA, N ve AĞAOĞLU, S. A. (2011), "Sporda Gen Dopingi" *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi*, C. 13, S. 3, ss. 253-260.
- ÜNAL, M ve ÜNAL, D. Ö. (2003), "Sporda Doping Kullanımının Tarihçesi" *İst. Tıp Fak. Mecmuası*, C. 66, S. 4, ss.261-267.
- ÜNAL, M. Özer ve Ünal, D. (2004). "Gene Doping in Sports", *Sports Med*, No.34, ss. 357-362.
- VARLET-MARIE, E; AUDRAN, M and ASHENDEN, M. (2009), "Modification of gene expression: help to detect doping with erythropoiesis-stimulating agents", *Am J Hematol*, Vol. 84, No. 11, ss. 755–759.
- WADA. (2005), The world anti doping code. The 2006 prohibited list. International standart. Keynote address WADA health medical and research committee. 1-1-2005. Montreal; WASA.
- WADA (Dünya Anti Doping Ajansı). (2005), "Play true", p.2-12.