

# İNSAN BÜYÜME HORMONU (HGH)

## 1-) HGH NEDİR?

Büyüme hormonu (hGH), insan organizması tarafından doğal olarak üretilen bir maddedir. Beyin tabanında yer alan hipofiz bezinin ön kısmındaki hücreler tarafından sentezlenerek, salgılanır. Kan dolaşımına salınımı nabız gibi inişli çıkışlıdır ve kan seviyesi, yaş, cinsiyet, uyku, fiziksel aktivite, diyet, stres, steroidler ve çevre gibi etkenler nedeniyle dalgalı bir seyir izlemektedir.

hGH kan serumunda, değişik moleküler formların (izofom) karmaşık kombinasyonu (majör 22-kDa formu veya 20-kDa formu gibi minör formlar) olarak bulunur. Bundan başka hGH, bu izomerlerin ( hem homo hem de heterodimer formundaki dimerler ve oligomerler) bir araya gelmiş şekilleri halinde de bulunurlar. Kan dolaşımına verildikten sonra 22-kDa hGH'nin yarılanma ömrü 10-20 dakika arasındadır.

hGH, hücrelerde birçok metabolik işlemi uyarır; protein, yağ, karbonhidrat ve mineral metabolizmasına etki eder. hGH'nin en önemli etkisi, karaciğeri uyararak İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-I (IGF-I) salgılanmasına neden olmasıdır. IGF-I, kıkırdak hücrelerinin üretimini uyararak kemik büyüme ve gelişimini sağlar; ayrıca kas protein sentezi ve organ büyüme ve gelişiminde kilit rol oynamaktadır.

hGH, WADA'nın Yasaklı Madde ve Metotlar Listesi'nin S2 bölümünde yer almakta olup, kullanımı hem yarışma içinde hem de yarışma dışında yasaklanmıştır.

## 2-) HGH'NİN SPORTİF PERFORMANS ÜZERİNDE NE GİBİ ETKİLERİ VARDIR?

Özellikle kuvvet ve dayanıklılık sporlarında doping ajanı olarak sıklıkla kullanılmasına yol açan ve hGH'ye atfedilen bazı etkiler; vücut yağını azaltması (lipoliz), kas kitlesinde ve gücünde artışın yanı sıra, kas-iskelet sistemindeki dokuları tamir (iyileşme, düzelme) etmesidir. Büyüme hormonu anabolik etkilerini genellikle IGF-I aracılığı ile göstermekte, kas protein sentezi ve tüm vücut protein döngüsünün artmasını sağlamaktadır. hGH diğer

performans arttırıcı ilaçlarla birlikte kullanılarak, sinerjik ( birbirinin etkisini güçlendiren) olarak dolaylı yollardan da kas anabolizması ile sportif performans artışına yol açmaktadır.

### **3-) HGH SUİSTİMALİNİN YAN ETKİLERİ NELERDİR?**

hGH suistimalinin sık görülen yan etkileri, yatkınlığı olan kişilerde diabet, varolan kalp-damar hastalıklarının kötüye gitmesi, kemik-eklem-kas ağrıları, hipertansiyon, kalp yetmezliği, organların anormal büyümeleri ve osteoartrilerin hızlanmasıdır.

Tedavi edilmemiş akromegalik ( vücutta patolojik olarak yüksek düzeyde hGH üretilmesi) kişilerde, yukarıda söz edilen semptomların bir kısmı görülmekte olup; bu kişilerin yaşam süreleri önemli ölçüde kısadır.

Etkisini IGF-1 miktarını arttırarak gösterdiği için aşırı hGH kullanımı, gkuloz intoleransı vb. gibi metabolik fonksiyon bozukluklarına da yol açmaktadır.

### **4-) HGH'yi TESPİT EDEN ANALİZ YÖNTEMİ VAR MIDIR?**

hGH ile doping yapmanın, adil yarışma ve sporcu sağlığını tehdit etmesi nedeniyle, spor otoriteleri ve dopingle mücadele kurumları, bu maddeyi tespit edecek analiz yöntemlerinin geliştirilmesi için büyük destekler vermişlerdir. Bu yöntemlerde iki ayrı fakat birbirini tamamlayıcı bilimsel yaklaşım üzerinde durulmaktadır; "izoform yaklaşımı" ve "işaret (iz, belirti) yaklaşımı".

İzoform Testi ( İzoform Diferansiyel İmmunoassay), ilk kez 2004 Atina Yaz Olimpiyat Oyunları'nda araştırma amaçlı test olarak kullanılmaya başlandı; daha sonra da 2006 Torino Kış Olimpitat Oyunları'nda uygulandı. Yeni bir teknik ( tüp tabanlı kimyasal ışıldama tekniği ki bu tekniği uygulama kitlerinin ticari üretimi de yapılmıştır), kullanarak analiz geliştirme ve doğrulama işlemlerinin ardından, üretilen bu test kitleri ilk kez Avusturya ve İsviçre'de yapılan 2008 Avrupa Futbol Şampiyonası'nın yanı sıra yine 2008 Pekin Yaz Olimpiyat Oyunları'nda da kullanılmıştır. Halen tüm WADA akredite laboratuvarlar, İzoform Test'ini kullanarak hGH analizi yapmaktadırlar.

hGH Biyoişaret Testi (işaret yaklaşımı), 2012 Londra Olimpiyat ve Paralimpik Oyunları'nda kısaca tanıtılmıştır. Ancak analiz bileşenlerinden birinin piyasadan geçici olarak kaybolmasını takiben, Amerika Doping Mücadele Ajansı (USADA) ve bazı araştırma grupları (çeşitli WADA akredite laboratuvar uzmanlarından oluşan "yöntem geliştirici GH 2000 takımı") birlikte çalışarak IGF-1 ve P-III-NP analizi yapan yeni bir doğrulama yöntemi bulmuşlardır. hGH Biyoişaret Testi'nin Sınır Limit Belirleme çalışmasının tamamlanmasının ardından bu yöntem, WADA akredite laboratuvarlar tarafından yeniden uygulanmaya başlanacaktır.

### **5-) BUGÜNE KADAR ANALİZ SONUCU HGH TESPİT EDİLEN DOPİNG VAKASI GÖRÜLMÜŞ MÜDÜR?**

2010 yılından bu yana yapılan hGH İzofom Testleri'nden yaklaşık olarak 15 tanesinde ters analitik bulgu rapor edilmiştir. Ek olarak, 2012 Londra Paralimpik Oyunları'nda iki sporcu, yapılan hGH Biyoişaret Testi'nden sonra hGH kullandıkları gerekçesiyle ceza almışlardır.

### **6-) HGH TAYİNİ İÇİN HANGİ MATRİKS (VÜCUT SIVISI) KULLANILMAKTADIR?**

hGH dopingini tayin için yapılan testler, inert polimerik serum ayırıcı jel ve pıhtılaşma aktivasyon faktörü içeren özel tüplere konulan kanın, santrifüj edilmesiyle elde edilen serumuna uygulanmaktadır.

### **7-) HGH İZOFORM TESTİ (İZOFORM DİFERANSİYEL İMMUNOASSAY) NEDİR? (İZOFORM YAKLAŞIMI)**

Dolaşıma verilen toplam hGH miktarının doğal olarak değişiklik göstermesi, zaman içinde dalgalı bir seyir izlemesi ve doping dışı bazı faktörlerden etkilenmesinden dolayı, total hGH düzeyindeki artışı ölçmek, pratikte doping testi olarak kabul edilemez. Ancak, rekombinant recGH ile yapılan dopingde, kişinin kanında o anda bulunan hGH'ye ait değişik izoformlar arasında mevcut olan doğal sabit oranlar değişikliğe uğramaktadır. hGH İzofom Diferansiyel İmmunoassay yöntemi, rekombinant recGH enjeksiyonu sonrası oluşan farklı hGH izoformları arasındaki oranların değişimini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir.

## **8-) HGH BİYOİŞARET TESTİ NEDİR? (İŞARET YAKLAŞIMI)**

hGH'nin kendisi, hGH aktivitesinin biyolojik izlerini gösteren bazı değişik proteinlerin ortaya çıkmasını etkilemektedir. Bu, IGF-I gibi karaciğerde hGH aktivitesini gösteren işaret, N-prokollajen tip III terminal peptid ( P-IIINP) gibi yumuşak dokuda kollajen dönüşümü yapan işaretleri içerir. Serumda bu iki hGH işaretini ölçmek, hGH/IGF-I arasındaki dengeye dışarıdan müdahale edilip edilmediğini ortaya koymaktadır. hGH aktivitesini gösteren bu biyoişaretlerin tespiti ve miktar tayini, hGH ile yapılan dopingin dolaylı olarak belirlenmesini sağlamakta olup buna da "işaret yaklaşımı" adı verilmektedir.

## **9-) BU TESTLER GÜVENİLİR MİDİR?**

Her iki hGH testinin içerik ve gelişimleri, hGH ve IGF-I, endokrinoloji, immunoassay, analitik kimya, farmakoloji, laboratuvar çalışmaları, dopingle mücadele vb. gibi açılardan sistematik olarak uluslararası bağımsız uzmanlar tarafından gözden geçirilmekte ve elde edilen sonuçlar uluslararası bilimsel dergilerde yayınlanmaktadır.

Spor Tahkim Mahkemesi'nin (CAS) Uluslararası Kayak Federasyonu ile sporcu Veerpalu arasındaki davada 2013 yılında verdiği kararda, halen kullanılan İzofom Testi'nin geçerli ve bilimsel olarak güvenilir olduğu onaylanmıştır. CAS Panel'inin uygulanan testlerdeki Sınır Değerler hakkındaki istatistikî işlemler ile ilgili eleştirileri sonucu, iki bağımsız istatistik uzmanları grubu tarafından, birçok hGH pozitif doping testi ile yeni istatistikî çalışmalar yapılmıştır. Bu bilimsel çalışmadan elde edilen sonuçlar, özellikle GH ve IGF-I araştırmaları konusunda yayın yapan bilimsel dergilerde yayınlanmıştır.

Yeniden gözden geçirilen Sınır Değerler, "Doping Analizi için hGH İzofom Diferansiyel İmmunoassay Rehberi'nin" yeni sürümüne eklenmiş ve WADA web sitesinde yayınlanmıştır. Bu rehber, ilgili numuneler için analiz öncesi hazırlık işlemleri, testin başarısı, çıkan sonucun yorumlanması ve raporlanması hakkında yol göstermeye devam etmektedir.

Testlerdeki Sınır Değerler'in belirlenmesi ile ilgili işlemler hakkında daha fazla bilgi almak için, Hanley ve arkadaşlarının, sporcuların kan numunelerinde yapılan hGH izofom

diferansiyel immunoassay: doping kontrol testleri için sınır değerler başlıklı yazısını incelenmelidir.

hGH biyoişaret yaklaşımının bilimsel geçerlilik ve etkinliği, yaklaşık on yıldır çeşitli bilimsel yayınlarda yer almaktadır. Asya ve Avrupa'da yapılan birçok plasebo kontrollü rekombinant recGH verilmesi çalışması göstermektedir ki; hem IGF-I hem de P-III-NP miktarları, verilen recGH dozuna bağlı olarak oldukça artmaktadır. Bu biyoişaretler yaş, cinsiyet, ırk, egzersiz, günlük ve günler arası değişim, bireysel farklılıklar, kemik ve yumuşak doku travmaları, spor dalı, kişisel alışkanlıklar, vücut yapısı gibi ayırt etme kriterlerini etkileyen bazı faktörleri de dikkate alarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, uygulamaya yeni giren analiz yöntemlerindeki Sınır Değer belirleme çalışmaları, WADA akredite laboratuvarlarda kullanılmadan önce, bağımsız gözden geçirme ve uluslararası bilimsel dergilerde yayınlanma işlemlerine tabi tutulmuştur.

## **10-) İZOFORM DİFERANSİYEL İMMUNOASSAY VE HGH BİYOİŞARET TESTLERİ BİRBİRİNİ TAMAMLAYICI TESTLER MİDİR?**

Bu iki test, hGH tayininin doğası ve zamanı açısından birbirini tamamlamaktadır. hGH İzofom Test, recGH verildikten sonraki 24-48 saat içinde hGH izoformları arasında oluşan oran değişikliklerini tespit etmektedir. Biyoişaret Testi ise, hGH aktivitesini gösteren iki biyolojik işaret olan IGF-I ve P-III-NP'in artan sentezini ortaya koymakta olup; recGH verilmesinin ilk aşamalarında değil, ilerleyen zaman içinde bu biyoişaretleri tespit eder; hatta İzofom Test'inden daha uzun süre bu tayini yapabilmektedir.

## **11-) GH SALGILATICI FAKTÖRLER NELERDİR VE ANALİTİK OLARAK TESPİT EDİLEBİLİRLER Mİ?**

GH salgılatıcı faktörler, GH Salgılatıcı Hormon ( GHRH) ve analogları, GH salgılatıcıları (GHS) ve GH salgılatan peptidlerdir (GHRP). Bu maddeler, hipofiz bezinden endojen GH salgılanmasını uyarır. Bu yüzden, hGH dopingi yapmak için kullanılan recGh yerine aynı etkiyi elde etmek veya İzofom Test'inde recGH tayinini maskeleyen amacıyla bu maddeler de kullanılmaktadır. Ancak, doping kontrol laboratuvarları kütle spektrometresi üzerine kurulu analiz yöntemleri geliştirdiklerinden dolayı, verilen doping kontrol

numunesinde bunları da tespit etmekte ve ters analitik bulgu raporu vermektedirler. Ek olarak, bu maddelerin kullanımı, dolaylı test olan hGH Biyoışaret Testi ile de tespit edilebilir.

## **12-) HGH TESPİTİ AÇISINDAN EN İYİ TEST ZAMANI NEDİR?**

Diğer doping kontrolü testlerinde olduğu gibi, hGH için test dağılım planı, mutlaka, mevcut test kaynaklarını etkili ve verimli şekilde kullanmayı amaçlayan “akıllı testler” uygulaması şeklinde olmalıdır. Sporcular, uzun süren performans arttırıcı etkisinden yararlanmak amacıyla doping ajanı olarak hGH kullanmaktadır. (Bunun tersi, hızlı, çabuk ve kısa süreli etki için uyarıcıların kullanılmasıdır.) Ek olarak, bu madde ile doping yapan sporcular, yarışma döneminde, hGH açısından teste tabi tutulabileceklerinden şüphe edebilirler.

Bu nedenle, hGH için yapılan testlerin öncelikle yarışma dışı dönemlerde uygulanması, mutlaka “akıllı testler” olması, haber verilmeksizin ve öngörülemeyen şekilde yapılması gerekmektedir. Şüpheli sporculara, istihbari bilgiler (rutin doping bilgileri) doğrultusunda, daha önceki şüpheli test sonuçlarına göre ya da şüpheli ve beklenmedik spor başarılarına dayalı olarak hedef testler yapılmalıdır. hGH tayininde birbirlerini tamamlayıcı etkilerinden dolayı, doping numunesine hem İzofom hem de Biyoışaret Testi yapılmalıdır.

## **13-) HGH TAYİNİ İÇİN İDRAR TESTİ GELİŞTİRMEK MÜMKÜN MÜDÜR?**

Uluslararası uzmanların çoğunluğuna göre kan matriksi ( ortamı), hGH tayini için en uygun matriksdir.

hGH idrarda son derece düşük miktarlarda bulunur (kan düzeyinin % 1'inden daha düşük) ve değişik hGH izoformlarının idrarla atılımı ile ilgili yeteri kadar bilgi yoktur.

İdrarda hGH tayin yöntemi geliştirme amaçlı araştırma çalışmaları, şimdiye kadar başarılı olmamıştır. Ancak, WADA böyle bir yöntem keşfi için, yeni bilimsel fikirler ve teknik stratejiler kullanarak, araştırma gruplarıyla yakın işbirliği içinde çalışmaya devam etmektedir.

#### **14-) KAN NUMUNELERİ DONDURULUP SAKLANABİLİR Mİ?**

İleri tarihlerde yapılacak olan analiz ve tayin testleri için kan serumunun dondurulması, numunelerin içinde mevcut bulunan maddelerin korunması bakımından bilimsel bir işlem olarak kabul edilmektedir.

Araştırmalar göstermiştir ki; eğer doğru koşullarda dondurulursa, serumdaki hGH stabil (kalıcı) olmaktadır.

WADA Dopingle Mücadele Kurumları'nı Dünya Dopingle Mücadele Talimatı yoluyla, uygun durumlarda (beklenmedik sonuçlar, dopingle mücadele kurumlarının elde ettiği istihbarat, vb.) numuneleri saklamaları yönünde teşvik etmektedir. Numunelerin ileri tarihlerde analiz edilmek üzere saklanması çok önemli caydırıcı etkisi vardır.

2015 Dünya Dopingle Mücadele Talimatı, dopingle mücadele kural ihlalini takip eden on yıl içinde disiplin soruşturması açılabilmesini mümkün kılmaktadır.

**Dr. Kaya LİVANELİOĞLU**