



Kandidaatintutkielma

Biologisen passin hyödyntäminen dopingin diagnostiikassa

Ira Dahlqvist

Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet

Sisällys

1. Johdanto	4
2. Dopingtestaus	5
2.1. Virsatestit.....	6
2.2. Veritestit.....	6
2.3. Kiellettyjen aineiden havaitseminen laboratoriossa	7
2.4. Testityypit ja testattavien urheilijoiden valitseminen	9
2.4.1. <i>Kilpailutestit</i>	9
2.4.2. <i>Kilpailun ulkopuoliset testit</i>	9
3. Biologinen passi	10
3.1. Hematologinen moduuli	11
3.2. Steroidimoduuli	12
3.3. Endokriininen moduuli	13
3.4. Ongelmia biologisen passin käytössä	13
4. Suoritusta parantavat lääkeaineet ja menetelmät.....	15
4.1. Anabolis-androgeeniset steroidit	17
4.1.1. <i>Testosteroni</i>	18
4.2. Peptidihormonit	19
4.2.1. <i>Erytropoietiini</i>	20
4.3. Veren ja sen komponenttien manipulaatio.....	21
4.4. Kemiallinen ja fysikaalinen manipulaatio	22
4.5. Geeni- ja soludoping.....	23
5. Antidopingin tulevaisuus	24
Kirjallisuusviitteet	26

Käytetyt lyhenteet

AAF	kielletty analyttinen löydös
AAS	anabolis-androgeeniset steroidit
ABP	urheilijan biologinen passi
ADT	Suomen Antidopingtoimikunta
ELISA	entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys
EPO	erytropoietiini
EPOR	erytropoietiniireseptori
ESA	erytropoiesia stimuloivat aineet
GC	kaasukromatografia
HGB	hemoglobiinipitoisuus
HPLC	korkean erotuskyvyn nestekromatografia
IOC	Kansainvälisen olympiakomitean lääketieteellinen komissio
KOK	Kansainvälinen olympiakomitea
LC	nestekromatografia
MCV	punasolujen keskitilavuus
MS	massaspektrometria
RET%	retikulosyyttien prosentuaalinen osuus
rhEPO	ihmisen rekombinantti erytropoietiini
SUEK	Suomen urheilun eettinen keskus
T/E	testosteronin ja epitestosteronin glukuronidikonjugaattien suhde
UCI	Kansainvälinen pyöräilyliitto
UV	ultravioletti
WA	Kansainvälinen yleisurheiluliitto
WADA	Maailman antidopingtoimisto

1. Johdanto

Kun tanskalainen pyöräilijä kuoli amfetamiinin käytön seurauksena Rooman kesäolympialaisissa vuonna 1960, oli se alkusysäys nykyajan kamppailulle dopingia vastaan. Hänen tapauksensa sai aikaan Kansainvälisen olympiakomitean (KOK) lääketieteellisen komission perustamisen seuraavana vuonna. Hitaasta alusta sekä ymmärryksen puutteesta huolimatta, 1970- ja 80-luvuilla pystyttiin toteuttamaan useita toimenpiteitä sekä säädöksiä, jotka toimivat edelleen tänäkin päivänä antidopingtoiminnan perustana. (Ljungqvist 2017)

Kiellettyjen lääkeaineiden ja yhdisteiden käyttöä urheilusuoritusta parantavassa tarkoituksessa kutsutaan dopingiksi. Urheilijat ovat jo pitkään käyttäneet dopingaineita, jotka parantavat heidän suoriutumistaan kilpaurheilussa (De Rose 2008). Urheilusuoritusta parantavien lääkeaineiden käyttö rikkoo Maailman antidopingtoimiston (WADA) asettamia sääntöjä, jotka tarjoavat kaikille yhtäläisen mahdollisuuden kilpailla urheilussa. Sääntöjen rikkomisen ja kilpailujen oikeudenmukaisuuden heikentämisen lisäksi, lääkeaineiden väärinkäyttö vaarantaa urheilijoiden terveyttä. Tämä tieto mahdollisesta terveyttä uhkaavasta toiminnasta on edistänyt urheilujärjestöjen ja hallitusten yhteistyötä urheilukilpailujen eettisen perustan takaamiseksi. (Palmi et al. 2019)

Ensimmäiset dopingkiellot syntyivät kansainvälisen yleisurheiluliiton (WA) toimesta vuonna 1928. Dopingin käyttöön liittyviä sääntöjä alkoi ilmestyä monien muidenkin lajiliittojen sääntökirjoihin 1930-luvulla, mutta sääntöjen noudattamisen valvominen oli vielä vaikeaa yhdenmukaisen testausjärjestelmän puuttumisen sekä kiellettyjen aineiden listan julkaisemattomuuden takia (Kaarninen 2008). WADA perustettiin 10. marraskuuta 1999, jotta urheilumaailmassa olisi olemassa kansainvälinen riippumaton järjestö, joka johtaa dopingvapaata urheilutoimintaa. WADAn tärkeimpiin tehtäviin kuuluu kansainvälisen antidopingtoiminnan säateleminen sekä säädösten laatiminen yli lajirajojen. Lisäksi WADAn tehtäviin kuuluu vuosittaisen kiellettyjen aineiden listan julkaiseminen sekä jatkuva dopingtestaus lajien suurimmissa kansainvälisissä kilpailuissa (WADA 2021a). Erityisesti antidopingin testausmenetelmät ovat jatkuvasti tarkkailussa ja niiden autenttisuutta arvostellaan monen tekijän näkökulmasta (Read et al. 2019). Näitä menetelmiä ja niitä hyödyntäviä järjestöjä on jatkuvasti paranneltu vastaamaan muuttuviin tilanteisiin ja haasteisiin (Ljungqvist 2017). Yksi näistä haasteista on antidopingsääntöjen yhdenmukaistaminen maailmanlaajuisesti.

2. Dopingtestaus

Dopingvalvonnassa noudatetaan kansainvälisiä standardeja sekä WADAn antidopingsäännöstöä (The World Anti-Doping Code). Dopingtestaus on keskeinen osa antidopingtoimintaa, jota antidopingviranomaiset käyttävät osana dopingin havainnointia. Dopingtestauksen ydin on veri- ja virtsanäytteiden keräys kilpailuissa ja niiden ulkopuolella (Taulukko 1). Tämä dopingtestauksen paradigma otettiin käyttöön 1960-luvulla. Dopingvalvonnan tehostamiseksi näytteitä voidaan pitkäaikaissäilyttää sekä tarvittaessa analysoida uudestaan. Suomessa dopingtestejä urheilijoille tekee Suomen urheilun eettinen keskus (SUEK), WADA sekä kansainväliset lajiliitot. Dopingiin liittyvää politiikkaa kehitetään turvaamaan urheilijoiden oikeutta ottaa osaa dopingvapaaseen urheiluun, minkä takia dopingtestaus on keskeinen osa tämän oikeuden turvaamista. (Overbye 2016; Suomen urheilun eettinen keskus (SUEK) 2023)

Taulukko 1. Dopingtestien kehitys Suomessa 2004–2019. Uusi WADAn säännöstö astui voimaan vuonna 2009, mikä lisäsi kilpailun ulkopuolisen testauksen määrää merkittävästi. Myös veritestien määrä kasvoi huomattavasti, kun Suomen Antidopingtoimikunta (ADT) aloitti ihmisen kasvuhormonin veritestauksen (ADT ry 2005, 2010, 2016; SUEK ry 2020).

	2004	2009	2015	2019
Kokonaistestimäärä (ei sisällä ABP-näytteitä)	1814	1810	2466	2725
Kilpailutestit (%)	970 (53,5)	902 (49,8)	1048 (42,5)	1175 (43,1)
Kilpailun ulkopuoliset testit (%)	844 (46,5)	908 (50,2)	1418 (57,5)	1550 (59,9)
Virtsatestit (%)	1793 (98,4)	1666 (92,0)	2202 (89,3)	2382 (87,4)
Veritestit (%)	30 (1,6)	144 (8,0)	264 (10,7)	343 (12,6)
EPO-analyysi (kpl)	66	108	364	464
ABP (kpl)	0	0	264	365
Positiivisia tapauksia (kpl)	8	6	5	3
Yhden urheilijan OOC-määräysten osuus vuoden testimääräyksistä (%)	34 (8,7)	366 (50,8)	720 (64,6)	811 (65,8)

(%) = prosentuaalinen osuus tehdyistä dopingtesteistä, EPO = erytropoietiini, ABP = urheilijan biologisen passin näyte, OOC = kilpailun ulkopuolinen testi (out-of-competition).

2.1. Virtsatestit

Virtsatestit ovat yleisimpiä dopingin havainnointiin käytettäviä testejä. Virtsatestit ovat myös useimmiten veritestejä halvempia sekä testattavan henkilön näkökulmasta vähemmän tunkeilevia. Ennen kaikkea virtsanäytteillä suoritettavat dopingtestit ovat erittäin tarkkoja. Dopingvalvonnan kehittyessä, myös vilpilliset tahot tупpaavat kehittymään. Synteettisen virtsan valmistajat ovat onnistuneet kehittelemään keinotekoisia virtsaa, jonka koostumus, pH sekä väri vaikuttavat täysin normaalilta virtsalta ja pystyvät näin mahdollisesti huijaamaan dopingtesteissä. Nykyajan virtsatestit ovat kuitenkin riittävän tarkkoja paljastamaan kaikista taitavimmatkin huijarit (Trinity Medical Laboratories 2023). Urheilijan saadessa kutsun virtsatestiin, on hänen annettava näyte mahdollisimman pian, eikä urheilija saa esimerkiksi käydä suihkussa tai viettää aikaa vedessä. Virtsanäytettä annettaessa, dopingvalvonnasta vastaava, samaa sukupuolta urheilijan kanssa oleva henkilö valvoo näytteenottotilaisuutta. Näytettä on saatava vähintään 90 ml, jonka jälkeen urheilija itse siirtää näytteen virallisiin astioihin ja sulkee ne. Turvaliuskoilla varustetut kuljetuspakkaukset varmistavat, että näytteitä ei voida jälkikäteen enää käsitellä ennen laboratorioanalyysiä (Swiss Sport Integrity 2023c).

2.2. Veritestit

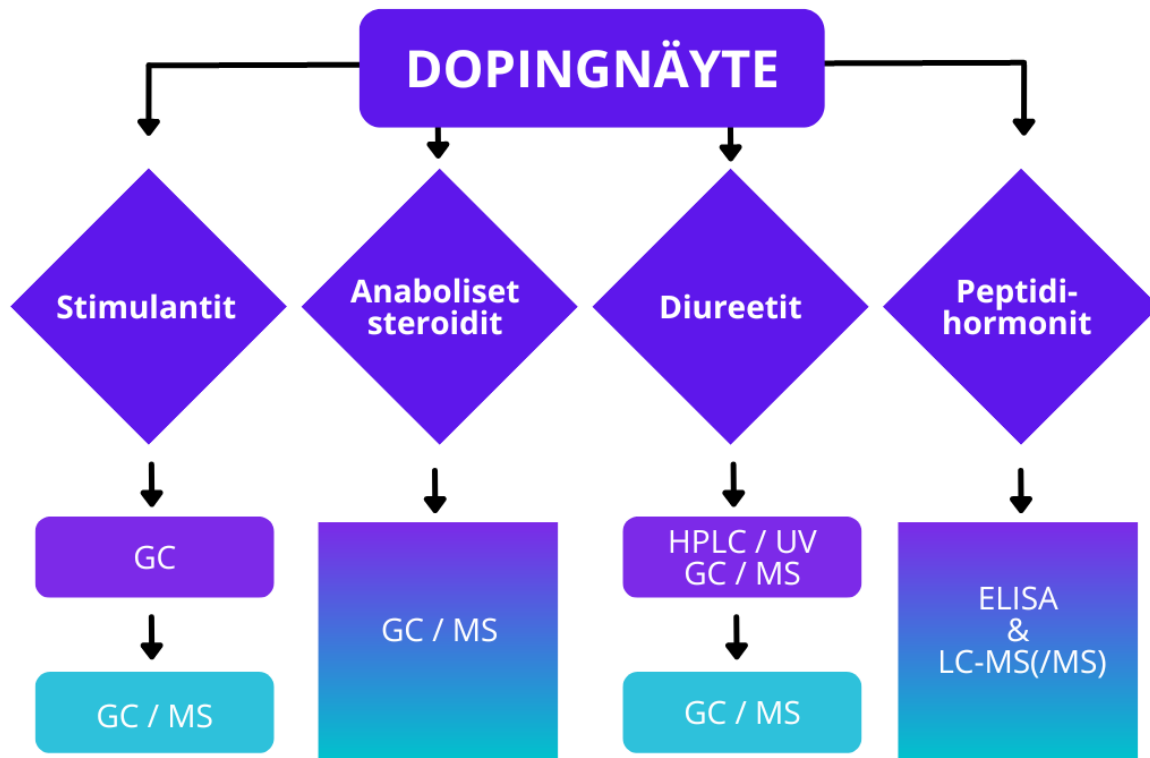
Veritestejä voidaan tehdä itsenäisenä testauksena tai virtsatestien tukena. Veritestauksessa keskiössä on laskimoverinäytteenotto. Laskimoverinäyte voidaan ottaa joko laboratorioanalyysiä tai urheilijan biologista passia varten. Lisäksi voidaan ottaa kapillaariverinäyte kuivatun veren pistetestauksen suorittamiseksi. Menettely kaikissa kolmessa verenkeräystyypissä on olennaisesti sama, vaikkakin ne eroavat muutamalla seikalla. Tarvittava veren määrä, verikokeen ottopaikka kehossa sekä käytetty testauspakkaus ovat merkittävimmät erot eri testityyppien välillä. Jos verinäytettä käytetään veriprofiilin määrittämiseksi tai sen yhteydessä, voidaan näyte ottaa aikaisintaan kaksi tuntia fyysisen rasituksen jälkeen. (Swiss Sport Integrity 2023b)

2.3. Kiellettyjen aineiden havaitseminen laboratoriossa

Hankitut virtsa- ja verinäytteet pystytään analysoimaan yksinomaan WADAn hyväksymässä laboratoriossa. Laboratorion vastuulla on näytteiden saapuessa tarkastaa niiden eheys sekä suorittaa analysointi WADAn asettamien standardien mukaisesti. Laboratorioanalyysejä suorittavat tahot eivät koskaan saa tietää näytteiden antajien henkilöllisyyttä, jotta näytteiden analysointi tapahtuu mahdollisimman puolueettomasti. Laboratorion analysoima näyte todetaan haitalliseksi analyttiseksi löydökseksi, eli positiiviseksi, jos siitä löytyy yhtä tai useampaa WADAn kieltämää ainetta tai niiden aineenvaihduntatuotetta. Säädökset sallivat antidopingorganisaatioiden säilyttää näytteitä jopa 10 vuotta ja tarvittaessa analysoida ne uudelleen. (Swiss Sport Integrity 2023a)

Testatakseen virtsa- ja verinäytteitä, laboratorioden käyttämät analyysit voidaan jakaa seulonta- ja tunnistusmenetelmiin. Dopingnäytteen ensimmäinen vaihe on yleinen seulonta, jossa seurataan erityisesti epäselviä negatiivisia tuloksia. Seulontamenetelmän pitäisi ihanteellisessa tilanteessa tallentaa kaikki näytteen sisältämät yhdisteet mahdollisimman pienellä vaivalla, toimien samalla nopeasti ja kustannustehokkaasti. Tämä ei ole kuitenkaan yleensä mahdollista, jos näyte sisältää anabolisia aineita. Tarvittavan tarkkuuden varmistamiseksi, kaikille yhdisteille on käytettävä omaa erityistä menetelmää (Kuva 1). Urheilijoiden yleisimmät käyttämät dopingaineet, kuten anaboliset steroidit ja piristeet havaitaan ensisijaisesti kaasua- ja nestekromatografian (GC & LC) sekä massaspektrometrian (MS) avulla. Kromatografiaa käytetään erottelemaan yksittäiset kemialliset yhdisteet kaasua- tai nesteseoksista, jolloin ne pystytään tunnistamaan massaspektrometrian avulla. Jokaisella aineella on sormenjälkeen verrattavissa oleva oma, yksilöllinen massaspektri, mikä mahdollistaa aineiden tunnistamisen helposti massaspektrometrialla. Diureetit pystytään havaitsemaan myös korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) yhdessä ultraviolettidiodirividetektorin (UV) kanssa. HPLC/UV-tunnistusmenetelmä ei kuitenkaan ole tarpeeksi spesifinen lääkeaineiden tunnistamiseen, minkä vuoksi WADA edellyttää myös massaspektrometriaa diureettien tunnistamiseksi (Thevis & Schänzer 2007; Trout & Kazlauskas 2004). Peptidihormoneja, kuten kasvuhormonia analysoidaan seulonta- ja tunnistusvaiheessa samoilla menetelmillä, joko LC-MS(/MS)-menetelmällä tai entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). ELISA-menetelmässä käytetään vasta-aineita, jotka ovat spesifejä tietyille dopingaineelle. Reagoidessaan kohdeaineen kanssa, näyte vaihtaa väriä, jolloin kielletyn aineen käyttö pystytään havaitsemaan spektrofotometrillä.

Massaspektrometrinen menetelmän etuja vasta-aineisiin perustuviin määrittämiin ovat yhtäaikaista analyysia sekä hyvä spesifisyys. (German Sport University Cologne 2023; Swiss Sport Integrity 2023a; Trinity Medical Laboratories 2023; Wudy et al. 2018)



Kuva 1. Yleiskatsaus WADAn hyväksymien laboratorioden käyttämistä dopingvalvonnan menetelmistä yleisimpien lääkeaineiden tunnistamiseen. Dopingnäyte voi testin käyttötarkoituksesta riippuen olla virtsa- tai verinäyte. Suurin osa näytteistä analysoidaan seulontavaiheessa kaasui- tai nestekromatografiolla, jotta näytteen eri yhdisteet saadaan erotettua toisistaan. Seulontavaihetta seuraavassa tunnistusvaiheessa käytetään kaikilla yleisimmillä lääkeaineilla kaasukromatografiaa sekä massaspektrometriaa. Poikkeuksena anabolisilla steroideilla seulonta- ja tunnistusvaiheessa käytetään molemmissa GC-MS-analyysiä. Peptidihormoneja analysoidaan myös seulonta- ja tunnistusvaiheessa samoilla menetelmillä, joko LC-MS(/MS)-menetelmällä tai ELISA-menetelmällä. Kuva muokattu ja suomennettu lähteestä (German Sport University Cologne 2023)

2.4. Testityypit ja testattavien urheilijoiden valitseminen

Dopingtestauksessa käytetään kahta eri testityyppiä: kilpailutestejä sekä kilpailujen ulkopuolisia testejä. Kaikki järjestäytyneeseen urheilutoimintaan osallistuvat seurat ja toimijat kuuluvat dopingvalvonnan piiriin. Urheilijat, jotka kuuluvat antidopingsääntöjen lainkäyttövaltaan, voivat saada kutsun dopingtestiin missä ja milloin tahansa. Testeihin valittavat urheilijat kutsutaan testeihin joko kohdennetusti tai arpomalla. Kohdennettu testaus voi kattaa esimerkiksi palkintosijoille päässeet urheilijat tai ennakkoon valitut tietyt sijoitukset, kuten esimerkiksi sijat 1, 2, 5. Kohdennetussa dopingtestissä antidopingorganisaatio, joka on tilannut testin, nimeää testattavan urheilijan etukäteen. Arpomalla valitut testattavat voivat olla tietyn harjoitustilaisuuden, kuten leirin osallistujista satunnaisesti valitut urheilijat. Joukkuelajeissa testattava tai testattavat urheilijat valitaan satunnaisesti. (SUEK 2023; United States Anti-Doping Agency 2023)

2.4.1. Kilpailutestit

Kilpailuissa otettavien testien ajanjakso alkaa kello 23.59 kilpailua edeltävänä iltana ja jatkuu aina kilpailutilanteen ja sitä mahdollisesti seuraavan näytteenottotapahtuman loppuun saakka. Kilpailutesteissä näytteistä analysoidaan kaikki WADAn kieltämät menetelmät ja dopingaineet sekä näytteiden mahdolliset manipuloinnit. Lajit, joiden dopingriski on luokiteltu matalaksi kilpailujen ulkopuolisella ajalla (ts. kun on mahdollista osoittaa, että suoritusta parantavien lääkeaineiden käyttö kilpailun ulkopuolisella ajalla ei anna urheilijalle laitonta kilpailullista etua), kuuluvat ensisijaisesti kilpailutestauksen piiriin. Valtaosa kaikesta testauksesta on suoritettava kilpailuissa, mutta osa testeistä on tehtävä myös kilpailukauden ulkopuolella suhteessa dopingriskin suuruuteen kilpailujen ulkopuolisella jaksolla. (WADA 2023)

2.4.2. Kilpailun ulkopuoliset testit

Lajit, joiden dopingriski on luokiteltu kilpailujen ulkopuolisella ajalla korkeaksi, kuuluvat ensisijaisesti kilpailun ulkopuolisen testauksen piiriin, mutta kilpailutestausta on kuitenkin suoritettava säännöllisesti. Poikkeuksellisesti, muutamissa lajeissa, joissa pystytään vilpittömästi toteamaan, että dopingin uhkaa ei ole, voidaan myöntää vapautus kilpailujen

ulkopuolisesta testauksesta. Näissä tapauksissa kansainvälisen lajiliiton täytyy hakea WADAlta erityislupaa WADAn pöytäkirjan mukaisesti. (WADA 2023)

3. Biologinen passi

Perinteiset dopingtestit perustuvat kiellettyjen aineiden havaitsemiseen näytteestä. Verestä analysoitavaan dopingiin tällä lähestymistavalla on kuitenkin merkittäviä heikkouksia, mikä vaikeuttaa dopingin havaitsemista. Vereen liittyvän dopingin käytön estämiseksi otettiin käyttöön uusi ”no start” -sääntö. Tämä vuonna 1997 hyväksytty sääntö eväsi osallistumisoikeuden kilpailuihin, jos urheilijan veriarvot ylittivät oman lajin raja-arvot (Andrén-Sandberg 2016). Hiihdon MM-kilpailuissa vuonna 1989, urheilijoille suoritettiin joukko verikokeita erillisen tietokannan muodostamiseksi, minkä avulla pystyttiin osoittamaan esimerkiksi verensiirrosta johtuvaa epänormaalia yksilöllistä vaihtelua (Videman et al. 1989).

Tiedeyhteisö ehdotti termiä ”urheilijan biologinen passi” spesifisten hematologisten muuttujien havaitsemiseen ensimmäisen kerran 2000-luvun alussa. Urheilijan biologisen passin tarkoitus ei ole seurata itse käytettävää dopingainetta tai -menetelmää vaan pikemminkin tarkkailla valittuja biologisia muuttujia (dopingin biomarkkereita) pitkällä aikavälillä. ABP hyödyntää Bayesin teoreemaa laskiessaan urheilijan yksilöllisiä vertailualueita ja tunnistaa epätyypilliset muutokset valituissa biomarkkereissa. Mahdolliset muutokset urheilijan veriarvoissa pystytään havaitsemaan heti, koska viitearvoina käytetään urheilijan omaa, aikaisemmissa testeissä määriteltyä viitearvoaluetta. (Robinson et al. 2017). Tämä biologisten muuttujien mahdollinen epänormaali vaihtelevuus paljastaa dopingin käytön epäsuorasti ilman varsinaista positiivista dopingtestitulosta. Kansainvälinen pyöräilyliitto (UCI) oli ensimmäinen urheilujärjestö, joka otti käyttöön urheilijan biologisen passin vuonna 2008 (Sottas et al. 2011). Yhdessä lääketieteen asiantuntijoiden sekä useiden sidosryhmien kanssa, WADA alkoi kehittämään sekä validoimaan tätä konseptia. Yhteistyön tuloksena julkaistiin yleiset standardit sisältävä toimintaohje nimeltä Athlete Biological Passport (ABP) vuonna 2009, jolloin se sisälsi ainoastaan hematologisten osion. Alkuperäinen ABP täydentyi vuonna 2014, kun siihen lisättiin myös steroidimuuttujien pitkäaikainen seuranta. (Jelkmann & Lundby 2011; WADA 2021b)

3.1. Hematologinen moduuli

Veridopingin havaitseminen oli antidopingyhteisön yksi tärkeimmistä tehtävistä ennen Sydneyn olympialaisia vuonna 2000. Veridopingia vastaan alkaneen kehitystyön perustana oli saada positiivisia testituloksia käyttämällä yhtäaikaisesti epäsuoria hematologisia ja biokemiallisia markkereita tunnistamaan urheilijat, jotka käyttävät rekombinantia ihmisen erytropoietiinia (rhEPO). WADA alkoi kehittämään urheilijan biologista passia, joka sisälsi aluksi vain hematologisen moduulin. Tämä moduuli keskittyy keräämään tietoa hematologisista markkereista, jotka ovat herkkiä veren dopingmenetelmille, kuten erytropoiesia stimuloiville aineille (ESA) tai autologisille verensiirroille (Krumm et al. 2022). ESA:n ja verensiirtojen havainnoinnin lisäksi, hematologinen moduuli pyrkii myös tunnistamaan kiellettyjen menetelmien käyttöön. Näihin menetelmiin kuuluu kaikki veren sekä veren komponenttien käsittely (WADA 2021b). ABP:n pitämiseksi ajan tasalla, yli 30 000 verinäytettä kerätään vuosittain (World Anti-Doping Agency 2023a). Hematologisen moduulin ohjeissa määritellään sen kaksi päätavoitetta, jotka ovat tunnistaa ja kohdistaa urheilijat tiettyihin analyyttisiin testeihin (esim. EPO-testit ja homologinen verensiirtotesti) moduulin tietojen älykkäällä tulkinnalla sekä jatkaa antidopingsääntörikkomusten esiin tuomista maailman antidopingsääntösten artiklan 2.2 mukaisesti (urheilijan kielletyn aineen tai kielletyn menetelmän käyttö tai käyttöyritys) (WADA 2021b).

Hematologisessa moduulissa seurataan yhteensä 14 eri verimuuttujaa. Tärkeimmät biomarkerit ovat tällä hetkellä hemoglobiinipitoisuus (HGB), retikulosyyttien prosentuaalinen osuus (RET%), OFF-pisteet sekä epänormaalit veriprofiilipisteet (Robinson et al. 2017). OFF-pisteet johdetaan kaavasta $[HGB] \text{ (g/l)} - 60 * \sqrt{[RET\%]}$, viitearvojen ollessa 85–95. Veriprofiilipisteet ovat yhdistelmä useasta eri verimuuttujasta, kuten HGB, RET% sekä punasolujen keskitilavuus (MCV). Dopingtestejä suoritettaessa on tärkeä huomata, että on olemassa WADAn sääntöjen puitteissa sallittuja ärsykeitä, jotka voivat vaikuttaa joihinkin hematologisen moduuliin sisältämiin parametreihin. Yksi tällainen esimerkki on korkeudelle altistuminen ja siitä johtuva kudosten laskenut hapensaanti eli hypoksia. Hypoksia on pitkään jatkuessaan hengenvaarallinen, joten solut vastaavat laskeneeseen hapensaantiin nopeasti. Hypoksiset olosuhteet, kuten korkealla merenpinnasta asuminen aktivoi munuaiset tuottamaan ja erittämään erytropoietiinihormonia (EPO). Kohonnut EPO:n määrä stimuloi punasolujen tuotantoa, mikä johtaa niiden määrän kasvamiseen. Korkealla suoritettavat pitkäkestoiset harjoitusleirit pystyvät siis nostamaan punasolujen määrää ilman kiellettyjen aineiden käyttöä.

Täten on tärkeää pystyä selkeästi erottamaan hypoksian ja rhEPO:n aikaansaamat muutokset (Jelkmann & Lundby 2011).

3.2. Steroidimoduuli

Jo vuosikymmenten ajan, anabolis-androgeeniset steroidit ovat olleet yleisimmin havaittuja dopingaineita urheilijoiden virtsanäytteissä. Noin 50 % kaikista analyttisistä löydöksistä ovat anabolis-androgeenisia steroideja (Piper et al. 2021). Urheilijan biologista passia täydennettiin vuonna 2014, kun steroidimoduuli lisättiin hematologisen moduulin rinnalle. Steroidimoduulin tarkoituksena on analysoida urheilijan omaa hormonitasapainoa elimistön ulkopuolisten anabolisten steroidien tai testosteronin väärinkäytön osoittamiseksi. Steroidimoduulilla pystytään myös tehokkaasti havaitsemaan virtsanäytteiden manipulointeja, kuten toisen henkilön virtsan käyttöä (WADA 2021b).

Urheilijalta tietyn ajanjakson aikana kerätyt virtsanäytteet muodostavat steroidipassin, joka koostuu urheilijan yksilöllisestä steroidiprofilista. Tällä hetkellä antidopinglaboratorioiden noudattama strategia niin kutsuttujen pseudo-endogeenisten steroidien, eli eksogeenisesti annettujen endogeenisten steroidien väärinkäytön havaitsemiseksi, sisältää alkutestausmenettelyn. Tämä menettely perustuu steroidiprofiilin karakterisointiin kaasukromatografisen polttoisotooppisuhteen massaspektrometrian (GC/IRMS) avulla (WADA 2020). Steroidiprofiilia varten virtsanäytteistä mitataan määriteltyjen endogeenisten anabolis-androgeenisien steroidien (steroidimarkkereiden) pitoisuuksia ja suhteita, mikä mahdollistaa kuuden steroidin ja niiden välisten suhteiden pitkäaikaisen seurannan. Steroidien pitoisuudet saadaan mitattua hydrolysoimalla steroidien metaboliitit *Escherichia coli* -bakteerista eristetyllä ja puhdistetulla β -glukuronidaasilla, koska metaboliitit ovat konjugoituneena glukuronihapon kanssa (WADA Science/EAAS Working Group 2021).

Biomarkkereiden käyttö ei ole kuitenkaan uutta antidopingissa. WADAn käyttämä testosteroni/epitestosteroni suhteen (T/E) seuranta otettiin käyttöön useissa eri urheilujärjestöissä 1970-luvulla. Dopingtestissä, testosteronin käyttö todetaan mittaamalla testosteronin ja epitestosteronin glukuronidikonjugaattien suhde virtsasta. Suhteen seuranta perustuu epitestosteronin vähäiseen määrään testosteronin aineenvaihdunnassa. Vaikka testosteronia tuotaisiin elimistöön eksogeenisesti, ei epitestosteronin määrä kehossa lisääny, mikä johtaa T/E suhteen nousuun (Piper et al. 2021). Steroidimoduulin avulla pystyttiin myös

tuomaan paremmin esille urheilijoiden yksilölliset valtavirrasta poikkeavat ominaisuudet, kuten luonnostaan korkea T/E suhde (Donike et al. 1994).

3.3. Endokriininen moduuli

Urheilijan biologinen passi on saamassa lisäyksen endokriinisesta moduulista lähitulevaisuudessa. WADA perusti asiantuntijoista koostuvan endokrinologian työryhmän vuonna 2020 antamaan WADAn johtoryhmälle neuvoja sekä ohjeita liittyen sellaisten kiellettyjen aineiden havaitsemiseksi, jotka ovat osa hormonaalisten reaktioteiden säätelyä, ja jotka eivät suoranaisesti liity hematopoeesiin tai steroididopingiin. WADA on kehittänyt moduulia jo yli vuosikymmenen ja se tullaan ottamaan käyttöön ehkäisemään erityisesti kasvuhormonin käyttöä. Myös insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 sekä kasvuhormonin tuotantoon vaikuttavat aineet kuuluvat moduulin kohderyhmään (Equey et al. 2022).

3.4. Ongelmia biologisen passin käytössä

ABP:n käytössä on monia etuja, mutta on kuitenkin useita seikkoja, jotka voivat johtaa passin sisältämien tietojen virheelliseen tulkintaan (Mahendru et al. 2020). Bioteknologian kehityksen seurauksena lääketeollisuus jatkaa uusien lääkeaineiden markkinointia hurjaa tahtia. Suurin osa näistä uusista lääkeaineista ovat rekombinanttiproteiineja tai -peptidejä, jotka ovat rakenteeltaan hyvin samankaltaisia, ellei jopa täysin identtisiä ihmiskehon itse luontaisesti tuottamien yhdisteiden kanssa. Tämä tekee kiellettyjen aineiden tunnistamisesta erittäin vaikeaa tai paikoin jopa mahdotonta. Nykyajan urheilussa dopingia käyttävät urheilijat ovat jatkuvassa kilpailussa antidopingtutkijoita vastaan. Tutkijoiden täytyy tauotta kehittää uusia toksikologisia testejä, jotka pystyvät tehokkaasti erottamaan kehon luontaiset yhdisteet niiden eksogeenisistä vastineista. Viimeaikoina markkinoille tulleet muunto- eli designhuumeet ja niiden käyttäminen pieninä annoksina pitkällä aikavälillä vaikeuttavat havainnointia entisestään. Designhuumeet ovat alkuperäisen yhdisteen kokeellisia muunnoksia, jotka muistuttavat kemialliselta rakenteeltaan alkuperäistä, mutta niiden molekyyliarakennetta on muokattu, jotta sitä ei pystytä tunnistamaan dopingtesteissä ja näin ollen luokittelemaan laittomaksi yhdisteeksi (Guan et al. 2023). Dopingin käytön muuttuessa aina vain luovempaan

suuntaan, eivät 1960-luvulla luodut menetelmät enää välttämättä riitä kiellettyjen aineiden tehokkaaseen tunnistamiseen. (Sottas et al. 2011)

Hematologisen moduulin käyttöönoton jälkeen on havaittu useita testin analyttisiin vaihteluihin liittyviä ongelmia (Banfi et al. 2011). Hematologisia muuttujia säätelee useat tekijät, kuten ikä, sukupuoli, urheilulaji sekä mahdollinen pitkäaikainen korkeudelle altistuminen, joka voi vaikuttaa suuresti esimerkiksi EPO:n määrään (WADA 2018). Yllättäen luonnollisesti ja keinotekoisesti aiheutetut hypoksiset olosuhteet saavat aikaan erilaisia tuloksia hematologisissa muuttujissa, joten asianmukaista standardointia varten on harkittava erilaisten korkeus- ja hypoksiaprotokollien kehittämistä (Sanchis-Gomar et al. 2011). Usean eri tekijän on havaittu olevan yhteyksissä myös ABP:n määrittämiseen käytettävien veriparametrien vakauteen. Esimerkiksi hemoglobiinipitoisuuden katsotaan olevan hyvin riippuvainen vuorokauden ajasta sekä fyysisestä aktiivisuudesta, johtuen veren plasmatilavuuden kasvamisesta fyysisen aktiivisuuden seurauksena (Sawka et al. 2000; Schumacher et al. 2010). Täten näitä yksityiskohtia tulisi ottaa huomioon ennen kuin käytetään epäsuoria merkkiaineita positiivisten tapausten määrittämiseen (Sottas et al. 2009).

Urheilijoiden perinnölliset ominaisuudet voivat tuoda urheilullista etua niin hyvässä kuin pahassa. Ruotsalaistutkijat (Schulze et al. 2008) halusivat selvittää, vaikuttaako testosteronin glukuronoitumiseen vaikuttava perinnöllinen UGT2B17-entsyymi dopingtesteissä mitattavaan T/E-suhteeseen. Tutkimukseen kasattiin koehenkilöitä, joilla on joko kaksi (++) , yksi (+/-) tai nolla (-/-) alleelia UGT2B17-entsyymiä koodaavasta UGT2B17-geenistä, -/- genotyypin tarkoittaessa sitä, että henkilöllä ei ole ollenkaan UGT2B17-entsyymiä. Koehenkilöille annettiin 500 mg kerta-annos testosteronia ja sen erittymistä virtsaan seurattiin kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että lähes kolmasosa tutkimuksen koehenkilöistä selviytyivät dopingtesteistä puhtain paperein UGT2B17-entsyymien puutoksen takia. Koehenkilöt, jotka ovat perineet entsyymien samat alleelit (++) , omaavat 20-kertaisen glukuronidierityksen maksimimäärän -/- genotyyppiin verrattuna. Tämä johtaa T/E-suhteen nousuun yli WADAn asettamien rajojen ainoastaan ++ genotyypin henkilöillä, jos he käyttävät eksogeenista testosteronia. Ruotsalaistutkijat suosittelevat, että tämän tyyppiset geneettiset vaihtelut otettaisiin paremmin huomioon, mikä johtaisi tulevaisuudessa geenitestien tekemiseen urheilijoille. Geenitestien suorittamisen avulla urheilijoille pystyttäisiin määrittelemään henkilökohtaiset raja-arvot oman perinnöllisen taipumuksen mukaan. Kyseinen menettely olisi ollut hyödyllinen esimerkiksi suomalaisen olympiaurheilijan Eero Mäntyrannan tapauksessa.

Mäntyrannan hemoglobiinitasot olivat yli 60 % korkeammat kuin dopingin käyttöön viittaava standardi. Epätavallisen korkea lukema johtui erytropoietiinireseptorin (EPOR) geenimutaatiosta, joka johti punasolujen esiasteiden lisääntymiseen (Mahendru et al. 2020). WADAn ohjeiden mukaan, yksittäisen urheilijan mittaustulosten tulee pysyä viitearvojen sisällä, mittauskertojen väliset muutokset tulee olla pieniä ja tulosten tulee olla linjassa saman ikäisten ja samaa sukupuolta edustavien urheilijoiden kanssa (Rogol & Pieper 2017).

Urheilijoita koskevat hematologiset tiedot löytyvät WADAn tietokannoista ja nämä tietokannat saattavat sisältää hyvinkin henkilökohtaista tietoa urheilijasta. Tietojen saatavuus ja luottamuksellisuuden säilyttäminen ovat huolenaiheita, joita ei pidä sivuuttaa. Tärkeä kysymys tässä tilanteessa onkin, että pitäisikö näiden tietojen olla urheilijoiden saatavilla? Tietojen salliminen urheilijoiden nähtäville on tälläkin hetkellä työn alla ja se voi antaa urheilijoille mahdollisuuden seurata omia parametrejaan. Tämä voi kuitenkin johtaa siihen, että urheilijaa syrjitään tai manipuloidaan sopimusneuvottelujen aikana antamalla ABP:n tietoja eteenpäin väärille tahoille. WADAn mukaan ABP-ohjelman ainoa tavoite ja tarkoitus on auttaa torjumaan dopingia, eikä se ole millään tavalla terveydentilan seurannan väline (WADA 2021b). Näin ollen näiden tietojen antaminen urheilijoiden omaan käyttöön voi myös vaarantaa koko ohjelman tarkoituksen. Tällä hetkellä ainoastaan hematologiset tiedot ovat urheilijoiden itsensä saatavissa. (Devriendt et al. 2019)

4. Suoritusta parantavat lääkeaineet ja menetelmät

WADA julkaisee vuosittain Kielletyt aineet ja menetelmät urheilussa -luettelon. Urheilija on aina itse vastuussa käyttämistään lääkkeistä ja muista yhdisteistä, huolimatta siitä, miten aineet ovat heidän kehoonsa päätyneet. Kielletyn aineen löytyminen dopingtesteissä voi johtaa antidopingsääntöjen rikkomiseen, oli sen käyttö tahallista tai tahatonta. Mikäli urheilija sairastaa jotain tautia tai hänen terveytensä muuten vaatii jonkun kielletyn lääkeaineen käyttöä, eikä lääkeaineelle löydy sallittua vaihtoehtoa, voi urheilija hakea WADAlta erillistä lupaa käyttää tätä lääkettä. Tällöin urheilijan tulee tarkistaa erivapauskäytännön toimintatavat. (SUEK 2023)

WADA jakaa kielletyt aineet ja menetelmät ryhmittäin (Taulukko 2). Ryhmittely tapahtuu sen mukaan, onko aine tai menetelmä kielletty kaikkina aikoina vuoden ympäri vai ainoastaan kilpailujen ajankohtana tai tietyssä urheilulajissa. Ryhmät jaotellaan vielä alaryhmiin niiden

vaikutusmekanismien mukaan. Jotta yhdisteestä tai menetelmästä tulee kielletty, sen on täytettävä tietyt ehdot. Sillä on oltava potentiaalia parantaa tai se parantaa suorituskykyä urheilusuorituksessa, sillä voi olla tai se on todellinen riski urheilijan terveydelle tai se rikkoo dopingvapaan urheilun periaatteita. Vähintään kaksi näistä kolmesta ehdosta on täyttyvä, jotta aine tai menetelmä siirretään kiellettyjen listalle. (WADA 2022)

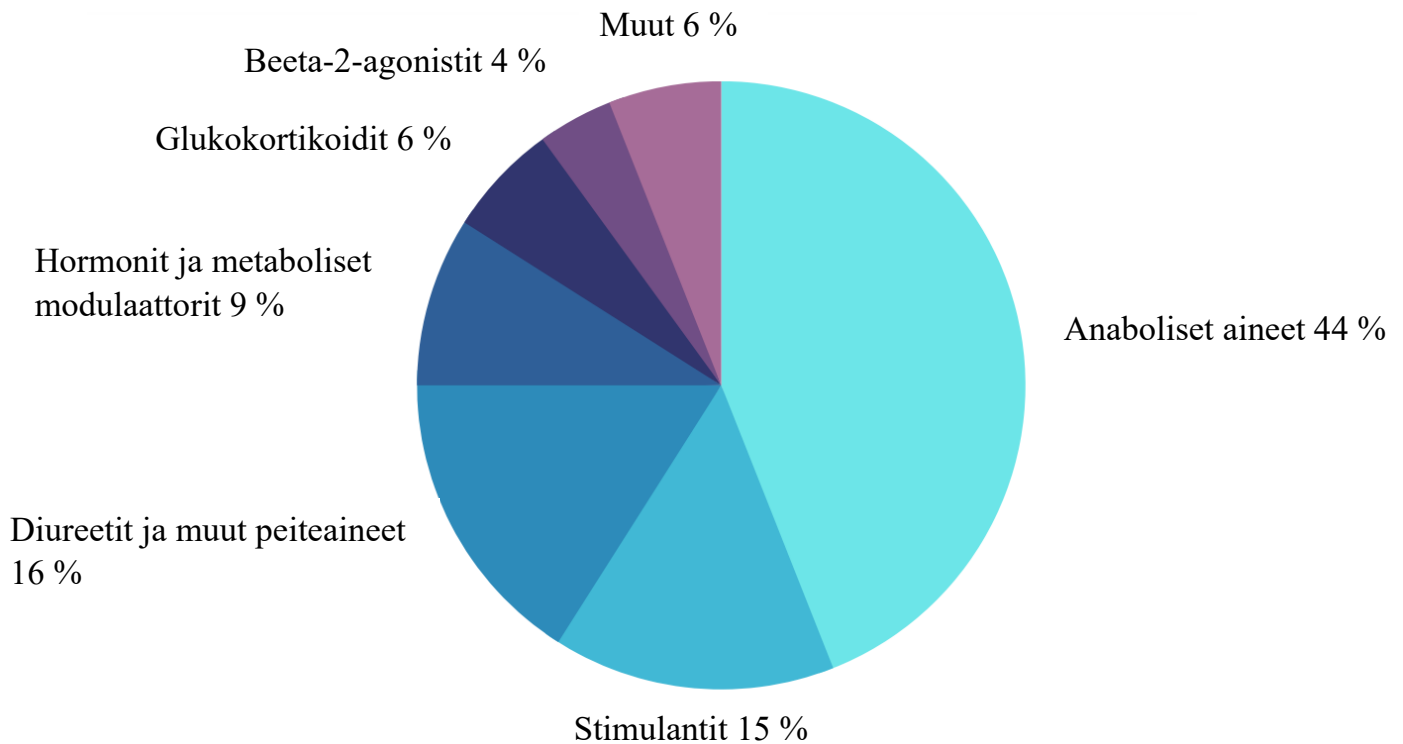
Taulukko 2. WADAn julkaisemaan luetteloon perustuva listaus kielletyistä aineista ja menetelmistä urheilussa 2023. (WADA, 2022)

Kaikkina aikoina kielletyt aineet ja menetelmät
S0. Myyntiluvattomat lääkeaineet
S1. Anaboliset aineet
S2. Peptidihormonit, kasvutekijät, vastaavat aineet ja mimeetit
S3. β_2 -agonistit
S4. Hormoneihin ja aineenvaihduntaan vaikuttavat modulaattorit
S5. Diureetit ja peiteaineet
M1. Veren ja sen komponenttien manipulaatio
M2. Kemiallinen ja fysikaalinen manipulaatio
M3. Geeni- ja soludoping
Kilpailun aikana kielletyt aineet ja menetelmät
Kohtien S0.-S5. ja M1.-M3. määriteltyjen aineiden ja menetelmien lisäksi seuraavat ovat kiellettyjä kilpailujen aikana
S6. Piristeet
S7. Huumaavat kipulääkkeet
S8. Kannabinoidit
S9. Glukokortikoidit
Tietyissä urheilulajeissa kielletyt aineet
P1. Beetasalpaajat

Monet luettelon sisältämät yhdisteet ovat ”avoimia”, mikä tarkoittaa sitä, että kategoriat sisältävät yhdisteitä, jotka läpikäyvät prekliinistä tai kliinistä kehitystyötä, minkä takia ne eivät tällä hetkellä ole hyväksytyjä. Tietyt kategoriat sisältävät myös yhdisteitä, joilla on keskenään samanlainen kemiallinen rakenne tai biologinen vaikutus. Tämä tarkoittaa sitä, että myös yhdisteet, joita ei nimenomaisesti ole nimetty luetteloon, voivat myös olla kiellettyjä, koska ne ovat toiminnaltaan samanlaisia kuin luetteloon nimetyt yhdisteet. (WADA 2022)

Vuonna 2019, antidopingtestien yhteydessä löydettiin yhteensä 4180 kielteistä analyttistä löydöstä (Adverse Analytical Finding, AAF) (Iljukov et al. 2020) (Kuva 2). Lähes puolet (44 %) näistä löydöksistä oli anabolisia aineita. Yleisin käytetty yhdiste tässä ryhmässä ja samalla yleisin käytetty dopingaine ylipäänsä oli stanotsololi. Stanotsololi on testosteronin 17α -alkyloitu johdannainen, joka kasvattaa lihasmassaa (Balcells et al. 2016). Muita yleisiä

käytettyjä anabolisia aineita olivat klenbuteroli ja drostanoloni, jotka molemmat stanotsololin tavoin kasvattavat lihasmassaa (Liu et al. 2016; Spiller et al. 2013). Noin 0,1 % kaikista AAF:stä oli dopingmenetelmien väärinkäyttöä. Dopingtesteissä löydettiin kaksi homologista verensiirtoa sekä kaksi kemiallista tai fysikaalista manipulaatiota.



Kuva 2. Kiellettyjen urheilussa käytettävien suoritusta parantavien lääkeaineiden jakautuminen urheilijoiden keskuudessa vuonna 2019. Kiellettyjä analyttisiä löydöksiä (AAF) oli yhteensä 4180, joista 44 % luokitellaan anabolisiksi aineiksi. Kuvan tiedot lähteestä (World Anti-Doping Agency 2020)

4.1. Anabolis-androgeeniset steroidit

Anabolis-androgeeniset steroidit (AAS) ovat yksi yleisimmistä laittomasti käytetyistä aineluokista urheilussa (Göschl et al. 2021). AAS:it, joita yleisesti kutsutaan "anabolisiksi steroideiksi", sisällytettiin kiellettyihin yhdisteisiin vasta vuonna 1990, vaikka niiden laajaa käyttöä kansainvälisellä tasolla epäiltiin jo 50-luvulla (Kicman & Gower 2003). Anabolis-androgeeniset steroidit ovat testosteronin tapaan vaikuttavia hormonivalmisteita tai hormoneja, eli ne ovat testosteronin synteettisiä johdannaisia (Kanayama et al. 2009). Kaikki AAS:it vaikuttavat X-kromosomissa sijaitsevien androgeenireseptoreiden kautta, joita esiintyy useissa

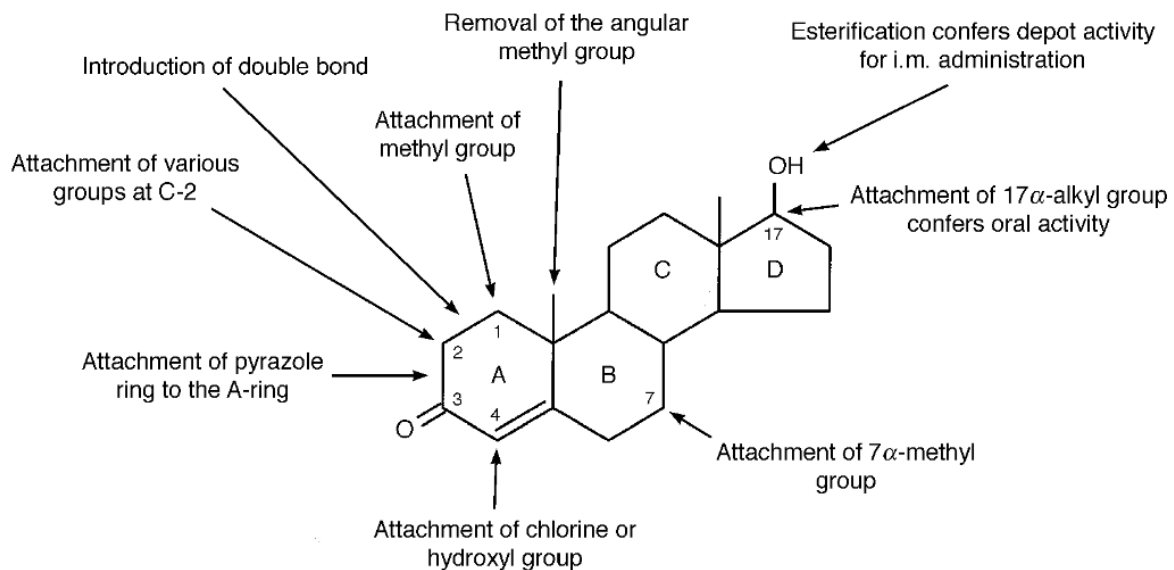
kudoksissa, kuten luissa lihaksissa ja rasvakudoksessa. AAS:ien rakenne koostuu testosteronirungosta ja monissa steroideissa anabolisia vaikutuksia pyritään lisäämään muokkaamalla tätä runkoa (Davey & Grossmann 2016). AAS:ien vaikutukset voidaan jakaa kahteen kategoriaan: anabolisiin sekä androgeenisiin. Anabolisiin vaikutuksiin lukeutuvat proteiinimassan kasvuun luustolihaksissa ja luissa. Androgeenisiin vaikutuksiin taas lukeutuvat maskuliiniset piirteet, kuten äänen syveneminen, karvojen kasvu sekä kivesten ja ulkoisten sukupuolielinten kasvu. Testosteronin johdannaisten muokkaamisella pyritään tehostamaan erityisesti niiden anabolisia vaikutuksia (Qureshi & Ray 2023).

4.1.1. Testosteroni

Ensimmäiset epäilyt testosteronin väärinkäytöstä nousivat 1950-luvun alkupuolella, kun neuvostoliittolaisten painonnostajien epäiltiin käyttäneen testosteronia saadakseen lisää lihasvoimaa (Todd 1987). Testosteroni on androgeeni eli mieshormoni, joka on vastuussa sukupuolen erilaistumisen säätelystä, spermatogeneesistä ja hedelmöitymisestä (Nassar & Leslie 2023). Miehillä testosteronia tuottavat kivesten Leydigin solut ja sitä syntetisoidaan steroidogeneesillä kolesterolista useiden entsyymaattisten välivaiheiden kautta (Lee & Chang 2003). Testosteronin lihaskasvua edistävä vaikutus johtuu testosteronin vuorovaikutuksesta DNA:n tumareseptoreiden kanssa, mikä johtaa proteiinisynteesin lisääntymiseen. Testosteroni myös lisää hermoston välittäjäaineiden määrää, jotka edistävät kudosten kasvua (Griggs et al. 1989).

Pian sen jälkeen, kun testosteronia onnistuttiin eristämään ensimmäisen kerran 1930-luvulla, huomattiin, että testosteroni on käytännössä täysin inaktiivinen oraalisesti otettuna (Nieschlag et al. 1975). Useimmat oraalisesti otettavat anabolis-androgeeniset steroidivalmisteet ovat testosteronin 17 α -alkyloituja johdannaisia, eli niihin on lisätty alkyyliryhmä C17- α -positioon, useimmiten metyyli- tai etyyli-ryhmä. Alkyloidut johdannaiset ovat suhteellisen vastustuskykyisiä maksassa tapahtuvalle hajoamiselle. 17 β -hydroksyyli-ryhmän esteröinti taas tekee molekyylistä liukoisemman injektiota varten käytettäviin lipidirakkuloihin ja siten hidastaa injektoidun steroidin vapautumista verenkiertoon (Saudan et al. 2006). Testosteronirungon kemialliset modifikaatiot ovat olleet farmakologisesti hyödyllisiä muuttamaan testosteronin aineenvaihdunnallista mallia ja hidastamaan sen

inaktivaationopeutta (Handelsman 2016). Yleisimmät testosteronirungon muokkaukset on esitetty kuvassa 3.



Kuva 3. Muokkaamalla testosteronirungon rakennetta, voidaan muuttaa yhdisteen anabolisia ominaisuuksia. Suurin osa muutoksista tehdään testosteronin A-renkaaseen. Muokkauksiin kuuluu myös C-17 esteröinti ja alkylointi, mikä antaa yhdisteelle kyvyn toimia lihaksensisäisesti tai oraalisesti. Kuva ja teksti lähteestä (Kicman & Gower 2003)

4.2. Peptidihormonit

Peptidihormonit ovat lyhyistä aminohappoketjuista koostuvia hormoneja. Kehon tuottamat peptidihormonit kiertävät veressä ja sitoutuvat kohdekudosten reseptoreihin aiheuttaen vasteen (United States Anti-Doping Agency 2020). Kansainvälisen olympiakomitean lääketieteellinen komissio (IOC) lisäsi peptidihormonit ja niiden analogit osaksi kiellettyjen aineiden ja menetelmien listaa vuonna 1989. Tähän dopingryhmään kuuluvat esimerkiksi raskauden aikana istukan tuottama koriongonadotropiini, ihmisen kasvuhormoni sekä EPO (Kicman & Cowan 1992).

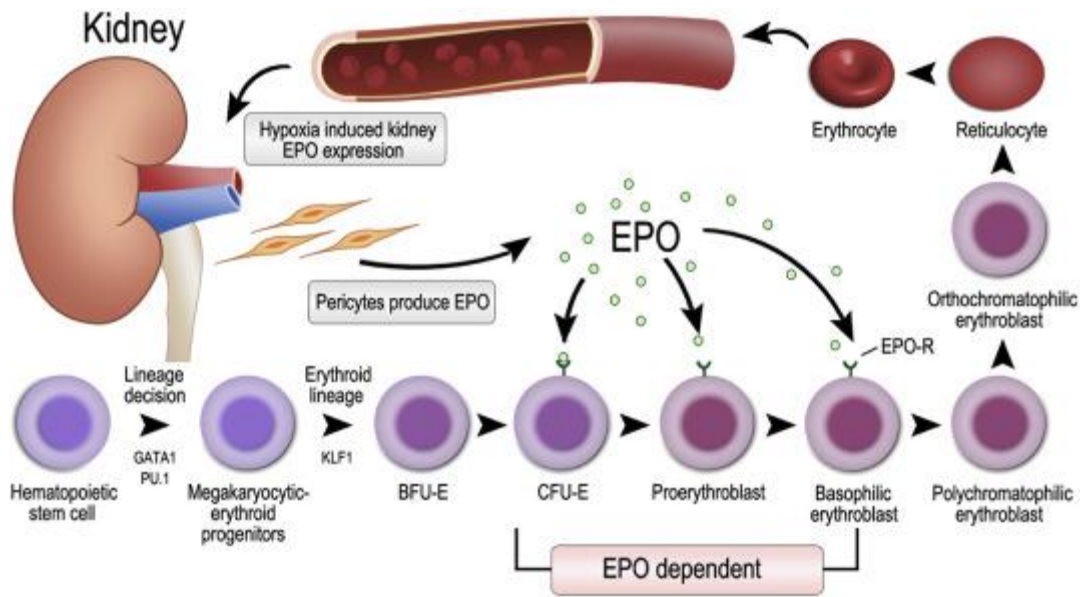
Hormonit ovat laajimmin dopingtesteissä havaittuja dopingaineita ja ne ovat vastuussa noin 60 % antidopingsääntörikkomuksista. Peptidihormonit sen sijaan kuuluvat yhteen vaikeimmin havaittavista dopingaineista. Vuonna 2017 WADA suoritti 322 000 dopingtestiä, joista 1,5 % oli positiivisia. Positiivisista testeistä 61 % johtui hormoneista ja lähes 100 % näistä

hormoneista oli androgeeneja. Nämä tulokset vahvistavat, että androgeenidopingin havaitseminen on erittäin tehokasta, mutta peptidihormonien havaitseminen on käytännössä olematonta. Tämä voi johtua peptidihormonitestien puutteellisuudesta. Peptidihormonitestit vaativat verinäytteen tavanomaisen virtsanäytteen sijaan ja niissä on alhainen herkkyys ja kapea tunnistusaika. Kilpailun ulkopuolista testausta ja verinäytteiden keräämistä yhdessä tarkempien mittauslaitteistojen kanssa on lisättävä peptidihormonien havaitsemiseksi. (Handelsman 2016a; World Anti-Doping Agency 2018a)

4.2.1. Erytropoietiini

Hematokriitti ja veren hemoglobiinipitoisuus pysyvät ei-hypoksisilla terveillä aikuisilla vakaalla tasolla. Uusien punasolujen muodostus, eli erytropoiesi kompensoi makrofagien hajottamien vanhojen punasolujen pysyvää hajoamista. Noin prosentti punasolumassasta uusiutuu joka päivä, mutta punasolujen tuotantonopeus voi jopa kymmenkertaistua verenhukan tai korkeudelle altistumisen jälkeen (Jelkmann & Hellwig-Bürgel 2001).

EPO on munuaisten luontaisesti tuottama glykoproteiinihormoni, joka stimuloi punasolujen tuotantoa. EPO siis lisää punasolumassaa, mikä mahdollistaa hapen tehostuneen kuljetuksen lihaksiin lisäten kestävyyttä ja suorituskykyä (Robinson et al. 2006). EPO:n synteessin tärkein ärsyke on kudosten hapen puute eli hypoksia, joka useimmissa tapauksissa liittyy suoraan verenkierrossa olevien punasolujen määrään. Täten erytropoiesi ja EPO ovat osa negatiivista palautesykliä (Donnelly 2003). Kun hypoksia havaitaan munuaisten ja maksan EPOa tuottavissa soluissa, ne erittävät EPOa veriin. EPO kulkeutuu luuytimeen, jossa sen tuotanto havaitaan epäkypsien punasolujen spesifeissä EPOR:eissa, jolloin multipotenteista progenitorisoluista tuotetaan punasoluja (Broudy et al. 1991; Jelkmann & Metzner 1996) (Kuva 4). Punasolujen määrän lisääntyessä, EPOa tuottavat solut havaitsevat tehostuneen hapen kuljetuksen, mikä vähentää EPO:n tuotantoa ja punasolujen määrä palautuu normaalille tasolle (Robinson et al. 2006).



Kuva 4. Munuaisen tuottaman EPO:n säätelemän erilaistumisen vaiheet punasoluissa ja hapen määrästä riippuvainen palautesääntely. Hemoglobiinipitoisuuden laskiessa, munuaisen perisytyt eli verisuonia tukevat stroomasolut, havaitsevat alkavan hypoksian ja alkavat tuottamaan EPOa veriin. Vapautunut EPO sitoutuu EPOR:iin, joita sijaitsee CFU-E-soluissa (colony-forming unit-erythroid), proerythroblasteissa ja varhaisissa basofiilisissä erythroblasteissa. EPOR:in sitoutuminen estää näiden progenitorisolujen apoptoosin, ja ne jatkavat erilaistumista kypsiksi punasoluiksi. Verenkierron lisääntyneet punasolut tehostavat kudosten hapensaantia, mikä vähentää EPO:n tuotantoa ja punasolujen määrä palautuu normaalille tasolle. Kuva ja teksti lähteestä (Shih et al. 2018)

4.3. Veren ja sen komponenttien manipulaatio

Ihmisen suorituskyky useissa kestävyttä vaativissa lajeissa, kuten pyöräilyssä, hiihdossa ja juoksussa, riippuu työtä tekevien lihasten hapensaannista. Vilpilliset kilpaurheilijat ovat jo kauan etsineet keinoa lisätä heidän kehonsa hapen kuljetuskapasiteettia. Näihin keinoihin lukeutuu muun muassa veritilavuuden kasvattaminen verensiirtojen avulla tai punasolujen tuottamisen lisääminen erytropoieettisilla stimulantteilla. Näitä menetelmiä kutsutaan yleisesti veridopingiksi (Jelkmann & Lundby 2011). WADA määrittelee veridopingin seuraavasti: ”tiettyjen tekniikoiden ja/tai aineiden väärinkäyttö punasolumassan lisäämiseksi, mikä mahdollistaa elimistön kuljettamaan enemmän happea lihaksiin ja siten lisäämään kestävyttä ja suorituskykyä” (WADA 2021a). Veridopingissa suoritusta parantava materiaali on siis veri

itsessään, minkä vuoksi veridoping on erityisen haastavaa havaita dopingtesteissä (The University of Sydney 2012).

RhEPO:n kaupallinen käyttöönotto 1980-luvun lopulla toi veridopingin kaikkien urheilijoiden saataville. Veridoping pystyy lisäämään urheilijan kestävyyttä jopa 6–8 %, mikä on huomattava osuus huippu-urheilussa, jossa voittomarginaali usein on alle 1 % (Schumacher 2014). Tämän takia veridopingilla on ollut huomattava merkitys suorituskyvyn paranemiseen kestävyyslajeissa viimeisten vuosikymmenten aikana. Ihmisen luontaisesti tuottaman erytropoietiniin pystyy bioteknologian menetelmillä tunnistamaan rhEPO:sta, jolloin veridopingia harjoittavat urheilijat jäävät testeissä kiinni (Choi et al. 1996). ABP tehosti nopeasti dopingtestien kohdentamista maailmanlaajuisesti, minkä seurauksena EPO-havaintojen määrä kaksinkertaistui jo passin ensimmäisten vuosien aikana. Tarkastellessa testituloksia ennen ja jälkeen ABP:n käyttöönoton, on pystytty osoittamaan muutoksia urheilijoiden veren retikulosyyttiarvoissa. Retikulosyytit ovat epäkypsiä punasoluja, joita syntyy luuytimessä ja niiden määrän kasvaminen verenkierrossa voi olla merkki EPO:n käytöstä. Urheilijoiden keskuudessa retikulosyyttien määrän osoitettiin laskeneen, mikä voi viitata EPO:n käytön lopettamiseen (Synlab 2023; Vernece 2014).

4.4. Kemiallinen ja fysikaalinen manipulaatio

Kiellettyjä aineita ja menetelmiä käyttävät urheilijat yrittävät välttää kiinnijäämisen huijaamalla myös itse testituloksissa. Verinäytettä urheilijan on käytännössä mahdotonta manipuloida testituloksissa, mutta virtsatestiä annettaessa urheilijan on paljon helpompi huijata näytteen aitoudessa. WADA luokittelee tämän toiminnan kemialliseksi ja fysikaaliseksi manipuloinniksi. Kemiallinen ja fysikaalinen manipulointi koostuu sellaisten aineiden ja/tai menetelmien käytöstä, jotka voivat muuttaa dopingkontrollissa otettujen virtsanäytteiden eheyttä ja/tai kelpoisuutta. Tyypillinen esimerkki fysikaalisesta manipuloinnista on virtsan korvaaminen ”puhtaan” henkilön virtsalla näytteenotto-prosessin aikana. Kemiallisessa manipuloinnissa näytettä halutaan muokata esimerkiksi entsyymaattisesti käyttämällä proteaasientsyymiä. Proteaasi pilkkoo virtsanäytteen sisältämiä kiellettyjä aineita, jolloin ne eivät näy testin tuloksissa (Mottram 2018).

4.5. Geeni- ja soludoping

Viime vuosina geeniterapia on osoittanut edistysaskeleita ja positiivisia tuloksia. Uutta genetiikan ja genomiikan tutkimusta käytetään sairauksien diagnosoimien lisäksi kuitenkin myös ihmisen suorituskyvyn parantamiseen. Geeniterapioita, joita on kehitelty sairauksien, kuten anemian (EPO-geeni) ja lihasdystrofian (IGF-1-geeni) hoitoon, voivat olla väärinkäytettynä mahdollisia dopingmenetelmiä. WADA määrittelee geeni- ja soludopingin ”geenien, geneettisten elementtien ja/tai solujen ei-terapeuttiseksi käytöksi, jolla on kyky parantaa urheilullista suorituskykyä” (World Anti-Doping Agency 2021a). Keinotekoisesti tuotettu geeni saadaan siirrettyä ihmiseen suoralla injektioilla, geneettisesti muunneltujen solujen mukana tai virusten avulla (Danko et al. 1997). WADA lisäsi geenidopingin kiellettyjen aineiden ja menetelmien listalle vuonna 2003, koska kuten muutkin WADAn kieltämät menetelmät, voi geenidoping parantaa suorituskykyä sekä mahdollisesti muodostaa terveysriskin urheilijalle (Unal & Unal 2004). Ongelmalliseksi antidopingtoimitsijoille geenidopingista tekee kuitenkin se, että WADA ei ole hyväksynyt standardoitua menetelmää sen havaitsemiselle (Baoutina et al. 2016). Geenidopingin havaitseminen on siis erittäin haastavaa, koska dopingina käytetty yhdiste on ihmiskehon itsensä tuottama proteiini, jolla on kaikki ihmiskehon luontaisten proteiinien ominaisuudet.

Geeniterapian suurin ongelma on tuotetun keinotekoisin geenin ilmentämisen hallinnan sekä mittausmenetelmien puute (Cantelmo et al. 2020). Tämä on osasy sille, että yksi geenidopingin huolestuttavimmista piirteistä ovat siitä johtuvat tunnetut ja tuntemattomat terveysriskit. Terveiden ihmisten geeniterapian tuloksia ei voida tietää, joten on hyvin todennäköistä, että geenidoping tuo mukanaan monia terveysongelmia. Esimerkiksi EPO-tasojen keinotekoinen nostaminen lisää punasolujen määrää ja täten myös veren viskositeettia. Tämä nostaa sydänkohtauksen riskiä. Veren sakeutuessa, kehon on vaikea pumpata verta tehokkaasti kaikkiin kudoksiin, mikä voi aiheuttaa hyyytimiä, koska verisuonet eivät kykene kompensoimaan veren lisääntyntä tiheyttä. On mahdollista, että EPO-geenien manipuloijat käyttävät myös verenohennuslääkkeitä, mutta se lisää terveysriskien määrää entisestään (Unal & Unal 2004).

5. Antidopingin tulevaisuus

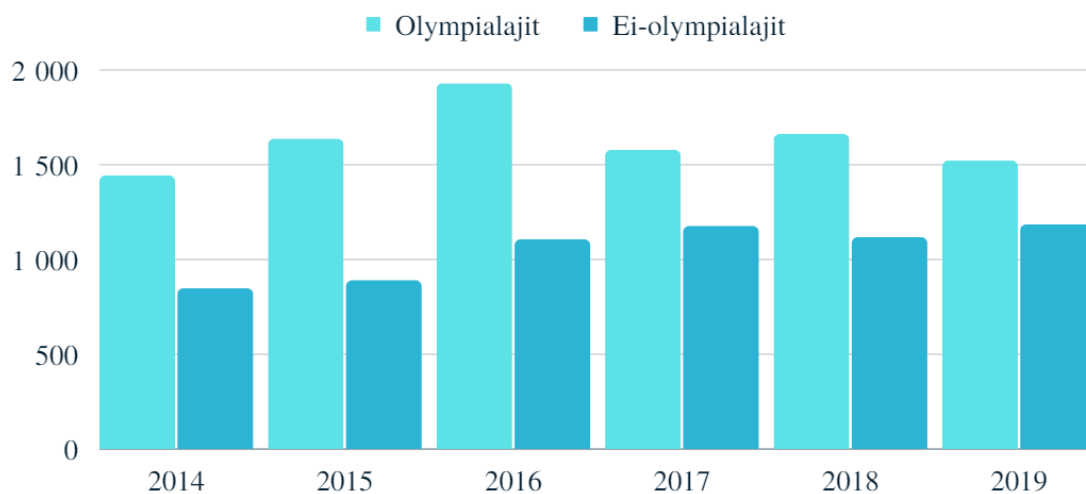
Antidopingviranomaisten ensisijainen väline dopingvapaan urheilun varmistamisessa on 1960-luvulta lähtien ollut kiellettyjen aineiden havaitseminen urheilijoiden biologisista nesteistä, kuten virtsasta ja verestä. Tämä paradigma on vuosien saatossa osoittautunut loistavaksi työkaluksi havaitsemaan aineita, joita ihmiskeho ei luonnollisesti tuota (Sottas et al. 2011). Antidopingin historiaa ja sen kehityksen suurimpia virtsanpylväitä on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Antidopingin historia 1920-luvulta nykypäivään. Suomennettu lähteestä (Sottas et al. 2011)

Antidopingin historia	
Vuosi	Tapahtuma
1928	Kansainvälinen yleisurheiluliitto (WA) kieltää ensimmäisenä organisaationa dopingin käytön
1966	WA, Kansainvälinen pyöräilyliitto (UCI) ja Kansainvälinen jalkapalloliitto (FIFA) ottavat virtsatestit käyttöön omissa mestaruuskilpailuissaan
1967	Kansainvälinen olympiakomitea (KOK) perustaa lääketieteellisen komission ja julkaisee ensimmäisen kiellettyjen aineiden listan
1968	Huumetestit otettiin käyttöön olympialaisissa
1970-luku	Dopingiin liittyvien diskausten määrä kasvoi merkittävästi, kun KOK lisäsi anaboliset steroidit kiellettyjen aineiden listalle.
1980-luku	Kilpailujen ulkopuoliset testit otettiin käyttöön
1986	KOK kielsi verensiirron
1990	rhEPO lisättiin kiellettyjen aineiden listalle
1990-luku	Veritestit otettiin käyttöön
1999	WADA perustettiin
2004	”The World Anti-Doping Code” hyväksyttiin maailmanlaajuisesti
2005	UNESCO hyväksyy urheilun dopingin vastaisen kansainvälisen sopimuksen
2008	UCI ottaa ensimmäisenä järjestönä käyttöön urheilijan biologisen passin
2009	WADA julkaisee ABP:n
2014	WADA julkaisee steroidimoduulin

Urheilijan biologinen passi on osoittautunut tehokkaaksi työkaluksi dopingin diagnosoinnissa. ABP on käyttöönottonsa jälkeen ollut suoraan vastuussa yli 180 dopingrikkeen paljastamisessa, emmekä voi varmuudella tietää, kuinka moneen kiinnijäämiseen ABP on vaikuttanut epäsuorasti. Tulevaisuudessa ABP tulee olemaan vuosi vuodelta tarkempi mittausmenetelmien kehittyessä ja kehitteillä oleva endokriininen moduuli tulee vain lisäämään dopingrikkeiden paljastumista. (Drug Free Sport New Zealand 2022)

WADAn julkaisemat tilastot osoittavat, että dopingrikkeiden määrä etenkin ei-olympialajien keskuudessa on noussut läpi 2010-luvun (Kuva 5). Tasaista nousua on huomattavissa myös olympialajien dopingrikkomuksissa. Tilastot osoittavat, että joka vuosi yhä useampi urheilija saadaan kiinni kiellettyjen aineiden ja menetelmien käytöstä. Optimistinen tapa tulkita tilastoa on todeta, että nykyajan antidopingtoimet toimivat erinomaisesti ja kaikki vilpilliset urheilijat kiinni, mutta tilastot eivät valitettavasti kerro dopingin käyttäjien todellista määrää, joka voi olla huomattavasti korkeampi kuin löydettyjen rikkeiden määrä. (WADA 2020)



Kuva 5. Kielletyt analyttiset löydökset 2014–2019. Dopingin käyttö on selvästi yleisempää olympiaurheilijoiden keskuudessa, mutta se on yleistynyt huomattavasti viime vuosien aikana myös muissa urheilulajeissa. Kuvan tiedot lähteestä (World Anti-Doping Agency 2020)

WADA on vuosien 2020–2024 strategisen suunnitelman prioriteettien mukaisesti sitoutunut jatkamaan ABP:n kehittämisen johtamista maailmanlaajuisesti yhteistyössä sidosryhmien kanssa. Prioriteetteihin kuuluu hematologisen ja steroidimoduulin jatkuva parantaminen sekä

uusien moduulien kehittäminen ja käyttöönotto. Tällä hetkellä WADAn tehtävänä on myös etsiä tapoja lisätä ABP:n vaikutusta dopingvapaan urheilun suojelemiseksi kehittämällä ABP:ia antidopingvälineenä sekä laajentamalla sen käyttöä eri antidopingjärjestöissä maailmanlaajuisesti. Steroidimarkkeiden käyttö verinäytteiden analysoinnissa hyväksyttiin vuonna 2020 ja useita muita markkereita on tulossa hyväksyttäväksi lähivuosina. Suurimpina harppauksina tulevaisuuden menetelmistä voidaan pitää tekoälymenetelmien soveltamista esimerkiksi virtsanvaihdon havaitsemiseen sekä uusien mittaustyökalujen käyttöönottoa EPO:n väärinkäytön tehokkaampaan tunnistamiseen. (WADA 2021c)

Kirjallisuusviitteet

- Andrén-Sandberg, Å. (2016). The History of Doping and Antidoping: A Systematic Collection of Published Scientific Literature 2000–2015.
- Balcells, G., Matabosch, X., & Ventura, R. (2016). Detection of stanozolol O- and N-sulfate metabolites and their evaluation as additional markers in doping control. *Drug Testing and Analysis*, 9. <https://doi.org/10.1002/dta.2107>
- Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A., & Lippi, G. (2011). Analytical variability in sport hematology: Its importance in an antidoping setting. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC*, 49, 779–782. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.125>
- Baoutina, A., Bhat, S., Zheng, M., Partis, L., Dobeson, M., Alexander, I. E., & Emslie, K. R. (2016). Synthetic certified DNA reference material for analysis of human erythropoietin transgene and transcript in gene doping and gene therapy. *Gene Therapy*, 23(10), 708–717. <https://doi.org/10.1038/gt.2016.47>
- Broudy, V., Lin, ne, Brice, M., Nakamoto, B., & Papayannopoulou, T. (1991). Erythropoietin receptor characteristics on primary human erythroid cells. *Blood*, 77, 2583–2590.
- Cantelmo, R. A., da Silva, A. P., Mendes-Junior, C. T., & Dorta, D. J. (2020). Gene doping: Present and future. *European Journal of Sport Science*, 20(8), 1093–1101. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1695952>
- Choi, D., Kim, M., & Park, J. (1996). Erythropoietin: physico- and biochemical analysis. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 687(1), 189–199. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(96\)00308-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(96)00308-8)
- Danko, I., Williams, P., Herweijer, H., Zhang, G., Latendresse, J. S., Bock, I., & Wolff, J. A. (1997). High Expression of Naked Plasmid DNA in Muscles of Young Rodents. *Human Molecular Genetics*, 6(9), 1435–1443. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.9.1435>

- Davey, R., & Grossmann, M. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 37, 3–15.
- de Rose, E. H. (2008). Doping in athletes – an update. *Clinics in Sports Medicine*, 27(1), 107–130. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2007.10.001>
- Devriendt, T., Chokoshvili, D., & Borry, P. (2019). The athlete biological passport: challenges and possibilities. *International Journal of Sport Policy and Politics*, 11, 1–10. <https://doi.org/10.1080/19406940.2019.1612459>
- Donike, M., Rauth, S., Mareck-Engelke, U., Geyer, H., & Nitschke, R. (1994). Evaluation of Longitudinal Studies, the Determination of Subject Based Reference Ranges of the Testosterone/Epitestosterone Ratio. *Recent Advances in Doping Analysis*, 33–39. https://www.dshs-koeln.de/fileadmin/redaktion/Institute/Biochemie/PDF/Literatur_ID825.pdf
- Donnelly, S. (2003). Why is Erythropoietin Made in the Kidney? In R. C. Roach, P. D. Wagner, & P. H. Hackett (Eds.), *Hypoxia* (pp. 73–87). Springer US.
- Drug Free Sport New Zealand. (2022, November 10). Negative tests; positive for doping: The Athlete Biological Passport Explained. <https://drugfreesport.org.nz/news/negative-tests-positive-for-doping-the-athlete-biological-passport-explained/>
- Equey, T., Pastor, A., de la Torre Fornell, R., Thomas, A., Giraud, S., Thevis, M., Kuuranne, T., Baume, N., Barroso, O., & Aikin, R. (2022). Application of the Athlete Biological Passport Approach to the Detection of Growth Hormone Doping. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(3), 649–659. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab799>
- German Sport University Cologne. (2023). Dopinganalytik: Überblick. <https://www.dshs-koeln.de/institut-fuer-biochemie/doping-substanzen/dopinganalytik-ueberblick/>
- Göschl, L., Gmeiner, G., Gärtner, P., Stadler, G., Enev, V., Thevis, M., Schänzer, W., Guddat, S., & Forsdahl, G. (2021). Stanozolol-N-glucuronide metabolites in human urine samples as suitable targets in terms of routine anti-doping analysis. *Drug Testing and Analysis*, 13(9), 1668–1677. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dta.3109>
- Griggs, R. C., Kingston, W., Jozefowicz, R. F., Herr, B. E., Forbes, G., & Halliday, D. (1989). Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*, 66(1), 498–503. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.1.498>
- Guan, F., You, Y., Fay, S., Adreance, M. A., McGoldrick, L. K., & Robinson, M. A. (2023). Factors affecting untargeted detection of doping agents in biological samples. *Talanta*, 258, 124446. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2023.124446>
- Handelsman, D. (2016a). Performance Enhancing Hormones in Sports Doping. In *Endocrinology: Adult and Pediatric* (pp. 441–454.e4). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00024-X>
- Handelsman, D. (2016b). Androgen Physiology, Pharmacology, and Abuse. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*, 2469–2498. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00138-4>
- Iljukov, S., Kauppi, J.-P., Uusitalo, A., Peltonen, J., & Schumacher, Y. (2020). Association Between Implementation of the Athlete Biological Passport and Female Elite Runners' Performance.

International Journal of Sports Physiology and Performance, 15.
<https://doi.org/10.1123/ijsp.2019-0643>

- Jelkmann, W., & Hellwig-Bürgel, T. (2001). Biology of erythropoietin. In R. C. Roach, P. D. Wagner, & P. H. Hackett (Eds.), *Hypoxia: From Genes to the Bedside* (pp. 169–187). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3401-0_12
- Jelkmann, W., & Lundby, C. (2011). Blood doping and its detection. *Blood*, 118(9), 2395–2404. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-303271>
- Jelkmann, W., & Metzen, E. (1996). Erythropoietin in the control of red cell production. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 178(5), 391–403. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(96\)80124-5](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(96)80124-5)
- Kaarninen, P. (2008). Doping voittaa aina: Kielletyt keinot kautta aikojen (1st ed.). Minerva.
- Kanayama, G., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (2009). Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: A comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 102(1–3), 130–137. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2009.02.008>
- Kicman, A. T., & Cowan, D. A. (1992). Peptide hormones and sport: Misuse and detection. *British Medical Bulletin*, 48(3), 496–517. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072559>
- Kicman, A. T., & Gower, D. B. (2003). Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(4), 321–356. <https://doi.org/10.1258/000456303766476977>
- Krumm, B. R. F., Botrè, F., Saugy, J. J., & Faiss, R. (2022). Future opportunities for the Athlete Biological Passport. *Frontiers in Sports and Active Living*, 4. <https://doi.org/10.3389/fspor.2022.986875>
- Lee, D., & Chang, C. (2003). Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 4043–4054. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030261>
- Liu, Y., Lu, J., Yang, S., Zhang, Q., & Xu, Y. (2016). New drostanolone metabolites in human urine by liquid chromatography time-of-flight tandem mass spectrometry and their application for doping control. *Steroids*, 108, 61–67. <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2016.01.013>
- Ljungqvist, A. (2017). Brief History of Anti-Doping. In *Medicine and Sport Science* (Vol. 62, pp. 1–10). <https://doi.org/10.1159/000460680>
- Mahendru, D., Kumaravel, J., Mahalmani, V., & Medhi, B. (2020). Athlete Biological Passport: Need and Challenges. *Indian Journal of Orthopaedics*, 54, 264–270. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00040-7>
- Mottram, D. (2018). Chemical and physical manipulation. In *Drugs in Sport, Seventh Edition* (pp. 219–227). <https://doi.org/10.4324/9781315222790>
- Nassar, G., & Leslie, S. (2023). Physiology, Testosterone. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/#!po=92.8571>

- Nieschlag, E., Mauss, J., Coert, A., & Kićović, P. (1975). Plasma Androgen Levels In Men After Oral Administration Of Testosterone Or Testosterone Undecanoate. *Acta Endocrinologica*, 79(2), 366–374. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0790366>
- Overbye, M. (2016). Doping control in sport: An investigation of how elite athletes perceive and trust the functioning of the doping testing system in their sport. *Sport Management Review*, 19(1), 6–22. <https://doi.org/10.1016/J.SMR.2015.10.002>
- Palmi, I., Berretta, P., Tini, A., Ricci, G., & Marinelli, S. (2019). The unethicity of doping in sports. *La Clinica Terapeutica*, 170(2), e100–e101. <https://doi.org/10.7417/ct.2019.2117>
- Piper, T., Geyer, H., Haenelt, N., Hülsemann, F., Schaenzer, W., & Thevis, M. (2021). Current Insights into the Steroidal Module of the Athlete Biological Passport. *International Journal of Sports Medicine*, 42. <https://doi.org/10.1055/a-1481-8683>
- Qureshi, M., & Ray, S. D. (2023). Anabolic steroids. *Reference Module in Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00306-7>
- Read, D., Skinner, J., Lock, D., & Houlihan, B. (2019). Legitimacy driven change at the World Anti-Doping Agency. *International Journal of Sport Policy and Politics*, 11(2), 233–245. <https://doi.org/10.1080/19406940.2018.1544580>
- Robinson, N., Giraud, S., Saudan, C., Baume, N., Avois, L., Mangin, P., & Saugy, M. (2006). Erythropoietin and blood doping. *British Journal of Sports Medicine*, 40(suppl 1), i30. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.027532>
- Robinson, N., Sottas, P.-E., & Schumacher, Y. O. (2017). The Athlete Biological Passport: How to Personalize Anti-Doping Testing across an Athlete’s Career? In *Medicine and Sport Science* (Vol. 62, pp. 107–118). <https://doi.org/10.1159/000460722>
- Rogol, A., & Pieper, L. (2017). Genes, Gender, Hormones, and Doping in Sport: A Convolved Tale. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 251. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00251>
- Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V., Gomez-Cabrera, M., & Viña, J. (2011). Current limitations of the Athlete’s Biological Passport use in sports. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC*, 49, 1413–1415. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.609>
- Saudan, C., Baume, N., Robinson, N., Avois, L., Mangin, P., & Saugy, M. (2006). Testosterone and doping control. *British Journal of Sports Medicine*, 40 Suppl 1, i21-4. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.027482>
- Sawka, M., CONVERTINO, V., EICHNER, E., SCHNIEDER, S., & Young, A. (2000). Blood volume: Importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32, 332–348. <https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00012>
- Schulze, J., Lundmark, J., Garle, M., Skilving, I., Ekström, L., & Rane, A. (2008). Doping Test Results Dependent on Genotype of Uridine Diphospho-Glucuronosyl Transferase 2B17, the Major Enzyme for Testosterone Glucuronidation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 2500–2506. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0218>
- Schumacher, Y. O. (2014). The athlete biological passport: haematology in sports. *The Lancet Haematology*, 1(1), e8–e10. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70009-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70009-2)

- Schumacher, Y., Wenning, M., Robinson, N., Sottas, P., Ruecker, G., & Pottgießer, T. (2010). Diurnal and Exercise-Related Variability of Haemoglobin and Reticulocytes in Athletes. *International Journal of Sports Medicine*, *31*, 225–230. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243617>
- Shih, H.-M., Wu, C.-J., & Lin, S.-L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *Journal of the Formosan Medical Association*, *117*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.017>
- Sottas, P., Robinson, N., & Saugy, M. (2009). The Athlete's Biological Passport and Indirect Markers of Blood Doping. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *195*, 305–326. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_14
- Sottas, P.-E., Robinson, N., Rabin, O., & Saugy, M. (2011). The athlete biological passport. *Clinical Chemistry*, *57*(7), 969–976. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.162271>
- Spiller, H., James, K., Scholzen, S., & Borys, D. (2013). A Descriptive Study of Adverse Events from Clenbuterol Misuse and Abuse for Weight Loss and Bodybuilding. *Substance Abuse : Official Publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse*, *34*, 306–312. <https://doi.org/10.1080/08897077.2013.772083>
- Suomen Antidopingtoimikunta ADT ry. (2005). Vuosikertomus 2004. <https://suek.fi/wp-content/uploads/2020/06/Vuosikertomus-2004.pdf>
- Suomen Antidopingtoimikunta ADT ry. (2010). Vuosikertomus 2009. <https://suek.fi/wp-content/uploads/2020/06/Vuosikertomus-2009.pdf>
- Suomen Antidopingtoimikunta ADT ry. (2016). Vuosikertomus 2015. <https://suek.fi/wp-content/uploads/2020/06/Vuosikertomus-2015.pdf>
- Suomen urheilun eettinen keskus (SUEK). (2023). Antidopingtoiminta. <https://suek.fi/antidopingtoiminta/>
- Suomen Urheilun Eettinen keskus SUEK ry. (2020). Vuosikertomus 2019. https://suek.fi/wp-content/uploads/2021/01/vuosikertomus-2019_s.pdf
- Swiss Sport Integrity. (2023a). Analysis and Profiles. <https://www.sportintegrity.ch/en/anti-doping/testing/testing-procedure/analysis>
- Swiss Sport Integrity. (2023b). Blood Testing Procedure. <https://www.sportintegrity.ch/en/anti-doping/testing/testing-procedure/blood-testing#section-328>
- Swiss Sport Integrity. (2023c). Urine Testing Procedure. <https://www.sportintegrity.ch/en/anti-doping/testing/testing-procedure/urine-testing>
- Synlab. (2023). Retikulosyytit saattavat kertoa anemiasta (B -Retik). <https://www.synlab.fi/tietopankki/retikulosyytit-e-retik/>
- The University of Sydney. (2012, August 9). Improved blood doping detection protects sport and athletes. <https://www.sydney.edu.au/news-opinion/news/2012/08/09/improved-blood-doping-detection-protects-sport-and-athletes.html>

- Thevis, M., & Schänzer, W. (2007). Mass spectrometry in sports drug testing: Structure characterization and analytical assays. *Mass Spectrometry Reviews*, 26, 79–107. <https://doi.org/10.1002/mas.20107>
- Todd, T. (1987). Anabolic Steroids: The Gremlins of Sport. *Journal of Sport History*, 14(1), 87–107. <http://www.jstor.org/stable/43609328>
- Trinity Medical Laboratories. (2023). How Does Drug Testing With Enzyme Immunoassay drug test Work? <https://trinitymedicallaboratories.com/how-does-drug-testing-with-enzyme-immunoassay-work/>
- Trout, G., & Kazlauskas, R. (2004). Sports drug testing - An analyst's perspective. *Chemical Society Reviews*, 33, 1–13. <https://doi.org/10.1039/b201476a>
- Unal, M., & Unal, D. O. (2004). Gene Doping in Sports. *Sports Medicine*, 34(6), 357–362. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434060-00002>
- United States Anti-Doping Agency. (2020, September 15). 6 Things to Know About Peptide Hormones and Releasing Factors. <https://www.usada.org/spirit-of-sport/education/6-things-know-peptide-hormones/>
- United States Anti-Doping Agency. (2023). Testing - Understanding the Testing Process. United States Anti-Doping Agency. <https://www.usada.org/athletes/testing/>
- Verne, A. R. (2014). The Athlete Biological Passport: an integral element of innovative strategies in antidoping. *British Journal of Sports Medicine*, 48(10), 817. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093560>
- Videman, T. S. P. S.-G. J. et al., Sistonen, P., Stray-Gundersen, J., & Lereim, I. (1989). Experiences in blood doping testing at the 1989 World Cross-Country ski Championships in Lahti, Finland.
- WADA Science/EAAS Working Group. (2021). WADA Technical Document – TD2021EAAS. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2021eaas_final_eng.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2018a). 2017 Anti-Doping Testing Figures. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2017_anti-doping_testing_figures_en_0.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2018b). WADA Technical Document – TD2019APMU. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2019apmu_final2.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2020). 2019 Anti-Doping Testing Figures. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2019_anti-doping_testing_figures_en.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2021a). World anti-doping code 2021. World Anti-Doping Agency. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021_wada_code.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2021b, April). Athlete Biological Passport Operating Guidelines. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines_abp_v8_final.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2021c, August 19). WADA's Athlete Biological Passport: an important tool for protecting clean sport. <https://www.wada-ama.org/en/news/wadas-athlete-biological-passport-important-tool-protecting-clean-sport>

- World Anti-Doping Agency. (2022, September 23). World Anti-Doping Code International Standard Prohibited List 2023. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_en_final_9_september_2022.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2023a, January). 2021 Anti-Doping Testing Figures. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-01/2021_anti-doping_testing_figures_en.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2023b, January 1). International Standard for Testing and Investigations (ISTI). https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/international_standard_isti_-_2021.pdf
- Wudy, S. A., Schuler, G., Sánchez-Guijo, A., & Hartmann, M. F. (2018). The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *179*, 88–103. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.09.003>