

BEDEN EĞİTİMİ VE SPORDA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Editörler
Dr. Duygu SEVİNÇ YILMAZ
Dr. Cemalettin BUDAK
Dr. Mergül ÇOLAK

Gazi Kitabevi

BEDEN EĞİTİMİ VE SPORDA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Editörler

Dr. Duygu SEVİNÇ YILMAZ

Dr. Cemalettin BUDAK

Dr. Mergül ÇOLAK

Gazi Kitabevi



"En İyi Akademi, Bir Kitaplıktır."

Beden Eğitimi ve Sporda Güncel Araştırmalar

Editörler

Dr. Duygu SEVİNÇ YILMAZ, ORCİD: 0000-0002-7737-564X
Dr. Cemalettin BUDAK, ORCİD: 0000-0002-7119-9235
Dr. Mergül ÇOLAK, ORCİD :0000- 0002-4762-8298

© Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti.

Bu kitabın Türkiye'deki her türlü yayın hakkı Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti'ne aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı veya bir kısmı 5846 sayılı yasanın hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın ve yazarlarının önceden izni olmadan elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

ISBN: 978-625-8374-40-7

1. Baskı: Haziran 2022, Ankara

Dizgi/Mizanpaj: Gazi Kitabevi

Kapak Tasarım: Gazi Kitabevi

Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti.

Yayıncı Sertifika No: 44884

Merkez
Bahçelievler Mah. 53. Sok. No: 29 Çankaya/ANKARA
0.312 223 77 73 - 0.312 223 77 17
0.544 225 37 38
0.312 215 14 50
www.gazikitabevi.com.tr
info@gazikitabevi.com.tr

Mağaza
Dögol Cad. No: 49/B Beşevler/ANKARA
0.312 213 32 82 - 0.312 213 56 37
0.312 213 91 83

Sosyal Medya
gazikitabevi
gazikitabevi
gazikitabevi

Vadi Grafik Tasarım Reklam Ltd. Şti.
Sertifika No: 47479

Matbaa
İvedik Organize Sanayi Bölgesi 1420. Cadde No:58/1 Yenimahalle / ANKARA
0.312 395 85 71

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

Farklı Müfredata Ait Liselerdeki Kız Öğrencilerin Bazı Motorik ve Fizyolojik Özelliklerinin İncelenmesi 1
Veysel Can GENÇ, Kürşat YAĞIZ,
Adar KARAKURT, Sevde MAVİ VAR

BÖLÜM 2

Egzersizin S-Klotho Protein Düzenlemesindeki Rolü: Egzersiz S-Klotho Uyarıcısı Olabilir mi? 15
Sibel TETİK DÜNDAR

BÖLÜM 3

Rekreasyonel Amaçlı Spor Yapan Bireylerin Psikolojik Sağlamlık Düzeylerinin Belirlenmesi 33
Muhammet Cenk BİRİNCİ, Emrah SEÇER

BÖLÜM 4

Taekwondocularda Performansı Etkileyen Özellikler 47
Ferhat GÜDER, İ. Ümran AKDAĞCIK

BÖLÜM 5

Fiziksel Aktivite ve Rekreasyonel Faaliyetler 59
Gamze AKYOL, Ünsal ALTINIŞIK

BÖLÜM 6

Covid-19 Sürecinin Taekwondo Milli Takım Sporcularına Etkisi 73
Burakhan AYDEMİR, Aylin ZEKİOĞLU

BÖLÜM 7

Takım Sporlarında Besinsel Ergojenik Yardımcılar..... 101
Oğulhan KAYABAŞ

BÖLÜM 8

Milli Değerlerin Öğretimine Yönelik Öğretmen Tutumlarının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi 121
Rabia SARICA, Murat ATASOY, Levent VAR

BÖLÜM 9

Spor Pazarlaması ve Tüketici Davranışı..... 141
Sercan KURAL

BÖLÜM 10

Uzaktan Eğitimde Beden Eğitimi Dersinde Yaşanan Problemlere Yönelik Öğretmen Görüşlerinin İncelenmesi..... 171
Yasin ALTIN

BÖLÜM 11

Covid-19 Pandemi Sürecinin Sporcular Üzerindeki Fiziksel, Fizyolojik ve Psikolojik Etkilerinin İncelenmesi..... 183
Ozan EFE, Hacı Koray KORKMAZ, Sevde MAVİ VAR

BÖLÜM 2

Egzersizin S-Klotho Protein Düzenlemesindeki Rolü: Egzersiz S-Klotho Uyarıcısı Olabilir mi?[1]

Sibel TETİK DÜNDAR[2]

GİRİŞ

Yaşlılık evresi yaşamın engellenemez ve aynı zamanda önemli bir parçasıdır. Yaşlılık belirtileri ile fiziksel, fizyolojik, psikolojik ve davranışsal özelliklerdeki değişim, insan yaşamında bazen olumlu karşılanırken bazen de kabul edilemez bir olgu halini almaktadır. Ne var ki bu kaçınılmaz olguyu doğru zamanlarda, olgun yaşam kalitesiyle ve en az sağlık problemi ile yaşayabilmek çok önemlidir.

Bu doğrultuda yaşam kalitesini artırıcı, yaşlanmayı geciktirecek ve yaşlanma sürecini geciktirecek yöntemler bulmak insanın her zaman arayış içinde olduğu ve bu uğurda çoğu zaman çabaladığı durumdur (Mora ve Valencia, 2018). Bu düşüncelerden bir tanesi de egzersizin genel sağlığa olumlu etkisi ve yaşlanmayı geciktirerek ömrü uzatan bir araç olarak görülmesidir.

Klotho geni (KL) varlığı, ilk olarak 1997 yılında farelerde ifade edilmiştir. KL geni bakımından kusurlu olan fareler kısa bir süre (3 hafta) normal gelişimlerini sürdürmekte ve daha sonra bu gelişim hızı düşmektedir. Akabinde yaşlılık belirtileri (8-9 hafta) göstererek ölmektedir. Bu durum, yapılan analizlerde KL geninin normal fonksiyonunu gerçekleştirememesi

[1] Bu çalışma doktora tezinden üretilmiştir.

[2] Öğr. Gör. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi Spor Yöneticiliği Bölümü, stetik@erzincan.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6813-0969

ile birlikte bu tür yaşlanma fenotipleri göstermesinin bir sonucu olarak açıklanmıştır (Kuro-o ve ark., 1997).

KL geni adını, Yunan mitolojisine göre kader ipliğini eğiren Moira'lardan, yani kader tanrıçalarından biri olan Klotho'dan almıştır (Kuro-o ve ark., 1997).

Farelerde 5. kromozomda yer alan KL geni, insanlarda 13. kromozomda yer alarak, ilgili genin kodladığı Klotho proteini insanlarda da farelerdeki gibi yüksek oranda (%86) aynı amino asitlerden oluştuğu belirlenmiştir (Matsumura ve ark., 1998).

Şu ana kadar bu gen ile ilgili herhangi bir kusurlu yapı ve erken yaşlanma göstergesine dair bir rapor sunulmamıştır. Fakat insanlarda, yaşlanma ile birlikte oluşan hastalıklarla, KL gen polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Arking ve ark., 2002; Arking ve ark., 2003).

Klotho, insanlarda KL geni tarafından kodlanan (1014 amino asitten oluşan protein) bir enzimdir. KL geni, β-glukuronidazlarla ilişkili bir membran (tip I) proteinini kodlar. Aynı zamanda bu protein içindeki mutasyonlar yaşlanma, kemik kaybı ve alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Yani yaşlılık evresinde yaşanan osteoporoz sorunu ve alkol alımı bu proteini mutasyona uğratarak etkisini değiştirmekte ve baskılamaktadır (Schumann ve ark., 2016, Kim ve ark., 2015).

Klotho, böbrekler, paratiroid bezleri, beyin koroid pleksus (beyin omurilik sıvısının salgılanma yeri) ve testislerde eksprese edilir (Imura ve ark., 2004, Kurosu ve ark., 2005).

Aort, kolon, tiroid bezi ve pankreas dahil olmak üzere diğer dokularda Klotho ekspresyonunun olduğu çalışmalarca desteklenmiştir. Bunun yanı sıra en güçlü Klotho üreten organın böbrek olduğu da belirtilmiştir (Takeshita ve ark., 2004).

Klotho 3 alt aileye sahiptir;

1. α-Klotho: FGF (fibroblast büyüme faktörü)-23' ü aktive eder.

2. β-Klotho: FGF-19' u aktive eder.

3. γ-Klotho: FGF-21' i aktive eder.

Alt aile belirtilmeyen durumlarda Klotho genel olarak α-Klotho alt ailesi anlamında kullanılır (Matsumura ve ark., 1998, Dolegowska ve ark., 2019, Kuro-o, 2019, Lim ve ark., 2019).

KL geni fonksiyonel olarak 3 farklı formda eksprese olur;

1. Sodyum, potasyum ve ATPaz' ı (adenozin trifosfataz) bağlayan hücre içi formu,

2. FGF-23 ve FGF-1 ile kompleks oluşturan hücre zarı formu,

3. Kan, plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında salgılanan (S-Klotho) formudur (Kim ve ark., 2015).

Genetiği değiştirilmiş ve aşırı Klotho eksprese edilmiş farelerin, vahşi tip farelerden daha uzun yaşadıkları belirtilmiştir (Kurosu ve ark., 2005).

Klotho proteininin keşfedilmesi, Ca-PO_4^{3-} (kalsiyum-fosfat) homeostazındaki hormonal bozuklukları, organizmanın yaşlanmasına bağlayan farklı ve yeni noktaların tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Klotho eksikliği yaşlanmayı hızlandırmakla kalmaz, hipertansiyon, kardiyovasküler problemler, osteoporoz gibi yaşa bağlı olarak kendini gösteren ve gelişen hastalıkların da tetikleyicisi konumunda olabilir. Bu sebeple, Klotho proteininin doğru ve iyi anlaşılması, bu tip hastalıkların öngörülmesi, erken tanı ve tedavisi konusunda yeni bir yöntem oluşturulmasında öncü olabilir (Sosnowski ve ark., 2017).

S-Klotho (soluble/çözünür formda), uzun ömürlü olmak için güçlü bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stresi azaltmak, Ca ve PO_4^{3-} metabolizmasını düzenlemek, yaşlılık göstergesi olan hasarlı süreçleri ortadan kaldırmak gibi yaşlanma karşıtı etkiler göstermektedir (Kuro-o ve ark., 1997, Cha ve ark., 2009, Kim ve ark., 2015, Yamamoto ve ark., 2005).

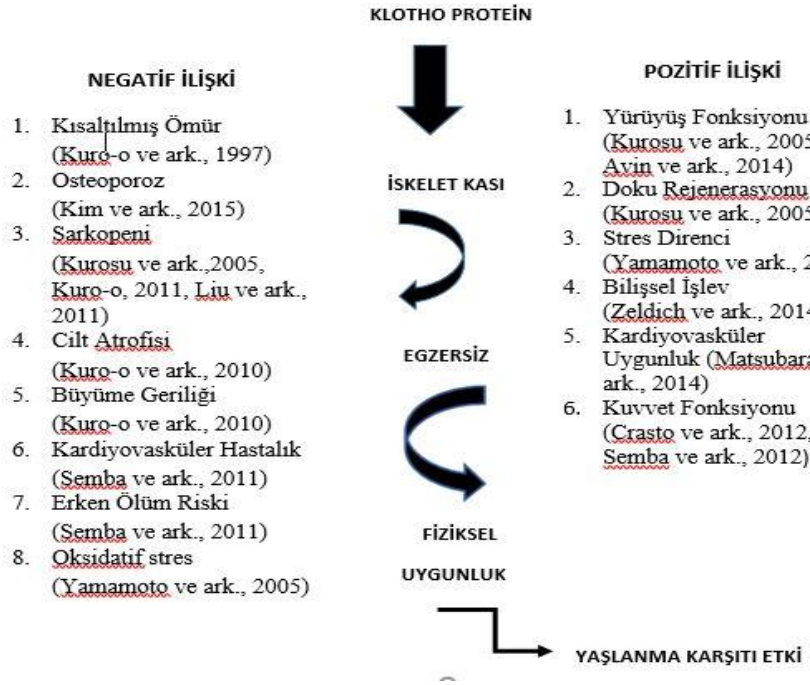
Hem genç (3-4 aylık) hem de yaşlı (22-24 aylık) farelerde akut egzersizin S-Klotho düzeyleri üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada, S-Klotho seviyesinde belirgin bir etki olduğu kaydedilmiştir. VO_{2maks}'ın %70 ile 45 dk. koşu bandında yapılan akut egzersiz sonucu hem genç hem de yaşlı farelerde S-Klotho düzeylerinde önemli bir artış yakalanmıştır. Bununla beraber yaşlı farelere kıyasla, genç farelerin S-Klotho yanıtlarının daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (Avin ve ark., 2014).

Yapılan egzersizlerin, PPAR artışlar ve anjiyotensin II tip I reseptör (AT1R) sinyalindeki azalmalar nedeniyle dolaşımdaki Klotho seviyesini

artırabileceği bildirilmiştir (Ciampone ve ark., 2011). Egzersize bağlı serum Klotho seviyesindeki artışların sebebi olarak, Klotho salgısının artması ve membrana bağlı Klotho düzeyindeki artış olabileceği belirtilmiştir (Matsubara ve ark., 2014). Klotho üretimi, birçok fizyolojik koşuldan ya da dış etkenlere bağlı olarak etkilenebilmektedir. Anjiyotensin II, renal (böbrekteki) Klotho protein ekspresyonunu düşürmekte ve AT1R blokajı dolaşımdaki Klotho'yu artırmaktadır (Mitani ve ark., 2002, Mostafidi ve ark., 2016).

Klotho salgılanması, nitröz oksit üretimi ve oksidatif stresi baskılayarak, endotel ve düz kas hücrelerini korumaktadır (Saito ve ark., 1998; Maeda ve ark., 2009; Lesniewski ve ark., 2011). Aynı zamanda endotelyal nitröz oksit üretiminin Klotho tarafından baskılanması, endotel hücre kalsiyum (Ca) girişini de düzenlemektedir (Matsubara ve ark., 2014).

Şekil 1. S-Klotho Proteini ve Egzersizin Yaşlanma ve Refah Düzeyi Üzerine Uyumlu Etkileri (Modifiye edilmiştir) (Amaro-Gahete ve ark., 2018).



Aerobik egzersizlerden kaynaklı oluşan plazma Klotho konsantasyon artışları, vasküler korumayı da beraberinde artırdığı ve endotelin kaynaklı oluşan arteriyel sertliği iyileştirmeden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Hu

ve ark., 2011). İlişkili olarak bir araştırmada, aerobik egzersizlerin, kadınların (menopoz sonrası dönemde) plazma Klotho düzeylerinde artışa neden olduğu ve bununla birlikte arteriyel sertlikte azalma yarattığı bildirilmiştir (Matsubara ve ark., 2014).

ARAŞTIRMA SONUÇLARI

S-Klotho düzeyinin, egzersizin insanlarda yaşlanmayı geciktirme ve yaşam kalitesini artırma etkisi ile olan ilişkide bir anahtar rolü olabileceği vurgulanmıştır (Crasto ve ark., 2012). Bu durum, 65 yaş üzeri yetişkinlerde yapılan bir çalışmada desteklenmiş olup, yüksek S-Klotho plazma seviyelerinin günlük yaşam koşullarını kolaylaştırarak, daha aktif bir yaşam ve düşük kardiyovasküler hastalıklara sahip olma ihtimaliyle ilişkili bulunmuştur. 52-30 (Semba ve ark., 2011; Amaro-Gahete ve ark., 2019).

Henüz yeni sayılabilecek keşfi ve üzerinde yapılmış azınlık araştırmalarla, tanınma sürecinde olan Klotho, sadece yaşam süresi üzerindeki etkileri ile değil, birçok farklı biyolojik süreçteki etkilerinden dolayı da oldukça merak edilebilecek geniş bir araştırma kapısı aralamıştır. Klotho, henüz tanımlanmamış yüksek çekim reseptörüne bağlanan ve hücre içi insülin / IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü 1) sinyal zincirini baskılayan, yaşlanma karşıtı bir moleküldür (Torres ve ark., 2009). Uzun süreli aerobik egzersizler sonucu artan S-Klotho düzeyinin IGF-1 etkisini inhibe ederek, risk faktörlerini de azalttığı belirtilmiştir (Saghiv ve ark., 2017).

Klotho eksikliği olan farelerde, dokularda oluşan çoklu patolojik fenotiplerle insanın erken yaşlanması durumuna benzer sendromlar sergilediği belirlenmiştir. Bu fenotipin, Klotho cDNA' in (tamamlayıcı DNA) eksojen ekspresyonu ile Klotho geninin yüksek oranda ekspresyonu sayesinde kurtarılabileceği ve yaşam süresinin uzatılabileceği belirtilmiştir (Kuro-o ve ark., 1997; Kurosu ve ark., 2005; Torres ve ark., 2009). İnsanlarda, nüfus yoğunluğu ve dağılımı temeline dayalı yapılan bir ilişkilendirme çalışmasında, iki Klotho genini ve DNA dizilimini çevreleyen mikro uydu belirteçleri, işlevsel bir Klotho türünün, doğumla birlikte başlayan yaşam süreci ve uzun ömürlü (>75 yaş) bir hayatta kalım ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (Arking ve ark., 2002). Ayrıca, insan Klotho proteininin C-terminaline karşı poliklonal bir antikor kullanılarak yeni bir

ELISA ile değerlendirildiğinde, serum Klotho seviyelerinin yaşlanmasıyla birlikte aşamalı bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Xiao ve ark., 2004).

Orta yaşlı hareketsiz yetişkinler (n:73) üzerinde yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk düzeylerinin S-Klotho plazma seviyeleri ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırmada FIT-AGING egzersiz protokolü uygulanarak; kardiyorespiratuar uygunluk, antropometri ve vücut kompozisyonu, egzersiz sırasındaki yakıt oksidasyonu, temel koşullar altındaki bazal metabolizma hızı ve yakıt oksidasyonu ölçümleri yapılmıştır. Araştırma sonucunda fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluk düzeylerinin S-Klotho plazma seviyeleri (kadınlar (n:39); 741.4 (265.6) pg/mL, erkekler (n:34); 814.1 (452.2) pg/mL) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Amaro-Gahete ve ark., 2019).

Uzun süren aerobik egzersizlerin, S-Klotho düzeylerindeki yaşa bağlı olan azalmayı engelleyeceğini düşünerek yapılan bir araştırmada, genç sağlıklı elit atletler (n:15) ve master (>35 yaş) atletlerin (n:15) S-Klotho seviyeleri incelenmiştir. Her iki grupta da dolaşımdaki S-Klotho seviyelerinin benzer olduğu belirtilmiştir. Yine bu iki grubun S-Klotho düzeyleri, bir başka çalışmada kullanılan aynı yaş gruplarındaki deneklere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalardan hareketle uzun süreli aerobik antrenmanların, mekanik olarak Klotho salınımının artırılmasını sağlayan ve aynı zamanda yaşla azalmasını engelleyen uygun bir model olabileceği düşünülmüştür (Saghiv ve ark., 2015, Lee ve ark., 2014, Saghiv ve Sagiv, 2019).

Egzersizin Klotho ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, vücut kas kuvvetinin (toplam) göstergelerinden biri olan kavrama kuvveti (el pençe kuvveti) ile plazma Klotho konsantrasyonu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu rapor edilmiştir (Semba ve ark., 2012, Mostafidi ve ark., 2016).

İnsanlar üzerinde de akut egzersiz protokolüne dayalı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada, sedanter genç ve sedanter yetişkinlerde akut egzersizin S-Klotho düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir. Genç grup için, VO_{2maks}' ın %55 olduğu 1 saatlik koşu bandı yürüyüşü tercih edilmiştir (16 hafta). Yetişkin grup için de VO_{2maks}' ın %45 olduğu 1 saatlik bisiklet ergometre çalışması tercih edilmiştir (14 hafta). Yapılan ilk program öncesi ve sonrası arasında genç bireylerin S-Klotho düzeylerinde önemli bir değişim görülmezken, 16 haftalık programın sonunda hem genç (daha çok

etki) hem de yetişkinlerin (daha az etki) S-Klotho düzeylerinde önemli bir artış yakalanmıştır (Avin ve ark., 2014, Amaro-Gahete ve ark., 2018).

Antrenmanlı sporcularda serum Klotho düzeylerinin incelendiği bir araştırmada, deney grubu 30 antrenmanlı erkek futbolcudan (18-22 yaş) oluşurken, kontrol grubu 28 sağlıklı erkekten (yaş: 18-27) oluşturulmuştur. Kontrol grubu, rutin günlük aktivitelerini yapan, antrenmanlı, sporcu olmayan kişilerden oluşturulmuş ve herhangi bir fiziksel aktivite düzeyi ölçümü yapılmamıştır. Deney grubu ise normal antrenman programlarına devam etmiştir. Deney grubunda, Klotho konsantrasyonu bir öğleden sonra yapılan antrenman seansının ertesi sabahı (48 saat sonra) antekübital venden alınan kan örnekleri ile sadece 1 kez ölçülmüş, kontrol grubunda ise herhangi bir egzersiz programı uygulanmadan aynı zamanlarda kan örnekleri alınmıştır. Her iki grupta da herhangi bir uyarıcı (kafein) kullanımı olmamasına dikkat edilmiş ve en az 8 saatlik bir açlık sonrası ölçüm yapılmıştır. Ölçüm sonuçlarında, deney grubunda plazma Klotho düzeyi 3,375 ± 1,48 ng/mL, kontrol grubunda ise 1,39 ± 0,43 ng/mL düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, kontrol deneklerinde Klotho düzeyi normal bireyler için önerilen konsantrasyon aralıklarına yakın düzeyde bulunurken, sporcularda (deney grubu) önemli ölçüde yüksek düzeyde Klotho konsantrasyonu bulunduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, aerobik düzeyde yapılan antrenmanların plazma Klotho seviyelerinde artışa neden olduğu ve akut etkilerin göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Mostafidi ve ark., 2016).

Farklı araştırmalarda, tek bir egzersiz uygulamasının hemen ardından dolaşımdaki Klotho seviyesinde artışlar tespit edildiği bildirilmiştir (Santos-Dias ve ark., 2016; Tan ve ark., 2018).

Akut ve kronik egzersizin, spor yapan ve yapmayan kadınlarda, S-Klotho seviyeleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, egzersiz testi öncesi alınan ölçümlerde spor yapan kadınlarda plazma S-Klotho seviyesi, spor yapmayan kadınlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumdan hareketle, düzenli egzersizin Klotho seviyesini de düzenli olarak yüksek seviyelerde tutabileceği belirtilmiş ve egzersizin sağlık konusundaki yararlı etkilerinin bir aracı olarak Klotho gösterilmiştir. Bu araştırma sonucunda akut egzersizin hem düzenli spor yapan hem de spor yapmayan kadınlarda plazma Klotho seviyelerinde güçlü bir artışa sebep olduğu, bununla birlikte

kronik egzersizin sadece düzenli spor yapan kadınlarda Klotho üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Rahimi ve ark., 2018).

Kronik egzersizin dolaşımdaki Klotho üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada, menopoz sonrası dönemdeki sağlıklı kadınlarda, 12 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz çalışmalarının plazma Klotho düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Matsubara ve ark., 2014).

Deney fareleri üzerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli aerobik egzersizlerin serum Klotho seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Ji ve ark., 2018; Baghaiee ve ark., 2018).

Genç ve yaşlı farelerde akut egzersizin dolaşımdaki S-Klotho düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu sonuca göre, aerobik egzersizin Klotho ekspresyonu üzerindeki mekanik etkisini araştırma konusunda önemli bir model olduğu düşünülmüştür (Avin ve ark., 2014).

Aerobik egzersizler ile S-Klotho arasındaki ilişkinin net olarak bilinmediği ifade edilse de Nitrik Oksit üretim yoluyla, S-Klotho'nun apoptozu (programlı hücre ölümü) azalttığı bildirilmiştir (Carracedo ve ark., 2012).

Koşu, yüzme, bisiklet gibi yapılan dayanıklılık egzersizlerinin, yaşlılık fenotiplerini en aza indirgeyerek organizmanın genel sağlık durumuna faydalı etkileri olduğu (ACSM ve ark., 2009), aynı zamanda anaerobik eşik dolaylarında yapılan aerobik antrenmanların VO_{2maks} düzeyini artırdığı bilinmektedir (Carter ve ark., 1999).

60 genç, sağlıklı ve sedanter erkek (27.05 ± 1.1 yaş) üzerinde yapılan bir araştırmada, maksimum S-Klotho konsantrasyonlarının egzersiz şiddeti ve süresinden etkilenip etkilenmediği incelenmiştir. Denekler düşük şiddetli antrenman ve yüksek şiddetli antrenman grubu olmak üzere ikiye ayrılmış ve 6 ay boyunca haftada 4 gün, 45 dakikalık egzersiz seansları uygulanmıştır. Düşük şiddetli antrenman grubuna (1. grup), VO_{2maks}'ın %40-50' si ile anaerobik eşik düzeyinin altındaki şiddetlerde egzersiz yaptırılmıştır. Yüksek şiddetli antrenman grubuna (2. grup) ise, VO_{2maks}'ın %65-70' i ile anaerobik eşik düzeyinin üzerindeki şiddetlerde egzersiz yaptırılmıştır. Her iki gruba da başlangıç, 2. ay, 4. ay ve 6. aylarda kontrol testleri yapılmıştır. Egzersiz protokolü olarak, deneklerin antropometrik ölçümlerinin ardından kademeli eğim ve hız artışı içerikli standart Bruce protokolü uygulanmıştır. Test sırasında kan basıncı ve kalp atım hızı takip edilmiştir. Günün saatlerine

göre oluşabilecek değişikliklerin sonuçları etkilememesi için kan örnekleri hep aynı saatlerde (her ziyarette 1 kere olmak üzere) alınmıştır. Çalışma sonucunda, yapılan 6 aylık aerobik egzersizlerin plazma S-Klotho konsantrasyonu üzerinde önemli düzeyde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 4. ayda yapılan testlerde S-Klotho seviyelerinin dengede olduğu, düşük şiddetli antrenman grubunda S-Klotho ve VO_{2maks} düzeylerinde önemli bir değişim olmadığı tespit edilmiştir (Saghiv ve ark., 2019).

Girginer ve arkadaşlarının bazı plazma inflamasyon markerlerinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları bir çalışmaya, 43 sporcu, 17 sedanter olmak üzere toplam 60 denek katılmıştır. Denekler 3 grup olarak ayrılmıştır. 1. grup; yaş ortalaması 57.28±6.38 (yıl) olan 22 erkek elit sporcudan (master) oluşmuş ve yüksek yoğunluklu uzun süreli egzersize tabi tutulmuştur. 2. grup; yaş ortalaması 62.38±2.12 (yıl) olan 21 erkek rekreasyonel sporcudan (fitness merkezinde çalışan) oluşmuş ve orta yoğunluklu süreli egzersize tabi tutulmuştur. 3. grup (kontrol grubu); yaş ortalaması 52.23±6.05 (yıl) olan 17 erkek sedanter bireyden oluşmuştur. Katılımcıların (ilk gün) vücut analizleri için Tanita analizörü ve biyoelektrik empedans yöntemi kullanılmıştır. Daha sonra (ikinci gün) 2 km yürüme testi ile dolaylı olarak VO_{2maks} kapasiteleri belirlenmiş ve en yüksek değer (46.60±3.07mL/dk/kg) 1. grupta bulunmuştur. Ayrıca, 1. (820.08±335.6pg/mL) ve 2. grupta (796.70±357.13pg/mL) Klotho hormon düzeyleri, 3. gruba (569.94±229.52pg/mL) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Girginer ve ark., 2019). Belirlenen en yüksek VO_{2maks} ortalamasının (46.60±3.07mL/dk/kg), bu çalışma sonuçları ile kıyaslandığında (67,47±7,73 mL.dk-1.kg-1), aradaki farkın sebebi örneklem grubu içinde elit sporcular olmasına karşın yaş ortalamasının oldukça yüksek olmasıdır. Yaşın ilerlemesiyle, bireylerin aktif sporculuk yaşamı devam etse bile VO_{2maks} düzeyindeki düşüşler, tüm fiziksel ve fizyolojik düşüşlerle birlikte olası kabul edilebilir. Bununla birlikte antrenman düzeyi, yapılan egzersiz tipi ve kullanılan yöntemlerin de etkileyici faktörler olduğu düşünülmektedir. Klotho düzeyleri bakımından karşılaştırma yapıldığında ise hormon düzeyleri incelendiği görülmektedir. Bu çalışmada ise serum düzeyleri değerlendirilmiştir. Genel olarak gözlenen artış, birbirini destekleyen ve aynı doğrultuda sonuçlar elde eden çalışmalar olduğunu göstermektedir.

Jurado-Fasoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, orta yaşlı sedanter yetişkinlerde alkol tüketimi ve S-Klotho plazma seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu, yani alkol tüketimi arttıkça Klotho salınımın azaldığı belirlenmiştir (Jurado-Fasoli ve ark., 2019).

Pedersen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, serum Klotho konsantrasyonlarının vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Pedersen ve ark., 2013).

Amitani ve arkadaşları bir çalışmada, anoreksiya nervoza ve obezite olan hastalarda, plazma Klotho düzeylerinin beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkisini incelemişlerdir. İnceleme sonucunda, obezite grubunda plazma Klotho seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Yine, anoreksiya nervoza grubunda BKİ iyileşmesi sürecinden sonra plazma Klotho düzeylerinin önemli ölçüde artışa geçtiği de bildirilmiştir (Amitani ve ark., 2013).

Farelerde (n:36), eksojen Klotho'nun kronik aralıklı hipoksi ile indüklenen genioglossus (dili dışarı çıkarmayı sağlayan ana kas) kas hasarı üzerindeki etkileri ve endoplazmik retikulum stresinin (ERS) katılımını inceleyen bir araştırmada, normoksi kontrol grubu (n:6), kronik aralıklı hipoksi grubu (n:18), kronik aralıklı hipoksi + Klotho (n:12) grubu olmak üzere üç grup yapılmıştır. Araştırma sonuçlarında, normoksi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kronik aralıklı hipoksi grubundaki serum ve genioglossus kas dokusu numunelerindeki Klotho protein miktarları önemli ölçüde azalırken, genioglossus kasındaki ERS ile ilişkili proteinlerin apoptoz hızı, ROS seviyeleri, protein ve mRNA seviyeleri önemli ölçüde artış göstermiştir. Eksojen Klotho protein takviyesi sonrası, farelerin serum ve genioglossus kas dokusundaki Klotho protein seviyelerinin belirgin şekilde arttığı, kronik aralıklı hipoksi grubu ile kıyaslandığında, genioglossus kasındaki ERS ile ilişkili proteinlerin apoptoz hızı, ROS seviyeleri, protein ve mRNA seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Yani, eksojen Klotho'nun, ROS ile ilişkili ERS' yi inhibe ederek, farelerde genioglossus miyositlerinin apoptozunu azaltabileceği gösterilmiştir (Xue ve ark., 2021).

Plazma Klotho düzeylerinin insanlarda kas gücü ile ilişkili olduğu belirlenmiş ve el kavrama kuvveti, yaşlılarda toplam kas gücünün önemli bir belirteci olduğu belirtilmiştir. Semba ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yaşlılarda (65 yaş üstü, n:804) el kavrama kuvvetinin plazma Klotho düzeylerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonuçlarında, Klotho düzeyinin

düşük olduğu ve bu durumun, yaşlılarda iskelet kas gücünün zayıf olması ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte Klotho düzeyi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel aktivite durumu, beslenme, kronik hastalıklar, bilişsel düzey, el kavrama kuvveti arasında ilişki bulunduğu da not edilmiştir (Semba ve ark., 2012, Girginer ve ark., 2019).

SONUÇ

Yapılan araştırmalardan hareketle S-Klotho proteini, yaşlanmayı geciktirme ve yaşam kalitesini artırma konusunda anahtar konumdadır. Eksikliğinde, erken yaşlanma sendromları görülmektedir. Fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk, el pençe kuvveti, kas gücü, alkol alımı, osteoporoz ile ilişkilidir. Yaşlılık fenotiplerinin oluşması, S-Klotho eksikliğinin eksojen bir göstergesidir. Hem akut hem de kronik egzersizlerle artış sağlanabilmektedir. Her yaşta yapılan düzenli egzersiz, S-Klotho düzeyinde artışa neden olmakta ve yaşlanmayı geciktirmektedir.

Tüm sonuçlardan hareketle, fiziksel aktivitenin sağlıklı yaşamda anahtar olarak görülmesinin gerçek nedeni (gizli kalmış) Klotho proteinidir. Yani Klotho, insanda fizyolojik yaşın hem göstergesi hem de hatırlatıcısıdır.

KAYNAKÇA

Amaro-Gahete, F. J., de-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Ruiz, J. R., Castillo, M. J., ve Gutiérrez, A. (2018). Role of Exercise on S-Klotho Protein Regulation: a systematic review. Curr Aging Sci., 11(2), (s. 100-107).

Amaro-Gahete, F. J., de-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Gutiérrez, A., Ruiz, J. R., ve Castillo, M. J. (2019). Association of Physical Activity And Fitness With S-Klotho Plasma Levels in Middle-Aged Sedentary Adults: the fit-ageıng study. Maturitas, 123, (s. 25-31).

American College of Sports Medicine (ACSM), Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone-Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., …Skinner, J. S. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and Physical Activity for Older Adults. Med Sci Sports Exerc., 41(7), (s. 1510-30).

Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., Kaimoto, K., Sameshima, N., Koyama, K. I., … Inui, A. (2013). Plasma Klotho Levels Decrease in Both Anorexia Nervosa And Obesity. Nutrition, 29(9), (s. 1106-9).

Arking, D. E., Becker, D. M., Yanek, L. R., Fallin, D., Judge, D. P., Moy, T. F., … Dietz, H. C. (2003). Klotho Allele Status and The Risk of Early-Onset Occult Coronary Artery Disease. Am J Hum Genet., 72(5), (s. 1154-61).

Arking, D. E., Krebsova, A., Macek-Sr, M., Macek-Jr, M., Arking, A., Mian, I. S., … Dietz, H. C. (2002). Association of Human Aging with A Functional Variant of Klotho. Proc Natl Acad Sci U S A., 99(2), (s. 856-61).

Avin, K. G., Coen, P. M., Huang, W., Stolz, D. B., Sowa, G. A., Dubé, J. J., … Ambrosio, F. (2014). Skeletal Muscle as a Regulator of the Longevity Protein, Klotho. Front Physiol., 5(189), (s. 1-9).

Baghaiee, B., Karimi, P., Siahkouhian, M., ve Pescatello, L. S. (2018). Moderate Aerobic Exercise Training Decreases Middle-Aged Induced Pathologic Cardiac Hypertrophy By Improving Klotho Expression, MAPK Signaling Pathway, and Oxidative Stress Status in Wistar Rats. Iran J Basic Med Sci., 21(9), (s. 911-919).

Carracedo, J., Buendía, P., Merino, A., Madueño, J. A., Peralbo, E., Ortiz, A., … Ramírez, R. (2012). Klotho Modulates the Stress Response in Human Senescent Endothelial Cells. Mech Ageing Dev., 133(11-12), (s. 647-54).

Carter, H., Jones, A. M., ve Doust, J. H. (1999). Effect of 6 Weeks of Endurance Training on the Lactate Minimum Speed. J Sports Sci., 17(12), (s. 957-67).

Cha, S. K., Hu, M. C., Kurosu, H., Kuro-o, M., Moe, O., ve Huang, C. L. (2009). Regulation of Renal Outer Medullary Potassium Channel and Renal K (+) Excretion by Klotho. Mol Pharmacol., 76(1), (s. 38-46).

Ciampone, S., Borges, R., de Lima, I. P., Mesquita, F. F., Cambiucci, E. C., ve Gontijo, J. A. (2011). Long-Term Exercise Attenuates Blood Pressure Responsiveness and Modulates Kidney Angiotensin II Signalling and Urinary Sodium Excretion in SHR. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 12(4), (s. 394-403).

Crasto, C. L., Semba, R. D., Sun, K., Cappola, A. R., Bandinelli, S., Ferrucci, L. (2012). Relationship of Low-Circulating "Anti-Aging" Klotho Hormone With Disability in Activities of Daily Living Among Older Community-Dwelling Adults. Rejuvenation Res., 15(3), (s. 295-301).

Dolegowska, K., Marchelek-Mysliwiec, M., Nowosiad-Magda, M., Slawinski, M., ve Dolegowska, B. (2019). FGF19 Subfamily Members: fgf19 and fgf21. J Physiol Biochem., 75(2), (s. 229-240).

Girginer, F., Büyükyazı, G., Ulman, C., Doğru, Y., Taneli, F., Yıldız, R., … Keskinoğlu, P. (2019). Comparison of Some Plasma Inflammation Markers in Elite Master Athletes, Recreational Athletes and Sedentary Males. Türkiye Klinikleri J Med Sci., 39(2), (s. 202-11).

Hu, M. C., Shi, M., Zhang, J., Quinones, H., Griffith, C., Kuro-o, M., … Moe, O. W. (2011). Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol., 22(1), (s. 124-36).

Imura, A., Iwano, A., Tohyama, O., Tsuji, Y., Nozaki, K., Hashimoto, N., … Nabeshima, Y. I. (2004). Secreted Klotho Protein in Sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of klotho protein from cell membrane. FEBS Lett., 565(1-3), (s. 143-7).

Ji, N., Luan, J., Hu, F., Zhao, Y., Lv, B., Wang, W., … Lao, K. (2018). Aerobic Exercise-Stimulated Klotho Upregulation Extends Life Span By Attenuating The Excess Production of Reactive Oxygen Species in The Brain and Kidney. Experimental and Therapeutic Medicine, 16(4), (s. 3511-3517).

Jurado-Fasoli, L., Amaro-Gahetea, F. J., De-la-O, A., Gutiérreza, Á., ve Castilloa, M. J. (2019). Alcohol Consumption And S-Klotho Plasma Levels in Sedentary Healthy Middle-Aged Adults: a cross sectional study. Drug Alcohol Depend, 194, (s. 107-11).

Kim, J. H., Hwang, K. H., Park, K. S., Kong, I. D., ve Cha, S. K. (2015). Biological Role of Anti-aging Protein Klotho, J Lifestyle Med., 5(1), (s. 1-6).

Kuro-o, M. A. (2010). A Potential Link Between Phosphate and Aging--Lessons From Klotho-Deficient Mice. Mech Ageing Dev., 131(4), (s. 270-5).

Kuro-o, M. (2011). Klotho and The Aging Process. Korean J Intern Med., 26(2), (s. 113-122).

Kuro-o, M. (2019). The Klotho Proteins in Health and Disease. Nat Rev Nephrol., 15(1), (s. 27-44).

Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., … Nabeshima, Y. I. (1997). Mutation of The Mouse Klotho Gene Leads to A Syndrome Resembling Ageing. Nature, 390(6655), (s. 45-51).

Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., … Kuro-o, M. (2005). Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho. Science., 309(5742), (s. 1829-33).

Lee, E. Y., Kim, S. S., Lee, J. S., Kim, I. J., Song, S. H., Cha, S. K., … Chung, C. H. (2014). Soluble α-Klotho as a Novel Biomarker in the Early Stage of Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes. PLoS One., 9(8), (s. e102984).

Lesniewski, L. A., Durrant, J. R., Connell, M. L., Henson, G. D., Black, A. D., Donato, A. J., … Seals, D. R. (2011). Aerobic Exercise Reverses Arterial Inflammation with Aging in Mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 301(3), (s. H1025-32).

Lim, K., Halim, A., Lu, T. S., Ashworth, A., ve Chong, I. (2019). Klotho: a major shareholder in vascular aging enterprises. Int J Mol Sci., 20(18), (s. 4637).

Liu, J., Xia, H., Kim, M., Xu, L., Li, Y., Zhang, L., …Yuan, J. (2011). Beclin1 Controls The Levels of P53 By Regulating The Deubiquitination Activity of USP10 and USP13. Cell, 147(1), (s. 223-34).

Maeda, S., Sugawara, J., Yoshizawa, M., Otsuki, T., Shimojo, N., Jesmin, S., … Tanaka, H. (2009). Involvement of Endothelin-1 in Habitual Exercise-Induced Increase in Arterial Compliance. Acta Physiol (Oxf)., 196(2), (s. 223-9).

Matsubara, T., Miyaki, A., Akazawa, N., Choi, Y., Ra, S. G., Tanahashi, K., … Maeda, S. (2014). Aerobic Exercise Training Increases Plasma Klotho Levels and Reduces Arterial Stiffness in Postmenopausal Women. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 306(3), (s. H348-55).

Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., ve Nabeshima, Y. (1998). Identification of the Human Klotho Gene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and Secreted Klotho Protein. Biochemical and Biophysical Research Communications, 242(3), (s. 626-30).

Mitani, H., Ishizaka, N., Aizawa, T., Ohno, M., Usui, S., Suzuki, T., … Nagai, R. (2002). In Vivo Klotho Gene Transfer Ameliorates Angiotensin II-induced Renal Damage. Hypertension., 39(4), (s. 838-43).

Mostafidi, E., Moeen, A., Nasri, H., Hagjo, A. G., ve Ardalan, M. (2016). Serum Klotho Levels in Trained Athletes. Nephrourol Mon., 8(1), (s. e30245).

Mora, J. C., ve Valencia, W. M. (2018). Exercise and Older Adults. Clin Geriatr Med., 34(1), (s. 145-162).

Pedersen, L., Pedersen, S. M., Brasen, C. L., ve Rasmussen, L. M. (2013). Soluble Serum Klotho Levels in Healthy Subjects. Comparison of Two Different Immunoassays. Clin Biochem., 46(12), (s. 1079-1083).

Rahimi, S., Khademvatani, K., ve Zolfaghari, M. R. (2018). Association of Circular Klotho and Insulin-Like Growth Factor 1 With Cardiac Hypertrophy Indexes in Athlete and Non-Athlete Women Following Acute and Chronic Exercise. Biochemical and Biophysical Research Communications, 505(2), (s. 448-452).

Saghiv, M., Goldhammer, E., Sagiv, M., ve Ben Sira, D. (2015). Klotho Gene Expression Responses to Long Lasting Aerobic Training and Aging. J J Geronto., 1(2), (s. 009).

Saghiv, M. S., Ben-Sira, D., Goldhammer, E., ve Sagiv, M. (2019). Are S-Klotho's Maximal Concentrations Dependent on Exercise Intensity And Time in Young Adult Males? J Cardiol Cardiovasc Med., 4, (s. 006-011).

Saghiv, M. S., Ben-Sira, D., Goldhammer, E., ve Sagiv, M. (2017). The Effects of Aerobic And Anaerobic Exercises on Circulating Soluble-Klotho And IGF-1 in Young And Elderly Adults And in CAD Patients. Journal of Circulating Biomarkers, 6, (s. 1-8).

Saghiv, M., ve Sagiv, M. (2019). Relationship between Aerobic Exercise and S-Klotho in Aging. On J Cardiovas Res., 1(5), (s. 1-5).

Saito, Y., Yamagishi, T., Nakamura, T., Ohyama, Y., Aizawa, H., Suga, T., … Nagai, R. (1998). Klotho Protein Protects Against Endothelial Dysfunction. Biochem Biophys Res Commun., 248(2), (s. 324-9).

Santos-Dias, A., Mackenzie, B., Oliveira-Junior, M. C., Moyses, R. M., Consolim-Colombo, F. M., ve Vieira, R. P. (2016). Longevity Protein Klotho is Induced By A Single Bout of Exercise. Br J Sports Med., 51(6), (s. 549-550).

Schumann, G., Liu, C., O'Reilly, P., Gao, H., Song, P., Xu, B., … Elliott, P. (2016). KLB Is Associated With Alcohol Drinking, and Its Gene Product β-Klotho Is Necessary for FGF21 Regulation of Alcohol Preference. Proc Natl Acad Sci U S A., 113(50), (s. 14372-14377).

Semba, R. D., Cappola, A. R., Sun, K., Bandinelli, S., Dalal, M., Crasto, C., … Ferrucci, L. (2011). Plasma Klotho and Cardiovascular Disease in Adults. J Am Geriatr Soc., 59(9), (s. 1596-601).

Semba, R. D., Cappola, A. R., Sun, K., Bandinelli, S., Dalal, M., Crasto, C., … Ferrucci, L. (2012). Relationship of Low Plasma Klotho With Poor Grip Strength in Older Community-Dwelling Adults: the inchianti study. Eur J Appl Physiol., 112(4), (s. 1215-20).

Sosnowski, B., Bachórzewska-Gajewska, H., Dobrzycki, S., ve Malyszko, J. (2017). Klotho Not Only Antiageing Protein. Przegl Lek., 74(1), (s. 25-9).

Takeshita, K., Fujimori, T., Kurotaki, Y., Honjo, H., Tsujikawa, H., Yasui, K., … Nabeshima, Y. I. (2004). Sinoatrial Node Dysfunction and Early Unexpected Death of Mice With a Defect of Klotho Gene Expression. Circulation., 109(14), (s. 1776-82).

Tan, S. J., Chu, M. M., Toussaint, N. D., Cai, M. M., Hewitson, T. D., ve Holt, S. G. (2018). High-Intensity Physical Exercise Increases Serum α-Klotho Levels in Healthy Volunteers. Journal of Circulating Biomarkers, 7(1), (s. 1-7).

Torres, P. U., Prie, D., Beck, L., Brauwere, D. D., Leroy, C., ve Friedlander, G. (2009). Klotho Gene, Phosphocalcic Metabolism, and Survival in Dialysis. Journal of Renal Nutrition, 19(1), (s. 50-56).

Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., … Kuro-o, M. (2005). Regulation of oxidative Stress by the Anti-Aging Hormone Klotho. J Biol Chem., 280(45), (s. 38029-34).

Zeldich, E., Chen, C. D., Colvin, T. A., Bove-Fenderson, E. A., Liang, J., Tucker-Zhou, T. B., … Abraham, C. R. (2014). The Neuroprotective Effect of Klotho is Mediated Via Regulation of Members of The Redox System. J Biol Chem., 289(35), (s. 24700-15).

Xiao, N. M., Zhang, Y. M., Zheng, Q., Gu, J. (2004). Klotho Is A Serum Factor Related to Human Aging. Chin Med J (Engl)., 117(5), (s. 742-7).

Xue, Z., Ding, W., Ge, L., ve Zhang, Q. (2021). Klotho Alleviates Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Genioglossus Myocyte Apoptosis By Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. Experımental and Therapeutic Medicine, 22(1), (s. 708).

Gazi kitabevi

Merkez
53. Sokak No: 29
Bahçelievler / ANKARA
Tel : (0 312) 223 77 73 - 223 77 17
Faks: (0 312) 215 14 50

Mağaza
Dögol Caddesi No: 49/B
Beşevler / ANKARA
Tel : (0 312) 213 32 82 - 213 56 37
Faks: (0 312) 213 91 83

info@gazikitabevi.com.tr • www.gazikitabevi.com.tr

ISBN 978-625-8374-40-7