

## Bruselloz ve Tulareminin Tarihsel Yolculukları

The Historical Journey of Brucellosis and Tularemia

Ahmet Çayakar<sup>1</sup>

1 Dahiliye Bölümü, Medical Park Hastanesi, Uşak/Türkiye

### ÖZET

Yunanca 'Zoon' kelimesi 'Hayvan' anlamına gelmektedir. 1959 yılında Dünya Sağlık Örgütü, 'Hayvanlardan insanlara doğal bir şekilde bulaşan enfeksiyon hastalıklarına, zoonotik hastalıklar denir' açıklaması ile genel kabulünü belirtmiştir. Bugün için 200'ün üzerinde çeşidi olduğu kabul edilen bu grup, insanlara ait enfeksiyon hastalıklarının %60'ını oluşturur. Bu grup içinde en sık gözlenen hastalık, hafiften ağıra kadar değişebilen akut yada kronik seyirli nonspesifik belirtileriyle Bruselloz olmaktadır. Tularemi ise birçok yönüyle vebaya benzeyerek sıklıkla ayırıcı tanıda zorluklara yol açmaktadır. Global olarak değerlendirildiğinde, ülkelere göre değişmekle beraber her iki hastalık için kabaca yılda 500.000 yeni olgu bildirimi yapılmaktadır. Bu makalede her ikisinin de ilginç olan tarihsel yolculukları anlatılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Tularemi, Tarih

### ABSTRACT

The Greek word 'Zoon' means 'Animal'. In 1959, the World Health Organization stated its general disposition with the statement that "Zoonotic diseases are called infectious diseases that are transmitted naturally from animals to humans." This group, which is considered to have over 200 varieties for today, constitutes 60% of human infectious diseases. Brucellosis is the most common of these and exhibits nonspecific signs of acute or chronic illnesses that may vary from mild to severe. Tularemia is a disease that resembles plague in many ways and can be missed in differential diagnosis. When evaluated globally; roughly 500,000 new cases per year are reported for both diseases, varying according to the countries. In this article, the interesting historical journey of both is tried to be explained.

Key Words: Brucellosis, Tularemia, History

Bugün için 200'ün üzerinde çeşidi olduğu kabul edilen zoonotik hastalıklar, insanlara ait enfeksiyon hastalıklarının %60'ını oluşturmaktadır (1). 1959 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nünce 'Zoon' kelimesinin Yunanca 'Hayvan' anlamı taşımasından ötürü "Hayvanlardan insanlara doğal bir şekilde bulaşan enfeksiyon hastalıklarına 'zoonotik hastalıklar' denir" şeklinde tanımlanmıştır. Bu grup içinde en sık gözlenen hastalık, hafiften ağıra kadar değişebilen akut ya da kronik seyirli nonspesifik belirtileriyle Bruselloz olmaktadır. Tularemi ise birçok yönüyle vebaya benzeyerek sıklıkla ayırıcı tanıda zorluklara yol açmaktadır. Global olarak değerlendirildiğinde, ülkelere göre değişmekle beraber her iki hastalık için kabaca yılda 500.000 yeni olgu bildirimi olduğunu görmekteyiz (2). Bruselloz; süt hayvanı yetiştiriciliğinin yoğun olarak yapıldığı Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz, Afrika, Asya ve Latin Amerika ülkelerinde gözlenmektedir (3). Tularemi ise en sık Francisella tularensis alt türlerinin etken olduğu

ülseroglandüler form şeklinde Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da tanı almaktadır. Ayrıca orofarengeal formu epidemilere yol açabilmektedir (4).

Her ikisi de aerobik gram negatif kokobasil olup günümüzdeki rutin kullanılan besiyerlerinde üretilemezler (5). Doğa döngülerini incelediğimizde; yiyecek, su, çamur yada bütünlüğü bozulmuş ölü organizmalarda aylarca yaşayabildiklerini ve ağız, deri ya da konjunktiva yoluyla vücudumuza girebildiklerini görmekteyiz (6). Ayrıca; nadiren de olsa enfekte toz ya da aerosollerin inhalasyonu da ek bir bulaş olasılığı olarak sayılmalıdır. İnhalasyon kaynağı; brusellozda ağıl ortamında kuruyarak toz haline gelmiş olan dışkı, tularemi için ise hasat esnasında solunan hava yada kemiricilerle kontamine olmuş tahıl depolarıdır (7). Tularemi; kene, bit, pire yada sinek hastalığa sahip kedi ve sincapları ısırarak enfekte olmakta ve etkeni daha sonra insanlara aktarmaktadır (8). Anamnezde, bruselloz açısından kontamine süt ürünlerinin tüketimi ya da



hayvanların doğumu esnasında riskli kişilerin çıplak elle teması önem taşımaktadır. Her iki hastalık için de riskli grup kırsal kesimde yaşayanlar, doğaseverler ve endemik bölgelere seyahat edenlerdir. Riskli meslekler olarak da çiftçi, kasap, avcı ve aşçılık sayılmaktadır (9).

İmmün yanıtın normal işleyişinde bakterilerin vücuda girmeleri sonrası kompleman yoluyla opsonizasyonu; nötrofil, makrofaj ya da dentritik hücrelerce fagosite edilmesi ve lizozom ile kompleks oluşturarak öldürülmeleri beklenir. Ancak, her iki etken de reaktif oksijen metabolitlerini baskılayarak hayatta kalmakta ve üreme yeteneklerini sürdürebilmektedir. Enfekte olan makrofajlar en yakın lenfatiklere ve oradan da kronik granülomatöz kazeifikasyon nekrozu ya da tekrarlayan apse formasyonu oluşturacakları retikuloendotelial sisteme yerleşirler(10). Tularemidde inkübasyon süresi 2-10 gün arasında iken bu süre bruselloz için 14-21 gündür. Kliniklerine bakıldığında; tularemidde üşüme ve titremeye yükselen akut başlangıçlı bir ateş şekli görülür. Brusellozda ise geceleri yoğun terlemenin eşlik edebildiği dalgalı form ya da nedeni bilinmeyen ateş ön planda olabilir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, artralji, miyalji, karın ağrısı ve ishal gibi genel semptomlar her ikisinde de gözlenebilmekle birlikte akut tonsillit ve lenfadenopati kliniği tularemi lehine; kilo kaybı, bel ya da kalça bölgelerinde ağrı ise bruselloz lehine değerlendirilmelidir.

Bu makalede; bir çok bilimsel çalışma sonrası şekillenen ve yukarıda sıralanan bilgilere sahip her iki hastalığın ilginç olan tarihsel yolculukları anlatılmaya çalışılmıştır.

#### Bruselloz Tarihi :

Milattan önce (MÖ) 10.000 yıllarında tarım toplumuna geçiş yapan insanoğlu, bin yıl sonrasında koyunu ve MÖ 6.000 yıllarında da sığırı evcilleştirmeyi başarmıştır (11). Zamanla kurulan sıkı temas ve süt kullanımı ile brusella bakterisinin hayvanlardan insanlara geçmiş olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu konudaki en eski buluntular, günümüzden 2500 yıl öncesinin İtalya'sına dayanmaktadır (12). Efsaneye göre; Yunan mitolojisinde Zeus'un oğlu olan yarı tanrı Herakles (Romalılarca 'Herkül' ismi ile anılır), bir dönem Miken Kralı Eurystheus'un hizmetine girmiş ve her denileni yerine getirmekle zorunlu kılınmıştır (Şekil 1-1). Herkül, kaynaklarda 'Herakles'in 12 görevi' şeklinde belirtilen vazifelerini yerine getirirken ateşlenmiş midir bilinmez ama yaban domuzu, geyik, aslan, köpek, at, deniz

canavarı ve boğalar ile sıkça temas kurmuştur. Onuncu görevinde, Akdeniz'e yol alarak o çağda dünyanın sonu olarak kabul edilen Cebelitarık Boğazı'na yakın bir adaya gitmesi ve orada bulunan bir Titan'ın sığırlarını Atina'ya getirmesi istenmiştir. Zorlu mücadele sonrası sığırları alan Herkül, İtalya'da konaklamış ve ardından Atina'ya geri dönebilmeyi başarmıştır (Şekil 1-2). İlerleyen dönemlerde insanlar bu konaklama alanına bir yerleşke kurmuştur. Zaman içinde deniz kıyısı tatil kasabasına dönüşen bu yere, Romalılar Herkül'e ithafen 'Herculaneum' ismini vermişlerdir (Şekil 1-3). Herculaneum, Milattan sonra 79 yılında meydana gelen yanardağ patlaması sonucu lav ve kül tabakasının 30 metre altında kalmıştır. Bu durum bir çeşit izolasyon sağlamış ve bir çok mimari yapı, iskelet ve organik madde bozulmadan günümüze kadar ulaşmayı başarabilmiştir. Kaynaklardan öğrenildiğine göre; Roma kültüründe koyun ve keçinin sağılması sonrası elde edilen süt hemen tüketilmekte veya yoğurt yada peynir yapımı için mayalanmaktaydı (Şekil 1-4). Tatlılarda da favori kullanım alanı bulan süt, özellikle yeni yavrulmuş koyunun ilk defa sağılması sonrası değerli misafirlere ikram için de kullanılmaktaydı. Herculaneum'daki buluntularda; elektron mikroskobu vasıtası ile peynir içinde yerleşmiş olan Brusella Melitensis mikrobu izole edilebilmiştir. Ayrıca, insan vertebralarında bruselloza bağlı spesifik hasarlar gözlenmiştir. İzleyen dönemde, Hipokrat da Tasso adasındaki hekimliği esnasında bruselloz ile uyumlu ateşli vakalardan bahsetmiştir.



Şekil 1.

Çağımıza yaklaştığımızda, 1853 yılında Kırım Savaşı'nın başladığını görmekteyiz. Bir tarafta Osmanlı İmparatorluğu ve ona destek veren İngilizler ile Fransızlar, diğer tarafta ise

Rus İmparatorluğu bulunmaktaydı. İngiliz birliklerinde hastalanan askerler, ilk olarak askeri üssün konuşlandırıldığı Malta'daki hastanede tedavi altına alınmaktaydı. Malta ifadesinin Yunanca 'Meli (Bal)' kelimesinden türediği tahmin edilmektedir. Muhtemelen, endemik arıların ürettiği bal yüzünden Yunan halkının bu adaya 'Melite' ismini verdiği düşünülmektedir. O dönemde, askerler arasında sıtmaya benzeyen ve akşamları 41° C'yi bulup, sabahları normale dönen ateş yüksekliğinin ön planda olduğu ölümcül vakalar gözlenmekteydi. J.A.Marston, İngiliz ordusunda görevli bir askeri hekimdi ve kısa zamanda hastalananlar arasında yerini aldı (Şekil 2-1). 1860 yılında yaşadığı haftalarca süren ateş yüksekliği, kilo kaybı, gastrointestinal şikayetler, kas ve eklem ağrılarını anlatan bir makale yayınladı ve tarihteki ilk Malta Humması vakası olarak kayıtlara geçti. 1855 yılında doğan İskoçyalı David Bruce, 1881 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra orduya katıldı ve başarılarıyla kısa zamanda yüzbaşı rütbesiyle cerrah oldu (Şekil 2-2). Aynı zamanda mikrobiyoloji ile de uğraşan Bruce, nedeni tam olarak açıklanamayan ateşli ve ölümlü vakalarda artış gelişmesi üzerine 1884 yılında Malta'ya tayin edildi. 1887 yılına gelindiğinde Bruce, nihayet ölen askerlerin dalak, karaciğer ve böbreklerinde 'Micrococcus' olarak adlandırdığı patojeni saptayıp üretmeyi başarabildi (13). Malta humması etkeninin bu ajan olduğundan emin olmak için, kültürde ürettiği patojenleri 7 maymuna enjekte etti. Sonuçta dört tanesinin öldüğünü ve geriye kalanlarda da dalgali ateşin geliştiğini gözlemledi. Ölen maymunlara yaptığı otopsi sonrasında, aldığı dokularda da aynı etkeni üretebilmeyi başardı. Ardından, bulgularını Paris'teki Pasteur İnstitute ile paylaştı ve etkeni Malta adasına ithafen 'Micrococcus melitensis' olarak isimlendirdi. 1897'de ise, Danimarkalı veteriner hekim olan Bernhard Bang, Basillus abortus ismini verdiği ve sığırlarda abortus ile ölüme yol açan etkeni saptadı. Klinik tablo o dönem için "Bang ateşi" olarak açıklandı (Şekil 2-3). İngiliz patolog Wright da aglütinasyon testini o yıllarda tanımlamıştır (Şekil 2-4).

Malta kültürü incelendiğinde de; satıcıların keçi sütünü evlerin kapıları önünde eş zamanlı sağarak müşterilerine sundukları ve alınan sütün çiğ şekilde tüketildiği görülmektedir. Şekil 2-5, David Bruce'un kendi makinesinden o dönemlerdeki ticareti anlatan bir fotoğrafıdır. Konu ile ilgili bilim adamları ilk Akdeniz humması konferansını bu adada düzenleme kararı alıp

bunu 1905 yılında gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2-6) (14). Şekil 2-6'da ayakta duran soldan birinci kişi olan Malta'lı hekim Zammit, daha sonra keçi kanından etkeni izole etmeyi başaran ilk kişi olacaktır. Her iki bilim insanı yaptıkları ortak çalışmalarla; hastalığın adadaki lokalizasyonlarını ve epidemiyolojik verilerini incelediler (13). Örneğin; bu analizler sonucu hastalığın subaylarda erlere göre daha sık gözlemlendiği ortaya çıkmıştır. Zamanla, keçi sütünün öneminin anlaşılmasıyla, subaylardaki bu yüksek insidansın da daha yoğun süt tüketimine bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur.

İlerleyen yıllarla birlikte Bang ateşi etkeninin aslında Micrococcus Melitensis'in diğer bir türü olduğu anlaşılmış ve isimlendirme 'Brusella abortus' olarak değiştirilmiştir. 1914 yılına gelindiğinde domuz ve ineklerde de benzer etkenin saptandığı bildirilmiştir. 4 yıl sonra Amerikalı bakteriyolog Alice Evans yaptığı çalışmalar sonucu aslında tüm patojenlerin aynı etken olduğunu belirtmiştir (Şekil 2-7). Kayıtlarda modern hemşireliğin kurucusu kabul edilen Florence Nightingale'in Kırım Savaşı yıllarında İstanbul'da bulunduğu dönemde büyük ihtimale bruselloza yakalanmış olabileceği bilgisi geçmektedir (14). Ülkemize döndüğümüzde brusellozun ilk defa 1905 yılında Mehmet Sabit Akalın ve Hüsametdin Kural (Şekil 2-8) tarafından Kuleli Askeri Hastanesinde tespit edildiğini görmekteyiz (14). Abdulkadir Noyan da sonrasında bildirimlerde bulunmuştur. Hayvan kayıtları tarandığında ise; sığırdan ilk izolasyonun 1931 yılında Zühtü Berke, koyundan ilk izolasyonun ise Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma Merinos çiftliğinden yapıldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 2.

#### Tularemi Tarihi :

MÖ 1300 yıllarında Hititliler, Batı Anadolu uygarlığı olan Arzavallılar ile olan mücadelelerinde düşman gemilerinin rotası üzerine yanında hasta hayvan bulunan kadınları konuşlandırıp, geminin içine almalarını ve hastalık

bulaştırmayı umut ediyorlardı (15). Ayrıca, kara ambargosu uygulanan düşman kalesinin içinde yiyecek sıkıntısı çeken insanlara, duvar önlerine hasta evcil hayvanları bırakarak tuzak kurmaya çalışıyorlardı. Bu ve benzeri birkaç olay incelendiğinde; veba benzeri hastalığın salgın karakteristiği, vektör dağılımı ve yayılma hızı gibi özelliklerinden yola çıkarak biyolojik savaş aracı olarak bahsettiğimiz bu tarihi etkenin Tularemi olduğu kanaatine varılmıştır (15). Hastalık kayıtlarına baktığımızda; 1837 yılında Japon hekim Homma Soken'in, tipik tularemi kliniğine benzeyen ve tavşan eti yemesi sonrası ateş yüksekliği, lenfadenopati gelişen bir vakayı tanımladığını görmekteyiz. 1890 yılında Norveçli Horne, yaban sıçanlarında hastalık yapan bir bakteri saptamış ancak literatürle kayıt altına almamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk vaka 1907 yılında Arizona'da yine tavşanla ilişkili olarak yapılmıştır. Bildirimi yapılan ilk kesin vaka ise Charles Chapin (Şekil 3-1) ve George McCoy (Şekil 3-2) tarafından tanımlanmıştır. Kemiricilerdeki veba benzeri hastalık üzerine yaptıkları bu çalışmada, Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde göl çevresindeki sınırlardan etkeni izole etmeleri ile sağlanmıştır (Şekil 3-3). Patojen o dönem için 'Bacterium tularense' olarak isimlendirilmiştir. Tulare kelimesi, Aztekçe sazlık anlamına gelen 'Tule' sözcüğünden köken almaktadır (16). İzleyen dönemde kemirgenlerle ilintili vaka bildirimleri de olmuştur.

1920'li yıllarda ise Dr. Edward Francis, geyik sineği ateşi olarak kabul edilen hastaların kanlarında yoğun bir şekilde tularemi etkeni saptadığını bildirdi (Şekil 3-4). Dr. Ohara da 1924 yılında Japonya'dan, tavşan derisi yüzülmesi sonrası ateşli bir sistemik hastalık gelişen vakayı yayınladı (Şekil 3-5). Bu durumu 'Ohara Hastalığı' ya da 'Yato-byo' hastalığı olarak isimlendirdi. Aslında, Tularemi ile ilgili ilk gönüllü çalışmanın da ölü tavşan kalbinden aldığı kanı eşinin koluna sürerek, o bölgede ülseroglandüler tularemi gelişimini gözlemesiyle Ohara tarafından yapıldığını söyleyebiliriz. Dr. Francis, zamanla tüm bu hastalıkları ve olguları derleyerek aslında hepsinde suçlu patojenin aynı etken olduğunu ortaya çıkardı. Ortak klinik isim olarak da 'Tularemi' adının kabul edilmesini sağladı. 1924 yılında Parker, Spenser ve Francis hastalığın keneden geçebildiğini de açıkladılar. 1950'li yıllara doğru bakteri, floresan antikorlu boyama imkanı sağlayan teknolojik gelişmelerle taksonomi olarak 'Pasteurella Tularense' şeklinde sınıflandı. Ancak; 1959 yılında tularemi hastalığındaki katkıları ve öncü fikirleri

düşünülerek Dr. Francis onuruna genus ismi 'Francisella tularense' olarak değiştirilmiştir.

Sonraki dönemlerde, kolay bir şekilde az sayıda bakteri ile bulaş sağlayabilmesi ve potansiyel öldürücü etkileri nedeniyle biyolojik savaş silahı olarak kullanıldığı görülmektedir. İlk etik dışı insan uygulamaları Japonya tarafından Manchurya bölgesinde 1932 yılından 2. Dünya Savaşı'nın bitimine kadar birçok mahkum üzerinde yapılmıştır (17). İzleyen yıllarda savaş esnasında kasıtlı kötüye kullanımı saptanmasa da, salgınlar kaydedilmiştir. Bu durum; işlenmeyen ve adeta izole şekilde kalan tarım alanlarının şartlarındaki değişikliklere, kemirici popülasyonundaki artışa ve tahmin edileceği üzere savaş esnasındaki sanitasyon koşullarındaki geriliğine bağlanmıştır. Örneğin, 2. Dünya Savaşı esnasında Almanların Ruslara saldırdıkları dönemde 100.000 kişinin bu hastalıktan etkilendiği belirtilmektedir. Yakın dönemde, 1999-2002 yıllarında Kosova'da yaşanan savaşta da Tularemi salgını gerçekleştiği rapor edilmiştir.



Şekil 3.

Türkiye'de zaman içinde endemik hale dönüşen Tulareminin bulaş yolu çoğunlukla su ile alakalıdır. 1936 yılında Lüleburgaz'da ortaya çıkan ilk salgın da muhtemelen su kaynaklıdır. Bu salgındaki klinik değerlendirme, bakteriyolojik ve serolojik çalışmaları Dr. Hüsamettin Kural'ın öğrencisi olan Dr. Kemal Hüseyin Plevnelioğlu gerçekleştirmiştir (Şekil 3-6) (18). Ülkemizde 2005 yılına kadar toplam 1000'den fazla olgu bildirimleri yapılmıştır (19). Ancak, Sağlık Bakanlığı bu tarihten sonra Tularemiyi bir çeşit halk sağlığı sorunu olarak algılamış ve bildirim zorunlu hastalıklar listesine eklemiştir. Bu sayede son 13 yıl içinde

Sağlık Bakanlığı istatistik verilerine göre yaklaşık 7000 yeni vaka bildirimini olduğunu gözlemlemekteyiz.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: \*\*\* \*\*

#### KAYNAKLAR

1. Izgur M, Doganay M. Zoonoses, Bilimsel Medical Bookstore, Doganay M, Altıntaş N editor, Ankara, Turkey 2009; pages 21-32
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis, *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-99
3. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients, *Medecine et maladies infectieuses*; 32 (9), 485-493
4. Tarnvik A. WHO Guidelines on Tularaemia. Umea University, Umea, Sweden; 2007
5. Guven T. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features, *Clin Infect Dis*. 2013; May;56(10):1407
6. Kandemir O. Brucellosis, *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2015; 8(2)
7. Pechous RD, McCarthy TR, Zahrt TC. Working toward the Future: Insights into *Francisella tularensis* Pathogenesis and Vaccine Development, *Microbiology and molecular Biology Reviews* 2009; Dec., 684-711
8. İnci A, Yazar S, Tuncbilek A, Vatansever Z. Vectors and Vector-Borne Diseases in Turkey, *Ankara Univ Vet Fak Derg* 2013; 60, 281-296
9. Oncel S. Brucella infections, Assessment and Management, *Kocaeli University Health Sciences Journal* 2016; September, Volume 2, Number 3
10. Mariana N. Xavier, Tatiane A. Paixao, Andreas B. den Hartigh, Renee M. Tsois and Renato L. Santos. Pathogenesis of *Brucella* spp. *The Open Veterinary Science Journal* 2010; 4, 109-118
11. Swimme BT, Tucker ME. Journey of the Universe, Mayakitap: 113, İnceleme: 27 1. Baskı, İstanbul Ocak 2016; pages 143-144
12. Capasso L. Bacteria in Two-millennia-old Cheese, and Related Epizoonoses in Roman Populations, Bacteria in Two-millennia-old Cheese, and Related Epizoonoses in Roman Populations, *Journal of Infection* 2002; Volume 45, Issue 2
13. Vassallo MDJ. The Corps Disease: Brucellosis and Its Historical Association with the Royal Army Medical Corps, *J R Army Med Corps* 1992; 138: 140-150
14. Akpınar O. Historical perspective of brucellosis: a microbiological and epidemiological overview, *Le Infezioni in Medicina* 2016; N. 1, 77-86
15. Trevisanato SI. The 'Hittite plague', an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare, *Medical Hypotheses*

2007; 69, 1371-1374

16. Petersen J, Schriefer M. Tularemia: emergence/re-emergence, *Vet. Res* 2005. 36 455-467
17. Dennis DT, Inglesby TV. Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management, *JAMA* 2001; Vol 285, No. 21
18. Eraksoy H. Türkiye'de Su Kaynaklı Tularemi Salgınları. *Klinik Dergisi* 2013; 26: 83-83
19. Akalın H. Türkiye'de Tularemi Salgınları. *Klinik Gelişim Dergisi* 2010; Cilt: 23 / No:3 .