

ALKOL KULLANIMININ BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ VE KLİNİK UYGULAMALARI

Biochemical Markers of Alcohol Use and Their Clinical Applications

Dr. Hasan Mırsal¹, Dr. Ö. Ayhan Kalyoncu¹, Dr. Özkan Pektaş¹

Özet

Aşırı alkol kullanımını gösteren “biyokimyasal belirleyiciler” (markers) alkol bağımlılığının yaygınlığının taranması, tedavisi, önlenmesi ve alkol kullanımına bağlı diğer medikal hastalıkların saptanmasında önemli bir yere sahiptirler. Bu belirleyiciler, halk sağlığı alanında da bir ilerleme sağlayabilirler. Bazı ülkelerde bu belirleyiciler iş alanlarında ağır içicilerin saptanmasında kullanılmaktadırlar. Bu amaçların yerine gelmesi için biyokimyasal belirleyicilerin bazı karakteristik özellikleri olmalıdır. Bu özellikler; güvenilirlik, geçerlilik, sabitlik, maliyet, pratik uygulama, kabul edilirlilik, taşınabilirliktir. Ne yazık ki bugüne kadar bu özelliklerin tümünü taşıyan tek bir belirleyici bulunamamıştır. Klasik belirleyiciler düşük- orta derece duyarlılık, sık yalancı pozitiflik ve kullanılan alkol miktarı ile zayıf özgülük ilişkisi gösterirler. Sıklıkla kullanılan testler; gamma glutamil transferaz, alanin amine transferaz, aspartat aminotransferaz, ortalama eritrosit hacmi ve en yeni belirleyici olan “carbohydrate deficient transferrin”dir. Son zamanlarda yeni birkaç test daha gelişme sürecindedir. Bunlar; Alkol Kullanımını Erken Saptama Testi, Hemogloblin-İlişkili Asetaldehit, yağ asitleri etil esterleri ve cilt yüzeyi alkol buharı ölçümleridir. Bu yazıda alkol kullanımının biyokimyasal belirleyicileri ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alkol kullanımı, biyokimyasal belirleyiciler, klinik uygulama.

Summary

Biochemical markers to detect excessive alcohol use are important for screening, treatment, and preventin of alcohol dependency and other alcohol-related medical diseases. These markers may also promote public health areas. In some countries, these markers are tested for identifying of heavy drinkers in occupational fields. To achieve these goals, biochemical markers must be characterized by several important features. These features include reliability, validity, stability, cost, practibility, acceptability, transportability. Unfortunately, to date, no single marker satisfies all these features. Traditional markers are low to moderate sensitivity, frequently false positives, poorly specified relationships with the amount of alcohol use. The most commonly used tests are gamma glutamyl transferase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, mean corpuscular volume and the newest marker, carbohydrate-deficient transferrin. Nowadays several new tests are under development. These include Early Detection of Alcohol Consumption Test, Hemoglobin Associated Acetaldehyde Assay and measures of fatty acid ethyl esters, and alcohol vapor at the skin surface. In his article, the literature of biochemical markers of alcohol use have been reviewed.

Key Words: Alcohol use, biochemical markers, clinical application.

¹ Yrd. Doç. Dr Maltepe Üni. Tıp Fak. Psikiyatri A.D. Balıklı Rum Hst. Vakfı Anatolia Klinikleri

GİRİŞ

Alkol kötüye kullanımı tüm dünyada “felaket” oluşturacak düzeyde etkileri olan bir durumdur. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde alkol ile ilişkili bozukluklarda yılda 14.000.000 kişi etkilenmekte ve bu etkilenmenin yıllık maliyeti yaklaşık 148 milyar dolar tutmaktadır (1,2). Bu veriler alkol bağımlılığının oluşmasını önlemek, tanımak ve tedavi etmek ile ilgili daha fazla çaba gösterilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Alkol bağımlılığı süreç özelliği gösteren bir bozukluk olduğundan sonuçların istenmeyen boyutlara ulaşmadan önce tanı konulmasının nesnel nitelikte olması ayrı bir önem göstermektedir. “Food and Drug Administration” (FDA) ın CDT’i alkol kullanımının biyolojik belirleyicisi olarak kabul etmesinden sonra bu konu yeniden gündeme gelmiştir.

Alkol Kullanımında Biyolojik Testlerin Yapılma Amaçları

- 1- Özellikle sorununu kabul etmeyen “içicilerde” hekime yardımcı olmak.
- 2- Aşırı içmenin yol açtığı fiziksel hastalıkların erken dönemde tanınması (karaciğer hastalıkları, pankreatit, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, beyin hasarı) (3).
- 3- Biyokimyasal testler alkol bağımlılığı tedavisinde ve nüksü önleme programlarında faydalıdır. Çoğu tedavi programının ilk hedefi “alkol içmemek-içirmemek” olduğu için, nükslerin belirlenmesinde bağımlının kendisinin bildirimine göre biyokimyasal testlerin sonuçlarının daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.
- 4- Alkol kullanım miktarının ölçülmesi alkol bağımlılığı ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar için de önemlidir. Örneğin, farmakolojik ve psikososyal tedavilerin etkinliğini değerlendirmede içilen alkol miktarı ve sıklığı birincil önemde olabilir.
- 5- Alkol alımının ölçülmesi “halk sağlığı” alanında da bir ilerleme sağlamaktadır. Biyokimyasal testler “kesin içmemesi gereken işlerde çalışan” alkol bağımlılarının izlenmesinde yardımcı olabilir. Örneğin; pilotlar, kule çalışanları, demiryolu mühendisleri ve tıbbi personelin “ayıklık” takiplerinde bu testler kullanılmaktadır. Yine “alkol ile ilişkili” trafik suçlarında ehliyet iptali için mahkemeler bu testlerin sonuçlarını dikkate alabilmektedir(4).

Alkol Kullanımını Gösteren Bir “Belirleyicinin” İstenen Özellikleri

- 1- **Geçerlilik:** Geçerliliği olan bir testin alkol kullanımının miktarını yansıtması gereklidir. Geçerliliğin iki önemli özelliği vardır.
a-Duyarlılık: “Ağır içicileri” belirleme özelliğidir.
b-Özgüllük: Ağır içici olmayanları doğru olarak belirleme özelliğidir. Bir testteki en küçük değerin veya başlangıçtaki değerden sapan değerin yüzdesinin bilinmesi nükslerin belirlenmesinde faydalı olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu değer değişiklikleri bağımlının kendisinin veya aile üyelerinin kullanılan miktarları bildirimleri ile paralel bulunmuştur (5,6).
- 2- **Güvenirlilik:** Güvenirlilik yeniden aynı sonuçları elde edebilme özelliğidir. Belli koşullarda testin tekrarlanması aynı sonuçları vermelidir. Testin standartlaşmasını gösterir.
- 3- **Yarı ömür:** Eğer bir test nüks değerlendirmesi için kullanılacaksa içme kesildikten sonra “birkaç gün”, tarama için kullanılacaksa “bir-iki hafta” yüksek kalmalıdır. Aynı zamanda, bir belirleyici-marker belirli bir süre sonra (genellikle 1-4 hafta) normal sınırlarına dönmelidir.
- 4- **Maliyet:** Laboratuvar, kullanılan materyal ve aletlerin maliyeti makul olmalıdır.

- 5- **Pratik ve kullanım kolaylığı olması:** Hastadan “örneğin” alınmasının kolaylığı önemli bir etkidir. “Örnekler” genellikle kan, idrar ve solunum yolundan alınmaktadır. “Örneğin” alınma kolaylığının yanında laboratuvarında işleme kolaylığının da olması gerekmektedir.
- 6- **Kabul edilebilirlik:** Kabul edilebilirlik testin hekim tarafından kullanılma, hasta tarafından da tamamlanma istekliliğinin (gönüllü olmak) olmasını göstermektedir. Burada hekim için “en kısa zaman”, hasta için de “rahatsız olmama” önemli birer etkidir.
- 7- **Taşınabilirlik:** Bir test hemen her ortamda uygulanabilir olmalıdır. Örneğin özelleşmiş medikal ortamlar (Gastro-enteroloji klinikleri, detoksifikasyon üniteleri, travma üniteleri), iş sahaları, alkol bağımlılığı tedavi merkezleri ve halk sağlığı ile ilgili alanlarda rahatlıkla uygulanabilmelidir.

Ne yazık ki yukarıdaki bütün özellikleri taşıyan biyokimyasal bir belirleyici yoktur. Birincil kısıtlılık geçerliliktedir. Çünkü “duyarlılık” düşük-orta derecedir, yalancı pozitifler sıktır, içme örüntüleri ile (patern) belirleyici (marker) seviyeleri arasındaki ilişki zayıftır. Bütün bunlara rağmen aşırı içmenin değerlendirilmesinde halen birçok test yaygın olarak kullanılmaktadır.

ALKOL KULLANIMINI GÖSTEREN KULLANIMDAKİ MAJÖR BELİRLEYİCİLER

1- Carbohydrate-deficient transferrin(CDT): Son 10 yıl içinde, CDT alkol kullanımını gösteren önemli bir belirleyici olmuştur. Transferrin karaciğerde yapılan ve salgılanan demir taşıyan bir glikoproteindir. Yoğun alkol kullanımı dönemlerinde transferrin içindeki karbonhidrat içeriği (sialik asit, galaktoz, N-asetil glukozamin) düşmektedir (7). Bu durum “carbohydrate deficient” transferrin olarak adlandırılmıştır. Eksikliğin kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak alkol ve yıkım ürünlerinin transferrine karbonhidrat ekleyen (glikotransferaz) enzimlerin aktivitesini azalttığına ve karbonhidrat birikimlerini ortadan kaldıran enzimlerin (sialidaz) aktivitelerini artırdığına inanılmaktadır (8,9).

CDT artışı ile alkol kullanım sıklığı, miktarı, süresi ve alkol kullanım örüntüsü (patern) arasında henüz kesin bir özgüllük saptanamamıştır. Ancak alkol bağımlılarında günde 50-80 gram bir haftalık alkol kullanımının CDT serum düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. CDT’in yarılanma ömrü 15 gün kadardır (10). CDT artışının sosyal içicilere göre alkol bağımlılarında daha fazla olduğu saptanmıştır (11). CDT’in özellikle alkol bağımlılığı tedavi merkezlerinde hiç içmeyenler ve “hafif sosyal içicilerden” ağır içicileri ayırmada kullanılabileceği ileri sürülmüştür (12-14). İlginç olarak CDT’nin kadınlara göre erkeklerde daha “geçerli” olduğu bildirilmiştir (15). Yine CDT orta yaşlı hastalarda yaşlı (40-50’den fazla) veya gençlere göre daha duyarlıdır (16). CDT’in alkol bağımlılarının nükslerinin saptanmasında da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (17, 18).

CDT’nin en önemli özelliği özgül olmasıdır. Rutinde yalancı pozitif sonuçların olduğu nadir durumlar vardır. Bunlar; birincil biliyer siroz, kronik aktif hepatit, hepatosellüler karsinom, genetik D variant transferrin, karbonhidrat-eksik glikoprotein sendromudur (10,19,20).

Sonuç olarak; CDT ölçümleri oldukça yeni olduğu için maliyet standart karaciğer fonksiyon testlerinden daha yüksektir. CDT popüler oldukça maliyet düşecek ve “kullanım kolaylığı ve kabul edilebilirlik” artacaktır. Henüz ülkemizde kullanımı ilgili çalışma ve bulguya rastlanmamıştır.

2- Gama Glutamil Transferaz (GGT): GGT alkol kullanımını saptamada en sık kullanılan biyokimyasal belirleyicidir. Bu enzimin karaciğer, böbrek, pankreas ve prostatta yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir. GGT hücre zarından amino asitlerin geçişi ve glutatyonun metabolizması gibi bazı fizyolojik fonsiyonların yerine getirilmesine katkıda bulunmaktadır (21). Kronik alkol kullanımı sırasında serum GGT düzeyleri sıklıkla artar. Bu artışın GGT yapımının artması ve/veya kronik alkol alımının karaciğer hücrelerini tahrip ederek GGT sızıntısı oluşturmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (22).

Bazı bilgiler olmasına rağmen GGT artışı ile alkol kullanım sıklığı, miktarı, süresi ve alkol kullanım örüntüsü (patern) arasında henüz açık bir ilişki saptanamamıştır. Düzenli olarak günde 40-60 gram alkol kullananların yarısında GGT serum düzeyleri artmaktadır (23). İlginç olarak, CDT’de olduğu gibi GGT’de sosyal içicilere göre kronik alkol bağımlılarında alkol kullanım miktarını daha yansıtıcı olmaktadır. “Sağlıklı erkek sosyal içicilerde” üç hafta boyunca günde 60 gram alkol kullanımının serum GGT düzeylerinde artış oluşturmadığı bulunmuştur (24). Aynı zamanda önceden bir karaciğer hastalığının varlığının alkol kullanımının yol açtığı GGT artışını etkileyebileceği ileri sürülmüştür (25). İçmenin bırakılmasından sonra, GGT 4-5 hafta kadar normal sınırlarına dönmez (26). Yarı ömrü 14-26 gündür (12).

Tarama belirleyicisi olarak GGT duyarlılığının CDT ile yarışabileceği ileri sürülmüştür (12). Alkol tedavi merkezlerinde alkol bağımlılarının ayrılmasında GGT’nin duyarlılığı oldukça yüksek olarak saptanırken (%60-90), birincil sağlık hizmetlerinde duyarlılık %20-50 düzeyinde bulunmuştur (27).

GGT birçok durumda yalancı pozitif olarak artabilir. Ağır içicilik olmadan GGT’nin arttığı durumlar; alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, safra kesesi hastalıkları, bazı kalp ve böbrek hastalıkları, şiddetli travma, hipertiroidizm, şişmanlık, barbitürat, antikoagulan ve antikonvulsan kullanımıdır (28,29). Alkol kullanımına bağlı olmayan karaciğer hastalıklarındaki yalancı pozitiflik, alkol bağımlılarını alkol bağımlısı olmayan karaciğer hastalığı olanlardan ayırmada güçlükler oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; GGT’nin maliyeti oldukça düşük, hastalar ve sağlık çalışanları arasında kullanım kolaylığı ve kabulü oldukça yüksektir.

3- Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Alanin Amino Transferaz (ALT): AST (glutamik oksalasetik transaminaz-SGOT olarak da bilinir) ve ALT (glutamik piruvik transaminaz-SGPT olarak da bilinir) karaciğer hasarını saptamada rutinde sık kullanılan belirleyicilerdir. Her iki enzim de amino asit metabolizması ile ilgilidir. AST karaciğerde olduğu kadar kalp, kas, beyin, pankreas, böbrek, akciğer, beyaz küre ve kırmızı kürelerde de yoğun olarak bulunmaktadır. Buna karşılık ALT yoğun olarak yalnızca karaciğerde bulunur. ALT ve AST kronik aşırı içme belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. AST ve ALT’nin CDT ve GGT ile ilişkisi kesin olarak saptanamamıştır. İçmenin bırakılmasından birkaç hafta sonra değerler normal sınırlarına döner (22).

ALT ve AST GGT’nin zayıflıklarını taşır hatta ağır içicilerde daha az duyarlıdırlar (27). AST miyokard infarktüsü ve kas hastalıklarına bağlı olarak da artabilir (22).

Bazı çalışmalarda; alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarını alkole bağlı olan karaciğer hastalıklarından ayırmak için AST/ALT oranının kullanılması önerilmiştir. Alkole bağlı karaciğer hastalıklarında genellikle AST’nin ALT’ye göre biraz daha fazla arttığı ileri sürülmüştür. Bu oran (AST/ALT) 1,5 tan büyük ise hasarın alkole bağlı olduğu, 1’den küçük ise alkol kullanımına bağlı olmadığı düşünülmelidir. Aynı zamanda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarını alkole bağlı olanlardan ayırmak için mitokondriyal AST (mAST) ve mAST’nin AST’ye oranının da kullanılabileceği gösterilmiştir. mAST alkole bağlı karaciğer hastalıklarında daha yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaların sonuçları da benzerdir. mAST ve mAST/AST oranının pratikte kullanımı için karşılaştırmalı ek çalışmaların yapılması gerekliliği ileri sürülmüştür (30).

Sonuç olarak; GGT’de olduğu gibi AST ve ALT laboratuvarında rutin olarak ölçülebilmektedir. AST ve ALT için maliyet ve kullanım kolaylığı, kabul edirlilik, taşınabilirlik gibi istenen test özellikleri oldukça uygundur.

4- Ortalama Korpuskuler Hacim-Mean Corpuscular Volume (MCV): Devamlı alkol kullanımı kırmızı küre boyutlarını artırabilir. Kırmızı kürelerin boyutlarını ölçmek için kullanılan laboratuvar testi “ortalama korpuskuler hacim” olarak adlandırılmaktadır. Bu test genellikle rutin kan sayımı içinde otomatik olarak ölçülmektedir. Alkol kullanımına bağlı MCV artışının

mekanizması bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda bu artışın nedenleri olarak; alkolün kırmızı küreler üzerinde doğrudan etkisi, folik asit eksikliği ve/veya ilerlemiş karaciğer hastalığı gösterilmiştir (22,28).

MCV'nin duyarlılığı GGT ve CDT'den daha düşüktür. Ancak GGT'den özgüllüğü daha yüksektir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, folik asit eksikliği (alkole bağlı olmayan), B₁₂ eksikliği, hipotiroidizm, retikulositoz, antikonvulsanlar, yaşlılık ve sigara içmek yalancı pozitiflik oluşturabilir (22,27,28).

MCV alkol bırakıldıktan sonra birkaç ay içinde normal sınırları içine döndüğü için yalnızca tarama testlerinde kullanılabilir. Nüks durumlarında kullanılamaz. Olumlu yanı ucuz ve kolay yapılabilir olmasıdır.

5- Biyokimyasal Belirleyicilerin Birlikte Kullanımı: Tüm biyokimyasal belirleyiciler hem iyileşme sürecindeki alkol bağımlılarında nüksü saptamada hem de tanı koyarken ağır içicileri belirlemede bazı kısıtlılıklara sahiptirler. Bu kısıtlılıkları ortadan kaldırmak için CDT ile GGT veya diğer karaciğer enzimleri birlikte kullanılmaktadır (13,14). Birlikte kullanımın küçük özgüllük hataları ile birlikte duyarlılığı artırdığı ileri sürülmüştür (12,18,31).

GGT ve CDT'nin birlikte ölçüldüğü çalışmalarda CDT'nin özgüllüğünün daha yüksek olduğu saptanmıştır (32). Ancak aynı zamanda GGT'nin duyarlılığı CDT'ye göre hafifçe yüksek bulunmuştur. Karaciğer hastalığı olan alkol bağımlılarında karaciğer hastalığı olmayan alkol bağımlılarına göre GGT'nin alkol kullanımına daha duyarlı olduğu bulunmuştur (28). Nüks belirleyicisi olarak GGT CDT'e göre daha az duyarlıdır. Bu konudaki problemin bir parçasının GGT'nin bireylere göre değişkenlik gösterme özelliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (6,17).

CDT ve GGT nin erkeklerde kadınlara göre alkol kullanımı ile ilgili olarak daha duyarlı olduğu MCV ün ise kadınlarda daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle testlerin tek tek kullanımlarından çok birlikte kullanılmalarının daha uygun olduğu kabul edilmektedir (33).

Kullanımdaki testler ve özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Alkol Kullanımını Gösteren Klinik Kullanımdaki Majör Belirleyiciler

Test	Olumlu yanları	Olumsuz yanları
CDT	--Hiç içmeyenlerden ve "hafif sosyal içicilerden" alkol bağımlılarını ayırmada orta-yüksek duyarlılık --Nüks belirleyicisi --Yüksek özgüllük --Makul yarı-ömür (15 gün)	--Genel popülasyonda düşük-orta duyarlılık --Kadın ve adölesanlarda düşük duyarlılık --Yüksek maliyet ve sofistike test metodolojisi
GGT	--Hiç içmeyenlerden ve "hafif sosyal içicilerden" alkol bağımlılarını ayırmada orta-yüksek duyarlılık --Düşük maliyet, orta-yüksek kullanım kolaylığı ve kabul edilirlilik	--Birçok durumda yalancı pozitiflik --Nükste zayıf belirleyici
AST (SGOT) ALT (SGPT)	--Makul yarı-ömür (2-3 hafta) --Düşük maliyet, orta-yüksek kullanım kolaylığı ve kabul edilirlilik	--Genellikle düşük-orta duyarlılık --alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarında yalancı pozitiflik
MCV	--Düşük maliyet, orta-yüksek kullanım kolaylığı ve kabul edilirlilik	--Genellikle düşük-orta duyarlılık --Birkaç durum yalancı pozitifliğe yol açar --Uzun yarı ömür (birkaç aya kadar)

ALKOL KULLANIMINI GÖSTEREN GELECEKTE KULLANILABİLECEK BELİRLEYİCİLER

1- 5-Hidroksitriptofol: Alkol kullanımını saptamak için son zamanlarda kullanılan testlerden birisi de idrardaki 5-hidroksitriptofol (5-HTOL)/ 5-hidroksiindol-3-asetik asit (5-HIAA) oranıdır. Her iki bileşik de serotonin metabolizmasının ürünüdür. Alkol kullanımı 5-HTOL miktarını artırır, 5-HIAA miktarını azaltır. 5-HTOL alkol seviyesi arttığında yükselir ve alkol alımından 14-22 saat sonra normal seviyelerine döner. Bu testin nükslerde kullanımı uygun gibi görünmektedir.

2- Beta-Hekzoaminidaz: Beta-hekzoaminidaz (b-Hex) lizozomal bir glikozidazdır. Bu enzimin aktivitesi aşırı alkol alımı sırasında artmaktadır. Birçok dokuda bulunan bu enzimin A, B, I, P izoformları vardır (34). Bazı çalışmalarda b-Hex'in alkol bağımlılarını ayırmada GGT, CDT, AST veya ALT'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. (35,36). Test olarak özellikle B izoformu kullanılmaktadır. Yarı ömrü kısa olduğu için (2-4 gün) tarama testlerinde kullanılamayacağı ancak nükslerde faydalı bir yöntem olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir sorun yalancı pozitifliktir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, miyokard infarktüsü, tirotoksikoz, gebelik, nefrotoksik ilaçlar yalancı pozitiflik oluşturabilir (37). Yine de b-Hex'in CDT ve GGT ile birlikte kullanımının umut verdiği ileri sürülmüştür (36).

3- Asetaldehit Bileşimleri: Asetaldehit, alkol metabolizması sırasında oluşan reaktif bir ara üründür. Asetaldehit proteinlerle "kararlı ve kararsız" bileşimler oluşturur. Kararlı protein-asetaldehit bileşimleri alkol kullanımını ayırmak için kullanılmıştır (28).

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan bu testin kullanılabilirliği ile ilgili çok sayıda kısıtlılık olduğu anlaşılmaktadır. Son zamanlarda "hemoglobinle ilişkili asetaldehitin" alkol kullanımında etkili bir test olabileceğine ait çok sayıda çalışma yapılmıştır (38-40).

4- Transdermal Alkol Alıcı/Kayıt edici (sensor/recorder): Son yirmi yıl içinde alkol kullanımını cilt yolu ile saptamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu testler tarama çalışmalarından çok nüks için kullanılabilirler.

5- Alkol Kullanımını Erken Saptama Testi (AKEST): AKEST son zamanlara kullanılan ucuz ve kolay bir testtir. Tarama testi niteliği vardır. Genç yetişkinlerde riskli içme davranışlarının saptanmasında kullanılabilir. Kadınlarda duyarlılığının diğer testlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (41).

6- Diğer Laboratuvar Belirleyicileri: Son yirmi yıl içinde aşırı alkol kullanımını belirlemek için bir çok test kullanılmıştır. Bu testler birçok kısıtlılıklara sahiptir. Bunlar; HDL (High Density Lipoprotein), kolesterol, apolipoprotein A-I ve A-II, alfa-amino-N-butirik-asit/lösin oranı, kan asetat, kan metanol, idrar dolikol, 2,3-butanediol ve salsolinol miktarı olarak özetlenebilir (42).

Son zamanlarda hem idrarda hem de kanda bakılan belirleyicilerden birisi de etil-glukuroniddir. Etil-glukuronid etil alkolün doğrudan bir metabolitidir. Özellikle nükslerde orta süreli bir belirleyici olarak faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (43). Bir diğer test yağ asitleri etil esterleridir (44).

Gelecekte kullanılması olası testler ve özellikleri Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2: Alkol Kullanımını Gösteren Gelecekte Kullanılabilecek Belirleyiciler

	Olumlu yanları	Olumsuz yanları
5-HTOL/ 5-HIAA	--Güçlü nüks belirleyicisi	--Kısa yarı-ömür (saatler) --Yüksek maliyet ve sofistike test metodolojisi
Beta-Hex	--Orta-yüksek duyarlılık özellikle CDT ve GGT ile birlikte --Basit, ucuz metodoloji	--Kısa yarı-ömür(2-4 gün) --Birkaç durum yalancı pozitifliğe yol açar
Asetaldehit Bileşimleri	--Alkol alımının doğrudan ölçümü --Makul yarı-ömür (birkaç hafta)	--Metodoloji güçlükleri
Cilt yolu ile alkol kaydı (transdermal Alcohol sensor/recorder)	--Alkol kullanım miktar ve zamanının ölçümü --Kullanım kolaylığı, non-invasif olması, her yerde uygulanabilirlik --Nüks saptamada umut vermesi	--Pahalı olması --Tarama belirleyicisi olarak kullanım kolaylığı olmaması
AKEST	--Ucuz, kolay yapılabilir --Tarama belirleyicisi	--Duyarlılık azlığı
Diğerleri	--Gelecek için umut vermeleri	--Yeterli veri yokluğu

SONUÇ

Alkol kullanımının biyokimyasal belirleyicilerinin önemi Food and Drug Administration (FDA) nın CDT'yi alkol kullanımının bir belirleyicisi olarak kabul etmesinden sonra artmıştır. GGT, AST, ALT gibi daha kabul görmüş testler karaciğer hastalığının belirleyicileridir. CDT'nin FDA tarafından bu özelliğinin kabul görmesi alkol kullanımının belirgin bozukluk oluşturmadan belirti gösterebileceğini düşündürmüştür.

Alkol kullanımını gösteren bir belirleyicinin alkol alım süresi, miktarı ve sıklığını yansıması, belirleyicide oluşan değişikliklerin bu özelliklerle paralel olması gerekmektedir. Yine bu ilişkinin nüks ile olan bağlantısı yaş, cinsiyet, "ağır, orta, hafif ve sosyal içici" gibi değişkenlerle de aydınlatılabilir olmalıdır. Var olan tüm biyokimyasal belirleyiciler belirli kısıtlılıklar gösterdikleri için 21. yüzyılda yeni belirleyicilerin bulunmasına gereksinim vardır (45,46).

KAYNAKLAR

- 1- Grant BF, Harford TC, Dawson DA, et al. Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence. Alcohol Res Health 1994; 18: 243-248.
- 2- National Institute on Drug Abuse & National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. The Economic Costs of Alcohol and Drug Abuse in the United States. Department of Health and Human Services. Bethesda, Maryland, 1998.
- 3- Dufour MC, Fe Caces M. Epidemiology of the medical consequences of alcohol. Alcohol Res Health 1993; 17: 265-271.
- 4- Bjerre B, Borg S, Helander A, et al. CDT a valuable marker of overconsumption of alcohol. Guidelines for its use in connection with automobile driver examination. Lakartidningen 2001;14: 677-683.
- 5- Anton R, Moak DH, Latham P. Carbohydrate-deficient transferrin as an indicator of drinking status during a treatment outcome study. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 841-846.

- 6- Mitchell C, Simpson D, Chick J. Carbohydrate-deficient transferrin in detecting relapse in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48:97-103.
- 7- Stibler H, Borg S. Carbohydrate composition of serum transferrin in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 61-64.
- 8- Ghosh P, Okoh C, Liu Q.-H, Lakshman MR. Effects of chronic ethanol on enzymes regulating sialylation and desialylation of transferrin in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 576-579
- 9- Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995; 22:1462-1468.
- 10- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37:2029-2037.
- 11- Lesch OM, Walter H, Antal J, et al. Carbohydrate deficient transferrin as a marker of alcohol intake: a study with healthy subjects. *Alcohol* 1996; 31:265-271.
- 12- Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. G-glutamyltranspeptidase and carbohydrate-deficient transferrin: alternative measures of excessive alcohol consumption. *Clin Exp Res* 1995; 19:1541-1546.
- 13- Sillanaukee P, Olsson U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase. *Clin Chem* 2001; 47:681-685.
- 14- Glasinovic JC, Lobos X, Scrivanti M, et al. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyl transferase and mean corpuscular volume in the evaluation of recent alcohol intake in excessive drinkers. *Rev Med Chil* 2001, 129: 375-381.
- 15- Mundle G, Munkes J, Ackermann K, et al. Sex differences of CDT, GGT and MCV in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1400-1405.
- 16- Huseby NE, Nilssen O, Erfurth A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin and alcohol dependency: variation in response to alcohol intake among different groups patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 201-205.
- 17- Schmidt LG, Schmidt K, Dufeu P, et al.; Superiority of carbohydrate-deficient transferrin to gamma-glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1997; 154:75-80.
- 18- Anton RF, Dominick C, Bigelow M, Westby C. Comparison of bio-rad %CDT TIA and CDT as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47:1769-1775.
- 19- Stauber RE, Stepan V, Trauner M, et al. Evaluation of carbohydrate-deficient transferrin for detection of alcohol abuse in patients with liver dysfunction. *Alcohol* 1995; 30:171-176.
- 20- Murawaki Y, Sugisaki H, Yuasa I, Kawasaki H. Serum carbohydrate-deficient transferrin in patients with nonalcoholic liver disease and with hepatocellular carcinoma. *Clinica Chimica Acta* 1997; 259: 97-108.
- 21- Javors MA, Pichot JT, King TS, Anton RF. Search for biological markers. *Drug Addiction and its Treatment*. Johnson BA, Roache JD (Editors). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, s. 205-231.
- 22- Rosman AS, Lieber CS. Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol Health Res World* 1990; 14: 208-218.
- 23- Gjerde H, Amundsen A, Skog OJ, et al. Serum gamma-glutamyltransferase: an epidemiological indicator of alcohol consumption? *Br J Addict* 1987; 82:1027-1031.
- 24- Salmela KS, Laitinen K, Nystrom M, Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 228-230.
- 25- Memesanszky E, Lott JA, Arato M. Changes in serum enzymes in moderate drinkers after and alcohol challenge. *Clin Chem* 1998; 34: 525-527.
- 26- Salaspuro M. Conventional and coming laboratory markers of alcoholism and heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10(supl 6): 5-12.

- 27- Conigrave KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic tests for alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:13-26.
- 28- Salaspuro M. Biological state markers of alcohol abuse. *Alcohol Health Res World* 1994; 18:131-139.
- 29- Whitfield JB. Gamma glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355.
- 30- Sharpe PC, McBride R, Archbold GPR.; Biochemical markers of alcohol abuse. *QJM* 1996; 89:137-144.
- 31- Allen JP, Litten RZ, Anton RF, Cross GM. Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 799-812
- 32- Rubio M, Caballeria J, Deulofeu R, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in male patients with liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 923-927.
- 33- Mundle G, Munkes J, Ackermann K, et al. Sex differences of CDT, GGT and MCV in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1400-1405.
- 34- Mahuran D, Novak A, Lowden JA. The lysosomal hexosaminidase isoenzymes. *Isozymes Curr Top Biol Med Res* 1985; 12: 229-288.
- 35- Hultberg B, Isaksson A, Berglund M, Moberg AL. Serum b-hexosaminidase isoenzyme: a sensitive marker for alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 549-552.
- 36- Stowell L, Stowell A, Garrett N, Robinson G. Comparison of serum b-hexosaminidase isoenzyme B activity with serum carbohydrate-deficient transferrin and other markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 1997; 32:703-714.
- 37- Karkkainen P, Poikolainen K, Salaspuro M. Serum b-hexosaminidase as a marker of heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:187-190
- 38- Takeshita T, Morimoto K. Accumulation of HAA with habitual alcohol drinking in the atypical ALDH2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1-7.
- 39- Nomura F, Itoga S, Tamura M, et al. Biological markers of alcoholism with respect to genotypes of low-km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) in Japanese subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(Suppl 4):30-33.
- 40- Rosman AS, Waraich A, Baraona E, et al. Disulfiram treatment increases plasma and red blood cell acetaldehyde in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 958-964.
- 41- Harasymiw J, Vinson D, Bean P. The early detection of alcohol consumption score in the identification of heavy and at-risk drinkers from routine blood tests. *J Addict Dis* 2000; 19:43-59.
- 42- Meera V, Pal H, Sing R. Discriminative value of lipids and apolipoproteins in alcoholics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, 25:1011-22.
- 43- Wurst FM, Kempter C, Metzger J, et al. Ethyl glucuronide: a marker of recent alcohol consumption with clinical and forensic implications. *Alcohol* 2000; 20:111-116.
- 44- Auwarter V, Sporkert F, Hartwig S, et al. Fatty acid ethyl esters in hair as markers of alcohol consumption: segmental hair analysis of alcoholics, social drinkers, and teetotalers. *Clin Chem* 2001; 47:2114-2123.
- 45- Allen JP, Litten RZ. The role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20:87-88.
- 46- Allen JP, Litten RZ, Strid N, Sillanaukee P. The role of biomarkers in alcoholism medication trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25:1119-1125.