

ALKOL KULLANIM BOZUKLUKLARI VE KARBONHİDRATTAN YOKSUN TRANSFERRİN (KYT)

Alcohol Use Disorders and Carbonhydrate Deficient Transferrin (CDT)

Numan Konuk¹, Sibel Kıran², Murat Can³, Levent Atik¹, Durmuş Evcuman⁴

ÖZET

Alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımının saptanmasındayardımcı bir unsur olarak biyolojik belirleyicilerin kullanımı arayışları yasal bir konu olarak önemini sürdürmektedir. Bu yazıda alkol kullanım bozukluklarının saptanmasında kullanılan çeşitli biyolojik belirleyicilerden birisi olan karbonhidrattan yoksun transferrinin tanınal geçerliliği diğer belirleyicilerle karşılaştırılmış ve yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olan alkolle ilişkili trafik kazalarının önlenmesi amacıyla sürücü belgesi verilmesi ve alıkonulan belgelerin iadesi aşamasında yapılabileceklerle ilişkin pratik önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Alkol kullanım bozuklukları, biyolojik belirleyici, karbonhidrattan yoksun transferrin, trafik

ABSTRACT

kazaları.

Biological markers keep their importance in search of complementary factors helping to detect alcohol dependence and abuse as a legal matters. In this review the diagnostic validity of carbonhydrate deficient transferrin which is one of the biological markers in alcohol usage disorders were compared with other markers and studies were revised under this topic. We propose practical advices when issuing driver licence and giving back delayed licences to prevent traffic accidents which are among the most serious public health problem in our country.

Key words: Alcohol use disorders, biological markers, carbonhydrate deficient transferin, traffic accidents.

¹ Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

² Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

³ Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ Uzm. Dr. Adli Tıp Kurumu Zonguldak Adli Tıp Şube Müdürlüğü

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bildirdiğine göre trafik kazaları; yaralanmalara bağlı ölümler sıralamasında birinci, genel olarak ölüm nedenleri sıralamasında onuncu, ağır hastalık nedenleri arasında dokuzuncu sıradadır (1). 1998 yılı rakamlarına göre trafik kazaları, yaralanma sonucu gelişen kalıcı sakatlık nedenleri arasında ilk sıradadır ve 2020 yılında trafik kazalarının ağır hastalık nedenleri açısından üçüncü sıraya çıkması beklenmektedir (1). Türkiye'de trafik kazalarının ve bu kazalara bağlı kayıpların sıklığı bilinmektedir. Özellikle sağlık durumu değişiklikleri ve alkol kullanım bozukluklarının saptanması ve izlenmesi trafik güvenliği açısından öncelikli girişim alanlarından birisidir. Sürücü belgesi alınması başvurularında sağlık raporu gerekliliği ve uygulamalarına bakıldığında alkol bağımlılığı ve kötüye kullanım yönünden kişilerin, yalnızca klinik görüşmedeki kendi beyanlarına dayanarak değerlendirildiği bilinmektedir.

Alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımının saptanmasında öz bildirime dayalı CAGE (2) ve alcohol use disorders identification test (AUDIT) gibi ölçekler ve γ -glutamil transferaz (GGT), ortalama alyuvar hacmi (MCV), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve son yıllarda öne çıkan karbonhidrattan yoksun transferrin (KYT) gibi biyolojik belirleyicilerin kullanımını söz konusudur. Öz bildirime dayalı ölçeklerin yanı sıra biyolojik belirleyicilerin de tarama testi olarak kullanılması pek çok geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasına konu olmuştur. Örneğin Brinkmann ve ark'ı dört farklı belirleyicinin kombinasyonu ile geliştirdikleri formülün alkol bağımlılığının saptanmasında %100 özgül ve %92 duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (3).

Sürücülerin alkol kullanım bozukluklarının saptanması ve izlemi aşamalarında KYT gibi biyolojik belirleyicilerin kullanılması, konuyla ilgili nesnel veri sunabilir. Bu yazıda alkol kullanım bozukluklarının saptanmasında KYT ile diğer biyolojik belirleyiciler ve öz bildirime dayalı ölçeklerle yapılan karşılaştırma çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Y...NTEM

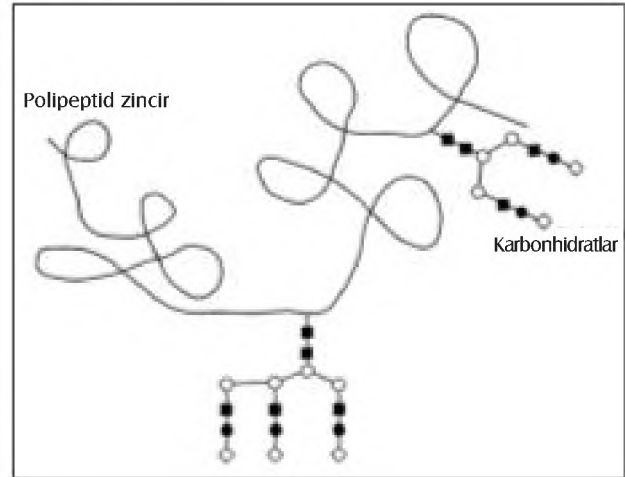
Bu gözden geçirmede, PubMed bilgisayar veri tabanı kullanılarak Aralık 2006'ya kadar yayımlanmış olan literatür derlenmiştir. Ayrıca, Türkçe dergiler için Çukurova Psikiyatri Dizini de araştırılmıştır. Veri tabanlarında tarama yapmak için "CDT, Carbohydrate Deficient Transferrine, alcohol, biological marker" ve "Alkol, biyolojik belirleyici, tarama testi" sözcükleri ve kombinasyonları kullanılmıştır.

KYT'nin Biyokimyasal Özellikleri

KYT yapısında sialik asit içeren bir glikoproteindir (Şekil 1). Sağlıklı bireylerde pentasialo, tetrasialo ve trisialo isoformları total serum transferinin 99%'unu oluştururken, disialo isoformu kalan 1%'lik kısmı oluşturur

(4). Kronik alkol tüketen kişilerde saptanan asialo, monosialo ve disialo formlarının tümü KYT olarak adlandırılır (5). Kronik alkol tüketiminin serum KYT düzeylerinin artmasına nasıl yol açtığı kesin olarak bilinmemekle birlikte hepatositlerde glikozil transferaz enzim eksikliği veya artmış sialidaz enzim aktivitesi ya da her ikisinin bir arada bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (6). En az bir hafta süreyle günde ortalama 60 (50-80 gram) gramlık alkol alımı KYT düzeylerinde yükselmeye neden olur ve bu artış, yoksunluk döneminde ortalama 15 (14-17) gün sonra normal seviyesine döner (7).

Şekil 1: Transferin Molekülü (Lesch ve ark'ndan (20) uyarlanmıştır)



KYT Ölçüm Yöntemleri

KYT ölçümü için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Kapiller elektroforez ve immünölçüm yöntemleri rutin laboratuvarlarda sık kullanılan metodlardır. Ancak yüksek performanslı sıvı kromatografisi KYT ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (4,8). KYT değerleri kullanılan yöntemle göre mg/L, ünite/L veya KYT'nin total transferrine % oranı olarak ifade edilebilir. Serumda transferrin düzeyleri değişkenlik gösterdiğinden KYT düzeyinin değerlendirmesinde toplam transferrin seviyesine % oranı olarak hesaplanması önerilmektedir. %KYT ile verilen değerlerin gebelik, anemi, ağır karaciğer hastalığı gibi transferrin düzeyini arttıran durumlar olduğunda daha duyarlı ve özgül olduğu düşünülmektedir (9-11). Ayrıca kronik alkol kullanımının belirlenmesinde biyolojik belirleyici olarak KYT ve GGT birlikte kullanıldığında alkol kullanım bozukluğu yönünden kadınlarda normal değer olarak yüksek kesme puanları kullanılırken, %KYT alındığında ise cinsiyete özgü kesme puanları kullanmak gerekmektedir (9).

KYT Düzeyinin Klinik Yorumlaması

Tüketilen alkol miktarı ile KYT düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (12,13). Yapılan çalışmalarda KYT konsantrasyonu ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir (14). Serum KYT konsantrasyonu ise sağlıklı

kadınlarda sağlıklı erkeklere göre daha yüksektir (15). Kadınlardaki farklı KYT düzeylerinin subklinik demir eksikliği, menstrüel siklus değişiklikleri, kanama miktarı, östrojen düzeyleri ve östrojen kullanımı ve hamilelik gibi durumlarla ilişkisi incelenmiş olup farklı sonuçlara ulaşılmıştır (5). Ek olarak bu farkın kadın alkol kullanıcıların farklı içme tarzları ve detoksifikasyonda karaciğer enzim sistemlerindeki farklılıktan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (6). Kronik alkol kullanımı olan hastalarda KYT yükselmesi ile ilişkili olabilecek immün sistem baskılanması haricinde dış bir etken saptanamamakla birlikte ağır karaciğer hastalıklarında, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, transferrinin genetik varyantları ve doğumsal glikoprotein metabolizma hastalıkları olanlarda KYT'nin yanlış pozitif sonuç verebileceği göz önüne alınmalıdır (5). Ayrıca bazı çalışmalarda ise KYT düzeylerinin düşük kan glukozu ve insulin duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Sağlıklı bireylerde, alkolle ilgili olmayan karaciğer hastalıklarında ve alkol kesilme dönemlerinde KYT serum konsantrasyonu sabit kalmaktadır. Bu yüzden alkol kesilmesinin izleminde bireyin daha önceki KYT değerleri yol gösterici olabilir (17).

Tanısal Geçerlilik ve Diğer Belirleyicilerle Karşılaştırma Çalışmaları

KYT'nin tanısal geçerliliği pek çok çalışmaya konu olmuştur (Tablo1). Tüketilen alkol miktarı ile çeşitli belirleyiciler arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (12,13). Alkol tüketiminin 60 gr/gün üzerinde olduğu olguların alındığı çalışmalarda KYT diğer geleneksel belirleyicilerden daha etkin bulunmuştur (18-20). Alkol kullanım bozukluklarını saptamada KYT'nin özgüllüğü ve duyarlılığı ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda alkol bağımlılığı tedavisi başlanan bireylerle sosyal içicilerde serum KYT düzeyleri karşılaştırılmıştır. Detoksifikasyon tedavisine alınan alkol bağımlısı bireylerle sosyal içicilerin karşılaştırıldığı bu çalışmalarda KYT'nin duyarlılığı %70-90, özgüllüğü %90'ın üzerinde bulunmasına (18) rağmen ayaktan tedavisi yapılan alkol bağımlıları ile sosyal içicilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda duyarlılık %40-60, genel toplumda ağır içiciliği taramak için yapılan çalışmalarda ise duyarlılık %40'ın altında bulunmuştur (21-23). Stibler tarafından farklı çalışmalardaki 2500 olgu özetlenmiş ve KYT'nin total klinik duyarlılığı % 82, özgüllüğü ise % 97 olarak değerlendirilmiştir. Ancak çalışmaların çoğu alkol bağımlılarını veya alkole bağlı organ hasarı olanları kapsamaktadır ve özellikle erken dönem sorunlu içiciler ile yoğun alkol kullananların sayıca az olduğu görülmektedir (7). KYT'nin duyarlılığı ile ilgili çalışmalara bakıldığında alınan alkol miktarı, içme davranışının süresi, içmeyi bıraktıktan ne kadar süre sonra kan örneği alındığı, yaş ve cinsiyetin önemli faktörler olduğu görülmektedir (24). KYT yarı ömrü ortalama 15 gün olduğu için yoksunluğun ilk 4 günü yapılan çalışmalarda KYT'nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (15).

Tıbbi hastalık öyküsü ve alkol kullanımına ait bulguları olmayan bir grup hastada deneyimli bir klinik gözlemcinin değerlendirmesi ve geleneksel laboratuvar yöntemleri ile KYT değerleri karşılaştırılmış, KYT değerlerinin alkol kötüye kullanımı tanısı ile korelasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

Çalışmaların birçoğunda alkole bağlı olan ve olmayan karaciğer hastaları arasında alkol kötüye kullanımının saptanmasında gerek erkek ve gerekse kadınlarda KYT'nin GGT'den daha iyi bir belirleyici olduğu bildirilmektedir. Tanı kriterlerine göre bağımlılık tanısının konduğu ve tüketilen alkol miktarının ölçüt olarak alınmadığı çeşitli çalışmalarda alkol bağımlılığı için KYT duyarlılığı %47-85, özgüllüğü %90-97, GGT için duyarlılık %68-80, özgüllüğü %95-96 arasında bulunmuştur (13,15,26). KYT ve GGT'nin ağır içicilik için birbirinden bağımsız belirleyiciler oldukları için birlikte kullanıldıklarında duyarlılığın arttığı, özgüllüğün ise fazla azalmadığı ileri sürülmüştür (9,27). Literatüre göre GGT+KYT kombinasyonu ağır içiciler ve alkol bağımlılığını saptamada erkeklerde %82-91 duyarlılık, %68-87 özgüllük göstermektedir (15,18,28,29). Alkol bağımlılığı tedavisinde yineleme ve yoksunluğun izlenmesinde KYT'nin GGT'ye göre daha duyarlı bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (30-32). Bazı çalışmalarda serum KYT düzeyleri izlenirken standart kesme puanlarından daha çok yoksunluk sırasında ölçülen ilk KYT düzeyine göre bir değişikliğin izlenmesinin daha uygun olacağı ileri sürülmüştür (17,30). Borg'a göre yoksunlukta ölçülen KYT düzeyine göre %30 artış olması yineleme göstergesidir (17). Anton'un çalışmasında alkol alımı sırasında ölçülen KYT düzeylerinde %30 azalma olmasının yoksunluğun sağlandığı ve sürdüğünü gösterdiği bildirilmiştir. Bu azalmanın gözlenemediği durumlarda içmenin devam etmesi ve yineleme oranı daha fazladır. Aynı çalışmada yinelemelerin saptanmasında alkol kesilme dönemindeki ölçümlere göre, GGT değerlerinde farklılık bulunmazken KYT değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (19,30,31).

Tüm bu çalışmaların sonucunda genel olarak KYT'nin daha özgül, GGT'nin ise daha duyarlı olduğu söylenebilir. GGT eşlik eden tıbbi hastalık varlığı durumlarında daha fazla yanlış pozitif sonuç vermektedir. Ayrıca KYT'nin bir avantajı olarak detoksifikasyon merkezleri ve kliniklerde yapılan çalışmalarda, KYT düzeyinin sık kullanılan bir çok ilaçtan etkilenmediği bildirilmiştir (23). GGT'nin ise antiepileptik ilaçlar ve hormonlar gibi birçok ilaçtan etkilendiği bilinmektedir (27).

Gül ve arkadaşları alkol bağımlılığı açısından laboratuvar belirleyicileri içinde GGT'nin duyarlılığını %69, özgüllüğünü %100, KYT duyarlılığını %41, özgüllüğünü ise %93 olarak bulmuştur (29). Alkol kötüye kullanımının saptanmasında ise GGT ve KYT duyarlılığını %32 bulunmuştur. Bu çalışmada duyarlılığın düşük saptanması alkol tüketim miktarına bakılmadan sadece tanıya göre değerlendirme yapılmasıyla ilişkili olabilir.

Tablo 1: KYT'nin Özgüllük ve Duyarlılığı ile İlişkili Çalışmalar

BELİRTEÇ	HASTA GRUBU	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	REFERANS
KYT	Detoksifikasyon tedavisine alınan alkoliklerle sosyal içiciler karşılaştırıldığında	%70-90	>%90	18
	Ayaktan tedavi alan alkol bağımlıları ile sosyal içiciler karşılaştırıldığında	%40-60		21, 22, 23
	Genel toplumda ağır içicilerin saptanmasında	<%40		21, 22, 23
	Alkol bağımlıları veya alkole bağlı organ hasarı bulunanlarda	%82	%97	7
	Tanı kriterine göre bağımlılık tanısı konan ve tüketilen alkol miktarı ölçüt olarak alınmadığında	%47-85	%90-97	13, 15, 26
	Alkol tüketim miktarına bakılmadan alkol bağımlıları incelendiğinde	%41	%93	29
GGT	Tanı kriterine göre bağımlılık tanısı konan ve tüketilen alkol miktarı ölçüt olarak alınmadığında	%68-80	%95-96	13, 15, 26
	Alkol tüketim miktarına bakılmadan alkol bağımlıları incelendiğinde	%69	%100	29
KYT+GGT	Ağır içiciler ve alkol bağımlılığını saptamada	%82-91	%68-87	15, 18, 28, 29

SONUÇ

Alkol kullanım bozukluklarının saptanması ve izleminde KYT ve diğer belirleyicilerin tek başına ya da birlikte kullanılmalarına karar vermek açısından eldeki bilgiler henüz yeterli değildir. Ancak KYT geleneksel biyokimyasal belirleyicilere göre daha özgündür (33). Tarama testi olarak kullanımlarının farklı çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllüklerinin olması yalnızca tek birinin kullanımının önerilmesini kısıtlamaktadır. Ancak KYT'nin genel toplum taramasında psikometrik değerleri elverişli gözükme de alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığının izleminde pratik faydaları olabilir. Sürücü belgesi verilmesi ve belge geçerlilik değerlendirmesi ve denetlenmesinde ya da profesyonel sürücü olarak işe başlanması gibi durumlarda, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının saptanması önemlidir. Sürücü belgelendirme ve profesyonel sürücü olarak çalışacaklarda alkol kötüye kullanımı ve bağımlılık yönünden uygun incelemelerin hem özbeöz ölçekleri ile hem de biyolojik belirleyicilerin incelenmesi ile değerlendirilmeleri ve periyodik olarak uygun biyolojik belirleyicilerle izlenmeleri gerekmektedir. Bu ölçek ve biyolojik belirleyiciler konusunda karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında birleşik kullanımları durumunda tanısal geçerlilikleri artmaktadır. Ölçeklerin kullanımı önemlidir ancak ölçeklere ek olarak biyolojik belirleyiciler izlemde de kullanılabilir pratik ve nesnel birer araç olmaları açısından değerlidir.

Sürücü olur raporları düzenlenmesine esas olan sağlık muayenelerinde, sürücü adaylarında alkol kullanım bozukluklarının belirlenmesinde, trafik güvenliğini tehlikeye sokabilecek sürücülerin araştırılmasında KYT düzeyinin saptanması konuyla ilgili nesnel veri sunabilecektir. Alkol kullanım bozukluklarının kesin olarak saptanabilmesi alkole ilişkili trafik kazalarının önlenmesinde etkili olacaktır. Gelişmiş ülkelerde biyolojik belirleyicilerle yapılan sürücü belgesi değerlendirmeleri başarı ile uygulanmaktadır (3). Trafik kazalarının ülkemizdeki

yaygınlığı ve yol açtığı sosyoekonomik kayıplar göz önüne alındığında biyolojik belirleyicilerin rutin kullanımının nispeten yüksek olan maliyeti göz ardı edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Hancı İH. Alkol ve Trafik Kazaları. II. Trafik Şurası, Ankara, 2004.
- 2- Ewing JA. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA. 1984; 252:1905-7.
- 3- Brinkmann B, Kohler H, Banaschak S, et al. ROC analysis of alcoholism markers- 100% specificity. Int. J. Legal Med. 2000; 113; 293-9.
- 4- Hacker R, Arndt T, Helwig RA, et al. Investigation by isoelectric focusing of the initial carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and non-CDT transferrin isoform fractionation step involved in determination of CDT by the Chron Alcol D assay. Clin. Chem 2000; 46:483-492.
- 5- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem 2001; 47:13-27.
- 6- Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake. Hepatology 1995;22:1462-8.
- 7- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed, Clin. Chem. 1991; 37:2029-37.
- 8- Bortolotta F, Tagliaro F, Cittadini F, et al. Determination of CDT, a marker of chronic alcohol abuse, for driving license issuing: immunoassay versus capillary electrophoresis. Forensic Science International 2002; 128:53-58.
- 9- Anton, RF, Dominick C, Bigelow M, et al. Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDTest as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with gamma-glutamyltransferase. Clin Chem.

- 2001; 47: 1769-75.
- 10- Bean P, Liegmann K, Lovli T, et al. Semiautomated procedures for evaluation of carbohydrate-deficient transferrin in the diagnosis of alcohol abuse. *Clin Chem* 1997; 43: 983-89.
 - 11- Viitala K, Lahdesmaki K, Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTest method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998; 44:1209- 1215.
 - 12- Gomez A, Conde A, Aguiar JA, et al. Diagnostic usefulness of carbohydrate-deficient transferrin for detecting alcohol-related problems in hospitalized patients. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:267-70.
 - 13- Mikkelsen IM, Kanitz RD, Nilssen O, et al. Carbohydrate-deficient transferrin: marker of actual alcohol consumption or chronic alcohol misuse? *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 646-50.
 - 14- Mundle G, Ackermann K, Munkes J, et al. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of combining carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:760-766.
 - 15- Mundle G, Munkes J, Ackermann K, et al. Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin γ -glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1400-05.
 - 16- Fagerberg B, Agewall S, Urbanavicius V, et al. Carbohydrate-deficient transferrin is associated with insulin sensitivity in hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:712-5.
 - 17- Borg S, Helander A, Voltaire CA, et al. Detection of relapses in alcohol-dependent patients using carbohydrate-deficient transferrin: improvement with individualized reference levels during long-term monitoring. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:961-3.
 - 18- Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and g-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1215-122.
 - 19- Huseby NE, Bjordal E, Nilssen O, et al. Utility of biological markers during outpatient treatment of alcohol-dependent subjects: carbohydrate-deficient transferrin responds to moderate changes in alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:1343- 46.
 - 20- Lesch OM, Walter H, Freitag H, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a screening marker for drinking in a general hospital population. *Alcohol Alcohol* 1996; 31:249-56.
 - 21- Allen JP, Litten RZ, Anton RF, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:799-812.
 - 22- Gronbaek M, Henriksen JH, Becker U. Carbohydrate deficient transferin a valid marker of alcoholism in population studies? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:457-61.
 - 23- Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IMB, et al. The specificity of the CDT assay in general practice: the influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:908-13.
 - 24- Bell H, Tallaksen CME, Try K, et al. Carbohydrate-deficient transferin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Alcohol* 1994; 18:1103-1108.
 - 25- Golka K, Sondermann R, Reich SE, et al. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a biomarker in persons suspected of alcohol abuse. *Toxicology Letters* 2004; 151:235-41
 - 26- Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), γ -glutamyltransferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1414-19.
 - 27- Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. g-Glutamyltranspeptidase and carbohydrate deficient transferrin: alternative measures of excessive alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:1541-46.
 - 28- Conigrave KM, Degenhardt JL, Whitfield JB, et al. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:332-39.
 - 29- Gül S, Akvardar Y, Taş G, ve ark. Alkol Kullanım Bozukluklarında Tarama Testleri ve Laboratuvar Belirteçlerinin Tanısal Etkinliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16:3-12.
 - 30- Anton, RF. The use of carbohydrate deficient transferrin as an indicator of alcohol consumption during treatment and follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:54-56.
 - 31- Mitchell C, Simpson D, Chick J. Carbohydrate deficient transferin in detecting relapse in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1997; 48:97-103.
 - 32- Schmidt LG, Schmidt K, Dufeu P, et al. Superiority of carbohydrate-deficient transferrin to g-glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1997; 154:75- 80.
 - 33- Şengül CB, Şengül C, Dilbaz N, et al. Alkol kullanım bozukluklarında yeni bir biyokimyasal belirleyici: Carbonhydrate Deficient Transferrin (CDT) Bağımlılık Dergisi 2004; 5: 139-46.