

ALKOL KULLANIM BOZUKLUKLARINDA TARAMA TESTLERİ VE BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Screening Tests and Biochemical Markers in Alcohol Use Disorders

Selami Gül¹, Yıldız Akvardar²

ÖZET

Tarama testleri alkol kullanım bozukluklarının saptanmasını kolaylaştırır. CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) ve Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AKBTT) (AUDIT; Alcohol Use Disorders Identification Test) yaygın kullanılan tarama testleridir. Michigan Alkolizm Tarama Testi'nin (MATT) (MAST; Michigan Alcoholism Screening Test) seçiciliği düşüktür. Kısa tarama testleri (CAGE ve AKBTT gibi) daha yüksek geçerlilik göstermektedir.

Tarama testlerinin kısıtlılığı olguların bellek ve dürüstlüklerine güvenilmesini gerektirmeleridir. Alkolün neden olduğu bellek sorunlarının yanında, bu bozukluklarda yadsımanın sık görülmesi testlere olan güveni azaltmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal belirleyicilere de gereksinim duyulmaktadır. Karbonhidrattan yoksun transferin (CDT, carbohydrate-deficient transferrin), son 20 yılda üzerinde yaygın olarak çalışılan ve en çok ümit veren ağır içicilik belirleyicisi olmuştur. Ancak karışık test yöntemi, yüksek maliyet ve ulaşılabilirlik sorunu vardır. GGT'nin (gama-glutamyltransferaz) duyarlık bakımından CDT'den daha az tanınal değer taşıdığı bildirilse de kolay ulaşılabilir olması, ucuzluğu ve basit test yöntemi gibi avantajları vardır. CDT'nin en önemli avantajları yüksek özgüllüğü ve nüks belirleyicisi olarak uygunluğudur. GGT bu açılardan CDT'ye göre kısıtlılık göstermektedir.

Alkol kullanım bozukluklarının objektif göstergeleri olarak yeni belirleyiciler üzerinde çalışmalar sürmektedir. CDT dışında beta-heksozaminidaz (β -Hex) ve 5-hidroksitriptofol (5-HTOL) üzerinde durulmaktadır. Tarama testleri ve biyokimyasal belirleyicilerin değerli olduğu alanlar; tedavide motivasyon artırma, bazı iş kollarında güvenlik önlemi amacıyla kullanım, toplum sağlığı çalışmaları ve diğer bilimsel çalışmalardır.

Anahtar kelimeler: Alkol kullanım bozuklukları, tarama testleri, biyokimyasal belirleyiciler.

ABSTRACT

Screening tests facilitate the alcohol use disorder diagnosis. CAGE (acronym for Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) and Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) are frequently used screening tests. The sensitivity of Michigan Alcoholism Screening Test is lower. The validity of shorter screening tests (eg. CAGE, AUDIT) is higher.

The limitation of screening tests is the necessity to rely on the memory and honesty of cases. Besides the alcohol related memory problems, denial often seen in these disorders makes these tests less reliable. Therefore biochemical markers are needed. In the past two decades carbohydrate deficient transferrin (CDT) has been most widely studied and most hopeful marker. But the complicated test procedure, high cost and less availability are problems about this marker. GGT (gama glutamyltransferase) which is reported to have lower sensitivity has advantages such as the higher availability, low price and simple test procedure. The high specificity and suitability as a relapse marker are the most important advantages of CDT. GGT has limitations on these aspects according to CDT.

The studies on the new markers for alcohol use disorders as objective indicators are going on. Beta-hexosaminidase (β -Hex) and 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) has been proposed. Screening tests and biochemical markers are valuable for motivation enhancement in treatment, security measures in certain professions, public health and other scientific studies.

Key words: Alcohol use disorders, screening tests, biochemical markers.

¹ Zamansız kaybettığımız Dr. Selami Gül'ün anısına

² Doç. Dr. . Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

GİRİŞ

Alkol kullanım bozuklukları sağlık sorunlarının yanı sıra sosyal ve ekonomik sorunlara neden olur. Erken tanı ve etkili müdahale bu sorunları azaltabilir (1). Ancak hekimler tarafından hastaların yarısından azına tanı konmakta ve çok azı tedaviye yönlendirilmektedir (2, 3, 4). Damgalanma korkusu ve yadsıma nedeniyle hastaların öz bildiriminin (self-report) yetersiz ve güvenilirliğinin düşük oluşu erken tanı ve tedavinin önündeki engellerdir (5). Hekimlerin alkol kullanım sorunları olan hastalara karşı olumsuz tutumları, tedavi başarısı konusunda kuşkuları ve bilgi yetersizlikleri diğer engeller olabilir (2, 4, 6). Alkol kullanım bozuklukları, genel sağlık sorunu olmalarının yanında psikiyatri alanında da önemlidir. Psikiyatrik bozukluklarda alkol kullanım bozukluğu ek tanısı sık karşılaşılan ve tedavide sorun yaratan bir durumdur (7, 8). Bu yazıda alkol kullanım bozukluklarının tanısında kullanılan tarama testlerinin ve biyokimyasal belirleyicilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Alkol kullanım bozukluklarının erken tanısı için öz bildirime dayalı, pratik ve geçerli tarama testleri geliştirilmiştir. CAGE, Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AKBTT) [(AUDIT); Alcohol Use Disorders Identification Test] ve Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) [(MAST), Michigan Alcoholism Screening Test] en iyi bilinenlerdir (9). Testlerin değerlendirilmesinde hastaların dürüstlük ve belleklerine güvenilir. Yadsıma savunma düzeneği ve damgalanma endişesi testlerin etkinliğini azaltır. Bu nedenle daha objektif testler olarak biyokimyasal belirleyicilere gereksinim duyulmaktadır. Bu belirleyiciler, alkol kullanım bozukluklarının erken tanınması yanı sıra, hasta izlemi ve motivasyon arttırmak için kullanılabilirler (10). Bu amaçlarla GGT, MCV (ortalama eritrosit hacmi), CDT, ALT (Alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), AST/ALT oranı, β -Hex, 5-HTOL, kan etanolü, yüksek dansiteli lipoprotein ve apolipoproteinler, kan fosfotidil etanol gibi çok sayıda belirleyici üzerinde çalışılmıştır (9, 11, 12, 13).

Tanı sınıflamalarında alkol kullanım bozuklukları ölçütleri oldukça açık olmasına rağmen bir çok durumda tanı araçlarının kullanılması gerekir.

A-Psikiyatri Kliniklerinde Tanı Araçlarının Kullanımı:

1-Tanıya yardımcı olarak: Alkol ve madde kullanım bozuklukları psikiyatri birimlerinde sıklıkla saptanamamaktadır (14, 15, 16). Bu durumun hastaların sıklıkla kullandığı 'yadsıma' savunma mekanizması, yapılandırılmış klinik görüşme ölçeklerini tamamlayamamaları ve gerçeği değerlendirme yetisi bozuk hastaların alkolün etkilerini hastalık belirtilerinden ayırt edememeleri ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (15, 16, 17). CAGE ve AKBTT gibi tarama testleri psikiyatrik hastalığı olan grupta farklı sonuçlar gösterebilir (15, 17). Psikiyatri kliniklerinde MATT yüksek duyarlılık ve orta düzeyde özgüllük göstermektedir (18). Şiddetli ruhsal hastalığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada tarama testleri klinik muayene ve tıbbi öyküden daha etkin bulunmuştur (19).

2-Tedavi izlemi: Biyokimyasal belirleyiciler alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve nükslerin (relapse) saptanmasında kullanılabilirler (20). CDT ve GGT'nin nüks belirleyicileri

olarak kullanılabilecekleri gösterilmiştir (21, 22).

3-Hastaya geri bildirim verme: Hastalara içme ve içmenin olumsuz sonuçlarının ilgili ve empatik yaklaşımla geri bildirimde bulunulması, onların davranış değişikliği gereksinimlerini uyarabilir. Bu amaçla GGT ve CDT motivasyon artırmaya yardımcı olarak kullanılmaya daha uygundur (20).

4-Klinik ve deneysel çalışmalar: Biyokimyasal belirleyiciler çalışmalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve hastalar tarafından içme davranışı bildirimlerinin ve değişimlerinin doğrulanmasında değerli olabilir (23).

B-Alkol Kullanım Bozukluklarının Genel Özelliği Nedeniyle Tanı Araçlarının Kullanımı:

1-Yadsıma ve damgalanma: Alkol kullanım bozukluklarında damgalanma endişesi ve yadsıma düzeneği sorunun oldukça geç dönemlere kadar gizli kalmasına neden olur (5, 24, 25). Biyokimyasal belirleyicilerin kullanılması bu hastaların saptanmasının yanı sıra hastaların aşırı tüketimlerini kabul etmelerine, motivasyon artırmaya ve tedaviye yönlendirilmelerine yardımcı olur (20).

2-Yetersiz tanı ve yönlendirme: Önemli sorunlardan biri hekimlerin tanı atlamaları ve hastaları düşük oranda tedaviye yönlendirmeleridir (2, 4, 26). Genellikle hastaların fiziksel sorunları ortaya çıktığında tanı konulmaktadır (4). Tarama testleri ve biyokimyasal belirleyicilerin kullanılması bu sorunun çözümünde yardımcı olabilir (9).

C-Genel Sağlık Hizmetlerinde Tanı Araçlarının Kullanımı:

1-Erken tanı ve tedavi: Önemli sağlık, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olan alkol kullanım bozukluklarına erken ve etkili müdahale ekonomik kaybı ve diğer sorunları belirgin şekilde azaltır (1). Bir çok ağır içici oldukça sağlıklıdır ve genellikle tedaviye başvurmazlar. Alkol bağımlılığı veya organ hasarı meydana gelinceye kadar içmeye devam ederler (9). Bu nedenle erken tanı önemlidir. Tarama testleri ve biyokimyasal belirleyicilerin çoğu, birinci basamak hizmetlerinde, hastanelerde, sağlık birimlerinde ve çeşitli iş alanlarında kullanım için ulaşılması kolay tanı araçlarıdır (9, 27).

2-Halk sağlığı ve güvenliği: Alkol tüketiminin ölçülmesi halk sağlığı ve güvenliğinde önemlidir. Özellikle alkol kullanılmaması gereken işlerde çalışan kişilerin (pilotlar, havalimanı kule ve demiryolu çalışanları gibi) denetlenmesinde biyokimyasal belirleyicilerin kullanılması yararlı olabilir (23).

TARAMA TESTLERİ

Alkol kullanım bozukluklarının saptanması amacıyla birçok tarama testi geliştirilmiştir. Tarama testinin "iyi" olarak değerlendirilmesi yüksek geçerlilik göstermesiyle ilişkilidir (23). Geçerlilik, herhangi bir yöntem veya tekniğin kesin doğru olduğu varsayılan bir ölçümün sonuçları ile kıyaslanmış belirleyicisidir. Güvenilirlik ise iki testin sonuçlarının birbiriyle ne ölçüde uyumlu olduğunu ölçer. Geçerlilik temel olarak duyarlılık ve özgüllük ile belirtilir. Sağlık araştırmalarında duyarlılığın amacı doğru pozitif (patolojik) olanların tümünü, özgüllüğün amacı

ise sağlam olanların tümünü yakalayabilmektir (28).

İdeal bir tarama testi, uygulayıcı ve uygulananlar açısından kolay uygulanabilmeli ve kısa olmalıdır. Test doğru sonuçlar vermeli ve daha ayrıntılı görüşme ölçekleri ile uyumlu olmalıdır. Uygulamada seçilecek testin, uygulanan nüfus için uygun olması ve alkol bağımlılarının %80'inden fazlasını ayırt edebilmesi istenir (9).

Tarama testleri alkol kullanım bozukluklarının saptanmasında biyokimyasal belirteçlerden daha yüksek geçerlilik göstermektedir (26, 29, 30, 31, 32). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde daha düşük geçerliliğe sahiptirler (27). Testlerin duyarlılıkları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (33, 34).

CAGE

CAGE, alkol bağımlılığı olan bireyleri ayırt etmek amacıyla geliştirilmiş, evet ve hayır yanıtlarının beklediği dört sorudan oluşan, kısa ve basit bir testtir. Yaygın olarak kullanılan test alkolü azaltma veya kesmeyi (Cut down), alkol kullanımıyla ilgili eleştirilerden sıkılmayı (Annoyed), suçluluk hissetmeyi (Guilty) ve sabah ilk iş olarak içmeyi (Eye-opener) sorgular (35). CAGE yukarıda parantezler içinde verilen sözcüklerin baş harfleridir. CAGE'ye verilen iki ve daha fazla "evet" yanıtı, alkol kullanım bozukluğu tanısını düşündürür. Test bu kesme noktasında değişik popülasyonlarda %71-78 duyarlılık, %85-99 özgüllük göstermiştir (34, 36, 37, 38). Birinci basamakta ise duyarlılığı %51-97 ve özgüllüğü %78-96 arasında değişmektedir (27).

Ülkemizde CAGE alkol kullanım bozukluklarının sıklığını araştırmak amacıyla çalışmalarda kullanılmıştır. Örneğin; İstanbul nüfusunu yansıtan örneklemin %6.8'i (39), tıp fakültesi öğrencilerinin %7.4'ü (40), bir işletme çalışanlarının %34.6'sı (41) CAGE'dan iki veya daha fazla puan almıştır.

T-ACE (tolerance-annoyed, cut down, eye opener) CAGE'in alkol tüketiminden dolayı suçluluk hissetmeyi sorgulayan sorusunun, daha az yadsımaya neden olacağı düşünülen, toleransı (T) sorgulayan soruyla değiştirilmesiyle oluşturulmuştur. Test hamile kadınlarda yüksek riskli içicileri ayırt etmede geçerli bulunmuştur (42). Şiddetli ruhsal hastalığı olanlarda CAGE ve MATT'nden daha yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (19).

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

MATT, içme sorununu, yardım arama davranışını ve alkolle ilişkili kayıpları sorgulayan 25 sorudan oluşur. Bazılarında açıklama istenilen testin sorularının puanları farklılık gösterir. Bu nedenle değerlendirmesi AKBTT ve CAGE'e göre daha uzun zaman alır. Alkolizmi saptamak amacıyla kesme noktası 5 olarak önerilmektedir.

MATT'inin alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığını ayırt etmek amacıyla kesme noktası 5 olarak alındığında duyarlılığı %98, özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir (43). Sonraki çalışmalarda yüksek sonuçlar kadar oldukça düşük sonuçlar da bildirilmiştir (9). Psikiyatri birimlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda alkol kullanım bozukluklarını saptamada %87.7 duyarlılık ve %68.1 özgüllük göstermiştir (18). Türkiye'de geçerliliğinin araştırıldığı çalışmada kesme noktası 5-9 arasında alındığında alkol bağımlılığı olanlarla olmayanları en iyi şekilde ayırdığı bildirilmiştir (44). Psikiyatri kliniğine

başvuran hastalarda MATT, CAGE ve AKBTT testlerinin tanısal etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı çalışmada, MATT alkol bağımlılığını saptamada etkin bulunurken, alkol kötüye kullanımının saptanmasında diğer iki testten daha düşük etkinlik göstermiştir (29).

Uzun bir tarama testi olarak MATT, kısa tarama testlerinden daha etkin değildir (18, 19, 29). Bu nedenle 10 sorudan oluşan Özet MATT (ÖMATT) (Brief-Michigan Alcoholism Screening Test, BMAST) ve 13 sorudan oluşan Kısa MATT (KMATT) (Short-Michigan Alcoholism Screening Test, SMAST) olarak iki kısa formu geliştirilmiştir (9, 45).

Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AKBTT)

AKBTT, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından birinci basamak hizmetlerinde zararlı ve riskli alkol tüketimini saptamak amacıyla geliştirilmiş, 10 sorudan oluşan bir tarama testidir (46). Çoğu tarama testinden farklı olarak son bir yıla ilişkin sorular içerir. Görüşmecisi formu ve özbebildirim formu olarak iki biçimde uygulanmaktadır. Alkol tüketiminin sonuçlarının yanında miktarını, sıklığını ve yoğunluğunu da sorgular (47). On sorunun her biri dört puan üzerinden değerlendirilir. AKBTT, alkol tüketimi (3 soru), içme davranışı ve bağımlılık (3 soru) ve alkolle ilişkili sorunlar (4 soru) olarak üç bölümden oluşur. Kesme noktası 8 puan alındığında çalışmaların çoğunda oldukça yüksek duyarlılık, daha düşük fakat kabul edilebilir özgüllük göstermiştir. DSÖ'nün 6 farklı ülke üzerinde gerçekleştirdiği alan çalışmasında görüşmecisi formu zararlı ve riskli alkol kullanımında yüksek duyarlılık (%87-96) ve özgüllük (%81-98) göstermiştir (46). Görüşmecisi formunun kesme noktası 5-9 arasında alındığında, şiddetli ruhsal hastalığı olan hastalarda %70-90 duyarlılık, %72-83 özgüllük göstermiştir (48).

Ülkemizde, yatarak tedavi gören alkol bağımlılığı tanısı alan 51 hasta ile yapılan bir çalışmada testin görüşmecisi formunun geçerlilik ve güvenilirliği araştırılmış, testin MATT ile olan ilişkisine ($r=0.32$, $p<0.05$) göre geçerli olduğu bildirilmiştir (49). AKBTT'nin sadece alkol bağımlılığında (%100 duyarlılık, %75 seçicilik, 0.99 ROC eğrisi alanı) değil, alkol kötüye kullanımının saptanmasında da yüksek etkinlik (%89 duyarlılık, %75 seçicilik, 0.91 ROC eğrisi alanı) gösterdiği Gül ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (29).

TWEAK

TWEAK, Russell ve arkadaşları (50) tarafından hamile kadınlarda riskli alkol kullanımını saptamak üzere geliştirilmiş tarama testidir. Test, CAGE gibi sorgulanan özelliklerin baş harflerinden oluşur (Tolerance, Worried, Eye opener, Amnesia, C(K)ut down). Beş sorudan oluşan testin iki sorusu CAGE'den, iki sorusu MATT'nden alınmıştır. TWEAK'in geliştirilme amacına uygun olarak hamile kadınlarda alkol kullanım bozukluklarını diğer testlerden daha iyi ayırt ettiği gösterilmiştir (50).

Hızlı Alkol Sorunları Tarama Testi (Rapid Alcohol Problems Screen, RAPS)

RAPS, iki soru TWEAK'den, iki soru AKBTT'ten ve bir soru da BMAST'ten alınarak oluşturulmuş beş sorudan oluşan bir tarama testidir. Kesme noktası bir

olarak alındığında acil servis hastalarında diğer tarama testlerinden daha etkin olduğu, duyarlılığının erkeklerde %93, kadınlarda %84, özgüllüğünün erkeklerde %82, kadınlarda %75 olduğu bildirilmiştir (51).

BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Alkol kullanım bozukluklarının tanısında yardımcı araçlar olarak biyokimyasal belirleyiciler, durum belirleyicileri (state markers) ve yatkınlık belirleyicileri (trait markers) olarak ikiye ayrılırlar. Durum belirleyicileri (örn; GGT, MCV, CDT) hastalıkla birlikte var olurlar, hastalık öncesinde ve sonrasında bulunmamalıdır. Yatkınlık belirleyicisi ise (örneğin, trombosit monoamlin oksidaz enzimi, adenilat siklaz, aldehit dehidrojenaz, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen, opioid, dopaminerjik, adrenerjik, serotonerjik sistemler, elektrofizyolojik belirteçler) kişinin tüm yaşamı boyunca saptanabilir (52). Genetik belirleyiciler yatkınlık belirleyicileridir. Genetik yatkınlığı veya yüksek riskli kişileri gösterirler. Durum belirleyicileri ise aşırı alkol tüketimi dönemlerini veya kronik alkol entoksikasyonunu gösterirler (11).

İyi bir biyokimyasal belirleyicinin geçerli, güvenilir, fiyatının uygun, stabil (nüks belirleyicisi olarak içmenin kesilmesinden sonra birkaç gün; tarama belirleyicisi olarak bir-iki hafta düzeyinin pozitif olması), kullanımının ve değişik birimlere (birinci basamak hizmetleri, gastroenteroloji klinikleri, travma ve detoksifikasyon birimleri gibi) uyumunun kolay, uygulayıcı ve uygulananlar tarafından kabul edilir olması istenir. Uygulamada belirleyiciler bu özelliklere göre seçilirler. Ancak hiçbir belirleyici bu özelliklerin tümünü karşılayamamıştır (23).

Genel olarak alkol tüketimi ile ilgili biyokimyasal belirleyiciler tarama testlerinden daha düşük geçerlilik gösterirler. Birinci basamak ve genel popülasyon çalışmalarında da etkinlikleri daha düşüktür (53). Sık kullanılan biyokimyasal belirleyicilerle CDT'nin avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de verilmiştir.

GELENEKSEL BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Gama-glutamil transferaz (GGT)

GGT, alkol kullanım bozukluğunu saptamak için en yaygın kullanılan biyokimyasal belirleyicidir (23). Karaciğer, böbrek, pankreas ve prostatta bulunur. Enzim, bu organlarda hücre zarından aminoasitlerin taşınması ve glutatyon metabolizması gibi çeşitli fizyolojik etkinliklerde yer alır. Uzun süreli aşırı alkol tüketimi serum GGT düzeyini sıklıkta artırır (54). Bu artış, zarar gören karaciğer hücrelerinden kana GGT sızıntısı olmasına ve/veya GGT sentezinin artmasına bağlıdır. Yarılanma ömrü 2-4 haftadır (55).

Alkol tüketimiyle serum CDT düzeyi, GGT düzeyinden daha erken yükselmektedir. Sağlıklı sosyal içicilerde üç hafta boyunca günlük 60 gram alkol tüketiminin ardından serum CDT düzeyinde anlamlı bir yükselme görülürken, GGT düzeyinde gözlenmemiştir (56). Anlamlı derecede GGT düzeyi artışının günlük 60 gramın üstünde alkol tüketimiyle en erken beşinci haftada gelişebildiği bildirilmiştir (9).

GGT'nin basit laboratuvar yöntemleriyle (genellikle kinetik yöntem) ölçülebilmesi, düşük maliyeti ve yüksek kabul edilişliği önemli avantajlarıdır (11, 20). Bir çok has-

talık ve ilaç kullanımının hatalı sonuçlara neden olması önemli bir dezavantajdır. Alkol dışı karaciğer hastalıkları, biliyer sistem hastalıkları, böbrek ve kalp hastalıkları, obezite, hipertiroidizm, şiddetli travmalar, bazı ilaçların (barbitüratlar, antikonvülsanlar, antikoagülanlar gibi) kullanımı yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır (57). Alkol bağımlıları ve ağır içicilerde duyarlılığı %50-90 arasında, özgüllüğü ise ortalama %70 olarak bildirilmiştir (11). Kadınlarda daha düşük duyarlılık ve nadiren 30 yaş altında yüksek değer göstermektedir (9).

Alanin aminotransferaz ve aspartat amino transferaz (ALT ve AST)

Karaciğer enzimleri olan ALT ve AST sıklıkla karaciğer hasarını göstermek için rutin olarak kullanılan testlerdir. Ancak duyarlılıkları düşüktür (23). Araştırmalara göre bağımlı ve ağır içicilerde AST'nin duyarlılığı %25-60, ALT'nin duyarlılığı ise %15-40 arasında değişmektedir (9). Bu oranlar GGT'ye göre oldukça düşüktür. Her iki testin ayrı ayrı total miktarlarına bakılabilir gibi AST'nin ALT'a oranına da bakılabilir. AST/ALT oranının ikinin üzerinde olması alkole bağlı karaciğer hasarını gösterir (58). Oranın duyarlılığı düşük (%19), özgüllüğü ise yüksek (%98.7) bulunmuştur (59).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV)

Kronik alkol tüketimi eritrositlerin hacmini (MCV) arttırabilir. Alkolün indüklediği hacim artışının altındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Alkolün folik asit eksikliğine, karaciğer hastalığına neden olmasıyla dolaylı etkileri ve eritrositler üzerine doğrudan etkisi olası mekanizmalardır (54, 57). MCV'nin duyarlılığı genellikle GGT ve CDT'den daha düşüktür (60, 61). Bununla birlikte GGT'dan (60, 61, 62) ve CDT'den (61) daha yüksek özgüllük gösterdiği bildirilmiştir. MCV'nin dezavantajı alkolün kesilmesinden sonra normale dönmesi için aylara ihtiyaç olmasıdır. Bu nedenle MCV alkol kullanım bozukluklarında nüks göstermede uygunsuz, düşük duyarlılığı nedeniyle de taramada yararı kısıtlı bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir (23).

YENİ BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Karbonhidrattan yoksun transferrin (Carbohydrate-deficient transferrin, CDT)

CDT, son 15 yılda en ümit verici ve üzerinde yaygın olarak çalışılan yeni bir ağır içicilik belirleyicisi olmuştur. Transferrin, karaciğerden sentezlenerek salınan ve demir transportunu sağlayan bir glikoproteindir. Aşırı alkol içme dönemlerinde transferrinin sialik asit, galaktoz ve N-asetilglukozamin içeren karbonhidrat içeriği azalmaktadır ve karbonhidrattan yoksun transferrin olarak adlandırılmaktadır (53). Bu azalmanın nedeni halen araştırılmaktadır. Alkol ya da metabolitlerinin, transferrin molekülüne karbonhidrat gruplarının eklenmesinden sorumlu glikoziltransferaz enzimlerinin etkinliklerini azalttığı ve karbonhidratları ayıran sialidaz enzimlerinin etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir (23). Serum CDT düzeyi GGT ve AST düzeyine göre, 3 hafta boyunca günde 60 gr alkol alındığında önemli derecede artış gösterir (56).

CDT'in total miktarı ve transferrin içindeki yüzdesi ölçülebilir. İki yöntem kullanılmaktadır: Birincisi, turbidimetrik immunoeseay yöntemiyle ölçüm sonrası total transferrin içindeki yüzdesinin (%CDT TIA) hesaplanmasıdır. Bu yöntemde kesme noktası %6 önerilmektedir. İkincisi toplam CDT miktarının ölçümüdür. Bu yöntem için de kesme noktası erkeklerde 20 U/L, kadınlarda 26 U/L önerilmektedir (63). Her iki yöntemle alınan sonuçlar yüksek derecede ilişki göstermiştir (64, 65).

CDT'in genellikle GGT, AST, ALT ve MCV gibi konvansiyonel belirteçlere göre geçerliliğinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (23, 66). Stibler erken çalışmaları değerlendirdiği gözden geçirme çalışmasında CDT'in duyarlılığının %82 ve özgüllüğünün %97 olduğunu bildirmiştir (67). Sonraki çalışmalarda benzer sonuçlarla (22, 23) birlikte olumsuz sonuçlar da (21, 68) bildirilmiştir. CDT'in özellikle alkol tedavi merkezlerinde ağır kronik içicileri hiç içki içmeyenlerden ve sosyal içicilerden ayırt etmede en duyarlı belirteç olduğu bildirilmektedir (23). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %CDT yöntemi GGT'ye göre, alkol bağımlıları ve kötüye kullanıcıları sosyal içicilerden daha düşük oranda ayırt etmiştir (29).

CDT, alkolün kesilmesinden birkaç hafta sonra normal seviyelere döner. Yarılanma ömrü yaklaşık 15 gündür (67). Bu yarılanma ömrü nüks belirteci olarak oldukça uygundur (23). Bu alanda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda CDT etkin nüks belirteci olarak öne çıkmaktadır. Ancak CDT'in bu üstünlüğü özellikle GGT'in henüz normal düzeylere dönmediği erken dönemde gözlenmektedir, süre uzadıkça GGT'in duyarlılığı artmaktadır (21).

CDT'in kuvvetli olduğu noktalardan biri yüksek özgüllüğüdür. Çalışmaların çoğunda yüksek özgüllük (%80-95) göstermiştir. Sadece birkaç durumda (primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, kronik hepatit C, hepatosellüler karsinom, transferrinin genetik D1 varyantı ve nadir görülen karbonhidrattan yoksun glikoprotein sendromu) yanlış pozitiflik oluşturmaktadır (9, 20). CDT'in özel yöntemler gerektirmesi ve nispeten yüksek maliyeti kısıtlılıklardır (11, 20). Ancak CDT ölçümlerinin oldukça yeni olması nedeniyle standart karaciğer enzimlerine göre daha pahalı oldukları, daha popüler hale geldikçe fiyatının azalabileceği, uygulanabilirliğinin gelişebileceği düşünülmektedir (23).

5-Hidroksitriptofol (5-HTOL)

Serotonin vücutta 5-hidroksitriptofol (5-HTOL) ve majör metaboliti olan 5-hidroksiindol-3-asetik asite (5-HIAA) metabolize olur. Alkol, tüketim miktarına bağlı olarak 5-HTOL miktarını artırırken, 5-HIAA miktarını azaltır. Bu metabolitler kan ve idrarda kromatografik yöntemlerle ölçülebilir. 5-HTOL'ün 5-HIAA'e oranı son 24 saatlik alkol tüketimini gösterir (9). Halender ve arkadaşları idrarda bu oranın kan alkolünün normal dönmelerinden 6-15 saat sonra pozitif olarak saptanabildiğini ve duyarlılığının %73, özgüllüğünün ise %100 olduğunu bildirmişlerdir (69). 5-HTOL sık hatalı pozitif sonuçlar (örneğin; yüksek serotonin içeren muz, ananas, kivi, domates ve ceviz gibi besinler) nedeniyle uygun bir belirleyici olmamakla birlikte, HTOL/5-HIAA oranı uygun yarı ömrü ve daha düşük oranda hatalı pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle iyi bir nüks belirteci olabilir. Ancak karışık test yöntemi ve maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır. Teknik ola-

rak daha kolay yöntemlerin gelişmesiyle testin daha geniş kullanıma erişeceği düşünülmektedir (23).

Beta-heksozaminidaz (β-Hex)

β-Hex (N-acetyl-b-D-glikozaminidaz) bir lizozomal glikozidazdır. Günde 60 gramdan fazla alkol tüketen sağlıklı kişiler ve alkol bağımlılarının idrar ve serumunda artar. Alkolün kesilmesinden sonra da hızla (7-10 gün) normal düzeylere döner. CDT ve diğer geleneksel belirteçlerden daha yüksek duyarlılık (%70-90) gösterir (9). Stowel ve arkadaşları (70) ağır içicilerde (60 gram/gün ve üzerinde alkol tüketen vakalar) β-Hex'ı geleneksel belirleyiciler ve CDT ile karşılaştırmış, β-Hex'in diğer belirleyicilerden oldukça yüksek duyarlılık (%94), benzer özgüllük (%91) gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yüksek idrar β-Hex'ı böbrek hastalıklarına duyarlı bir belirleyicidir (11). Serum β-Hex'inin ise alkol kullanımı bozukluklarının dışında siroz, hipertansiyon, diyabet, miyokard infarktı, serebral infarkt, gebelik, oral kontraseptif ve nefrotoksik ilaç kullanımı ile artabildiği, CDT ya da GGT ile kombinasyonun ümit verici olduğu bildirilmektedir (23). Belirtecini önemli bir avantajı da pahalı olmayan yöntemlerle ölçülebilmesidir (9).

Asetaldehit bileşimleri

Alkol metabolizmasında bir ara ürün olarak ortaya çıkan asetaldehit birkaç proteinle kararlı ve kararsız bileşimler oluşturur. Kararlı protein-asetaldehit bileşimleri alkol tüketimini belirlemede kullanılmaktadır. Özellikle hemoglobin-asetaldehit bileşiminin etkili olabileceği belirtilmektedir. Hemogloblin-asetaldehit bileşimi düzeyi alkol alımı azaldıktan sonra birkaç hafta yüksek kalabilir (9, 23).

Asetaldehit bileşimlerinin en önemli özelliği, alkol alımını doğrudan gösterebilmesidir. Diğer belirteçlerin çoğu, ağır alkol kullanımının sonucunda oluşan organ hasarlarıyla ilişkilidir (23). Ancak, plazma proteinlerine göre 5-10 kez daha fazla bulunan hemoglobin-asetaldehit bileşimi bile aşırı alkol tüketimini %25-50 oranında ayırt edebilmiştir. Ancak yatarak tedavi gören hastalarda bu oranlar geleneksel belirleyicilerden daha yüksek bulunmuştur (9). Hemoglobin-asetaldehit bileşimi, yöntemsel zorluklar yanında, bir kez alkol alımında bile yükselmesi nedeniyle sosyal içicileri kronik içicilerden ayırt etme kısıtlılığı göstermektedir (23).

DİĞER BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Bu güne kadar çok sayıda biyokimyasal belirleyici üzerinde çalışılmıştır (9, 11). Bunlar arasında alkalen fosfataz, yüksek dansiteli lipoprotein, apolipoproteinler, kan etanolü, kan asetatı, alfa-amino-N-bütirik asitin lüsine oranı ve idrar dolikolu sayılabilir. Bu belirleyicilerin tümü önemli kısıtlılıklar göstermektedir (23). Serum IgA ve üriner koproporfinirin alkolün indüklediği karaciğer hastalığına bağlı olarak artarlar. Serum ürati da alkol bağımlılarının %20-40 kadında artmaktadır. Ancak bu belirleyiciler de düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle tarama ve tedavi izlemi için yeterli geçerlilik gösterememişlerdir (9).

Sonuç olarak, alkol tüketimi için kan ya da solukta etanolün direkt ölçümü dışında %100 duyar-

lık ve özgüllük gösteren objektif, kesin, biyolojik temelli bir belirleyici henüz yoktur. Ancak halen var olan ve gelecekteki belirleyicilerin kombinasyonlarının etanol tüketimini daha doğru olarak ölçülmesini sağlayacağına ilişkin iyimserlik söz konusudur.

KAYNAKLAR

- 1- Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, et al. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: a randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA* 1997; 277: 1039-1045.
- 2- Dawson NV, Dadheech G, Speroff T, et al. The effect of patient gender on the prevalence and recognition of alcoholism on a general medical service. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 38-45.
- 3- Cherpitel CJ, Soghikian K, Hurley LB. Alcohol-related health services use and identification of patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 418-423.
- 4- Moore RD, Bone LR, Geller G, et al. Prevalence, detecting and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989; 261: 403-307.
- 5- Ness DE, Ende J. Denial in the medical interview: recognition and management. *JAMA* 1994; 272: 1777-1781.
- 6- Gerbert B, Maguire W, Bleeker T, et al. Primary care physicians and AIDS: attitudinal and structural barriers to care. *JAMA* 1991; 266: 2837-2842.
- 7- Schuckit MA, Hesselbrock V. Alcohol dependence and anxiety disorders: What is the relationship? *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1723-1734.
- 8- Regier DA, Farmer ME, Rae DS. Co-morbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
- 9- Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 652-664.
- 10- Allen JP, Litten RZ. The role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20: 81-85.
- 11- Musshoff F, Daldrop TH. Determination of biological markers for alcohol abuse. *J Chromatogr B* 1998; 713: 245-264.
- 12- Anastasios AM, Tavassoli M. Laboratory markers of ethanol intake and abuse: a critical appraisal. *Am J Med Sci* 1992; 303: 415-428.
- 13- Javors MA, Bean P, King TS, Anton RF. Biochemical markers for alcohol consumption. Johnson B, Ruiz P, Galanter M (editors). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 62-79.
- 14- Ananth J, Vandewater S, Kamal M, et al. Missed diagnosis of substance abuse in psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1989; 40: 297-299.
- 15- Drake RE, Osher FC, Noordsy DL, et al. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 57-67.
- 16- Shaner A, Khalsa ME, Roberts LJ, et al. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 758-762.
- 17- Goldfinger SM, Schutt RK, Seidman LJ, et al. Self-report observer measures of substance abuse among homeless mentally ill persons the cross-section and over time. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 667-672.
- 18- Goldfinger SM, Schutt RK, Seidman LJ, et al. Self-report observer measures of substance abuse among homeless mentally ill persons the cross-section and over time. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 667-672.
- 19- Wolford GL, Rosenberg SD, Drake RE, et al. Evaluation of methods for detecting substance use disorder in persons with severe mental illness. *Psychol Addict Behav* 1999; 13: 313-326.
- 20- Allen JP, Litten RZ. The role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20: 81-85.
- 21- Schmidt LG, Schmidt K, Dufeu P, et al. Superiority carbohydrate-deficient transferrin to γ -glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 75-80.
- 22- Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1215-1222.
- 23- Litten RZ, Allen JP. Clinical application of biochemical markers of alcohol consumption. *Biochemical Markers of Alcohol Problems*, JP Allen, F Poldrugo (ed), Lausanne: ICAA Publication, 1998, s. 7-26.
- 24- Miller NS. Drug and alcohol addiction as a disease. *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*, NS Miller (ed), New York: Marcel Dekker Inc., 1991, s. 295-309.
- 25- Caracci G, Miller NS. Alcohol and drug addiction in the elderly. *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*, NS Miller (ed), New York: Marcel Dekker Inc., 1991, s. 179-191.
- 26- Reynaud M, Schwan R, Loiseaux-Meunier MN, et al. Patients admitted to emergency services for drunkenness: moderate alcohol users or harmful drinkers? *Am J Psychiatry* 2001; 158: 96-99.
- 27- Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1977-1989.
- 28- Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. D.E.Ü. İzmir: Rektörlük Matbaası, 2001, s. 81-92.
- 29- Gül S, Akvardar Y, Taş G, Tunçel P. Alkol kullanım bozukluklarında tarama testleri ve laboratuvar belirteçlerinin tanılmal etkinliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2005; 16: 3-12.
- 30- Bataille V, Ruidavets JB, Arveiler D, et al. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in large population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 121-127.
- 31- Harasymiw J, Bean P. The combined use of the Early Detection of Alcohol Consumption (EDAC) Test and carbohydrate-deficient transferrin to identify heavy drinking behaviour in males. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 349-353.
- 32- Wetterling T, Kanitz RD, Rumpf HJ, et al. Comparison of CAGE and MAST with the alcohol markers CDT, gamma-GT, ALAT, ASAT and MCV. *Alcohol Alcohol*. 1998; 33: 424-30.
- 33- Cherpitel CJ. Differences in performance of screening instruments for problem drinking among blacks, whites and Hispanics in an emergency room population. *J Stud Alcohol*. 1998 Jul; 59: 420-6.
- 34- Cherpitel CJ. Gender, injury status and acculturation differences in performance of screening instruments for alcohol problems among US Hispanic emergency department patients.

- ents. *Drug Alcohol Depend* 1999; 53: 147-157.
- 35- Ewing JA. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905-1907.
 - 36- Breakey WR, Calabrese L, Rosenblatt A, Crum RM. Detecting alcohol use disorders in the severely mentally ill. *Community Ment Health J* 1998; 34: 165-174.
 - 37- Crowe RR, Kramer JR, Hesselbrock V, et al. The utility of the Brief MAST and the CAGE in identifying alcohol problems. *Arc Fam Med* 1997; 6:477-483.
 - 38- Hearne R, Connolly A, Sheehan J. Alcohol abuse: prevalence and detection in a general hospital. *J R Soc Med* 2002; 95: 84-87.
 - 39- Akvardar Y, Türkcan A, Yazman Ü, et al. Prevalence of alcohol use in Istanbul. *Psychol Rep* 2003; 92: 1081-1088.
 - 40- Akvardar Y, Demiral Y, Ergör G, et al. Substance use in a sample of Turkish medical students. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72: 117-121.
 - 41- Turan M, Çilli AS, Aşkın R, ve ark. CAGE testi ile alkol kullanımı üzerine epidemiyolojik bir çalışma. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2: 217-221.
 - 42- Sokol RJ, Martier SS, Ager JW. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk drinking. *Am J Obst Gynecol* 1989; 160: 863-870.
 - 43- Conigliaro J, Kraemer K, McNeil M. Screening and identification of older adults with alcohol problems in primary care. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 106-114.
 - 44- Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testi'nin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995; 1-2: 15-18.
 - 45- Cherpitel CJ. Brief screening instrument for alcoholism. *Alcohol Health & Research World* 1997; 21: 348-351.
 - 46- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993; 88: 791-804.
 - 47- Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 613-619.
 - 48- Maisto SA, Carey MP, Carey KB, et al. Use of the AUDIT and the DAST-10 to identify alcohol and drug use disorders among adults with a severe and persistent mental illness. *Psychol Assess* 2000; 12: 186-192.
 - 49- Saatçioğlu Ö, Evren C, Çakmak D. Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testinin geçerliliği ve güvenirliliği. *Türkiye'de Psikiyatri* 2002; 2-3: 107-112.
 - 50- Russell M, Martier SS, Sokol RJ, et al. Screening for pregnancy risk-drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1156-1161.
 - 51- Cherpitel CJ. Screening for alcohol problems in the emergency room: a rapid alcohol problems screen. *Drug Alcohol Depend* 1995; 40: 133-137.
 - 52- Farren CK, Tipton KF. Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 649-665.
 - 53- Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol* 1999; 19: 261-271.
 - 54- Rosman AS, Lieber CS. Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol Health & Research World* 1990; 14: 208-218.
 - 55- Allen JP, Litten RZ, Strid N, Sillanaukee P. The role of biomarkers in alcoholism medication trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1119-1125.
 - 56- Salmela KS, Laitinen K, Nyström M, Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks' heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 228-230.
 - 57- Salaspuro M. Biological state markers of alcohol abuse. *Alcohol Health & Research World* 1994; 18: 131-139.
 - 58- Sharpe PC, McBride R, Archbold GPR. Biochemical markers of alcohol abuse. *QJM* 1996; 89: 137-144.
 - 59- Kapur A, Wild G, Milford-Ward A, Triger DR. Carbohydrate-deficient transferrin: a marker for alcohol abuse. *BMJ* 1989; 299: 427-431.
 - 60- 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: 1414-1419.
 - 61- Yersin B, Nicolet JF, Decrey H, et al. Screening for excessive alcohol drinking: comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, γ -glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1907-1911.
 - 62- 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: 267-270.
 - 63- Walker H, Gutierrez K, Lesch OM. The role of CDT in reflecting alcohol abuse. *Biochemical Markers of Alcohol Problems*, JP Allen, F Poldrugo (ed), Lausanne, ICAA Publication, 1998, s. 27-40.
 - 64- Anton RF, Dominick C, Bigelow M, Westby C. Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDTect as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47: 1769-1775.
 - 65- 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: 983-989.
 - 66- Allen JP, Litten RZ, Anton RF, Cros GM. Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 799-812.
 - 67- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
 - 68- Mikkelsen IM, Kanitz RD, Nilssen O, Huseby NE. Carbohydrate-deficient transferrin: marker of actual alcohol consumption or chronic alcohol misuse? *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 646-650.
 - 69- Hallender A, Beck O, Jones AW. Laboratory testing for recent alcohol consumption: comparison of ethanol, methanol, and 5-hydroxytryptophol. *Clin Chem* 1996; 42: 618-624.
 - 70- Stowell L, Stowell A, Garrett N, Robinson G. Comparison of serum β -hexosaminidase isoenzyme B activity with serum carbohydrate-deficient transferrin and other markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 703-714.