

Alkol Kullanım Bozukluğunda Biyobelirteçler

Biomarkers in Alcohol Use Disorder

Nilgün Tekkeşin ¹ 

1. Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Abstract

In recent years, significant advances have been made in the biological assessment of heavy alcohol use. These advances include the development of new laboratory tests, the formulation of algorithms to combine results across multiple measures, and broader applications of biomarkers in alcohol use disorder treatment and research. Alcohol drinking is arguably the oldest social habit worldwide, is highly prevalent in many cultures, and contributes significantly to the global burden of health and social problems. Although many studies have been published on scientific platforms about biomarkers for the detection of alcohol use disorder, a few basic questions remain. First of all, dose-response relationships need to be specified. In screening for alcohol problems, there may be some "questioning of suspicion" before a particular biomarker is used. This questioning of suspicion involves an inadequate self-report or equivocal findings on clinical examination. Findings: While biomarkers are subject to many of the usual psychometric issues regarding validity and reliability, the considerations for their evaluation are different. Instead, the main criteria for evaluating biomarkers are; Criterion validity is concerned with stability, test-retest consistency, and reliability in clinical interpretation. This performance information is also valid for new reagents such as CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin), especially for which fully automated testing procedures have been developed. With the use of biomarkers, the analytical approach in clinical decision-making becomes clearer. Therefore, it is critical to measure the increasing information value of biomarkers and to search for effective algorithms. This article specifically addresses general issues regarding biomarkers used as diagnostic-screening tests.

Keywords: Biomarker, CDT, alcoholism, ethyl glucuronide, GGT

Öz

Son yıllarda, ağır alkol kullanımının biyolojik olarak değerlendirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler, yeni laboratuvar testlerinin geliştirilmesini, sonuçları birden fazla ölçüm üzerinde birleştirmek için algoritmaların formüle edilmesini ve alkol kullanım bozukluğu tedavisi ve araştırmasında biyobelirteçlerin daha kapsamlı uygulamalarını içermektedir. Alkol alımı, muhtemelen dünya çapındaki en eski sosyal alışkanlıktır, birçok kültürde oldukça yaygındır ve sağlık ve sosyal sorunların küresel yüküne önemli ölçüde katkıda bulunur. Alkol kullanım bozukluğu tespitine yönelik biyobelirteçler hakkında yayınlanan çok sayıda çalışmalar bilimsel platformlarda yer almasına rağmen, halen birkaç temel soru devam etmektedir. Herşeyden önce, doz-yanıt ilişkilerinin belirtilmesi gerekir. Alkol sorunlarının taranmasında, belirli bir biyobelirteç kullanılmadan önce belirli bir "şüphe sorgulaması" olabilir. Bu şüphe sorgulaması, kişinin yetersiz bir öz bildirimi veya klinik muayenede belirsiz bulgular içerir. Biyobelirteçler, geçerlilik ve güvenilirlikle ilgili olağan psikometrik konuların çoğuna tabi olsa da, değerlendirmeleriyle ilgili hususlar farklıdır. Bunun yerine, biyobelirteçlerin değerlendirilmesindeki başlıca kriterler; ölçüt geçerliliği, kararlılık, test-tekrar tutarlılığı ve klinik yorumlamada güvenilirlik ile ilgilidir. Bu performans bilgileri, özellikle tam otomatik test prosedürlerinin geliştirildiği CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin) gibi yeni belirteçler için de geçerli durumdadır. Biyobelirteçlerin kullanımı ile klinik karar vermedeki çözümsel yaklaşım daha netlik kazanmaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin artan bilgi değerini ölçmek ve beraberinde etkili algoritmaların araştırılması kritik öneme sahiptir. Bu makalemiz özellikle tanısıl-tarama testi olarak kullanılan biyobelirteçlerle ilgili genel konuları ele almaktadır.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, CDT, alkolizm, etil glukuronid, GGT

Giriş

Alkol kullanım bozukluğu, bir kişinin iş ve evdeki normal aktivitelerini sürdürme yeteneğini önemli ölçüde etkileyen ve genel sağlıkları üzerinde ciddi bir etkisi olabilecek aşırı ve kontrol edilemeyen seviyede içki içmek ile ilişkilidir. Başlıca tanı kriterleri şunlardır (1): alkol kullanımı için çok büyük bir istek duyma ve bu isteği kontrol edememe, tasarlandığından daha fazla miktarda veya uzun süreli alkol kullanımı, alkolü bırakmak veya kontrol altında tutmak için sonuç vermeyen çabalar, başarısız bırakma denemeleri, ve alkol kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında titreme, terleme, çarpıntı vb. yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması.

Kronik ve akut alkol zehirlenmesi, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer sirozu, nöropsikiyatrik bozukluklar, yaralanmalar ve fetal alkol sendromu gibi çok sayıda hastalıkla ve ayrıca intiharlar, cinayetler, trafik ve endüstriyel kazalar gibi sosyal sorunlarla bağlantılıdır (2). Alkol kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek ruhsal bozukluklar arasında maddenin etkilerine bağlı olarak intoksikasyon, kesilme, intoksikasyon deliryumu, kesilme deliryumu, demans, kalıcı amnestik bozukluk, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu yer alır. Son yıllarda, alkol kullanım bozukluğunun biyolojik olarak değerlendirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler, yeni laboratuvar testlerinin geliştirilmesini, sonuçları birden fazla ölçüm üzerinde birleştirmek için algoritmaların formüle edilmesini ve alkol kullanım bozukluğu tedavisi ve araştırmasında biyobelirteçlerin daha kapsamlı uygulamalarını içermektedir.

Biyobelirteçler, psikometrik ölçümlerden en az dört ana yönden farklıdır (3). En önemli nokta, psikometrik ölçümler ile geçerli bir öz bildirim yapmak kimi zaman zordur. Kişi, zaman zaman hatırlama sorunu yaşayabilir ve bu nedenle de yanlış aktarımlar yapabilir veya içki içme davranışı veya tutumu hakkında samimi raporlar verme konusunda isteksiz ve yetersiz kalabilir. Böylece, biyobelirteçler, alkol tedavisinin etkinliği ile ilgili araştırmalara güvenilirlik katabilir ve klinisyenlere hastalar hakkında ek bir nesnel bilgi kaynağı sağlayabilirler.

İkincisi, biyobelirteçler, geçerlilik ve güvenilirlikle ilgili olan psikometrik konuların çoğuna tabi olsa da, değerlendirmeleriyle ilgili hususlar farklıdır. Bunun yerine, biyobelirteçlerin değerlendirilmesindeki başlıca kriterler; ölçüt geçerliliği, kararlılık, test-tekrar tutarlılığı ve klinik yorumlamada güvenilirlik ile ilgilidir. Bu performans bilgileri, özellikle tam otomatik test prosedürlerinin geliştirildiği CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin) gibi yeni belirteçler için de geçerli durumdadır.

Üçüncüsü, psikometrik ölçümler ile geçerli sonuçlar elde etmek için gereken uzmanlık, uyum, gizlilik güvencesi, dürüstlük, motivasyon, mevcut ayıklık durumu ve test koşullarının önemli olduğu durumlarda ancak maksimum düzeyde geçerli öz bildirim bilgisi elde etmek mümkündür. Biyobelirteç ile bilgilerinin doğruluğu ise nadiren preanalitik süreçlerle ilgilidir; numune toplama, numunenin işlenmesi, saklanması ve iletilmesi gibi. Öte yandan biyobelirteç için analizi öncesi yürütülen kalite-kontrol programları ile sonuçların doğru tayini ve güvenilir yorumlanması sağlanır (3).

Son olarak, konuşma ile genellikle alkol kullanım bozukluğu veya bağımlılığının tespiti sağlanmaya çalışılsa da, biyobelirteçler, ağır içmeye karşı fizyolojik reaksiyonların yansımalarıdır. Öte yandan, genellikle alkol kullanım bozukluğunun tanısında kişinin kendisine ait bildirim, değerlendirme ölçütü olarak kullanır. Kendi başına içme davranışını ve alkol kullanım bozukluğunun ciddiyetinin değerlendirilmesi, tam olarak kendisinden beklenemez.

Biyobelirteçlerin Seçimi

Belirli bir değerlendirme için uygun biyobelirteç seçimi, önemli ve hassas bir konudur. İdeal olan, kullanılacak biyolojik testin, belirli bir süre boyunca tüketilen alkol miktarına doğrudan karşılık gelen değerler vermesidir. Test için numunenin elde edilmesi ve testin yapılması kolay ve ölçülmesi ucuz olmalıdır. Sonuçlar hızlı bir şekilde elde edilebilmelidir. Ayrıca, prosedür hastalar ve terapistler için oldukça kabul edilebilir olmalıdır. Şu anda mevcut geleneksel anlamda kullanılan biyobelirteçler bu özelliklerin tümüne sahip değildir. Alkol kan düzeylerini doğrudan veya dolaylı olarak ölçen testler bu hedeflere yaklaşır, ancak yalnızca akut ve kronik

alkol alımı durumlarında farklılık göstermektedirler. Değerli olan nokta, akut alımdan önceki içme durumu hakkında bilgi sağlayacak olmasıdır (4).

Biyolojik test seçimine birkaç ek husus da rehberlik etmelidir. İlk olarak, değerlendirme penceresinin (yani içki içtikten sonra belirtecin pozitif kaldığı süre) anlaşılması gerekir. Mesleki bağlamlarda, özellikle ulaşım, kamu güvenliği veya tıbbi bakımın sağlanması dahil olmak üzere çeşitli alanlarda çalışan kişilerde, yakın geçmişte alkol tüketim düzeyi birincil endişe kaynağı olabilir.

Biyobelirteç seçimine rehberlik etmesi gereken ek bir konu da değerlendirilen popülasyonun doğasıdır. Biyobelirteçler, ölçülen kişinin yaşı, cinsiyeti, etnik kökeni ve sağlık durumuna göre genellikle farklı performans gösterir. Bu nedenle, biyobelirteçlerin içme davranışı açısından heterojen bir popülasyonda alkolün risk altındaki veya zararlı kullanımını belirlemekten ziyade aşırı grupları ayırt etmede daha doğru performans göstermeleri gerekmektedir.

Biyobelirteç seçiminde metrik özellikler de dikkate alınmalıdır. Bunlardan en dikkat çeken duyarlılık ve özgüllüktür. Duyarlılık, bir testin sorgulanan klinik özelliğe sahip olanları doğru bir şekilde tanımlama yeteneğini ifade eder. Özgüllük, bir testin klinik özelliğe sahip olmayan bireyleri doğru bir şekilde tespit etme yeteneğini yansıtır. Yüksek özgüllüğe sahip bir test, çok düşük bir yüzde ile yanlış pozitif sonuç üretecektir. Belirli bir klinik özelliğe çok az sayıda sahip popülasyonlarda, hatalı sonuç elde etme oranını en aza indirmek için genellikle yüksek özgüllüğe sahip bir teste ihtiyaç duyulur. Klinik duruma ait prevalansın yüksek olduğu durumlarda ise, özgüllük genellikle duyarlılık kadar kritik değildir (5).

Geleneksel Biyobelirteçler

Biyobelirteçlerin alkol kullanım bozukluğunun tanı araçları olarak kullanımları, farklı popülasyonlardaki değişken sonuçlar ve düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle büyük ölçüde engellenmektedir (Tablo I ve II). Bununla birlikte, Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT, Karbonhidrat Eksik Transferrin)'nin uzun bir süre boyunca alkol tüketimini izlemek için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk test olduğunu vurgulamakta fayda var (4,5). Alkol kullanım bozukluğuna ait biyobelirteç tanımı, geleneksel biyobelirteçler olarak adlandırılan molekülleri ve yeni biyobelirteç adaylarını veya biyobelirteç panellerinin bileşenleri olarak ele alınabilir (5).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, aşırı alkol alımının geleneksel belirteçler ile daha doğru bir şekilde yansıtılması için önemli potansiyele sahip birkaç biyokimyasal belirteç ortaya çıkarmıştır. Bu belirteçler, vücut alkolü metabolize ettiğinde üretilen bileşiklerle ilgili olabilir (doğrudan belirteçler olarak adlandırılır) veya kronik veya akut alkol maruziyetinden kaynaklanan diğer moleküller, hücreler veya dokulardaki değişiklikleri (dolaylı belirteçler olarak adlandırılır) yansıtabilir. Bunların çoğu bir araştırma bağlamında geliştirilmiştir ve hala onaylanmayı ve ticari ortamlara olası girişi beklemektedir (4-9).

Gama-Glutamilttransferaz (GGT)

Gama-glutamilttransferaz (GGT), çeşitli organların endotel hücre zarlarında bulunan bir glikoenzimdir. Peptit taşınmasına ve glutatyon metabolizmasına aracılık eder. Yüksek serum GGT düzeyi, alkol kullanım bozukluğunun en yaygın kullanılan belirteci olmaya devam etmektedir. 4 ila 8 hafta boyunca günde 4 veya daha fazla içeceğin kronik olarak içilmesi, kan GGT seviyelerini önemli ölçüde artırır (6). GGT'nin yarı ömrü 14-26 gündür ve seviyelerinin normal aralığa dönmesi için genellikle dört ila beş haftalık yoksunluk ile meydana gelir. Bu testin yakın geçmişte uzun süreli ağır içiciliği tespit etme yeteneği, GGT'yi alkol kullanım bozukluğunda iyileştirmede yoksunluğu izlemek için faydalı kılmaktadır. GGT'yi değerlendirmek için kullanılan laboratuvar testleri ucuzdur ve kolaylıkla temin edilebilir. Ancak, GGT, artan sentez veya hasarlı veya ölü karaciğer hücrelerinden hızlandırılmış salınımı nedeniyle de yükselebilir. Aralıklıdan ziyade sürekli ağır içicilerde GGT artış gösteriyor olsa da, hafif-orta düzeyde içicilerde de yükseklikler tespit edilmiştir (10).

GGT düzeylerinin yükselmesinin tek nedeni aşırı alkol tüketimi değildir; aynı zamanda çoğu hepatobiliyer bozukluk, obezite, diyabet, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi sonucu da yükselebilirler (10). Ayrıca GGT

için çok sayıda yanlış negatif vardır. Örneğin, Brenner ve ark., ortalama 50-99 g/gün içen inşaat işçilerinin yalnızca % 22,5'inin GGT değerlerinin yükseldiğini ve >100 g/gün tüketenlerin bile yalnızca % 36,5'inin yüksek GGT düzeylerini ortaya çıkardığını gözlemlemişlerdir (11).

Aminotransferazlar

Serum aminotransferazları olan aspartat aminotransferaz (ASAT) ve alanin aminotransferaz (ALAT) da, genellikle ağır içmeyi göstermek için taramada yer alan testler olarak kabul edilirler. ASAT, glutamat ve oksaloasetat oluşturmak için bir amino grubunun aspartattan α -ketoglutarat'a tersinir transferini katalize eder. Çoğu ökaryotik hücrede bulunur, mitokondride (m-ASAT) ve sitozolde (c-ASAT) farklı izoenzimlerde bulunur. Bunların her ikisi de malat-aspartat mekiğine katılır ve karaciğerde reaksiyon, üre döngüsü yoluyla atılmak üzere fazla metabolik nitrojeni aspartata aktarır (12).

Alkol kullanım bozukluğunda artmış ASAT seviyeleri karaciğer hasarını yansıtır, ancak alkol tüketimi tek başına yükselmeye neden olmaz (10). Serum ASAT, içme süresi ile korele değildir, ancak en yüksek ASAT değerleri, 10 yılı aşan alkol kullanım bozukluğuna öyküsü olan kişilerde bildirilmiştir (5). Ağır içme dışında serum ASAT, çeşitli karaciğer hastalıklarında da artar ve etanolün neden olduğu anormal hepatoselüler membran geçirgenliğinden kaynaklanabilir (13).

ALAT hemen hemen sadece karaciğer sitoplazmasında bulunur ve artan membran geçirgenliği ve hepatosit hasarına sekonder olarak kana salınır. ALAT, akut hepatoselüler hasar için en duyarlı ve spesifik test gibi görünmektedir (14). İzolasyonda ALAT, kronik alkol kullanım bozukluğunun veya kronik karaciğer hastalığının bir belirteci olarak özellikle yararlı olmasa da, ASAT/ALAT oranının anlamlı bilgiler sağladığı görülmektedir (15). Genellikle, oran >2 olduğunda, alkolik etiyolojiye sahip karaciğer hastalığına işaret eder.

Makrositik Hacim (MCV)

Yüksek eritrosit makrositik hacmi (MCV), alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda yaygındır. Bu değişiklik doğrudan alkolün eritroblast gelişimi üzerindeki etkisinden kaynaklanır ve içme devam ettiği sürece devam eder (16).

Tek başına bir alkol kullanım bozukluğu göstergesi olarak MCV, kısmen düşük duyarlılığa sahiptir. Ayrıca, referans değerlere yavaş dönüşü, bir nüksetme belirteci olma potansiyelini azaltır. Bununla birlikte, diğer alkol tüketimi belirteçleri ile birlikte düşünüldüğünde, birçok çalışma tarama değerini kabul etmiştir (15). Özellikle, test metodolojisinin kolay ve ucuz olması, tercih sebebinin arttırmaktadır.

Carbohydrate-Deficient Transferrin = Karbonhidrattan Yoksun Transferrin (CDT)

Negatif yüklü bir glikoprotein olan transferrin, karaciğerde metabolize edilir, dolaşımda demirin taşınmasına yardımcı olur. İki karbonhidrat kalıntısı ve iki N-bağlı glikan içerir. Farklı sayılarda negatif yüklü sialik asit rezidüleri eklenebilir. Uzun süreli lkol alımı ile, bu kısımlar karbonhidrat içeriğini kaybedebilir, bu nedenle "karbonhidrat eksikliği" transferrin (CDT) terimi kullanılır (17). Buna bağlı olarak da asialo-, monosialo- ve disialo-Tf (transferrin) konsantrasyonları artar (17).

Yüksek CDT seviyeleri, aşırı alkol tüketimi için bir biyobelirteç olarak kullanılır (18). Artan alkol alımı, nispi miktarlarda disialo-Tf'nin yanı sıra asialo-Tf'nin artmasına neden olur (18). Disialo-Tf fraksiyonu, orta ila ağır miktarda alkol tüketildikten sonra artarken, asialo-Tf fraksiyonu, her zaman zaten yüksek olan disialo-Tf fraksiyonu ile birlikte kronik ağır alkol kullanımı sırasında da artar (19).

CDT seviyeleri, 2 veya 3 hafta boyunca 60-80 g/gün alkol tüketimini takiben yükselir ve kullanımı bırakma sonrası ortalama 2-4 haftalık yarı ömrü ile normalleşir (19).

CDT'nin toplam Tf'ye oranından hesaplanan serum %CDT, şu anda kronik ağır alkol tüketimi (ortalama günde 50-80 g ve 1-2 haftayı aşan sürede etanol alımı), için en spesifik biyobelirteçtir (20). CDT ölçümleri, izoelektrik odaklama, kromatografi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), hızlı protein sıvı kromatografisi ve kapiller elektroforez kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. Alkolizmin tayininde geleneksel biyobelirteçler

Özellikler	γ -Glutamyl transferaz (GGT)	Aspartat amino-transferaz (ASAT)	Alanin amino-transferaz (ALAT)	Mean corpuscular volume (MCV)	Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)
İçme özelliği	birkaç hafta boyunca muhtemel en az 5 içecek/gün	Bilinmiyor, fakat ağır ve birkaç hafta boyunca içme	Bilinmiyor, fakat ağır ve birkaç hafta boyunca içme	Bilinmiyor, fakat ağır ve birkaç ay boyunca içme	2 hafta hafta boyunca muhtemel en az 5 içecek/gün
Alkol dozuna cevap	80–200 gr/gün	≥ 40 gr/gün	≥ 40 gr/gün	≥ 60 gr/gün	> 50 gr/gün
Yükselmeye başlama	24 saat - 2 hafta	3 - 7 gün	3 - 7 gün	$> 4-6$ hafta	1–2 hafta
Normal aralıklara düşmesi	biraktıktan 2–6 hafta sonra (T1/2 = 14–26 gün)	biraktıktan 2–4 hafta sonra (T1/2 = 12–24 saat)	biraktıktan 2–4 hafta sonra (T1/2 = 37–57 saat)	biraktıktan 2–4 ay sonra	biraktıktan 2–3 hafta sonra (T1/2 = 15 gün)
Aşırı alkol tüketimin tespiti için hassasiyet	% 37–95	% 25–60	% 15–40	% 40–50	% 55–90
Özgüllük	% 18–93	% 47–68	% 50–57	% 80–90	% 92–97
Tekrar kullanıma hassasiyeti	50%	Bildirilmedi	Bildirilmedi	20%	% 55–76
Klinikte kullanımı	Kronik alkol kullanımını tespit etmek. Ağır içicileri taramak. Tedavi programları uygulama esnasında yoksunluk	Kronik alkol kullanımını tespit etmek. Ağır içicileri taramak.	Kronik alkol kullanımını tespit etmek. Ağır içicileri taramak.	Ağır içicileri taramak.	Alkol bağımlılığını taramada kullanılır. Ağır içicileri taramada kullanılır. Nüksü tespit etmede kullanılır.
Klinik kullanımdaki gücü	Alkol kullandığı düşünülen hastaları yüksek özgüllükle tespit eder. Artış göstermesi, alkole bağlı karaciğer hasarını gösterir. Ara ara alkol aldığı düşünülen kişileri tespit etmede kullanılır.	Alkole bağlı karaciğer hasarını tespitteki hassasiyeti ve özgüllüğü yüksektir.	Alkole bağlı karaciğer hasarını tespitteki hassasiyeti ve özgüllüğü yüksektir.	Bayan ve erkeklerdeki doğruluğu aynıdır. Kronik alkolizimi işaret eder. Rutin laboratuvar testidir.	Alkol kullanımında özgüllüğü yüksektir. Sosyal içiciler ile alkolicileri ayırt etmede yüksek hassasiyete sahiptir. Alkol kullandığından şüphe edilen kişide doğrulama için kullanılır.
Klinik kullanımdaki sınırlandırıcı faktörler	Birçok faktöre bağlı yanlış pozitiflikler görülür. Genel toplumda tarama için zayıf kalır (çünkü hassasiyeti düşüktür). Nüksü göstermede zayıftır.	Enzim artışı, ağır içmeden uzun bir süre sonra ortaya çıkar. Hepatoselüler hasarın olduğu karaciğer tutulumlarında sekonder yükselme gösterir.	ALAT, AST' den daha az hassastır. Enzim artışı, ağır içmeden uzun bir süre sonra ortaya çıkar. Hepatoselüler hasarın olduğu karaciğer tutulumlarında sekonder yükselme gösterir.	Birçok faktöre bağlı yanlış pozitiflikler görülür. Genel toplumda tarama için zayıf kalır (çünkü hassasiyeti düşüktür). Nüksü göstermede zayıftır.	Düşük hassasiyet: ağır içiciyi ayırt etmede çok daha değerli. Genel toplumda tarama için zayıf kalır. Maliyeti ve uygun, doğru ölçüm metodu seçimi zorlar.

Alkolün transferrinin karbonhidrat içeriğini azaltma üzerindeki etkisinin altında yatan olası mekanizmalar üzerine çeşitli araştırmalar mevcuttur (21). Doğuştan glikoprotein metabolizması hatası veya genetik transferrin olan hastalarda yanlış pozitif CDT sonuçları bulunabilir. Ciddi alkol kullanım bozukluğu olmayan karaciğer hastalıkları (örn. primer biliyer siroz), yüksek total transferrin ile karakterize hastalıkları olan hastalarda ve kombine böbrek ve pankreas nakli yapılan kişilerde de kullanılan ölçüm tekniği veya ölçüm değerine göre yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir (9,22).

GGT ve CDT'nin duyarlılıklarının yaklaşık olarak eşit görünmesine rağmen, CDT, GGT ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinden çok daha spesifiktir (22). CDT'nin özgüllüğü, GGT' den önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. MCV, ALAT, ASAT, GGT ile CDT' nin ROC (receiver operating characteristic curve) eğrisi incelendiğinde CDT'nin AUC (area under the curve)'sinin en yüksek olduğunu görülmüştür (0.922). Yani, CDT' nin alkol kullanım bozukluğunun tanısı için daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür.

Tablo 2. Alkolizmin tayininde geleneksel biyobelirteçlerin serum düzeylerini etkileyen faktörler.

Özellikler	γ -Glutamyl transferaz (GGT)	Aspartat amino-transferaz (ASAT)	Alanin amino-transferaz (ALAT)	Mean corpuscular volume (MCV)	Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)
Yaş	nadiren <30 yaşlarda ve muhtemel > 60 yaşlarda yüksektir.	nadiren <30 yaşlarda ve muhtemel > 70 yaşlarda yüksektir.	nadiren <30 yaşlarda ve muhtemel > 70 yaşlarda yüksektir.	nadiren <30 yaşlarda ve muhtemel yaşlılarda yüksektir.	nadiren <30 yaşlarda yüksektir.
Cinsiyet	Erkeklerde daha yüksektir.	Bildirilmedi.	Bildirilmedi.	Kadınlarda daha yüksektir.	Kadınlarda daha yüksektir.
Medikal Durumlar	(↑): karaciğer ve bilier hastalıklar, obezite, hipertrigliseridemi, diabet, pankreatit, hipertiroidizm, hipertansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, venöz emboli ve tromboz, ciddi yaralanma	(↑): Obesite, karaciğer ve bilier hastalıklar, kas hastalıkları, aşırı yorulma	(↑): Obesite, karaciğer ve bilier hastalıklar	(↑): Folat ve vitamin B12 eksikliği, kanama, hematolojik bozukluklar (hemoliz, hemoglinopati, lökositte belirgin artış, kemik iliği hastalıkları), alkolik olmayan karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm, hiperglisemi	(↑): Demir eksikliği, kadınlarda hormonal durumlar (gebelik dahil), kistik fibroz, karbonhidrat-defisient glikoprotein sendromu, galaktozemi, alkolik olmayan karaciğer hastalığı (hepatitis C, hepatoselüler karsinom, primer bilier siroz), karaciğer ve pankreas transplantasyonu,
İlaç Kullanımı	(↑): Karaciğer mikrozomal enzim indükleyicileri (antikonvülzan, antikoagülan, non-steroid antienflamatuvar, barbitürat,	(↑): nerediye tüm ilaçlar (antikonvülzan, non- steroid antienflamatuvar, antibiyotik, statinler, bitkisel ilaçlar)	(↑): nerediye tüm ilaçlar (antikonvülzan, non- steroid antienflamatuvar, antibiyotik, statinler, bitkisel ilaçlar)	(↑): Kemoterapi, antiviral, antikonvülzan, oral kontraseptifler, trimetoprim, kolşisin, neomisin, nitrit oksit	(↑): muhtemel antikonvülzanlar
Diğer	Sigara (↑), meyve (↓), karbonhidrat (↓), kahve (↓)	Kahve (↓)	Kahve (↓)	Sigara (↑), kahve (↓)	Bildirilmedi.

Akut Biyobelirteçler

Hekzosaminidaz

N-asetil- β -D-glukozaminidaz olarak da adlandırılan hekzosaminidaz (heks), birkaç ana izoformda bulunur (genellikle A, B, I ve P olarak gösterilir) (23). Bunun ötesinde, 2 yaşın altındaki çocuklarda ve 56 yaşın üzerindeki kişiler genellikle yüksek düzeylere sahiptir (24).

Heks'in serum ve idrar aktiviteleri, alkol kullanım bozukluğu olan ve en az 10 gün boyunca > 60 g/gün içen sağlıklı gönüllülerde arttığı görülmüştür (25). Ayrıca, Kärkkäinen ve ark., yatan hasta detoksifikasyon programına kabul edilen alkol kullanım bozukluğu olan denekler arasında ağır içiciliği tespit etmede serum ve idrar heks değerini sırasıyla % 69 ve % 81 duyarlılıkla bildirmiştir (26). Her iki belirteç için özgüllük değerleri % 96 bulunmuştur. Tedavi takibinin bir göstergesi olarak, idrar formu, 7 günlük yoksunluğun ardından ağır içicileri ayırt etmede % 72'lik bir hassasiyet göstermiştir. Bu değerler GGT, ALAT veya ASAT'ın hassasiyetlerinin üzerinde yer almaktadır.

Sialik Asit (SA)

Sialik asit (SA), biyolojik sıvılarda ve hücre zarlarında glikoproteinlerin ve glikolipidlerin indirgeyici olmayan terminal kalıntıları olarak nöraminik asidin bir grup N-asil türevlerini belirtir. SA'in normal serum değerleri aralığı 1.58–2.22 mmol/L'dir. Alkol kullanım bozukluğu olan deneklerde ise hem serumda hem de tükürükte daha yüksek SA değerleri bulunmuştur (27-29).

Sillanaukee ve arkadaşları, alkol alımı ile serumdaki SA seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (30). Bugüne kadar, ne alkolü arttırmak için gereken doz ne de artışın altında yatan mekanizma tanımlanmamıştır. SA'nın yarılanma ömrü de bildirilmemiştir. Ancak alkolden uzak durma sonrasında serum konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir (29). Klinik araştırmalar, alkol kullanım bozukluğu olan deneklerde sosyal içicilere kıyasla SA'nın yükseldiğini, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin sırasıyla kadınlar için % 58 ve % 96 ve erkekler için % 48 ve % 81 olduğunu göstermektedir (30). SA seviyeleri, ağır içme dışındaki koşullarda da yükselir. Toplam SA ve/veya lipidle ilişkili SA seviyeleri, tümörler, inflamatuvar durumlar, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardan muzdarip hastalarda da yükselir (30).

Asetaldehit Eklentileri

Asetaldehit, etanolün ilk bozunma ürünüdür. Bu oldukça reaktif olan metabolit, aldehit dehidrojenaz tarafından hızla asetata dönüştürülür. Kronik etanol maruziyeti ile ve enzimatik olmayan bir reaksiyonda, asetaldehit, albümin ve hemoglobin gibi proteinler dahil olmak üzere bir dizi bileşik ile stabil eklentiler oluşturabilir (31,32).

Kandaki veya idrardaki eklentilerin seviyeleri, içme davranışını gösterir ve alkol kullanım bozukluğunun potansiyel belirteçleri olarak önerilmiştir (33). Kandaki asetaldehit eklentilerinin ölçümü zordur. Başlangıçta kromatografik izoelektrik odaklama jel yöntemi ve afinite saflaştırmaları kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler, alkol kullanım bozukluğu olanların kontrol deneklerinden ayırmada başarısız olmuştur (33).

Diyabetiklerin alkol kullanım bozukluğu olanlardan iki kat daha yüksek hemoglobin-asetaldehit (HA) eklentileri ve glikolize hemoglobin düzeylerine sahip olması dışında, asetaldehit eklentileri için yanlış pozitif sonuçların kaynakları hakkında çok az şey bilinmektedir (34).

Hemoglobin-asetaldehit eklentilerinin seviyelerinin de ağır içicilerde, içmeyi bırakanlara göre daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (35). Bu potansiyel belirtecin ağır içici erkeklerde duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 65 ve % 93, kadınlarda ise %53 ve % 87 olarak rapor edilmiştir (35). Asetaldehit ile modifiye edilmiş proteinlere karşı immünoreaktivitenin, alkol kullanım bozukluğuna olanlardan ve alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı olan hastalardan alınan plazmada da daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, alkol kullanım bozukluğunda yanıt, alkolsüz karaciğer hastalığı olan hastalardan veya kontrol deneklerinden daha yüksek bir IgA bileşeni ile karakterizedir.

Hamilelik sırasında alkol kullanım bozukluğunun bir belirtici olarak HA adductlarının olası yeri de araştırılmıştır. Fetal alkol etkileri olan çocuk doğuran annelerin yüzde altmış üçünün yüksek düzeylere sahip olduğu bildirilmiştir (36).

Serotonin Metabolitleri

Serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT]), vazokonstriktör etkili bir monoamin olup melatonin öncüsüdür. Bağırsak kromafin hücrelerinde veya merkezi veya periferik nöronlarda sentezlenir ve birçok vücut dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Serotonin enzimatik olarak triptofandan hidroksilasyon ve dekarboksilasyon yoluyla üretilir. 5-Hidroksitriptofol (5-HTOL) ve 5-hidroksiindol-3-asetik asit (5-HIAA), serotonin metabolizmasındaki son ürünlerdir. 5-HIAA ise, ana idrar metabolitidir. Alkol tüketimi, 5-HTOL oluşumuna doğru bir kaymayı indükleyerek serotonin metabolizmasını değiştirebilir. Alkol alımının neden olduğu değişikliğin, 5-HIAA oluşumunu engelleyen asetaldehit tarafından aldehit dehidrojenazın yarışmalı inhibisyonundan ve 5-HTOL oluşumunu destekleyen NADH düzeylerinin artmasından kaynaklandığına inanılmaktadır (37).

5-HTOL'nin alkole yanıtı doza bağlıdır ve bu metabolitin atılımı, kan ve idrar etanol seviyeleri başlangıç seviyelerine döndükten sonra birkaç saat boyunca normalleşmez. Bu nedenle 5-HTOL, son zamanlardaki alkol tüketiminin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (38).

5-HTOL arttıkça 5-HIAA azalır, bu nedenle 5-HTOL/5-HIAA oranı, oldukça yeni alkollü kullanımının tespitinde 5-HTOL'den daha duyarlı bir belirtici olarak önerilmiştir (39). Bu oranın kullanılması, aynı zamanda, serotoninin diyetle alınmasına bağlı olarak serotonin metabolizmasındaki dalgalanmaların yanı sıra idrar seyreltmesini de düzeltecektir (40).

Sosyal içicilerde, nefesteki etanolün artık ölçülemez olduğu ilk sabah idrarında 5-HTOL/5-HIAA oranında elli kat artış ölçülmüştür (41). Kan ve idrar metanolü gibi son alkol alımının diğer belirteçleri ile karşılaştırıldığında, 5-HTOL/5-HIAA oranı, kan alkol seviyeleri normale döndükten sonra daha uzun bir süre (6-15 saat ve metanol için 2-6 saat) yüksek kalmıştır. Öğlen veya akşam alkol alan (3-98 g) sağlıklı bir gönüllü grubunda, erkeklerin % 87'si ve kadınların % 59'unda sabah ilk idrarında 5-HTOL/5-HIAA'nın arttığını gösterilmiştir (41). Voltaire ve ark., son alkol tüketiminin bir göstergesi olarak bir 5-HTOL/5-HIAA oranını >20 pmol/nmol düzeyinde önermiştir (38).

Etanol

İdrarda, serumda veya tükürükte etanolün fiziksel varlığı kolaylıkla belirlenebilir ve alkol tüketimi için bir belirteç olarak kabul edilen ilk parametrelerden biridir (42). İlk aşamada alkol alımını değerlendirmek için bir belirteç olarak etanol kullanımı ile yanlış pozitif sonuçlar elimine edilebilir. Ayrıca, kandaki etanol için pozitif bir test sonucunun yanı sıra yüksek alkol toleransının gösterilmesi, ağır içmenin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ne yazık ki, etanolün kandan hızlı bir şekilde elimine edilmesi, neredeyse her zaman en son 6-8 saatten sonraki alkol alımını değerlendirmeyi imkansız hale getirir ve bu nedenle, testin kronik ağır içiciliğin değerlendirilmesinde sınırlı bir değeri vardır.

Düzenli içicilerde hızlanmış alkol metabolizması gözlemlenmiştir (43). Özellikle, alkol kullanım bozukluğu olanlarda etanol eliminasyon hızının (EER) kontrol deneklerine göre yüzde 70 daha yüksek olduğu bulunmuştur. EER ve diğer bazı alkol kullanım bozukluğu belirteçleri arasındaki korelasyonlar gibi, EER ile kişinin bildirdiği alkol tüketimi arasında korelasyonlar bulunmuştur. Günlük >50 g alkol tüketiminin saptanmasında bu potansiyel belirticinin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 88 ve % 92 olarak bildirilmiştir (43).

Transdermal Aletler

Transdermal sıvıdaki etanol konsantrasyonu ve kandaki ortalama etanol konsantrasyonu doğrusal bir fonksiyonla ilişkilidir. "Terleme bandı", transdermal sıvıyı en az 10 gün boyunca sabit bir şekilde toplayan, su geçirmez yapışkanlı plastik bir kılıf tarafından korunan, tuz emdirilmiş emici pedlerin kullanıldığı, invazif

olmayan bir yöntemdir. Bu cihaz, içki içen kişilerin alkol tüketimini tahmin etmek için tasarlanmıştır. Ter bandındaki etanol seviyeleri $>0,5$ g etanol/kg/gün içen kişileri belirleyebilir.

Sağlıklı deneklerin kontrollü koşullar altında alkol tükettiği 8 günlük bir çalışma sırasında, ter bantları ile içenler ve içmeyenler mükemmel bir duyarlılık ve özgüllükle ayırt edilebilmiştir. Farklı alkol tüketimi düzeylerini ayırt etmek de mümkün olabilmektedir (44). Ne yazık ki, ter bandının saha denemeleri ile bu sonuçlar paralellik göstermemiştir (43). Birincil zorluk, etanolün depolanması ve buharlaşması, geri difüzyonu ve bakteri metabolizmasından kaynaklanan kayıplar olmuştur (45).

Taşınabilir Alcohol BreathAnalyzers gibi sensör hücrelerinde uzun yıllardır kullanılan elektrokimyasal teknolojinin etanolün transdermal tespiti için uyarlanması, Giner Inc. tarafından deneysel bir transdermal alkol sensörünün (TAS) geliştirilmesini sağlamıştır. Bu cihaz, etanol konsantrasyonu ile orantılı sürekli bir akım sinyali üreten bir elektrokimyasal hücre kullanarak cilt yüzeyindeki etanol buharını algılar. Cihaz, cilt ile sürekli teması izlemek için bir sistem içerir ve verileri 8 güne kadar 2 ila 5 dakikalık aralıklarla kaydeder.

Kontrollü koşullar altında içen sağlıklı denekler arasında test edildiğinde, sensör sinyalinin biraz gecikmeli de olsa kandaki alkol konsantrasyonuna paralel olduğu belirlenmiştir (46). TAS için eşik duyarlılığı, yaklaşık 20 mg/dL'lik bir kan alkol konsantrasyonu olarak kabul edilmiştir. Karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar da dahil olmak üzere ayık kişilerde hiçbir yanlış pozitif TAS sinyali tespit edilmemiştir.

Etil glukuronid (EtG)

Etil glukuronid (EtG), etanolün uçucu olmayan, suda çözünür, doğrudan bir metabolitidir. Çeşitli vücut sıvılarında ve saçta bulunur. Aktifleştirilmiş glukuronik asit ile konjugasyon yoluyla alkol eliminasyonunun detoksifikasyon yolu, toplam etanol eliminasyonunun yaklaşık % 0,5'ini temsil eder. Alkolün glukuronidasyonu ilk olarak 20. yüzyılın başında tanımlanmış ve daha sonra insan idrarında tespit edilmiştir (47).

EtG, etanolden 2–3,5 saat sonra pik yapar ve 80 saate kadar bir saptama zaman çerçevesi sağlar (47). EtG'nin yarı ömrü 2-3 saattir (47). Tek doz etanol alan sağlıklı orta derecede içicilerde etanol ve EtG'nin kinetik profili üzerine yapılan bir çalışmanın sonuçları, 1 g/L'den düşük serum etanol konsantrasyonunun ve 5 mg/L'den yüksek serum EtG'sinin alkol kullanım bozukluğunu düşündürdüğünü göstermiştir (48). EtG araştırmaları doğası gereği başlangıç niteliğinde olduğundan, seviyelerini artırmak için gereken minimum alkol dozu hakkında henüz hiçbir bilgi mevcut değildir (46-52).

Biyobelirteçlerin Birlikte Kullanımı

Halen mevcut olan biyobelirteçlerin hiçbiri, ağır içmenin bir yansıması olarak mükemmel bir geçerlilik sağlamadığından, bunların birlikte kullanımını değerlendirmek için önemli araştırmalar yapılmıştır. Başlangıçta, bu araştırmalar, ağır içicileri diğer gruplardan ayırt etmek veya tedavi gören bir alkol kullanım bozukluğu olan hastanın tekrar içmeye başlayıp başlamadığını belirlemek için çok sayıda belirtecin çok değişkenli kombinasyonlarını türetme şeklini içermiştir. Biyobelirteçleri kombinasyon halinde kullanmak için en erken ve en başarılı girişimlerden biri Irwin ve meslektaşları tarafından yapılmıştır⁵³. Yatarak tedaviden taburcu olduktan 3 ay sonra nüksetmiş hastaların genellikle GGT düzeylerinin $\geq$ % 20, ASAT düzeylerinin $\geq$ % 40 veya ALAT düzeylerinin tesisten ayrıldıklarında ölçülenlere göre $\geq$ % 20 olduğunu bulmuşlardır.

Daha yakın zamanlarda, araştırmacılar, iki veya daha fazla biyobelirteçten en az birinde standart tarama eşik değerlerinin üzerinde olan pozitif bireyleri etiketleyerek tarama veya relaps izlemede biyokimyasal profilleri geliştirmeye çalıştılar. CDT ve GGT kombinasyonu bu amaç için en sık kullanılmıştır. Bu çalışmaların gözden geçirilmesinde, böyle bir "ikili dahil etme kuralının" kullanılmasının, tarama duyarlılığını, her iki belirteç tarafından izole elde edilenin % 20'sinden fazla artırdığı, ancak minimum özgüllük kaybıyla sonuçlandığı ve bu iki belirtecin geçerli olduğunu düşündürdüğü paylaşılmıştır⁵⁴. Genel olarak, tekrarlayan alkol alımında CDT, GGT'den çok daha başarılı olsa da, en azından erkekler arasında, iki belirteç kombine edildiğinde daha da yüksek hassasiyet verme eğilimindedir (55). Sillanaukee ve ark., 7.000'den fazla Finli bir topluluk örneğine

dayanarak, GGT ve % CDT ($8 \times \ln \text{GGT} + 1.3 \times \ln \text{CDT}$) içeren bir kombinasyonunun kullanılmasının, ağır içicileri (> 280 gr/hafta) ayırt ettiğini bulunmuşlardır (56). Benzer bir çalışmada da GGT ve CDT kombinasyonunun özgüllükte bir kayıp yaratmadan hassasiyeti arttırdığı görülmüştür (57).

Harasymiw ve Bean tarafından, madde bağımlılığı tedavi merkezlerinden alınan örneklerde ağır içiciler ile hafif içiciler veya içmeyenler arasındaki ayrımı en üst düzeye çıkarmak için beş biyobelirteç üzerindeki değerlerin birleştirildiği başka bir model önerilmiştir (58).

Çoğu kombinasyon stratejisi, biyobelirteçlerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesini içerse de, bunların sıralı olarak kullanılması daha uygun maliyetli olmasını sağlar. Bu, genellikle refleks testi olarak adlandırılır. Örneğin Reynaud ve meslektaşları, GGT ve MCV seviyeleri normal sınırlar içinde olan bireylerde CDT kullanımını destekleyen kanıtlar sağlamıştır (59). Bu tip alkol kullanım bozukluğu olan hastaları kontrol deneklerinden ayırt etmede, CDT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 84 ve % 92 bulunmuştur.

Helander ve arkadaşları, PEth ve CDT'nin iyi bir korelasyona sahip olduğunu bulmuşlardır (60). Tsanaclis ve ark., EtG testi ile kombine edilmiş bir PEth (Phosphatidylethanol) testinin, alkol kullanımının tanısında EtG ve EtPa (ethyl palmitate) ile birlikte bir PEth testi kadar etkili olduğunu göstermiştir (61).

Alkol Tedavisini Sorgulamada Biyobelirteçlerin Kullanılması

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için çalışmalarda giderek artan bir şekilde laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bazı yeni biyobelirteçler, içme davranışını tam olarak yansıtmaları yanında, konunun gizlenmesine izin vermedikleri için klinisyenin değerlendirme yeteneğini artırırlar. Örneğin, Mundle ve arkadaşları, bir alkol tedavisi çalışmasında içtiğini kabul etmeyen hastaların % 15'inin yine de yüksek CDT, GGT veya her ikisine sahip olduğunu kaydetmiştir (62). Biyobelirteçlerin sonuç hakkında geçerli bilgiler sağladığı ölçüde öz bildirim veya başka yollarla elde edilenin ötesinde, bunların kullanımı klinik deneylerde istatistiksel gücü de artırabilir. İronik olarak, hasta tarafından laboratuvar testinin alkol alma durumunu destekleyebileceğinin farkına varılması, aynı zamanda daha dürüst bir öz-bildirime yol açacaktır. Bazı biyobelirteçler, özellikle karaciğer fonksiyon testleri GGT, ASAT ve ALAT, alkol tedavisinin başlı başına bir hedefi olan sağlık durumu hakkında önemli bilgiler sağlar. Son olarak, biyobelirteç değişiklikleri, araştırma altındaki bir müdahalenin, özellikle bir ilacın güvenliği konusunda veri izleme kurullarını bilgilendirebilir.

Alkol tedavisinde biyokimyasal belirteçlerin kullanımına ilişkin literatürün yakın tarihli bir incelemesi neticesinde, farklı bireylerin, biyobelirteçlere farklı yanıt verdikleri de göz önünde bulundurularak çalışmaya, özellikle başta CDT ve GGT olmak üzere birden fazla ölçümün dahil edilmesi önerilir. 5-HTOL/5-HIAA oranı bir sonuç ölçüsü olarak nadiren kullanılmış olsa da, bu konuda da umut vaat etmektedir. Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, MCV, yoksunluğun başlangıcından sonra oldukça yavaş bir şekilde normal sınırlara döndüğü için genellikle nüks takibi için önerilmez. Son olarak, teknolojik zorluklar çözülebilirse, alkol tedavisi etkinliği denemelerinde asetaldehit eklentileri ve transdermal cihazlar da kullanılabilir.

Sonuç

Klinik alanda biyobelirteçler genellikle hastaları alkolle ilgili olası bir sorun için tarama aracı olarak kullanılmıştır. Tipik olarak birinci basamak sağlık kurumlarında kullanılırsalar da, acil servisler, psikiyatri klinikleri ve dahiliye gibi tıbbi ortamlarda da kullanılmıştır. Çoğu durumda, Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanımlama Testi gibi kendi kendine bildirim prosedürleri daha doğru sonuçlar sağlayacaktır, ancak travma sonrası gibi bazı durumlarda hastanın doğru bir içme öyküsü sunamaması mümkündür. Yine başka durumlarda, hastalar tüketim düzeylerini veya bunun olumsuz sonuçlarını kabul etmekte isteksiz olabilirler. Biyobelirteçlerin eklenmesi, alkol tedavisine ihtiyacı olan ve bir öz-bildirim tarafından keşfedilmeyecek olan bazı bireyleri tanımlayabilir. Daha önce de gözlemlendiği gibi, hastanın kendi bildiriminin laboratuvar testleriyle doğrulanmaya tabi olduğunun farkında olması, öz bildirim ölçümlerinde daha yüksek düzeyde samimiyete yol açabilir. Biyokimyasal önlemlerin ve öz bildirim tarama yöntemlerinin birlikte kullanılması önerilebilir. Ayrıca, tarama amacıyla birden fazla biyobelirteç kullanılması da değerlidir. Bu kombinasyon,

örneğin GGT, CDT ve MCV'den oluşabilir. Biyobelirteçlerin ikinci bir potansiyel klinik kullanımı, alkol kullanımının mevcut bir tıbbi sorunu tetikleyip tetiklemediğini veya alevlendirip alevlendirmedini belirlemek için ayırıcı tanıya yardımcı olmaktır. Bu bilgi, klinisyene klinik yönetim konusunda faydalı rehberlik sağlayabilir. Üçüncüsü, hastalara biyokimyasal ölçüm seviyeleri hakkında empatik bir şekilde geri bildirim vermek, olumlu içme davranışı değişikliğini motive etmeye yardımcı olabilir. Örneğin, Project MATCH'ın motivasyon geliştirme stratejisinde biyobelirteçler bu şekilde kullanılmıştır (63).

Dördüncüsü, alkol tedavisi sırasında biyobelirteç düzeylerinin sık izlenmesi, klinisyene nüksün erken tanınması için bir araç sağlayabilir ve bu da daha fazla içmeyi önlemek için çabaları yoğunlaştırma veya yeniden yönlendirme ihtiyacını önerebilir. Özellikle, birkaç çalışma, içme nüksün tanınmasının bir aracı olarak CDT değerinde yükselmenin potansiyelini değerlendirmiştir. Tüm çalışmalar olumlu sonuçlar verdiği gibi CDT seviyeleri, hastalar terapistlerine içmeye geri döndüklerini kabul etmeden birkaç hafta önce yükselmiştir (64). Tedavideki hastaların içme durumunun izlenmesi için CDT gibi yeni biyobelirteçler önerilir. Nüks riski o zaman en yüksek görüldüğünden, test muhtemelen takip sürecinin başlarında oldukça sık olmalıdır. Daha sonra hastanın ayıklığı sabitleştikçe sıklığı azalabilir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases epidemiology and policy implications. *Addiction* 2011; 106(10): 1718–1724.
3. Allen JP, Sillanaukee P, Strid N, et al. Biomarkers of Heavy Drinking. *Assessing Alcohol Problems: A Guide for Clinicians and Researchers* 37–53.
4. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse – a summary. *Alcohol Res Health* 2004; 28(1): 30–37.
5. Waszkiewicz N, Konarzewska B, Waszkiewicz M. Biomarkers of alcohol abuse. Part I. Traditional biomarkers and their interpretation. *Psychiatr Pol* 2010; 44(1): 127–136.
6. Spiegel DR, Dhadwal N, Gill F. "I'm sober, Doctor, really": best biomarkers for underreported alcohol use. *Curr Psychiatry* 2008; 7(9): 15–27.
7. SAMSHA. The role of biomarkers in the treatment of alcohol use disorders, 2012 Revision. SAMSHA Advisory 2012; 11(2): 1–8.
8. Waszkiewicz N, Szajda SD, Kępka A, et al. Glycoconjugates in the detection of alcohol abuse. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(1): 365–369.
9. Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, et al. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. *Prz Gastroenterol* 2016; 11(2): 78–89.
10. Sillanaukee P. Laboratory markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 1996; 31(6): 613–616.
11. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, et al. Distribution, determinants, and prognostic value of γ -glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997; 26(3): 305–310.
12. Nalpas B, Vassault A, Poupon RE, et al. An overview of serum mitochondrial aspartate aminotransferase (mAST) activity as a marker of chronic alcohol abuse. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991; 1: 455–457.
13. Skude G, Wadstein J. Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* 1977; 201(1–2): 53–58.
14. Coodley EL. Enzyme diagnosis in hepatic disease. *Am J Gastroenterol* 1971; 56(5): 413–419.
15. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33(12): 1601–1614.
16. 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(9): 1400–1405.
17. Martensson O, Härlin A, Brandt R, et al. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21(9): 1710–1715.
18. Jeppsson J, Arndt T, Schellenberg F, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(4): 558–562.

19. Lesch OM, Walter H, Antal J, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol intake: A study with healthy subjects. *Alcohol Alcohol* 1996; 31(3): 265–271.
20. Delanghe JR, Helander A, Wielders JP, et al. Development and multicenter evaluation of the N latex CDT direct immunonephelometric assay for serum carbohydrate-deficient transferrin. *Clin Chem* 2007; 53(6): 1115–1121.
21. Sillanaukee P, Strid N, Allen JP, Litten RZ. Possible reasons why heavy drinking increases carbohydrate-deficient transferrin. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 5(1): 34–40.
22. Liang S, He Y, Huang ZG, et al. Evaluation of the diagnostic utility of carbohydrate-deficient transferrin in chronic alcoholism Results from Southwest China. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(4): e24467.
23. Javors MA, Johnson BA. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as markers for alcohol consumption. *Addiction* 2003; 98(Suppl 2): 45–50.
24. Dance N, Price RG, Robinson D, et al. β -galactosidase, β -glucosidase, and N-acetyl- β -glucosaminidase in human kidney. *Clin Chim Acta* 1969; 24(2): 189–197.
25. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, et al. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978; 62(5): 751–760.
26. Kärkkäinen P, Poikolainen K, Salaspuro M. Serum β -hexosaminidase as a marker of heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14(2): 187–190.
27. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(8): 953–961.
28. Pönniö M, Alho H, Heinälä, P, et al. Serum and saliva levels of sialic acid are elevated in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(6): 1060–1064.
29. Sillanaukee P, Pönniö M, Jääskeläinen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(5): 413–425.
30. Sillanaukee P, Pönniö M, Seppä K. Sialic acid: new potential marker of alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(6): 1039–1043.
31. Goldberg DM, Kapur BM. Enzymes and circulating proteins as markers of alcohol abuse. *Clin Chim Acta* 1994; 226(2): 191–209.
32. Niemelä O. Aldehyde-protein adducts in the liver as a result of ethanol-induced oxidative stress. *Front Biosci* 1999; 4: D506–D513.
33. Homaidan FR, Kricka LJ, Clark PM, et al. Acetaldehyde-hemoglobin adducts: An unreliable marker of alcohol abuse. *Clin Chem* 1984; 30(3): 480–482.
34. Worrall S, De-Jersey J, Shanley BC, et al. Alcohol abusers exhibit a higher IgA response to acetaldehyde-modified proteins. *Alcohol Alcohol Suppl* 1999; 1: 261–264.
35. Lin RC, Shahidin S, Kelly TJ, et al. Measurement of hemoglobin-acetaldehyde adduct in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17(3): 669–674.
36. Niemelä O, Halmesmaki E, Ylikorkala O. Hemoglobin-acetaldehyde adducts are elevated in women carrying alcohol-damaged fetuses. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15(6): 1007–1010.
37. Beck O, Helander A. 5-hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addiction* 2003; 98(Suppl 2): 63–72.
38. Voltaire A, Beck O, Borg, S. Urinary 5-hydroxytryptophol: A possible marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(2): 281–285.
39. Bendtsen P, Jones AW, Helander A. Urinary excretion of methanol and 5-hydroxy-tryptophol as biochemical markers of recent drinking in the hangover state. *Alcohol Alcohol* 1998; 33(5): 431–438.
40. Høiseth G, Bernard JP, Stephanson N, et al. Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol* 2008; 43(2): 187–191.
41. Borg S, Beck O, Helander A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin and 5-hydroxytryptophol: Two new markers of high alcohol consumption. In: Litten, R.A., and Allen, J.P., eds. *Measuring Alcohol Consumption*. Totowa, NJ: Humana Press 1992: 149–159.
42. Tu G, Kapur B, Israel Y. Characteristics of a new urine, serum, and saliva alcohol reagent strip. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(2): 222–227.
43. Olsen H, Sakshaug J, Duckert F, et al. Ethanol elimination—rates determined by breath analysis as a marker of recent excessive ethanol consumption. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49(4): 359–365.
44. Phillips EL, Little RE, Hillman RS, et al. A field test of the sweat patch. *Alcohol Clin Exp Res* 1984; 8(3): 233–237.
45. Parmentier AH, Liepman MR, Nirenberg T. Reasons for failure of the alcohol sweat patch. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 376.

46. Swift RM, Martin CS, Swette L, et al. Studies on wearable, electronic, transdermal alcohol sensor. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(4): 721–725.
47. Alt A, Wurst FM, Seidl S. Bestimmung von ethylglucuronid in urinproben mit dem internen standard d5-ethylglucuronid. *Blutalkohol* 1997; 34(5): 360–365.
48. Schmitt G, Droenner P, Skopp G, et al. Ethyl glucuronide concentration in serum of human volunteers, teetotalers, and suspected drinking drivers. *J Forensic Sci* 1997; 42(6): 1099–1102.
49. Morini L, Politi L, Zucchella A, et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulphate determination in serum by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2007; 376(1-2): 213–219.
50. Morini L, Colucci M, Ruberto MG, et al. Determination of ethyl glucuronide in nails by liquid chromatography tandem mass spectrometry as a potential new biomarker for chronic alcohol abuse and binge drinking behavior. *Anal Bioanal Chem* 2012; 402(5): 1865–1870.
51. Høiseth G, Morini L, Poletini A, et al. Ethyl glucuronide in hair compared with traditional alcohol biomarkers – a pilot study of heavy drinkers referred to an alcohol detoxification unit. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(5): 812–816.
52. Kharbouche H, Faouzi M, Sanchez N, et al. Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behavior: a comparison with traditional biomarkers. *Int J Legal Med* 2012; 126(2): 243–250.
53. Irwin M, Baird S, Smith TL, et al. Use of laboratory tests to monitor heavy drinking by alcoholic men discharged from a treatment program. *Am J Psychiatry* 1988; 145(5): 595–599.
54. Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. γ -glutamyltranspeptidase and carbohydrate deficient transferrin: Alternative measures of excessive alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(6): 1541–1546.
55. Allen JP, Litten RZ. The role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20(1): 81–85.
56. Sillanauke P, Masson N, Jousilahti P, et al. Enhanced clinical utility of γ -CDT in a general population. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(8): 1202–1206.
57. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, et al. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol* 2006; 41(5): 528–533.
58. Harasymiw JW, Bean P. Identification of heavy drinkers by using the early detection of alcohol consumption score. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(2): 228–235.
59. Reynaud M, Hourcade F, Planche F, et al. Usefulness of carbohydrate-deficient transferrin in alcoholic patients with normal γ -glutamyltranspeptidase. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(3): 615–618.
60. Helander A, Péter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol Alcohol* 2012; 47(5): 552–557.
61. Tsanaclis L, Davies M, Bevan S. Testing venous carbohydrate-deficient transferrin or capillary phosphatidylethanol with concurrent ethyl glucuronide and ethyl palmitate hair tests to assess historical and recent alcohol use. *Drug Test Anal* 2021; 13(1): 203–207.
62. Mundle G, Ackermann K, Gunthner A, et al. Treatment outcome in alcoholism—a comparison of self-report and the biological markers carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase. *Eur Addict Res* 1999; 5(2): 91–96.
63. Miller WR, Zweben A, DiClemente CC, et al. Motivational Enhancement Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapists Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence. NIAAA Project MATCH Monograph Series, Vol. 2. NIH Pub. No. 94–3723. Rockville, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1994.
64. Allen JP, Litten RZ, Strid N, et al. The role of biomarkers in alcoholism medication trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(8): 1119–1125.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır
Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kurul onayına gerek yoktur.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.
Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author
Ethical Approval: Ethical approval was not required for this study.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financial support