

ALKOL KULLANIM BOZUKLUKLARINDA YENİ BİR BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİ: CARBOHYDRATE DEFICIENT TRANSFERRIN (CDT)

A New Biomarker in Alcohol Use Disorders: Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT)

Dr. Ceyhan Balcı Şengül¹, Dr. Cem Şengül¹, Dr. Nesrin Dilbaz², Dr. Tuncer Okay³

ÖZET

Alkol kullanım bozukluğu; bireyin fiziksel, ruhsal sağlığını, aile, toplumsal ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alma, alkol alma isteğine karşı gelememe ile belirli, yaşam boyu yaygınlığı %7,9 (erkekler için %13,53, kadınlar için %2,82) olan ciddi bir bozukluktur. Beraberinde ek tıbbi ve ruhsal bozukluklar doğuran alkol kullanım bozukluklarının saptanması, tanınması, tedavi edilmesi ve gerek relaps gerekse bağımlılığın önlenmesi için nesnel, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek, kolay uygulanabilir, güvenilir, uygun maliyetli biyolojik belirleyicilere gereksinim yaratmaktadır. Araştırmacılar bu amaçla her geçen gün yeni belirleyiciler üzerinde çalışmalarını sürdürmektedirler. Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve geleneksel olanlardan daha özgül ve duyarlı olan bir belirleyicidir. CDT ilk kez 1976 yılında Stibler ve Kjellin tarafından bildirilmiştir. O günden günümüze CDT ile ilgili çok sayıda yayın yapılmıştır. Biz bu yazıda özellikle ülkemiz için oldukça yeni bir belirleyici olan CDT'yi daha yakından incelemeyi amaçladık. Bu amaçla Pubmed veri tabanını kullanarak CDT'nin ilk kez bildirildiği 1976'dan günümüze kadar olan literatürde CDT, belirleyici, alkol, transferrin gibi anahtar kelimeler kullanıldığında elde edilen ve tam metin olarak ulaşılan makaleler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler : CDT, biyolojik belirleyici, alkol kötüye kullanımı, tanı, alkol tarama.

ABSTRACT

Alcoholism is a serious disorder, which has a prevalence of %13.53 for men, %2.82 for women and %7.9 overall, was characterized by inability to resist desire for alcohol, excessive and frequent alcohol intake, which can disrupt individual's physical and mental health and also family, work and social adaptation. Objective, sensitive, specific, reliable, economic, easily applicable biological markers are needed for diagnosis, treatment planning and prevention of relapse in alcoholism which can cause many alcohol related physical and mental disorders. Because of this, researchers are going on working for new biomarkers. Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) is new biomarker which is more specific and sensitive than traditional markers and approved by Food and Drug Administration (FDA). It was first reported by Stibler and Kjellin in 1976. Since than many researches were made on CDT and many articles were published on its usage in alcoholism. We investigated Pubmed data base by using key words alcohol, CDT, biomarker and transferrin in the literature published since 1976. And than we used the full text articles we managed to obtain to review literature on Carbohydrate Deficient Transferrin.

Key Words : CDT, biomarker, alcohol abuse, diagnosis, alcohol screening.

¹ Araş. Gör. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

² Doç. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği Şefi

³ Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

GİRİŞ

Alkol kullanım bozukluğu; bireyin fiziksel, ruhsal sağlığını, aile, toplumsal ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alma, alkol alma isteğine karşı gelememe ile belirli, yaşam boyu erkekler için prevalansı %13,53, kadınlar için %2,82 ve toplamda %7,9 olan ciddi bir bozukluktur(1). Sosyal içicilik Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD) %60-70 oranında olup, ABD’de alkolle ilişkili bozukluklar yılda on dört bin kişiyi etkilemekte, bu da yıllık 148 milyar dolar harcamayı beraberinde getirmektedir(2). Ülkemizdeki çalışmalarda alkol bağımlılık oranının %0,1 ile %1,9 arasında olduğu bildirilmiştir (3).

Bu kadar yaygın olarak görülen alkol kullanım bozukluklarının saptanması, tedavi edilmesi, relaps ve bağımlılığın önlenmesi için nesnel, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek, kolay uygulanabilir, güvenilir, uygun maliyetli biyokimyasal belirleyicilere gereksinim vardır. Bu da geleneksel klinik kullanımı en fazla olan gama glutamil transferaz (GGT), ortalama korpuskuler hacim (MCV), aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferazın (ALT) yanı sıra yeni biyokimyasal belirleyicilerin araştırılması ve bulunmasını sağlamıştır. Bu yeni belirleyicilerin belli başlıları; CDT, 5 hidroksitriptofol (5-HTOL), beta-hekzaminidaz (B-Hex), hemoglobinle ilişkili asetaldehit (HAA), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), serum sialik asit (SA), alkol kullanımını erken saptama testi (AKEST)’dir.

Biz bu yazıda alkol kullanım bozukluklarında yeni bir biyokimyasal belirleyici olarak “Food and Drug Administration” (Federal Gıda ve İlaç Dairesi) (FDA)’ın kabul ettiği, üzerinde çok fazla sayıda çalışma yapılmış ve yapılmakta olan CDT’nin yapısını, ölçüm yöntemlerini ve yapılan klinik çalışmaları ve diğer geleneksel ve yeni belirleyicilerle karşılaştırılmasını genel hatları ile incelemeyi amaçladık. Pubmed veri tabanı kullanılarak CDT’nin ilk kez bildirildiği 1976’dan günümüze kadar olan literatürde CDT, biyokimyasal belirleyici (biomarker), alkol, transferrin gibi anahtar kelimeler kullanıldığında elde edilen makaleler gözden geçirilmiştir.

CDT’nin yapısı

CDT bilimsel literatürde ilk kez 1976 yılında Stibler ve Kjellin tarafından bildirilmiştir(4). O zamandan günümüze özellikle son 8-10 yılda CDT ile ilgili çok sayıda yayın yapılmıştır. Bulunmasının üzerinden neredeyse 30 yıl geçmesine rağmen CDT’nin 2000 yılında alkolle ilişkili hastalıkların tanısında kullanılması kabul edilmiştir. Bu yüzden diğer belirleyicilere göre daha yeni bir belirleyicidir

ve dünya çapında daha çok az kullanılmaktadır.

CDT demir bağlayan bir polipeptid olan transferrinin bir izoformudur. Öncelikle transferrini inceleyecek olursak; transferrin 679 aminoasitli bir polipeptid zinciri taşıyan 80 kilodaltonluk, demir (Fe) bağlayan, karaciğerde sentezlenip metabolize edilen ve serumda yüksek miktarda bulunan ve Fe taşıyan, daha az olarak BOS ve amniyotik sıvıda bulunan glikoproteindir. Uzun süredir kronik etanol alımının glikozilasyonu azalttığı bilinmektedir. En az iki hafta aşırı miktarda alkol alanlarda serum transferrini bir veya iki karbonhidrat zincirini (sialik asit zinciri) kaybeder. Transferrinin toplam yedi tane izoformu vardır. Bu formlardan iki veya daha az sialik asit içeren transferrin izoformlarının hepsine birden CDT denir. En az bir hafta süreyle günde ortalama 60 (50-80 gram) gramlık alkol alımı CDT’nin ortaya çıkışını uyarır. CDT’nin artış mekanizması tam anlaşılammış olmakla birlikte iki ana mekanizmayla açıklanmaktadır: Birincisi; asetaldehit tarafından düzenlenen golgi aparatında protein glikozilasyon sürecinin inhibisyonu, ikincisi; serumdaki tamamen glikolize olmuş transferrin moleküllerinin karbonhidrat zincirlerinin kırılması sonucu oluştuğudur. CDT’nin asialo, monosialo ve disialo formları bulunmaktadır. Yoksunluk döneminde ortalama 15 (14-17 gün) günlük bir yarı ömür ile zamanla normal seviyesine döner(4,5,6).

CDT ölçüm yöntemleri

Son 20 yılda serum CDT seviyesini ölçmek için izoelektrik odaklama jelleri immünoafinite LC/elektrospreyMS, yüksek performans iyon değişimi sağlayan sıvı kromatografisi (HPLC), kapiller elektroforez, radyoimmünassay (RIA) ile birlikte anyon değiştirici kromatografi, enzim immünoassay ile birlikte anyon değiştirici kromatografi gibi bir çok teknik geliştirilmiştir(7). Bu testler arasında yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle uyum göstermiştir. Son zamanlardaki uygulamalara göre CDT ile sonuç elde etmede en doğru ölçüm yöntemleri CDT seviyesinin toplam transferrin seviyesinin % oranı olarak hesaplanmasıdır. Çünkü serumda çok yüksek veya çok düşük transferrin seviyeleri yanlış sonuç alınmasına neden olabilir(8). CDT ölçümü için çok sayıda ticari ölçüm metodu geliştirilmiştir. Bu ölçüm teknikleri arasında karşılaştırmalı araştırmalar yapılmıştır. En eski % CDT TIA assay yöntemi daha yeni olan CDTECT assay yöntemlerinden daha az duyarlı fakat daha özgül bulunmuştur. Diğer yandan eski %CDT TIA metodu izoelektrik odaklı immüno blot dansitometri izoassaye göre daha iyi sonuç vermiştir. Kullanılan ölçüm yöntemlerinin birbirlerine göre bazı üstünlükleri ve eksiklikle-

ri mevcuttur. Örneğin %CDT TIA daha ekonomik, kolay uygulanabilir, transferrin yüksekliğinden daha az etkilenirken buna karşın CDTECT (RIA ile anyon değiştirici kromatografi) metodu daha pahalı, transferrin yüksekliğinden daha çok etkilenir, tanı performansı erkeklerde daha iyi bulunmuştur(9). Serum CDT değerleri kullanılan yöntem ve kite göre değişmektedir. CDTECT metoduna göre normal aralığı kadınlar için 26 U/L erkekler için 20 U/L altıdır(10). %CDT TIA metoduna göre ise çeşitli çalışmalarda kesim değeri %2.4 -3.3 arasında kabul edilmektedir(11).

CDT seviyesini etkileyen durumlar

CDT yüksek özgüllüğü ve duyarlılığına rağmen bazı durumlarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Yanlış pozitif olduğu durumlar; bazı karaciğer hastalıkları (kronik viral hepatit, primer biliyer siroz, hepatoselüler karsinoma), nadir görülen genetik D varyant transferrin, carbohydrate-deficient transferrin sendromu, herediter hemokromatozis, gebelik, östrojen kullanımı, demir eksikliği anemisi, ferritin düşüklüğü, yüksek total transferrin durumu, kombine pankreas ve böbrek transplantasyonu, gebelik, kistik fibrozisdir. Yanlış negatif olduğu durumlar ise nadir görülen genetik transferrin B varyantı, düşük toplam transferrin konsantrasyonudur(12,13).

CDT ile yapılan klinik çalışmalar

CDT ile yapılan çalışmaları üç ana başlık altında inceleyecek olursak:

1. Alkol kullanım bozukluklarını saptamada CDT'nin özgüllüğü ve duyarlılığı ile ilgili çalışmalar.
2. Geleneksel biyokimyasal belirleyicilerle karşılaştırıldığı çalışmalar
3. Diğer yeni biyokimyasal belirleyicilerle karşılaştırıldığı çalışmalar

Alkol Kullanım Bozukluklarının Saptanmasında CDT'nin Özgüllüğü ve Duyarlılığı ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Alkol kullanımında "duyarlılık" ağır içicileri "özgüllük" ise ağır içici olmayanları belirleme özelliği ile ilgilidir (2). Yapılan bir çok klinik çalışmada CDT'nin uzun süreli alkol alımının tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek biyokimyasal belirleyici olduğu gösterilmiştir(14). Farklı CDT kitleri ile yapılan çalışmalarda farklı özgüllük ve duyarlılık sonuçları elde edilmiştir. CDT'yi değerli yapan durum özellikle özgüllüğüdür. Araştırma sonuçları CDT'nin özgüllüğünün %82 ile %100 arasında oldu-

ğunu göstermektedir(15,16).

CDT'nin duyarlılığı ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; alınan alkol miktarı, içme davranışının süresi, örneğin içmeyi bıraktıktan ne kadar sonra alkol alındığı, yaş ve cinsiyet gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir(17). Çalışmalar sonucu CDT'nin duyarlılığı %22 ile %81 arasında bulunmuştur. Yaş-CDT duyarlılığının ilişkisini araştıran çalışmalarda ilişki gösterilemeyen çalışmalar olduğu gibi, 40 yaş üstü erkeklerde gençlere göre daha yüksek duyarlılıkta olduğu, kadınlarda 55 yaş üstünde gençlere göre daha duyarlı olduğu yönünde sonuçlar mevcuttur. Bunun da gençlerde içme davranışının düzenli olmayışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca CDT'nin özellikle orta yaşlı beyaz erkeklerde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(18,19). Kadınlarda ise CDT'nin duyarlılığı düşüktür. Bu durum östrojenin etkisi, oral kontraseptif kullanımı, subklinik demir eksikliği, gebelik ve perimenopozal dönemdeki hormonal değişikliklere, menstruasyonla demir kaybına bağlanmaktadır(4,18). Bu yüzden kadınlarda riskli alkol kullanımını saptamanın en iyi yolu CDT, MCV ve GGT gibi testleri kombine kullanmaktır(20). İçme davranışı CDT duyarlılığını etkileyebilen bir diğer parametredir. Çalışmaların hemen hepsinde günlük alkol alım miktarının önemli derecede CDT konsantrasyonunu etkilediği, kısa süreli alıma göre uzun süreli düşük miktarda alkol alımının CDT konsantrasyonunu daha çok artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle alkol bağımlılığında diğer kullanım bozukluklarından çok daha duyarlıdır. Yarı ömrü ortalama 15 gün olduğu için yoksunluğun ilk 4 günü yapılan çalışmalarda CDT'nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (18,21). Bu durumların dışında vücut kitlesi, hipertansiyon, sigara içmenin CDT duyarlılığını azaltabileceğine dair bilgiler mevcuttur(18).

CDT'nin Geleneksel Biyokimyasal Belirleyicilerle Karşılaştırıldığı Çalışmalar

Alkol kullanım bozuklukları ile ilgili en önemli sorunlardan biri kullanılan belirleyicilerin özgüllüğü ve duyarlılığının düşük olmasıdır. CDT bu açıdan bakıldığında geleneksel belirleyicilere göre belirgin avantaj sağlamıştır. GGT, ALT, AST ve MCV gibi biyokimyasal belirleyiciler dünyanın her yerinde klinik pratikte yaygın olarak kullanılmalarına rağmen tek başlarına duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Bunun yanında aşırı alkol kullanımının tespitinde hala yararlı bir yardımcı belirleyici olarak kullanılmaktadırlar(22). Klinikte en sık kullanılan geleneksel biyokimyasal belirleyici olan GGT diğer geleneksel belirleyicilere göre daha duyarlı olmakla birlikte, duyarlılığının düşük oluşundan

ötürü alkol kullanım bozukluklarını taramada kullanımı kısıtlıdır. Aşırı alkol kullananların sadece %30-50'sinde GGT seviyesinde artış, %40-90 arasında değişen özgülük belirtilmiştir(22). MCV tek başına kullanımda duyarlılığı % 50'nin altında olup, GGT ve CDT'den daha düşüktür. Ancak özgülüğü GGT'den yüksektir.

Anton ve arkadaşları 444 bağımlı hasta ile 204 "sosyal içicide" GGT ve CDT'yi karşılaştırdıkları çalışma sonucunda duyarlılığını erkeklerde CDT için %73, GGT için %65, birlikte kullanımda %90, özgülüğünü CDT için %91, GGT için %89, birlikte kullanımda %81, kadınlarda duyarlılığını CDT için %41, GGT için %54, birlikte kullanımda %75, özgülüğünü CDT için %90, GGT için %97, birlikte kullanımda %87 bulmuşlardır(23).

Mundle ve arkadaşları 177 erkek hastada yaş, alınan alkol miktarı ve örneğin alındığı andaki yoksunluk süresinin CDT, GGT, MCV duyarlılığı üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda yoksunluk günü 4 günün üzerinde olan grupta her üç belirleyici için düşük duyarlılık (GGT %33, CDT %14, MCV %42), 4 günün altında olan grupta GGT ve CDT için daha yüksek duyarlılık (GGT %72, CDT %56, MCV %48) saptamışlardır. CDT ile yaş arasında ilişki olmadığını, GGT'nin orta yaşlarda daha duyarlı olduğunu, MCV'nin yaşla doğrusal olarak artış gösterdiğini, günde 60 gram altında alkol alanlarda GGT ve CDT'nin ideal belirleyici olmadığını, CDT ve GGT'nin kombine kullanımıyla duyarlılığının %90'lara ulaştığını belirtmişlerdir. MCV'nin yarı ömrünün 2-3 ay olmasından ötürü yoksunlukta iyi bir belirteç olmadığını, yoksunluğu 4. günün üzerindeki hastalarda kan alkol düzeyindeki azalmadan ötürü GGT ve CDT'nin yoksunluğun ilk 4 gününe göre daha düşük duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir(21).

Reynaud ve arkadaşları acil servise akut alkol

intoksikasyonu ile başvuran toplam 166 hastada serum GGT ve CDT düzeylerini inceledikleri ve CAGE uyguladıkları çalışma sonucunda hastaların %65,7'sinde CDT'de artış, %41,6'sında da GGT seviyesinde artış, %10'nunda da hiçbir değişiklik saptamamışlar ve her iki belirleyicinin de yüksek olduğu 132 hasta (%79,5) tespit etmişlerdir. Toplam 137 (%82,5) hasta CAGE'de 2 ve üzerinde soruya evet yanıtı vermiştir. Sonuç olarak GGT ve CDT yüksekliği CAGE pozitifliğiyle ilişkili bulunmuş, acil servise alkol intoksikasyonu ile başvuranların ciddi bir kısmında zararlı alkol kötüye kullanımı yada bağımlılığı olabileceği belirtilerek serum CDT ve GGT düzeyinin rutin bakılması önerilmiştir(24).

Schmidt ve arkadaşları detoksifikasyon sonrası 6 aylık rehabilitasyon programına aldıkları 101 erkek alkol bağımlısı hastada 2 haftada bir GGT ve CDT düzeylerini ölçmüşler ve CDT yüksekliğinin relapsı %76,2 olasılıkla, GGT'nin %32,9 olasılıkla tespit ettiğini saptamışlardır. Sonuçta CDT'nin relapsı tespitinde GGT'den daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir(25).

Yapılan birçok çalışmada GGT ve CDT'nin, yalnız ve/veya birlikte kullanımında duyarlılık ve özgülük düzeyleri saptanmıştır. Bunlardan bazıları tablo 1'de sunulmuştur(25,26,27,28,29,30,31,32).

Ayrıca ülkemizde yapılan iki çalışma ile de CDT geleneksel belirleyicilerle karşılaştırılmıştır. Kalayoncu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GGT, ALT, AST ve MATT ile CDT arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır(33). Yine Türkcan ve arkadaşları alkol kullandığını bildiren 95 erkek olgu ile yaptıkları çalışmada, olguların %73,7'sinde CDT yüksekliği, %62,1'sinde GGT yüksekliği, %32,6'sında SGOT yüksekliği, %28,4'ünde MCV yüksekliği, %25,3 MCV yüksekliği saptamışlardır(34).

Tablo 1: CDT ve/veya GGT'nin Özgülüğü ve Duyarlılığının Karşılaştırılması

Yazar Adı	Örneklem sayısı	CDT duyarlılık	GGT duyarlılık	CDI özgülük	GGI özgülük	CDT+GGT duyarlılık	CDI+GGI özgülük
Schmidt1997	101	%33	%34	%96	%77	%51	%79
Berlakovich1999	97	%92	-	%98	-	-	-
Mundle1999	144	%55	%50	%97	%93	%80	%90
Limin1999	58	%43	%57	%88	%63	%70	%57
Kverme1997	57	%74	%66	%100	%78	-	-
Mitchell1997	53	%90	%59	%60	%73	-	-
Allen*1999	905	% 56	%53	%81	%74	%77	%65
Allen **1999	310	%20	%31	%81	%91	%48	%73
Rosman1995	86	%76	%79	-	-	-	-

Not: * sadece erkekler **sadece kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir.

CDT ve Diğer Yeni Belirleyicilerle Yapılan Çalışmalar

Üzerinde en çok çalışma yapılan yeni biyokimyasal belirleyici CDT olmakla birlikte üzerinde çalışılan ve çalışılmakta olan yeni belirleyiciler de bulunmaktadır: Bunlar arasında 5 hidrokstriptofol (5-HTOL), beta-hekzaminidaz (B-Hex), hemoglobininle ilişkili asetaldehit (HAA), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), toplam serum sialik asit (TSA), sialik asit Apolipoprotein J indeksi (SIJ), vücut sıvıları ve saçta etil glukronid, saç telinde fatty asid etil ester ve erken alkol kullanımını saptama testi(EDAC, AKEST) sayılabilir. TSA, SIJ ve saç telinde fatty asid etil ester yeni keşfedilmiş olup potansiyel olarak yararlı belirleyicilerdir. Ancak henüz yapılan az çalışma vardır ve ulaşılabilirliği zordur. B-Hex, yaklaşık 20 yıldır aşırı miktarda alkol tüketiminde çalışılmaktadır. Ancak ölçümünde kullanılan test yaygın kabul görmemiştir ve teste ulaşmak zordur. HAA alkol alımından hemen sonra yükselen ve 48 saat yüksek kalan bir belirleyicidir(35,36,37)

Alkol kullanımını erken saptama testi (AKEST) 12-36 arasında değişen rutin laboratuvar parametrelerinin (sodyum, potasyum, klor, total bilirubin,

direk bilirubin, AST, GGT, HDL, MCV, beyaz küre sayısı, monosit sayısı gibi), alkol alım miktarı, yaş ve cinsiyet bileşenleri ile doğrusal ayırım fonksiyon analizi ile oluşturulan bir parametredir. Harasymiw ve Bean 138'i ağır içici, 49'u zayıf içici olan toplam 187 erkek hastada EDAC(AKEST) duyarlılığını ağır içicilerde %88, özgüllüğünü %98, CDT duyarlılığını %58, özgüllüğünü %96 olarak bulmuşlardır. Paralel olarak analiz edildiğinde ağır içicilerin % 92 sinde CDT ve/veya EDAC(AKEST) pozitif, zayıf içicilerin %94'ünde her iki test de negatif bulunmuştur. Her iki testin birlikte kullanımının her bir testin yalnız kullanılmasıyla kıyaslandığında özgüllüğü arttırdığı fakat duyarlılığı azalttığı tespit edilmiştir (38).

Harasymiw ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada erkeklerde EDAC (AKEST) testinin %30 duyarlılıkta, %96 özgüllükte, kadınlarda %42 duyarlılıkta, %90 özgüllükte olduğunu bulmuşlar ve kadınlarda alkol kötüye kullanımını taramada diğer geleneksel yöntemlerden ve yeni yöntemlerden olan CDT'den daha özgül olduğunu belirtmişlerdir(39).

Yine aynı araştırmacı ve arkadaşları tarafından yapılan 807 hastalık çalışma sonucunda ağır içicilerin %88'inde, zayıf içicilerin %92'sinde EDAC pozitif

Tablo 2: CDTve/veya AKEST Özgüllük ve Duyarlılık Oranları

Yazar adı	Örneklem sayısı	CDT duyarlılık	CDT özgüllük	EDAC duyarlılık	EDAC özgüllük	CDT+EDAC duyarlılık	CDT+EDAC özgüllük
Harasymiw2001	187	%58	%96	%88	%98	%92	%100
Harasymiw2000	84 kadın	–	–	%42	%90	–	–
	66 erkek	–	–	%30	%96	–	–
Harasymiw2001	104 kadın	–	–	%73	%94	–	–
	703 erkek			%84	%97		

Tablo 3: Kronik Alkol Kullanımında CDT, AKEST ve GGT'nin Karşılaştırılması

TEST	CDT	AKEST	GGT
Avantajı	Yüksek özgüllük,relaps habercisi,beyaz erkeklerde en iyi sonuç	KC hasarına bağlı yükselir,rutin testler kullanılır,gençler ve bayanlarda duyarlılığı en iyidir	KC hasarına bağlı yükselir, kolay uygulanır, rutindir.
Dezavantajı	Gençlerde ve kadınlarda duyarlılığı düşük	Alkolü bıraktıktan 3 ay sonrasına dek yüksek kalır	Özgüllüğü düşüktür.
FDA onayı	Var	Yok	Var
Maliyeti	Yüksek	Yüksek	Düşük
Problemler	Ciddi KC hasarı, transferrin genetik varyantlarında yanlış pozitif	Alkol dışı KC hastalıklarıyla ilişkisi araştırılmaktadır.	Alkolden bağımsız bir çok durumda yükselir.

bulunmuştur. 40 yaşın altı ağır içici grubunda %84 duyarlılık, %94 özgüllük, kadınlarda %73 duyarlılık, %73 özgüllük saptanmıştır (40).

Eldeki veriler değerlendirildiğinde AKEST özgüllük ve duyarlılık açısından CDT ile yakın bulunmakla birlikte, özellikle kadın cinsiyette gerek CDT gerekse diğer geleneksel belirleyicilerden daha duyarlıdır. Yapılan çalışmalarında CDT ve EDAC (AKEST)'in kombine kullanımında yalnız kullanımlarına göre ağır içicilikte maksimum tanınal değere ulaştığı bulunmuş ve birlikte kullanımı önerilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları tablo II' de sunulmuştur (36,37,38).

Yapılan çalışmalarda AUDIT (Alkol Kullanım Bozuklukları Tarama Testi AKBT) ve CDT riskli alkol alımını taramak için yararlı bulunmuştur, AUDIT ile CDT ve GGT ilişkisinin ve bunların yoksunluk nöbetiyle ilişkisinin araştırıldığı çalışma sonunda AUDIT ile CDT ilişkili bulunmuş, alkolle ilişkili bağılı nöbet geçiren grupta CDT duyarlılığının %52 ile GGT'den üstün olduğu ancak CDT'nin tek başına alkole bağılı nöbeti gösterici bir belirleyici olmadığını, daha çok araştırmaya gereksinim olduğu belirtilmiştir (41,42).

Sonuç olarak CDT geleneksel biyokimyasal belirleyicilere göre daha özgül ve duyarlıdır. GGT ile kombine kullanımı duyarlılığını daha da arttırmaktadır. Ancak kadınlarda duyarlılığının daha düşük oluşu ve maliyetinin daha yüksek oluşu olumsuz yönleridir. Bir diğer yeni belirleyici olan EDAC (AKEST) CDT ile benzer duyarlılık ve özgüllük oranı göstermektedir. CDT relapsın tespitinde EDAC (AKEST)'dan daha üstündür, CDT ve EDAC kombine kullanımı duyarlılık ve özgüllük oranlarını daha da arttırmaktadır. Tüm geleneksel biyokimyasal belirleyiciler ve CDT'ye göre kadınlarda duyarlılığı daha yüksek olan AKEST'in maliyeti daha düşüktür, ancak hesaplanmasıyla ilgili ekstra harcamalar gerektirir. Anlaşılacağı üzere her belirleyicinin üstün olduğu ve olmadığı çeşitli durumlar vardır. (Tablo III). Ancak özellikle ülkemiz için yeni belirleyicilerden olan CDT ve/veya EDAC geleneksel belirleyicilerden daha duyarlı ve özgül olduklarından özellikle bağımlılıkla ilgilenen ünitelerde rutin tetkikler arasına girmesi gerek tanı gerekse relapsın tespitinde oldukça yararlı olacak olan yöntemlerdir.

TEŞEKKÜR

Yazının düzeltilmesine katkılarından dolayı Dr. Metin Esen'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Standridge JB, Zylstra RG, Adams SM. Alcohol consumption. An overview of benefits and risks. *South Med J* 2004; 97: 664-672.
- 2- Mırsal H, Kalyoncu AÖ, Pektaş Ö. Alkol kullanımının biyokimyasal belirleyicileri ve klinik uygulamaları. *Bağımlılık Dergisi* 2002; 3: 165-172.
- 3- Ceylan ME, Türkcän A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, 2003: 4-7.
- 4- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
- 5- Bean P, De Bruin T, Harasymiv J, et al. New applications of contemporary biomarkers of alcohol consumption. *Am Clin Lab* 2002; 21: 19-21.
- 6- Flahaut C, Michalski JC, Danel T, et al. A. The effects of ethanol on the glycosylation of human transferrin. *Glycobiology* 2003; 13: 191-198.
- 7- Javors MA, Johnson BA. Current status carbohydrate-deficient transferrin, total serum sialic acid, serum sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as a markers for alcohol consumption. *Addiction* 2003; 98 (suppl 2): 45-50.
- 8- Helander A, Fors M, Zakrisson B. Study of Axis-shield new % CDT immunoassay for quantification of CDT in serum. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 406-412.
- 9- Viitalia K, Lasdesmaki K, Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and CDTECT method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998; 44: 1209-1215.
- 10- Van Pelt J, Leusink GL, Vannierop PW et al. Test characteristics of CDT and GGT in alcohol using perimenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 176-179.
- 11- Helander A. Multicentre validation study of instrument applications for %CDT immunoassay for quantification carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 209-212.
- 12- Pelt JV, Azimi H. False-positive values in patients with low ferritin values. *Clin Chem* 1998; 40: 2119-2120.
- 13- Helander A, Eriksson G, Stibler H, et al. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001; 47: 1225-1233.
- 14- Allen JP, Litten RZ, Anton RF, et al. Carbohydrate-

- deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 799-812.
- 15-** Bean P: Carbohydrate-Deficient Transferrin in the assessment of harmful alcohol consumption: diagnostic performance and clinical significance. *Addict Biol* 1999; 4: 151-161.
- 16-** Montalto NJ, Bean P. Use of contemporary biomarkers in the detection of chronic alcohol use. *Med Sci Monit* 2003; 9: 285-290.
- 17-** Bell H, Tallaksen CME, Try K et al. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Alcohol* 1994; 18: 1103-1108.
- 18-** Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001; 47: 13-27.
- 19-** Anton RF, Moak DH: Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: gender differences. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 747-754.
- 20-** Sillanaukee P, Olsson U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47: 681-685.
- 21-** Mundle G, Ackermann K, Munkes J, et al. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of combining carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 760-766.
- 22-** Conigrave KM, Davies P, Haber P, et al. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003; 98 (suppl 2): 31-43.
- 23-** Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: result from a Multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1215-1222.
- 24-** Reynauld M, Schwan R, Loiseaux-Menuier MN, et al. Patients Admitted to emergency services for drunkenness: moderate alcohol users or harmful drinkers? *Am J Psychiatry* 2001; 158: 96-99.
- 25-** Schmidt LG, Schmidt K, Dufeu P, et al. Superiority of carbohydrate-deficient transferrin to gamma-glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 75-80.
- 26-** Berlakovich GA, Windhager T, Freundorfer E et al. Carbohydrate-deficient transferrin for detection of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999; 67: 1232-1235.
- 27-** Mundle G, Ackerman K, Mann K. Biological markers as indicators for relapse in alcohol-dependent patients. *Addict Biol* 1999; 4: 209-214.
- 28-** Limin S, Jarvis DR, Chick J, Simpson CD. Limitations of CDT and GGT in detecting relapses in patients attending an alcohol problem clinic. *Scott Med J* 1999; 44: 140-142.
- 29-** Kverme AT, Buchmann M. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) in diagnosis and monitoring for abstinence among alcohol abusers. *Hepatology* 1997; 26 (4 Part 2): 544.
- 30-** Mitchell C, Simpson D, Chick J. Carbohydrate-deficient transferrin in detecting relapse alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48: 97-103.
- 31-** Allen JP, Sillanaukee P, Anton R. Contribution of carbohydrate-deficient transferrin to gamma-glutamyltransferase in evaluating progress of patients in treatment for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23: 115-120.
- 32-** Romsan AS, Basu P, Galvin K, et al. Utility of carbohydrate-deficient transferrin marker of relapse in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 611-616
- 33-** Kalyoncu A, Pektaş Ö, Mirsal H, Erdoğan G, Ünsalan N, Beyazyürek M. Erkek Alkol Bağımlılarında CDT düzeylerinin klinik verilerle ilişkisi. 40. Ulusal Psikiyatri kongresi özet kitabı. 2004: 628-630.
- 34-** Türkcan A, Balkan R, Çakmak D. Alkol bağımlılığında CDT. 40. Ulusal Psikiyatri kongresi özet kitabı. 2004: 637-638.
- 35-** Javors MA, Jhonson BA. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexaminidase as marker for alcohol consumption. *Addiction* 2003; 98 (Suppl 2): 45-50.
- 36-** Wurst MF, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide-the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. *Addiction* 2003; 98 (Suppl 2): 51-61.
- 37-** Wurst FM, Alexson S, Wolfersdorf M et al. Concentration of fatty acid ethyl esters in hair of alcoholics: comparison to other biological state markers and self reported-ethanol intake. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 33-38.
- 38-** 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.

- 39-**Harasymiw J, Vinson DC, Bean P. The EDAC score in the identification of heavy and at-risk drinkers from routine blood tests. J Addict Med 2000; 19: 43-59.
- 40-**Harasymiw J, Bean P. Identification of heavy drinkers by using the early alcohol detection of alcohol consumption (EDAC) score. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 228-235.
- 41-**Hermanson U, Helander A, Brant L, et al. The alcohol use disorder identification test and CDT in Alcohol related sickness absence. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26: 28-35.
- 42-**Brathen G, Bjerve KS, Brodtkorb E, et al. Validity of CDT and other markers as diagnostic aids in the detection of alcohol related seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 342-348.