

Adli Bilimlerde Alkol Alımının Belirlenmesinde Kullanılan Belirteçler

The Markers for Detection of Alcohol Consumption in Forensic Sciences: Review

Dr. Alper KETEN,^a
Dr. Çiğdem KANBUROĞLU,^b
Dr. Ali Rıza TÜMER,^b
Dr. Aysun BALSEVEN ODABAŞI^b

^aAdli Tıp Birimi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bAdli Tıp AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Alper KETEN
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Adli Tıp Birimi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
aketen@hacettepe.edu.tr

ÖZET Alkol, insanoğlu tarafından çok eski zamanlardan bu yana bilinen ve kullanılan bir maddedir. Dünya ülkeleri genelinde alkol kullanımı gün geçtikçe artmakta ve toplumlar bunun doğurduğu sonuçlarla mücadele etmek durumunda kalmaktadır. Psikiyatri, sosyoloji, psikoloji, dahili tıp gibi pek çok bilim dalının konusu olan alkol, adli tıp içerisinde de önemli bir yere sahiptir. Alkol hem muhakeme yeteneğini etkilemekte hem de kişide davranış bozukluklarına yol açarak alkol kötüye kullanımı fiziksel, mental, sosyal bir takım problemler oluşturmaktadır. Bu nedenlerle riskli içecekler olarak tanımlanmaktadır. Etanol, vücut sıvılarında kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Ancak etanolün eliminasyonunun hızlı olması, kişiden kişiye değişebilen metabolizma hızı, metabolizmasındaki ve vücuttaki dağılımındaki karmaşıklıklar gibi nedenlerden dolayı alınan alkol miktarını ölçmede sadece etanol tespitinin yeterli olmamasıyla başka testlerin kullanılması zorunlu hale gelmiştir. Alkol alımını gösteren testler; kronik ve yoğun alkol alımını gösteren testler ile akut alkol alımını gösteren testler olarak iki grup altında incelenebilir. Akut alkol alımının tespitinde; Etil Glukuronid, Etil sülfat, Yağ asit etil esterleri, 5-hidroksitriptofal, Fosfotidietanol kullanılmaktadır. Kronik alkol alımının tespitinde; Gama Glutamil transferaz, ortalama korpusküler hacim, Karbonhidrattan yoksun transferin (Carbohydrate-deficient transferrin), Dolikol ve hiyalüronik asit kullanılmaktadır. Bu çalışmada alkol alımında kullanılan güncel belirteçleri ve onların özelliklerini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Alkol içme; biyolojik belirleyiciler; çözümlenme

ABSTRACT Alcohol is a substance that is used by humankind since old ages. Consumption of alcohol has an increasing trend among all the world and communities try to cope the negative consequences of it. Alcohol is an important matter of sciences such as a psychiatry, sociology, internal medicine as well as forensic medicine. Alcohol consumption reduces the discernment, affects behaviours and also causes diseases. Although ethanol can be easily detected in the body fluids, the varies of elimination and metabolism and distribution among the body parts of alcohol varies person to person so only the detection of ethanol is not sufficient to determine the amount of the alcohol that was taken. As a result, new techniques are needed to determine the amount and consumption time of alcohol. The markers that are used to determine alcohol intake can be divided into two groups: markers determine acute intake (such as ethyl glucronide, ethyl sulphate, fatty acid esters, 5-hydroxytryptaphol and phosphotydiethanol) and markers for determining heavy-chronic intake (such as gama glutamyl transferase, mean corpuscular volume, carbohydrate deficient transferin, dolichol and hyaluronic acid). In this study we aimed to emphasize the actual markers that are used to determine alcohol consumption and review their specialities.

Key Words: Alcohol drinking; biological markers; solution markers

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2011;8(1):37-45

Alkol tüketimi pek çok toplumda son derece yaygındır. Sağlık üzerindeki sayısız kronik ve akut etkilerinin ötesinde alkol kullanımının yaygın toplumsal mental ve emosyonel sonuçları bulunmak-

tadır. Alkol tüketimine ilişkin bu küresel yük hem mortalite hem de morbitide açısından önemlidir.¹

Toksitesisi ve bağımlılık yaratıcı etkisiyle önemli tıbbi, psikolojik ve toplumsal zararlara yol açan bir madde olması nedeniyle, alkol sıradan bir içecek ya da tüketilen sıradan bir ürün olarak değerlendirilemez.¹ Bu nedenle psikiyatri, sosyoloji, psikoloji, dahili tıp gibi pek çok bilim dalının konusu olan alkol, adli tıp içerisinde de önemli bir yere sahiptir. Her türlü ölüm olayında, intihar, cinayet, kazalarda olguların yarıdan fazlasında, kanda kayda değer miktarda alkole rastlanmıştır. Ayrıca alkol birçok ölüm olayında yardımcı faktör olarak ortaya çıkmaktadır.² Mental retardasyonun önlenilebilir nedenlerinden olan fetal alkol sendromu ve alkolün fetus üzerine etkileri gebelik döneminde alkol tüketimi sonucu oluşabilir.¹

Yapılan çalışmalarda cinsel suç saldırganlarının %80'inin, trafik kazasına sebep olanların %60'ının, yangına sebebiyet verenlerin %16'sının alkol etkisinde oldukları, trafik kazasında ölenlerin %50'sinin, düşerek ölenlerin %45'inin, cinayet işleyenlerin %50-70'inin alkollü oldukları saptanmıştır.²

Yasalarımızda alkol alımıyla ilgili çeşitli (TCK 34, 57, 179) düzenlemeler yapılmıştır.³ Trafik uygulamalarında ve sigortacılık düzenlemelerinde yer alması nedeniyle de, alkol alımının tespiti önemlidir.

Alkol alımının tespiti için yapılan testler, akut alkol alımını reddeden kişilerde hekime yol göstermek, kronik içicilerde ortaya çıkan sağlık sorunlarını erken dönemde tespit etmek, alkol bağımlılarında tedavinin takibini sağlayabilmek, kesin alkol almaması gereken grupları takip ede-

bilmek gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Bunlar göz önüne alındığında alkol alımının uygun testlerle gösterilebilmesinin adli tıbbi uygulamalardaki önemi ortaya çıkmaktadır.

Etanol, vücut sıvılarında kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Ancak etanolün eliminasyonunun hızlı olması, kişiden kişiye değişebilen metabolizma hızı, metabolizmasındaki ve vücuttaki dağılımındaki karmaşıklıklar gibi nedenlerden dolayı alınan alkol miktarını ölçmede sadece etanol tespitinin yeterli olmamasıyla başka testlerin kullanılması zorunlu hale gelmiştir.^{4,5}

Zamana bağlı olarak kan ve diğer vücut sıvılarında alkol düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Bu durum adli olaylar için son derece önemlidir. Ancak alkolün sadece vücut sıvılarından düzeyi değil, kişinin alkole verdiği yanıt da değerlendirilmelidir. Tüm faktörlerin eşitlendiği durumlarda bile her kişinin alkole verdiği yanıt farklı olmaktadır. Bireysel farklılıklar ve alkole kişilerin toleransı göz önüne alındığında kişinin alkolden etkilenimi konusunda karar verilebilmesi için nörolojik muayene yapılması önerilmelidir.⁶

Alkol alımını gösteren testler; kronik ve yoğun alkol alımını gösteren testler ile akut alkol alımını gösteren testler olarak iki grup altında incelenebilir. Son çalışmalar da kronik ve yoğun alkol alımını gösteren testler olarak gama glutamiltransferaz (GGT), ortalama korpuskuler hacim (OKH) ve karbonhidrattan yoksun transferin (Carbohydrate-deficient transferin) (KYT) gibi göstergeler üzerine yoğunlaşırken, akut alkol alımında etil glukronid, etil sülfat, yağ asit etil esterleri gibi alkol metabolizmasının minor non-oksidatif metabolitleri ve serotonin metabolitleri üzerinde umut vaat eden çalışmalar yapılmaktadır (Tablo 1).^{7,8}

TABLO 1: Akut ve kronik alkol alımını gösteren belirteçler.

Akut alkol alımını gösteren belirteçler	Kronik ve yoğun alkol alımını gösteren belirteçler
Etil Glukuronid (EtG)	Gama Glutamil Transferaz (GGT)
Etil sülfat (EtS)	Ortalama Korpuskuler Hacim (Mean CorpuscularVolume) (OKH)
Yağ asit etil esterleri (YAAE)	Karbonhidrattan yoksun transferin (Carbohydrate-deficient transferin) (KYT)
5-Hidroksitriptofol (5-HTOL)	Dolikol
Fosfatidiletanol (PEth)	Hiyalüronik asit (HA)

Bu çalışmada alkol alımının tespitinde kullanılan güncel alkol alım belirteçlerinin sunulması hedeflenmiştir.

AKUT ALKOL ALIMINI GÖSTEREN BELİRTEÇLER

Akut alkol alımının tespitinde; Etil Glukuronid, Etil sülfat, Yağ asit etil esterleri, 5- hidroksitriptofal, Fosfotidiletanol kullanılmaktadır.

ETİL GLUKURONİD (EtG) VE ETİL SÜLFAT (EtS)

Etil Glukuronid (EtG) ve Etil Sülfat (EtS) etanolün non-oksidatif minör metabolitlerindedir.⁹ Etil alkolün %1'den az kısmı non oksidatif metabolizmaya uğrayarak minör metabolitlerine dönüşür. İlk defa 1901 yılında Neubauer tarafından etil alkolün glukuronidasyonu ortaya konmuş ve 1952 yılında Kamil ve ark. EtG'yi analiz etmişlerdir.¹⁰ EtG, etanole glukuronik asit eklenmesiyle oluşur. Bu olayda UDP-glukuronosiltransferaz enzimi kullanılır.¹¹

EtS, İlk kez 1959 yılında Vestermarck ve Bostrom tarafından sıçan karaciğerinde bulunmuştur. Etanolün sülfotransferaz enzimi ile konjugasyonu sonucu oluşur. Schneider ve Glatt çalışmalarında EtS'nin alkol alımının gösterilmesinde kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir.¹²

EtG ve EtS, özellikle alkol bağımlılarının tedavisinin takibi ve sporcular, cerrahlar, şoförler, pilotlar gibi alkol alımının önemli sonuçlar doğuracağı meslek gruplarında alkol alımlarının tespitinde kullanılabilir. Ayrıca postmortem adli tıbbi incelemelerde alkol varlığı gösterilen vakalarda alkol alımının antemortem dönemde olup olmadığının tespitinde kullanılabilir.

Alkol aldığı iddiası olan olguda özellikle trafik kazası ya da iş kazası söz konusu olduğunda, alınan alkolün miktarı ne kadar fazla olursa olsun, kan alkol seviyesi saatte 12-20 mg/dl azalma gösterdiğinden 15-20 saat sonra kişinin olay sırasında alkol alıp almadığı klasik yöntemlerle (kanda ve solunum havasında etil alkol tayini) tespit edilememektedir.^{13,14}

Hoiseith ve ark. 10 sağlıklı erkek gönüllü ile yaptıkları farmakokinetik çalışmada katılımcıların

0.5 promil düzeyine çıkacak kadar alkol alımlarını sağlamış, daha sonra kan ve idrar örneklerinde etil alkol ve EtG düzeylerini analiz etmişlerdir. Etil alkol 3-4 saat sonra, kanda tespit edilemez düzeylere indiği halde, EtG'nin 16 saate kadar kanda, 35 saat boyunca idrarda tespitinin mümkün olduğunu göstermişlerdir. EtG alkol alımından 30-45 dakika sonra kanda tespit edilebilir düzeyde olurken, idrarda alkol alımından 1 saat sonra gösterilebilir seviyeye ulaşmıştır.¹⁵

Wurst ve ark. EtG'nin kronik alkoliklerin tedavi programlarında alkol perhizlerinin takibinde kullanılabilirliğini göstermişlerdir.⁸

Hoiseith ve ark. otopsi vakalarına ait kan ve idrar numunelerinde yaptıkları çalışmalarında postmortem alkol analizlerinde diğer etil alkol metabolitleri ile beraber EtG'nin kullanılabilirliğini göstermişlerdir.¹⁶

Neumann ve ark. acil servise başvuran 81 hastada, önce alkol alım davranışlarını belirlemek üzere anket çalışması uygulamış anket sonucunda kronik alkol alım özellikleri gösteren hastalarda EtG'in yüksek değerlerde olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁷

Politi ve ark. ölümü intihar olarak rapor edilen fakat daha sonra seri katil cinayetleri ile bağlantılı araştırma nedeniyle mezardan çıkarılan bir cesette ölümden 27 yıl sonra saçta EtG göstermişler, ölen kişinin hastane kayıtlarında ölümden önce alkollü vaziyette acil servise başvurduğu bilgisine ulaşmışlardır.¹⁸

Kerekes ve ark. değişik vücut bölgelerinde bulunun kılırlarda EtG varlığını göstermişlerdir. Çalışmalarında özellikle genital bölgede bulunan kılırlardan EtG analizlerinde idrar kontaminasyonu nedeniyle yanlış değerlendirmelerin olabileceğine dikkat çekmişlerdir.¹⁹

Wurst ve ark. 103 hamile kadında alkol alımının kontrolü amacıyla yaptıkları çalışmada alkol alımının uzun dönem takibinde Yağ asit etil esterleri (YAEE) ile EtG'nin beraber kullanılabilirliğini göstermişlerdir.²⁰

Pichini ve ark. Yeni doğan ünitesinde yapmış oldukları, mekonyumda alkol minör metabolitle-

rini gösterdikleri çalışmalarında bu zamana kadar hamilelerde alkol alımının gösterilmesi amacıyla kullanılan YAEE ile beraber EtG'yi çalışmışlar ve mekonyumda EtG göstermeyi başarmışlardır. Çalışmalarında sonuc olarak hamilelerin alkol takibinde YAEE ile beraber EtG'nin çalışılmasını önermişlerdir.²¹

Keten ve ark.nın Türkiye'de yapmış oldukları postmortem olgulara ait kan, idrar ve göz içi sıvısı örneklerinde EtG'nin gösterilmesine yönelik çalışmada, postmortem alkol analizleri için değerli bir örnek olan göz içi sıvısında EtG'nin gösterilmesini başarmışlardır.²²

Gerek canlılarda gerekse postmortem olgularda EtG analizlerini içeren çalışmalar yapılırken EtG'nin yalancı pozitif ve yalancı negatifliğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada B-glukorinidaz enzim aktivitesi olan *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sordellii*, *Escherichia coli* gibi bakterilerin EtG degradasyonu nedeniyle yalancı negatiflik oluşturabildiği ortaya konmuştur.²³

Yalancı pozitifliğin belirlendiği ilaç etkileşimleri mevcuttur. Arndt ve ark. yapmış oldukları çalışmada "Chloral hydrate" kullanımının yalancı pozitiflik oluşturduğu belirlenmiştir.²⁴

Bu nedenle EtG analizlerinde yalancı pozitiflik ve yalancı negatifliğin olduğu durumlar göz önünde bulundurularak sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik durumlarının ortaya konması amacıyla yapılmış EtG ve EtS nin beraber değerlendirildiği çalışmalarda, EtG analizlerinde ortaya çıkan yalancı negatif ve yalancı pozitif durumların EtS analizlerinde görülmediği tespit edilmiştir. Bu nedenle alkol analizlerinde EtG ile EtS'nin eşzamanlı çalışılması önerilmiştir.^{23,25}

EtG ve EtS analizlerinde Likit kromatografi-kütle spektrometri (LK-KS), Gaz kromatografi-kütle spektrometri (GK-KS) yöntemleri kullanılmaktadır. EtG tespitinde D₅-EtG, EtS analizlerinde ise D₅-EtS işaretleyici iç standart olarak kullanılır.^{26,27}

YAĞ ASİT ETİL ESTERLERİ (YAEE)

Yağ asit etil esterleri etanol metabolizmasının non-oksidatif metabolizması sonucu oluşan ürünlerdir. Bu ürünler pankreas ve karaciğerde, endojen yağ asitlerinin alkol ile esterleşmesi sonucunda oluşmaktadır. Bu reaksiyonlarda YAEE sentaz ve açıl-Koa/etanol O transferaz olmak üzere iki değişik enzimatik aktivite rol almaktadır. Karaciğer ve pankreasta sentez edildikten sonra YAEE'ler, lipoprotein ve albumine bağlı olarak kanda taşınarak yağ dokuya iletilmektedir.²⁸⁻³⁰

YAEE sentaz dağılımının etanol bağımlı organ hasarının olduğu organlarda gösterilmesiyle YAEE'lerin etanol bağımlı hücre hasarında mediatör olduğu sonucuna varılmıştır.^{29,31}

YAEE'ler kan, yağ dokusu, saç, sebum ve mekonyum gibi birçok biyolojik materyalde saptanmıştır.³¹⁻³⁴

EtG ve EtS'nin aksine daha az polar özellikte olduğu için YAEE'ler, gaz kromatografi ayrımı için daha uygundur. Bu nedenle yapılan çalışmalarda sıklıkla bu teknik kullanılmıştır.^{31,35}

5-HİDROKSİTRİPTOFOL (5-HTOL)

Serotonin (5-HT) vücutta esansiyel bir aminoasit olan triptofandan oluşmaktadır. Yıkımı sırasında oksidatif deaminasyon ile 5-hidroksiindolasetaldehit (5-HIAL), daha sonra aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi ile 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) veya alkol redüktaz ve alkol dehidrogenaz enzimleri ile 5-hidroksitriptofola (5-HTOL) dönüşür. 5-HTOL idrara glukronik asit veya sülfatla konjuge halde salınır. Alkol alımından sonra etanolün oluşturduğu yüksek asetaldehit düzeyi veya artmış NADH oranı nedeniyle, ALDH enzimi kompetitif olarak inhibe olur ve sonuç olarak idrarda artan 5-HTOL artar. 5-HTOL'un kreatinin veya 5-hidroksi-3-asetik asite (5-HIAA) oranına bakılarak bu oran alkol alımının gösterilmesinde kullanılabilir.³⁶⁻³⁹

5-HTOL'un idrardaki normal seviyesi 35 ng/ml iken, yüksek doz alkol alımıyla birlikte 90-2500 ng/ml seviyelerine kadar çıkmaktadır. Klinik kullanımda yüksek oranda 5-HT içeren gıdalar nedeniyle yalancı pozitif sonuç vermemesi için 5-HIAA ile oranına bakılması önerilmektedir.³⁶

Etanolün idrarda kaybolmasından 6-20 saat sonra bile 5-HTOL'un seviyesinin yüksek kaldığı gösterilmiştir. 5-HTOL'un, yakın dönemde alkol alımının gösterilmesinde etkili bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.^{36,39}

FOSFATİDİLETANOL (PEth)

Fosfotidil etanol (PEth), etanol varlığında fosfotidilkolinin fosfolipaz D enzimi ile yıkımı sırasında hücre membranında oluşan bir tür fosfolipiddir. Vücutta uzun süreli alkol bulunduğu durumlarda tüm hücrel fosfolipid havuzunun yaklaşık %1-2'ye varan oranlarında PEth bulunmaktadır. PEth kan hücreleri, beyin ve karaciğer gibi pek çok dokuda tespit edilebilmektedir.⁴⁰

PEth, son dönemlerdeki çalışmalarda yüksek spesifite ve sensitivitesi olduğu gösterilen bir etanol metabolitidir. Alkoliklerde yapılan çalışmalarda yüksek PEth oranı bulunan olgularda dört haftaya kadar olan alkol alımının saptanabileceği gösterilmiştir. PEth TLC ve LK-KS yöntemleri kullanılarak tespit edilmektedir. In vitro koşullarda kolay bozulabilen bir metabolittir. Çalışılmak istenen örnekler -80° C'de muhafaza edilmelidir.^{40,41}

KRONİK VE YOĞUN ALKOL ALIMINI GÖSTEREN BELİRTEÇLER

Kronik alkol alımının tespitinde; Gama Glutamil transferaz, ortalama korpusküler hacim, Carbohydrate- deficient transferrin, Dolikol ve hiyalüronik asit kullanılmaktadır.

GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT)

GGT, glutatyonun gama-glutamil kısmını transfer eden membrana bağımlı halde bulunan glikoprotein yapıda bir enzimdir. Kronik alkol alımı ile yükseldiği bilinen GGT, aşırı etanol alımını saptamada en yaygın kullanılan belirleyicidir.⁴²⁻⁴⁵

Kronik alkol alımıyla GGT serum düzeyi artışı nedeni olarak, alkol kullanımı nedeniyle GGT sentezinin artması veya alkolün karaciğer hücrelerinde meydana getirdiği hasar sonucu hücre içindeki GGT'nin dışarı çıkmasının neden olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁶

Her ne kadar bir çok çalışma etanol alımıyla serum GGT seviyesinde pozitif bir korelasyon gös-

termişse de, klinik çalışmalardaki spesifite ve sensitivitesi dikkate değer bir varyasyon göstermektedir. Bir çok çalışma sonucunda serum GGT düzeyinin, KYT, AST gibi diğer kullanılan testlere göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir.^{47,48}

GGT'nin sensitivitesinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu da bilinmektedir.⁴⁹⁻⁵¹

Obezite serum GGT düzeyini arttıran önemli faktörlerden biridir. Alkol alımı ve obezitenin GGT düzeyini yükselttiği gözlenmekte, metabolik yükü ve karaciğerde hasar riskini arttırdığı düşünülmektedir.⁵²⁻⁵⁶

Yeni çalışmalarla birlikte GGT enzimideki artışın oksidatif strese karşı olduğu ve oksidatif stresi tespit etmek için bir göstere olarak kullanılabilirliği ileri sürülmektedir.^{57,58}

GGT seviyesinin yaşla arttığı bilinmektedir.^{54,61-63} Yaş gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda GGT duyarlılığının 30 yaşından küçük genç erişkinlerde düşük olduğu gösterilmiştir.^{5,52,59-61}

Dünyadaki alkol alımının ve obezitenin giderek artması sonucunda toplumdaki ortalama GGT düzeyinde de artış olması beklenmektedir. Norveç'te yapılan bir çalışmada orta yaşlı erkeklerde 110 U/l serum GGT düzeyinin normal olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.⁶¹

GGT düzeyleri birçok karaciğer hastalığına ve bazı ilaçlarla birlikte arttığı bilindiğinden, bu test kullanılırken karaciğer hastalığı ve ilaç kullanımını sorgulanmalıdır.^{46,62}

ORTALAMA KORPUSKÜLER HACİM (MEAN CORPUSCULAR VOLUME) (OKH)

Ortalama korpusküler hacim, kırmızı kürelerin boyutlarını gösteren laboratuvar testidir. Kronik alkol içenlerde, asetaldehitin eritrosit hacmini arttırıcı patojenik etkisi gösterilmiştir.⁶³

Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, hemoliz, demir eksikliği, talasemiler, folik asit eksikliği (alkole bağlı olmayan), B12 eksikliği, hipotiroidizm, retikulositoz, antikonvülzanlar, yaşlılık ve sigara içmek de OKH'yi arttırarak yalancı pozitiflik oluşturabilir. OKH alkol bırakıldıktan sonra 2-4 ay içinde normal sınırları içine dönebilir.^{46,64-67}

OKH'nin duyarlılığı GGT ve KYT'den daha düşüktür. Özgüllüğü GGT'den daha yüksektir. Kadınlarda erkeklere oranla özgüllüğü yüksektir.^{26,68} Tarama testlerinde kullanılabilir. Testin ucuz ve kolay yapılabilir olması analiz avantajı sağlamaktadır.⁶⁸

KARBONHİDRATTAN YOKSUN TRANSFERRİN (CARBOHYDRATE-DEFİCİENT TRANSFERRİN) (KYT)

Transferrin, karaciğerde sentezlenen demir taşıyan bir proteindir ve yoğun ve kronik alkol kullananlarda enzimdeki karbohidrat içeriğinin düşmesiyle 'carbohydrate deficient transferrin' adını alır.^{69,70}

1976'da Stibler ve Kjellin'in ilk çalışmalarından itibaren KYT üzerinde pek çok çalışmalar yapılmış ve kronik alkol kullanımını göstermek amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{71,72} KYT analizi, kronik alkol kullanımında standart olarak kabul edilen karaciğer fonksiyon testlerinden daha pahalı olmakla birlikte özgüllüğü bu testlere göre daha yüksektir.⁷³ Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 15 gün olan KYT'nin artışının sosyal içicilere göre alkol bağımlılarında daha fazla olduğu saptanmıştır ve bundan hareketle KYT'in özellikle hiç alkol kullanmayanlar ve hafif sosyal içicilerden ağır içicileri ayırmada kullanılabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁴⁻⁷⁸

KYT üzerinde yapılan ilk çalışmalarda yüksek spesifite ve sensitivite oranları bulunmasıyla birlikte alkolizmde kullanılabilecek en iyi gösterge olduğu düşünülmüştür.⁷⁸⁻⁸¹ Ancak devam eden çalışmalar bu umut vaat eden göstergenin, rutin olarak kullanılan OKH ve GGT'ye bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuşlardır.⁸²⁻⁸⁴

Özellikle son dönemlerde yapılan çalışmalar kadınlarda KYT'nin güvenilirliğinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir.^{50,85,86} KYT analizinin rutin olarak kullanılmasını sağlamak için özgüllüğü ve duyarlılığı üzerine yapılacak

çalışmaların arttırılması, KYT analizinin standardizasyonunun yapılması gerekmektedir.⁷² Ülkemizde KYT'nin kullanımı ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.⁶⁸

DOLİKOL

Dolikoller, glikoprotein sentezinde glikozil taşıyan lipidler gibi davranan uzun zincirli propenollerdir. Etanol alımı, katabolizması sırasında alkol dehidrogenaz (ADH) ile okside olan dolikolun yıkımını etkilemektedir. Kronik alkol kullananlarda idrarda ve kanda artmış dolikol seviyeleri gösterilmiştir. Dolikol analizinde genellikle HPLC yöntemi kullanılmaktadır.³⁹

HYALÜRONİK ASİT (HA)

Serum "Hyaluronate" konsantrasyonu özellikle alkolle bağlı karaciğer hastalığı ile arttığı gibi diğer birçok karaciğer hastalığı ile de artmaktadır. HA değerinin alkol alımı olmadığı dönemlerde gerilediği gözlenmiştir.^{87,88}

SONUÇ

Alkol alımının tespiti hem antemortem hem de postmortem olgularda adli tıp açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle son yıllarda alkol alımının üzerinden uzun süre geçen olgularda bile analiz avantajı sağlayan, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan alkol belirteçlerine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle özgüllüğü ve duyarlılığı arttırmak amacıyla alkol belirteçlerinin kombine kullanılmasına yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmaktadır. Alkol alımının belirlenmesinde kullanılan belirteçlerin yaş, cinsiyet, kilo, hastalık varlığı, alım miktarı ve alım hızı gibi etkenlerle olan ilişkisinin belirlenebilmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca yalancı pozitif/negatif sonuçların daha kesin şekilde ortaya konulabilmesi için büyük örneklemli çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ömek-Büken N, Balseven-Odabaşı A, Aslan D, Temel F, Odabaşı O. [World Medical Association's Declaration to Reduce the Effects of Alcohol on Society and Health, International Health Documents]. Füsün Sayek TTB Raporları/Kitapları. Birinci Bölüm. 2. Baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2009. p.132-5.
- Koç S. [Problems Related to Alcohol and Drugs Abuse In Forensic Medicine]. Soysal Z, Çakalır C, editörler. Adli Tıp Kitabı. Cilt 3, Birinci Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi; 1999. p.1349-54.
- Özmen R. [Remove or reduce the responsibility of the Criminal Cases], [sanctions], [Crimes against society]. Türk Ceza Kanunu. Birinci Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2006.p. 37,50,108.
- Swift R. Direct measurement of alcohol and its metabolites. *Addiction* 2003;98(2):73-80.
- Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B. CDT, GGT and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(3):332-9.
- Balseven A, Bilge Y, Hancı İH, [Relation between blood and breath alcohol level]. *Turkish Journal of Toxicology* 2003;1(1):31-7.
- Politi L, Leone F, Morini L, Poletini A. Bioanalytical procedures for determination of conjugates or fatty acid esters of ethanol as markers of ethanol consumption: A review. *Anal Biochem* 2007;368(1):1-16.
- Wurst MF, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide-the direct ethanol metabolite on the trashold from science to routine use. *Addiction* 2003;98(2):51-61.
- Schmitt G, Aderjan R, Keller T, Wu M. Ethyl glucuronide: an unusual ethanol metabolite in humans. Synthesis, analytical data and determination in serum and urine. *J Anal Toxicol* 1995;19(2):91-4.
- Wurst FM, Kempfer C, Metzger J, Seidl S, Alt A. Ethyl glucuronide: a marker of recent alcohol consumption with clinical and forensic implications. *Alcohol* 2000;20(2):111-6.
- Foti RS, Fisher MB. Assessment of UDP-glucuronosyltransferase catalyzed formation of ethyl glucuronide in human liver microsomes and recombinant UGTs. *Forensic Sci Int* 2005;153(2-3):109-16.
- Schneider H, Glatt H. Sulpho conjugation of ethanol in humans in vivo and by individual sulfotransferase forms in vitro. *Biochem J* 2004;383(1):543-9.
- Knight B. [Alcohol]. Birgen N, çeviri editörü. Simpson Adli Tıp Kitabı. 10.Baskı, İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı; 1991. p.310.
- Baban N, Kurt K, Kaptanoğlu K, Kaptanoğlu AS, Baban A, Acar U, et al. [Ethyl alcohol]. Adli Toksikoloji Kitabı. Birinci Baskı. İstanbul: Adli Tıp Kurumu Yayınları; 2003. p.145-8.
- Høiseith G, Karinen R, Christophersen AS, Olsen L, Normann PT, Mørland J. A study of ethyl glucuronide in post-mortem blood as a marker of ante-mortem ingestion of alcohol. *Forensic Sci Int* 2007;165(1):41-5.
- Høiseith G, Bernard JP, Karinen R, Johnsen L, Helander A, Christophersen AS, et al. A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: applications to forensic toxicology. *Forensic Sci Int* 2007;172(2-3):119-24.
- Neumann T, Helander A, Dahl H, Holzmann T, Neuner B, Weiss-Gerlach E, et al. Value of ethyl glucuronide in plasma as a biomarker for recent alcohol consumption in the emergency room. *Alcohol Alcohol* 2008;43(4):431-5.
- Politi L, Morini L, Mari F, Groppi A, Bertol E. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in autopsy samples 27 years after death. *Int J Legal Med* 2008;122(6):507-9.
- Kerekes I, Yegles M, Grimm U, Wennig R. Ethyl glucuronide determination: head hair versus non-head hair. *Alcohol Alcohol* 2009;44(1):62-6.
- Wurst FM, Kelso E, Weinmann W, Pragst F, Yegles M, Sundström Poromaa I. Measurement of direct ethanol metabolites suggests higher rate of alcohol use among pregnant women than found with the AUDIT--a pilot study in a population-based sample of Swedish women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):407.e1-5.
- Pichini S, Morini L, Marchei E, Palmi I, Rotolo MC, Vagnarelli F, et al. Ethylglucuronide and ethylsulfate in meconium to assess gestational ethanol exposure: preliminary results in two mediterranean cohorts, *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(2):370-5.
- Keten A, Tümer AR, Balseven-Odabasi A. Measurement of ethyl glucuronide in vitreous humor with liquid chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 2009;193(1-3):101-5
- Baranowski S, Serr A, Thierauf A, Weinmann W, Grosse Perdekamp M, Wurst FM, et al. In vitro study of bacterial degradation of ethyl glucuronide and ethyl sulphate. *Int J Legal Med* 2008;122(59):389-93.
- Arndt T, Gierten B, Güssregen B, Werle A, Grüner J. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening associated with chloral hydrate medication as confirmed by LC-MS/MS and self-medication. *Forensic Sci Int* 2009;184(1-3):e27-9.
- Høiseith G, Karinen R, Johnsen L, Normann PT, Christophersen AS, Mørland J. Disappearance of ethyl glucuronide during heavy putrefaction. *Forensic Sci Int* 2008; 176(2-3):147-51.
- Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta* 2007;377(1-2):39-49.
- Høiseith G, Karinen R, Christophersen A, Mørland J. Practical use of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in postmortem cases as markers of antemortem alcohol ingestion. *Int J Legal Med* 2010;124(2):143-8.
- Laposata EA, Lange LG. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abused. *Science* 1986;231(4737):497-9.
- Lange LG. Mechanism of fatty acid ethyl ester formation and biological significance. In: Rubin E, Miller KW, Roth SH, eds. *Molecular and Cellular Mechanisms of Alcohol and Anesthetics*. 1st ed. New York: New York Academy of Science; 1991. p.802-802a.
- Heith AM, Morse CR, Tsijita T, Volpacelli SA, Flood JG, Laposata M. Fatty acid ethyl ester synthase catalyzes the esterification of ethanol to cocaine. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208(2):549-54.
- Doyle KM, Bird DA, al- Salihi S, Hallaq Y, Cluette- Brown JE, Goss KA, Laposata M. Fatty acid ethyl esters are present in human serum after ethanol ingestion. *J Lipid Res* 1994;35(3):428-37.
- Best CA, Cluette-Brown JE, Teruya M, Teruya A, Laposata M. Red blood cell fatty acid ethyl esters in the blood. *J Lipid Res* 2003;44 (3): 612-20.
- Moore C, Jones J, Lewis D, Buchi K. Prevalence of fatty acid ethyl esters in meconium specimens. *Clin Chem* 2003;49(1):133-6.
- Pragst F, Auwarter V, Spockert F, Spiegel K. Analysis of fatty acid ethyl esters in hair as possible markers of chronically elevated alcohol consumption by headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Forensic Sci Int* 2001;121(1-2):76-88.
- Kulig C, Beresford TP, Everson G. Rapid, accurate and sensitive fatty acid ethyl ester determination by gas chromatography-mass spectrometry. *J Lab Clin Med* 2006; 147(3): 133-8.
- Beck O, Helander A. 5-Hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addiction* 2003;98(2):63-72.

37. Beck O, Borg S, Eriksson L, Lundman A. 5-hydroxytryptophol in the cerebrospinal fluid and urine of alcoholics and healthy subjects. *Arch Pharmacol* 1982;321(4):293-7.
38. Voltaire A, Beck O, Borg S. Urinary 5-hydroxytryptophol: a possible marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(2):281-5.
39. Musshoff F. Chromatographic methods for the determination of markers of chronic and acute alcohol consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 781(1-2): 457-80.
40. Wurst FM, Alling C, Aradottir S, Pragst F, Allens JP, Weinmann W, et al. Emerging biomarkers: new directions and clinical applications. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(3): 465-73.
41. Alling C, Chick JD, Anton R, Mayfield RD, Salaspuro M, Halender A, et al. Revealing alcohol abuse: to ask or to test? *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(3):1257-63.
42. Niemelä O. Serum diagnosis of alcoholic liver disease and markers of ethanol intake. In: Sherman DIN, Preedy V, Watson RR, eds. *Ethanol and The Liver*. 1st ed. New York and London: Taylor and Francis; 2002. p.411-49.
43. Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(2):1215-22.
44. Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003;98(2):31-43.
45. Hietala J, Puukka K, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Serum gamma-glutamyl transferase in alcoholics, moderate drinkers and abstainers: effect on GT reference intervals at population level. *Alcohol Alcohol* 2005;40(6): 511-4.
46. Rosman AS, Lieber CS. Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol Health Res World* 1990;14(3):208-18.
47. Rosalki S. *Identifying the alcoholic*. Clinical Biochemistry of Alcoholism. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984. p.65-92.
48. Helander A, Tabakoff B. Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the Pilot Study of the WHO/ISBRA Collaborative Project on state and trait markers of alcohol. International Society for Biomedical Research on Alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1997; 32(2):133-44.
49. Anton RF, Moak DH. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: gender differences. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(3):747-54.
50. Mundle G, Munkes J, Ackermann K, Mann K. Sex differences of CDT, GGT and MCV in alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(9):1400-5.
51. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, Burnier M, van Melle G, Pecoud A. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995;155(17):1907-11.
52. Daeppen JB, Smith TL, Schuckit MA. Influence of age and body mass index on gamma-glutamyltransferase activity: a 15-year follow-up evaluation in a community sample. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(4):941-4.
53. Lam GM, Mobarhan S. Central obesity and elevated liver enzymes. *Nutr Rev* 2004; 62(10):394-9.
54. Lawlor DA, Sattar N, Smith GD, Ebrahim S. The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 2005;161(11):1081-8.
55. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemelä O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1351-4.
56. Gültekin F, Delibaş N, Gürbilek M, Akdoğan M, Vatansev H, Alan M. [Tumor markers and alcohol consumption]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(1):49-53.
57. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12):1752-61.
58. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs Jr DR. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004;38(6): 535-9.
59. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemelä O. Age-related changes on serum GGT activity and the assessment of ethanol intake. *Alcohol Alcohol* 2006;41(5): 522-7.
60. Sillanaukee P, Aalto M, Seppä K. Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(4):892-6.
61. Stromme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 °C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(4):371-84.
62. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Anttila P, Niemelä O. 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):528-33.
63. Yokoyama A, Yokoyama T, Muramatsu T, Omori T, Matsushita S, Higuohis S, et al. Macrocytosis, a new predictor for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese alcoholic men. *Carcinogenesis* 2003;24(11):1773-8.
64. Salaspuro M. Biological state markers of alcohol abuse. *Alcohol Health Res World* 1994; 18(2):131-9.
65. Conigrave KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic tests for alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1995;30(1):13-26.
66. Adamson JW, Logo DL. [Anemias and Polycythemia]. Sağlık Y, çev. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 14. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p.350-2.
67. Allen JP, Litten RZ. The role of biomarkers in the treatment of alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2001;20(1):81-5.
68. Mırsal H, Kalyoncu ÖA, Pektaş Ö. [Biochemical markers of alcohol use and their clinical applications]. *Journal of Dependence* 2002;3(3):165-72.
69. Stibler H, Borg S. Carbohydrate consumption of serum transferrin in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10(1):61-4.
70. Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995;22(5):1462-8.
71. Stibler H, Kjellin KG. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins. *J Neurol Sci* 1976;30(2-3):269-85.
72. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47(1):13-27.
73. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991;37(12):2029-37.
74. Lesch OM, Walter H, Antal J, Heggli DE, Kovacz A, Leitner A, et al. Carbohydrate deficient transferrin as a marker of alcohol intake: a study with healthy subjects. *Alcohol Alcohol* 1996;31(3):265-71.

75. Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. G-glutamyl-transpeptidase and carbohydrate-deficient transferin: alternative measures of excessive alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(6):1541-6.
76. Sillanaukee P, Olsson U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase. *Clin Chem* 2001;47(4): 681-5.
77. Glasinovic JC, Lobos X, Scrivanti M, Severin MC, Quiroga T, Moncada C, et al. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma -glutamyl transferase and mean corpuscular volume in the evaluation of recent alcohol intake in excessive drinkers. *Rev Med Chil* 2001;129 (4):375-81.
78. Stibler H, Borg S, Joustra M. Mico anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferin in serum related to alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10(5):535-44.
79. Gjerde H, Johnsen J, Bjorneboe A, Bjorneboe G, Morland J. A comparison of carbohydrate-deficient transferin with other biological markers of excessive drinking. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48(1):1-6.
80. Kapur A, Wild G, Milford-Ward A, Triger DR. Carbohydrate-deficient transferin: a marker for alcohol abuse. *BMJ* 1989;299(6696):427-31.
81. Reynaud M, Hourcade F, Planche F, Albuisson E, Meunier MN, Planche R. Usefulness of carbohydrate-deficient transferin in alcoholic patients with normal gamma-glutamyl-transpeptidase. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(3):615-8.
82. Nilssen O, Huseby NE, Hoyer G, Brenn T, Schirmer H, Forde OH. New alcohol markers-how useful are they in population studies: the Svalbard Study 1988-1989. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(1):82-6.
83. Gronbaek M, Henriksen JH, Becker U. Carbohydrate-deficient transferin-a valid marker of alcoholism in population studies? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(2):457-61.
84. Limin S, Jarvie DR, Chick J, Simpson D. Limitations of CDT and GGT in detecting relapses in patients attending an alcohol problems clinic. *Scott Med J* 1999;44(2):140-2.
85. Reif A, Keller H, Schneider M, Kamolz S, Schmidtke A, Fallgatter AJ. Carbohydrate - deficient transferin is elevated in catabolic female patients. *Alcohol Alcohol* 2001;36(6): 603-7.
86. Nystrom M, Perasalo J, Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferin (CDT) in serum as a possible indicator of heavy drinking in young university students. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(1):93-7.
87. Urashima S, Tsutsumi M, Shimanaka K, Ueshima Y, Tsuchishima M, Itoh T, et al. Histochemical study of hyaluronate in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(4):56-60.
88. Das SK, Dhanya L, Vasudevan DM. Biomarkers of alcoholism: an updated review. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(2):81-92.