

BÖLÜM 4

ALKOL MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARINDA LABORATUVAR VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Mahmut SELÇUK¹
Eda SELÇUK²

Alkol Madde Kullanım Bozukluklarında Laboratuvar Yöntemleri

Alkol ve madde kullanım bozukluğu sık görülen, çeşitli hastalıklara ve sosyal sorunlara yol açan önemli sağlık problemleridir (1,2). Tedavi ve takip sürecinde klinisyenin ve laboratuvar uzmanının iletişimi önemlidir ve gerektiğinde ortak değerlendirme yapması gerekebilir. Laboratuvar belirteçleri, alkol ve madde kullanım bozukluğunun saptanmasında ve takibinde büyük öneme sahiptir (1,3). Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısında ve takibinde kullanılan ölçüm yöntemleri tamamen ölçülen maddeye spesifik değildir ve çeşitli interferans (kullanılan ölçüm yönteminin herhangi bir basamağını olumsuz yönde etkileyen, numunede bulunan diğer maddelerin yarattığı etki) kaynakları mevcuttur. Bu yüzden bu testleri isteyen klinisyenin ve laboratuvar uzmanının mevcut interferans kaynaklarını bilmesi hastanın kliniğini doğru değerlendirmesine yardımcı olur. Aynı zamanda interferansa bağlı yanlış pozitif ve negatiflik sonucu oluşabilecek yasal problemlerin önüne geçilmesine katkı sağlar (4).

Etanol Analizi ve Interferans Nedenleri

Ülkemizde ve dünyada etanol, kolay bulunabilmesi ve diğer bağımlılık yapıcı maddeler arasında daha ucuz olması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddeler arasında yer almaktadır (4). Etanol analizi metanol ve etilen glikol toksitesinde, etanol tedavisi alan hastaların takip edilmesinde, alkol ve diğer bağımlılık yapan ilaçların tedavi sürecinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (4).

Alkol analizinde klinik intoksikasyonu belirleyen herhangi bir cut-off değer olmadığı için her laboratuvar hastanenin ihtiyaçlarını karşılayan yöntem ve numune türünü seçebilir. Analiz için kan, idrar, tükürük ve nefes gibi numune türleri kullanılabilir. Nefes analizi ise testi veren kişinin uyumuna göre değiştiği için ve Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA), Colege of American Pathologists (CAP) gibi kuruluşlar tarafından oluşturulmuş kalite kontrol değerlendirilmesi olmadığı için güvenilir bir yöntem değildir (4).

Ülkemizde sağlık hizmetleri genel müdürlüğü tetkik daire başkanlığı 2017 yılında kan numune-

¹ Uzm. Dr, Balıkesir Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, mahmutselcuk@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., edabozdemir1991@gmail.com

Proton Magnetik Resonans Spektroskopisi (H-MRS)

PET gibi tedavi etkilerini ölçmede kullanılan ikinci bir teknik de proton magnetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) dir. Bu teknik bazı beyin metabolitlerinin (glutamat, myoinositol, N-asetil aspartat gibi) seviyesini ölçerek madde bağımlılığı alanında yapılan çalışmalarda son yıllarda yol gösterici fonksiyon üstlenmiştir (57).

Bağımlılıkla ilişkili bozukluklar beyinde özellikle glutamat hemostazının bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Glutamat ayrıca aşırma ve dürtüsellik davranışlarıyla da ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple beyinde glutamat gibi maddelerin seviyesini ölçebilen H-MRS gibi yöntemlerle yapılan çalışmalar önem kazanmıştır (58).

İdame tedavisi olarak methadone ve buprenorfin kullanan eroin kullanıcısı bir grupta yapılan çalışmada anterior cingulate korteks (ACC) deki glutamat miktarı ile bireylerin yaşadığı yoksunluk epizodları arasında pozitif ilişki saptanmıştır (59). Tedavi etkisini ölçen başka bir çalışmada da metadon dozunun azaltılmasıyla ACC'deki glutamat seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu da düşük doz metadon idame tedavisinin beyin glutamat seviyelerini normalize etmeye katkı sağlayabileceği şekilde yorumlanmıştır (60).

Kokain kullanıcılarıyla yapılan bir çalışmada kullanıcılarda rostral ACC'deki glutamat seviyelerinde azalma gözlenmiştir (61). Bu çalışmayı destekler şekilde maymunlarda yapılan bir çalışmada kokain bağımlılığı tedavisinin putamende glutamat seviyesini artırdığı saptanmıştır (62). Yine ratlarda yapılan bir çalışmada kokain bağımlısı ratların tedavisine N-asetil sistein eklenmesi glutamat seviyelerini normal düzeye getirmiştir (62). Sonuç olarak HMRS tedavi etkisini ölçmede ve bağımlı bireylerin davranış özelliklerinin altında yatan nörotransmitter yapılarını anlamada katkılar sağlamaktadır (61,62).

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) doku içerisindeki difüzyonun hangi yönde daha çok kısıt-

landığını gösteren ve bunu niceliksel olarak da ifade edebilen bir yöntemdir. Beyindeki beyaz maddenin yapısı hakkında da bilgi verir. Son zamanlarda Wernicke sendromu gibi beyin beyaz cevher mikroyapısı ve fonksiyonunun bozulduğu durumlarda önemli veriler sağlamaktadır (63). Dikkat ve duygu işlemedeki bozulma beyaz cevher hasarı olan hastalarla benzerlik gösterdiği için bu alandaki yapılan çalışmaların sonuçlarının tutarlı olduğu söylenebilir. DTG çalışmaları maddeye akut maruziyetten ziyade daha çok kronik maruziyete bağlı durumlarda daha sağlıklı veriler vermektedir. Opioid bağımlılarıyla yapılan bir DTG çalışmasında da yaklaşık 9 yıl eroin kullanım öyküsü olan bireylerde beyaz cevher hasarı geliştiği raporlanmıştır (64). DTG'nin özellikle alkol ve opioid bağımlılarında meydana gelen beyin hasarının saptanmasını amaçlayan gelecek çalışmalara ışık tutması beklenmektedir.

Sonuç

Alkol ve madde kullanım bozukluğunda kullanılan laboratuvar ve nörogörüntüleme yöntemleri danışanların hem tanı hem de tedavi sürecinde önemli rol oynar. Laboratuvar tetkiklerine günlük pratikte ve adli süreçlerde klinisyenler çok sık başvurduğu halde nörogörüntüleme yöntemleri halen klinik araştırmalarda ayrıca ileri tanı ve tedavi süreçlerinde daha çok kullanılır durumdadır. Bununla birlikte görüntüleme yöntemlerinin maliyeti azaldıkça ve bilimsel çalışmalar neticesinde tanı ve tedavi sürecinde klinisyene daha somut veriler sağladıkça kullanımlarının yaygınlaşması beklenmektedir.

Kaynakça

1. Pinar-Sanchez J., Bermejo López P, Solís García Del Pozo J, et al. Common Laboratory Parameters Are Useful for Screening for Alcohol Use Disorder: Designing a Predictive Model Using Machine Learning. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11(7): 2061.
2. Friedmann PD. Clinical practice. Alcohol use in adults. *NEnglJMed*. 2013; 368 (4): 365-73.
3. Marcos Martín M. Encinas IP. I, Laso Guzmán FJ. Marcadores biológicos del alcoholismo. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(9):443-5.
4. Dawling S. Alcohol Determination Using Automated

- Analyzers: Limitations and Pitfalls. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory*, Elsevier. 2013:247-272.
5. Tibbi Laboratuvarlarda kan numunelerinde etanol analizi işlemleri Genelgesi (2017/12). (19.07.2022 tarihinde <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/TR-32673> adresinden ulaşılmıştır).
 6. Pietruszko R, Crawford K, Lester D. Comparison of substrate specificity of alcohol dehydrogenases from human liver, horse liver, and yeast towards saturated and 2-enoic alcohols and aldehydes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1973; 159(1): 50-60.
 7. Green DW, Sun HW, Plapp BV. Inversion of the substrate specificity of yeast alcohol dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry*. 1993; 268(11):7792-7798.
 8. Gharapetian A, Holmes DT, Urquhart, et al. Dehydrogenase interference with enzymatic ethanol assays: forgotten but not gone. *Clinical chemistry*. 2008;54(7):1251-1252.
 9. Purssel RA, Pudek M, Brubacher J. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Annals of emergency medicine*. 2001;38(6): 653-659.
 10. Smithline N, Gardner KD. Gaps—anionic and osmolal. *JAMA*. 1976;236(14):1594-1597.
 11. Böttcher M, Beck O, Helander A. Evaluation of a new immunoassay for urinary ethyl glucuronide testing. *Alcohol & Alcoholism*. 2008; 43(1):46-48.
 12. Neumann T, Helander A, Dahl H, et al. Value of ethyl glucuronide in plasma as a biomarker for recent alcohol consumption in the emergency room. *Alcohol & Alcoholism*. 2008; 43(4):431-435.
 13. Silczuk A, Habrat B. Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review. *Alcohol*. 2020; 86: 9-16.
 14. Deas D, Johnson N, Thomas S. Carbohydrate deficient transferrin (CDT) predicts heavy drinking in adolescents with alcohol dependence. *Alcohol*. 2019;81:27-30.
 15. Watson ID, Hammett-Stabler C, Nicholes B, et al. Drugs and ethanol. In: J.H.Nichols (Ed). Laboratory medicine practice guidelines: Evidence-based practice for point-of-care testing. Washington: National Academy of Clinical Biochemistry. 2006. p. 63-75.
 16. Kılınçkaya M. İN. Madde Analizleri ve Yönetimi Genel Prensipler Rehberi. İçinde: Dildar Konukoğlu, Necip İlhan TT (Ed). Ankara: Palme Kitabevi; 2017. p. 80-95.
 17. Costantino AG, Altomare C, Stella A. Issues of false negative results in toxicology: difficult in detecting certain drugs and issues with detection of synthetic cathinone (bath salts), synthetic cannabinoids (spice), and other new psychoactive substances. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory*; Elsevier. 2019. p. 257-270.
 18. “İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tibbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tibbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları” <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/TR-12325/idrar-numunelerinde-yasadisi-ve-kotuye-kullanilan-ilac-ve-madde-analizi-yapan-tibbi-laboratuvarlar-ile-madde-bagimliliği-teshis-ve-tedavi-merkezlerindeki-tibbi-laboratuvarlarin-isleyis-esaslari-yayinlandi.html> (15.07.2022 tarihinde ulaşılmıştır).
 19. Dasgupta, A. The effects of adult erants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007; 128(3):491-503.
 20. Fu, S. Adulterants in urine drug testing. In *Advances in clinical chemistry*, Elsevier. 2016. p. 123-163.
 21. Urry FM, Komaromy-Hiller G, Staley B et al. Nitrite adulteration of workplace urine drug-testing specimens I. Sources and associated concentrations of nitrite in urine and distinction between natural sources and adulteration. *Journal of analytical toxicology*. 1998; 22(2):89-95.
 22. Broussard LA. Challenges in confirmation testing for drugs of abuse. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory*; Elsevier. 2017. p. 243-256.
 23. Eichhorst JC, Etter ML, Rousseaux N, et al. Drugs of abuse testing by tandem mass spectrometry: a rapid, simple method to replace immunoassays. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(15):1531-1542.
 24. Maralikova B, Weinmann W. Confirmatory analysis for drugs of abuse in plasma and urine by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry with respect to criteria for compound identification. *Journal of Chromatography B*. 2004; 811(1):21-30.
 25. Nieddu M, Baralla E, Pasciu, V, et al. Cross-Reactivity of Commercial Immunoassays for Screening of New Amphetamine Designer Drugs. A Review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022. 114868.
 26. Boyd JM, Sadrzadeh SH. Limitations of immunoassays for screening of drugs of abuse in urine: issues of false positive and false negative results. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory*. Elsevier, 2019. p. 233-242.
 27. Ewald AH, Fritschi G, Bork WR, et al. Designer drugs 2, 5-dimethoxy-4-bromo-amphetamine (DOB) and 2, 5-dimethoxy-4-bromo-methamphetamine (MDOB): studies on their metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *Journal of mass spectrometry*. 2006; 41(4): 487-498.
 28. Kerrigan S, Banuelos S, Perrella L, et al. Simultaneous detection of ten psychedelic phenethylamines in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 2011;35(7): 459-469.
 29. Cohen PA. Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. *Journal of general internal medicine*. 2009; 24(3):430-433.
 30. Armbruster DA, Schwarzhoff RH, Hubster EC, et al. Enzyme immunoassay, kinetic microparticle immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence polarization immunoassay compared for drugs-of-abuse screening. *Clinical chemistry*. 1993;39(10):2137-2146.
 31. Goldberger BA, Cone EJ. Confirmatory tests for drugs in the workplace by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*. 1994;674(1-2):73-86.
 32. Kronstrand R, Nyström I, Andersson M, et al. Urinary detection times and metabolite/parent compound ratios after a single dose of buprenorphine. *Journal of analytical toxicology*. 2008;32(8): 586-593.
 33. White RM, Black ML. *Pain management testing reference*. American Association for Clinical Chemistry. 2007.
 34. Rengarajan A, Mullins ME. How often do false-positive phencyclidine urine screens occur with use of common medications?. *Clinical Toxicology*. 2013;51(6):493-496.

35. Nasky KM, Cowan GL, Knittel DR. False-positive urine screening for benzodiazepines: an association with sertaline?: a two-year retrospective chart analysis. *Psychiatry (Edgmont)*.2009; 6(7):36.
36. What can cause a false positive urine drug screening for benzodiazepines? <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/diagnostic-tests/ask-expert-false-positive-screen-benzodiazepines>
37. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006; 61(3): 289-293.
38. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004; 47:3-13.
39. Linden DE. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron*. 2012;73(1): 8-22.
40. Hamdi E, Al-Suhaili A, Abou-Saleh MT, et al. Cerebral blood flow in alcohol withdrawal: Relation to severity of dependence and cognitive impairment. *Acta Neuropsychiatrica*. 2003;15(2):55–62.
41. Emre H, Ulaş AY, Hüden N, ve ark. Rezonans Görüntüleme Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Yöntemleri. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2020;83(1):71-80.
42. Courtney KE, Schacht JP, Hutchison K. et al. Neural substrates of cue reactivity: association with treatment outcomes and relapse. *Addiction biology*. 2016; 21(1): 3-22.
43. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, et al. Individual differences in decision making and reward processing predict changes in cannabis use: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Addiction biology*. 2013;18(6):1013-1023.
44. Krienke UJ, Nikesch F, Spiegelhalter K, et al. Impact of alcohol-related video sequences on functional MRI in abstinent alcoholics. *European Addiction Research*. 2014; 20(1):33-40.
45. Schacht JP, Anton RF, Myrick H. Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction biology*. 2013; 18(1):121-133.
46. Bednarski SR, Erdman E, Luo X, et al. Neural processes of an indirect analog of risk taking in young nondependent adult alcohol drinkers—an fMRI study of the stop signal task. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2012;36(5):768-779.
47. Langosch JM, Spiegelhalter K, Jahnke K, et al. The impact of acamprosate on cue reactivity in alcohol dependent individuals: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of clinical psychopharmacology*.2012; 32(5):661-665.
48. Lukas SE, Lowen SB, Lindsey KP, et al. Extended-release naltrexone (XR-NTX) attenuates brain responses to alcohol cues in alcohol-dependent volunteers: a bold fMRI study. *Neuroimage*.2013; 78:176-185.
49. Imam SK. Molecular nuclear imaging: The radiopharmaceuticals (review). *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2005;20(2):163–72.
50. Karaçavuş S. Imaging Modalities Used in Preclinical Studies. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2019;5(1): 23.
51. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47:3-13.
52. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(8):1403-1413.
53. Cabrera EA, Wiers CE, Lindgren E, et al. Neuroimaging the Effectiveness of Substance Use Disorder Treatments. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2016 Sep 1;11(3):408–33.
54. London ED, Kohn M, Morales AM, et al. Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain research*. 2015; 1628:174-185.
55. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, et al. Partial Recovery of Brain Metabolism in Methamphetamine Abusers after Protracted Abstinence. *American Journal of Psychiatry*.2004;161(2):242–8.
56. Spreckelmeyer KN, Paulzen M, Raptis M, et al. Opiate-induced dopamine release is modulated by severity of alcohol dependence: an [18F] fallypride positron emission tomography study. *Biological psychiatry*. 2011; 70(8):770-776.
57. Chang L, Munsaka SM, Kraft-Terry S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*.2013; 8(3):576-593.
58. Reissner KJ, Kalivas PW. Using glutamate homeostasis as a target for treating addictive disorders. *Behavioural pharmacology*. 2010;21(5–6):514–22.
59. Hermann D, Frischknecht U, HeinrichM, et al. MR spectroscopy in opiate maintenance therapy: association of glutamate with the number of previous withdrawals in the anterior cingulate cortex. *Addiction biology*.2012;17(3): 659-667.
60. Li R, Ma Z, Yu J, et al. Altered local activity and functional connectivity of the anterior cingulate cortex in elderly individuals with subthreshold depression. *Psychiatry Research: NeuroImaging*. 2014;222(1-2):29-36.
61. Yang S, Salmeron BJ, Ross TJ, et al. Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users—A 1H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2009;174(3): 171-176.
62. Liu X, Jensen JE, Gillis TE, et al. Chronic cocaine exposure induces putamen glutamate and glutamine metabolite abnormalities in squirrel monkeys. *Psychopharmacology*. 2011;217(3):367–75.
63. Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nature Reviews Neurology*. 2011, 7(5):284-294.
64. Bora, E, Yücel M, Fornito A, et al. White matter microstructure in opiate addiction. *Addiction biology*. 2012;17(1):141-148.