

FİZİKSEL TIP

KRONİK ALKOLİK HASTALARDA KLİNİK, ELEKTROFİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL İNCELEME SONUÇLARI

CLINICAL, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EXAMINATION IN CHRONIC ALCOHOLIC PATIENTS

Metin KARATAŞ MD*, Vesile SEPİCİ MD**, Gülçin Kaymak KARATAŞ MD**

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik alkolizm yada kronik etanol tüketimi önemli bir sosyal sorun olmasının yanı sıra, akut ve kronik myopati gibi çok sayıda kas iskelet sistemine ait bozukluğa yol açmaktadır. Kronik alkolik myopatinin insidans ve patogenezi halen net olarak belirlenmemiş olmakla beraber, en temel histopatolojik bulguyu tip-II kas liflerinin selektif atrofişi oluşturmaktadır.

Bu çalışmada periferik sinir patolojisi ekarte edilmiş 50 kronik alkolik hasta klinik, biyokimyasal ve elektromyografik olarak incelendi, semptomatik ve asemptomatik olgular karşılaştırıldı.

Hastaların 17'sinde (%34) myopatiyi destekleyen semptom ve bulgular saptandı. Semptomatik hastalardan 7'sinde serum kreatin kinaz aktivitesi normal sınırların üstünde bulundu, aynı zamanda bu 7 olgunun 5'inde iğne elektromyografisinde myopatik patern saptandı. Serum SGOT, SGPT, ALP ve GGT enzim aktivitelerinin birbirleri ile zayıf yada orta derecede korelasyonu dışında biyokimyasal ve klinik veriler arasında ilişki saptanamadı. Semptomatik hasta grubu ve elektronöromyografi(ENMG)'de myopatik patern izlenen hasta gruplarında vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi ortalamaları anlamlı düzeyde düşük bulundu. Histopatolojik inceleme yokluğunda, özellikle kas lifi nekrozunun eşlik ettiği ağır etkilenmiş olguların belirlenmesinde ENMG ve kreatin kinaz aktivitesi tayininin klinik bulgularla kombine olarak tanıda geçerli yöntemler olarak tanımlanabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler : Kronik alkolik myopati, elektromyografi, kreatin kinaz

SUMMARY

In addition to be an important social problem, chronic alcoholism or chronic ethanol consumption frequently leads to a number of musculo-skeletal disorders, including acute and chronic alcoholic myopathy. Although the exact incidence and pathogenesis of chronic alcoholic myopathy has not been clearly established yet, selective atrophy of type-II muscle fibers considered to be the main histopathologic finding.

We evaluated 50 chronic alcoholic patients without peripheral nerve disorders with regard to clinical, biochemical and electromyographic findings and compared symptomatic and asymptomatic patient groups.

Seventeen patients (34%) had symptoms and findings of myopathy. Serum creatine kinase activity was above normal range in 7 symptomatic patients and 5 of them also had myopathic pattern in needle electromyography. There was no relationship between the clinical and biochemical parameters, except for the mild or moderate linear correlation between serum SGOT, SGPT, ALP and GGT enzyme activities. Mean body weight and body mass index were lower in the symptomatic group and in patients who had myopathic ENMG pattern.

In conclusion, if histopathologic examination can not be done, electromyography and determination of serum creatine kinase activity in combination with clinical findings may be defined as valid diagnostic procedures, especially when the disease is severe and goes with muscle fiber necrosis.

Key words : Chronic alcoholic myopathy, electromyography, creatin kinase.

GİRİŞ

Etanol kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan kas hastalıklarına yönelik ilk bilgiler 1822 yılında Dr. James Jackson'a aittir. Özellikle 1960'lı yıllardan sonra konu ile ilgili çok sayıda çalışma dikkati çekmektedir. Günümüzde, özellikle batı toplumların-

da, kronik alkolizm önde gelen myopati nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (1).

Alkolik myopati genellikle iki farklı tablo şeklinde kliniğe yansır. Bunlardan birincisi genellikle aşırı miktarlarda alkol alımını takiben ortaya çıkan, özellikle alt ekstremitelerde kaslarında ağrı,

hassasiyet ve myoglobinüri ile karakterize akut myopati tablosudur (2-5). Diğeri ise proksimal kaslarda progresif zayıflık ve atrofi ile seyreden, alt ekstremitte tutulumunun hakim olduğu kronik myopati tablosudur ve ilk olarak Ekbam tarafından tarif edilmiştir (5, 7-10). Tip-IIb liflerinin selektif atrofi ve bazen kas liflerinin nekrozu ile seyreder ve gelişimi için en az 3 yıl süreyle günde 100 gramdan fazla etanol tüketimi gerektiği bildirilmiştir (2, 11-16). Kronik alkolik myopati hastalarda klinik bulguların yanısıra biyokimyasal, elektromyografik (EMG) ve histopatolojik inceleme tanıya katkısı olan yöntemlerdir.

Bu çalışmada periferik nöropati varlığı elektrofizyolojik olarak ekarte edilmiş kronik alkolik hastaların klinik, biyokimyasal ve EMG verileri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

DSM-III-R kriterlerine göre (17) psikoaktif madde bağımlılığı tanısı almış, en az 5 yıldır günde 100 gramın üstünde etanol tüketimi olan 50 hasta incelendi. Tüm vakalarda elektrofizyolojik olarak sağ üst ekstremitede median ve ulnar sinirlerin motor, duyu ve mikst sinir iletim çalışmaları, her iki alt ekstremitede peroneal ve tibial sinir motor ve sural sinir duyu iletim çalışmaları ve adı geçen motor sinirlerde F yanıtı latansları incelenerek normal oldukları gösterildi. Hastalar deliryuma girmemiş olmak şartıyla alkolün kesilmesinden sonraki 2.haftanın sonunda incelemeye alındı. Yaş, boy, vücut ağırlıkları (VA), alkol kullanma süreleri kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) ($Vücut\ ağırlığı / Boy^2 = kg/m^2$) hesaplandı. Hastalar myopatinin klinik semptomları yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Biyokimyasal inceleme : İnceleme öncesi üç günlük dönemde aşırı muskuler egzersiz yapmamış olmak yada intramuskuler enjeksiyon yapılmamış olmak şartıyla açlık serum örnekleri alındı. Serum örneklerinde açlık kan şekeri, total lipid, total kolesterol, total protein, albümin, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum düzeyleri saptandı. Serum alkalen fosfataz (ALP)(N=30-80 u/L), aspartat amino transferaz (SGOT) (N=8-40 u), alanin aminotransferaz (SGPT) (N=5-35 U/L), gama-glutamil transferaz (GGT) (N=11-50 u/L), laktat dehidrogenaz (LDH) (N=100-500 u/L), kreatin kinaz iskelet kası bandı (CKMM) (N=24-170 U/L) düzeyleri beirlendi. Ek olarak tüm hastalarda tam idrar tahlili, tam kan sayımı yapıldı.

EMG incelemesi : Periferik sinir patolojisi elektrofizyolojik

olarak ekarte edilen hastalarda bilateral vastus lateralis, rektus femoris ve iliopsoas kasları konsantrik iğne EMG'si ile incelendi. İncelenen tüm kaslarda giriş aktivitesi, kaslar tam istirahatte iken spontan aktivite potansiyellerinin varlığı incelendi. İstemli hafif kasıda motor ünite potansiyellerinin (MÜP) analizi yapıldı. Polifazik MÜP oranı, ortalama MÜP süreleri ve amplitüdü belirlendi. Maksimal kasıda rekrutman paterni incelendi. Düşük amplitüdü ve kısa süreli MÜP'lerin varlığı, artmış polifazi oranı, erken rekrutman, artmış giriş aktivitesi ve denervasyon potansiyellerinin varlığı myopati kriterleri olarak kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme : Verilerin değerlendirilmesinde SPSS bilgisayar istatistik paket programı kullanıldı. EMG'de myopatik patern saptanan hastalarla normal EMG incelemesine sahip hastalara ait verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U- Wilcoxon Rank Sum W testi, semptomatik ve asemptomatik gruplar arası farkın araştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Hastaların yaş, VA, VKİ, boy ve alkol kullanma süresi gibi tanımlayıcı özellikleri ve biyokimyasal parametreleri arası ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Korelasyon katsayısı değeri 0.7 ve üzerinde ise kuvvetli, 0.4-0.7 arasında ise zayıf korelasyon olarak kabul edildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Nörolojik sorgulama ve muayene sonucunda 17 vakada (%34) kronik myopatiyi destekleyen proksimal zayıflık, atrofi, çabuk yorulma gibi semptom ve bulgular saptandı.

EMG bulguları : İğne EMG'sinde 5 vakada (%10) myopatik patern izlendi. Spontan aktivite incelemesinde 5 vakanın tamamında giriş aktivitesi artmıştı, 4'ünde fibrillasyon potansiyelleri, 3'ünde pozitif keskin dalga potansiyelleri vardı. Hiçbir vakada myotonik veya psödomyotonik deşarj ve fasikülasyon potansiyeli saptanamadı. Submaksimal istemli kası sırasında yapılan MÜP analizinde ise 5 vakanın hepsinde 0.1 mV amplitüdü, 1-2 msn. süreli MÜP ler ve polifazik MÜP oranında artış izlenirken tam kasıda interferans paterni ve erken rekrutman izlendi. Myopatik patern izlenen bu 5 vakanın tamamında serum CK aktivitesi yüksekti ve klinik olarak myopatiyi destekleyen semptom ve bulgular mevcuttu .

Tanımlayıcı özellikler : EMG'de myopatik patern izlenen 5 vakanın yaş ortalaması daha büyük iken, VA ve VKİ ortalama-

ları daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo I). EMG'de myopatik patern izlenen hastaların alkol kullanma süreleri daha uzundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastalar semptomatik (N=17) ve asemptomatik (N=33) olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında asemptomatik grupta boy ortalamaları daha düşük, VA, VKİ ortalamaları daha yüksek, alkol kullanma süresi daha uzundu ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo II).

Tablo I: EMG incelemesinde myopatik patern izlenen ve izlenmeyen hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Normal EMG N=45 Ort. ± SS	Myopatik EMG N=5 Ort. ± SS	p
Yaş (yıl)	35.8 ± 4.85	41 ± 4.4	0.036*
Vücut ağırlığı (kg)	73.1 ± 11.8	60 ± 13.8	0.031*
Boy (metre)	1.73 ± 0.06	1.7 ± 0.06	0.338
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24.3 ± 3.5	20.6 ± 3.9	0.039*
Alkol kullanma süresi (yıl)	17.9 ± 5.6	22 ± 7.6	0.334

*p<0.05

Tablo II: Semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarına ait tanımlayıcı özellikler.

	Asemptomatik N=33 Ort. ± SS	Semptomatik N=33 Ort. ± SS	p
Yaş (yıl)	35 ± 4.8	38 ± 5.06	0.1
Vücut ağırlığı (kg)	76.1 ± 11	63.4 ± 11.1	0.000**
Boy (metre)	1.74 ± 0.05	1.71 ± 0.05	0.03*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25 ± 3.3	21.7 ± 3.4	0.002**
Alkol kullanma süresi (yıl)	17 ± 5.6	20.8 ± 5.8	0.034*

* p<0.05 ** p<0.01

Biyokimyasal inceleme : Tüm vakalarda idrar analizi, tam kan sayımı, serum kolesterol, BUN, kreatinin, total protein, albumin, sodyum, potasyum düzeyleri normal sınırlarda idi. Total lipid düzeyi 6 hastada (%12) yüksek bulundu. Serum total lipid düzeylerinin başka hiçbir parametre ile korelasyonu yoktu. Serum ALP aktivitesi 1'i myopatik EMG paternine sahip, toplam 6 alkolik hastada (%12) yüksek bulundu. ALP aktivitesi GGT, SGOT ve SGPT enzim aktiviteleri ile orta derecede, CK-MM enzim aktivitesi ile zayıf (+) korelasyon gösterirken

başka hiçbir parametre ile ilişkisi saptanamadı. Serum GGT aktivitesi 3'ü myopatik EMG paternine sahip, toplam 17 hastada (%34) yüksek bulundu, serum ALP, SGOT ve SGPT düzeyleri ile orta derecede, LDH ile zayıf (+) korelasyon gösteriyordu. Serum SGOT aktivitesi 1'i myopatik EMG paternine sahip, toplam 13 vakada (%26), SGPT aktivitesi 1'i myopatik EMG paternine sahip, toplam 9 vakada (%18) yüksek bulundu. Her iki enzim birbirleri ile kuvvetli, ALP ve GGT enzim aktiviteleri ile orta derecede (+) korelasyon gösteriyordu. Serum enzim aktivitelerine ait korelasyon katsayıları Tablo III'te gösterilmiştir.

Serum CK-MM aktivitesi 5'i myopatik EMG paternine sahip toplam 7 vakada (%14) yüksek bulundu. CK aktivitesi ile ALP arasındaki zayıf ilişki dışında başka hiçbir biyokimyasal parametre ile ilişkisi saptanamadı.

Tablo III: Serum enzim aktivite düzeylerine ait korelasyon katsayıları

	ALP	CK-MM	GGT	LDH	SGOT	SGPT
ALP		0,34*	0,51**	0,01	0,56**	0,4**
CK-MM			0,05	0,2	0,12	0,1
GGT				0,39**	0,65**	0,55**
LDH					0,2	0,36*
SGOT						0,75**

* p< 0,05 ** p<0,01

Tablo IV: Semptomatik ve asemptomatik gruplara ait biyokimyasal inceleme sonuçları

	Semptomatik N=17 Ort. ± SS	Asemptomatik N=33 Ort. ± SS	p
Creatininin (mg/dl)	0.89 ± 0.18	0.94 ± 0.17	0.4
Albumin (gr/dl)	4.05 ± 0.49	4.28 ± 0.49	0.15
Total protein (gr/dl)	7.35 ± 0.37	7.61 ± 0.64	0.15
CK-MM (U/L)	180.2 ± 196.9	94.5 ± 39.6	0.044
Serum Potasyum (mEq/L)	4.13 ± 0.41	4.27 ± 0.47	0.29
SGOT (U/L)	35.9 ± 35	45.5 ± 46.1	0.42
SGPT (U/L)	28.1 ± 30.4	33.4 ± 23.7	0.54
GGT (U/L)	50.5 ± 47.2	45.7 ± 41.9	0.72
ALP (U/L)	58.6 ± 28.9	66.9 ± 22.8	0.31
LDH (U/L)	364.5 ± 152.2	298.7 ± 104.3	0.12
Total lipid (mg/dl)	725.7 ± 88	700.8 ± 103.3	0.38
Total kolesterol (mg/dl)	212.9 ± 199.3	205.1 ± 33.1	0.59

Semptomatik ve asemptomatik gruplara ait biyokimyasal veriler karşılaştırıldığında CK-MM hariç hiçbir biyokimyasal parametre için gruplar arası fark saptanamadı (Tablo IV). Semptomatik grupta serum CK-MM enzim düzeyi yüksek bulundu.

EMG'de miyopatik ve normal patern saptanan hasta gruplarına ait biyokimyasal inceleme sonuçları Tablo V'te gösterilmiştir. Serum CK-MM, ALP ve LDH aktiviteleri miyopatik paterne sahip grupta anlamlı oranda yüksek bulundu.

Tablo V: İğne EMG'sinde miyopatik ve normal paterne sahip hasta gruplarına ait biyokimyasal inceleme sonuçları

	EMG Miyopatik N=5 Ort. ± SS	EMG Norma N=45 Ort. ± SS	p
Creatininin (mg/dl)	0.93 ± 0.17	0.88 ± 0.19	0.43
Albumin (gr/dl)	4.21 ± 0.48	4.12 ± 0.71	0.80
Total protein (gr/dl)	7.54 ± 0.64	7.4 ± 0.51	0.85
CK-MM (U/L)	91.5 ± 36.7	412.6 ± 239.7	0.000**
Serum Potasyum (mEq/L)	4.24 ± 0.45	4.04 ± 0.4	0.41
SGOT (U/L)	43 ± 43.9	35.8 ± 29.9	0.67
SGPT (U/L)	32.2 ± 26.7	26.2 ± 19.6	0.50
GGT (U/L)	45.4 ± 42.5	64.4 ± 51.9	0.42
ALP (U/L)	65.6 ± 23.7	50.2 ± 35.5	0.05*
LDH (U/L)	303.1 ± 112.7	482.8 ± 125	0.005**
Total lipid (mg/dl)	707.5 ± 101.6	725 ± 64	0.49
Total kolesterol (mg/dl)	207.6 ± 45.5	200.8 ± 19.2	0.76

* p<0.05

** p<0.01

TARTIŞMA

Kronik alkolik miyopati 1964 yılında Ekbam tarafından tarif edildikten sonra konu ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Olay etanolün yada metabolitlerinin direk toksik etkisi sonucu olabileceği gibi malabsorbsiyon ve malnutrisyon gibi ikincil faktörlere de bağlı olabilir (1, 2, 12, 18). Her iki faktörün sinerjistik olarak kronik alkolik miyopati gelişiminde rol oynadığı düşüncesi ağırlıklık kazanmaktadır (19).

Tanı için belirlenmiş sabit kriterlerin olmaması, çalışma gruplarının ve dönemlerinin farklı olması, kullanılan tanı yöntemi gibi nedenlerle %23-66 arasında değişen insidans rakamları bildirilmektedir (8, 10, 12, 30). Benzer sebeplerle hastalığın

septomatolojisi konusundada değişken raporlar mevcuttur. Histopatolojik olarak tanı almış birçok vakanın asemptomatik olduğu bildirilmiştir (1, 11, 16, 21-23).

Bu çalışma grubunda miyopati düşündürecek muayene bulguları olan hasta oranı %34 olarak bulunmuştur. Vakaların tamamında polinöropatinin ekarte edilmiş olması nedeniyle oranını düşük olması beklenebilir, ancak elde edilen rakam yine de literatür verilerinden çok uzak değildir.

Semptomatik grubun VA, VKİ değerleri asemptomatik gruba göre daha düşüktü. VKİ normal sınırların altında olan tüm değerler semptomatik gruba aittir. Bu fark kronik miyopatiye bağlı kas atrofisine ikincil olabileceği gibi nutrisyonel faktörlerin de olaya katıldığı düşüncesini akla getirmektedir.

Kronik alkolik hastaların EMG incelemeleri konusunda da değişik sonuçlar elde edilmiştir (7, 9, 20, 21). Bu konudaki en geniş seri 191 hasta ile Warden'a aittir. Bu seride %57 hastada kas patolojisini destekleyen bulgular saptanmıştır. Ancak bu vakaların çoğunda aynı zamanda polinöropati varlığı söz konusudur. Sadece muskuler patoloji izlenen vaka oranı % 6 olarak bildirilmiştir (20). Bu çalışmada 5 vakada (%10) miyopatik patern izlenmiştir ve Warden'ın sonuçları ile uyumludur. EMG de elde edilen miyopatik patern oranlarının histopatolojik miyopati sıklığına göre çok daha düşük olması bir uyumsuzluktur. Ancak histopatolojik incelemede tip-II lif atrofisi tanı için yeterli kabul edilmekte, kas lifi nekrozu minör bir grupta izlenmektedir. EMG de miyopatik patern saptanan hastalar olasılıkla bu minör grubu temsil etmektedirler.

Miyopatik patern saptanan bu 5 vakanın alkol kullanma sürelerinin daha uzun olması, VA ve VKİ değerlerinin daha düşük olması, tamamının semptomatik grupta yer alması ve hepsinin serum CK aktivitelerinin yüksek olması dikkat çekici diğer noktalaradır.

Biyokimyasal incelemeler ele alındığında serum CK-MM aktivitesinin 7 vakada (%14) yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Serum CK aktivitesi, özellikle MM bandı izole edildiğinde, iskelet kası patolojileri için önemli bir belirleyici olabilir (9, 12, 15, 25). Daha önceki çalışmalarda kronik alkoliklerde değişen oranlarda CK aktivitesi yüksekliği rapor edilmiştir. Bazı çalışmacılar CK aktivitesindeki artışı klinik bulgu olmasa da miyopati için tanı kriteri olarak kabul etmektedir (26, 27). Ancak sebrovasküler olaylar, akut pulmoner hastalıklar, deliryum tre-

mens, kafa travması, aşırı egzersiz, ketoasidoz ve intramusküler enjeksiyonlara bağlı olarak serum CK aktivitesinin artabileceği bildirilmiştir (9, 10, 15, 28). Ayrıca bu faktörler olmadan yüksek doz alkol alımına bağlı olarak CK aktivitesinde geçici yükselmeler olabilmektedir (5, 15, 29, 30).

CK aktivitesi yüksek olan kronik alkolik hastalar kas lifi nekrozunun eşlik ettiği myopati olgularını yansıtabileceği gibi inceleme dönemi ile ilgili artışlar da olabilir. Bu çalışma grubunda CK aktivitesini artıracak tüm alternatif nedenler ekarte edilmeye çalışılmıştır. 7 vakadaki CK artışının iskelet kası kökenli olduğu ve olasılıkla kas lifi nekrozu olan olguları yansıttığı düşünülmüştür. Elektromyografik incelemede myopatik patern izlenen tüm vakalarda CK aktivitesinin yüksek olması ve tümünde myopatiyi düşündürecek semptom ve bulguların olması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. CK aktivitesi dışındaki biyokimyasal parametrelerin iskelet kası patolojisi için belirleyici olmaktan çok uzak olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak histopatolojik inceleme yokluğunda özellikle kas lifi nekrozunun eşlik ettiği ağır etkilenmiş olguların belirlenmesinde EMG ve serum CK aktivitesi klinik bulgularla kombine olarak tanıda geçerli yöntemler şeklinde belirtilebilir. Ancak sadece tip-IIb lif atrofisi olan, kas lifi nekrozu gözlenmeyen ve sıklıkla asemptomatik olan önemli bir grup hastanın belirlenmesinde bu yöntemler yetersizdir. Bu olgularda en ideal ve tek tanı yöntemi histopatolojik incelemedir.

KAYNAKLAR

1. Preedy VR, Peters TJ . Alcohol and skeletal muscle disease. Alcohol & Alcoholism 1990; 25(2/3):177-187.
2. Conde-Martel A, Gonzales-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Romero-Perez JC, Gonzales-Hernandez T . Pathogenesis of alcoholic myopathy : roles of ethanol and malnutrition. Drug and Alcohol Dependence 1992; 30:101-110.
3. Engel AG . Metabolic and endocrine myopathies. In: Walton J. Disorders of Voluntary Muscle. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988; 8:811-868.
4. Ford CS, Caldwell SH, Kilgo GR . Acute alcoholic myopathy. American Family Practitioner 1984; 29(5):249-253.
5. Haller RG, Knochel JP . Skeletal muscle disease in alcoholism. Medical Clinics of North America 1984; 68(1):91-103.
6. Perkoff GT . Alcoholic myopathy. Annual Reviews of Medicine 1972; 22:125-132.
7. Ekblom K, Hed R, Kirstein L, Astrom KE . Muscular affections in chronic alcoholism. Archives of Neurology 1964; 10 : 449-458.
8. Martin FC, Ward K, Slavin G, Levi J, Peters TJ . Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. Quarterly Journal of Medicine 1985; 55(218):233-251.
9. Oh SJ . Alcoholic myopathy, a critical review. The Alabama Journal of Medical Science 1972; 9(1):79-95.
10. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E . The effect of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. The New England Journal of Medicine 1989; 320(7):409-415.
11. Martin FC, Peters TJ . Alcoholic muscle disease. Alcohol & Alcoholism 1985; 20(2):125-136.
12. Martin FC, Peters TJ . Assessment in vitro and in vivo of muscle degradation in chronic skeletal muscle myopathy of alcoholism. Clinical Science 1985; 68:693-700.
13. Hanid A, Slavin G, Mair W, Sowter J, Ward P, Webb J, Levi J . Fibre type changes in striated muscles of alcoholics. J. Clin. Pathol 1981; 34:991-995.
14. Langohr HD, Wiethölder H, Peiffer J . Muscle wasting in chronic alcoholics : comparative histochemical and biochemical study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1983; 46:248-254.
15. Martin FC, Slavin G, Levi AJ . Alcoholic muscle disease. British Medical Bulletin 1982; 38(1):53-56.
16. Slavin G, Martin FC, Ward P, Levi J, Peters T . Chronic alcoholic excess is associated with selective but reversible injury to type 2B muscle fibre : Journal of Clinical Pathology 1983; 36:772-777.
17. Köroğlu E (çev.) . Amerikan Psikiyatri Birliği : Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı : Psikoaktif madde kullanım bozuklukları. Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R) (Hekimler Yayın Birliği, Ankara). 1989 8:11-115.
18. Preedy VR, Reilly ME, Patel VB, Richardson PJ, Peters TJ. Protein metabolism in alcoholics: Effects on specific tissues and the whole body. Nutrition 1999; 7-8:604-608.
19. Romero JC, Santolaria F, Gonzales RE, Diaz Flores L, et al. Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. Alcohol 1994; 11(6):549-555.
20. Worden RE . Pattern of muscle and nerve pathology in alcoholism. Annals New York Academy of Science 1976; 273:351-359.
21. Hudgson P . Alcoholic myopathy. British Medical Journal 1984; 288:384-385.
22. Perkoff GT, Diosi MM, Bleisch V, Klinkerfuss G . A spectrum of myopathy associated with alcoholism. I. Clinical and laboratory features. Annals of Internal Medicine 1967; 67 : 481-492.

-
23. Urbano-Marquez A, Estruch R, Grau JM, Fernandez-Huerta JM, Sala M. On alcoholic myopathy *Ann Neurolog*. 1985; 17:418.
 24. Faris AA, Reyes MG, Abrams MB. Subclinical alcoholic myopathy : Electromyographic and biopsy study. *Transactions of the American Neurology Association* 1967; 92 : 102-106.
 25. Moss DW, Hendersom AR, Kachmar JF . Enzymes. In : Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1986:619-763.
 26. Rubin E, Katz AM, Lieber CS, Stein EP, Puszkun S . Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. *American Journal of Pathology* 1976; 83:499-516.
 27. Song SK . Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* 1972; 175:327-328.
 28. Lafair JS, Myerson LM . Alcoholic myopathy. With special reference to the significance of creatine phosphokinase. *Archives of Internal Medicine* 1968; 122:417-422.
 29. Nygren A . Serum creatine phosphokinase in chronic alcoholism. *Acta Medica Scandinavica* 1967; 182:383-387.
 30. Nygren A . Serum creatine phosphokinase activity in chronic alcoholism, in connection with acute alcohol intoxication. *Acta Medica Scandinavica* 1966; 179 (5) : 623-630.
-