

Nefes Alkol Testinde Yalancı Pozitifliğe Sebep Olan İlaç, Gıda ve Alkolsüz İçecekler

Drugs, Food and Non-Alcoholic Drinks Causing False Positive Breath Alcohol Test

Yağmur ÖZHAN, Jiyan BALKU,
Hande SİPAHİ*

Yeditepe University, Faculty
of Pharmacy, Department of
Pharmaceutical Toxicology, İstanbul,
Turkey

Corresponding author:

Yeditepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Toxicology,
34755, İstanbul, Turkey,
Tel: (0216) 578 0000 (3371)
E-mail: handesipahi@hotmail.com,
handesipahi@yeditepe.edu.tr

ÖZET

Etil alkol (etanol) bağımlılık yapma özelliği ile bilinen ve antik çağlardan itibaren çeşitli kültürlerde yaygın olarak kullanılan psikoaktif bir maddedir. Tüketilen doza ve sıklığa bağlı olarak insanlar üzerinde davranışsal ve duygusal değişikliklere sebebiyet vermektedir. Alkol, trafik kazalarının ana nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Bu sebeple, trafik kontrollerinde kişinin alkollü olup olmadığını anlamak için alkol-metre ile nefes alkol testi yapılmaktadır. Yapılan araştırmalar, nefes alkol test sonucunu etkileyen çok sayıda faktör olduğunu ve bu faktörlerin testin ilk 15 dakika içinde yapılması durumunda yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir. Astım tedavisinde kullanılan inhaler ilaçların, çözücü olarak etanol içeren farmasötik preparatların, gargara gibi ağız bakım ürünlerinin, bazı kanser ilaçlarının, homeopatik preparatların, enerji içeceklerinin ve olgunlaşmış meyve ve sebzelerin nefes alkol testini geçici olarak etkilediği bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, nefes alkol testini etkileyen faktörleri ayrıntılı olarak incelemek, bu faktörlerin nefes alkol testini nasıl etkilediğini literatürdeki güncel veriler yardımıyla değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Etanol, Nefes alkol testi, Kan alkol konsantrasyonu, Yasal alkol limitleri, Alkolsüz içecekler

ABSTRACT

Ethyl alcohol (ethanol) is a psychoactive substance known for its addictive properties. It has been widely used in the various cultures since ancient times. Ethanol causes behavioral and emotional changes in people depending on the dose and frequency. Alcohol is one of the main causes of traffic accidents. For this reason, the breath alcohol test is performed during traffic checking with an alcohol-meter to understand whether the driver consumed alcohol or not. Some researchers have shown that many factors that can affect the result of the breath alcohol test and this test may cause false positive results if tested within the first 15 minutes. It has been observed that inhaler drugs, pharmaceutical preparations containing ethanol as a solvent, oral care products such as mouthwash, some cancer drugs, homeopathic preparations, energy drinks, matured fruits and vegetables temporarily affect the breath alcohol test. The purpose of this review is to

investigate the factors affecting the breath alcohol test in detail and to evaluate how the use of these factors affect the breath alcohol test with the help of current data in the literature.

Keywords: Ethanol, Breath alcohol test, Blood alcohol concentration, Legal alcohol limit, Non-Alcoholic drinks

1. Giriş

Alkol, yüzyıllar boyunca birçok kültürde yaygın olarak kullanılan, bağımlılık yapma özelliğine sahip psikoaktif bir maddedir [1]. Alkol türleri içerisinde en yaygın olarak kullanılan etil alkoldür. Etil alkol (etanol); arpa, buğday, mısır ve üzüm gibi karbonhidrat içeriği yüksek bitkilerden fermantasyon yoluyla elde edilmektedir [2]. Etil alkol, küçük molekülü, suda çözünebilir ve vücut dokularına kolaylıkla dağılılabilen kısa zincirli alifatik alkoldür. Alımından sonra, doğrudan mide ve bağırsaklar tarafından emilmekte ve dakikalar içerisinde merkezi sinir sistemine ulaşmaktadır [3]. Aynı miktarda alkol tüketen bireylerde kan etanol konsantrasyonu farklılık göstermekte, bu farklılık bireyler arası vücut yağ ve su oranındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır [4].

Antik çağlardan beri etanol; yiyeceklerde, sosyal etkinliklerde ve festivallerde içecek olarak, ilaç üretiminde çözücü olarak ve farmasötik ürünlerin üretiminde koruyucu olarak kullanılmaktadır [5,6]. Tarih öncesi çağlardan beri çeşitli toplumlarca bilinen ve kullanılan etanol günümüzde kafeinden sonra en çok suistimal edilen psikotropik maddedir [7]. Alkol alınan doza bağlı olarak insanlarda davranışsal değişikliklere sebep olmaktadır (Tablo 1) [8].

Alkol, tüm dünyada trafik kazalarının ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak, trafikte alkollü araç kullanımıyla ilgili yasalar ve kısıtlamalar ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Ülkemizde uygulanan trafik yasalarına göre, profesyonel sürücülerin alkollü araç kullanmaları yasaktır, ancak profesyonel olmayan sürücülerin 0,5 promile (kanda 50 mg/dL etanole karşılık gelmektedir) kadar olan nefes alkol seviyelerinde araç kullanmasına izin verilmektedir [9]. Yapılan çalışmalar, bazı alkolsüz içeceklerin, gıdaların ve ilaçların kullanımının, kısa süreli yalancı pozitif nefes alkol sonuçlarına neden olabileceğini göstermektedir [10].

Bu derlemenin amacı; alkolsüz olarak bilinen çeşitli içeceklerin, yiyeceklerin, ilaçların, ağız bakım sularının içerdikleri ortalama etanol miktarlarını ve nefes alkol testi üzerindeki yanlış pozitif sonuca se-

bep olan etkilerini literatürdeki güncel çalışmalar ile değerlendirmektir.

2. Alkol Biyomarkörleri ve Tayin Yöntemleri

Alkol düzeyinin tespitinde birçok biyomarkör kullanılmaktadır. Bunlardan biri rutin biyokimyasal testlerdir; ancak, biyokimyasal testlerin sonuçları kronik alkol kullanımından etkilenir ve test sonuçlarında artış gözlemlenir. Biyokimyasal testlerin alkol dışında diğer faktörlerden de etkilenebildiği düşünülmektedir. En sık kullanılan yöntem kanda ve idrarda yapılan doğrudan etanol miktar tayinidir. Serum, idrar, nefes veya vücut sıvılarında etanol tespiti gibi doğrudan alkol biyomarkörleri, alkol tespiti için altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat; alkol vücuttan hızla atıldığı için, bu biyomarkörler yalnızca son alkol alımını test etmek için kullanılır. Doğrudan alkol belirteçleri kısa süreli tespitte etkili olduğu için dolaylı alkol testleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Dolaylı alkol testleri çoğunlukla etanol metabolitlerinin ölçümüne dayanmaktadır. Alkol karaciğerdeki transferazlar tarafından metabolize edilir ve kanda, idrarda veya saçta ölçülebilen etil-glukuronid (EtG) veya etil sülfat metabolize olur. Alkol lipidlerle etkileşime girdiğinde, yağ asidi etil esterleri ve fosfatidiletanol (PEth) üretilir. Alkol alımı, 5-hidroksi triptopol/5-hidroksi-inindol-3-asetik asit oranında bir artış anlamına gelen serotonin katabolizmasını da değiştirebilir. Bu nedenle, serum PEth seviyesinin alkol tüketimi ile yüksek bir korelasyona sahip olduğu düşünülmektedir [11].

2.1. Nefes Alkol Testi

Nefes alkol testi, 1970'lerden bu yana trafikte alkol kontrolü için kan alkol konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Nefes alkol testinin temel prensibi kandaki alkol ile alveoler havadaki alkol arasındaki orana dayanmaktadır. Kandaki alkol ile nefesteki alkol oranı 1:2100'dür. Birçok alkolmetre cihazı bu oranı kullanarak nefesteki etanol miktarını kandaki etanol miktarına dönüştürmektedir. Kandaki etanolün saptanması için alkolmetrede çıkan değer 2100 ile çarpılır ve mg/L cinsinden kandaki alkol miktarını yansıtır [12].

Tablo 1. Kan alkol konsantrasyonu (Blood alcohol concentration-BAC) ile ilişkili olarak görülen bulgular

Kan alkol konsantrasyonu (mg/dL)	Bulgular
<50	Motor koordinasyon ve düşünme yeteneğinde bozukluklar, konuşkanlık, atılçanlık
50-150	Değişken ruh hali (aşırı mutluluk veya mutsuzluk), utangaçlık, konsantrasyon ve karar verme zorluğu
150-250	Konuşma ve yürüme bozukluğu, mide bulantısı, çift görme, sinirli ruh hali, artan kalp atım hızı, uyuşukluk
300	Tepkisizlik, hafıza kaybı, kusma, solunum güçlüğü
>400	Koma, ölüm

2.2. İdrar Alkol Tayini

İdrarda etanol tayini, nefes alkol testi ve kan alkol testlerine göre daha az tercih edilen bir yöntemdir. İdrarda alkol testi sosyal hizmet kurumları, ceza adaleti sistemi veya alkol rehabilitasyon programlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Alkol tüketildikten sonra, alınan dozun %2'si 7 saate kadar idrarda saptanabilmektedir [12]

İdrar örneklerinde etanol tespiti EtG testi ile yapılmaktadır. Bu test ile etanolün parçalanma ürünü olan EtG varlığı tespit edilebilmektedir. EtG testi çok düşük seviyelerdeki alkolü tespit edebilen oldukça hassas bir yöntemdir. Bu test ile kişinin son üç gün içerisinde alkol kullanıp kullanmadığına karar verilebilir. Çok düşük (100-500 ng/mL) ve düşük pozitif EtG testi (500-1000 ng/mL) son üç gün içinde yüksek doz (yoğun) alkol alımını veya son 36 saat içinde düşük doz (hafif) alkol alımını; "yüksek" pozitif EtG testi (>1000 ng/mL) aynı gün veya bir önceki gün ağır alkol alımı veya aynı gün hafif alkol alımını işaret etmektedir [13].

3. Dünya'da ve Ülkemizde Yasal Alkol Limitleri

Kan alkol konsantrasyonu (BAC), bir kişinin kanındaki alkol yüzdesinin (etanol) ağırlık/hacim (a/h) cinsinden ifadesidir. Alkol etkisinde araç kullanımının, trafik kazalarına ve bu kazaların sebebiyet verdiği ölümlere neden olduğunu gösteren birçok araştırma bulunmaktadır. Bu nedenle, birçok ülke trafik yasalarında alkol etkisinde araç kullanmayı yasaklarken, kandaki alkol düzeyinin yasal alkol limiti üstündeki değerini suç olarak kabul etmektedirler. Yasal alkol limiti ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye, Avusturya, Arjantin, Danimarka, Fransa, Almanya, İtalya ve

İspanya'da 0.5 promil iken, Norveç ve İsveç'te 0.2 promil, Arnavutluk'ta ise 0.1 promildir.

Azerbaycan, Çek Cumhuriyeti, Romanya'nın da aralarında bulunduğu sekiz ülkenin trafik kanunlarında ise sarhoşluk halinde araç kullanılması yasaklanırken, kandaki alkol miktarı kanunla kısıtlanmamıştır. Rusya ise yalnızca "sarhoşluk" terimiyle standardı belirlemektedir. Bazı ülkelerde daha genç ve deneyimsiz sürücüler için daha kısıtlayıcı BAC limitleri bulunmaktadır. Avusturya, Avustralya, Kanada, Hırvatistan, İtalya, Makedonya, Yeni Zelanda, Slovenya, İspanya ve Amerika Bileşik Devletleri bu ülkelerdendir ve bu ülkelerde yaş sınırları veya deneme süreleri bulunduğundan, bu durumlarda daha düşük BAC seviyeleri uygulanmaktadır [14].

Ülkemizde alkollü araç kullanımının yasal sınırı 18 Ekim 1983'te yayımlanan 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanununun 48. maddesi ve 16 Haziran 1985'te yürürlüğe giren Karayolları Trafik Yönetmeliği'nin 110. Maddesi (uyuşturucu ve keyif verici maddeler ile alkollü içkilerin etkisi altında araç sürme) ile özel araç sürücüleri için 0.5 promil (50 mg/dL) düzeyine kadar araç kullanımına izin verilmişken, profesyonel sürücülerde (otobüs, kamyon, taksi sürücüleri ile resmi araç sürücülerinde) alkollü araç kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Emniyet Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan genelgede, alkol-metre ile yapılan test sonucunda, sürücü alkollü çıkarsa; 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanunu'nun 48/5 maddesi gereğince para cezası ile cezalandırıldığı, aracının trafikten men edildiği ve sürücü belgesine (6) ay süreyle el konulduğu bildirilmiştir [15].

4. Yalancı Pozitif Etanol Sonuçları

Nefes alkol testinde yalancı pozitif sonuca sebep olan bazı özel durumlar bulunmaktadır. Gargaralar,

astım tedavisinde kullanılan inhaler ilaçlar, etanol içeren farmasötik preparatlar, ağız spreyleri, bazı kanser ilaçları ve homeopatik preparatların nefes alkol testini etkilediği öne sürülmüştür [16-19]. Etanol içermesi muhtemel şalgam, şıra, kefir gibi yiyecekler, enerji içecekleri, nefes tazeleyici tabletler ve gastroözofageal reflü hastalığının da nefes alkol testini etkileyebileceği düşünülmektedir [2,20]. Nefes alkol testini etkileyen başka bir durum ise test öncesinde alkol bazlı el dezenfektanı kullanımıdır [21]. Nefes alkol testini etkileyen oldukça nadir görülen diğer bir problem, düşük kalorili diyetlerdir. Düşük kalorili diyetler ketonemiye sebep olabilir, böylece kanda aseton, asetoasetat ve β -hidroksibutirat düzeylerinde artış görülür. Belirli koşullar altında aseton hepatik alkol dehidrojenaz enzimiyle izopropanol indirgenir. İndirgenme ürünü olan izopropanol nefes alkol testinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir [22]. Nefes alkol testleri, analizi etkileyen faktörlerin alınımından hemen sonra veya ilk 15 dakika içinde yapılırsa yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ölçümlerde bu husus dikkate alınmalı, nefes alkol testi ve bu testin sonucunu etkileyebileceği düşünülen faktörlerin kullanımı arasında en az 15 dakikalık bir sürenin geçmiş olduğuna dikkat edilmelidir [23].

Bu bilgiler ışığında, nefes alkol testinde yanlış pozitif sonuca yol açan bazı ilaçlar, yiyecekler ve alkolsüz içecekler aşağıda ayrıntılı olarak incelenmiştir.

4.1. İlaç Kullanımı ile Etanol Maruziyeti

Etanol, farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan yardımcı bir maddedir. Sıvı formülasyonlarda sudan sonra en yaygın kullanılan ikinci çözücüdür. Özellikle paklitaksel ve diğer sitotoksik enjeksiyonlar/infüzyonlar gibi parenteral ilaçlarda çözücü olarak kullanılmaktadır. Etanol aynı zamanda, bakteriyostatik, bakterisidal, fungisidal aktiviteye sahip antimikrobiyal bir ajandır [3]. Yenidoğanlara, bebeklere ve çocuklara uygulanabilen içeriğinde etanol bulunan 700'den fazla sıvı preparat bulunmaktadır. Bunlar arasında asetaminofen, demir taksiviyeleri, ranitidin, furosemid, mannitol, fenobarbital, trimetoprim+sülfametoksazol ve öksürük şurupları gibi reçetesiz satılan (OTC) ilaçlar yer almaktadır [6]. Tablo 2'de bazı ilaçlara ait etanol miktarı ve bu ilaçların kan alkol düzeyine etkileri mg/100 mL cinsinden gösterilmiştir. Tabloda yer alan ilaçların BAC üzerindeki etkilerinin 0,2-67 mg/100 mL arasında değiştiği görülmektedir. İncelenen ilaçlar ara-

sında fenobarbitalin kabul edilebilir düzey olan 0,5 mg/100 mL'yi aştığı gözlenmiştir. Bunlara ek olarak bir kadeh şarabın etanol maruziyeti ve BAC seviyesi üzerindeki etkisinin fenobarbitalden daha az olduğu görülmektedir [3].

4.1.1. Astım İlaçları

Astım, hava yollarının duyarlılığının artmasına bağlı olarak gelişen ve hava yollarının daralması ile nefes almayı güçleştiren ve ataklar halinde seyreden inflamasyon kaynaklı kronik bir hastalıktır [24]. Astım tedavisi, inhale ilaçların ölçülü bir doz inhaler yoluyla uygulanması esasına dayanmaktadır. Bu cihazlarda itici gaz olarak kaynama sıcaklığı düşük, buhar basıncı yüksek olan kloroflorokarbonlar yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak zaman içerisinde bu gazların çevreye ve ozon tabakasına zararlı etkileri fark edilmiş ve kullanımları kısıtlanmıştır. Bu sebeple günümüzde ölçülü doz inhalerlerinde itici gaz olarak kloroflorokarbonlar yerine hidrofloroalkanlar kullanılmaya başlanmıştır. İtici gaz olarak hidrofloroalkan içeren ölçülü bir doz inhaler kloroflorokarbon içerenlerden farklı olarak etanol içermektedir [25,26]. İtici gaz olarak hidrofloroalkan bulduran inhalerlerde kullanılan etanolün, alkol toksisitesinin değerlendirilmesi için yapılan nefes alkol testinin sonucuna etki edip edemeyeceği konusunda çeşitli tartışmalar vardır [25]. Barry ve ark. yaptığı bir çalışmada, yapısında itici gaz olarak hidrofloroalkan kullanılan ve dolayısıyla etanol içeren ölçülü doz inhaleri olan Airomir'in nefes alkol testi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, 24 ila 36 yaşları arasında 10 sağlıklı yetişkine aktüasyon başına 100 µg olacak şekilde iki doz Airomir verilmiş ve ikinci dozdan hemen sonra, 2. ve 5. dakikalarda kişilere nefes alkol testi uygulanmıştır. Katılımcıların çoğunda 2. dakikada yapılan ölçümde nefes alkol testinin sonucunun 0 (sıfır) olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda, Airomir inhaler kullanımının nefes alkol seviyelerini geçici olarak arttırdığını gözlemlenmiştir [26]. Yapılan bir diğer çalışmada, farklı miktarlarda etanol içeren üç ayrı ölçülü doz inhalerin nefes ve kan alkol ölçümü üzerinde etkileri değerlendirilmiştir. Bu inhalerler, Tornalate (%38 etanol), Bronkometer (%30 etanol) ve Alupent (%0 etanol)'dir. 3 gönüllünün katıldığı bu çalışmada, gönüllüler her bir inhalerden 2 puff (nefes) kullandıktan 25 saniye, 1, 2, 3, 5 ve 10 dakika sonra nefes alkol seviyelerine, 1 ve 10 dakika sonra ise kan alkol seviyelerine bakılmıştır. Nefes alkol değerleri karşılaştırıldığında en yüksek ortalama nefes alkol değeri 189 mg/dL ile

Tablo 2. İçeriğinde etanol bulunan ilaçlar ve etanol konsantrasyonları

İlaç	Etanol miktarı	Etanol maruziyeti (mg/kg)	BAC'de öngörülen artış (mg/100 mL)
Bir bardak şarap	%10 a/h	300 mg/kg	50 mg/100 mL
Metronidazol 200 mg/5 mL Oral süspansiyon	%0,64 a/h	1,2 mg/kg	0,2 mg/100 mL
Kodein fosfat 5 mg/5 mL Oral süspansiyon	%2 h/h	2,2 mg/kg	0,37 mg/100 mL
Digoxin 50 µg/1 mL Eliksir	%8 a/h	40 mg/kg	6,7 mg/100 mL
Ranitidin 75 mg/5 mL Oral süspansiyon	%8 a/h	27 mg/kg	4,5 mg/100 mL
Furosemid 20 mg/5 mL Solüsyon	%10 h/h	70 mg/kg	12 mg/100 mL
Parasetamol 120 mg/5 mL Eliksir	%10 h/h	50 mg/kg	8 mg/100 mL
Fenobarbital 15 mg/5 mL Eliksir	%30 a/h	400 mg/kg	67 mg/100 mL
Ritonavir 80 mg/mL Oral süspansiyon	%43,2 h/h	14 mg/kg	2,3 mg/100 mL
Nistatin 100,000 U/ml Oral süspansiyon	%0,8 a/h	4 mg/kg	0,67 mg/100 mL

Tornalate'da görülürken bu değer Bronkometer'da 122 mg/dL ve Alupent'te 0 mg/dL'dir. Tekrarlayan testlerde bu değerler zaman ilerledikçe azalmıştır ve 10. dakikada yapılan bütün nefes testlerinde sonuç negatif bulunmuştur. Yapılan bu çalışma ile ölçülü doz inhalelerin nefes alkol testi üzerindeki etkilerinin geçici olduğu saptanmıştır [16].

Tüm bu çalışmalar incelediğinde, etanol içeren ölçülü doz inhaler kullanımının nefes alkol konsantrasyonunu geçici olarak artırabileceği ve buna bağlı olarak oluşan yüksek kan alkol seviyesinin nefes alkol testinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir [25]. Yapılan çalışmalar ile yanlış okumaların ölçülü doz inhaleler ve nefes alkol testi arasına konulacak 10 dakika bekleme süresi ile önlenebileceği bildirilmiştir [16].

4.1.2. Pediatrik İlaçlar

Çocuklarda, ilaç tedavisiyle ilişkili farmakolojik yarar ve potansiyel risklerin yetişkinlerden farklı olduğu düşünülmektedir. Bu farklılık, maruziyet, reseptör duyarlılığı, etki ve maruziyet arasındaki ilişkiye bağlı olarak değişiklik göstermektedir [27]. Mevcut birçok ilaç preparatı, çocuklarda uygulama için özel olarak uyarlanmamıştır, bu durum çocuklar için uygun dozaj formlarının ve formülasyonlarının eksikliğine sebep olmaktadır. İlaç preparatlarını formüle

ederken kullanılan yardımcı maddeler genellikle sadece yetişkin popülasyonda güvenlik açısından değerlendirilmektedir ve bazı durumlarda yeni-doğanlarda ve çocuklarda zararlı olabilmektedir. Pediatrik ilaçların çoğu kullanım kolaylığından dolayı sıvı formüle edilmiştir, bu da pediatrik hastalarda istenmeyen etanol maruziyetini arttırmaktadır; çünkü, sıvı formülasyonlarda çözücü ve koruyucu olarak etanol kullanılmaktadır [28]. Küçük yaş gruplarında kronik veya akut etanol toksisitesi yetişkinlere göre fazladır. Bunun sebebi; bebeklerde ve çocuklarda alkol dehidrojenaz (ADH) enzim aktivitesinin yetişkinlere oranla düşük olmasıdır. ADH seviyesi ancak 5 yaşından sonra yetişkin seviyesine ulaşabilmektedir [29]. ADH enzimi, etanol metabolizmasında hızı sınırlayan enzimdir, bundan dolayı 5 yaşın altındaki çocuklarda etanolün vücuttan atılması yavaştır ve etanol plazmada birikebilir [27]. Etanol maruziyetini azaltmak ve OTC ilaçlarının alkol içeriğinden dolayı kötüye kullanılmasını önlemek amacıyla, Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), farklı yaş grupları için oral OTC ilacının maksimum alkol konsantrasyonları hakkında 2008 yılında bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre; 12 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için maksimum alkol konsantrasyonu %10'dur; 12 yaşın altındaki ve 6 yaşın altındaki çocuklar için izin verilen maksimum

alkol konsantrasyonları sırasıyla %5 ve %0,5'tir [30]. Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA), 2014 yılında pediatrik hastalarda etanol içeren bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımı ile ilgili yayınladığı kılavuzda, 0,125 g/dL'nin üzerindeki kan etanol konsantrasyonlarında psikomotor fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabileceği için, tek bir bitkisel tıbbi ürünün dozunu takiben, kan etanol konsantrasyonunun 0,125 g/L'yi geçmemesi önerilmektedir ve ürünün etanol içeriğinin paketin üstünde açıkça belirtilmesi gerektiği yazmaktadır [31]. Malezya'da yapılan bir araştırmada, etanol yüzdesi %0,102 ile %2,576 (h/h) arasında değişen 5 bitkisel öksürük şurubunun içerdiği etanol miktarı ölçülmüştür. İncelenen tüm şuruplar, %5'ten fazla etanol içermediklerinden, 6 yaşından büyük çocuklar için FDA kullanım şartlarına uygun bulunmuştur. Üç şurubun ambalajında 3 yaş ve üzeri çocuklar için kullanımı uygundur ibaresi yer almaktadır; ancak, bu şuruplar, FDA'nın 6 yaşından küçük çocuklar için önerdiği maksimum alkol konsantrasyonunu aşmaktadır. Güvenlik açısından, incelenen tüm şuruplar, tek bir dozdan sonra 0,125 g/L'den daha yüksek bir kan alkol konsantrasyonunu indüklemeyecekleri için EMA'nın önerisini yerine getirmektedir. Bununla birlikte, şurupların hiçbirinin ambalajında içeriklerini alkol miktarı yer almamaktadır ve etiketleme gerekliliklerini yerine getirmemektedirler [32].

İngiltere'de oral sıvı demir ve furosemid ilaçları sırasıyla 0,3 (300 mg/100 mL) ve %7,5 (7500 mg/100 mL) etanol içermektedir. Yenidoğan ünitelerinde erken doğmuş bebekler günlük 1-2,5 mL demir çözeltisi (etanol 3-7,5 mg) ve 1 mL/kg furosemid (etanol 75 mg/kg) ile tedavi edilmektedir. İngiltere'de yapılan klinik bir çalışmada, demir ve furosemid tedavisi alan 60 bebeğin (49 bebek deney grubu, 11 bebek kontrol grubu) kanlarındaki etanol ve toksik metaboliti asetaldehit miktarına bakılmıştır. 49 bebeğin 35'i sadece demir tedavisi, 10'u hem demir hem furosemid tedavisi ve 4'ü sadece furosemid tedavisi almıştır. Kontrol grubundaki 11 bebeğe etanol içeren hiçbir ilaç verilmemiştir. İlaçlar verildikten sonra tedavi grubundan ve kontrol grubundan kan örnekleri alınmıştır. Demir tedavisi alan bebeklerde kandaki ortalama etanol miktarı 0,33 mg/L, furosemid alan bebeklerde ortalama 0,39 mg/L bulunmuştur. Kontrol grubundan alınan kan örneklerinde ortalama etanol miktarı 0,15 mg/L bulunmuştur. Kontrol grubu ve tedavi grubunun kandaki etanol miktarları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kandaki asetaldehit miktarlarına bakıldığında; demir

tedavisi alan bebeklerin kanlarındaki ortalama asetaldehit miktarı 0,16 mg/L, furosemid tedavisi alan bebeklerde 0,21 mg/L, kontrol grubunda ise ortalama kan asetaldehit miktarı 0,01 mg/L bulunmuştur. Kontrol grubu ve tedavi grubunun kandaki asetaldehit miktarı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Özetle; etanol içeren ilaçlar yenidoğan bebeklere verildiğinde kanda asetaldehit düzeyinde artışa sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir [33].

4.1.3. Kanser İlaçları

Kemoterapötik ilaçların, intravenöz (IV) uygulanmasını kolaylaştırmak için çözücü olarak etanol kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan paklitaksel, dosetaksel ve kabazitaksel dahil olmak üzere taksanların yer aldığı preparatların çoğunda etanol bulunmaktadır [18]. Etanol içeren kemoterapilerden sonra kan alkol düzeylerindeki gerçek artış sınırlı gibi görülmüşse, FDA 2014 yılında yayınladığı kılavuz ile dosetakselin etanol içerdiğini ve hastaların zehirlenme yaşamalarına veya tedavi sırasında ve sonrasında sarhoş hissetmelerine neden olabileceği konusunda uyarılmaktadır [34]. Kemoterapötik ilaçların nefes alkol testi üzerine olan etkileri ile ilgili bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Paklitaksel, dosetaksel ve eribulin meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlardır. 100 mg paklitaksel 8,33 mL etanol, 80 mg dosetaksel 1,58 mL etanol ve 1 mg eribulin 0,1 mL etanol içermektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, meme kanseri teşhisi bulunan 31 hastaya alkol içeren üç kemoterapötik ajan infüzyon yoluyla verildikten sonra nefes alkol testi yapılmıştır. Test sonucuna göre Japonya için yasal sınır olan BAC 0,15 mg/L esas alınmıştır. Bu çalışmada paklitaksel ve eribulin dozları sırasıyla 80 mg/m² ve 1,4 mg/m², dosetaksel dozu 60-100 mg/m²'dir. Paklitaksel ve dosetaksel 60 dakika boyunca, eribulin ise 5 dakika boyunca uygulanmalıdır. Hastaların nefes alkol testlerine infüzyon bittikten hemen sonra, 30 dakika sonra ve 60 dakika sonra bakılmıştır. İnfüzyon bittikten hemen sonra bakıldığında 18 hastada nefes alkol testi 0,15 mg/L'den fazla çıkmıştır. 30. ve 60. dakikada yapılan testlerin hiçbirinde değer 0,15 mg/L üzerinde bulunmamıştır [35]. Paklitaksel enjeksiyonları %50 (h/h) etanol içermektedir; bu nedenle, hastaya 300 mg paklitaksel enjekte edilirse, 25 mL etanol de verilmiş olur. Japonya'da yapılan bir diğer klinik çalışmada, 30 kanser hastasının dahil olduğu bir çalışmada paklitaksel enjeksiyonundan hemen sonra nefes alkol testi yapılmıştır. 30 hasta-

nın 28'inde nefes alkol değeri 0,05 mg/L'den fazla çıkmış, 2 hastanın nefesinde alkol saptanmamıştır. Yapılan hiçbir testte Japonya'da trafik için yasal sınır olan 0,15 mg/L üzerinde sonuç çıkmamıştır. Hastaların bir kısmında intravenöz infüzyonun bitiminden sonra, etanol metaboliti olan asetaldehit kaynaklı yüzde kızarıklık ve sersemlik şikâyeti bildirilmiştir [36].

4.1.4. Homeopatik İlaçlar

Homeopatik ilaçlar genellikle su ile birlikte çözücü olarak önemli miktarda etanol içerirler. Homeopatik remedilerdeki etanol miktarı homeopatik farmakopeleri takip ederek belirlenir ve bu etanol miktarı genellikle %30 h/h'nin altındadır [37]. Homeopatik tentürler içlerindeki etanolden dolayı nefes alkol testinde pozitif sonuç verebilirler. %60 h/h veya daha yüksek etanol içeren homeopatik tentürler, alındıktan hemen sonra yapılan nefes alkol testine pozitif yanıt vermektedir. Bu, ağızdaki alkol etkisinden kaynaklanmaktadır. Nefes alkol testinin doğru ölçüm yapabilmesi için uygulamadan 15 dakika sonra ölçüm yapılması tavsiye edilmektedir. 30 gönüllüyle yapılan bir çalışmada homeopatik tentürlerin nefes alkol testine etkisi araştırılmıştır. Tentür olarak propolis, ananas sativa ve valbiapas kullanılmıştır. Ananas sativa %35 h/h etanol, valbiapas %60 h/h etanol ve propolis %90 h/h etanol içermektedir. Etanol miktarları piknometrik metot ile saptanmıştır. Her gönüllüye 50 damla tentür ve 10 mL su verilmiş, 1, 3, 5, 15, 30 ve 60 dakika sonra nefes alkol testi yapılmıştır. %35 h/h etanol içeren ananas sativa yapılan bütün nefes alkol testinde negatif sonuç vermiştir. 1 dakika sonra propolis ve valbiapas kullanan kişilerle yapılan testte 30 kişiden 9'u nefes alkol testinde pozitif sonuç vermiştir (0,11-0,82 g/L). 3. dakikada 2 kişi, 5. dakikada 1 kişi pozitif sonuç vermiştir. 15 dakika ve sonrasında yapılan bütün nefes testlerinde sonuç negatif olarak gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, %60 h/h veya daha yüksek etanol içeren homeopatik tentürlerin alındıktan hemen sonra yapılan nefes alkol testine olumlu yanıt verdiği ancak bu etkinin 15 dakika sonra ortadan kalktığı gözlemlenmiştir [17].

4.2. Ağız Bakım Suları (Gargara)

Gargaralar; ağız bakımı, diş eti iltihabı, periodontit ve diğer iltihaplı durumlar gibi çeşitli ağız ve orofaringeal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde

kullanılmaktadır. Uçucu yağlar, klorheksidin, florür, potasyum nitrat ve benzidamin gibi gargaraların içindeki çeşitli terapötik aktif maddelerin yanı sıra, etanol her gargara bulunan bir yardımcı madde-dir. Alkol (etanol), pek çok tescilli ağız gargarasının bileşenidir. [38].

Gargaralarda etanol kullanılmasının temel sebebi etanolün antiseptik özellik göstermesindedir. Gargaraların içinde bulunan etanol %0-27 h/h arasında bir konsantrasyondadır. Ağız yıkama suyunda kullanılan alkol konsantrasyonu, alkolün antiseptik etkisini gösterebildiği %50 ila %70'lik optimum konsantrasyonun gerisinde kalmaktadır, bu nedenle çözücü olarak kullanılması dışında, ağız yıkama suyunda alkol başka hiçbir terapötik maddeye katkıda bulunmaz [19]. Etanol içeriklerinden dolayı gargara kullanıldıktan hemen sonra yapılan nefes alkol testlerinde pozitif sonuç çıkabilir [19,39].

40 gönüllünün katıldığı bir çalışmada, etanol içeren gargaraların nefes alkol testi üzerine etkisi araştırılmıştır. Etanol miktarları birbirinden farklı dört tane gargara ve referans olarak 10:90 etanol:su karışımı kullanılmıştır. 40 gönüllüden 30'u etanol içeren gargarayla, 10'u referans olan etanol-su karışımını kullanmıştır, gargaraları ağızda çalkalama süreleri gargaranın etiketinde belirtilen süre kadardır. Bireylerin nefes alkol değerine gargara kullanımından hemen sonra, 10 dakika sonra ve 20 dakika sonra bakılmıştır. Kanda yapılan alkol testinde bütün bireyler negatif sonuç vermiştir. Yapılan nefes alkol testinde en yüksek değer gargara kullanımı bittikten hemen sonra görülmüş, bu değer zaman geçtikten sonra azalmıştır ve 20 dakika sonunda yapılan bütün testlerde değer sıfır (0) bulunmuştur [40]. Türkiye'de piyasada bulunan ağız bakım suları ve içerdikleri alkol konsantrasyonları (h/h) Tablo 3'de gösterilmiştir.

4.3. İçecek ve Yiyecek Tüketimi ile Etanol Maruziyeti

4.3.1. Alkolsüz İçecekler

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) uyarınca, %0,5 a/h etanol içeren içecekler alkolsüz olarak kabul edilmektedir. Bir içeceğin etanol içeriği %0,5'ten (a/h) yüksekse, alkollü bir içecek olarak kabul edilir. Etanol, alkolsüz içeceklerle aroma verici olarak ilave edilebilmektedir [20].

Tablo 3. İçeriğinde etanol bulunan ağız bakım ürünleri ve etanol konsantrasyonları

Ağız bakım ürünleri	Ortalama etanol miktarı (h/h)	Referans
Curasept	0	[38]
Oral B	0	[38]
Protect alkolsüz	%3,5	[19]
Signal	%3,58	[19]
Listerine Ağız Bakım Ürünleri	%8-26	[19,38]
Tantum Verde	%10	[43]

Türk Gıda Kodeksinin Alkolsüz İçecekler Tebliğine göre aromalı içecekler, aromalı doğal minarelli içecekler, aromalı şuruplar, aromalı içecek tozları, aromalı su, doğal mineralli su, kola, meyveli içecekler, meyveli doğal minarelli içecekler, meyveli şurup ve meyveli içecek tozları alkolsüz içecek olarak kabul edilir. Bu tebliğe göre içeceklerde üretimin doğasından kaynaklanabilecek etil alkol miktarı en çok 3 g/L olabilir [41].

Türkuçar ve ark. yaptığı bir çalışmada, Türkiye’de satılan alkolsüz içeceklerde etanol düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, TS 1594 sayılı Türk Standartları Enstitüsü, titrimetrik yöntemle meyve ve sebzelerde etanol saptanması metodu uygulanarak kola, portakallı soda, %100 meyve suları, enerji içeceği, ayran ve kefirdeki etanol miktarları analiz

edilmiştir. Sonuçlara göre kola 0,14; portakallı soda 0,53; enerji içeceği 0,47; meyve suyu 1,46 ve süt ürünleri 0,25 oranında etanol içerdiği saptanmıştır. Bu değerlerin kodeksin alkolsüz içecekler için belirttiği en yüksek etanol düzeylerinin (3 g/L) altında olduğu görülmüştür [42].

Türkiye’de şalgam, boza, kımız ve kefir gibi geleneksel içecekler sıklıkla tüketilmektedir. Bu içecekler fermantasyon yolu ile üretilmektedir. Etanol, fermantasyonun son ürünüdür ve bu sebeple alkolsüz fermente içeceklerde biyokoruma sağlayabilmek için az miktarda bulunmaktadır. Fermente içecekler, trafik kontrollerinde ve alkoliklerin rehabilitasyon sürecinde yanlış etanol pozitifliği ile bağlantılı olabileceğinden, karışıklığa neden olabilmektedir [2]. Çeşitli alkolsüz içecekler üzerinde yapılan çalışmalardan

Tablo 4. İçeriğinde etanol bulunan alkolsüz içecekler ve etanol konsantrasyonları

İçecekler	Ortalama etanol miktarı (mg/dL)	Referans
Limonlu soda	0,02	[43]
Kolalı içecekler	0-4	[44]
Kefir	20-73	[2,10,45,46]
Soda	9	[10]
Boza	1-128	[2,10,47]
Portakal suyu	20-73	[10,48]
Enerji içecekleri	34-98	[49]
Kımız	57,89	[2]
Elma suyu	66	[48]
Şalgam	79-503	[2,10,50]
Üzüm suyu	86	[48]
Sirke	190	[10]

Tablo 5. İçeriğinde etanol bulunan yiyecekler ve etanol konsantrasyonları

Yiyecekler	Ortalama etanol miktarı (g/kg)	Referans
Yoğurt	0,03 (g/L)	[10]
Soya sosu	0,004-17	[53]
Elma	0,0076	[51]
Limon	0,082	[51]
Portakal	0,21	[51]
Armut	0,4	[48]
Lahana	0,9	[51]
Çavdar ekmeği	1,8	[51]
Buğday ekmeği	2,9	[51]
Olgunlaşmamış muz	3,1	[53]
Muz	5	[53]

elde edilmiş ortalama etanol miktarı Tablo-4’de gösterilmektedir.

Enerji içeceklerinde etanol seviyeleri düşük olduğundan, tüketildikten sonra ölçülebilir kan alkol konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik beklenmemektedir (Tablo 4). Tükettikten hemen sonra yapılan nefes alkol seviyeleri ağızda biriken alkolün etkisiyle pozitif sonuç verebilir ama bu pozitif sonuç geçicidir ve yaklaşık 15 dakikalık gözlem süresinden sonra kaybolmaktadır [20]. Enerji içecekleri ile yapılan bir araştırmada, içerdikleri etanol miktarına ve bunların nefes alkol testi üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Enerji içeceklerinin etanol miktarı gaz kromatografisi ile tespit edilmiştir. Araştırmada 27 farklı enerji içeceği 27 farklı bireye verilmiştir (ortalama her bireye 850 mL). İçtikten hemen sonra ve 15 dakika sonra nefes alkol seviyelerine bakılmıştır. 27 enerji içeceğinin 13’ünde etanol konsantrasyonu %0,06 a/h’dan yüksek, 9 unda ise %0,096 a/h’dan yüksek çıkmıştır. İçtikten hemen sonra yapılan nefes testinde, 27 örnekten 11’i 0,0029-0,0071 mg/dL aralığında pozitif sonuç vermiştir. 15 dakika sonrasında yapılan testlerde ise bütün sonuçlar 0 olarak bulunmuştur [49]. Enerji içecekleri tüketildikten hemen sonra yapılan nefes alkol seviyeleri ağızda biriken alkolün etkisiyle pozitif sonuç verebildiği, bu pozitif sonucun geçici olduğu ve 15 dakikalık gözlem süresinden sonra kaybolduğu görülmüştür [20].

4.4. Yiyecekler

Yapılan çalışmalarla, meyve ve sebzelerin olgunlaştıkça fermente oldukları, bunun sonucunda belirli miktarlarda etanolün yan ürün olarak açığa çıktığı görülmüştür [48]. Meyve ve sebzelerde fermentasyon anaerobik koşullar altında mikroorganizmalar (mayalar veya bakteriler) kullanarak karbonhidratları alkol veya organik asitlere dönüştürme işlemidir [51]. Tablo 5’te bazı yiyeceklere ait ortalama etanol miktarları verilmiştir.

5. Sonuç

Nefes alkol testleri, analizi etkileyen bazı ilaçlar, ağız bakım suları, alkolsüz içecekler ve yiyeceklerin alımından hemen sonra veya ilk 15 dakika içinde yapılırsa yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ölçümlerde bu husus dikkate alınmalı, nefes alkol testi ve bu testin sonucunu etkileyebileceği düşünülen faktörlerin kullanımı arasında en az 15 dakikalık bir sürenin geçmiş olduğuna dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Alcohol. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> [Accessed:26 May 2020].

2. Tümer AR, Lale A, Gürler M, Yıldırım MŞ, Kaynak AD, Akçan R: The effects of traditional fermented beverages on ethanol, ethyl glucuronide and ethyl sulphate levels. *Egyptian Journal of Forensic Sciences* 2018, 8:33.
3. European Medicines Agency:Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use. EMA/CHMP/43486/2018. 20 September 2018.
4. Cederbaum A.I: Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease* 2012, 16(4): 667–685.
5. Ahmed E. Toxicological Effects of Ethanol on Human Health. *Critical Reviews in Toxicology* 1995, 25(4):347-367.
6. Zuccotti GV, Fabiano V: Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jul,10(4):499-502.
7. Nevo I, Hamon M: Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995, 26:305.
8. Health Promotion Agency. BAC. Available from: <https://www.alcohol.org.nz/alcohol-its-effects/about-alcohol/blood-alcohol-levels> [Accessed:26 May 2020]
9. Akgür SA, Ertas H, Altıntoprak AE, Ozkan M, Kitapcioglu G: Prevalence of Alcohol in Blood Samples From Traffic Accident Cases in Turkey. (*Am J Forensic Med Pathol* 2011,32: 136-139.
10. Uysal C, Karapirli M, Inanici MA: Effects of some of the regional Turkish fermented foods and medications on respiratory alcohol levels. *Turk J Med Sci* 2014, 44:720–727.
11. Cabezas J, Lucey MR, Bataller R: Biomarkers for monitoring alcohol use. *Clinical Liver Disease* 2016, 8(3): 59–63.
12. Dasgupta A: Methods of alcohol measurement. *Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory* 2017, 155–166.
13. SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration): The Role of Biomarkers in the Treatment of Alcohol Use Disorders, 2012 Revision. Spring 2012 Volume 11, Issue 2.
14. International center for alcohol policies, blood alcohol concentration limits worldwide. ICAP REPORTS 11, MAY 2002.
15. T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü (EGM). Alkollü araç kullanımı. Available from: <https://www.egm.gov.tr/alkollu-arac-kullanimi>. Accessed:11.05.2020
16. Gomez HF, Moore L, McKinney P, Phillips S, Guven H, Brent J: Elevation of breath ethanol measurements by metered-dose inhalers. *Ann Emerg Med.*1995 May, 25(5):608-11.
17. Boatto G, Trignano C,Burrai L,Spanu A, Nieddu M: Effects of homeopathic mother tinctures on breath alcohol testing. *J Forensic Sci.* 2015 Jan,60 Suppl 1:S231-3.
18. Fries H, Hitzschke M, Lordicka F: A Different Kind of Relapse: Ethanol as an Additive in Chemotherapy Formulations. *Oncol Res Treat.* 2019.
19. Haq MW, Batool M, Ahsan SH, Qureshi NR: Alcohol use in mouthwash and possible oral health concerns. *J Pak Med Assoc.* 2009 Mar,59(3):186-90.
20. Hossain M, Jahan I, Akter S, Hasan M, Uddin K, Shawan, M, Helali M: Ethanol content in different energy drinks available in Bangladesh. *Jahangirnagar University Journal of Biological Sciences* 2017, 5(2): 57.
21. Hautemanière A, Cunat L, Ahmed-Lecheheb D, Hajjard F, Gerardin F, Morele Y, Hartemann P: Assessment of exposure to ethanol vapors released during use of Alcohol-Based Hand Rubs by healthcare workers. *J Infect Public Health* 2013, 6(1):16-26.
22. Jones AW, Rossner S: False-positive breath-alcohol test after a ketogenic diet. *Int J Obes (Lond).* 2007, 31(3):559-561.
23. Ignacio-García JM, Ignacio-García MD, Almenara-Barríos J, Chocrón-Giraldez MJ, Hita-Iglesias C: A Comparison of Standard Inhalers for Asthma With and Without Alcohol as the Propellant on the Measurement of Alcohol in Breath. *Journal of aerosol medicine.* Volume 18, Number 1, 2005.
24. Mims JW: Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology.* Vol. 5, No. S1, September 2015.
25. Bruce C, Chan H.P, Mueller L, Thomas PS, Yates DH: Effect of Hydrofluoroalkane–ethanol inhalers on estimated alcohol levels in asthmatic subjects. *Asian Pacific Society of Respiriology. Respiriology* 2009, 14: 112–116.
26. Barry PW, O’Callaghan C: New formulation metered dose inhaler increases breath alcohol levels. *Respiratory medicine.* 1999, 93: 167-168.
27. Benedetti M, Whomsley R, Baltes E: Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2005,1(3):447-71.
28. Christiansen N: Ethanol exposure through medicines commonly used in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014, 0:1–4.
29. Pikkarainen PH, Rähkä NC: Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. *Pediatric Research.* 1967,1(3):165-8.
30. Food and Drug Administration (FDA). CFR-Code of Federal Regulations Title 21. Food and drug administration department of health and human services subchapter d--drugs for human use. 2019.
31. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Reflection paper on ethanol content in herbal medi-

- cinal products and traditional herbal medicinal products used in children (EMA/HMPC/85114/2008). London. European Medicines Agency; 2014.
32. Neo MS, Gupta SM, Khan TM, Gupta M: Quantification of Ethanol Content in Traditional Herbal Cough Syrups. *Pharmacog J.* 2017,9(6):821-7.
 33. Pandya HC, Mulla H, Hubbard M, Cordell RL, Monks PS, Yakkundi S, McElnay JC, Nunn AJ, Turner MA: Essential medicines containing ethanol elevate blood acetaldehyde concentrations in neonates. *Eur J Pediatr.* 2016, 175: 841–847.
 34. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: FDA warns that cancer drug docetaxel may cause symptoms of alcohol intoxication after treatment. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-cancer-drug-docetaxel-may-cause-symptoms-alcohol> [Accessed : 20 April 2020]
 35. Itoi N, Abe H, Mori T, Kawai Y, Kubota Y: Breath Alcohol Concentration in Japanese Breast Cancer Patients Following Alcohol-Containing Chemotherapeutic Agent Infusion. *J Pharmacovigilance* 2014,2: 138.
 36. Aomori T, Makino H, Sekizuka M, Hashita T, Araki T, Iizuka K, Nakamura T, Yamamoto K: Effect of ethanol in Paclitaxel injections on the ethanol concentration in exhaled breath. *Drugs R D.* 2012 Sep 1,12(3):165-70.
 37. Chirumbolo S, Björklund G: Homeopathic Dilutions, Hahnemann Principles, and the Solvent Issue: Must We Address Ethanol as a “Homeopathic” or a “Chemical” Issue?. *Homeopathy* 2017.
 38. McCullough MJ, Farah CS: The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol containing mouthwashes. *Aust Dent J* 2008, 53: 302–305.
 39. Werner CW, Seymour RA: Are alcohol containing mouthwashes safe? *Br Dent J.* 2009 Nov 28,207(10): E19; discussion 488-9.
 40. Foglio-Bonda PL, Poggia F, Foglio-Bonda A, Mantovani C, Pattarino F, Giglietta A: Determination of breath alcohol value after using mouthwashes containing ethanol in healthy young adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015,19(14):2562-6.
 41. TÜRK GIDA KODEKSİ, Alkolsüz İçecekler Tebliği (TEBLİĞNO: 2007/26). Sayı: 26553.
 42. Türkuçar SA, Dolu ÖF, Alevci A, Burnaz NA, Karaçelik AA, Doğan H, Polat D, Küçük M: Ethanol levels of the non-alcoholic beverages sold in markets in Turkey. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2017,6(1):121-128.
 43. Fiochi A, Riva E, Giovamrini M: Ethanol in medicines and other products intended for children: commentary on a medical paradox. *Nutrition Research.* Vol. 19, No. 3, pp. 373-379.1999.
 44. Golderger B: Unsuspected Ethanol Ingestion Through Soft Drinks and Flavored Beverages. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol 20.1996 September.
 45. Irigoyen A, Arana I, Castiella M, Torre P, Ibanez F: Microbiological, physicochemical, and sensory characteristics of kefir during storage. *Food Chem* 2004, 90:613–620.
 46. Magalhães KT, Pereira GVM, Campos CR, Dragone G, Schwan RF: Brazilian kefir: structure, microbial communities and chemical composition. *Braz J Microbiol* 42:693–702.
 47. Kose E, Yuçel U: Chemical composition of boza. *J Food Technol.* 2011,1:191–193.
 48. Gorgus E, Hittinger M, & Schrenk D: Estimates of Ethanol Exposure in Children from Food not Labeled as Alcohol-Containing. *Journal of Analytical Toxicology.* 2016, 40(7), 537–542.
 49. Lutmer B, Zurfluh C, Long C: Potential Effect of Alcohol Content in Energy Drinks on Breath Alcohol Testing. *Journal of Analytical Toxicology* 2009, 33(3), 167–16.
 50. Tanguler H, Erten H: Chemical and microbiological characteristics of shalgam (şalgam): a traditional turkish lactic acid fermented beverage. *J Food Qual.* 2011, 35:298–306.
 51. Gündüz S, Yılmaz H, Gören A: Halal food and metrology: Ethyl alcohol contents of beverages. *J. Chem. Metrol.* 2013, 7(1):7-9.
 52. Park SW, Lee SJ, Sim YS, Choi JY, Park EY, Noh BS: Analysis of ethanol in soy sauce using electronic nose for halal food certification. *Food Sci. Biotechnol.* 2017, 26(2): 311-317.
 53. Musshoff F, Albermann E, Madea B: Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods--misleading results. *Int J Legal Med.* 2010 Nov,124(6):623-30.