

Evaluation of sugar type, the pH, and the viscosity in the most common liquid supplementation in children

Original Article

Abstract

Background: As a national policy all Iranian children under two-years-old should consume oral supplements such as iron, A+D vitamin, and multivitamin drops. Sugars and acids are widely used in pediatric medications including supplements, and long-term consumption of these drugs is associated with higher risk of dental decay and erosion. Considering the importance of nutritional supplementation for children, and the lack of research regarding sugar type, amount of acidity and viscosity of Iranian medications, the aim of the present study is to determine the sugar type, pH, and viscosity in common nutritional supplements in children.

Materials and methods: In this experimental study, we extract the first fifty liquid pediatric medications (more than a million pack sales in one year), according to the Pharmaceutical Statistics of Food and Drug Administration of the Islamic Republic of Iran. By asking pediatricians from Children's Medical Center and Pharmacists from the selected pharmacies in Tehran, the most prescribed and sold pediatric liquid oral supplements were determined. Finally we selected 24 supplements and two samples of each medicine were provided. In the next step we determined the sugar type based on labeling information, the pH using the pH meter pp-15 device, and the viscosity by Dial Reading Viscometer device. The data were analyzed by descriptive statistical methods.

Results: From 24 supplements, only six medications offered information about the sugar component (sodium saccharin) and the others provide none information. In terms of the acidity of the drugs, all drugs placed in the critical pH (lower than 5.5). The mean of pH in AD drops, iron drops, multivitamin drops, and other supplements were 4.12, 1.9, 3.2, and 4, respectively. In addition, the mean of viscosity in all medications was low and desirable, which in millipascal-second (mPa-s). level. The mean of viscosity in AD drops, iron drops, multivitamin drops, and other supplements were 38.1, 22.4, 38.6, and 27.3 mPa-s, respectively.

Conclusion: Due to the lack of appropriate information on the labeling of the supplements, the pharmaceutical companies should offer sufficient information about their products to increase the awareness of parents to choose supplements with less risk of dental caries. Considering the pH was lower than the critical level in all medications, providing necessary standards by the pharmaceutical companies enjoys a special importance. In addition, applying the preventive dental care after supplements consumption by parents should be advised. Due to the favorable viscosity levels of the supplements, it seems that the pH of the drug is the most important factor regarding dental caries and erosion

Keywords: Erosion, dental caries, pediatric, medication, supplementation

Samaneh Razeghil
 Hossein Hessari¹
 Aridj Khattab²
 Mohammad Javad
 Kharrazifard³

1. Research Center
 for Caries
 Prevention,
 Dentistry Research
 Institute, Tehran
 University of
 Medical Sciences,
 Tehran, Iran;
 Department of
 Community Oral
 Health, School of
 Dentistry, Tehran
 University of
 Medical Sciences,
 Tehran, Iran

2. Dentist

3. Epidemiologist

Corresponding
 Author:

h-hessari@tums.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای نوع قند، میزان PH و ویسکوزیته مکمل های مایع خوراکی رایج در کودکان

چکیده

تحقیقی

سمانه رازقی^۱
حسین حصاری^۱
اریح خطاب^۲
محمدجواد خرازی فرد^۳

۱. استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری پوسیدگی دندان، پژوهشکده علوم دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران؛ گروه آموزشی سلامت دهان و دندانپزشکی اجتماعی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران
۲. دندانپزشک، تهران، ایران
۳. اپیدمیولوژیست، تهران، ایران
نویسنده مسئول:
دکتر حسین حصاری

h-hessari@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۱

زمینه و هدف: کاربرد مکمل های خوراکی همچون قطره های آهن، قطره های AD، و مولتی ویتامین در کودکان زیر دو سال در کشور ما به عنوان سیاست ملی در حال انجام است. با در نظر گرفتن اهمیت مصرف مکمل های تغذیه ای در کودکان و کمبود تحقیقات در زمینه نوع قند و میزان اسیدیته و ویسکوزیته مکمل های تولید شده در داخل کشور، تحقیق حاضر با هدف تعیین نوع قند، میزان pH و میزان ویسکوزیته مکمل های تغذیه ای رایج در کودکان صورت پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، بر اساس آمارنامه دارویی سازمان غذا و داروی کشور، لیست مکمل های مایع خوراکی در کودکان استخراج و بر اساس بیشترین تعداد مصرف سالیانه (دارو های با بیش از یک میلیون قلم فروش در سال) ۵۰ داروی اول بصورت سرشماری وارد مطالعه شدند. با استعلام از پزشکان متخصص کودکان حاضر در مرکز طبی کودکان و نیز مسوولین داروخانه های انتخابی از شهر تهران، از لیست مورد نظر دارو هایی که بصورت رایج تجویز می شدند یا مورد تقاضا بودند، تعیین گردید. در نهایت ۲۴ دارو انتخاب و از هر دارو چهار نمونه تهیه شد. در مرحله بعد به بررسی نوع قند بر اساس اطلاعات همراه بسته بندی دارو، اندازه گیری pH با استفاده از دستگاه pH meter ۱۵-pp و اندازه گیری ویسکوزیته دارو با استفاده از دستگاه Dial Reading Viscometer پرداختیم. یافته ها با استفاده از روش های آماری توصیفی بررسی شدند.

یافته ها: از بین ۲۴ داروی مورد بررسی، تنها شش دارو به نوع قند موجود در ترکیب (سدیم ساخارین) اشاره کرده بودند و سایر دارو ها اطلاعاتی در این زمینه ارائه نکرده بودند. از لحاظ اسیدیته دارو ها، تمامی دارو ها در pH بحرانی (پایین تر از ۵/۵) قرار داشتند. میانگین pH در قطره های AD 12/4، در قطره های آهن ۱/۹، در قطره های مولتی ویتامین ۳/۲ و در سایر دارو های مکمل ۴/۰ بود. میانگین ویسکوزیته دارو ها در مجموع پایین و مطلوب و در حد میلی پاسکال در ثانیه بود. میانگین ویسکوزیته در قطره های AD 1/38، در قطره های آهن ۲۲/۴، در قطره های مولتی ویتامین ۳۸/۶ و در سایر دارو های مکمل ۲۷/۳ میلی پاسکال ثانیه بود. **نتیجه گیری:** با توجه به فقدان اطلاعات مناسب در بسته بندی دارو های مورد بررسی لازم است، شرکت های دارویی در این زمینه اقدامات مناسبی را جهت آگاهی بخشی به والدین صورت دهند که امکان انتخاب مکمل هایی که با خطر پوسیدگی کمتری همراه هستند، برای افراد میسر باشد. همچنین pH پایین تر از حد بحرانی در تمامی دارو ها لزوم ارائه استانداردهای لازم از سوی شرکت های دارویی تولید کننده در این خصوص و نیز رعایت اقدامات پیشگیرانه از سوی والدین به منظور کاهش خطرات ناشی از اسیدیته پایین مکمل ها را پررنگ تر می کند. با توجه به ویسکوزیته نسبتاً مطلوب دارو های مورد بررسی به نظر می رسد آنچه بیش از همه در خصوص پتانسیل پوسیدگی زایی و اروژن مکمل ها اهمیت دارد pH دارو هاست. **کلمات کلیدی:** اروژن، پوسیدگی دندان، دارو، مکمل، کودکان

تجمع پلاک برای حملات بعدی می گردد (۱). پوسیدگی زودهنگام دوره کودکی (Early Childhood Caries: ECC) مشکلی جدی در سه سال اول زندگی به حساب می آید و با مصرف زودهنگام غذاها، نوشیدنی ها و میان وعده های شیرین مرتبط است (۲). علاوه بر فاکتورهایی

مقدمه: پوسیدگی دندان و خوردگی دندان (Erosion) دو مشکل شایع دندانی هستند که ناشی از حملات اسیدی بر سطح مینای دندان می باشند. پوسیدگی ناشی از اسید تولید شده توسط باکتری در مجاورت سطح دندان است و سبب ایجاد ضایعات موضعی می شود که خود مکان هایی برای

مانند بهداشت ضعیف و رژیم غذایی نامناسب که در پوسیدگی دندان فاکتورهای شناخته شده هستند، خوردگی مینا نیز می تواند سبب ایجاد پوسیدگی دندانی در کودکان شود. در مطالعه Kazoullis و همکاران در سال ۲۰۰۷ خوردگی دندانی در دندانهای شیری سه برابر شایع تر از دندانهای دائمی بود و رابطه قوی با تجربه پوسیدگی در کودکان داشت (۳ و ۴). خوردگی دندانی (Erosion) بصورت از دست دادن غیرقابل برگشت بافت سخت دندان در اثر یک روند شیمیایی و بدون دخالت باکتری تعریف می شود. این دسته از ضایعات معمولاً کم عمق هستند و اکثراً در دندانها و نواحی که بطور معمول بدون پلاک هستند ایجاد می شوند. خوردگی دندانی مشکلی شایع در تمامی سنین است؛ هر چند شیوع آن خصوصاً در میان کودکان و نوجوانان افزایش یافته است. مانند پوسیدگی، خوردگی دندانی نیز مشکلی مولتی فاکتوریال است و می تواند تحت تاثیر عواملی مانند شیوه زندگی (که بر دفعات مصرف مواد اسیدی اثر می گذارد) و بهداشت دهان (که می تواند سبب تسریع برداشته شدن مینای دمنرالیزه و ضعیف شود) باشد (۵ و ۶). بطور معمول خوردگی دندانی در افرادی که متناوباً آب میوه و نوشابه های گازدار مصرف می کنند و یا داروهای اسیدی در طولانی مدت دریافت می کنند دیده می شود (۷ و ۸). تفاوت های ساختاری بین دندانهای شیری و دائمی می تواند در مستعدتر بودن دندانهای شیری هم به پوسیدگی و هم به خوردگی دندانی موثر باشد؛ بطوریکه افزایش ناگهانی و زودهنگام حساسیت یا اکسپوزرهای وسیع در دندانهای شیری معمولاً به ضخامت کمتر لایه های مینا و عاج در دندانهای شیری نسبت به دندانهای دائمی ربط داده شده است؛ با این حال تفاوت های دیگر بین بافت های دندان های شیری و دائمی نیز از اهمیت بالایی در این زمینه برخوردار است. به عنوان مثال دندانهای شیری درجه بالاتری از تخلخل مینایی و سطوح پایین تری از مینرالیزاسیون را نسبت به دندانهای دائمی نشان می دهند. همچنین مینای شیری محتوای کربن دی اکساید و کربنات بیشتر و مقادیر فسفر کمتری در مقایسه با مینای دائمی دارد. مطالعات نشان داده اند که دندانهای شیری به حملات اسیدی

شبه پوسیدگی حساس تر از دندانهای دائمی هستند تا جایی که Shellis نشان داد ضایعات مصنوعی شبه پوسیدگی در دندان های شیری ۷۵٪ عمیق تر از دندانهای دائمی است (۹ و ۱۰). بعضی از داروهای کودکان در فرم مایع بصورت ذاتی اسیدوژنیک و پوسیدگی زا هستند (۱۰-۱۲). خوشبختانه در سالهای اخیر کاهش قابل توجهی در استفاده از داروهای حاوی قند خصوصاً در کودکان رخ داده است. با این حال تغییر در فرمولاسیون و فرم داروها، برخی از مشکلات دندانی نظیر خوردگی را افزایش داده است (۶). بطور معمول اسیدها در داروها به عنوان عوامل بافوری که سبب حفظ پایداری شیمیایی، کنترل تونسیته و یا اطمینان از سازگاری فیزیولوژیک هستند، استفاده می شوند. بعلاوه اسیدها سبب بهبود طعم و افزایش واکنش اسید-بیس برای انتشار بهتر دارو در تماس با آب می شوند (۶). افزایش خوردگی دندانی در کودکان و نوجوانان به استفاده منظم محصولات با pH درونی پایین، اسیدیته بالا و فاقد یا با غلظتهای اندک یونهای مثل کلسیم، فلوراید و فسفات در ترکیب آنها ربط داده شده است. این محصولات، داروهای را که برای درمان بیماری های مزمن استفاده می شوند و می توانند آروزیو باشند را نیز در بر می گیرند. بخصوص اگر دارو دارای زمان clearance بالا باشد و در دوره زمانی طولانی به کار رود، این مساله اهمیت بیشتری می یابد. چنین ترکیبات دارویی می توانند بصورت روتین و روزمره برای کودکان استفاده شوند. از یک سو ترکیبات فعال در چنین داروهای برای بهبود یا حفظ سلامت کودک ضروری هستند و از سوی دیگر بعضی از اجزاء غیرفعال می توانند عواقبی همچون پوسیدگی یا خوردگی دندانی به دنبال داشته باشند (۱۳ و ۱۴). علاوه بر محتوای قند دارو که در پوسیدگی زایی آن موثر است، هر دارویی که pH پایین داشته باشد (به ویژه pH پایین تر از ۵/۵ که pH بحرانی برای میناست) و بصورت متناوب استفاده شود و یا تماس طولانی با دندان داشته باشد می تواند بصورت بالقوه سبب خوردگی دندانی شود (۱۴ و ۱۵). چنانکه گفته شد، خوردگی مینا می تواند عامل خطر عمده ای برای ایجاد پوسیدگی دندانی در کودکان باشد. حال اگر دارو حاوی شیرین کننده پوسیدگی زا نیز

باشد، خطر پوسیدگی بطور قابل توجهی افزایش خواهد یافت (۴). کم خونی فقر آهن یکی از شایع ترین انواع آنمی در دوران کودکی است. سازمان جهانی بهداشت شیوع کم خونی فقر آهن را در جهان ۳۰ درصد گزارش کرده است. این عدد در کشورهای در حال توسعه در زنان باردار، نوزادان و کودکان ۵۰-۶۰ درصد می باشد. به دلیل اهمیت نقش آهن در تکامل جسمی و ذهنی کودکان و نوجوانان و نیز اثر آن بر رفتار و عملکرد شناختی کودکان، جهت پیشگیری از آنمی فقر آهن در حال حاضر در کشور ما، تجویز روزانه ۱۵ قطره آهن در کودکان ۶-۲۴ ماهه به عنوان سیاست ملی انجام می شود (۱۵). همچنین کمبود ریز مغذی هایی همچون ویتامین های A و D از مشکلات تغذیه ای شایع در کودکان زیر ۲ سال کشور به شمار می رود که می تواند موجب افزایش موارد ابتلا به بیماری ها، اختلال در رشد کودکان، تولد نوزاد کم وزن، کاهش بهره هوشی و کاهش توانمندی های ذهنی و جسمی شود و علاوه بر آن هزینه های سنگینی بدلیل مراقبت و درمان به کشور تحمیل کند. لذا طبق دستورالعملهای معاونت بهداشت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور برای کلیه شیرخواران اعم از کودکانی که با شیر مادر یا شیر مصنوعی تغذیه می شوند، ویتامین D با دوز ۴۰۰ واحد بین المللی در روز و ویتامین A با دوز ۱۵۰۰ واحد بین المللی در روز (معادل یک سی سی قطره A+D یا مولتی ویتامین) از روز ۳-۵ تولد شروع و تا پایان ۲ سالگی ادامه می یابد (۱۶). با در نظر گرفتن اهمیت مصرف قطره آهن و مکمل های ویتامین در کودکان، و کمبود تحقیقات در زمینه نوع قند و میزان اسیدیته و ویسکوزیته مکمل های آهن و ویتامین تولید شده در داخل کشور، تحقیق حاضر با هدف تعیین نوع قند، میزان pH، و میزان ویسکوزیته مکمل های تغذیه ای رایج در شکل قطره های خوراکی تولید شده در داخل کشور و مورد استفاده در کودکان صورت پذیرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع تجربی (experimental) بود و در سال ۱۳۹۵-۱۳۹۶ در شهر

تهران انجام شد. تاییدیه اخلاقی مطالعه با مجوز شماره IR.TUMS.DENTISTRY.REC.1396.2456

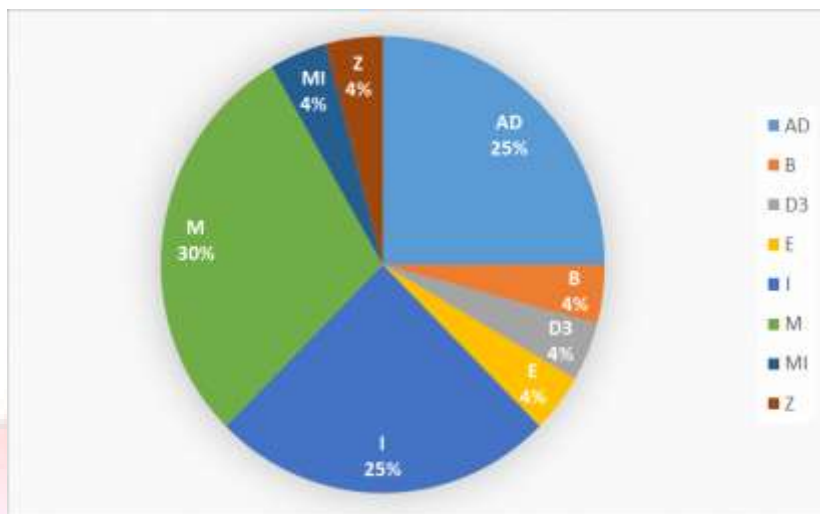
از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران اخذ گردید. در بخش اول مطالعه با مراجعه به سایت سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به آدرس: <http://www.fda.gov.ir/>، آمارنامه دارویی کشور شش ماهه سال ۱۳۹۴ دریافت گردید. بر اساس این آمارنامه، از بین داروهای تولید داخل، لیست مکمل های مایع خوراکی در کودکان استخراج و بر اساس بیشترین تعداد مصرف سالیانه (داروهای با بیش از یک میلیون قلم فروش در سال)، ۵۰ داروی اول بصورت سرشماری وارد مطالعه شدند. در مرحله بعد با مراجعه به کلینیک داخلی مرکز طبی کودکان از پزشکان متخصص کودکان درخواست شد از بین لیست مذکور داروهایی که بیشترین تجویز را دارند مشخص کنند. همچنین با مراجعه به داروخانه های سطح شهر و مشورت با مسولین هر یک از داروخانه ها، داروهایی که بصورت رایج از لیست مورد نظر مورد تقاضا بود، تعیین گردید. در نهایت از لیست اولیه ۵۰ تایی داروها، ۲۴ دارویی که پرتجویز و پرتقاضا و نیز در دسترس بودند انتخاب و از هر دارو چهار نمونه خریداری شد. تعیین نوع قند با رجوع به اطلاعات دارویی موجود در label و دستورالعمل همراه با دارو صورت گرفت. اندازه گیری آزمایشگاهی pH در آزمایشگاه سنتز گروه مواد دندانی در دانشگاه علوم پزشکی تهران و با استفاده از دستگاه (Sartorius, Germany) pp-15 pH meter (Göttingen, Germany) انجام شد. اندازه گیری pH برای همه نمونه های مورد بررسی، در دمای اتاق (۲۴° سانتیگراد) و دو بار (روی نمونه های متفاوت از هر دارو) انجام شد. اندازه گیری ویسکوزیته داروها نیز در آزمایشگاه پلیمر دانشگاه تربیت مدرس و با استفاده از دستگاه Dial Reading Viscometer (Brookfield Engineering, Massachusetts, USA) صورت گرفت. دمای اتاق در زمان انجام آزمایش ۲۴ درجه سانتیگراد بود. رده ی اسپیندل مورد استفاده از رده LV-1 پایین بود. جهت دقت بیشتر در اندازه گیری میزان ویسکوزیته، مراحل اندازه گیری برای هر نمونه سه بار تکرار شد و میانگین آن به عنوان ویسکوزیته برای دارو در نظر گرفته شد. داده های حاصل از مطالعه با استفاده از روشهای آماری توصیفی ارائه شدند.

یافته ها: تعداد داروهای مورد بررسی در این مطالعه ۲۴ عدد شامل مکمل ها و شربت های رایج خوراکی مورد استفاده در کودکان بود. شکل ۱ توزیع انواع داروهای مورد بررسی در این مطالعه را نشان می دهد. با توجه به مشاهدات این مطالعه، اطلاعات متعلق به انواع قند مورد استفاده در ترکیبات دارویی نمونه های مطالعه از شفافیت کافی برخوردار نبود. تنها در هشت دارو (۴ قطره آهن، یک قطره AD و سه قطره مولتی ویتامین) اطلاعات در مورد میزان قند سدیم ساخارین در نسخه همراه جعبه دارو ذکر شده بود. در مورد قندهای لاکتوز و گلوتن، تنها یک داروی دیگر (شربت آهن) عدم استفاده از این دو نوع قند را در راهنمای همراه دارو عنوان کرده بود. در سایر داروها نوع قند در label یا راهنمای همراه دارو بیان نشده بود. اکثر قطره های مورد بررسی در این مطالعه از نوع اسیدی بودند، و میزان pH آنها کمتر از ۵ بود. تعدادی قابل توجهی از داروها نیز pH کمتر از ۳/۵ داشتند. همه قطره های آهن از میزان pH پایین تر از ۳ برخوردار بودند و میزان اسیدی بودن آنها از همه انواع قطره ها بیشتر بود. میزان pH در قطره های AD بین ۳/۲ الی ۵/۶ بود و تنها pH یکی از قطره های AD ۵/۶ بود. اکثر مولتی ویتامین ها مقادیر pH بین ۲/۵ الی ۳/۲ داشتند و فقط یک قطره مولتی ویتامین دارای pH ۵/۳ بود. بصورت خلاصه از بین کل داروهای مورد بررسی، تنها سه دارو (یک عدد قطره AD، یک عدد قطره مولتی ویتامین و یک عدد شربت D3) میزان pH مطلوبی داشتند. به جز یک مورد قطره AD (با pH معادل ۵/۶)، تمامی داروهای مورد بررسی از لحاظ اسیدی بودن در pH بحرانی (پایین تر از ۵/۵) قرار

داشتند. بیشترین میانگین pH متعلق به قطره های AD است و کمترین میانگین pH در قطره های آهن دیده شد و این نشان دهنده اسیدی بودن این دسته از قطره ها می باشد. جدول ۱ مقادیر کلی pH برای قطره های AD، آهن، مولتی ویتامین و سایر داروها را به تفکیک نوع مکمل نشان می دهد. در اکثر داروهای مورد بررسی ویسکوزیته ی مطلوب و پایین در حد میلی پاسکال ثانیه مشاهده شد. با این حال برای بعضی داروها که مقدار ویسکوزیته شان بیشتر از ۷۰ میلی پاسکال ثانیه بود، چسبندگی بیشتری روی اسپندل دستگاه بروکفیلد در مقایسه با دیگر نمونه ها، مشاهده شد و زمان لازم برای شستن باقی مانده این داروها از روی اسپندل دستگاه بیشتر از بقیه بود. ویسکوزیته قطره ها و شربت های دارویی در بازه ی از ۶ تا ۱۵۴ میلی پاسکال در ثانیه متغیر بود. همچنین ۶ عدد قطره با ویسکوزیته بالاتر از ۷۰ میلی پاسکال در ثانیه وجود داشت، که این قطره ها چسبندگی بیشتری به اسپندل دستگاه ویسکومتر نشان دادند. بقیه قطره ها ویسکوزیته پایین و در حد کمتر از ۳۰ میلی پاسکال در ثانیه داشتند. آمار کلی ویسکوزیته ی همه انواع مکمل های مورد بررسی در جدول ۲ آمده است. کمترین میانگین ویسکوزیته متعلق به گروه قطره های آهن است. کمترین انحراف معیار متعلق به گروه سایر داروها (به جز قطره های AD، آهن، و مولتی ویتامین) می باشد و این نشان دهنده شباهت بیشتر بین اعضای این گروه از لحاظ ویسکوزیته نسبت به بقیه گروه ها است. بیشترین میانگین و انحراف معیار ویسکوزیته، در گروه مولتی ویتامین دیده می شود.

بررسی مقایسه‌ای نوع قند، میزان PH و ویسکوزیته مکمل های مایع خوراکی، سمانه رزاقی و همکاران

شکل شماره ۱: توزیع داروهای مورد بررسی (تعداد=۲۴) (AD: Vit A+D) ،B: Vit B Complex ،D3: Vit D3 ،E: Vit E ،I: Ferrous ،M: Multivitamin ،MI: Multivitamin+Iron ،Sulfate (Z: Zinc Gluconate .MI: Multivitamin+Iron .M: Multivitamin .Sulfate)



جدول شماره ۱: مقایسه مقادیر کلی pH برای قطره های AD، آهن، مولتی ویتامین و سایر داروها به تفکیک (تعداد=۲۴)

Std. Deviation	Average	Maximum	Minimum	pH	
0.90	4.11	5.59	3.22	pH1	قطره های AD
0.88	4.13	5.59	3.33	pH2	
0.36	1.76	2.48	1.50	pH1	قطره های آهن
0.57	1.95	2.90	1.50	pH2	
0.88	3.26	5.34	2.54	pH1	قطره های مولتی ویتامین
0.88	3.22	5.34	2.58	pH2	
0.77	4.07	5.09	3.41	pH1	سایر داروها
0.64	4.00	4.79	3.41	pH2	

جدول شماره ۲: آمار کلی ویسکوزیته داروهای مورد بررسی بر اساس نوع مکمل (تعداد=۲۴)

Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	
35.58	38.08	90.00	7.00	قطره های AD
32.08	22.42	87.00	6.00	قطره های آهن
32.08	38.63	154.00	7.00	قطره های مولتی ویتامین
29.46	27.25	70.50	6.50	سایر داروها

بحث: در این مطالعه تجربی نوع قند، میزان pH و میزان ویسکوزیته در ۲۴ مکمل خوراکی رایج در کودکان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که در رابطه با نوع قند، اطلاعات مربوطه در ترکیبات دارویی نمونه های مطالعه از شفافیت کافی برخوردار نبود. تنها در هشت عدد از این داروها اطلاعات در مورد میزان قند سدیم ساخارین دارو در بسته بندی آن ذکر شده بود. pH داروها در مجموع اسیدی و پایین تر از pH بحرانی (۵/۵) بود. کمترین میزان pH در مکمل های آهن، و پس از آن در مکمل های مولتی ویتامین دیده شد و بیشترین pH در بین داروهای مورد بررسی مربوط به قطره های AD بود. در رابطه با ویسکوزیته داروهای مورد بررسی، در اکثر داروها ویسکوزیته مطلوب و پایین در حد میلی پاسکال ثانیه مشاهده شد و میانگین ویسکوزیته در قطره های آهن کمترین مقدار و در قطره های مولتی ویتامین و AD بالاتر بود. مصرف طولانی مدت داروهای مختلف در شکل مایع (قطره یا شربت) بخش مهمی از درمان در بسیاری از بیماری های مزمن من جمله مشکلات تغذیه ای در کودکان است. در ایران به دلیل شیوع کمبود ریزمغذی ها بخصوص آهن و ویتامین های A و D به ویژه در کودکان زیر دو سال و تاثیر مهم این کمبود ها بر رشد جسمی و ذهنی کودکان، طبق دستورالعمل های وزارت بهداشت، مکمل یاری به عنوان یکی از استراتژی های عمده برای پیشگیری و کنترل کمبود ریزمغذی ها در کشور به اجرا گذاشته شده است (۱۷). بر این اساس در کلیه شیرخواران ترم و سالم با وزن طبیعی هنگام تولد، از پایان شش ماهگی و یا همزمان با شروع تغذیه تکمیلی قطره آهن به میزان ۱۵ قطره در روز تا پایان دو سالگی تجویز می شود (۱۷). همچنین از روز ۳-۵ تولد مصرف یک سی سی قطره AD یا مولتی ویتامین (ویتامین A با دوز ۱۵۰۰ واحد بین المللی در

روز و ویتامین D با دوز ۴۰۰ واحد بین المللی در روز) آغاز و تا پایان دو سالگی ادامه می یابد (۱۶). در مطالعه حاضر ۲۴ مکمل خوراکی کودکان که بطور شایع توسط پزشکان کودکان تجویز می شدند و یا در داروخانه ها مورد تقاضا بودند، انتخاب شدند. تمامی داروها در فرم مایع (۲۱ دارو در شکل قطره و ۳ دارو در شکل شربت) بودند. داروهایی که در کودکان مورد استفاده قرار می گیرند، به علت سختی بلع در شکل مایع تولید می شوند. داروهای مایع ترکیبی پیچیده از جزء دارویی (تحت عنوان active Pharmaceutical ingredient) و ترکیبات اضافی از جمله شیرین کننده ها هستند. شیرین کننده ها نه تنها به داروهای خوراکی، بلکه به هر محصول خوراکی دیگری که در کودکان مورد مصرف دارند، به چند دلیل اضافه می گردند، اول اینکه شیرین کننده ها به عنوان ترکیبات قوام دهنده یا به عنوان امولسیفایر برای به تعلیق درآوردن اجزاء محصول استفاده می شوند، بعلاوه برای ایجاد طعم شیرین که برای کودکان خوشایند است و پذیرش محصول توسط کودک را بهبود می بخشد، مورد استفاده قرار می گیرند. علاقه به طعم شیرین مایعات از بدو تولد وجود دارد و در طول دوره رشد افزایش می باید و در نوجوانی و بزرگسالی کم نمی شود. طعم بد اجزاء فعال دارویی با استفاده از شیرین کننده ها حذف یا کم می شود که سبب دلبپذیر شدن طعم و مزه دارو برای کودک می شود (۱۸). از آنجا که تاثیر قندها در ایجاد پوسیدگی به خوبی اثبات شده است، در حال حاضر شیرین کننده های جایگزین بدون قند در تعدادی از داروهای مایع جایگزین شده اند (۱۹). بر همین اساس بسیاری از محققین توصیه کرده اند که سیاستگذاران و شاغلین حوزه سلامت می بایست به وضع قوانینی به منظور کنترل، جلوگیری و جایگزینی قند در داروها با قندهای غیرپوسیدگی زا بپردازند (۲۰).

اگرچه در سال‌های اخیر کاهش زیادی در استفاده کلی از داروهای حاوی قند خصوصا در حیطه پزشکی کودکان صورت گرفته است، با این حال استفاده از برخی از اشکال دارویی مثل قرص های جوشان یا قرص های جویدنی در حال افزایش است. این اشکال دارویی یا فرمولاسیون‌های جدید می توانند خطر مشکلی دیگر یعنی اروژن دندنی را افزایش دهند (۶). ذکر این مطلب نیز ضروری است که اگرچه جایگزین کردن داروهای بدون قند امری قابل قبول است، با این حال توافق کامل در رابطه با فواید واقعی آنها وجود ندارد. بطوریکه در یک مطالعه نشان داده شده است که حتی جایگزینی داروهای بدون قند هم می تواند آسیب به دندانها را به دنبال داشته باشد؛ چراکه کاهش اجزاء قندی داروها به بهای افزودن اسیدهای ضعیف به منظور بهبود طعم و مزه و خصوصیات فرمول دارو تمام می شود که خود اروژن دندانی را به دنبال دارد (۲۱). در مطالعه حاضر، در رابطه با اطلاعات موجود در مورد قند، تنها میزان قند سدیم ساخارین در هشت دارو در دسترس بود که مقادیر آن بین ۱/۵ الی ۵ میلی گرم است. همچنین تنها در یکی از داروها فقدان لاکتوز و گلوتن در ترکیب دارو ارائه شده بود. سایر داروها هیچگونه اطلاعاتی در رابطه با نوع قند و یا مقادیر آن را نکرده بودند. عدم ارائه اطلاعات در رابطه با ترکیبات موجود در دارو یک نقص از جانب شرکتهای تولیدی دارو محسوب می‌شود. چنانکه FDA در دستورالعمل خود برای شرکتهای دارویی در زمینه بسته بندی داروهای OTC، علاوه بر مواردی چون نام دارو، ترکیب فعال دارویی، موارد مصرف، نحوه مصرف و... بر لزوم ذکر ترکیبات غیرفعال دارویی در اطلاعات labeling نیز تاکید می کند (۲۲). در ایران نیز سازمان غذا و دارو وزارت بهداشت، در اختیار قرار دادن اطلاعات لازم در مورد مکمل های رژیمی-غذایی به افراد

جامعه را از طریق برچسب گذاری (labeling) ضروری می - داند. در دستورالعمل اجرایی حداقل ضوابط برچسب گذاری منتشر شده از سوی این سازمان ذکر شده است که " مواد تشکیل دهنده فرآورده مطابق پروانه بهداشتی ساخت و ترجیحا در صفحه اطلاعات در محل قابل دید مصرف کننده درج شود" (۲۳). با این حال متاسفانه در اکثر داروهای مورد مطالعه اطلاعاتی در این خصوص به ویژه در رابطه با نوع قند در بسته بندی دارو درج نگردیده بود. در مطالعه Babu و همکاران در سال ۲۰۰۸ در کشور هند، پتانسیل اروژیو اندوژن هشت دارو از متداول ترین داروهای مایع کودکان مورد بررسی قرار گرفت. سوکروز در هفت عدد دارو و گلوکوز در پنج عدد دارو مشاهده شد. بالاترین غلظت سوکروز در پاراستامول و کمترین غلظت آن در اریتروماپسین دیده شد (۱۳). در سال ۲۰۰۵ Peres و همکارانش در کشور برزیل به بررسی غلظت قندهای موجود در ترکیب ۱۴ داروی خوراکی کودکان پرداختند. تنها چهار دارو بدون قند بودند و غلظت قند در سایر داروها از ۸/۵۹ گرم در صد گرم تا ۶۷/۰ گرم در صد گرم متغیر بود و تنها نیمی از داروها این اطلاعات را در راهنمای دارو ذکر کرده بودند (۲۰). مینای دندان بطور عمده از یونهای کلسیم، فسفات، هیدروکساید و در مقادیر کمتر فلوراید تشکیل شده است. در حفره دهان، دندانها توسط بزاق احاطه شده اند و کریستالهای مینا در یک تعادل پایدار با بزاق قرار دارند. به بیان دیگر یک تبادل یونی مداوم بین بزاق و مینا وجود دارد. زمانی که دندانها با موادی که غلظتهای اندکی از یونهای نکر شده را دارند مواجه شوند، مینا تمایل پیدا می کند که یونهای بیشتری را در محیط آزاد کند تا به حالت تعادل جدیدی برسد. ترکیبات اسیدی با pH پایین با کاهش pH دهان به زیر ۵/۵ (pH بحرانی برای مینا) می توانند این روند را تشدید کنند و

منجر به دمیترالیزاسیون بیشتر شوند. بنابراین حلالیت مینا تا حد زیادی به pH ماده احاطه کننده و نیز غلظت یون‌های کلسیم، فسفات، و فلوراید وابسته است (۲۱ و ۹). میزان pH داروهای مکمل خوراکی کودکان که در مطالعه کنونی بررسی شد، پایین تر از pH بحرانی برای انحلال مینا بود. پایین ترین میزان pH در قطره های آهن با میانگین $1/76 \pm 0/36$ و بیشترین میزان pH در قطره های AD با میانگین $4/11 \pm 0/9$ بود. نتایج حاکی از اسیدی بودن قطره های موجود در بازار ایران و پتانسیل اورژیو و پوسیدگی زایی در استفاده از این داروها است. در مطالعه Babu و همکاران و مطالعه Tupalli و همکاران در کشور هند، pH اندوژن داروهای مورد بررسی به ترتیب در محدوده ۶/۰۵ تا ۶/۷۷ و ۴/۳ تا ۷/۳ قرار داشت، که اگرچه در محدوده اسیدی قرار دارند اما نسبت به داروهای مورد مطالعه ما در طیف مطلوب تری از لحاظ میزان اسیدیته قرار دارند (۱۳). همچنین در مطالعه Arora 59 درصد داروها (از ۹۴ داروی مورد بررسی) pH اندوژن کمتر از ۵/۵ داشتند (۱۹). داروهای مورد بررسی در مطالعه Zhao هم pH بین ۲/۵۰ تا ۵/۷۷ داشتند (۲۱). این تفاوت می تواند به نوع داروهای مورد بررسی در مطالعات مربوط باشد. از سوی دیگر در مطالعه Kiran و همکاران که هفده شربت مورد استفاده در کودکان من جمله مکملهای آهن و مولتی ویتامین را مورد بررسی قرار دادند، از بین هفده دارو ۱۲ دارو pH برابر یا کمتر از ۵/۵ را نشان دادند (۲۴). در مطالعه امینی و همکاران تاثیر پنج نوع از شربت های دارویی شایع کودکان را در ترکیب با دهانشویه ساکارز ۱۰ درصد بر pH پلاک دندان مورد بررسی قرار دادند. میانگین pH پلاک دندان زمان استفاده از سوسپانسیون آموکسی سیلین تقریباً در تمامی زمان های پیگیری از همه نمونه ها پایین تر بود. روند تغییرات pH تقریباً

در تمامی نمونه ها مشابه بود و pH نیز به زیر حد بحرانی رسید. تقریباً در همه انواع داروها pH تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف هرگز به pH استراحت باز نمی گردد (۲۵). Maguire و همکاران نیز مطالعه ای مقایسه ای بین ترکیبات داروهای حاوی قند (SC) و داروهای بدون قند (SF) انجام دادند. بصورت کلی میزان pH در ۵۶٪ داروهای بدون قند کمتر از ۵/۵ و میانگین آن در این داروها $5/73 \pm 1/52$ بود. اما در داروهای دارای قند میزان میانگین pH $26/5 \pm 3/1$ بوده است. همچنین در شرایط آزمایشگاهی داروهای SF روزیوتر از داروهای SC در شرایط آزمایشگاهی نبودند و محققین از این یافته اینگونه نتیجه گرفتند که مهم تر از پتانسیل اورژیو دارو خود شکل دارویی و نحوه استفاده از آن است (۶). Rekola نیز در بررسی آزمایشگاهی ده داروی مایع کودکان نتیجه گرفت که داروهایی که شیرین کننده آنها زایلیتول، زایلیتول-ساخارین و زایلیتول-سوربیتول بودند غیر اسیدی هستند، شیرین کننده سوربیتول hypoacidogenic است و شیرین کننده در فرم سوکروز و فروکتوز بسیار اسیدی هستند (۱۲). در مطالعه Sunitha و همکاران روی شش داروی مایع خوراکی کودکان، ملاحظه کردند که مقادیری مختلفی از قند ساکارز قابل تخمیر در تمامی داروها وجود دارد و تمام داروها اسیدی بودند و پس از مصرف دارو، کاهش pH پلاک دندان قابل توجهی وجود دارد. لذا نتیجه گرفتند که این داروهای حاوی ساکاروز همراه با pH اندوژنی پایین فرمولاسیون خود پتانسیل بالایی از پوسیدگی زایی را به دنبال دارد. بنابراین، توصیه به جایگزینی شیرین کننده های غیرپوسیدگی زا در داروها، کرده اند و نیز بر لزوم توجه پرسنل دندانپزشکی نسبت به آموزش مادران در رابطه با رعایت بهداشت دهان و دندان برای کودکان پس از مصرف داروها تاکید کرده اند (۲۶).

چنانکه ذکر شد، خصوصیات فیزیکی مایعات خوراکی با تاثیر بر clearance دهانی ماده، در ایجاد اروژن دندانی اثرگذار است (۲۷ و ۲۸). داروهایی که clearance دهانی طولانی دارند، چنانچه بصورت منظم و طولانی مدت استفاده شوند خطر پوسیدگی دندان را بالا می برند (۲۹). همچنین اهمیت مدت زمان تماس مایعات با دندانها در ایجاد اروژن دندانی به خوبی نشان داده شده است. در این میان ویسکوزیته داروهای مایع فاکتور مهمی است که در روند اروژن دندانی باید مورد توجه قرار گیرد. شربتی که ویسکوزیته بالایی دارد، چسبندگی بیشتر و روانی کمتری دارد. هر چقدر چسبندگی شربت بالاتر باشد، مدت زمان تماس آن با دندان طولانی تر خواهد بود و احتمال اروژن بیشتر خواهد شد (۲۴). نکته قابل توجه اینکه داروهایی که شیرین کننده آنها سوکروز است، ویسکوزیته بالایی نیز دارند که سبب کاهش clearance دهانی دارو و ازدیاد پتانسیل پوسیدگی زایی این داروها می شود (۱۳). عاداتی که باعث افزایش زمان تماس مایع با دندانها می شود، مثل نگهداشتن مایعات اسیدی در داخل دهان و یا حرکت دادن آن در دورتادور دهان با کمک زبان و گونه ها نیز اروژن دندانی را تسریع می کند (۲۸). بر همین اساس به تمامی افراد توصیه می شود مثلاً نوشیدنی ها را در داخل دهان نچرخانند یا برای نوشیدن از یک ظرف از نی استفاده کنند؛ زیرا دهانه نی نسبت به اینسایزورهای بالا پالاتالی قرار می گیرد و باعث جریان یافتن مایع دور از سطوح دندانی می شود (۲۸). در مطالعه حاضر ویسکوزیته داروهای بررسی شده در رده پایین محسوب می شوند، که در بازه ۶/۵ الی ۱۵۴ میلی پاسکال ثانیه بوده است. بیشترین میزان ویسکوزیته در قطره های مولتی ویتامین با میانگین ۳۸/۶۳ میلی پاسکال ثانیه و کمترین آن در قطره های آهن با میانگین ۲۲/۴۲ میلی پاسکال دیده شد. این مقادیر بسیار پایین

تر از ویسکوزیته داروهای مورد بررسی در مطالعه Subramaniam در هند است که میزان ویسکوزیته داروهای مایع کودکان از ۳۰۷/۳۳ میلی پاسکال ثانیه تا ۲۴۰۸/۳۳ میلی پاسکال ثانیه گزارش کردند (۳۰). در مجموع با در نظر داشتن تمامی یافته های مطالعه حاضر و مقایسه این نتایج با نتایج مطالعات دیگر، باید در نظر داشت کاهش پتانسیل پوسیدگی زایی داروهای کودکان باید مورد توجه متخصصین سلامت قرار گیرد. تغییر در نوع قند و نیز افزایش pH داروهای مصرفی کودکان می بایست از سوی شرکت های تولیدی دارو در نظر گرفته شود. خصوصاً مکمل های خوراکی کودکان از آنجا که بصورت روزانه و طولانی مدت توسط کودکان و در سن حساس رویش دنداهای شیری کودک از اهمیت ویژه ای در این میان برخوردارند. تولید داروهای کودکان بدون کربوهیدرات های قابل تخمیر بهترین سیاست عمومی سلامت است. بعلاوه تحقیقات بیشتری به منظور یافتن سطوح قابل قبول از کربوهیدرات ها که پذیرش دارو را فراهم آورد ضروری است (۲۰). آگاهی سازی از خطر داروهای حاوی قند نه تنها بین تجویز کنندگان این داروها، بلکه بین داروسازان، شرکت های تولیدی دارو، مراجع ذی صلاح و نیز عموم مردم ضروری است تا دسترسی و مصرف داروهای مایع بدون قند افزایش یابد (۲۰). اگرچه تغییر در فرمولاسیون داروها به لحاظ نوع قند و اسیدیته آنها می تواند بر خصوصیات بیولوژیک، فیزیکی و شیمیایی دارو اثرگذار باشد، با این حال تولیدکنندگان دارو تا حد ممکن می بایست به این مهم توجه داشته باشند و نیز از ارائه اطلاعات دارویی در بسته بندی دارو غافل نشوند. از دیدگاه فردی آموزش کودکان و والدین شان در رابطه با نیاز به مسواک زدن دندان ها پس از هر بار مصرف دارو، مصرف دارو در زمان وعده های اصلی غذا به جای بین وعده، عدم مصرف

دارو پیش از زمان خواب و نیاز به کاربرد فلوراید و مراقبت های منظم پیشگیرانه دندانپزشکی باید انجام شود (۲۰). همچنین از آنجا که پزشکان کودکان نخستین گروه در حرف پزشکی هستند که در تماس با نوزادان و کودکان کوچک قرار می گیرند، این شانس را دارند که بر سلامت دهان کودکان تاثیر بگذارند. پزشکان کودکان در موقعیتی ایده آل در رابطه با کاربرد داروهای مخصوص کودکان قرار دارند و در عین حال اطمینان از پیروی بیمار از یک رژیم دارویی خاص و وظیفه ای سخت را بر گردن آنان قرار می دهد (۱۳). لذا آگاه ساختن پزشکان کودکان از نقش مهم داروها در ایجاد پوسیدگی و اروژن دندانی یکی از مسوولیت های عمده تیم دندانپزشکی خواهد بود.

نتیجه گیری: در رابطه با اطلاعات موجود مربوط به قند، تنها در هشت دارو به میزان قند سدیم ساخارین موجود در ترکیب دارو اشاره شده بود. اکثر داروها هیچگونه اطلاعاتی در مورد نوع قند و میزان آن را ذکر نکرده بودند. در مطالعه کنونی میزان pH داروهای مکمل غذایی کودکان بررسی شد. تمامی داروها pH پایین و اسیدی و پایین تر از مقدار بحرانی (۵/۵) بود. این مساله پتانسیل های پوسیدگی زایی و اروژیو این داروها را افزایش می دهد. ویسکوزیته داروهای مورد بررسی در رده پایین و در بازه ۶/۵ الی ۱۵۴ میلی پاسکال در ثانیه بود، در نتیجه ویسکوزیته داروها در اکثر موارد نسبتا مطلوب بود. پیشنهاد می شود که بر رعایت ضوابط بسته بندی داروها از جمله مکمل های خوراکی کودکان بر

اساس دستورالعمل سازمان غذا و دارو در زمینه درج مواد تشکیل دهنده ترکیبات دارویی بر شرکتهای داورسازی نظارت بیشتری صورت گیرد. نتایج تحقیقات موجود بر لزوم استفاده از شیرین کننده های جایگزین غیر پوسیدگی زادر داروهای خوراکی کودکان به جای قندهای پوسیدگی زاتاکید می کند. میزان pH اندوژن داروهای خوراکی کودکان در حد ممکن که به pH دهان نزدیک باشد. چنانکه برخی از تولیدات داخل نیز این مساله را رعایت می کنند. آموزش به پزشکان و دندانپزشکان در رابطه با انتخاب داروهای خوراکی که کمترین پتانسیل پوسیدگی زایی یا اروژن را داشته باشد، ضروری است. آموزش به مادران در خصوص تهیه فرآورده هایی که اثرات پوسیدگی زایی و اروژن کمتری داشته باشند و نیز توصیه های پیشگیرانه ضروری بعد از مصرف داروهای خوراکی با پتانسیل پوسیدگی زایی یا اروژن می بایست حتما توسط پزشکان به بیماران داده شود. متاسفانه در بسیاری از موارد، این مهم از جانب پزشکان مورد غفلت قرار می گیرد. پیشنهاد می شود یک مطالعه به منظور ارزیابی آگاهی پزشکان کودکان در زمینه پتانسیل پوسیدگی زایی یا اروژن در رابطه با داروهای مایع خوراکی که برای کودکان تجویز می کنند، انجام شود.

تقدیر و تشکر: این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۳۵۰۸۹-۱۹۴-۰۲-۹۶ مورخ ۱۳۹۶/۰۹/۱۹ میباشد.

References

1. Al-Malik MI, Holt RD, Bedi R. The relationship between erosion, caries and rampant caries and dietary habits in preschool children in Saudi Arabia. *Int J Paediatr Dent*. 2001 Nov;11(6):430-9.
2. Ismail AI. The role of early dietary habits in dental caries development. *Spec Care Dentist*. 1998 Jan-Feb;18(1):40-5.
3. Kazoullis S, Seow WK, Holcombe T, Newman B, Ford D. Common dental conditions associated with dental erosion in schoolchildren in Australia. *Pediatr Dent*. 2007; 29:33-9.
4. Pasdar N, Alaghehmand H, Mottaghi F, Tavassoli M. Experimental study of iron and multivitamin drops on enamel microhardness of primary tooth. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015 Nov-Dec;5(6):518-24.
5. Tupalli AR, Satish B, Shetty BR, Battu S, Kumar JP, Nagaraju B. Evaluation of the Erosive Potential of Various Pediatric Liquid Medicaments: An in-vitro Study. *J Int Oral Health*. 2014 Feb;6(1):59-65. Epub 2014 Feb 26.
6. Maguire A, Baqir W, Nunn JH. Are sugars-free medicines more erosive than sugars-containing medicines? An in vitro study of paediatric medicines with prolonged oral clearance used regularly and long-term by children. *Int J Paediatr Dent*. 2007 Jul;17(4):231-8.
7. Gurgel CV, Rios D, de Oliveira TM, Tessarolli V, Carvalho FP, Machado MA. Risk factors for dental erosion in a group of 12- and 16-year-old Brazilian schoolchildren. *Int J Paediatr Dent*. 2011;21(1):50-7.
8. Hunter ML, West NX, Hughes JA, Newcombe RG, Addy M. Relative susceptibility of deciduous and permanent dental hard tissues to erosion by a low pH fruit drink in vitro. *J Dent*. 2000 May;28(4):265-70.
9. Lussi A, Carvalho TS. Analyses of the Erosive Effect of Dietary Substances and Medications on Deciduous Teeth. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143957.
10. Greenwood ME, Feigal R, Messer H. Cariogenic Potential of Liquid Medications in Rats. *Caries Res*. 1984; 18:447-9.
11. Mackie IC, Hobson P. Factor Affecting the Availability of Sugar-Free Medicines for Children: A Survey in UK. *Int J Pediatr Dent*. 1993; 3:163-7.
12. Rekola M. In-vivo Acid Production from Medicines in Syrup Form. *Caries Res*. 1989; 23:412-6.
13. Babu KL, Rai K, Hedge AM. Pediatric Liquid Medications: Do They Erode the Teeth Surface? An In-vitro Study, Part I. *J Clin Pediatr Dent* 2008;32(3):189-94.

14. Zero DT. Etiology of dental erosion--extrinsic factors. *Eur J Oral Sci.* 1996 Apr;104(2 (Pt 2)):162-77.
15. Eskandarian T, Motamedifar M, Hekmatfar S, Tamaddon AM. Comparison of the Effect of Three Types of Iron Drops on Surface Roughness of Deciduous Teeth in a Simulated Cariogenic Environment. *J Dent Sch (Shahid Beheshti University of Medical Sciences)* 2013;30(5): 275-282.
16. Ministry of Health and Medical Education. Deputy of Health. A new AD or multivitamin supplement directive to all medical universities in Iran. Available at: sbmu.ac.ir/uploads/N!19681513.doc [in Farsi].
17. Ministry of Health and Medical Education. Deputy of Health. Guideline for children's supplements. Available at: http://rk.iums.ac.ir/uploads/bakhshnameh_ahan_va_moltivitamin.pdf [in Farsi].
18. Mennella JA, Reed DR, Mathew PS, Roberts KM, Mansfield CJ. "A spoonful of sugar helps the medicine go down": bitter masking by sucrose among children and adults. *Chem Senses.* 2015;40(1):17-25.
19. Arora R, Mukherjee U, Arora V. Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children. *Indian J Pediatr.* 2012 Jun;79(6):759-63.
20. Peres KG, Oliveira CT, Peres MA, Raymundo Mdos S, Fett R. Sugar content in liquid oral medicines for children. *Rev Saude Publica.* 2005;39(3):486-9.
21. Zhao D, Tsoi J, Wong HM, Chu CH, Matinlinna JP. Paediatric Over-the-Counter (OTC) Oral Liquids Can Soften and Erode Enamel. *Dent. J.* 2017, 5(2), 17.
22. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry Labeling OTC Human Drug Products -Questions and Answers. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078792.pdf>
23. Ministry of Health and Medical Education. Food & Drug Administration. Administrative instructions for the minimum labeling criteria. Available at: <http://www.fda.gov.ir/item/1514> [in Farsi].
24. Kiran K, Vinay C, Uloopi K, Chandra Sekhar R, Madhuri V, Alla R. Erosive potential of medicated syrups on primary teeth: An In vitro comparative study. *BJMMR.* 2015; 5(4): 525-532.
25. Amini N, Ramezanejad S, Raofi F. Effect of sucrose-containing drugs on the pH of dental plaque in pediatrics. *Res Dent Sci.* 2013. 10 (2): 90-97. [in Farsi].

26. Sunitha S, Prashanth GM; Shanmukhappa, Chandu GN, Subba Reddy VV. An analysis of concentration of sucrose, endogenous pH, and alteration in the plaque pH on consumption of commonly used liquid pediatric medicines. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2009;27(1):44-8.
27. Eisenburger M, Addy M. Influence of liquid temperature and flow rate on enamel erosion and surface softening. *J Oral Rehabil*. 2003;30(11):1076-80.
28. Shellis RP, Finke M, Eisenburger M, Parker DM, Addy M. Relationship between enamel erosion and liquid flow rate. *Eur J Oral Sci*. 2005;113(3):232-8.
29. Maguire A, Baqir W. Prevalence of long-term use of medicines with prolonged oral clearance in the elderly: a survey in north east England. *Br Dent J*. 2000;189(5):267-72.
30. Subramaniam P, Nandan N. Cariogenic potential of pediatric liquid medicaments--an in vitro study. *J Clin Pediatr Dent*. 2012 Summer;36(4):357-62.

