

CARBOHYDRATE CONTENT OF THE MEDICATIONS FOR EPILEPTIC CHILDREN TREATED
WITH KETOGENIC DIET AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Food Chemistry and Medical Nutrition
Department of Food and Pharmaceutical Chemistry
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2018
Copyright of Chulalongkorn University

ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน ณ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	CARBOHYDRATE CONTENT OF THE MEDICATIONS FOR EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH KETOGENIC DIET AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL
By	Miss Thanarat Sawangrit
Field of Study	Food Chemistry and Medical Nutrition
Thesis Advisor	Tippawan Siritientong, Ph.D.
Thesis Co Advisor	Associate Professor Sirinuch Chomtho, M.D., Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirement for the Master of Science in Pharmacy

..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Assistant Professor Rungpetch Sakulbumrungsil, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Assistant Professor Suyanee Pongthananikorn, Dr.P.H.)

..... Thesis Advisor
(Tippawan Siritientong, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor
(Associate Professor Sirinuch Chomtho, M.D., Ph.D.)

..... Examiner
(Assistant Professor LINNA TONGYONK, D.Sc.)

..... External Examiner
(Associate Professor Umaporn Suthutvoravut, M.D.)

ธนรัตน์ สว่างฤทธิ์ : ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย
อาหารสร้างสารคีโตน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (CARBOHYDRATE CONTENT OF THE
MEDICATIONS FOR EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH KETOGENIC DIET AT KING
CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. ภญ. ดร.ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง
, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. ดร.ศิรินุช ชมโธ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำฐานข้อมูลปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาและตรวจสอบปริมาณ
คาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แบบสั่ง
ใช้อาหารสร้างสารคีโตนจำนวน 169 ใบ จาก 3 เหตุการณ์ ได้แก่ การเริ่มต้นได้รับอาหารสร้างสารคีโตน การติดตาม
ประเมินผลการรักษา และการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลของเด็กโรคลมชักที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2552-
2560 ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา โดยทำการบันทึกข้อมูลทางคลินิกและทางโภชนาการของเด็กโรคลมชักจากเวช
ระเบียนและแบบสั่งใช้อาหารสร้างสารคีโตน ณ หน่วยโภชนาการเด็ก ผลการศึกษาพบว่า ยารูปแบบของเหลวสำหรับ
รับประทานมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตในสูตรตำรับสูงที่สุดเท่ากับ 0.52 (0.13-1.78) กรัมต่อหน่วยบริโภค เด็กโรคลมชักมี
ความเสี่ยงที่จะได้รับปริมาณคาร์โบไฮเดรตจากยาสูงที่สุดในเหตุการณ์ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจาก
จำเป็นต้องได้รับจำนวนยาเพิ่มขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาภาวะเจ็บป่วย อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่
เด็กได้รับในทั้ง 3 เหตุการณ์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างปริมาณคาร์โบไฮเดรตในอาหารที่กำหนดและปริมาณ
คาร์โบไฮเดรตในอาหารที่กำหนดรวมกับคาร์โบไฮเดรตจากยา ($p>0.05$) ในขณะที่สัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่
ไม่ใช่ไขมันในทั้ง 3 เหตุการณ์ ไม่พบความแตกต่างระหว่างสัดส่วนที่ได้จากอาหารที่กำหนดและสัดส่วนที่ได้จากอาหารที่
กำหนดรวมกับคาร์โบไฮเดรตจากยา ($p>0.05$) การศึกษานี้พบว่า ความถี่ในการชั่งมีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันกับ
จำนวนยากันชัก ($r=0.365, p=0.021$) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ในการชั่งกับปริมาณ
คาร์โบไฮเดรตในอาหารที่กำหนดรวมกับคาร์โบไฮเดรตจากยา ($p=0.462$)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ยารูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตสูงจึงอาจมีผลต่อ
ภาวะคีโตซีซของผู้ป่วย ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยารูปแบบดังกล่าวในเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้าง
สารคีโตน เด็กควรได้รับการติดตามระดับคีโตนในปัสสาวะ ระดับคีโตนในเลือด และความถี่ในการชั่งอย่างใกล้ชิด

สาขาวิชา	อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทาง การแพทย์	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2561	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5976107333 : MAJOR FOOD CHEMISTRY AND MEDICAL NUTRITION

KEYWORD: CARBOHYDRATES, MEDICATIONS, CHILDREN, EPILEPSY, KETOGENIC DIET

Thanarat Sawangrit : CARBOHYDRATE CONTENT OF THE MEDICATIONS FOR EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH KETOGENIC DIET AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.

Advisor: Tippawan Siritientong, Ph.D. Co-advisor: Assoc. Prof. Sirinuch Chomtho, M.D., Ph.D.

The purposes of this study were to establish a database of the carbohydrate content of medications and investigate carbohydrate content of medications in epileptic children treated with ketogenic diet (KD) at King Chulalongkorn Memorial Hospital. One hundred sixty-nine KD order forms in 3 events (KD initiation, follow-up visit, and hospital re-admission) for epileptic children whose aged younger than 18 years old during 2009-2017 were selected. Clinical and nutritional data were obtained from medical records and KD order forms from the pediatric nutrition unit. The study showed that oral liquid dosage forms had the highest carbohydrate content in the formulations as 0.52 (0.13-1.78) g/dosage unit. In the event of hospital re-admission, children were at risk of excessively received carbohydrate content of medications because of the increased number of medications for treating illnesses. However, there was no significant difference between carbohydrate content in the prescribed diet and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications in 3 events ($p>0.05$). Likewise, the difference between fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet and fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet plus carbohydrates from medications in 3 events were not significant ($p>0.05$). The result showed that seizure frequency was positively correlated with number of anti-epileptic drugs ($r=0.365$, $p=0.021$). However, no significant correlation was found between seizure frequency and carbohydrate content in the diet as prescribed plus carbohydrates from medications ($p=0.462$).

This study demonstrated that medications in oral liquid dosage forms contained high carbohydrate content which may impact ketosis status; therefore, such dosage forms should be avoided in epileptic children treated with KD. Children should be closely monitored urine ketone, serum ketone level, and seizure frequency.

Field of Study: Food Chemistry and Medical Nutrition Student's Signature

Academic Year: 2018 Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis would not have been possible without the help and support of many people. It is the inspirations that helped and pushed me to pass throughout the study.

First of all, I would like to show my sincere gratitude and deepest appreciation to my advisor, Dr.Tippawan Siritientong, for knowledge, wonderful advice, and attentiveness throughout my graduate study. Her extensive knowledge and kindness enable me to accomplish this thesis. I am deeply grateful to my co-advisor, Associate Professor Dr.Sirinuch Chomtho, Chief, Division of Nutrition, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for precious knowledge and beneficial suggestions to complete this thesis.

I would like to express my appreciation to the committee membership, Assistant Professor Dr.Suyanee Pongthananikorn, Assistant Professor Dr.Linna Tongyonk, and Associate Professor Umaporn Suthutvoravut, for their interesting discussion and constructive criticisms over my thesis. And my sincere appreciation is extended to all teachers and staffs of Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical, Chulalongkorn University. I owe my sincere thank to Miss Nuntaporn Charoenphol, Nutritionist for her advice and support information for this study.

Finally, my success would have been impossible without my family, for their encouragement and support throughout my life.

Thanarat Sawangrit

TABLE OF CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iii
ABSTRACT (ENGLISH).....	iv
ACKNOWLEDGEMENTS.....	v
TABLE OF CONTENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xi
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xii
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1 Background and rationale.....	1
1.2 Objectives of the study.....	5
1.3 Benefits of the study.....	5
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	6
2.1 Epilepsy and treatment options.....	6
2.1.1 Definition of epilepsy.....	6
2.1.2 Prevalence of epilepsy.....	6
2.1.3 Etiology of epilepsy.....	7
2.1.4 Treatment options for epilepsy.....	9
2.2 Ketogenic diet.....	11
2.2.1 Definition of ketogenic diet.....	11
2.2.2 Types of ketogenic diet.....	12
2.2.3 Mechanism of actions of ketogenic diet.....	14

2.2.4 Indication and contraindication for the use of ketogenic diet.....	15
2.2.5 Efficacy of ketogenic diet	16
2.2.6 Adverse effects of ketogenic diet.....	17
2.3 Carbohydrate excipients in medications.....	18
CHAPTER III MATERIALS AND METHODS	23
3.1 Study design	23
Part 1. Preparation of handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet.....	23
Part 2. Evaluation carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet	26
3.2 Statistical analysis.....	30
CHAPTER IV RESULTS.....	31
4.1 Part 1. Preparation of handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet	31
4.2 Part 2. Evaluation carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet.....	34
4.2.1 Characteristics of epileptic children treated with ketogenic diet.....	34
4.2.2 Daily dietary prescription	39
4.2.3 Daily number and carbohydrate content of medications.....	41
4.2.4 Daily carbohydrate content.....	45
4.2.5 Fat: non-fat (protein plus carbohydrate) gram ratio	48
4.2.6 Factors correlated with the seizure frequency.....	49
CHAPTER V DISCUSSION.....	51
CHAPTER VI CONCLUSION	61
REFERENCES	62

Appendices 69

VITA..... 97



LIST OF TABLES

	Page
Table 1 Carbohydrate excipients in medications	22
Table 2 The score range for index of item objective congruence evaluation	25
Table 3 Statistical analysis	30
Table 4 Classification of 211 medications in handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet	33
Table 5 Carbohydrate content of the medications	34
Table 6 Demographic and clinical data of 38 epileptic children.....	37
Table 7 Causes of follow-up visit in 89 ketogenic diet order forms to change the ketogenic diet regimen.....	38
Table 8 Causes of hospital re-admission described in 42 ketogenic diet order forms	39
Table 9 Daily dietary prescription	41
Table 10 Number of medications in 3 events of ketogenic diet order form.....	42
Table 11 Carbohydrate content of the medications in 3 events of ketogenic diet order form.....	42
Table 12 Ketogenic diet order forms categorized by carbohydrate content of the medications.....	45
Table 13 Daily carbohydrate content	46
Table 14 Daily carbohydrate content considering carbohydrate content of the medications ≥ 2 g/day.....	47
Table 15 Fat: non-fat gram ratio.....	48
Table 16 Fat: non-fat gram ratio considering carbohydrate content of the medications ≥ 2 g/day.....	49

Table 17 Factors correlated with the seizure frequency (N=30) 50



LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 Study design	29
Figure 2 Carbohydrate content of all medications	43
Figure 3 Carbohydrate content of anti-epileptic drugs	43
Figure 4 Carbohydrate content of other medications	44



LIST OF ABBREVIATIONS

KD	Ketogenic diet
AEDs	Anti-epileptic drugs
ILAE	International League Against Epilepsy
MCT	Medium-chain triglyceride
MAD	Modified Atkins diet
LGIT	Low glycemic index treatment
LCT	Long-chain triglyceride
g/day	Grams per day
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GSH	Glutathione
ROS	Reactive oxygen species
GLUT1	Glucose transporter type 1
LGS	Lennox-Gastaut syndrome
cal/g	Calories per gram
No.	Number
DIS	Drug information service
IRB	Institutional Review Board
COA	Certificate of approval
BMI	Body mass index
mmol/l	Millimoles per liter
mg/dl	Milligrams per deciliter

IOC	Index of item objective congruence
SPSS	Statistical program for social sciences
IQR	Interquartile range
CHO	Carbohydrates
g/dosage unit	Grams per dosage unit
mg/vial	Milligrams per vial
g/vial	Grams per vial
NMDA	N-methyl-D-aspartate
SCN2A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
g/day	Grams per day
g/kg/day	Grams per kilogram per day
Kcal/day	Kilocalories per day
Kcal/kg/day	Kilocalories per kilogram per day
ml/day	Milliliters per day
ml/kg/day	Milliliters per kilogram per day
mg/kg/day	Milligrams per kilogram per day
g/tab	Grams per tablet
g/cap	Grams per capsule
tab/day	Tablet per day
mg	Milligrams
ml	Milliliters
mg/day	Milligrams per day

mg/ml

Milligrams per milliliter



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

CHAPTER I

INTRODUCTION

1.1 Background and rationale

The ketogenic diet (KD) is very high fat, adequate protein and low in carbohydrate diet. It is an alternative treatment in the management of intractable epilepsy failed with 3 or more anti-epileptic drugs (AEDs) according to the international ketogenic diet study group (1-4). When a patient receives KD, the liver metabolizes fatty acids to form ketone bodies, including acetoacetate, beta-hydroxybutyrate, and acetone produces ketosis resulting in seizure control. This ketosis is associated with high fat intake corresponding with carbohydrate intake (5). The ketogenic ratio may be as high as 4:1 or 3:1 to get ketosis on seizure control. A 4 or 3:1 ketogenic ratio describes a KD that is made of 4 or 3 grams of fat for every 1 gram of non-fat nutrients (protein plus carbohydrate (6-9). Normally, the daily energy intake distribution should be 55% carbohydrate, 30% protein, and 15% fat of total energy expenditure (10). Conversely, the KD restricts carbohydrate intake that the

patient receives a minimum amount of less than 10 % carbohydrates, adequate protein, and more than 60% fat of total energy expenditure (11). Little deviations of carbohydrate intake can result in seizures (12). Accordingly, the KD planning requires the strict cooperation of the multidisciplinary team, a patient and caregiver adherence because the patient needs to obtain enough fat intake and limit carbohydrate and protein intake.

Sources of carbohydrates that the patient receives are derived from diet and medications. The medication formulations usually contain carbohydrate excipients such as sugars, starches, sorbitol, glycerin, and etc., which are inactive ingredients.

The children with epilepsy who have been treated with KD may commonly get illnesses from fever, infections or other clinical conditions. Therefore, they require the medications for treatment of illnesses in addition to AEDs, such as antipyretics, antibiotics, vitamins, minerals, and etc. Medications that prescribed to children are usually in the form of syrups, solutions, suspensions, elixirs, tablets or capsules, which often contained carbohydrate excipients in the formulation. The carbohydrate

excipients in medications that the body can be systemically absorbed, can markedly influence the effectiveness of the KD to control seizures; however, they are not specified on the drug labels (13). The carbohydrate excipients include glucose, starches, glucose-like substances such as fructose and maltose, also include glucogenic substances such as mannitol, sorbitol, and glycerin. These excipients act as sweetening agent, flavoring agent, taste-masking agent, coating agent, diluent, binder, disintegrating agent, viscosity increasing agent, preservative, and emollient (14-17). If the clinicians do not know the carbohydrate content of all medications that the patient receives, it will not be able to accurately determine carbohydrate intake in the KD regimen. These may cause the patient to obtain exceed total carbohydrate intake leading to poor seizure control.

There were several studies that discuss the carbohydrate content of medications for patients with epilepsy treated with KD. Most studies collected the carbohydrate content of medications used in children and adults treated with KD include AEDs, antipyretics, analgesics, vitamins, iron supplements, laxatives,

antibiotics, and etc., to help clinicians determine the carbohydrates from medications (14-16). In addition, the review articles associated with the use of KD in pediatric patients with epilepsy suggested that pharmacists can play important roles in limiting the use of medications with high carbohydrate content (11).

Carbohydrates from medications were the source of the carbohydrates that have been neglected. In normal practice, the carbohydrate content of medications was not subtracted from the total carbohydrate intake but clinicians just restricted the use of medications with high carbohydrate content. However, the previous studies demonstrated the importance of monitoring and compiling carbohydrate content of medications that were only used in abroad; many medications were not being used in Thailand. The total carbohydrate content of medications that the patient received was also missing. Carbohydrate content of medications that the patient received may change the ketogenic ratio. The change of the ketogenic ratio may be caused by the loss of ketosis resulted in uncontrolled seizures. In Thailand, no study has reported about the carbohydrate content of medications as a database

for epileptic children treated with KD. Accordingly, this study aims to establish a database of the carbohydrate content of medications for epileptic children treated with KD and to investigate the total carbohydrate content of medications prescribed to these patients. It can be evaluated the necessity of calculation of the carbohydrate content of medications for planning KD regimen in children.

1.2 Objectives of the study

1. To establish a database of the carbohydrate content of medications for epileptic children treated with KD
2. To investigate the carbohydrate content of medications in epileptic children treated with KD

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.3 Benefits of the study

This study provides information about the carbohydrate content of medications as a database for pediatricians in order to avoid medications with high carbohydrate content used in epileptic children treated with KD. It can be applied for the KD ratio calculation accurately.

CHAPTER II

LITERATURE REVIEW

2.1 Epilepsy and treatment options

2.1.1 Definition of epilepsy

Epilepsy was described as a brain disorder characterized by an ongoing to recurrent epileptic seizures. For practical reasons and in a clinical setting, patients with single seizures, provoked seizures, or febrile seizures were not classified as epilepsy. A seizure, which had occurred in the preceding 2 years was defined as active epilepsy (18).

2.1.2 Prevalence of epilepsy

The recent report was approximately 4-10 patients per 1,000 people (19). Epilepsy was common in underdeveloped countries, possibly due to the poorer perinatal care, requirements of adequate nutrients, and hygiene, and also the greater chance of brain injury or cerebral infection (20).

2.1.3 Etiology of epilepsy

The etiology of epilepsy was a major factor of clinical study and prognosis.

According to the International League Against Epilepsy (ILAE) 2017, the etiology of epilepsy was divided as following :

2.1.3.1 Structural etiology

The idea of a structural etiology was that a structural abnormality had a considerable risk of being related to epilepsy based on suitably designed studies (21).

A structural etiology referred to abnormalities seen on structural neuroimaging wherein the electroclinical evaluation collectively with the imaging findings cause a reasonable conclusion that the imaging abnormality was the probable cause of the patient's seizures (22).

2.1.3.2 Genetic etiology

The idea of genetic epilepsy was a known or presumed chromosomal mutation in which seizures were a core symptom of the disorder. Epilepsy in which a genetic etiology has been concerned was quite varied and, in a lot of cases, the underlying genes did not seem to be known (23).

2.1.3.3 Infectious etiology

The infectious etiology was the most common etiology worldwide where epilepsy occurred (24). The idea of associate infectious etiology was that it directly resulted from a recognized infection that seizures were a core symptom of the disorder. An infectious etiology referred to epileptic patients, in preference to with seizures occurring in the putting of acute infection which included meningitis or encephalitis (23).

2.1.3.4 Metabolic etiology

The idea of metabolic epilepsy was that it directly consequences from a recognized or presumed metabolic disease wherein seizures were a core symptom of the disorder. In several cases, metabolic disorders could have a genetic disorder. It was possible that the majority of metabolic epilepsies could have a genetic basis. The identification of specific metabolic causes of epilepsy was extraordinarily crucial because of implications for specific treatment options and potential prevention of learned impairment (23).

2.1.3.5 Immune etiology

The idea of immune epilepsy was an immune sickness in which seizures are a core symptom of the disorder. An immune etiology can be explained evidence of autoimmune-mediated inflammation of central nervous system. The autoimmune encephalitis could be diagnosed with specific antibody testing (25).

2.1.3.6 Unknown etiology

Unknown etiology means that the motive of the epilepsy was unknown. In this case, it was not possible to make a specific analysis apart from the fundamental electroclinical diagnosis (23).

2.1.4 Treatment options for epilepsy

2.1.4.1 Pharmacological treatment

The event of a single seizure did not need the starting of AEDs. The risk of recurrent seizures needed to guide AEDs prescription. In children, key risk factors were epileptic syndrome related to seizures, atypical electroencephalography results, cerebral palsy, and severe head trauma. In the absence of risk factors and no recurrence of a seizure, clinicians ought to be contemplated delaying use of AEDs

until a second seizure happened due to common adverse effects in cognitive and behavioral functions (26-28). The treatment ought to be initiated with monotherapy. The suitable option of AEDs depended on the presence of epilepsy syndrome, types of seizures, other medications, the presence of chronic diseases, lifestyle, and preference of the patient (29). In children (younger than 16 years), choice of epileptic drugs were carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, valproic acid, clonazepam, vigabatrin, clobazam, lamotrigine, zonisamide, oxcarbazepine, levetiracetam, or ethosuximide, which depended on seizure disorders (focal seizure, generalized seizure, absence seizure, and focal/generalized seizure) (30). Monotherapy with all indicated AEDs ought to be tried before starting combination therapy. When seizure-free had been observed for 2-5 years, AEDs should be discontinued (26, 30, 31).

2.1.4.2 Surgical treatment

More than 30% of patients showed uncontrolled epilepsy. These sufferers had continued seizures notwithstanding of suitable AED remedy (32). Surgery in suitably selected patients leads to typically decreased frequency of seizures to

improve quality of life. More than 76% of patients were seizure-free after surgery (33).

2.1.4.3 Other treatment

For patients with seizures that were uncontrolled with AEDs or unable to undergo surgical intervention, alternative treatments including ketogenic diets, vagus nerve stimulators, and implantable brain neurostimulators might be considered (29).

2.2 Ketogenic diet

2.2.1 Definition of ketogenic diet

The KD was a high-fat, low-carbohydrate, adequate-protein diet that promotes the synthesis of acetoacetate, beta-hydroxybutyrate, and acetone (the ketone bodies) (34). The ketone bodies were synthesized in the liver in the periods of starvation or diminished carbohydrate intake (35). The KD was a beneficial nonpharmacologic treatment for intractable epilepsy in children, which was described as epilepsy that cannot respond to three or more AEDs. This treatment approach could be a suitable option for patients with intractable epilepsy and

patients who were not surgical candidates. Most of the patients who had been introduced to KD have used five or more AEDs (3, 36).

2.2.2 Types of ketogenic diet

The four types of KD included the classic KD, the medium-chain triglyceride (MCT) diet, the modified Atkins diet (MAD) and the low glycemic index treatment (LGIT), which were effective for epilepsy treatment (37).

2.2.2.1 Classic ketogenic diet

The classic KD contained 3:1 or 4:1 ratio of grams of fat to grams of protein plus carbohydrates (fat: non-fat ratio), with 90% of total energy came from fat, 7% from protein, and 3% from carbohydrates. The energy was usually limited to 80-90% of the daily recommendations for the age of the patient. Fluid intake was restricted to 90% based on clinical experts in KD in the past rather than on scientific evidence (38, 39).

2.2.2.2 Medium-chain triglyceride (MCT) diet

MCT diet was developed to provide more palatable diet. MCTs provided more ketone production per calorie than the long-chain triglycerides (LCTs) used in

the classic KD resulting in increased carbohydrates and protein portions (70% of total calories from fat, 10% from protein, and 20% from carbohydrates). The MCT diet required less fat consumption to produce ketosis compared to the classic KD because of more rapidly metabolized. The common side effects of MCT diet were stomach discomfort, diarrhea, nausea, vomiting, and bloating. Even though the MCT diet caused intolerable gastrointestinal side effects, it could be corrected by reducing the total amount of MCTs and increasing the amount of LCTs (4, 40).

2.2.2.3 Modified Atkins diet (MAD)

The MAD had a fat: non-fat ratio of 0.9:1, with approximately 65% of the energy coming from fat. In children, the carbohydrates were at first limited to 10 g/day and increased up to 20 g/day after 3 months. Adults were initiated at 15 g/day and after one month increased up to 20-30 g/day. There were differences between the MAD and other types of KD. The MAD was no fluid or calorie restriction or limitation. Foods quantities were not weighed out to the gram, but carbohydrate counts were monitored by patients and/or caregivers. It was started outside of the hospital and the patient did not need to fast before starting the diet. The restriction

on carbohydrate intake was maintained indefinitely, fat was promoted with the purpose of increasing ketosis (41).

2.2.2.4 Low glycemic index treatment (LGIT)

The LGIT allowed consumption of carbohydrates with a glycemic index of less than 50. The total of carbohydrates was up to 40-60 g/day. The LGIT mostly contained 45% of energy from fat, 28% from protein, and 27% from carbohydrates. Food quantities were not weighed out to the gram, but were based on portion sizes. It was started outside of the hospital different from the classic KD (42).

2.2.3 Mechanism of actions of ketogenic diet

There were many hypotheses of the mechanism of actions of the KD to control seizure. Even though the mechanisms of KD were unclear, these were usually related to major metabolic changes by increased ketone bodies levels, mainly acetoacetate and beta-hydroxybutyrate (43, 44). The changes in the levels of glutamate and gamma-aminobutyric acid (GABA), which were the important excitatory and inhibitory neurotransmitters, had been suggested as the feasible

mechanism of actions of the KD. The result of a clinical study, the GABA levels of responders were higher than those of non-responders in KD treatment (45). Moreover, the high levels of GABA activated chloride channel receptors, which increased the influx of negatively charged ions and thus inducing hyperpolarization (46). This event inhibited the activation of calcium and sodium channels, which were necessary activities for neuronal stimulation (47). The regulation of monoamine neurotransmitter levels was suggested as a possible mechanism of action of the KD. Changes in monoamine neurotransmitter levels decreased dopamine and serotonin levels and increased norepinephrine and adenosine levels (48-51). Another anticonvulsant mechanism of KD was an antioxidant effect by particularly increased in the activity of glutathione, which decreased reactive oxygen species (ROS) (52).

2.2.4 Indication and contraindication for the use of ketogenic diet

The KD had been used as a “last treatment option” in patients with intractable epilepsy, some epileptic syndromes, and certain metabolic disorders. The available evidence had been shown that the KD had beneficial in certain conditions

including glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency syndrome, myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome), myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome), Lennox-Gastaut syndrome (LGS), infantile spasms, Rett syndrome, tuberous sclerosis, subacute sclerosing panencephalitis, glycogenesis type V, Landau-Kleffner, Lafora body disease, and some types of mitochondrial disorders. The KD was contraindicated in patients with disorders of fatty acid transport and oxidation. The appearance of certain clinical conditions as following were also contraindicated; delay of growth and development, hypotonia, cardiomyopathy, myoglobinuria, exercise intolerance, and fatigability. The patient ought to be evaluated to rule out an inborn error of metabolism before beginning the KD (38).

2.2.5 Efficacy of ketogenic diet

In 1998, the first multicenter prospective design in children with intractable epilepsy treated with KD showed that more than 50% of the patients had a greater than 50% seizure reduction after 6 months (53). Many clinical studies had advocated the overall efficacy of the KD. Two independent meta-analyses had confirmed that

the KD as an adjunctive treatment for intractable epilepsy constantly results in seizure free in 10-30% and a greater than 50% seizure reduction in 50-60% of the patients (54, 55). Likewise, a randomized controlled study of more than 100 children with intractable epilepsy confirmed that more than 50% of children on MAD had greater than 50% decrease in seizure frequency (56). A review of 29 publications reported that the patients treated with MAD had a reduction in seizures of more than 50% in 44% of the patients after 6 months, of whom 24% had greater than 90% improvement (57).

2.2.6 Adverse effects of ketogenic diet

Even though there were many clinical studies of the KD, adverse effects were not constantly reported (58, 59). Metabolic abnormalities consisted of hypocalcemia (2%), acidosis (2%-5%), hypomagnesemia (5%), hyperuricemia (2%-26%), hypercholesterolemia (14%–59%), and carnitine deficiency (60-64). Gastrointestinal side effects included nausea and vomiting, diarrhea, constipation, and abdominal pain occurred in 12%-50% of children treated with KD. Moreover, ketosis resulted in

acidosis, which could cause patients to develop renal stones (65). Patients treated with KD might have been selenium deficiency, resulting in cardiac abnormalities including prolonged QT syndrome, cardiomyopathy, and sudden cardiac death (66-69). Overall, many children treated with KD could represent a delay in growth (70-72).

The long-term adverse effects on children consecutively treated with KD for more than 2 years had only been reported in a small population. In these population, there was a high risk of kidney stones, bone fractures, and delayed growth, without identified dyslipidemia (73).

2.3 Carbohydrate excipients in medications

Medications that children received were usually in the form of syrups, solutions, suspensions, elixirs, tablets or capsules, which often contained carbohydrate excipients in the formulations (11). The carbohydrate excipients in medications that the body could absorb systemically, could markedly influence the effectiveness of the KD to control seizures (13). These carbohydrate excipients were

glucose, starches, glucose-like substances such as fructose and galactose, and also included glucogenic substances such as mannitol, sorbitol, and glycerin, which acted as a sweetening agent, flavoring agent, taste-masking agent, coating agent, diluent, binder, disintegrating agent, viscosity increasing agent, preservative, and emollient as shown in **Table 1**. The celluloses and glycols were excluded because they did not be digested and absorbed systemically. Furthermore, flavorings and nonnutritive sweeteners such as aspartame and saccharin were not included because they commonly contained in trace amounts and with no significance in total carbohydrate content (14, 15, 17, 74). There were several studies that compiled carbohydrate content for epileptic children treated with KD. Feldstein et al., 1996 (14) compiled the carbohydrate content of 200 oral liquid drug products for patients on or considering a KD. The study showed that many oral liquid medications contained significant amounts of carbohydrate. Tablet and capsule formulations were preferred when possible. In 1998, Tallian et al. (15) provided a review of the use of a KD to manage patients with intractable seizures and compiled the most frequently used drugs in patients experiencing seizures. They found that liquid preparations contained

carbohydrate content ≥ 1 g/5 ml. Suspensions or carbohydrate-free bases labelling drugs should be confirmed carbohydrate content from manufacturers. Suppository preparations can be used without consideration of carbohydrate content. Later in 2001, Mcghee and Katyal (16) collected the carbohydrate content of AEDs and commonly used drugs from drug manufacturers. A database about the carbohydrate content of drugs was recommended for dietetics professionals to accurately plan a ketogenic diet and achieve the desired fat to carbohydrate and protein ratio. The result of this study applied to use as a database about the carbohydrate content of drugs for dietetics professionals to calculate a KD accurately and achieve the desired fat to carbohydrate and protein ratio. In 2012, Runyon et al. (11) compiled carbohydrate content of anti-epileptic drugs, antibiotics and antipyretics using a reference of the carbohydrate content from the pediatric dosage handbook. The result of the study showed suspensions and solutions contained highest in carbohydrate content. Tablets and capsules contained lowest in carbohydrate content. However, the previous studies demonstrated the importance of monitoring

and compiling carbohydrate content of medications that were only used in abroad,
many medications were not being used in Thailand.



Table 1 Carbohydrate excipients in medications

Types of carbohydrate excipient	Energy density (cal/g)	Functionalities
Starches	4	Binder, diluent, disintegrating agent, viscosity increasing agent
<ul style="list-style-type: none"> Corn starch, tapioca starch, rice starch, potato starch, pea starch, wheat starch 		
Sugars	4	Binder, coating agent, complexing agent, diluent, direct compression excipient, flavoring agent, sweetening agent, taste-making agent
<ul style="list-style-type: none"> Glucose, fructose, galactose, dextrose, sucrose, lactose, maltose, corn syrup 		
Sugar alcohols		
Glycerol	4.3	Preservative, coating agent, diluent, emollient,
Sorbitol	2.6	humectant, solvent,
Xylitol	2.4	sweetening agent, taste-
Lactitol	2	making agent, tonicity agent
Mannitol	1.6	
Erythritol	0.21	
Dextrin	4	Binder, diluent, stiffening agent, suspending agent
Maltodextrin	4	Binder, coating agent, diluent, direct compression excipient, osmotic agent, viscosity-increasing agent
Dextrate	4	Binder, diluent, sweetening agent

Cal/g, calories per gram

CHAPTER III

MATERIALS AND METHODS

3.1 Study design

This study was divided into two parts. Part 1 aimed to establish a database of the carbohydrate content of medications. Part 2 was retrospective descriptive design to investigate the carbohydrate content of medications in epileptic children treated with KD.

Part 1. Preparation of handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet

A list of medications for epileptic children receiving KD was accumulated from a database of King Chulalongkorn Memorial Hospital. A list of medication manufacturers was provided from 3 sources including MIMs Thailand (75), distributors, and drug information service (DIS) at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Manufacturers were contacted to clarify the purpose of the request for data of carbohydrate content of medications and asked for their permission to apply the

data in clinical practice. Carbohydrate content of these medications were obtained from manufacturers by telephone, email or letter including glucose, starches, glucose-like substances such as fructose and maltose, also included glucogenic substances such as mannitol, sorbitol, and glycerin. The other carbohydrates such as the celluloses and glycols were not specifically requested, because they did not be digested and absorbed systemically. Furthermore, flavoring agents and nonnutritive sweeteners such as aspartame and saccharin were not included, because they commonly contained in very little amounts and did not add significantly to the total carbohydrate content. In the case of formulation confidentiality, manufacturers provided data in terms of the total carbohydrate content of medications, which did not provide details of each excipient. The handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with KD was created. Data of carbohydrate content of medications were expressed in grams per dosage unit. Date of data retrieval from the manufacturers was also identified. In addition, this handbook also contained the definition of KD, calculation of fat, protein and carbohydrate content for epileptic children treated with KD to provide the readers' benefit from the

handbook. The content validity of handbook was evaluated by index of item objective congruence; IOC. In this process, the questionnaire was checked by 3 experts, who were nutrition clinicians.

The IOC was used to evaluate the items of the questionnaire based on the score range from -1 to +1 as shown in **Table 2**.

Table 2 The score range for index of item objective congruence evaluation

Evaluation	Score
Congruent	+1
Questionable	0
Incongruent	-1

The content validity was analyzed by calculating IOC of items in the questionnaire using the following equation:

$$\text{IOC of items in the questionnaire} = \frac{\sum x}{N}$$

$\sum x$ = total scores in each item of the questionnaire

N = number of experts

The IOC of items in the questionnaire were calculated the IOC of the handbook using the following equation:

$$\text{IOC of handbook} = \frac{\sum y}{n}$$

$\sum y$ = the sum of the IOC of items in the questionnaire

n = number of items in the questionnaire

The handbook that had score higher than or equal to 0.5 had the appropriate content validity. On the other hand, the handbook that had score lower than 0.5 was then revised, the content should be improved to be appropriate and then re-evaluated the content validity.

Part 2. Evaluation carbohydrate content of medications for epileptic

children treated with ketogenic diet

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The data of carbohydrate content of medications in the handbook were used as a database to investigate the carbohydrate content of medications in epileptic children treated with KD.

Study samples

The study samples were KD order forms for epileptic children treated with KD whose aged younger than 18 years old during 2009-2017 at King Chulalongkorn

Memorial Hospital. This protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) No. 350/61 and certificate of approval (COA) No. 757/2018. Approval date was 3 August 2018.

KD order forms for epileptic children during 2009-2017 were recruited from medical records at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Clinical and nutritional data of epileptic children were obtained from medical records and KD order forms from the pediatric nutrition unit. Data collection consisted of gender, age, the age of KD initiation, body weight, height, body mass index (BMI), diagnosis, seizure frequency, urine ketone, serum ketone, number of medications and doses, daily fat, protein, carbohydrates, fluid and calories content, and fat: non-fat (protein plus carbohydrates) gram ratio.

Three events of KD order forms including KD initiation, follow-up visit, and hospital re-admission were used to collect clinical and nutritional data. KD protocol of King Chulalongkorn Memorial Hospital, children were initiated by hospitalization to dietary planning and monitoring adverse effects from KD. After the children achieved

the target level of ketosis (serum ketone 2-5 mmol/l and urine ketone 80-160 mg/dl) and without serious adverse effects, children were allowed to discharge from the hospital. Therefore, in an event of KD initiation, data were collected on the day of full KD regimen that children allowed to discharge from the hospital. Follow-up visits were recommended initially at least every 3 months after hospital discharge. Children under 1-year-old or children that could not maintain the level of ketosis may be more frequent follow-up visits in 2-4 weeks. Thus, in an event of follow-up visit, data were collected on every follow-up visits that KD regimens were changed. In addition, due to poor physical health, children with epilepsy often had other illnesses leading causes of hospital re-admission in the hospital. Consequently, in an event of hospital re-admission, data were collected on the first day of admission and every 4 weeks until hospital discharge as shown in **Figure 1**.

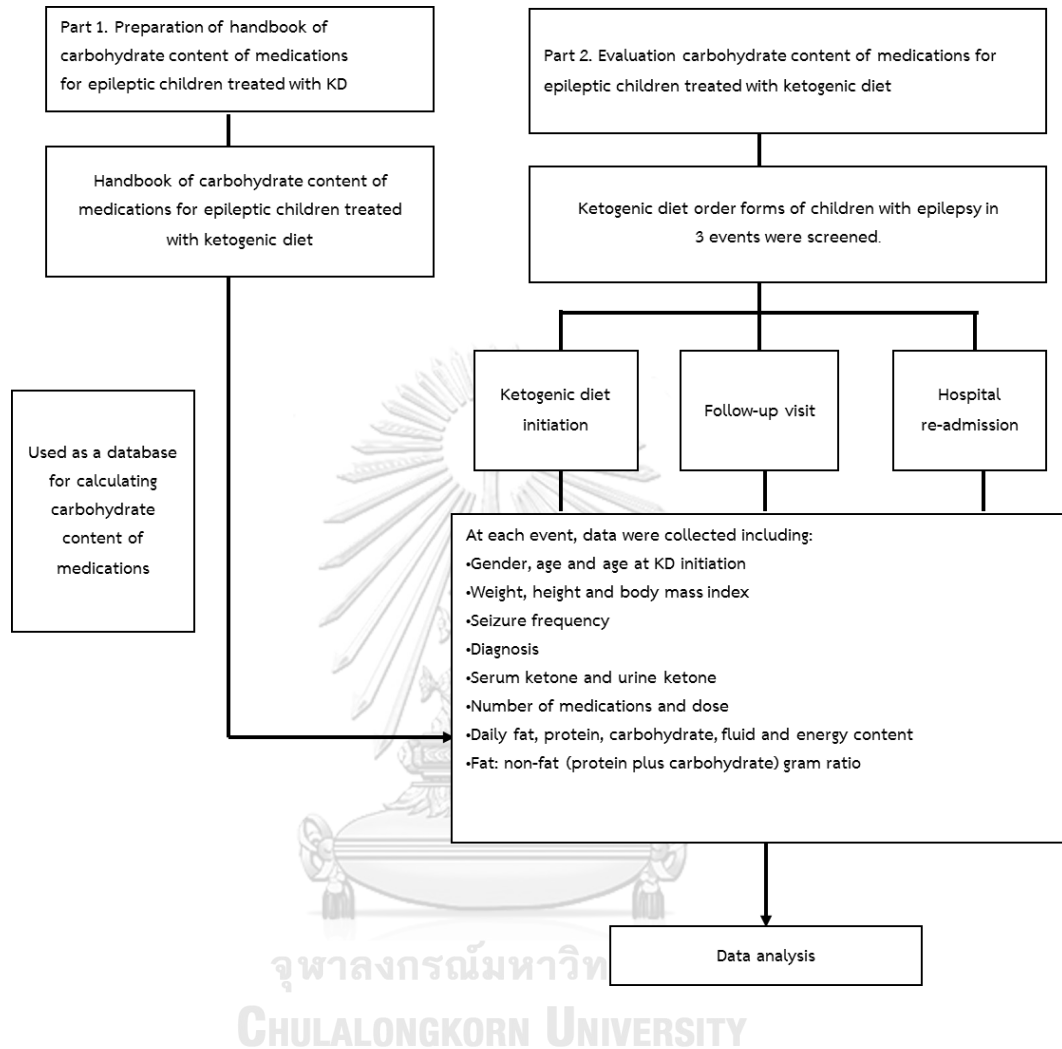


Figure 1 Study design

3.2 Statistical analysis

The quantitative data were analyzed by using Statistical Program for Social Sciences (SPSS) version 20. Each variable in this study was tested for data distribution by Shapiro-Wilk test. Non-parametric tests were used when the data were non-normal distribution. The data were shown as median and interquartile range (IQR). Considering the carbohydrate content of medications, we analyzed at each event as shown in **Table 3**.

Table 3 Statistical analysis

Parameters	Statistics*
1. Comparison carbohydrate content of medications	Non-parametric statistics <ul style="list-style-type: none"> ● Mann-Whitney U test
2. Comparison of carbohydrate content between the prescribed diet and the prescribed diet plus carbohydrates from medications in each event	Non-parametric statistics <ul style="list-style-type: none"> ● Mann-Whitney U test
3. Comparison of fat: non-fat gram ratio between the prescribed diet and the prescribed diet plus carbohydrates from medications in each event	Non-parametric statistics <ul style="list-style-type: none"> ● Mann-Whitney U test
4. Factors correlated with the seizure frequency	Non-parametric statistics <ul style="list-style-type: none"> ● Spearman's correlation

* Statistically significant was set at $p < 0.05$.

CHAPTER IV

RESULTS

4.1 Part 1. Preparation of handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet

In the handbook, the content consisted of the definition of KD, calculation of daily dietary prescription for KD therapy, the definition of carbohydrate excipients, and carbohydrate content of medications used in epileptic children. The IOC of the handbook of carbohydrate content of medications was 1.0, which had the appropriate content validity

All of 211 medications in 31 classifications were collected and shown in **Table 4**. The median of the carbohydrate content of medications was 0.03 (0.00-0.15) g/dosage unit from 40 oral liquid dosage forms (18 syrups, 10 suspensions, 10 solutions, and 2 elixirs), 105 solid dosage forms (84 tablets, 16 capsules, and 5 powders), and 66 injections. The median of the carbohydrate content of oral liquid dosage forms and solid dosage forms were 0.52 (0.13-1.78) and 0.06 (0.003-0.14)

g/dosage unit, respectively. This study showed significant difference between the carbohydrate content of oral liquid dosage forms and that of solid dosage forms ($p < 0.001$) as shown in **Table 5**. For injections, only methylprednisolone sodium succinate (Solu-medrol[®]) injection 40 mg/vial contained carbohydrate excipients in the formulation as 0.025 g/vial. The rest of injections did not contain carbohydrates in the formulations.



Table 4 Classification of 211 medications in handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet

Classification of medications	Numbers (%)
1. Antibiotics	68 (32.23)
2. Antiepileptic drugs	46 (21.80)
3. Vitamins	12 (5.69)
4. Minerals	7 (3.32)
5. Antipyretics	7 (3.32)
6. Corticosteroids	7 (3.32)
7. Electrolyte supplements	7 (3.32)
8. Antiulcer agents	6 (2.84)
9. Diuretics	5 (2.37)
10. Antihypertensive agents	5 (2.37)
11. Antiallergic agents	5 (2.37)
12. Mucolytic agents	4 (1.90)
13. Antifungal agents	4 (1.90)
14. Laxatives	4 (1.90)
15. Sedatives	3 (1.42)
16. Antiviral agents	3 (1.42)
17. Antidiuretic agents	2 (0.95)
18. Chemotherapy agents	2 (0.95)
19. Muscle relaxants	2 (0.95)
20. Analgesic	1 (0.47)
21. Antigout agent	1 (0.47)
22. Antihyperkalemic agent	1 (0.47)
23. Antiglaucoma agent	1(0.47)
24. Anthelmintic	1(0.47)
25. Antidysrhythmic agent	1(0.47)
26. Anticoagulant	1(0.47)
27. Nonsteroidal anti-inflammatory drug	1(0.47)
28. Thyroid agent	1(0.47)
29. Antispasmodic agent	1(0.47)
30. Gallstone solubilizing agent	1(0.47)
31. Phosphodiesterase-5 inhibitor	1(0.47)

Table 5 Carbohydrate content of the medications

Dosage forms	Carbohydrate content * (g/dosage unit)	p-value**
Oral liquid dosage forms (N=40)	0.52 (0.13-1.78)	
• Suspensions (N=10)	1.56 (0.04-4.19)	
• Syrups (N=18)	0.67 (0.36-2.65)	
• Elixirs (N=2)	0.31	
• Solutions (N=10)	0.17 (0.00-0.51)	<0.001
Solid dosage forms (N=105)	0.06 (0.003-0.14)	
• Tablets (N=84)	0.06 (0.01-0.14)	
• Capsules (N=16)	0.06 (0.02-0.17)	
• Powders and granules (N=5)	0.00 (0.00-3.44)	

g/dosage unit; grams per dosage unit; N, number of medications

*Data were shown as median (interquartile range).

**Comparison of carbohydrate content between oral liquid dosage forms and solid dosage forms by using Mann-Whitney U test. (Statistically significant was set at $p < 0.05$.)

For injections, only methylprednisolone sodium succinate (Solu-medrol®) injection 40 mg/vial contained carbohydrate excipients in the formulation as 0.025 g/vial.

4.2 Part 2. Evaluation carbohydrate content of medications for epileptic

children treated with ketogenic diet

CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.2.1 Characteristics of epileptic children treated with ketogenic diet

Overall 169 KD order forms in children with epilepsy during 2009-2017 were recruited in this study divided into 38 orders for KD initiation, 89 orders for follow-up visits, and 42 orders for hospital re-admission. All KD order forms were derived from 38 children with epilepsy. At KD initiation, the median age was 4.3 (1.7-10.8) years

old. Serum ketone was 2.50 (1.60-3.98) mmol/l and urine ketone was 80 (40-80) mg/dl. BMI was 14.15 (13.05-15.86). Body weight was 15.50 (8.15-31.13) kg. Height was 103.50 (81.75-142.25) cm. Seizure frequency was 24 (1-71) times per week. The median number of AEDs was 4 (3-5). The demographic and clinical data of children were shown in **Table 6**. Ten of initial children remained on the diet. Three children who initiated the diet have died due to concurrent medical conditions. Twenty-five of 38 children discontinued KD therapy. The reasons were lack of compliance (9 children), seizure free (8 children), lack of effectiveness (2 children), significant complications from KD (2 children), and unknown (4 children). At follow-up visit, 89 KD order forms had been changed of KD regimen. The top 3 leading causes of changing the KD regimen in children treated KD were static weight (16.85%), inducing ketosis (12.36%), weight loss (11.24%), and rapid weight gain (11.24%) as shown in **Table 7**. At hospital re-admission, 42 KD order forms were collected. The top 3 leading causes of hospital re-admission in children treated KD were pneumonia (21.43%), intractable seizure (9.52%), status epilepticus (9.52%), abnormal movement

(7.14%), febrile infection-related epileptic syndrome (7.14%), and malnutrition with refeeding syndrome (7.14%) as shown in **Table 8**.



Table 6 Demographic and clinical data of 38 epileptic children

Characteristics	Numbers (%)
Gender	
• Males	14 (36.84)
• Females	24 (63.16)
Age	
• ≤12 months	7 (18.42)
• >12 months	31 (81.58)
AEDs used at KD initiation	
• Levetiracetam	28
• Topiramate	27
• Clobazam	13
• Sodium valproate	12
• Clonazepam	12
• Vigabatrin	10
• Phenobarbitone	10
• Phenytoin	8
• Lamotrigine	6
• Lacosamide	5
• Perampanel	5
• Zonisamide	4
• Carbamazepine	3
Seizure etiology	
Genetic etiology 4 (10.53)	
• Pyridoxal-5'-phosphate dependent epilepsy	2
• Early infantile epileptic encephalopathy due to SCN2A mutation	1
• Kabuki syndrome	1
Structural or metabolic etiology 18 (47.37)	
• Lennox-Gastaut syndrome	9
• Cortical dysplasia	2
• Acute disseminated encephalomyelitis	1
• Brain lesion	1
• Congenital brain anomaly	1
• Encephalopathy	1
• Intracranial hemorrhage	1

Table 6 Demographic and clinical data of 38 epileptic children

Characteristics	Numbers (%)
● Multiloculated hydrocephalus	1
● Schizencephaly	1
Immune etiology	3 (7.89)
● Autoimmune encephalitis	2
● Anti-NMDA encephalitis	1
Infectious etiology	4 (10.53)
● Viral encephalitis	3
● Meningoencephalitis	1
Unknown etiology	9 (23.68)

Numbers, number of children; KD, ketogenic diet; AEDs, anti-epileptic drugs; SCN2A, sodium voltage-gated channel alpha subunit 2; NMDA, N-methyl-D-aspartate

Table 7 Causes of follow-up visit in 89 ketogenic diet order forms to change the ketogenic diet regimen

Causes of changing ketogenic diet regimen	Numbers (%)
Static weight	15 (16.85)
Inducing ketosis	11 (12.36)
Weight loss	10 (11.24)
Rapid weight gain	10 (11.24)
Increasing calories intake according to age or activity	7 (7.87)
Transitioning to oral feeding	6 (6.74)
Switching infant formula	5 (5.62)
Hypercholesterolemia	5 (5.62)
Transitioning to blenderized diet	4 (4.49)
Transitioning from classic diet to modified MCT diet	4 (4.49)
Diarrhea	2 (2.25)
Poor compliance	2 (2.25)
Planning to discontinue ketogenic diet therapy	2 (2.25)
Reducing carbohydrate intake	2 (2.25)
Constipation	1 (1.12)
Increasing protein intake	1 (1.12)
Transitioning protein from casein to meat	1 (1.12)
Transitioning to solid food	1 (1.12)

MCT, medium-chain triglyceride

Table 8 Causes of hospital re-admission described in 42 ketogenic diet order forms

Causes of hospital re-admission	Numbers (%)
Pneumonia	9 (21.43)
Intractable seizure	4 (9.52)
Status epilepticus	4 (9.52)
Abnormal movement	3 (7.14)
Febrile infection-related epileptic syndrome	3 (7.14)
Malnutrition with refeeding syndrome	3 (7.14)
Acute diarrhea	2 (4.76)
Surgery intervention	2 (4.76)
Viral encephalitis	2 (4.76)
Bronchitis	1 (2.38)
Cerebellar ataxia rule out from phenytoin	1 (2.38)
Fever provoke seizure	1 (2.38)
Gastritis	1 (2.38)
Influenza	1 (2.38)
Inducing ketosis	1 (2.38)
Lennox-Gastaut Syndrome	1 (2.38)
Otitis media	1 (2.38)
Overdose antiepileptic drugs	1 (2.38)
Shaken baby syndrome	1 (2.38)

4.2.2 Daily dietary prescription

At KD initiation, 38 KD order forms were screened. The median fat, protein, and carbohydrate content were 112.03 (72.59-133.25), 25.29 (17.19-35.78), and 22.55 (12.91-36.00) g/day, respectively. Fat: non-fat gram ratio was 2.02 (1.79-2.53):1. The median daily calories content was 1,188.50 (793.38-1,412.75) kcal/day and fluid content was 1,100.00 (705.00-1,400.00) ml/day.

At follow-up visit, 89 KD order forms were screened. The median fat, protein, and carbohydrate content were 116.80 (89.65-137.25), 27.00 (21.80-38.40), and 22.00 (13.00-30.24) g/day, respectively. Fat: non-fat gram ratio was 2.18 (1.83-2.69):1. The median daily calories content was 1,241.90 (968.60-1,453.25) kcal/day and fluid content was 1,100.00 (900.00-1,325.00) ml/day.

At hospital re-admission, 42 KD order forms were screened. The median of fat, protein, and carbohydrate content were 110.00 (97.10-120.81), 29.30 (21.20-35.00), and 14.88 (3.11-25.63) g/day, respectively. Fat: non-fat gram ratio was 2.26 (1.97-2.85):1. The median daily calories content was 1,175.95 (1,037.03-1,285.00) kcal/day and fluid content was 1,000.00 (750.00-1,260.00) ml/day as shown in **Table**

9.

Table 9 Daily dietary prescription

Details	Daily dietary prescription*			
	KD initiation (N=38)	Follow-up visit (N=89)	Hospital re-admission (N=42)	Overall (N=169)
Fat content				
- g/day	112.03 (72.59-133.25)	116.80 (89.65-137.25)	110.00 (97.10-120.81)	113.00 (89.45-133.25)
- g/kg/day	7.13 (4.53-9.63)	6.91 (5.01-9.74)	7.41 (4.44-9.53)	7.10 (4.93-9.57)
Protein content				
- g/day	25.29 (17.19-35.78)	27.00 (21.80-38.40)	29.30 (21.20-35.00)	26.00 (20.80-36.36)
- g/kg/day	1.62 (1.21-2.18)	1.57 (1.21-2.05)	1.97 (1.27-2.13)	1.67 (1.24-2.12)
Carbohydrate content				
- g/day	22.55 (12.91-36.00)	22.00 (13.00-30.24)	14.88 (3.11-25.63)	21.00 (12.67-30.00)
- g/kg/day	1.68 (1.04-2.40)	1.79 (0.88-2.45)	1.34 (0.25-2.50)	1.68 (0.73-2.46)
Fluid content				
- ml/day	1,100.00 (705.00-1,400.00)	1,100.00 (900.00-1,325.00)	1,000.00 (750.00-1,260.00)	1,100.00 (800.00-1,300.00)
- ml/kg/day	67.43 (45.85-93.44)	63.35 (46.35-84.35)	69.91 (48.36-84.00)	67.42 (46.44-84.35)
Energy content				
- kcal/day	1,188.50 (793.38-1,412.75)	1,241.90 (968.60-1,453.25)	1,175.95 (1,037.03-1,285.00)	1,189.80 (945.25-1,403.00)
- kcal/kg/day	75.64 (48.44-101.72)	72.14 (53.48-103.57)	79.71 (46.28-101.01)	74.89 (52.06-101.61)
Fat: non-fat gram ratio	2.02 (1.79-2.53):1	2.18 (1.83-2.69):1	2.26 (1.97-2.85):1	2.17 (1.89-2.70):1

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms

*Data were shown as median (interquartile range).

4.2.3 Daily number and carbohydrate content of medications

The daily number of all medications at hospital re-admission, KD initiation, and follow-up visit were 11 (9-14), 10 (7-12), and 8 (6-10), respectively as shown in

Table 10. The daily carbohydrate content of all medications at hospital

re-admission, follow-up visit, and KD initiation were 1.40 (0.79-2.49), 0.98 (0.63-1.54), and 0.81 (0.51-1.35) g/day, respectively as shown in **Table 11** and **Figure 2-4**.

Table 10 Number of medications in 3 events of ketogenic diet order form

Categories	Number of medications*		
	KD initiation (N=38)	Follow-up visit (N=89)	Hospital re-admission (N=42)
All medications	10 (7-12)	8 (6-10)	11 (9-14)
AEDs	4 (3-5)	4 (3-4)	4 (4-5)
Other medications**	5 (3-8)	5 (3-7)	7 (5-9)

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; AEDs, anti-epileptic drugs

*Data were shown as median (interquartile range).

**Antibiotics, vitamins, minerals, antipyretics, corticosteroids, electrolyte supplements, antiulcer agents, diuretics, and etc.

Table 11 Carbohydrate content of the medications in 3 events of ketogenic diet order form

Categories	Carbohydrate content* (g/day)		
	KD initiation (N=38)	Follow-up visit (N=89)	Hospital re-admission (N=42)
All medications	0.81 (0.51-1.35)	0.98 (0.63-1.54)	1.40 (0.79-2.49)
AEDs	0.37 (0.25-0.87)	0.59 (0.17-1.10)	0.92 (0.29-1.41)
Other medications**	0.63 (0.13-0.52)	0.46 (0.13-0.62)	0.77 (0.32-0.88)

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; AEDs, anti-epileptic drugs

*Data were shown as median (interquartile range).

**Antibiotics, vitamins, minerals, antipyretics, corticosteroids, electrolyte supplements, antiulcer agents, diuretics, and etc.

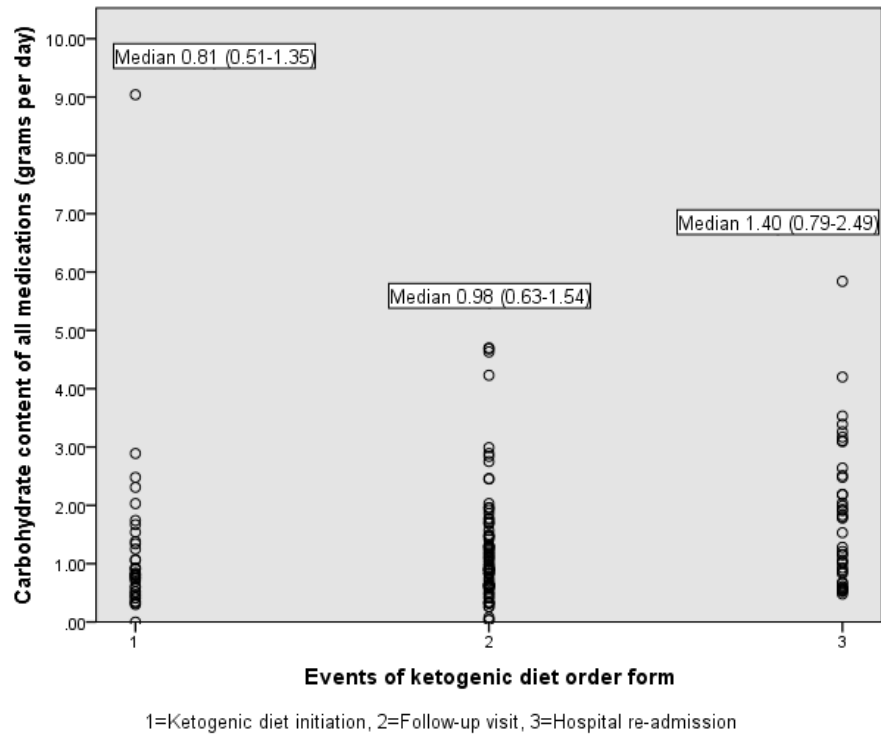


Figure 2 Carbohydrate content of all medications

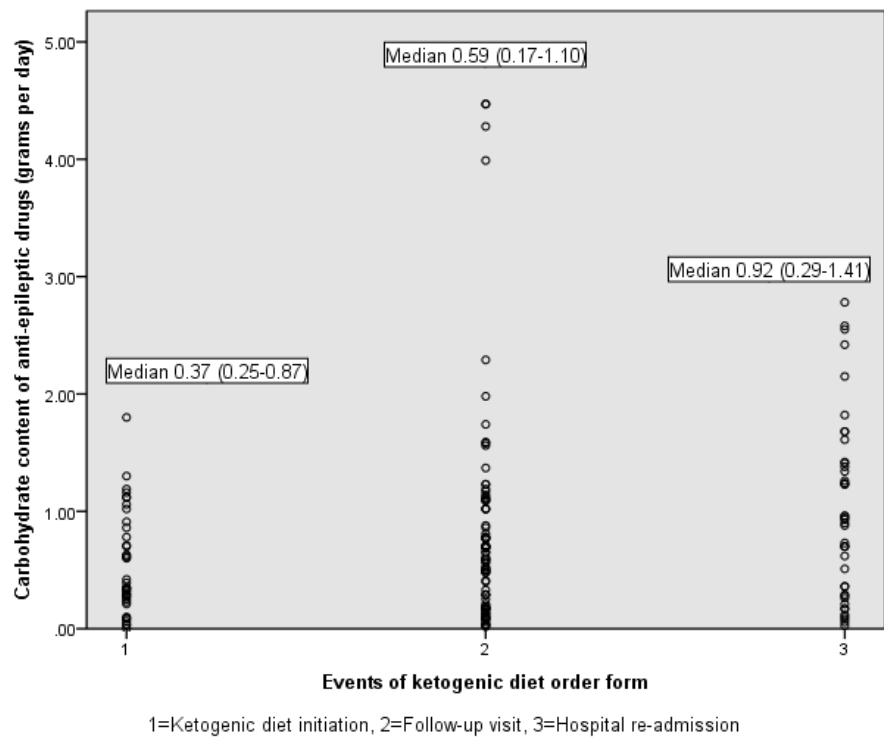


Figure 3 Carbohydrate content of anti-epileptic drugs

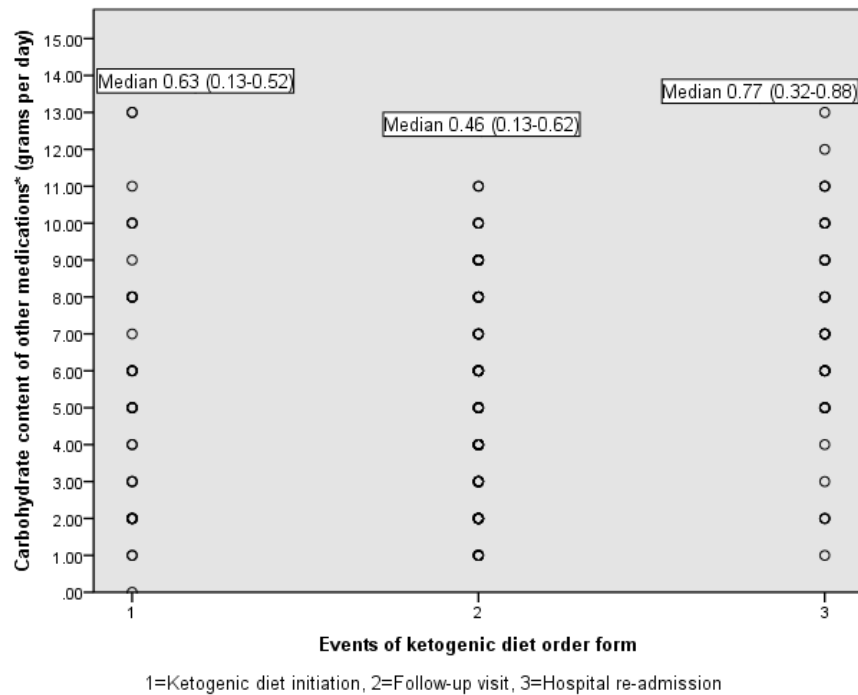


Figure 4 Carbohydrate content of other medications

In addition, we performed subgroup analysis according to the carbohydrate content of medications. KD order forms were categorized by carbohydrate content of medications. Thirty KD order forms were shown that children were received carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day as shown in **Table 12**.

Table 12 Ketogenic diet order forms categorized by carbohydrate content of the medications

Carbohydrate content of medications (g/day)	Number of KD order forms		
	KD initiation (N=38)	Follow-up visit (N=89)	Hospital re-admission (N=42)
<2	33	78	28
≥2	5	11	14

KD, ketogenic diet, N, number of KD orders, g/day, grams per day

4.2.4 Daily carbohydrate content

Although in normal practice, the carbohydrates from medications were not included in the daily carbohydrate content as prescribed, children will be restricted the use of medications with high carbohydrate content such as suspensions, syrups, elixirs, or solutions. In this study, there was no significant difference between carbohydrate content in the prescribed diet and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications ($p>0.05$) as shown in **Table 13**.

Table 13 Daily carbohydrate content

Events of KD order form	Daily carbohydrate content* (g/day)	
	Prescribed diet	Prescribed diet plus carbohydrates from medications
KD initiation (N=38)	22.55 (12.91-36.00)	25.57 (14.92-36.63)
Follow-up visit (N=89)	22.00 (13.00-30.24)	24.46 (14.21-31.43)
Hospital re-admission (N=42)	14.88 (3.11-25.63)	17.18 (5.43-27.43)
Overall (N=169)	21.00 (12.67-30.00)	22.71 (13.59-31.05)

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; g/day, grams per day

*Data were shown as median (interquartile range).

When considering the carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day from 30 KD order forms, there was significant difference between carbohydrate content in the prescribed diet and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications at the event of follow-up visit and overall ($p < 0.05$) as shown in **Table 14**.

Table 14 Daily carbohydrate content considering carbohydrate content of the medications ≥ 2 g/day

Events of KD order form	Daily carbohydrate content* (g/day)		p-value**
	Prescribed diet	Prescribed diet plus carbohydrates from medications	
KD initiation (N=5)	13.78 (6.50-18.03)	15.81 (9.19-23.71)	0.421
Follow-up visit (N=11)	0.00 (0.00-21.90)	4.70 (4.23-24.46)	0.047
Hospital re-admission (N=14)	17.88 (0.00-31.05)	20.96 (3.92-34.18)	0.329
Overall (N=30)	14.77 (0.00-21.93)	17.55 (4.22-25.15)	0.048

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; g/day, grams per day

*Data were shown as median (interquartile range).

**Mann-Whitney U test (Statistically significant level was set at $p < 0.05$.)

We found a girl who did not allow carbohydrates in the KD regimen at the event of follow-up visit and hospital re-admission. Her KD regimen consisted of 8 egg whites, canola oil 25 ml, rice bran oil 25 ml, and medium-chain triglycerides solution 50 ml. In such children, any added carbohydrates from any sources may be disturbed her ketosis level. Clinicians need to be aware of the therapeutic outcome.

4.2.5 Fat: non-fat (protein plus carbohydrate) gram ratio

In each event of KD order form, there was no significant difference between fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet and fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet plus carbohydrates from medications ($p>0.05$) as shown in **Table 15**.

Table 15 Fat: non-fat gram ratio

Events of KD order form	Fat: non-fat gram ratio*	
	Prescribed diet	Prescribed diet plus carbohydrates from medications
KD initiation (N=38)	2.02 (1.79-2.53):1	1.99 (1.72-2.57):1
Follow-up visit (N=89)	2.18 (1.83-2.69):1	2.06 (1.80-2.58):1
Hospital re-admission (N=42)	2.26 (1.97-2.85):1	2.20 (1.87-2.70):1
Overall (N=169)	2.17 (1.89-2.70):1	2.05 (1.81-2.63):1

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; g/day, grams per day

*Data were shown as median (interquartile range).

When considering the carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day from 30 KD order forms, there was a significant difference between fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet and fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet plus

carbohydrates from medications at the event of overall ($p=0.041$) as shown in **Table**

16.

Table 16 Fat: non-fat gram ratio considering carbohydrate content of the medications ≥ 2 g/day

Events of KD order form	Fat: non-fat gram ratio considering carbohydrate content of the medications ≥ 2 g/day*		<i>p</i> -value**
	Prescribed diet	Prescribed diet plus carbohydrates from medications	
KD initiation (N=5)	2.85 (2.17-2.99):1	2.67 (1.90-2.81):1	0.421
Follow-up visit (N=11)	2.50 (2.18-3.00):1	2.37 (1.99-2.76):1	0.243
Hospital re-admission (N=14)	2.22 (2.05-3.11):1	2.08 (1.95-2.83):1	0.104
Overall (N=30)	2.46 (2.09-3.02):1	2.27 (1.95-2.77):1	0.041

KD, ketogenic diet; N, number of KD order forms; g/day, grams per day

*Data were shown as median (interquartile range).

**Mann-Whitney U test (Statistically significant level was set at $p<0.05$.)

4.2.6 Factors correlated with the seizure frequency

The correlations between the seizure frequency and the factors were performed by Spearman's correlation. Factors considering in this study were serum ketone, urine ketone, fat: non-fat gram ratio, number of AEDs, carbohydrate content in the prescribed diet, the carbohydrate content of the medications, and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications.

The result showed a significant positive correlation between the seizure frequency and the number of AEDs. The correlation coefficient (r) was 0.365, and the p-value was 0.021 as shown in **Table 17**. An increase in the seizure frequency of children with epilepsy was correlated with an increasing number of AEDs.

Table 17 Factors correlated with the seizure frequency (N=30)

Factors	Correlation coefficient (r)	p-value*
Serum ketone	0.059	0.716
Urine ketone	0.203	0.215
Fat: non-fat gram ratio	0.065	0.689
Number of AEDs	0.365	0.021
Carbohydrate content in the prescribed diet	-0.115	0.481
Carbohydrate content of medications	0.080	0.622
Carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications	-0.120	0.462

N, number of KD order forms; KD, ketogenic diet; AEDs, anti-epileptic drugs

*Spearman's correlation (Statistically significant level was set at $p < 0.05$.)

CHAPTER V

DISCUSSION

Each dosage form had different excipients in the formulations. Oral liquid dosage forms and solid dosage forms were found carbohydrates in the formulations. Injections were not found carbohydrate excipients in formulations except methylprednisolone sodium succinate (Solu-medrol[®]) injection 40 mg/vial contained carbohydrates 0.025 g/vial. Considering oral liquid dosage forms, it found that the suspensions were highest in carbohydrate content of the formulations, followed by syrups, elixirs, and solutions. For the solid dosage forms, the median carbohydrate content of tablets and capsules were 0.06 (0.01-0.14) and 0.06 (0.02-0.17) g/dosage unit, respectively. The comparison of the carbohydrate content between oral liquid dosage forms and solid dosage forms found that the oral liquid dosage forms had the median carbohydrate content of 8.7 times higher than solid dosage forms. This study showed the significant difference between the carbohydrate content of oral liquid dosage forms and carbohydrate content of solid dosage forms. In general, oral

liquid dosage forms contain the largest amount of carbohydrate compared with other formulations. They often contained sweetening agents, suspending agent, solvent, or viscosity-increasing agent (such as sugar, sorbitol, glycerin, mannitol, or corn syrup). In contrast, solid dosage forms often contained carbohydrate excipients such as starches, sugars, sugar alcohols, dextrin, or maltodextrin as binder, diluent, disintegrating agent, coating agent, direct compression excipient or taste-making agent (14). In this study, information on carbohydrates from medications was asked specifically the carbohydrate excipients could be digested and absorbed systemically (14). Some medications that same trade name might have to different carbohydrate content than the previous study (11).



The KD was mostly used in children with intractable epilepsy. Many children had difficulty swallowing or feeding tube requirement, oral liquid dosage forms were frequently chosen (13, 14). Carbohydrates from oral liquid dosage forms could cause a problem because the total daily carbohydrate allowance for children 1 to 10 years old on the KD was 5 to 15 g (12). For example, an 18-kg-5-years-old child with a

maximum daily dose of carbamazepine is 35 mg/kg/day; carbamazepine syrup contains 7.88 g of carbohydrates in a daily dose, whereas carbamazepine as a prolonged-release tablet and compressed tablet does not contain carbohydrates in their formulations. The different dosage forms provide a different amount of carbohydrates.

Dosage form selection and administration methods are the most concern. The injections and solid dosage forms are recommended instead of oral liquid dosage forms in the equivalent doses for treatment; however, injection is an invasive procedure. This administration may have a restriction on children that cannot find the intravenous line. Children with difficulty swallowing or feeding tube requirement, administration of solid dosage forms may be cumbersome. For example, tablets have to be crushed and capsules have to be opened to dissolved or dispersed active components in water before administration. In addition, medications with a narrow therapeutic index can cause adverse effects or even increase the risk of toxicity, through little changes of bioavailability. For example, epileptic children treated with

KD may receive digoxin, which is narrow therapeutic index drug, crushing or dispersing digoxin tablet may increase bioavailability from 70% to 100%, which may cause digoxin toxicity (lethargy, confusion, gastrointestinal symptoms, visual effects, and cardiac arrhythmias). Children should be monitored for effects, in terms of drug efficacy and adverse effects (76, 77).

This is the first study that investigated the carbohydrate content of medications for epileptic children treated with KD. In this study, KD order forms in event of KD initiation, follow-up visit, and hospital re-admission have investigated the difference in carbohydrate content of medications of children with epilepsy. Considering daily carbohydrate content of medications described in KD order forms in 3 events, in an event of hospital re-admission, children were received the highest carbohydrate content from medications. Because of hospitalization for illnesses, the number of medications increased, so the carbohydrate content from medications commonly increased.

Interesting, thirty KD order forms were shown that children were received carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day. Carbohydrate content of medications reported as per a single dosage unit. In children with high dose of any medications might obtain high carbohydrate content; even though, the carbohydrate content of medications per dosage unit was trace. There were various causes of the carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day. One of the reasons was high doses of AEDs. There were included topiramate tablet (Topamax[®]) 100 mg, clobazam tablet (Frisium[®]) 5 mg, and phenobarbital tablet (Phenobarbitone GPO[®]) 60 mg, which were contained carbohydrates 0.139, 0.105, and 0.055 g/tab, respectively. Consequently, children that obtained these medications in high doses, resulting in received high carbohydrate content of medications. Moreover, epileptic children with problematic swallowing difficulties who required phenytoin infatab (Dilantin[®]) 50 mg were administrated due to crushable dosage form (carbohydrate content was 0.475 g/tab). In this case, the extended-release phenytoin capsule (Dilantin[®]) 100 mg, which had fewer carbohydrate content (0.115 g/cap) was inapplicable (75, 78). Another case, the prescription of vitamins and mineral included a high dose of pyridoxine tablet

(Besix[®]) 100 mg, multivitamin drop (Munti-Vim[®]), and ferrous fumarate drop (Ferdek[®]) 45 mg/0.6 ml, increased carbohydrate content of medications. Furthermore, hydrocortisone tablet (Cortef[®]) 10 mg contained 0.246 g of carbohydrates per tablet, a child who received 60 mg/day of hydrocortisone was obtained 1.48 g of carbohydrates per day. For example, a child who had prescribed the diet with carbohydrate content as 21.90 g/day and fat: non-fat gram ratio as 2.17:1. Phenytoin infatab (Dilantin[®]) 50 mg 5 tab/day (carbohydrate content 2.38 g/day), phenobarbital tablet (Phenobarbitone GPO[®]) 60 mg 6 tab/day (carbohydrate content 0.33 g/day), ferrous fumarate drop (Ferdek[®]) 45 mg/0.6 ml 0.60 ml/day (carbohydrate content 0.50 g/day), and multivitamin drop (Munti-Vim[®]) 0.60 ml/day (carbohydrate content 0.42 g/day) were also prescribed in this patient. A total carbohydrate from medications was 3.63 g/day. When considering carbohydrate content of medications, the daily carbohydrate content of patient changed from 21.90 g/day to 25.53 g/day and fat: non-fat gram ratio changed from 2.17:1 to 1.99:1.

This study was observed that epileptic children treated with KD were prescribed oral liquid dosage forms with high carbohydrate content in 3 cases. Chloral hydrate syrup was prescribed 14 ml one-day daily dose administration for a child at an event of KD initiation, carbohydrates from chloral hydrate syrup was 8.33 g/day. At an event of follow-up visit, a child obtained carbamazepine syrup (Tegretol[®]) 10 ml twice a day, carbohydrates from carbamazepine syrup was 5 g/day; however, it was changed into carbamazepine tablet, which had no carbohydrate content. Moreover, potassium chloride elixir was prescribed 15 ml every 3 hours by one-day dose administration for a child at an event of hospital re-admission, a child obtained carbohydrates from potassium chloride elixir 2.55 g/day. Dosage form selection is the most concern, epileptic children consuming the KD must be avoided unnecessary drug-related carbohydrates.

The results of the study also suggest that the medications of each event may be added or removed depending on the clinical conditions of children. As a result, the carbohydrate content of medications prescribed to the children are dynamic. If

children are prescribed some of the medications in previous mentioned, closely and frequently monitoring of urine ketone, serum ketone level, and seizure frequency of the children are required.

KD protocol at King Chulalongkorn Memorial Hospital, the carbohydrates from medications did not calculate, children will be restricted the use of medications with high carbohydrate content such as suspensions, syrups, elixirs, or solutions. This study showed that there was no significant difference between carbohydrate content in the prescribed diet and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications. Therefore, avoidance of medications in oral liquid dosage forms should be applied to children treated with KD. Moreover, considering carbohydrate content of medications ≥ 2 g/day, there was a significant difference between carbohydrate content in the prescribed diet and carbohydrate content in the prescribed diet plus carbohydrates from medications ≥ 2 g/day. Likewise, there was a significant difference between fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet and fat: non-fat gram ratio in the prescribed diet plus carbohydrates from medications ≥ 2

g/day. Children should be closely and frequently monitored of urine ketone, serum ketone level, and seizure frequency.

Nutrition support team plays a major role in restricting the use of medications with high carbohydrate content. The alert systems should be placed to provide the children with appropriate medications to balance with ketosis maintenance and medication efficacy. Besides, plan for specific situations such as fever, allergy or infection, might be needed in advance which medications are available as low-carbohydrate formulations. If low carbohydrate formulations are not concurrently available, diet adjustments may be needed to allow for the carbohydrates from short-term medications.



The result of this study showed a significant positive correlation between the seizure frequency and the number of AEDs. Children who are unable to control seizures need to add AEDs. Combination therapy with AEDs will be required when monotherapy cannot control seizures (29). However, the result showed no correlation between the seizure frequency and carbohydrate content in the

prescribed diet plus carbohydrates from medications, which means that carbohydrates from medications may not be correlated with clinical conditions when children avoided the use of oral liquid dosage forms with high carbohydrate content.

Limitations of this study are 3 issues. First, this study was a retrospective design. Data of comorbidity, clinical response, serum ketone, urine ketone, and adverse effects may be incomplete. Second, this study was a single center study, which collected a list of medications at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Over-the-counter drugs, dietary supplement, and others may not be included in the handbook of carbohydrate content of medications, which should be collected. Third, new medications will be launched into the market. Updated a list of medications and carbohydrate content of medications are further required.

CHAPTER VI

CONCLUSION

Epileptic children treated with KD were obtained high fat and restricted carbohydrate intake. Sources of carbohydrates were from the prescribed diet and hidden carbohydrates from medications. The carbohydrates from medications may interfere ketosis maintenance and seizure control. A database of the carbohydrate content of medications showed that medications in oral liquid dosage forms had the median carbohydrate content higher than other dosage forms. Therefore, avoidance of medications in oral liquid dosage forms should be applied to every epileptic children treated with KD. Moreover, this study showed that carbohydrates from medications ≥ 2 g/day had significantly changed total daily carbohydrate content and fat: non-fat gram ratio so that children should be closely monitored urine ketone, serum ketone level, and seizure frequency.

REFERENCES

1. Freeman JM, Vining EG. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(9):946-9.
2. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Rubenstein JE. The impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav.* 2004;5(4):499-502.
3. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(2).
4. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics.* 1998;102:1358-63.
5. Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007;48(1):31-42.
6. Hobdell EF, Tonyes L. "Diet for epilepsy," Touch briefings. *US Pediatric Review.* 2007;2:45-6.
7. Neal E, McGrath G. Ketogenic diets. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical pediatric dietetics.* 3rd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2007. p. 295-308.
8. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(2):421-4.
9. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):432-6.
10. Duggan C, Watkins JB, Walker WA. *Nutrition in Pediatrics.* Ontario, Canada: BC Decker 2008. p. 724.
11. Runyon AM, So T-Y. The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy. *ISRN Pediatrics.* 2012;2012:263139.
12. Barbosa E, Freeman J, Elfert G. Ketogenic Diets for Treatment of Childhood epilepsy. *Nutritional Management: The Johns Hopkins Handbook.* Philadelphia:

- WB Saunders Co; 1984. p. 272-92.
13. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. New York: Demos; 1996.
 14. Feldstein TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics*. 1996;97(4):506-11.
 15. Tallian KB, Nahata MC, Tsao C-Y. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother*. 1998;32:349-61.
 16. McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(1):87-101.
 17. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. *Handbook of Pharmaceutical excipient*. 7th ed. London, UK: Pharmaceutical Press 2012.
 18. Shorvon SD. *Epilepsy*. Oxford: OUP Oxford; 2009.
 19. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367(9516):1087-100.
 20. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20(6):729-37.
 21. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WWE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
 22. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
 23. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
 24. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):211-34.
 25. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380-90.

26. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
27. Hauser WA, Rich SS, Lee JRJ, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(7):429-34.
28. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure. *Neurology*. 2003;60(2):166.
29. Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: treatment options. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):87-96.
30. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
31. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Bogaert PV, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
32. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
33. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313(3):285-93.
34. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 1921;2:307-8.
35. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(s8):3-5.
36. Kessler SK, Neal EG, Camfield CS, Kossoff EH. Dietary therapies for epilepsy: future research. *Epilepsy Behav*. 2011;22(1):17-22.
37. Kossoff EH, Caraballo RH, du Toit T, Kim HD, MacKay MT, Nathan JK, et al. Dietary therapies: a worldwide phenomenon. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):205-9.
38. Kossoff EH, Kania BAZ, Amark PE, Gil KRB, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet:

- recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
39. Kossoff EH, Freeman JM, Turner Z, Rubenstein JE. *Ketogenic diets: treatments for epilepsy and other disorders*. New York: Demos Medical Publishing; 2011b.
 40. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971;21:1097–103.
 41. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EPG. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):432-6.
 42. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1810.
 43. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43.
 44. Dahlin M, Månsson J-E, Åmark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012;99(1):132-8.
 45. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Åmark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;64(3):115-25.
 46. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J Neurosci Res*. 2001;66(2):272-81.
 47. Tanner GR, Lutas A, Martínez-François JR, Yellen G. Single K_{ATP} channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci*. 2011;31(23):8689-96.
 48. Weinshenker D. The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(s8):104-7.
 49. Masino SA, Kawamura M, Wasser CD, Pomeroy LT, Ruskin DN. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(3):257-68.
 50. Fedele DE, Gouder N, Güttinger M, Gabernet L, Scheurer L, Rüllicke T, et al.

- Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain*. 2005;128(10):2383-95.
51. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A₁ receptors. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2679-83.
 52. Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):295-303.
 53. Vining EG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1433-7.
 54. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006;21(3):193-8.
 55. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2006;35(1):1-5.
 56. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013;54(3):481-6.
 57. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):437-42.
 58. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998;39(7):744-8.
 59. Wheless JW. The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol*. 2001;16(9):633-5.
 60. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(9):1116-23.
 61. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(2):145-51.
 62. Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the

- ketogenic diet in children. *Clin Pediatr.* 1999;38(2):107-9.
63. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2002;42(11):1445-51.
 64. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA.* 2003;290(7):912-20.
 65. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics.* 2009;124(2):e300-4.
 66. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology.* 2000;54(12):2328.
 67. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2008;39(6):429-31.
 68. Bergqvist AGC, Chee C, Lutchka L, Rychik J, Stallings V. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003;44(4):618-20.
 69. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(5):834-8.
 70. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):718-25.
 71. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(3):405-7.
 72. Vining EPG, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(12):796-802.
 73. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:978-81.
 74. Peng X, Yao Y. Carbohydrates as fat replacers. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2017;8:331-51.

75. MIMS Thailand. 141th ed. Bangkok, Thailand: TIMs (Thailand); 2015.
76. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016;39(1):18-20.
77. Wright D, Tomlin S. How to help if a patient can't swallow. *Pharm J* 2011;286:271-4.
78. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm*. 2004;39(3):225-37.





Appendix A

Certificate of approval from Institutional Review Board, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University

The logo of Chulalongkorn University, featuring a central emblem with a sunburst and a tiered structure, set within a decorative frame.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



COA No. 757/2018

IRB No. 350/61

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : Carbohydrate content in medications in epileptic children treated with ketogenic diet at King Chulalongkorn Memorial hospital.

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Thanarat Sawangrit

Affiliation of PI : Department of Food and Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Expedited

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal Version 1 Dated 05/06/2018
2. Protocol Synopsis Version 1 Dated 05/06/2018
3. Data record for research Version 1 Dated 05/06/2018
4. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Miss Thanarat Sawangrit

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



- Tippawan Sittientong, Ph.D.
- Assoc.Prof. Sirinuch Chamtho, M.D., Ph.D.

Signature  (Emeritus Professor Tada Sueblimvong MD) Chairperson The Institutional Review Board	Signature  (Associate Professor Onanong Kulaputana MD, PhD) Member and Assistant Secretary, Acting Secretary The Institutional Review Board
--	--

Date of Approval : August 3, 2018
 Approval Expire Date : August 2, 2019

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



รหัส

แบบบันทึกข้อมูลสำหรับการวิจัย

(วัน/ เดือน/ ปี)/...../.....

เพศ หญิง ชาย อายุ ปี เดือน

อายุที่เริ่มต้นได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน ปี เดือน

น้ำหนัก กิโลกรัม ส่วนสูง เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย กิโลกรัมต่อตารางเมตร

จำนวนครั้งในการชั่ง ครั้ง/สัปดาห์

ระดับคีโตนในเลือด มิลลิโมลต่อลิตร ระดับคีโตนในปัสสาวะ มิลลิโมลต่อลิตร

สัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมัน (fat: non-fat)

โรคที่ได้รับการวินิจฉัย

กรณีเมื่อผู้ป่วย

 เริ่มต้นได้รับอาหารสร้างสารคีโตน มาติดตามประเมินผลการรักษา ณ คลินิกโภชนาการ และมีการปรับเปลี่ยนสูตรอาหาร

สาเหตุจาก

 นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจากสาเหตุ

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องจากการได้รับอาหารสร้างสารคีโตน

.....

.....

รหัส.....

สูตรอาหารสร้างสารคีโตนที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

ส่วนประกอบของอาหาร	ปริมาณอาหาร	ปริมาณคาร์โบไฮเดรต (กรัม)	ปริมาณโปรตีน (กรัม)	ปริมาณกรดไขมันสายโมเลกุลยาวปานกลาง (กรัม)	ปริมาณกรดไขมันสายโมเลกุลยาว (กรัม)	ปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปริมาณคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน พลังงาน และสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

คาร์โบไฮเดรต (กรัม)	โปรตีน (กรัม)	ไขมันสายโมเลกุลยาวปานกลาง (กรัม)	ไขมันสายโมเลกุลยาว (กรัม)	พลังงาน (กิโลแคลอรี)	สารน้ำ (มิลลิลิตร)

รหัส

รายการยา ขนาดยา และปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

รายการยาและขนาดยาที่ได้รับ	ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยา
	(กรัม)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
รวมปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาทั้งหมด	กรัม

ปริมาณคาร์โบไฮเดรตและสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมันที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

รายการ	ได้รับจากอาหาร (กรัม)	ได้รับจากอาหาร และยา (กรัม)
ปริมาณคาร์โบไฮเดรต		
สัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่อ อาหารที่ไม่ใช่ไขมัน (fat: non-fat)		



Appendix C

Handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children
treated with ketogenic diet

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Handbook of Carbohydrate Content of Medications for Epileptic Children Treated with Ketogenic Diet



รวบรวมโดย นางสาวอนันรัตน์ สว่างฤทธิ
 นิธิกุลหัตถ์อุตสาหกรรมทางด้านเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาอาหารและโภชนาการ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คู่มือเล่มนี้เป็นส่วนหนึ่งของวิทยานิพนธ์เรื่อง “ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับเด็กโรลงัมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโตเจนิก ๗ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์”
 หัตถ์อุตสาหกรรมทางด้านเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาอาหารและโภชนาการ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Handbook of Carbohydrate Content of Medications for Epileptic Children Treated with Ketogenic Diet



รวบรวมโดย นางสาวอนันรัตน์ สว่างฤทธิ
 นิธิกุลหัตถ์อุตสาหกรรมทางด้านเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาอาหารและโภชนาการ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


คู่มือเล่มนี้เป็นส่วนหนึ่งของวิทยานิพนธ์เรื่อง “ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับเด็กโรลงัมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโตเจนิก ๗ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์” หัตถ์อุตสาหกรรมทางด้านเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาอาหารและโภชนาการ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


ขอขอบพระคุณ
 อ. ภญ. ดร. ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
 รศ. ดร. พญ. ศิริบุษย์ ชมไธ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
 คณะแพทย์ประจำหน่วยโภชนาการ ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 สภากาชาดไทย
 คุณนันทพร เจริญผล นักโภชนาการ ประจำหน่วยโภชนาการ
 ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 สภากาชาดไทย
 ฝ่ายงานบริการสารสนเทศทางยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

คำนำ	
คู่มือเล่มนี้เป็นส่วนหนึ่งของวิทยานิพนธ์เรื่อง "ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคดาวน์ซินโดรมที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสังเคราะห์ในโรงพยาบาลเด็กโรคดาวน์ซินโดรม" หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาพยาบาลศาสตร์และโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยได้จัดทำคู่มือขึ้นเพื่อเป็นแหล่งอ้างอิงและฐานข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาที่มีการใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคดาวน์ซินโดรมที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสังเคราะห์ โดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า คู่มือเล่มนี้จะเป็นที่ประโยชน์สำหรับแพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคดาวน์ซินโดรมที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสังเคราะห์	นางสาวธนรัตน์ สว่างฤทธิ์ ผู้จัดทำ

สารบัญ	
ความเป็นมาและความสำคัญของคู่มือ	หน้า 1
วัตถุประสงค์ในการจัดทำคู่มือ	5
คำจำกัดความ	6
ตารางปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคดาวน์ซินโดรมที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสังเคราะห์โดยเรียงลำดับตามชื่อสามัญทางยา (generic name)	7
A-E	14
F-J	15
K-O	18
P-T	21
U-X	21
Y และ Z	21
เอกสารอ้างอิง	22

1 Carbohydrate Content of Medications	2 Carbohydrate Content of Medications
<p>ความเป็นมาและความสำคัญของผู้มี้อ</p> <p>อาหารสร้างสารคีโตน (ketogenic diet) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาเสริมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก ซึ่งเป็นอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง คาร์โบไฮเดรตต่ำ โดยให้มีปริมาณโปรตีน และพลังงานเพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตตามวัยของผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยได้รับอาหารสร้างสารคีโตน ร่างกายจะเปลี่ยนแบบการตอบสนองเหมือนอยู่ในสภาวะอดอาหาร โดยการให้ไขมันเป็นแหล่งพลังงานหลักแทนคาร์โบไฮเดรตที่มีในปริมาณไม่เพียงพอ เนื่องจากถูกจำกัดปริมาณคาร์โบไฮเดรต ในสภาวะปกติร่างกายจะเผาผลาญคาร์โบไฮเดรตเป็นน้ำตาลกลูโคส ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานที่รวดเร็วที่สุดสำหรับร่างกาย และโดยปกติจะเป็นแหล่งพลังงานเพียงอย่างเดียวสำหรับสมอง เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะอดอาหาร กระบวนการที่ไม่สามารถเป็นแหล่งพลังงานที่เพียงพอสำหรับสมองได้ และกรดไขมันไม่สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์สมอง ตัวให้กรดไขมันดีสร้างเป็นสารคีโตน (ketone bodies) ได้แก่ อะซิโตนีเตต (acetone) อะซิโตนีเตต (acetone) และเบต้า-ไฮดรอกซีบิวทิเรต (β-hydroxybutyrate) จนเกิดภาวะคีโตนีซิส (ketosis) โดยสารคีโตนสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์สมองใช้เป็นแหล่งพลังงานแทนกลูโคสได้ สำหรับกลไกการควบคุมการชักของอาหารสร้างสารคีโตนนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามการศึกษากายภาพการตรวจวินิจฉัยทางสรีรวิทยาให้หา (electrophysiological) ไม่สามารถบ่งชี้ได้ว่า การกระตุ้นระบบประสาทที่ลดลง เกิดจากผลโดยตรงของสารคีโตน แต่สมมติฐานว่า อาจเกิดจากภาวะคีโตนีซิสลดอัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับสารสื่อประสาท ลดการกระตุ้นสมอง ทำให้ควบคุมการชักในผู้ป่วยได้^{1,2}</p> <p>ในการวางแผนรูปแบบอาหารสร้างสารคีโตนนั้น ผู้ป่วยต้องได้รับปริมาณไขมันมากเพียงพอ และจำกัดปริมาณโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตให้อยู่ในสัดส่วนที่กำหนดไว้เช่น ตัวอย่างการคำนวณสัดส่วนอาหารตามความต้องการในแต่ละวันสำหรับผู้ป่วยเด็กน้ำหนัก 18 กิโลกรัม ซึ่งได้รับอาหารสร้างสารคีโตนในรูปแบบแบบลดกลีค (classic ketogenic diet) ในสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมัน (fat : non-fat) เท่ากับ 3:1 ดังต่อไปนี้³</p>	<p>ปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการต่อวัน</p> <p>(i) น้ำหนักผู้ป่วย x พลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ</p> <p>(ii) 18 กิโลกรัม x 68 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมต่อวัน^(*) = 1,224 กิโลแคลอรีต่อวัน</p> <p>จำนวนหน่วยบริโภคน้ำตาลที่ได้รับต่อวัน</p> <p>(i) สัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่อโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตเท่ากับ 3:1</p> <p>(ii) ปริมาณไขมันต่อหน่วยบริโภค x ปริมาณพลังงานของไขมัน = 3 กรัมต่อหน่วยบริโภค x 9 กิโลแคลอรีต่อกรัม = 27 กิโลแคลอรีต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(iii) ปริมาณโปรตีนหรือคาร์โบไฮเดรตต่อหน่วยบริโภค x ปริมาณพลังงานของโปรตีนหรือคาร์โบไฮเดรต</p> <p>= 1 กรัมต่อหน่วยบริโภค x 4 กิโลแคลอรีต่อกรัม = 4 กิโลแคลอรีต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(iv) พลังงานต่อ 1 หน่วยบริโภค = 27 + 4 = 31 กิโลแคลอรีต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(v) ปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการต่อวัน - ปริมาณพลังงานต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(vi) 1,224 + 31 = 39 หน่วยบริโภคต่อวัน</p> <p>ปริมาณไขมันที่ได้รับในแต่ละวัน</p> <p>(i) ปริมาณหน่วยบริโภคต่อวัน x ปริมาณไขมันต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(ii) 39 หน่วยบริโภคต่อวัน x 3 กรัมต่อหน่วยบริโภค = 117 กรัมต่อวัน</p> <p>ปริมาณโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตที่ได้รับรวมกันในแต่ละวัน</p> <p>(i) ปริมาณหน่วยบริโภคต่อวัน x ปริมาณโปรตีนหรือคาร์โบไฮเดรตต่อหน่วยบริโภค</p> <p>(ii) 39 หน่วยบริโภคต่อวัน x 1 กรัมต่อหน่วยบริโภค = 39 กรัมต่อวัน</p> <p>ปริมาณโปรตีนที่ได้รับในแต่ละวัน = 1 กรัมต่อลิตรต่อวัน</p> <p>(i) 1 กรัมต่อลิตรต่อวัน x 18 กิโลกรัม = 18 กรัมต่อวัน</p> <p>ปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่ได้รับในแต่ละวัน</p> <p>(i) ปริมาณโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตที่ได้รับรวมกันในแต่ละวัน - ปริมาณโปรตีนที่ได้รับในแต่ละวัน</p> <p>(ii) 39 กรัมต่อวัน - 18 กรัมต่อวัน = 21 กรัมต่อวัน</p>

<p>3 Carbohydrate Content of Medications</p>	<p>4 Carbohydrate Content of Medications</p>
<p>ปริมาณไขมัน โปรตีนและคาร์โบไฮเดรตที่ได้รับในแต่ละมื้ออาหาร โดยที่รับประทานอาหาร 3 มื้อต่อวัน</p> <p>(i) ไขมัน: 117 + 3 = 39 กรัมต่อมื้ออาหาร</p> <p>(ii) โปรตีน: 18 + 3 = 6 กรัมต่อมื้ออาหาร</p> <p>(iii) คาร์โบไฮเดรต: 21 + 3 = 7 กรัมต่อมื้ออาหาร</p> <p>จากตัวอย่างการคำนวณข้างต้นจะเห็นได้ว่า ปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่กำหนดให้ผู้ป่วยได้รับมีปริมาณน้อยมาก หากผู้ป่วยได้รับคาร์โบไฮเดรตในปริมาณเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยก็จะส่งผลต่อสัดส่วนของอาหารสร้างสารคีโตนได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารสร้างสารคีโตน นอกจากจะต้องระมัดระวังการได้รับคาร์โบไฮเดรตโดยตรงจากอาหารแล้ว อาจจะต้องคำนึงถึงแหล่งคาร์โบไฮเดรตอื่น ๆ โดยเฉพาะจากยาที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษา</p> <p>ในช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตนนั้น ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ หรือมีปัญหาด้านการแพทย์อื่น ๆ ซึ่งเป็นเรื่องปกติที่มีพบในผู้ป่วยเด็กโรคดismetabolism ซึ่งมีความไม่แข็งแรง ทำให้จำเป็นต้องได้รับยาอื่น ๆ ในการรักษาภาวะเจ็บป่วยนอกเหนือจากยากันชัก เช่น ยาแก้ปวด ยาปฏิชีวนะ วิตามิน และแร่ธาตุ เป็นต้น⁸ โดยส่วนประกอบของยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งในรูปแบบยาเม็ด (tablets) ยาแคปซูล (capsules) ยาน้ำใส (solutions) ยาฉีด (elixirs) ยาน้ำเชื่อม (syrups) หรือยาน้ำแขวนตะกอน (suspensions) มักจะมีสารปรุงแต่งยา หรือสารเริ่มเนื่อยา (excipients) ในกลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับ นอกจากนี้ยาที่เวลาผลิตกันท์ระบุว่า "ปราศจากน้ำตาล (sugar free)" ก็ไม่ได้หมายความว่า ในสูตรตำรับยาเหล่านั้นไม่มีสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตประกอบอยู่⁹ ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณคาร์โบไฮเดรตเพิ่มขึ้นนอกเหนือจากการได้รับจากอาหาร อาจมีผลทำให้ปริมาณคาร์โบไฮเดรตทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับจริงนั้นไม่เป็นไปตามปริมาณที่แพทย์ผู้ดูแลกำหนดไว้</p>	<p>การตรวจสอบ ควบคุมปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยา และจัดทำเป็นผู้มีเนื้อนั้น มีความสำคัญในการใช้พื้นฐานข้อมูลช่วยในการป้องกันการเริ่มใช้ยาที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตสูง หากแพทย์ผู้ดูแลทราบปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชัก และยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยแล้ว สามารถนำมาคำนวณหักออกจากปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่ผู้ป่วยต้องได้รับทั้งหมดได้ ทำให้ผู้ป่วยได้รับคาร์โบไฮเดรตในปริมาณที่ถูกต้อง และได้รับสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช้ไขมันถูกต้อง เป็นไปตามที่แพทย์ผู้ดูแลกำหนดไว้ นำไปสู่ลดต่อการควบคุมภาวะชัก</p> 

<p data-bbox="311 1153 335 1444">5 Carbohydrate Content of Medications</p> <p data-bbox="359 1310 391 1601">วัตถุประสงค์ในการจัดทำคู่มือ</p> <p data-bbox="422 1142 614 1769"> เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ในการเลือกใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคไตซึ่งได้รับการรักษาดังอาหารสร้างสารคีโตน โดยสามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตสูงในสูตรตำรับ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณคาร์โบไฮเดรตจากยาโดยไม่จำเป็นลดลง และใช้คู่มือนี้เป็นแหล่งอ้างอิงข้อมูลปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยา ทำให้สามารถปรับปริมาณคาร์โบไฮเดรตในอาหารได้อย่างถูกต้องเมื่อผู้ป่วยต้องใช้อาหารที่มีสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับ </p> 	<p data-bbox="311 728 335 1019">6 Carbohydrate Content of Medications</p> <p data-bbox="359 638 391 772">คำจำกัดความ</p> <p data-bbox="422 392 774 1019"> คาร์โบไฮเดรตในยา หมายถึง สารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตในสูตรตำรับยา เช่น น้ำตาลกลูโคส (glucose) สารที่คล้ายคลึงน้ำตาลกลูโคส (glucose-like substances) แป้ง (starches) หรือสารที่สามารถเปลี่ยนให้เป็นน้ำตาลกลูโคสได้ (glycogenic substances) เช่น กลิเซอริน (glycerol) แมนนิทอล (mannitol) และซอร์บิทอล (sorbitol) เป็นต้น โดยระบบการย่อยอาหารในร่างกายสามารถย่อยและดูดซึมได้ ไม่รวมถึงเซลลูโลส (celluloses) ซึ่งเป็นใยอาหารที่ได้จากพืช ไม่สามารถถูกย่อยโดยระบบการย่อยของร่างกายได้ รวมทั้งวัตถุปรุงแต่งกลิ่นรส (flavoring agents) สารกลุ่มโกลด์คอล (glycols) และสารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ (non-nutritive sweeteners) เช่น แอสพาแตม (aspartame) และแซคคาริน (saccharin) เป็นต้น เนื่องจากมีอยู่ในสูตรตำรับยาในปริมาณที่น้อยมาก และไม่มีความสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณคาร์โบไฮเดรตทั้งหมด^{๖,๗} </p>
--	---

7 Carbohydrate Content of Medications		8 Carbohydrate Content of Medications																																																																																	
<p>คู่มือเล่มนี้ได้รับรวมปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาที่มีการใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคอ้วนที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตเน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ทั้งในรูปแบบยาเม็ด (tablets) ยาแคปซูล (capsules) ยาน้ำได้ (solutions) ยาน้ำเชื่อม (syrups) ยาน้ำแขวนตะกอน (suspensions) ยาอีลิคซอร์ (elixirs) ยาฉีด (injections) ยาผง (powders) และยาแคปซูล (granules) ทั้งหมด 211 รายการ โดยการสอบถามผู้ผลิตผ่านทางผู้แทนยา หรือติดต่อผู้ผลิตโดยตรงทางโทรศัพท์ และจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (e-mail) ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้จากบริษัทจะเป็นปริมาณคาร์โบไฮเดรตทั้งหมดที่มีในสูตรตำรับ ในหน่วยกรัมต่อหนึ่งหน่วยของยา (grams carbohydrate per dosage unit) โดยเรียงลำดับรายการยาตามตัวอักษรภาษาอังกฤษตัวแรกของชื่อสามัญทางยา (generic name) ดังต่อไปนี้</p> <p>ตารางปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาที่เข้าสู่ยูนิตกรัมรวมซักรับที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตเน</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Generic name</th> <th>Trade name</th> <th>Dosage unit</th> <th>Grams carbohydrate per dosage unit</th> <th>Date of search</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acetylcysteine effervescent tablet</td> <td>Fluimucil® A</td> <td>600 mg</td> <td>0</td> <td>24/01/61</td> </tr> <tr> <td>Acetylcysteine granules</td> <td>Fiemex® AC 5 g</td> <td>100 mg/sachet</td> <td>4.850</td> <td>01/02/61</td> </tr> <tr> <td>Acyclovir tablet</td> <td>Vilerm®</td> <td>200 mg</td> <td>0.270</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Albendazole tablet</td> <td>Alben®</td> <td>200 mg</td> <td>0.330</td> <td>21/09/60</td> </tr> <tr> <td>Allopurinol tablet</td> <td>Xandase®</td> <td>100 mg</td> <td>0.177</td> <td>22/09/60</td> </tr> <tr> <td>Ambroxol syrup</td> <td>Amxol® 60 ml</td> <td>30 mg/5 ml</td> <td>4.867</td> <td>21/09/60</td> </tr> <tr> <td>Amikacin injection</td> <td>Akicin®</td> <td>500 mg/2 ml</td> <td>0</td> <td>14/09/60</td> </tr> <tr> <td>Amikacin injection</td> <td>Siamik®</td> <td>250 mg/2 ml</td> <td>0</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Amloctipine syrup</td> <td>อิมลอคทีพีน (60 ml)</td> <td>1 mg/ml</td> <td>0.510</td> <td>18/09/60</td> </tr> <tr> <td>Amloctipine tablet</td> <td>Amlopine®</td> <td>5 mg</td> <td>0.006</td> <td>22/09/60</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup</td> <td>Cavumox® 70ml</td> <td>228 mg/5 ml</td> <td>0.366</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup</td> <td>Cavumox® 70ml</td> <td>457 mg/5 ml</td> <td>0.324</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin & clavulanic acid injection</td> <td>Cavumox®</td> <td>0.6 g/vial</td> <td>0</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin & clavulanic acid injection</td> <td>Cavumox®</td> <td>1.2 g/vial</td> <td>0</td> <td>28/08/60</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin & clavulanic acid tablet</td> <td>Cavumox®</td> <td>625 mg</td> <td>0.040</td> <td>28/08/60</td> </tr> </tbody> </table>		Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Acetylcysteine effervescent tablet	Fluimucil® A	600 mg	0	24/01/61	Acetylcysteine granules	Fiemex® AC 5 g	100 mg/sachet	4.850	01/02/61	Acyclovir tablet	Vilerm®	200 mg	0.270	28/08/60	Albendazole tablet	Alben®	200 mg	0.330	21/09/60	Allopurinol tablet	Xandase®	100 mg	0.177	22/09/60	Ambroxol syrup	Amxol® 60 ml	30 mg/5 ml	4.867	21/09/60	Amikacin injection	Akicin®	500 mg/2 ml	0	14/09/60	Amikacin injection	Siamik®	250 mg/2 ml	0	28/08/60	Amloctipine syrup	อิมลอคทีพีน (60 ml)	1 mg/ml	0.510	18/09/60	Amloctipine tablet	Amlopine®	5 mg	0.006	22/09/60	Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup	Cavumox® 70ml	228 mg/5 ml	0.366	28/08/60	Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup	Cavumox® 70ml	457 mg/5 ml	0.324	28/08/60	Amoxicillin & clavulanic acid injection	Cavumox®	0.6 g/vial	0	28/08/60	Amoxicillin & clavulanic acid injection	Cavumox®	1.2 g/vial	0	28/08/60	Amoxicillin & clavulanic acid tablet	Cavumox®	625 mg	0.040	28/08/60
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search																																																																															
Acetylcysteine effervescent tablet	Fluimucil® A	600 mg	0	24/01/61																																																																															
Acetylcysteine granules	Fiemex® AC 5 g	100 mg/sachet	4.850	01/02/61																																																																															
Acyclovir tablet	Vilerm®	200 mg	0.270	28/08/60																																																																															
Albendazole tablet	Alben®	200 mg	0.330	21/09/60																																																																															
Allopurinol tablet	Xandase®	100 mg	0.177	22/09/60																																																																															
Ambroxol syrup	Amxol® 60 ml	30 mg/5 ml	4.867	21/09/60																																																																															
Amikacin injection	Akicin®	500 mg/2 ml	0	14/09/60																																																																															
Amikacin injection	Siamik®	250 mg/2 ml	0	28/08/60																																																																															
Amloctipine syrup	อิมลอคทีพีน (60 ml)	1 mg/ml	0.510	18/09/60																																																																															
Amloctipine tablet	Amlopine®	5 mg	0.006	22/09/60																																																																															
Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup	Cavumox® 70ml	228 mg/5 ml	0.366	28/08/60																																																																															
Amoxicillin & clavulanic acid dry syrup	Cavumox® 70ml	457 mg/5 ml	0.324	28/08/60																																																																															
Amoxicillin & clavulanic acid injection	Cavumox®	0.6 g/vial	0	28/08/60																																																																															
Amoxicillin & clavulanic acid injection	Cavumox®	1.2 g/vial	0	28/08/60																																																																															
Amoxicillin & clavulanic acid tablet	Cavumox®	625 mg	0.040	28/08/60																																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Generic name</th> <th>Trade name</th> <th>Dosage unit</th> <th>Grams carbohydrate per dosage unit</th> <th>Date of search</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acetaminophen drop</td> <td>Beramol® 15 ml</td> <td>100 mg/ml</td> <td>0.333</td> <td>21/08/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen caplet</td> <td>Sara®</td> <td>500 mg</td> <td>0.064</td> <td>11/09/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen drop</td> <td>Sara® 15 ml</td> <td>100 mg/ml</td> <td>0.378</td> <td>11/09/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen suspension</td> <td>Sara® 60 ml</td> <td>250 mg/5 ml</td> <td>4.146</td> <td>11/09/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen suspension</td> <td>Sara® 60 ml</td> <td>120 mg/5 ml</td> <td>4.159</td> <td>11/09/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen tablet</td> <td>Pamol®</td> <td>325 mg</td> <td>0.065</td> <td>13/12/60</td> </tr> <tr> <td>Acetaminophen tablet</td> <td>Tylenol®</td> <td>500 mg</td> <td>0.070</td> <td>14/09/60</td> </tr> <tr> <td>Acetazolamide tablet</td> <td>Diamox®</td> <td>250 mg</td> <td>0.045</td> <td>11/09/60</td> </tr> </tbody> </table>		Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Acetaminophen drop	Beramol® 15 ml	100 mg/ml	0.333	21/08/60	Acetaminophen caplet	Sara®	500 mg	0.064	11/09/60	Acetaminophen drop	Sara® 15 ml	100 mg/ml	0.378	11/09/60	Acetaminophen suspension	Sara® 60 ml	250 mg/5 ml	4.146	11/09/60	Acetaminophen suspension	Sara® 60 ml	120 mg/5 ml	4.159	11/09/60	Acetaminophen tablet	Pamol®	325 mg	0.065	13/12/60	Acetaminophen tablet	Tylenol®	500 mg	0.070	14/09/60	Acetazolamide tablet	Diamox®	250 mg	0.045	11/09/60																																					
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search																																																																															
Acetaminophen drop	Beramol® 15 ml	100 mg/ml	0.333	21/08/60																																																																															
Acetaminophen caplet	Sara®	500 mg	0.064	11/09/60																																																																															
Acetaminophen drop	Sara® 15 ml	100 mg/ml	0.378	11/09/60																																																																															
Acetaminophen suspension	Sara® 60 ml	250 mg/5 ml	4.146	11/09/60																																																																															
Acetaminophen suspension	Sara® 60 ml	120 mg/5 ml	4.159	11/09/60																																																																															
Acetaminophen tablet	Pamol®	325 mg	0.065	13/12/60																																																																															
Acetaminophen tablet	Tylenol®	500 mg	0.070	14/09/60																																																																															
Acetazolamide tablet	Diamox®	250 mg	0.045	11/09/60																																																																															

9					10				
Carbohydrate Content of Medications					Carbohydrate Content of Medications				
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search
Amoxicillin & clavulanic acid tablet	Cavumox [®]	1 g	0.053	28/08/60	B Baclofen tablet	Baclofen	10 mg	0.058	29/04/59
Amoxicillin capsule	Siamox [®]	250 mg	0	28/08/60	Pharmadica [®]				
Amoxicillin dry syrup	Coamox [®] strawberry 60 ml	125 mg/5 ml	0.126	14/09/60	Bisacodyl tablet	Gencolax [®]	5 mg	0.138	14/09/60
Amoxicillin dry syrup	Coamox [®] orange 60 ml	125 mg/5 ml	0.127	14/09/60	Bromhexine tablet	Bromxine [®]	8 mg	0.149	14/09/60
Amoxicillin dry syrup	Coamox [®] 60 ml	250 mg/5 ml	0.128	14/09/60	C Calcium carbonate capsule	Chalkcap [®]	1000 mg	0.066	22/09/60
Amoxicillin dry syrup	Siamox [®] 60 ml	250 mg/5 ml	2.901	28/08/60	Calcium carbonate tablet	Chalktab [®]	350 mg	0.029	22/09/60
Amphotericin B injection	Amphotret [®]	50 mg/vial	0	12/12/60	Calcium folinate injection	Cafonate [®]	50 mg/5 ml	0	28/08/60
Ampicillin injection	Ampicillin General Drugs house [®]	1 g/vial	0	14/09/60	Calcium folinate tablet	Folina [®]	15 mg	0.140	29/11/60
Ampicillin injection	Ampra M.H. [®]	1 g/vial	0	04/09/60	Calcium polystyrene sulfonate powder	Kalimate [®]	5 g/sachet	0	24/01/61
Ampicillin & sulbactam injection	Sulam [®]	1.5 g/vial	0	28/08/60	Carbamazepine syrup	Tegretol [®] 250 ml	100 mg/5 ml	1.250	01/12/60
Ampicillin & sulbactam injection	Unasyn [®]	1.5 g/vial	0	22/09/60	Carbamazepine prolonged-release tablet	Tegretol [®] CR	200 mg	0	01/12/60
Ampicillin & sulbactam injection	Unasyn [®]	3 g/vial	0	22/09/60	Carbamazepine prolonged-release tablet	Tegretol [®] CR	400 mg	0	01/12/60
Azithromycin dry syrup	Zithromax [®] 15 ml	200 mg/5 ml	0.925	18/09/60	Carbamazepine tablet	Tegretol [®]	200 mg	0	01/12/60
Azithromycin capsule	Zithromax [®]	250 mg	0.199	18/09/60	Cefazolin injection	Cefamezin [®]	1 g/vial	0	29/11/60
					Cefdinir capsule	Samnir [®]	100 mg	0.016	28/08/60

11 Carbohydrate Content of Medications					12 Carbohydrate Content of Medications				
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search
Cefdinir suspension	Omnicef® 30 ml	125 mg/5 ml	0.003	18/09/60	Chlorpheniramine injection	Chlorpheniramine GPO®	10 mg/ml	0	22/09/60
Cefixime suspension	Cefspan® 30 ml	100 mg/5 ml	0.088	29/11/60	Ciprofloxacin injection	Cifloxin®	200 mg/100 ml	0	28/08/60
Cefoperazone & sulbactam injection	Sulcef®	1 g/vial	0	28/08/60	Ciprofloxacin tablet	Cifloxin®	250 mg	0.025	28/08/60
Cefoperazone & sulbactam injection	Sulcef®	1.5 g/vial	0	28/08/60	Ciprofloxacin tablet	Cifloxin®	500 mg	0.039	28/08/60
Cefoperazone & sulbactam injection	Sulperazone®	1 g/vial	0	22/09/60	Clindamycin injection	Rosil®	600 mg/100 ml	0	28/08/60
Cefoperazone & sulbactam injection	Sulperazone®	1.5 g/vial	0	22/09/60	Clobazam	Frisium®	5 mg	0.105	10/01/61
Cefotaxime injection	Claraxim®	1 g/vial	0	28/08/60	Clonazepam tablet	Prenarpil®	0.5 mg	0.112	24/08/60
Ceftazidime injection	Cef-4®	1 g/vial	0	28/08/60	Clonazepam tablet	Prenarpil®	2 mg	0.146	24/08/60
Ceftazidime injection	Fortum®	2 g/vial	0	28/08/60	Clorazepate capsule	Polizep®	5 mg	0.187	29/11/60
Ceftriaxone injection	Cef-3®	1 g/vial	0	28/08/60	Cloxacillin injection	Cloxa M.H.®	1 g/vial	0	04/09/60
Cephalexin capsule	Sialexin®	250 mg	0	28/08/60	Collistimethate Sodium injection	Mellistin®	150 mg/vial	0	28/08/60
Cetirizine tablet	Cetirizin®	10 mg	0.103	24/08/60					
Chelated magnesium tablet	Qualimed Chelated Magnesium®	100 mg	0	12/12/60					
Chelated zinc tablet	Qualimed Chelated Zinc®	15 mg	0	12/12/60					
Chloralhydrate syrup	ਅੰਛੀਸੀਸਿਮੇਨੁਰਾ ਅੰਛੀਸੀਸਿਮੇਨੁਰਾ (30 ml)	1 mg/ml	0.595	18/09/60					
					D				
					Desmopressin injection	Minirin®	4 mcg/ml	0	12/12/60
					Desmopressin tablet	Minirin®	0.1 mg	0.197	26/01/61
					Dexamethasone injection	Dexasone®	5 mg/ml	0	10/01/61
					Dexamethasone injection	Lodeva-5®	5 mg/ml	0	10/01/61
					Dexamethasone tablet	Dexamethasone®	0.5 mg	0.198	13/12/60
					Diazepam injection	Ropam®	10 mg/2 ml	0	10/01/61

13 Carbohydrate Content of Medications					14 Carbohydrate Content of Medications				
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search
Diazepam injection	Diazepam GPO®	10 mg/2 ml	0	22/09/60	Ergocalciferol capsule	Calciferol®	20000 units	0.200	25/08/60
Diazepam tablet	Diazepam GPO®	2 mg	0.169	22/09/60	Erythromycin dry syrup	Erimycin®	60 ml 200 mg/5 ml	1.159	28/08/60
Diazepam tablet	Diazepam GPO®	5 mg	0.166	22/09/60	F				
Dicloxacillin capsule	Divocillin®	250 mg	0	28/08/60	Ferrous fumarate drop	Ferdeek®	15 ml 45 mg/0.6 ml	0.500	04/09/60
Digoxin elixir	Lanoxin®	60 ml 0.05 mg/ml	0.300	10/01/61	Ferrous sulphate tablet	Ferrous sulphate®	200 mg	0.226	16/07/57
Dimenhydrinate injection	Dimeno®	50 mg/ml	0	12/12/60		A.N.H	(65 mg Iron)		
Diphenhydramine & ammonium syrup	Aracaf®	60 ml	Diphenhydramine 2.560 HCl 12.5 mg, ammonium Cl	11/09/60	Fluconazole capsule	Flucozole®	50 mg	0.100	28/08/60
Domperidone suspension	Dominox®	30 ml 5 mg/5 ml	0.052	31/08/60	Fluconazole injection	Flucozole®	100 mg/50 ml	0	28/08/60
Domperidone tablet	Molax-M®	10 mg	0.090	28/08/60	Folic acid tablet	Foliamin®	5 mg	0.108	28/08/60
Doxazosin tablet	Cardura®	1 mg	0.041	18/09/60	Fostomycin injection	Fosmicin®	2 g/vial	0	28/08/60
Doxazosin tablet	Carxasin®	2 mg	0.104	04/09/60	Furosemide injection	Furetic-s®	20 mg/2 ml	0	28/08/60
Doxycycline capsule	Medomycin®	100 mg	0.201	14/09/60	Furosemide injection	Lasik®	20 mg/2 ml	0	10/01/61
E					Furosemide tablet	Furetic®	40 mg	0.113	28/08/60
Electrolyte powder	Oreda R.O.®	3.3 g/sachet	2.025	15/11/60	G				
Enoxaparin sodium injection	Clexane®	40 mg/0.4 ml	0	14/09/60	Gentamicin sulphate injection	Miramycin®	80 mg/2 ml	0	10/01/61
					H				
					Hydralazine injection	Apresoline®	20 mg/ml	0	10/01/61
					Hydrochlorothiazide tablet	Hydrochlorothiazide GPO®	25 mg	0.124	22/09/60

15 Carbohydrate Content of Medications						16 Carbohydrate Content of Medications					
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search		Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	
Hydrocortisone tablet	Cortef®	10 mg	0.246	18/09/60		Lorazepam tablet	Lorazep®	0.5 mg	0.035	12/12/60	
Hydroxyzine syrup	Hizin® 60 ml	10 mg/5 ml	5	04/09/60		Lorazepam tablet	Lorazep®	1 mg	0.045	12/12/60	
I						M					
Ibuprofen suspension	Nurofen®	200 mg/5 ml	1.960	24/01/61		Macrogl 4000 powder	Forlax®	10 g/sachet	0	24/01/61	
L						Magnesium sulfate (saturated) solution	မီဂနီဆီယမ်ဆူဖိတ် (ဖျော်ရည်)	120 ml	0	18/09/60	
Lacosamide injection	Vimpat®	10 mg/10 ml	0	28/09/60		Menatrenone soft capsule	Glakay®	15 mg	0.019	04/10/60	
Lacosamide tablet	Vimpat®	50 mg	0	28/09/60		Meropenem injection	Mapenem®	500 mg/vial	0	28/08/60	
Lacosamide tablet	Vimpat®	100 mg	0	28/09/60		Meropenem injection	Mapenem®	1 g/vial	0	28/08/60	
Lacosamide tablet	Vimpat®	150 mg	0	28/09/60		Methylprednisolone injection	Solu-medrol®	40 mg/vial	0.025	18/09/60	
Lacosamide tablet	Vimpat®	200 mg	0	28/09/60		Methylprednisolone injection	Solu-medrol®	125 mg/vial	0	18/09/60	
Lactulose syrup	Duphalac® 100 ml	100 ml	35	28/09/60		Methylprednisolone injection	Solu-medrol®	500 mg/vial	0	18/09/60	
Lamotrigine tablet	Lamictal®	25 mg	0.025	15/11/60		Metoclopramide injection	Vomitin®	10 mg/2 ml	0	13/12/60	
Lamotrigine tablet	Lamictal®	50 mg	0.050	15/11/60		Metoclopramide syrup	မီတီစလိုပရမိုဒါမ်ဆီရပ် (20 ml)	0.5 mg/ml	0.521	30/01/61	
Lamotrigine tablet	Lamictal®	100 mg	0.100	15/11/60		Metoclopramide tablet	Nausil®	10 mg	0.116	30/01/61	
Lansoprazole tablet	Prevacid® FDT	15 mg	0.115	28/08/60		Metronidazole injection	Metrolex®	500 mg/100 ml	0	28/08/60	
Levetiracetam injection	Keppra®	500 mg/5 ml	0	28/08/60							
Levetiracetam solution	Keppra® 300 ml	100 mg/ml	0.550	28/08/60							
Levetiracetam tablet	Keppra®	250 mg	0	28/08/60							
Levetiracetam tablet	Keppra®	500 mg	0	28/08/60							
Levofloxacin injection	Lefloxin®	750 mg/150 ml	0	28/08/60							
Levofloxacin tablet	Lefloxin®	500 mg	0.170	28/08/60							
Levothyroxine tablet	Euthyrox®	50 mcg	0.091	29/01/61							

17 Carbohydrate Content of Medications					18 Carbohydrate Content of Medications					
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	
Metronidazole tablet	Metrolex [®]	200 mg	0.272	28/08/60	P	Perampanel tablet	Fycopma [®]	2 mg	0.079	22/09/60
Milk of magnesia suspension	Emulax [®]	240 ml	0	25/08/60		Perampanel tablet	Fycopma [®]	4 mg	0.157	22/09/60
Montelukast tablet	Montek [®]	10 mg	0.079	24/01/61		Perampanel tablet	Fycopma [®]	8 mg	0.149	22/09/60
Multivitamins drop	Munt-Vim [®]	15 ml	0.705	15/11/60		Phenobarbital injection	Phenobarbitone	200 mg/ml	0	22/09/60
Multivitamins injection	OMVI [®]	4 ml/ampoule	0	24/08/60		GPO [®]				
Multivitamins syrup	Syn-O-Vits [®]	80 ml	0.746	02/02/61		Phenobarbital syrup	Phenobarbitone	6.5 mg/ml	0.523	29/01/61
Multivitamins with minerals tablet	Centrum [®]	1 tablet	0	31/01/61		Phenobarbital tablet	Phenobarbitone	32.5 mg	0.038	22/09/60
Multivitamins with minerals tablet	Centrum [®] Silver [®]	1 tablet	0	31/01/61		GPO [®]				
						Phenobarbital tablet	Phenobarbitone	60 mg	0.055	22/09/60
						GPO [®]				
					Phenytoin capsule	Dilantin [®]	100 mg	0.115	18/09/60	
					Phenytoin infatab	Dilantin [®]	60 mg	0.475	18/09/60	
N					Phenytoin injection	Dilantin [®]	250 mg/5 ml	0	18/09/60	
Norfoxacin tablet	Norxacin [®]	100 mg	0.055	28/08/60	Phytomenadione injection	Konaktion [®]	2 mg/0.2 ml	0	21/09/60	
Norfloroxacin tablet	Norxacin [®]	400 mg	0.193	28/08/60	Phytomenadione injection	Konaktion [®]	10 mg/ml	0	21/09/60	
					Phytomenadione injection	Astaz-P [®]	4.5 g/vial	0	28/08/60	
O					tazobactam injection	Tazocin [®]	4.5 g/vial	0	18/09/60	
Omeprazole capsule	Miracid [®]	20 mg	0.084	22/09/60	tazobactam injection					
Omeprazole injection	Zefkon [®]	40 mg/vial	0	21/09/60						
Ondansetron injection	Onsia [®]	4 mg/2 ml	0	28/08/60						
Oseltamivir capsule	GPO A Flu [®]	75 mg	0.060	22/09/60						
Oxcarbazepine tablet	Trileptal [®]	300 mg	0	01/12/60						
Oxcarbazepine tablet	Trileptal [®]	600 mg	0	01/12/60						

19 Carbohydrate Content of Medications				20 Carbohydrate Content of Medications					
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search
Potassium chloride elixir	फॉलॉइस-क्लोराइड (120 ml)	20 meq/15 ml	0.319	18/09/60	Sodium phosphate suspension	Swift® 90 ml	90 ml	11.520	22/09/60
Potassium chloride tablet	Addi-K®	750 mg (KCl) equiv to 10 mEq (393 mg) of K	0	04/09/60	Sodium valproate controlled-release tablet	Depakine Chrono®	500 mg	0	03/10/60
Potassium sodium hydrogen citrate granules	Uralyt-U®	280 g 1 measure spoonful of 2.5 g of granules	0	29/11/60	Sodium valproate enteric-coated tablet	Depakine®	200 mg	0.028	03/10/60
Prednisolone tablet	Prednisolone®	5 mg	0.144	13/12/60	Sodium valproate injection	Depakine®	400 mg/4 ml	0	03/10/60
Pregabalin capsule	Lyrica®	25 mg	0.055	18/09/60	Sodium valproate solution	Depakine®	200 mg/ml	0	03/10/60
Pyrazinamide tablet	Pyrazinamide GPO®	500 mg	0.079	22/09/60	Spironolactone tablet	Hyles®	25 mg	0.016	22/09/60
Pyridoxine tablet	B6-50®	50 mg	0.053	24/12/57	Sucralfate suspension	Ulcefate®	60 ml 1 g/5 ml	1.150	28/08/60
Pyridoxine tablet	Besix®	100 mg	0.185	22/09/60	Sulfamethoxazole & trimethoprim suspension	Spectrim®	60 ml 200/40 mg/5 ml	4.270	24/08/60
Ranitidine injection	Rantica®	50 mg/2 ml	0	10/01/61	Sulfamethoxazole & trimethoprim injection	Bactrim®	400/80 mg/5 ml	0	10/01/61
Ranitidine injection	Zantidon®	50 mg/2 ml	0	28/08/60	Tigecycline injection	Tygacl®	50 mg/vial	0.106	22/09/60
Sildenafil tablet	Revatio®	20 mg	0	18/09/60	Tolperisone tablet	Biocalm®	50 mg	0.348	21/09/60
Simethicone drop	Ali-X®	40 mg/0.6 ml	0	25/09/60	Topiramate tablet	Topamax®	25 mg	0.035	14/09/60
Sodium chloride tablet	Soride®	300 mg	0	19/12/57	Topiramate tablet	Topamax®	50 mg	0.070	14/09/60

T

21		Carbohydrate Content of Medications			
Generic name	Trade name	Dosage unit	Grams carbohydrate per dosage unit	Date of search	
Topiramate tablet	Topamax®	100 mg	0.139	14/09/60	
Trace element solution	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร วิตามิน/เกลือแร่	120 ml	0	18/08/60	
Tramadol injection	Tramal®	50 mg/ml	0	10/01/60	
U					
Ursodeoxycholic acid capsule	Ursolin®	250 mg	0.033	22/09/60	
V					
Vancomycin injection	Vancin-s®	500 mg/vial	0	28/08/60	
Vigabatrin tablet	Sabril®	500 mg	0.011	10/01/61	
Vitamin E drop	E-drop® 15 ml	50 IU/ml	0	04/09/60	
Voriconazole injection	VFEND®	200 mg/vial	0	18/09/60	
Z					
Zonisamide tablet	Zonegran®	100 mg	0.018	22/09/60	

22 Carbohydrate Content of Medications

เอกสารอ้างอิง

- (1) Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):31-42.
- (2) Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology*. 2000;54(2):325.
- (3) Runyon AM, So T-Y. The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy. *Pediatrics*. 2012.
- (4) Tallian KB, Nahata MC, Tsao C-Y. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother*. 1998;32:349-61.
- (5) McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(1):87-101.
- (6) Lebel D, Morin C, Achim N, Laberge M, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2014;28(04):322-40.
- (7) Feldstein TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics*. 1996;97(4):506-11.






Appendix D

Invitation for the experts to evaluate content validity of handbook of carbohydrate content of medications for epileptic children treated with ketogenic diet

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จ.ศ./ผ.พี

จพ.นค. ๑7๒๑ /2561


สภากาชาดไทย
 The Thai Red Cross Society


โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระรามที่4
 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
 กรุงเทพฯ 10330

๒๘ มีนาคม 2561

เรื่อง การเชิญบุคลากรเป็นผู้ทรงคุณวุฒิ
 เรียน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษษกรหญิง ดร.รัตยา อธิชาพิศมิต
 รองคณบดีฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 อ้างถึง หนังสือที่ ศบ.0512.14/ 0467 ลงวันที่ 27 กุมภาพันธ์ 2561

คมหนังสือที่อ้างถึง คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้แจ้งผ่านคณบดี
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ว่า นางสาวธนรัตน์ สว่างฤทธิ์ นิสิตหลักสูตร
 เกษษศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย ได้จัดทำวิทยานิพนธ์เรื่อง "อิทธิพลของปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาต่อปริมาณคาร์โบไฮเดรต
 ในอาหารสร้างสารคีโตนในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก" และในการนี้ ได้ขอเชิญ นายแพทย์จรัสพงษ์
 อื้ออริยะพานิชกุล อาจารย์พิเศษ สาขาวิชาโภชนาการ ฝ่ายวิชาการเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 และ แพทย์หญิงพุดิตา แสงพานิชย์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ชั้นปีที่ 2 สาขาวิชาโภชนาการ
 ฝ่ายวิชาการเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นผู้ทรงคุณวุฒิในการตรวจสอบเครื่องมือวิจัย เพื่อใช้
 ประกอบการทำวิทยานิพนธ์ ตามรายละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พิจารณาแล้ว ไม่ขัดข้อง และยินดีให้แพทย์ข้างต้นเป็น
 ผู้ทรงคุณวุฒิตามที่แจ้งมา

จึงเรียนมาเพื่อทราบ
 ขอแสดงความนับถือ

 (นางสาวสุกานดา นิ่มทองคำ)
 ผู้ช่วยผู้อำนวยการฯ ด้านทรัพยากรบุคคล
 ปฏิบัติการแทน ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

งานเลขานุการฯ ฝ่ายเลขานุการ โทรศัพท์ : 02-256-4999 ต่อ 703

17/๓ ๐.ทิ.ภ.รณ. ทพว
 ๑๗.๓.๖1



Appendix E

Evaluation of content validity of handbook of carbohydrate content of medications
for epileptic children treated with ketogenic diet by index of item objective
congruence by 3 experts

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แบบประเมินคู่มือปริมาณสารโบทูลินในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคคอมซิก
ที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารซีโตนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ

คำชี้แจง : แบบประเมินความตรงตามเนื้อหาโดยใช้ค่าดัชนีความสอดคล้องของเนื้อหา (Index of item objective congruence, IOC) ของคู่มือกับข้อคำถาม ขอให้ท่านผู้ทรงคุณวุฒิได้กรุณาแสดงความคิดเห็นของท่านที่มีต่อข้อคำถามโดยใช้เครื่องหมาย (✓) ลงในช่องความคิดเห็นของท่านพร้อมเขียนข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ในการนำไปพิจารณาปรับปรุงต่อไป

ข้อที่	ข้อคำถามในการประเมิน	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ			ข้อเสนอแนะ
		เหมาะสม (+1)	ไม่แน่ใจ (0)	ไม่เหมาะสม (-1)	
1	ความเหมาะสมของรูปแบบหน้าปก	✓			
2	ความเหมาะสมของขนาดรูปเล่ม	✓			
3	ความเหมาะสมของภาพที่นำมาประกอบ	✓			
4	เนื้อหาที่มีความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของคู่มือ	✓			
5	เนื้อหาที่มีความถูกต้อง	✓			
6	เนื้อหาเป็นไปคามลำดับขั้นตอน	✓			
7	เนื้อหาที่มีความชัดเจน เข้าใจง่าย	✓			
8	ความถูกต้องของการใช้ภาษา	✓			
9	ขนาดตัวอักษรอ่านง่าย ชัดเจน	✓			
10	การนำคู่มือไปประยุกต์ใช้ในเชิงปฏิบัติ	✓			

ข้อเสนอแนะอื่น ๆ

.....

.....

ขอแสดงความขอบคุณอย่างยิ่ง

นางสาวณัฏฐ์ สว่างฤทธิ์
(นางสาวณัฏฐ์ สว่างฤทธิ์)
ผู้วิจัย

ลงชื่อ อภินันท์ นพ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.ศิริบุษ หนอง)

ผู้ทรงคุณวุฒิ

**แบบประเมินคู่มือปริมาณการบริโภคคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก
ที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ**

คำชี้แจง : แบบประเมินความตรงตามเนื้อหาโดยใช้ค่าดัชนีความสอดคล้องของเนื้อหา (Index of item objective congruence, IOC) ของคู่มือกับข้อความถาม ขอให้ท่านผู้ทรงคุณวุฒิได้กรุณาแสดงความคิดเห็นของท่านที่มีต่อข้อความถามโดยใส่เครื่องหมาย (✓) ลงในช่องความคิดเห็นของท่าน พร้อมเขียนข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ในการนำไปพิจารณาปรับปรุงต่อไป

ข้อที่	ข้อความถามในการประเมิน	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ			ข้อเสนอแนะ
		เหมาะสม (+1)	ไม่แน่ใจ (0)	ไม่เหมาะสม (-1)	
1	ความเหมาะสมของรูปแบบหน้าปก	✓			
2	ความเหมาะสมของขนาดรูปเล่ม	✓			
3	ความเหมาะสมของภาพที่นำมาประกอบ	✓			
4	เนื้อหา มีความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของคู่มือ	✓			
5	เนื้อหา มีความถูกต้อง	✓			
6	เนื้อหาเป็นไปตามลำดับขั้นตอน	✓			
7	เนื้อหา มีความชัดเจน เข้าใจง่าย	✓			
8	ความถูกต้องของการใช้ภาษา	✓			
9	ขนาดตัวอักษรอ่านง่าย ชัดเจน	✓			
10	การนำคู่มือไปประยุกต์ใช้ในเชิงปฏิบัติ	✓			

ข้อเสนอแนะอื่น ๆ เนื้อหาเก่าบ้าง มีไปฟปภปัจจุบันบ้าง
 วัตถุประสงค์ไม่ชัด อ่านยากลำบากจังยาก วุฒิปริญญาโท
 พิจารณาวิธีทำน้ำตาลผลไม้ (เจตนา) เพิ่มต้น ต้น น้ำกว๊านให้หน่อยเพื่อประโยชน์
 หน่วยงาน หน่วยงานกรมฯ บางกอก และ หน่ยป่วยที่รักษาเพื่อสุขภาพของเด็กที่มีปัญหา
 ประสิทธิภาพ เป็นต้น

ขอแสดงความขอบคุณอย่างยิ่ง

.....
 (นางสาวอนรัตน์ สว่างฤทธิ์)
 ผู้วิจัย

.....
 (แพทย์หญิงพูนิดา แสงพานิชย์)
 ผู้ทรงคุณวุฒิ

**แบบประเมินคู่มือปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก
ที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ**

คำชี้แจง : แบบประเมินความตรงตามเนื้อหาโดยใช้ค่าดัชนีความสอดคล้องของเนื้อหา (Index of item objective congruence, IOC) ของคู่มือกับข้อความ ขอให้ท่านผู้ทรงคุณวุฒิได้กรุณาแสดงความคิดเห็นของท่านที่มีต่อข้อความโดยใส่เครื่องหมาย (✓) ลงในช่องความคิดเห็นของท่าน พร้อมเขียนข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ในการนำไปพิจารณาปรับปรุงต่อไป

ข้อที่	ข้อความในการประเมิน	ความคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิ			ข้อเสนอแนะ
		เหมาะสม (+1)	ไม่แน่ใจ (0)	ไม่เหมาะสม (-1)	
1	ความเหมาะสมของรูปแบบหน้าปก	✓			
2	ความเหมาะสมของขนาดรูปเล่ม	✓			
3	ความเหมาะสมของภาพที่นำมาประกอบ	✓			
4	เนื้อหามีความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของคู่มือ	✓			
5	เนื้อหามีความถูกต้อง	✓			
6	เนื้อหาเป็นไปตามลำดับขั้นตอน	✓			
7	เนื้อหามีความชัดเจน เข้าใจง่าย	✓			
8	ความถูกต้องของการใช้ภาษา	✓			
9	ขนาดตัวอักษรอ่านง่าย ชัดเจน	✓			
10	การนำคู่มือไปประยุกต์ใช้ในเชิงปฏิบัติ	✓			

ข้อเสนอแนะอื่นๆ : ... รวบรวมไว้ที่ รร. ดลมลดี และ รร. ดลมลดี ที่โรงพยาบาลเด็ก มีอยู่บ้าง
- นอกจากเรื่องเรื่องตามลำดับตัวอักษร แล้ว ลำดับถัดไปอาจพิจารณา รวบรวมมา
ตาม กลุ่มสภ. ปลัดกร ใช้วันแล้ว
- เนื้อหา จาก การงาน และ วิชา สุขศึกษา อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ในอนาคต
อาจให้มีการพิจารณา update ข้อมูล ในอนาคตเป็นระยะ
ขอแสดงความขอบคุณอย่างยิ่ง

อนันต์ สว่างฤทธิ์
(นางสาวอนันต์ สว่างฤทธิ์)
ผู้วิจัย

ลงชื่อ ธีรพงศ์ ธีระพงษ์กุล
(นายแพทย์ธีรพงศ์ ธีระพงษ์กุล)
ผู้ทรงคุณวุฒิ

VITA

NAME Ms. Thanarat Sawangrit

DATE OF BIRTH 21 July 1986

PLACE OF BIRTH Suratthani, Thailand

INSTITUTIONS ATTENDED Bachelor of Pharmacy (B.Pharm.) Faculty of Pharmacy,
Huachiew Chalermprakiet University, Samut Prakarn,
Thailand

HOME ADDRESS 10/59 Lumpini ville Pattanakarn New Petchburi
condominium, Pattanakarn 26, Suan Luang, Suan Luang,
Bangkok, 10250

