

## Valporik Asit Tedavisi Gören Çocuklarda Serum Vitamin A ve E Düzeyleri

### Serum Vitamin A and E Levels in Children on Valproic Acid Therapy

Şakir ALTUNBAŞAK, Ferhat BIATMAKOUİ, Dinçer YILDIZDAŞ, Özlem HERGÜNER,  
H. Refik BURGUT, Lilüfer TAMER

*Epilepsi 1998;4(2-3):70-75*

**Amaç:** Epileptik çocuklarda tedavi sürecinde serum vitamin A ve E düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikler araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışmaya alınan 46 çocuktan üç grup oluşturuldu: Epilepsi tanısı nedeniyle valproik asit verilmesi planlanan grup (Grup I, n=16), iki yıl veya daha uzun süreyle valproik asit verilen grup (Grup II, n=15) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup III, n=15). Vitamin A ve E düzeyleri Grup I'de 0, 15, 30, 45, 60. ve 75 günlerde ölçüldü ve gruplarla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi süresince Grup I hastaların ortalama serum vitamin A düzeylerinde anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ); vitamin E düzeyi ortalamaları ise anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Grup II ve kontrol grubu vitamin E düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup I'de vitamin E düzeyi ortalamaları sabit bir yükseliş gösterdi. On beşinci ve daha sonraki günlerde serum valproik asit ve vitamin A, E değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Antikonvülzan kullanmayan ve valproik asit kullanan epileptik çocuklarda serum vitamin düzeylerinin normal olduğu; ancak serum vitamin E düzeylerinin antikonvülzan kullanmayan hastalarda normalden daha düşük olduğu, bu düşük düzeylerin valproik asit tedavisi ile normale döndüğü, bu nedenle valproik asit tedavisi sırasında vitamin A ve E desteğine gerek olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Valproik asit, vitamin A, vitamin E.

**Objectives:** To investigate possible changes in serum vitamin A and vitamin E levels in epileptic children.

**Patients and Methods:** A total of 46 children was studied in three groups: candidates of valproic acid (Group I, n=16), patients already receiving valproic acid for two or more years (Group II, n=15), and healthy controls (Group III, n=15). Serum vitamin A and E levels were measured in Group I at Day 0, 15, 30, 45, 60, and 75, and compared with those of other groups.

**Results:** Compared with the control group, mean vitamin A levels of Group I did not differ significantly ( $p>0.05$ ); however, serum vitamin E levels were found to be significantly lower ( $p<0.05$ ). On the other hand, no significant difference in vitamin E levels existed between Group II and the control group ( $p>0.05$ ). Serum vitamin E levels of Group I showed a constant elevation during therapy. There was no correlation between serum valproic acid and vitamin A and E levels at Day 15 and the subsequent measurements.

**Conclusion:** Given that (i) normal serum vitamin levels were found in epileptic children who received valproic acid in the absence of anticonvulsants, and (ii) serum vitamin E levels exhibited below-normal levels in patients not receiving anticonvulsants and reached normal values after the administration of valproic acid, vitamin A and E supplementation may not be required during valproic acid therapy.

**Key Words:** Valproic acid, vitamin A, vitamin E.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, (Altunbaşak) Doç. Dr., (Biatmakoui, Yıldızdaş, Hergüner) Uzm. Dr.; Biyoistatistik Bilim Dalı, (Burgut) Prof. Dr.; Biyokimya Anabilim Dalı, (Tamer) Dr.

*İletişim adresi:* Doç. Dr. Şakir Altunbaşak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı 01330 Balcalı, Adana.  
Tel: 0322-338 69 36 Fax: 0322-338 65 72

Sodyum valporat, valproik asidin (VPA) sodyum tuzudur. Genellikle idiyopatik jeneralize epilepsi tedavisinde kullanılır.

Valproik asidin teratojenik etkisi, folik asit metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğundan, epileptik hastalarda ve deneysel çalışmalarda, VPA'nın kan folik asit konsantrasyonunu belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir.<sup>[1-3]</sup> Başka çalışmalarda da antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda serum vitamin düzeylerinde değişiklik olduğu bildirilmiştir.<sup>[4,5]</sup>

Vitamin E, deneysel modellerin bazılarında konvülsiyon aktivitesini azaltmaktadır. Jerret ve ark.,<sup>[6]</sup> sıçanlarda hiperbarik oksijenle oluşturulan konvülsiyonların vitamin E'nin daha önce uygulanmasıyla önlenebileceğini göstermişlerdir. Serbest radikaller, hiperoksi ile yaratılan uzun süreli konvülsiyonlar nedeniyle oluşan serebral lezyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Bir antioksidan ve membran stabilizörü olan vitamin E'nin serebral dokuyu serbest radikallerden koruduğuna inanılmaktadır.<sup>[7]</sup> Vitamin E'nin antikonvülzan aktivitesi, intraserebral ferroz klorid ile oluşturulan bir epilepsi modelinde gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Refrakter epileptik çocuklarda yapılan çalışmalarda, vitamin E'nin antioksidan etkisinden dolayı konvülsiyonu kontrol etmede belirgin bir etkisi olduğu ortaya konmuştur.<sup>[9-11]</sup>

Dokularda, düşük parsiyel basınçlarda beta karotenin serbest peroksid radikalleri tutabilme özelliği vardır. Bu etkiler, konjuge alkil yanı sıra serbest organik peroksid radikallerini stabilize edebilmesinden dolayıdır. Beta karoten düşük oksijen konsantrasyonlarında etkili olduğu için yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkili olan vitamin E'nin etkisini artırır.<sup>[12,13]</sup>

Görüldüğü gibi, her iki vitaminin de serbest radikaller üzerinden serebrumdaki konvülsif aktivite ile ilişkileri olma ihtimali vardır. Bu çalışmada, gerek herhangi bir antikonvülzan almayan gerekse VPA alan epileptik çocuklarda serum vitamin A ve E düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikler araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 46 çocuk alındı. Bunların 16'sı epilepsi tanısı nedeniyle VPA verilmesi planlanan grubu (Grup I), 15'i iki yıl veya daha uzun süreyle VPA verilen grubu (Grup II), geri kalan 15'i ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Departmanına başvuran enfeksiyonu olmayan sağlıklı çocuklar grubunu (Grup III) oluşturmaktaydı.

Boy ve ağırlık ölçümleri Türk çocukları percentil tablosuna göre yapıldı.<sup>[14]</sup>

Tüm çocuklarda 0, 15, 30, 45, 60 ve 75. günlerde vitamin A ve E düzeylerine bakıldı. Alınan kan örnekleri, ışığa maruz kalmamaları amacıyla siyah bir kağıda sarılı tüplere kondu. Her üç grupta da kan örnekleri aynı gün, alındıktan itibaren 2-3 saat içerisinde ve sırayla çalışıldı. Vitamin A ve E düzeyleri high pressure liquid chromatography (HPLC) cihazında (Waters Sol Millipore, ABD) C18 kolonu kullanarak ölçüldü. Ölçümler sırasında kullanılan dedektörde (Waters 440 Absorbance, ABD) vitamin E için 280 nm, vitamin A için ise 325 nm dalga boyuna ait filtreler kullanıldı. Örnek serumlar 1:2 oranında isopropanol ile karıştırıldı; kolona yüklenmeden önce 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edildi ve 0.5 µm delikli filtre kağıtlarından geçirildi. Her iki ölçüm sırasında mobil gaz olarak metanol su karışımı (92:8) kullanıldı, akım hızı 2.5 ml/dak olarak ayarlandı. Sonuçlar hesaplanırken 0.45 µg/ml retinol ve 0.38 µgr/ml alfa tokoferol içeren standart solusyonlar kullanıldı. Serum VPA düzeyinin fotospektrofotometrik ölçümü T<sub>DX</sub> otoanalizörde yapıldı.

Grup I'e ait vitamin A ve E verileri tekrarlanan ölçümlerin varyans analizi kullanılarak incelendi, median ve interkuartil aralık şeklinde özetlendi ve grafik olarak Box-Plot kullanıldı. Taban değerler için nonparametrik olarak Kruskal Wallis testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Grup I'deki son ölçüm ile Grup II ve III'ün karşılaştırılmasında ve Grup II ile III'ün karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı.<sup>[15]</sup>

## BULGULAR

Grup I'deki hastaların yaşları 16 ile 156 ay arasında değişmekte olup, ortalama 69.00±51.4 ay idi. Dokuzu (%64.3) kız ve yedisi (%35.7) erkekti. Boy ve ağırlık persentilleri yaşlarına göre %10-90 percentil arasında değişmekteydi.

Grup II'deki hastaların yaşları 24 ile 192 ay arasında değişmekte olup, median yaş 72 ay, ortalama yaş 104.26±62.95 ay idi; yedisi (%46.7) kız ve sekizi (%53.3) erkekti. Boy ve ağırlık persentilleri yaşlarına göre %20-90 percentil arasında değişmekteydi.

Kontrol grubundaki çocukların yaşları 14-150 ay arasında (median 50 ay, ort. 73.06±50.13 ay) idi. Yedisi (%46.7) kız ve sekizi (%53.3) erkekti. Boy ve ağırlık persentilleri, yaşlarına göre normal persentiller arasında idi.

**TABLO 1**  
Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Serum Vitamin A Değerleri

Serum vitamin A (µmol/L)	Grup I						Grup II	Grup III
	Günler							
	0	15	30	45	60	75		
Ortalama±SD	1.462±0.08	1.547±0.386	1.768±0.378	1.812±0.223	1.887±0.273	2.044±0.298	1.712±0.322	1.636±0.565
Median	1.446	1.461	1.766	1.781	1.948	1.948	1.887	1.400
Min-maks.	0.821-2.19	0.821-2.252	0.977-2.465	1.461-2.190	1.461-2.252	1.461-2.567	1.06-2.13	0.822-2.40

Her üç grup da yaş ve cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Grup I, II ve III'deki hastaların vitamin A ve E serum değerlerinin ortalama±SS, median ve minimum ve maksimum değerleri Tablo 1 ve 2'de; tedavi sırasındaki vitamin A ve E değerlerinin seyri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

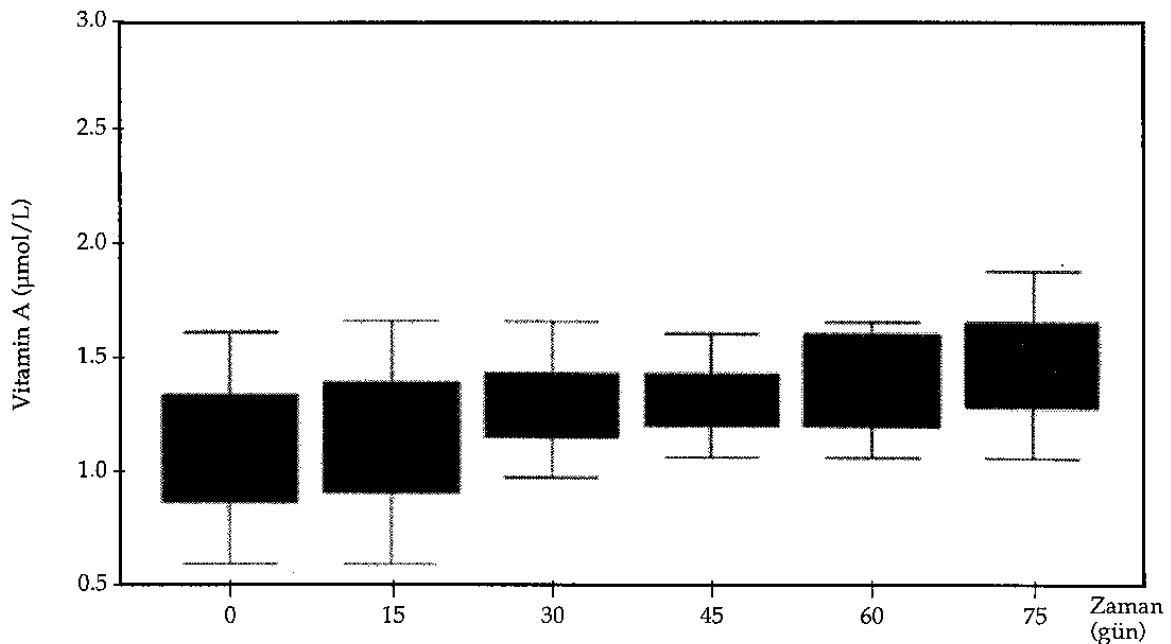
Tedavi boyunca, kontrol grubu ve Grup I ortalama serum vitamin A düzeyleri teker teker karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum vitamin A düzeyinde küçük bir artış olmasına rağmen, anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 1, Şekil 1). Tedavi süresince Grup I'de serum vitamin E ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0.05$ ); Grup II ve kontrol grubun ortalama değerleri arasında

ise anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup I'de vitamin E düzeyleri tedavi boyunca sabit bir çıkış gösterdi (Tablo 2, Şekil 2).

Ortalama serum VPA düzeyleri Grup I'de tedavi boyunca  $15.87\pm 7.64$  µg/ml ve  $65.46\pm 10.14$  µg/ml arasında idi. On beşinci günde ve sonraki günlerde serum VPA, vitamin A ve E değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

#### TARTIŞMA

Antikonvülzan almayan hastalarımızın ortalama serum vitamin E düzeylerinin kontrol grubun ortalama düzeylerinin çok altında olduğunu gördük. Valproik asit tedavisiyle vitamin E düzeylerinin yükseldiğini gördük (Şekil 2). İki yıl veya daha uzun süreyle VPA kullanan hastalarımızın ortalama serum vitamin E düzeyleri



**ŞEKİL 1**

Tedavi sırasında vitamin A'nın median, 25 ve 75. persentil sınırların seyri.

**TABLO 2**  
**Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Serum Vitamin E Değerleri**

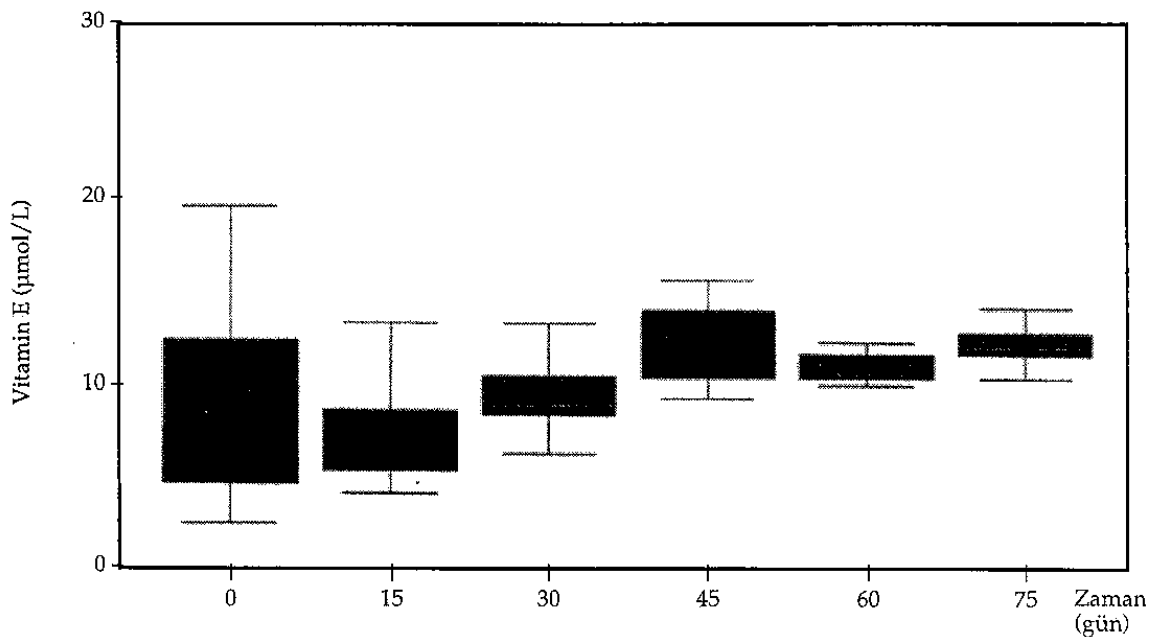
Serum vitamin E (µmol/L)	Grup I						Grup II	Grup III
	Günler							
	0	15	30	45	60	75		
Ortalama±SD	8.828±4.412*	7.709±2.873*	9.656±1.918*	12.037±1.835	11.066±1.525*	11.929±1.397*	16.286±2.645	18.497±2.592
Median	8.695	6.72	9.245	11.665	11.130	11.830	15.080	18.560
Min-maks.	2.76-19.72	4.400-13.45	6.49-13.45	9.51-15.77	6.72-13.680	8.81-14.38	12.760-20.580	15.080-25.520

\* Kontrol grubu ile farkın önemini göstermektedir.

kontrol grubundan farklı değildi; VPA tedavisi vitamin E serum düzeylerinde normale doğru giden bir artışa neden olmuştu. Ogunmekan ve ark.<sup>[16]</sup> 1979'da tek veya birden fazla antikonvülzan kullanan 100 çocukta plazma vitamin E düzeyinin normal çocuklara göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada hangi antikonvülzanın kullanıldığı belirtilmemiştir. Valproik asidin kullanımına ABD'de 1978 yılında başlandığından, bu ilaç muhtemelen bu çalışmadaki hastalarda kullanılmamıştır. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>[16-18]</sup> Ogunmekan ve ark.nın<sup>[19]</sup> yaptığı başka bir çalışmada, antikonvülzan kullanan epileptik hastaların ortalama serum vitamin E düzeylerinin, kontrol grubundaki çocukların düzeylerine göre düşük olduğu bulunmuştur. Farklılıklar 8-12 yaş grubunda anlamlı bulunurken, 2-6 yaş gru-

bunda anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada da hangi antikonvülzanın kullanıldığı belirtilmemiştir. Ancak, Ogunmekan ve ark.nın<sup>[20]</sup> 1985'de yaptıkları bir çalışmada fenobarbital, karbamazepin ve difenilhidantoini mono veya politerapi şeklinde kullanan epileptik çocuklarda plazma vitamin E düzeylerinin, kontrol grubundaki çocuklara göre belirgin derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Oysa epileptik olup ilaç almayanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Valproik asit dışındaki diğer antikonvülzanların kullanımı, bu hastalardaki düşük vitamin E düzeyini ve bizim çalışmamızdan farklı olma nedenini açıklamaktadır. Antikonvülzan almayan hastalardaki sonuçların farklılığı coğrafik ve/veya metodolojik farklılıklara bağlanabilir.

Bulgularımız şöyle yorumlanabilir: Valproik



**ŞEKİL 2**

Tedavi sırasında vitamin E'nin median, 25 ve 75. persentil sınırların seyri.

asit 1) vitamin E absorpsiyonunu artırabilir; 2) vitamin E'nin hepatik veya lipid dokulardan mobilizasyonuna neden olabilir; 3) vitamin E'nin beyin dokusu tarafından tüketimini engelleyerek, serum konsantrasyonunun artmasına neden olabilir; 4) konvülsiyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller vitamin E tüketimini artırabilir; VPA ise bu konvülsiyonları kontrol ederek dolaylı yoldan vitamin E tüketimini azaltıyor olabilir.

Nitrik oksit (NO), bir serbest radikal olup alfa tokoferolün kinolon derivesidir ve mikrozomal vitamin E ile reaksiyona girip, vitamin E tüketimini artırmaktadır.<sup>[21]</sup> Serebrumda katalaz enzimi olmadığı için, membran lipidleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve lipid peroksidasyonuna karşı sadece glutatyon peroksidaz (GPX) ve fosfolipid hidroksiperoksid glutatyon peroksidaz (PHGPX) ile korunmaktadır.<sup>[22]</sup> Eritrosit GPX ve superoksit dismutaz enzim aktiviteleri, jeneralize tonik-klonik nöbetli epileptik hastalarda %25 azalmaktadır. Antikonvülzanlara ek olarak, 600 µg/gün vitamin E'nin altı hafta süreyle verilmesi ile enzim aktivitesi normale dönmekte ve konvülsiyonlar klinik ve elektrografik olarak düzelmektedir. Bu bulgular, konvülsiyon sırasında VPA'nın vitamin E tüketimini azalttığı ve serum düzeyini artırdığı şeklindeki spekülasyonumuzu doğrular görünmektedir. Diğer antikonvülzanların da epileptik aktiviteyi azaltmalarından dolayı vitamin E konsantrasyonunu artırmaları gerekir, ancak artırmamaktadır.<sup>[23]</sup>

Kataoka ve ark.<sup>[24]</sup> diğer antikonvülzanlarla vitamin E konsantrasyonunun düşmesini şu şekilde açıklamaktadır: Lipid peroksidasyon, hepatik mikrozomlarda metabolizasyonun bir sonucu olarak, superoksit formasyonuna bağlı bir artış gösterir; bu durum da vitamin E tüketimini artırır, serum düzeyini düşürür.

Çalışmamızda antikonvülzan almayan ve VPA alan epileptik hastalarımızda serum vitamin A düzeylerinin normal olduğunu bulduk. Ayrıca, tedavi sırasında belirgin değişiklik de gözlemedik. Vitamin A düzeyleri iki yıl veya daha uzun süreli VPA kullanan hastalarda da düşük değildi. Krause ve ark.,<sup>[4]</sup> altı ay ya da daha uzun süreli antiepileptik alan erkek erişkin hastalarında serum vitamin A düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını, kadınlarda ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Farklı ilaç grupları arasında da önemli bir farklılık bulunmuşlardır. Kozlowski ve ark.<sup>[5]</sup> ise, kognitif retardasyonu olan ve en az üç yıl süreyle antikonvül-

zan alan çocuklarda, serum vitamin A düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, VPA verilen hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle VPA'nın etkisini araştırmamışlardır.

Sonuç olarak, antikonvülzan kullanmayan ve VPA kullanan hastalarda serum vitamin A düzeylerinin normal olduğunu söyleyebiliriz.; ancak serum vitamin E düzeyleri antikonvülzan kullanmayan hastalarda normalden daha düşüktür. Bu düzeyler VPA tedavisi ile normale yükseltilebilir. Bu nedenle, VPA tedavisi sırasında ek olarak vitamin desteğine gerek yoktur. Bulgularımızın epileptik hastalarda diğer klinik ve biyokimyasal çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Hendel J, Dam M, Gram L, et al. The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 1984;69:226-31.
2. Carl GF. Effect of chronic valproate treatment on folate-dependent methyl biosynthesis in the rat. *Neurochem Res* 1986;11:671-85.
3. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992;42(Suppl 5):17-24.
4. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, et al. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. *Drug Nutr Interact* 1988;5:317-43.
5. Kozlowski BW, Taylor ML, Baer MT, et al. Anticonvulsant medication use and circulating levels of total thyroxine, retinol binding protein, and vitamin A in children with delayed cognitive development. *Am J Clin Nutr* 1987;46:360-8.
6. Jerrett SA, Jefferson D, Mengel CE. Seizures, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation and lipid peroxides in brain during exposure to oxygen under high pressure. *Aerosp Med* 1973;44:40-4.
7. Soderfeldt B, Blennow G, Kalimo H, et al. Influence of systemic factors on experimental epileptic brain injury. Structural changes accompanying bicuculline-induced seizures in rats following manipulations of tissue oxygenation or alpha-tocopherol levels. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983;60:81-91.
8. Willmore LJ, Triggs WJ, Gray JD. The role of iron-induced hippocampal peroxidation in acute epileptogenesis. *Brain Res* 1986;382:422-6.
9. Ogunmekan AO, Hwang PA. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of D-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E), as add-on therapy, for epilepsy in children. *Epilepsia* 1989; 30:84-9.
10. Kovalenko VM, Kryzhanovskii GN, Kovalenko VS, et al. Alpha-tocopherol in the complex treatment of several forms of epilepsy. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1984;84:892-7. (Abst.)
11. Tupeev IR, Kryzhanovskii GN, Nikushkin EV, et al. The antioxidant system in the dynamic com-

- bined treatment of epilepsy patients with traditional anticonvulsant preparations and an antioxidant--alpha-tocopherol. *Biull Eksp Biol Med* 1993;116:362-4. (Abst.)
12. Murray RK. Metabolism of xenobiosis. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. eds. *Harper's Biochemistry*. London: Prentice Hall International, 1993:705-9.
  13. Bloor JH. Vitamin metabolism. In: Bhagavan NE, ed. *Medical Biochemistry*. London: Jones and Bartlett Publishers International, 1992:884-915.
  14. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. The growth percentile charts in Turkish children. *Bulletin of Istanbul Medical Faculty* 1978;41(Suppl.):74.
  15. *BMPD Statistical Software Manual*. Los Angeles: Universal California Press, 1992:521-64.
  16. Ogunmekan AO. Relationship between age and vitamin E level in epileptic and normal children. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2269-71.
  17. Mino M, Murata R, Hata T. Long-term anticonvulsant administration and serum vitamin E (Abstract). *Vitamins (Japan)* 1976;50:39.
  18. Murata R. Effect of long-term anticonvulsant therapy on plasma tocopherol and malondialdehyde level, and on hydrogen peroxide hemolysis test in children and adults. *J Osaka City Med C* 1976;25:209-21.
  19. Ogunmekan AO. Predicting serum vitamin E concentrations from the age of normal and anticonvulsant drug-treated epileptic children using regression equations. *Epilepsia* 1979;20:295-301.
  20. Ogunmekan AO. Plasma vitamin E (alpha tocopherol) levels in normal children and in epileptic children with and without anticonvulsant drug therapy. *Trop Geogr Med* 1985;37:175-7.
  21. de Groot H, Hegi U, Sies H. Loss of alpha-tocopherol upon exposure to nitric oxide or the sydnonimine SIN-1. *FEBS Lett* 1993;315:139-42.
  22. Ramaekers VT, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994;25:217-23.
  23. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51:225-7.
  24. Kataoka K, Kanamori N, Oishi M, et al. Vitamin E status in pediatric patients receiving antiepileptic drugs. *Dev Pharmacol Ther* 1990;14:96-101.