Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 65, No. 1, 87-93

ANALYSIS OF SOME RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CHILDREN

Tang Xuan Hai*, Ho Dang Muoi, Nguyen Van Ngoc

Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital - 19 Ton That Tung, Hung Dung, Vinh City, Nghe An, Vietnam

Received: 28/09/2023
Revised: 11/11/2023; Accepted: 14/12/2023

ABSTRACT

Objective: Identify some risk factors for drug-resistant epilepsy in children.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 100 children with epilepsy. including 46 females (46%) and 54 males (54%), divided into 2 groups: drug-resistant epilepsy group (n = 50) and drug-responsive epilepsy group (n = 50), diagnostic criteria according to the International Association against Epilepsy (ILAE 2010).

Results: Drug-resistant epilepsy with a history of status epilepticus accounted for 30%, neonatal seizures accounted for 22%, febrile seizures accounted for 44%, psychomotor retardation accounted for 92%. The average age of onset in the drug-resistant epilepsy group was 17.3 ± 13 months, the average frequency of seizures per day was 12 ± 8. Generalized epilepsy accounted for 74% of both study groups. There were 18 cases classified as syndrome, accounting for 18%. Paraclinical results of electrostatic discharge and brain MRI were abnormal in drug-resistant and responsive epilepsy groups, accounting for 94% and 30%, respectively. Regression analysis of results: Neonatal seizures, febrile seizures, history of status epilepticus, delayed psychomotor development, abnormal electroencephalogram and MRI are factors related to epilepsy.

Conclusion: Patients with a history of neonatal seizures, a history of febrile seizures, a history of status epilepticus, psychomotor retardation, abnormal electroencephalogram and brain MRI are risk factors. associated with drug-resistant epilepsy.

Keywords: Children, epilepsy, drug-resistant epilepsy.

*Corressponding author
Email address: bstangxuanhai@gmail.com
Phone number: (+84) 912 379 583
https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.885

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC TRẺ EM TẠI NGHỆ AN

Tăng Xuân Hải*, Hồ Đăng Mười, Nguyễn Văn Ngọc

Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An - 19 Tôn Thất Tùng, Hưng Dũng, thành phố Vinh, Nghệ An, Việt Nam

Ngày nhận bài: 28 tháng 09 năm 2023
Chỉnh sửa ngày: 11 tháng 11 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 14 tháng 12 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác đinh một số yếu tố liên quan động kinh kháng thuốc ở trẻ em.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 trẻ em mắc động kinh gồm 46 nữ (46%) và 54 nam (54%), được chia thành 2 nhóm: nhóm động kinh kháng thuốc (n = 50) và nhóm động kinh đáp ứng thuốc (n = 50). Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Hiệp hội chống động kinh thế giới (ILAE 2010).

Kết quả: Động kinh kháng thuốc có tiền căn trạng thái động kinh chiếm 30%, co giật sơ sinh chiếm 22%, co giật do sốt chiếm 44% chậm phát triển tâm thần vận động chiếm 92%. Tuổi khởi phát trung bình nhóm động kinh kháng thuốc là 17,3 ± 13 tháng, tần suất cơn co giật trung bình trong 1 ngày 12 ± 8. Động kinh toàn thể chiếm 74% trên cả 2 nhóm nghiên cứu. Có 18 trường hợp được phân loại hội chứng chiếm 18%. Kết quả cận lâm sàng ĐNĐ, MRI não bất thường nhóm động kinh kháng thuốc và đáp ứng lần lượt chiếm 94% và 30%. Phân tích hồi quy kết quả: Co giật tuổi sơ sinh, co giật do sốt, tiền căn trạng thái động kinh, chậm mốc phát triển tâm thần vận động, điện não đồ và MRI bất thường là những yếu tố liên quan đến động kinh kháng thuốc.

Kết luận: Bệnh nhân có tiền sử co giật tuổi sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền căn trạng thái động kinh, chậm phát triển tâm thần vận động, điện não đồ và MRI não bất thường là những yếu tố nguy cơ liên quan động kinh kháng thuốc.

Từ khóa: Trẻ em, động kinh, động kinh kháng thuốc.

*Tác giả liên hệ
Email: bstangxuanhai@gmail.com
Điện thoại: (+84) 912 379 583
https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.885

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế Giới có hơn 50 triệu người mắc động kinh, trong đó có khoảng 30% động kinh sẽ kháng thuốc [1],[2],[3]. Mặc dù động kinh kháng thuốc chiếm một phần nhỏ trong số mắc động kinh, nhưng họ phải chịu gánh nặng kinh tế và tâm lý xã hội là rất lớn [4],[5],[6]. Động kinh kháng thuốc thường liên quan đến nguyên nhân động kinh, hội chứng động kinh, tuổi khởi phát sớm (< 1 tuổi), tần suất cơn co giật hoặc đáp ứng với điều trị ban đầu [7]. Trẻ em mắc động kinh kháng thuốc sử dụng nhiều loại thuốc chống động kinh trong thời gian dài, có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển tâm thần vận động của bản thân [6]. Xác định sớm các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc có thể cho phép đánh giá, tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Trên thế giới đã có những công trình nghiên cứu lớn xác định yếu tố liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng và động kinh kháng thuốc [8],[9]. Tại Việt Nam cũng đã có những nghiên cứu động kinh kháng thuốc, nhất là trong những năm gần đây, có nhiều nghiên cứu chuyên sâu như phương pháp can thiệp, phân tích di truyền, tối ưu các phương pháp điều trị trên động kinh kháng thuốc [10],[11]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xác định các yếu tố liên quan động kinh kháng thuốc, từ đó định hướng, cách tiếp cận điều trị thích hợp hơn cho bệnh nhân động kinh tại Việt Nam.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Chọn mẫu thuận tiện 100 trẻ em mắc động kinh được phân thành 2 nhóm gồm động kinh đáp ứng thuốc (n = 50) và động kinh kháng thuốc (n = 50) được điều trị ngoại trú, nội trú thuộc Khoa Thần kinh, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ tháng 01/2021 đến 12/2022.

** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân*

- Trẻ mắc động kinh từ 1 - 15 tuổi.

- Được chẩn đoán động kinh đáp ứng điều trị và động kinh kháng thuốc theo tiêu chuẩn ILAE 2010.

- Thân nhân đại diện pháp lý cho bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Nội dung nghiên cứu: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được tuyển vào nhóm nghiên cứu. Thu thập số liệu trên mẫu bệnh án nghiên cứu, tiền sử từ khi mang thai, quá trình sinh, phát triển tâm thần vận động. Các biến tuổi khởi phát, phân loại cơn, phân loại bệnh động kinh, tình trạng đáp ứng thuốc, trạng thái động kinh trong quá trình bệnh, thông tin về điện não đồ, cộng hưởng từ não. Khái niệm phân nhóm nghiên cứu theo hiệp hội chống động kinh thế giới (ILAE 2010) [3].

Động kinh kháng thuốc được định nghĩa: Khi thất bại với điều trị hai thuốc chống động kinh phù hợp và không có tác dụng phụ (bất kể là đơn trị liệu hay đa trị liệu).

Động kinh đáp ứng thuốc được định nghĩa: Giảm các kiểu co giật, kể cả tiền triệu trong thời gian ít nhất gấp ba lần của khoảng cách giữa hai cơn co giật trước khi bắt đầu điều trị, hoặc ít nhất 12 tháng, tùy thuộc tiêu chuẩn nào lớn hơn [12].

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Khoa học kỹ thuật Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. Nghiên cứu phỏng vấn cha mẹ, người chăm sóc và trẻ theo mẫu có sẵn. Cha mẹ và người chăm sóc được giải thích và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin thu thập được giữ bí mật và chỉ được cung cấp cho mục tiêu nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung về mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu (n = 100)

Biến nghiên cứu	Nhóm kháng thuốc (n = 50)		Nhóm đáp ứng thuốc (n = 50)	
	Số lượng	%	Số lượng	%
Giới nam	27	54	27	54
Giới nữ	23	46	23	46
Tuổi trung bình (tháng)	50,6 ± 38		51,2 ± 40	
Sống ở thành phố	5	10	3	6
Trình độ học vấn phụ huynh dưới cấp 1	2	4	1	2

Nhóm nghiên cứu có 100 trẻ em mắc động kinh gồm 46 nữ (46%) và 54 nam (54%). Hai nhóm nghiên cứu gồm 50 trẻ mắc động kinh kháng thuốc (50%) và 50 trẻ mắc động kinh đáp ứng thuốc (50%) với độ tuổi trung bình là 50,9 ± 39 tháng tuổi.

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu cho thấy đa phần thuộc khu vực nông thôn, trình độ người chăm sóc có kiến thức văn hóa thấp chiếm tỷ lệ không đáng kể.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm kháng thuốc (n = 50)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Tiền sử co giật do sốt	22	44
Tiền sử co giật sơ sinh	11	22
Tuổi trung bình khởi phát cơn (Tháng)	M: 17,3 ±13	
Thời gian trung bình cơn (Phút)	M: 1,8 ± 1	
Tần số cơn trung bình/ngày	M:12 ± 8	
Phân loại lâm sàng (Toàn thể)	36	72
Phân loại hội chứng động kinh	14	28
Trạng thái động kinh	15	30
Tình trạng tâm thần vận động chậm	46	92
Tổng số thuốc trung bình đã dùng	M: 2,6	
Điện não đồ bất thường	47	94
Cộng hưởng từ não bất thường	15	30

Đặc điểm lâm sàng nghiên cứu tổng thể cho thấy: Ở những bệnh nhân kháng thuốc tiền sử co giật do sốt chiếm 44%, co giật sơ sinh 22%, phân loại lâm sàng động kinh cơn toàn thể chiếm đa số 72%. Có 14 bệnh nhân có phân loại hội chứng chiếm 28%, tình trạng xuất hiện trạng thái động kinh chiếm 30% chủ yếu là nhóm kháng thuốc. Thực trạng chậm mốc phát triển tâm thần vận động chiếm 92%. Một số đặc điểm về cơn cho thấy tuổi khởi phát. Điện não đồ và cộng hưởng từ chiếm tỷ lệ lần lượt là 94% và 30% ở nhóm kháng thuốc.

3.3. Một số đặc điểm liên quan đến 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3. Liên quan giữa tiền sử và phân loại động kinh

Tiền sử liên quan	Động kinh kháng thuốc (n = 50)		Động kinh đáp ứng (n = 50)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tiền sử trạng thái động kinh	15	30	2	4	0,01
Tiền sử co giật tuổi sơ sinh	11	22	1	2	0,02
Tiền sử co giật do sốt	22	44	9	18	0,04

Tiền sử co giật do sốt, co giật sơ sinh, trạng thái động kinh trên 2 nhóm nghiên cứu động kinh kháng thuốc và động kinh đáp ứng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân loại động kinh

Đặc điểm	Kháng thuốc (n = 50)		Đáp ứng (n = 50)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tuổi trung bình khởi phát cơn (Tháng)	M: 17,3 ±13		M: 28,7 ± 28		
Thời gian trung bình cơn (Phút)	M: 1,8 ± 1		M: 1,5 ± 1		
Tần số cơn trung bình/tháng	M:12 ± 8		M: 5 ± 8		
Phân loại lâm sàng (Toàn thể)	36	72	38	76	0,5
Phân loại hội chứng động kinh	14	28	4	8	0,09
Trạng thái động kinh	15	30	2	4	0,01
Tình trạng tâm thần vận động chậm	46	92	20	40	0,00
Tổng số thuốc trung bình đã dùng	M: 2,6		M:1 ± 0,3		
Điện não đồ bất thường	47	94	17	34	0,00
Cộng hưởng từ não bất thường	15	30	8	16	0,01

Đặc điểm lâm sàng về tuổi khởi phát cơn đầu tiên, tần số cơn xuất hiện nhiều, có trạng thái động kinh trọng quá trình điều trị, chậm mốc phát triển tâm thần vận động, điện não đồ ghi nhận sóng bất thường, hình ảnh bất thường trên phim MRI não là những đặc liên quan động kinh kháng thuốc có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 5. Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan với phân loại động kinh

Biến nghiên cứu	Beta	SE	OR	95%CI	p
Tiền sử co giật tuổi sơ sinh	2,57	1,42	13,1	0,8 – 214,3	0,07
Tiền sử co giật do sốt	1,71	0,76	5,5	1,3 – 24,5	0,02
Trạng thái động kinh	2, 61	0,82	13,7	1,3 – 136,8	0,03
Điện não đồ bất thường	3,31	0,87	27,3	4,9 – 150,9	0,00
Bất thường MRI	1,01	0,78	2,7	0,6 – 12,5	0,2
Chậm phát triển tâm thần vận động	2,06	0,81	7,9	1,6 – 39,3	0,00

Khi phân tích hồi quy logistic đa biến theo bảng 5, các yếu tố tiền sử co giật tuổi sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, trạng thái động kinh, chậm mốc phát triển tâm thần vận động, bất thường trên điện não đồ, bất thường hình ảnh MRI não là những yếu tố nguy cơ gây nên động kinh kháng thuốc ở trẻ em với giá trị p<0,05.

4. BÀN LUẬN

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới thực hiện đánh giá những yếu tố nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh ở trẻ em như Manoj Gulabrao Patil 2009 nghiên cứu cho thấy tuổi khởi phát co giật sớm, cơn co thắt nhũ nhi, nhiều kiểu cơn co giật, tần suất cơn trước điều trị cao và các yếu tố tổn thương não từ thời sơ sinh là nguy cơ dẫn đến động kinh kháng thuốc [13]. Nghiên cứu Berna Seker Yilmaz 2013 kết quả yếu tố nguy cơ gồm tuổi khởi phát cơn, tần suất cơn trước điều trị cao, động kinh triệu chứng, nhiều kiểu cơn co giật, tiền căn trạng thái động kinh, co giật sơ sinh, chậm phát triển tâm thần vận động, bất thường trên điện não đồ và cộng hưởng từ và một số hội chứng động kinh đặc biệt [14]. Davor Sporis 2013 cũng đưa ra một số yếu tố tiên lượng sớm cho tình trạng kháng thuốc tương tự như tuổi khởi phát co giật sớm, co giật cục bộ toàn thể hóa và bất thường khu trú trên điện não đồ [15]. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 100 trẻ bị động kinh từ sau 1 tháng tuổi đến dưới 15 tuổi, chia làm hai nhóm với 50 động kinh kháng thuốc và 50 động kinh đáp ứng thuốc. Tuổi trung bình của nhóm kiểm soát tốt là 51,2 ± 40 (tháng tuổi) và của nhóm kháng thuốc là M: 50,6 ± 38 (tháng tuổi). Một số đặc điểm lâm sàng có thể được xác định trong quá trình khai thác bệnh sử bệnh động kinh. Tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền căn trạng thái động kinh, chậm mốc phát triển tâm thần, bất thường điện não đồ và bất thường cộng hưởng từ não là những yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc. Nghiên cứu của chúng tôi các yếu tố nguy cơ cũng tương đồng với một số nghiên cứu trước đây [14], [16], [17], [18]. Nghiên cứu Karen L.Kwong chỉ ghi nhận 2,7% trẻ có co giật sơ sinh thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi 22%. Với tiền sử co giật do sốt nghiên cứu của chúng tôi có 31 trường hợp trong đó có 4 bệnh nhân theo dõi hội chứng Dravet. Kết quả này tương đồng với tác giả Karaoglu (2021) [8], với tỷ lệ động kinh kháng thuốc khi có tiền sử co giật do sốt chiếm 44%. Về thực trạng trạng thái động kinh ghi nhận của chúng tôi có 17 trường hợp (17%) đa phần đều nằm trong nhóm kháng thuốc. Theo nghiên cứu của Wong.M, chậm phát triển tâm vận hiện diện ở 30 - 50% động kinh căn nguyên ẩn và 80 - 95% động kinh triệu chứng [19]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 66 (66%) trường hợp có chậm phát triển tâm vận. Trong đó nhóm kháng thuốc 46%, nhóm đáp ứng 20% tuy nhiên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi không có đối trường hợp động kinh do bệnh não mắc phải. Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu chúng tôi đều được làm điện não đồ. Nghiên cứu cMohamed 2015 cho rằng điện não đồ bất thường là yếu tố nguy cơ tiên lượng kháng thuốc trong điều trị động kinh do có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kháng thuốc và đáp ứng thuốc [20]. Nghiên cứu của chúng tôi 64% cả hai nhóm có điện não đồ bất thường dạng động kinh, lần lượt là 94% nhóm kháng thuốc và 34% nhóm đáp ứng thuốc. Các dạng bất thường chủ yếu là dạng sóng kịch phát dạng động kinh lan tỏa hoặc không lan tỏa 2 bán cầu, hoặc khu trú. Tỷ lệ được chụp cộng hưởng từ não trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%, sau khi đã loại trừ các tổn thương não do mắc phải thì các bất thường được phân thành các nhóm tổn thương loạn sản vỏ não, teo nhu mô não, phì đại bán cầu, xơ hóa hồi hãi mã, vôi hóa nhu mô và mạch máu… Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 23 trường hợp ghi nhận bất thường chiếm 23% và chủ yếu thuộc nhóm kháng thuốc. Trong hầu hết nghiên cứu trên thế giới chỉ ghi nhận chung các bất thường não trên MRI sọ não, chứ không đánh giá riêng đối với các bất thường não sinh động kinh như nghiên cứu của tác giả [21].

5. KẾT LUẬN

Trẻ mắc động kinh kháng thuốc yếu tố nguy cơ gồm: Lâm sàng tiền sử co giật sơ sinh (OR: 7,09. CI: 1,1 - 44. p<0,05), co giật do sốt, trạng thái động kinh (OR: 6,03. CI: 1,4 - 25. p<0,01), chậm phát triển tâm thần vận động (OR: 7,09. CI: 1,1 - 44. p<0,05): Cận lâm sàng kết quả điện não đồ sóng bất thường (OR: 7,8. CI: 2,6 - 23. p<0,01), MRI não bất thường (OR: 9,3. CI: 6,1 - 76. p<0,01) các yếu tố này làm tăng nguy cơ động kinh kháng thuốc ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Berg AT, Rychlik K, The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a

prospective, longitudinal study; Epilepsia, 56(1), 2015, 40-48.

[2] Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study; Neurology, 56(11), 2001, 1445-1452.

[3] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies; Epilepsia, 51(6), 2010, 1069-1077.

[4] Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, The consequences of refractory epilepsy and its treatment; Epilepsy & Behavior, 37, 2014, 59-70.

[5] Tang F, Hartz AMS, Bauer B, Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers; Frontiers in Neurology, 8, 2017.

[6] Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study; Epilepsia, 54(3), 2013, 495-501.

[7] Vickers NJ, Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? Current biology, 27(14), 2017, R713-R715.

[8] Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K, Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in Children; J Epilepsy Res, 5(2), 2015, 84-88.

[9] Kasprzyk M, Brola W, Wendorff J, Assessment of clinical risk factors for drug-resistant epilepsy in children and teenagers; Studia Medyczne, 3, 2014, 141-147.

[10] Nguyễn Thụy Minh Thư, Nguyễn Lê Trung Hiếu, Mức độ khả thi, an toàn và hiệu quả của chế độ ăn Ketogenic trên bệnh nhân động kinh kháng thuốc tại Bệnh viện Nhi Đồng 2; Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, tập 25, số 2, 2021.

[11] Trang Thị Hoàng Mai, Lê Thị Khánh Vân, Nguyễn Lê Trung Hiếu, Yếu tố nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2; Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 23, số 3, 2019.

[12] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, Epilepsia. 2010 Sep;51(9):1922.

[13] Patil MG, Malik S, Joshi S, Early predictors of intractable childhood epilepsy; Bombay Hospital Journal, 51(1), 2009, 37.

[14] Yilmaz BS, Okuyaz C, Komur M, Predictors of intractable childhood epilepsy; Pediatric neurology, 48(1), 2013, 52-55.

[15] Sporiš D, Bašić S, Šušak I, Predictive factors for early identification of pharmacoresistant epilepsy; Acta clinica Croatica, 52(1), 2013, 11-15.

[16] Karaoğlu P, YiŞ U, Polat Aİ, Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children; Turk J Med Sci, 51(3), 2021, 1249-1252.

[17] Altunbasak S, Herguner O, Burgut HR, Risk factors predicting refractoriness in epileptic children with partial seizures; Journal of child neurology, 22(2), 2007, 195-199.

[18] Đặng Anh Tuấn, Nghiên cứu lâm sàng, tổn thương não và các yếu tố liên quan đến động kinh cục bộ kháng thuốc ở trẻ em; Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, 2018.

[19] Wong M, Trevathan E, Infantile spasms; Pediatric neurology, 24(2), 2001, 89-98.

[20] Arafa MA, Fathy MM, Siam AG, Predictors of drug resistant epilepsy in children: a clinical, electroencephalographic and neuroimaging dtudy; Zagazig University Medical Journal, 17(2), 2015.

[21] Mohanraj R, Brodie MJ, Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy; Seizure, 22(5), 2013, 333-344