BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

HỒ ĐĂNG MƯỜI

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ MỘT SỐ GEN Ở TRẺ MẮC ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

HỒ ĐĂNG MƯỜI

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ BIẾN THỂ MỘT SỐ GEN Ở TRẺ MẮC ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

Ngành: Khoa học Thần Kinh

Mã số: 9 72 01 58

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chủ nhiệm bộ môn **Thầy hướng dẫn 1** **Thầy hướng dẫn 2**

PGS.TS Nhữ Đình Sơn **PGS.TS Nguyễn Đức Thuận** **PGS.TS Nguyễn Đăng Tôn**

HÀ NỘI, 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Hồ Đăng Mười** nghiên cứu sinh khóa 2020 - 2023, Học viện Quân y, chuyên ngành Khoa học Thần kinh, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS. TS. Nguyễn Đức Thuận** và **PGS.TS. Nguyễn Đăng Tôn**

2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Hồ Đăng Mười

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và kính trọng tới Ban Giám Hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học – Học viện Quân y và Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Quân y 103 đã cho phép, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng, biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Nguyễn Đức Thuận, Phó chủ nhiệm Khoa Thần kinh – Bộ môn Thần kinh - Bệnh viện Quân y 103 và PGS.TS. Nguyễn Đăng Tôn, Trưởng phòng Phân tích hệ gen, Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu, hai thầy đã trực tiếp hướng dẫn và chỉ bảo tận tình, dành nhiều thời gian, tâm huyết để cho tôi nhiều ý kiến và nhận xét quý báu cũng như động viên, khích lệ, giúp tôi hoàn thành Luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban chủ nhiệm, toàn thể các thầy cô bộ môn Thần kinh – Bệnh viện Quân y 103, Phòng Phân tích hệ gen - Viện Nghiên cứu Hệ gen – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Trung tâm Thần kinh - Bệnh viện Nhi Trung ương, Sở Khoa học Công Nghệ tỉnh Nghệ An, Đảng ủy và Ban Giám đốc - Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Bên cạnh đó, tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tin tưởng, đồng ý, ủng hộ và hợp tác tham gia nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành số liệu nghiên cứu.

Sau cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, người thân và các bạn bè đồng nghiệp đã luôn tin tưởng, hết lòng giúp đỡ và động viên, khích lệ tôi phấn đấu trong học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Hồ Đăng Mười

MỤC LỤC

Lời cam đoan i
Lời cảm ơn ii
Danh mục chữ, ký hiệu viết tắt trong luận án vii
Danh mục bảng x
Danh mục hình xiii
ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1 . TỔNG QUAN 3
1.1 . Tổng quan về động kinh 3
1.1.1 . Định nghĩa động kinh 3
1.1.2 . Dịch tễ học động kinh 4
1.1.3. Nguyên nhân động kinh 6
1.1.4. Chẩn đoán động kinh 11
1.1.5. Phân loại động kinh 12
1.1.6. Tiên lượng và điều trị động kinh 14
1.1.7. Điện não đồ trong động kinh 15
1.1.8. Cộng hưởng từ sọ não trong động kinh 19
1.2 . Động kinh trẻ em 19
1.2.1 . Tuổi sơ sinh và nhũ nhi 21
1.2.2 . Tuổi trẻ nhỏ 22
1.2.3 . Trẻ vị thành niên 23
1.3 . Tổng quan về động kinh kháng thuốc 24
1.3.1 . Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh kháng thuốc 24
1.3.2 . Cơ chế của động kinh kháng thuốc 24
1.4 . Kỹ thuật chẩn đoán di truyền trong động kinh 31
1.5 . Tình hình nghiên cứu động kinh kháng thuốc trên thế giới và Việt Nam 34

1.5.1 . Trên thế giới 34
1.5.2 . Tại Việt Nam 35
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 37
2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu 37
2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu 37
2.3. Tiêu chuẩn loại trừ 38
2.4. Phương pháp nghiên cứu 38
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu 38
2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu 38
2.5. Thiết bị, hóa chất dùng trong nghiên cứu: 39
2.6. Nội dung, các biến nghiên cứu và phương pháp đánh giá 41
2.6.1. Mục tiêu 1 41
2.6.2. Mục tiêu 2 46
2.7. Phân tích và xử lý số liệu 54
2.8. Đạo đức nghiên cứu 55
CHƯƠNG 3 . KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 57
3.1 . Đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu 57
3.1.1 . Đặc điểm chung: 57
3.1.2 . Đặc điểm tiền sử lâm sàng 59
3.1.3 . Đặc điểm lâm sàng 61
3.1.4 . Đặc điểm cận lâm sàng 67
3.1.5 . Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến 70
3.2 . Xác định đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* 71
3.2.1 . Kết quả tách chiết DNA tổng số và khuếch đại vùng trình tự mang các biến thể gen quan tâm 71
3.2.2 . Phân bố kiểu gen và allele của các đa hình được khảo sát trong nhóm mẫu nghiên cứu 73

3.3 . Khảo sát mối tương quan giữa các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* đến khả năng kháng thuốc chống động kinh 81
3.3.1 . Đánh giá đặc điểm di truyền của nhóm nghiên cứu..... 81
3.3.2 . Phân tích kiểu gen đơn bội *SCN1A* và *ABCB1* trong nhóm nghiên cứu 84
3.3.3 . Đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền và một/đa yếu tố lâm sàng liên quan đến động kinh kháng thuốc 85
3.4 . Kết quả phân tích giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa 11 mẫu động kinh kháng thuốc 95
CHƯƠNG 4 . BÀN LUẬN 103
4.1 . Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu. 103
4.1.1 . Đặc điểm chung..... 103
4.1.2 . Đặc điểm tiền sử..... 105
4.1.3 . Đặc điểm lâm sàng 109
4.1.4 . Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu..... 113
4.1.5 . Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc 117
4.2 . Vai trò và tác động của các đa hình gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* liên quan đến tính kháng thuốc trong động kinh trẻ em 118
4.2.1 . Đa hình gen *SCN1A* 119
4.2.2 . Đa hình gen *ABCB1* 123
4.2.3 . Đa hình gen *GABRA1* 125
4.3 . Tính đa hình của các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* ở nhóm mang các yếu tố lâm sàng nguy cơ liên quan đến tình trạng kháng thuốc động kinh 126
4.4 . Giải trình tự hệ gen mã hóa giúp xác định các biến thể nguyên nhân/nguy cơ liên quan đến động kinh và ý nghĩa trong thực hành lâm sàng hướng đến y học cá thể 128
KẾT LUẬN 135

HẠN CHẾ TRONG NGHIÊN CỨU 137
KIẾN NGHỊ 138
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN 139
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC CHỮ, KÝ HIỆU VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

STT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder (Rối loạn tăng động giảm chú ý)
2	ADNFLE	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (động kinh di truyền trội thùy trán về đêm ngày nay được gọi là chứng động kinh di truyền trội tăng cường vận động có liên quan đến giấc ngủ)
3	ADSHE	Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (động kinh di truyền trội tăng vận động liên quan đến giấc ngủ)
4	AED	Antiepileptic Drug (Thuốc chống động kinh)
5	BFNS	Benign familial neonatal seizures (Giật cơ lành tính sơ sinh)
6	CHT	Cộng hưởng từ
7	CLVT	Cắt lớp vi tính
8	CNS	Central nervous system (hệ thống thần kinh trung ương)
9	CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Hiệp hội ứng dụng Di truyền dược học trong lâm sàng)
10	CS	Cộng sự
11	DNA	Deoxyribonucleic acid
12	ĐNĐ	Điện não đồ
13	DQ	Developmental Quotient (Chỉ số phát triển)
14	DRE	Drug Resistant Epilepsy (Động kinh kháng thuốc)

STT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
15	DS	Dravet Syndrome (hội chứng Dravet)
16	EAST	Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness and tubulopathy (động kinh, mất điều hòa vận động, điếc thần kinh, bệnh thận di truyền)
17	EME	Early myoclonic encephalopathy (Bệnh não giật cơ sớm)
18	ESES	Electrical status epilepticus in sleep (Trạng thái động kinh điện học lúc ngủ)
19	GEFS+	Genetic epilepsy with febrile seizures plus (động kinh có tính chất gia đình kèm theo co giật do sốt)
20	GTC	Generalized tonic-clonic seizures (động kinh co cứng-co giật toàn thể)
21	HVA	High voltage-activated (điện áp cao)
22	ILAE	International League Against Epilepsy (Liên Hội Chống Động Kinh Quốc Tế)
23	IQ	Intelligence quotient (Chỉ số trí tuệ)
24	CI	Confidence interval (Khoảng tin cậy)
25	LVA	Low voltage-activated (điện áp thấp)
26	MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification (khuếch đại đầu dò vào liên kết đa kênh)
27	MMFSI	Malignant migrating focal seizures of infancy (động kinh cục bộ ác tính di chuyển ở trẻ bú mẹ)
28	nAChRs	Nicotinic acetylcholine receptor (Các thụ thể nicotinic acetylcholine)
29	NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor (Thụ thể N-methyl-D-aspartate)

STT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
30	OR	Odds ratio (tỉ số chênh)
31	PCR	Polymerase Chain Reaction (phản ứng chuỗi polymerase)
32	RNA	Ribonucleic acid
33	SCB-AED	Sodium channel-blocking antiepileptic drug (Thuốc kháng động kinh chẹn kênh natri)
34	SD	Standard deviation (Độ lệch chuẩn)
35	SNP	Single-nucleotide polymorphism (tính đa hình đơn nucleotide)
36	SynGAP	Synaptic GTPase-activating protein (protein kích hoạt GTP-ase synap)
37	TSC	Tuberous sclerosis complex (phức hợp xơ cứng củ)
38	VGCC	Voltage-gated calcium channels (Kênh cổng điện thế canxi)
39	VGPCs	Voltage-gated potassium channels (Các kênh điện thế kali)
40	VGSC	Voltage-gated sodium channels (kênh cổng điện thế natri)
41	WES	Whole-exome sequencing (giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa)

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Bảng phân loại cơ bản ILAE 2017 các kiểu động kinh	14
1.2.	Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ sơ sinh và nhũ nhi	21
1.3.	Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ nhỏ	22
1.4.	Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ vị thành niên	23
2.1.	Trình tự các cặp mồi khuếch đại các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1*	49
2.2	Thông số chi tiết về điều kiện tối ưu phản ứng PCR và chu trình nhiệt cho từng cặp mồi	50
3.1.	Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	57
3.2.	So sánh tiền sử co giật sơ sinh nhóm nghiên cứu	59
3.3.	So sánh tiền sử co giật do sốt nhóm nghiên cứu	60
3.4.	So sánh tiền sử trạng thái động kinh nhóm nghiên cứu	60
3.5.	Tuổi khởi phát cơn động kinh	61
3.6.	Đặc điểm cơn lâm sàng của nhóm nghiên cứu	61
3.7.	So sánh tỉ lệ cơn lâm sàng trong nhóm nghiên cứu	62
3.8.	So sánh tần suất, thời gian cơn lâm sàng nhóm nghiên cứu	63
3.9.	So sánh cơn lâm sàng nhóm khởi phát sớm (< 12 tháng)	64
3.10.	So sánh hội chứng động kinh của nhóm nghiên cứu	64
3.11.	Tần suất hội chứng động kinh của nhóm nghiên cứu	65
3.12.	So sánh tình trạng phát triển tâm thần - vận động nhóm nghiên cứu	65
3.13.	Tần suất mốc phát triển tâm thần - vận động nhóm nghiên cứu	66
3.14.	So sánh kết quả điện não đồ của nhóm nghiên cứu	67
3.15.	Đặc điểm sóng điện não đồ nhóm nghiên cứu	67
3.16.	So sánh biến đổi sóng điện não đồ bất thường nhóm nghiên cứu	68

Bảng	Tên bảng	Trang

3.17. Kết quả cộng hưởng từ sọ não nhóm nghiên cứu 68
3.18. Đặc điểm cộng hưởng từ sọ não nhóm nghiên cứu 69
3.19. Phối hợp thuốc chống động kinh ở nhóm kháng thuốc 69
3.20. Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến..... 70
3.21. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *SCN1A* 75
3.22. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *ABCB1* 78
3.23. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *GABRA1* 80
3.24. Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm nghiên cứu..... 81
3.25. Đánh giá các kiểu gen đơn bội *SCN1A* và *ABCB1* 84
3.26. Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm nghiên cứu có tuổi khởi phát trên 1 tuổi..... 85
3.27. Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm nghiên cứu không có tiền sử co giật do sốt..... 87
3.28. Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm nghiên cứu có chậm phát triển tâm thần - vận động..... 90
3.29. Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm nghiên cứu không có tiền sử trạng thái động kinh..... 92
3.30. Mối liên quan giữa kiểu gen *SCN1A* rs2298771GA, *SCN1A* rs3812718CT và một vài yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc..... 94
3.31. Đặc điểm lâm sàng của 11 trẻ mắc bệnh não động kinh khởi phát sớm..... 96
3.32. Kết quả đánh giá dữ liệu thô của 11 mẫu nghiên cứu được lựa chọn làm WES 97
3.33. Các biến thể nguyên nhân/nguy cơ được xác định thông qua phân tích WES 98

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang

3.1. Phân nhóm tuổi nghiên cứu 58
3.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới 59

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Các bước chẩn đoán động kinh	12
1.2.	Các giả thuyết về nguyên nhân gây động kinh kháng thuốc	26
1.3.	Giả thuyết về cơ chế dược động học gây động kinh kháng thuốc	27
2.1.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu	56
3.1.	Điện di đồ DNA tổng số của một số mẫu đại diện	71
3.2.	Điện di đồ sản phẩm khuếch đại 03 biến thể rs2298771, rs3812718 và rs10188577 gen *SCN1A*	72
3.3.	Điện di đồ sản phẩm khuếch đại 3 biến thể rs1128503, rs2032582 và rs7045642gen *ABCB1*	72
3.4.	Điện di đồ sản phẩm khuếch đại rs2279320 gen *GABRA1*	73
3.5.	Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *SCN1A*	74
3.6.	Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *ABCB1*	77
3.7.	Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *GABRA1* rs2279020	79

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một trong những rối loạn thần kinh mạn tính phổ biến nhất. Theo thống kê Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO) năm 2019, có khoảng hơn 50 triệu người mắc động kinh, trong đó gần 80% sống ở các nước đang phát triển [1]. Tại Việt Nam, tỉ lệ hiện mắc động kinh là 0,44% đến 0,54% dân số tùy theo từng tác giả [2], [3]. Theo Prasad A.N. và cộng sự (cs) thống kê động kinh trẻ em chiếm 0,52% với tỉ lệ mắc cao nhất vào những năm đầu đời và giảm dần vào cuối năm 10 tuổi đến tuổi trưởng thành [4]. Động kinh kháng thuốc chiếm khoảng 30% tỉ lệ động kinh chung và được xem là một thách thức lớn đối với các nhà nghiên cứu và bác sĩ lâm sàng trong việc chẩn đoán nguyên nhân cũng như lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu. Động kinh kháng thuốc nói chung và ở trẻ nói em nói riêng không chỉ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống cá nhân mà còn gây ra gánh nặng kinh tế lớn cho gia đình và xã hội [5], [6]. Ngày nay, cùng với sự phát triển khoa học công nghệ gen, các phương thức chẩn đoán di truyền gồm: giải trình tự Sanger, giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES), giải trình tự toàn bộ hệ gen (WGS), Gene Panel, Chromosomal microarray (CMA), và phân tích nhiễm sắc thể (NST) đã mở ra tầm nhìn mới về tính phức tạp trong di truyền đồng thời nâng cao hiệu quả chẩn đoán động kinh tăng từ 10% lên đến 30-40% [7]. Từ những phát triển quan trọng đó và tính cấp thiết của cách tiếp cận mới động kinh kháng thuốc, sự kết hợp đặc điểm lâm sàng, tính đa hình gen giúp xác định yếu tố nguy cơ kháng thuốc có giá trị cao. Đây là vấn đề quan trọng mà bác sĩ lâm sàng luôn quan tâm và đặt ra khi tiếp cận ban đầu một trẻ mắc động kinh. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu báo cáo các biến đổi gen thay đổi chức năng làm giảm nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương cụ thể gen *ABCB1* làm thay đổi vai trò protein vận chuyển, *SCN1A* làm thay đổi chức năng kênh ion Natri, và *GABRA1* làm thay

đổi thụ thể GABA [8]. Tuy nhiên khi phân tích tính đa hình gen ở các SNP bằng phương pháp Sanger trên các gen lại khác nhau ở mỗi nghiên cứu và chưa có tính đồng thuận cao.

Tại Việt Nam, trong những năm gần đây có nhiều công trình nghiên cứu về động kinh kháng thuốc đã được công bố song chủ yếu là nghiên cứu về dịch tễ và đặc điểm lâm sàng, các nghiên cứu phân tích di truyền vẫn còn rất hạn chế [2], [9], [10]. Theo hiểu biết của chúng tôi, nghiên cứu di truyền đầu tiên được thực hiện vào năm 2016 bởi nhóm nghiên cứu của Đỗ Thị Thu Hằng và cs trên 18 bệnh nhân mắc hội chứng Dravet liên quan đột biến gen *SCN1A* [11].

Với mong muốn xác định yếu tố nguy cơ trên cơ sở lâm sàng, cận lâm sàng và tính đa hình một số gen phổ biến liên quan đến động kinh kháng thuốc bao gồm: *SCN1A, ABCB1, GABRA1* trên 6 SNP bằng phương pháp giải trình tự Sanger, kết hợp giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) xác định biến thể nguyên nhân trên một nhóm động kinh kháng thuốc cụ thể giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng, định hướng phương pháp điều trị tối ưu nhất về động kinh kháng thuốc, hướng đến mục tiêu xa hơn trong y học cá thể tại Việt Nam. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc" với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc
2. Xác định một số biến thể gen và mối liên quan tới đặc điểm lâm sàng ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về động kinh

1.1.1. Định nghĩa động kinh

Năm 2005, Liên Hội Chống Động Kinh Quốc Tế (International League Against Epilepsy, ILAE) đã tuyên bố về định nghĩa cơn động kinh và động kinh như sau [12]:

• Cơn động kinh (epileptic seizure) là triệu chứng của rối loạn kịch phát các chức năng não không chủ ý thoáng qua do sự phóng điện quá mức, bất thường và đồng thời trong não.

• Động kinh (epilepsy) là sự rối loạn chức năng não được đặc trưng bởi các cơn động kinh tái phát hoặc dai dẳng và các hậu quả về sinh lý thần kinh, nhận thức, tâm thần và xã hội của quá trình này.

ILAE đã tiếp tục cập nhật và đưa ra khái niệm cải tiến chẩn đoán động kinh sử dụng trong thực hành lâm sàng là khi có hơn hai cơn động kinh tự phát (unprovoked seizure) cách nhau trên 24 giờ [13]. Khái niệm này tuy đã giúp ích rất nhiều trong việc chẩn đoán và điều trị động kinh nhưng cũng gây ra nhiều bất lợi trong một số trường hợp. Ví dụ như trường hợp sau một tổn thương não như đột quỵ, nhiễm trùng hoặc chấn thương có thể bị cơn động kinh đầu tiên và sau đó có nguy cơ bị cơn động kinh thứ hai. Nguy cơ này cũng tương đương với nguy cơ bị cơn động kinh thứ hai sau cơn động kinh tự phát. Một trường hợp khác là động kinh thể nhạy cảm với ánh sáng (photosensitive epilepsy) không được chẩn đoán mắc động kinh vì các cơn động kinh có yếu tố khởi phát là ánh sáng. Vì vậy, với sự hiểu biết ngày càng tăng về động kinh, cơ chế sinh lý bệnh của động kinh và sự phát triển của khoa học, định nghĩa về động kinh của ILAE năm 2014 cũng có những thay đổi như sau [14]:

• Động kinh là một bệnh lý của não, được chẩn đoán khi có một trong các đặc điểm sau:

- Có ít nhất hai cơn động kinh tự phát xảy ra cách nhau trên 24 giờ.

- Có một cơn động kinh tự phát và khả năng tái phát cơn động kinh tự phát tiếp theo ít nhất là 60% trong 10 năm tới.

- Có chẩn đoán mắc hội chứng động kinh.

• Động kinh được xem là khỏi bệnh trong trường hợp mắc hội chứng động kinh liên quan đến tuổi nhưng đã qua độ tuổi của hội chứng động kinh hoặc không tái phát cơn động kinh nào trong vòng 10 năm và không cần dùng thuốc chống động kinh trong vòng 5 năm.

Khái niệm này cũng chỉ ra rằng nếu một trường hợp có cơn động kinh đầu tiên và đồng thời có tổn thương não với nguy cơ tái phát cơn động kinh tương đương với trường hợp có hai cơn động kinh tự phát (được xác định là trên 60%) thì được xem như mắc động kinh. Vì tổn thương não do nguyên nhân nào đó có thể dẫn đến hạ thấp ngưỡng xuất hiện cơn động kinh và do đó tăng khả năng tái phát cơn động kinh. Tuy nhiên, nếu cơn động kinh đầu tiên trên trường hợp có tổn thương não hoặc có điện não đồ (ĐNĐ) dạng gai sóng thì không hiển nhiên được chẩn đoán động kinh vì nguy cơ cơn tái phát có thể khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong trường hợp nguy cơ không rõ ràng thì chẩn đoán động kinh sẽ bị trì hoãn cho đến khi xảy ra cơn động kinh tự phát thứ hai. Theo khái niệm mới này, việc chẩn đoán động kinh cũng được đặt ra ngay cả khi bệnh nhân mắc hội chứng động kinh. Tiêu chuẩn này áp dụng trong trường hợp hội chứng Landau – Kleffner với biểu hiện cơn động kinh không rõ ràng nhưng lại xuất hiện sóng và gai nhọn liên tục trong giấc ngủ trên ĐNĐ [14].

1.1.2. Dịch tễ học động kinh

Động kinh là rối loạn phổ biến trong bệnh lý thần kinh, xảy ra ở cả hai giới và gặp ở mọi lứa tuổi. Nhiều nghiên cứu về dịch tễ học động kinh đã được thực hiện ở nhiều quốc gia khác nhau trên thế giới. Tuy nhiên, những nghiên cứu này vẫn gặp những khó khăn khá giống nhau, ngay cả khi chỉ giới hạn ở đối tượng là trẻ em, vì các đặc điểm động kinh, nguyên nhân, phản ứng thuốc, tiên lượng và bệnh lý kèm theo không được thống nhất, không chỉ giữa các cá

thể mà còn trong cùng một cá thể lại có sự biến đổi qua các giai đoạn phát triển khác nhau.

Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc động kinh ở nam giới có xu hướng cao hơn so với nữ giới. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng không chỉ ra được yếu tố thuận lợi hay cơ chế gây nên sự khác nhau. Một số ý kiến cho rằng sự khác biệt này có thể do khả năng che giấu tình trạng bệnh lý của phụ nữ vì lý do văn hóa xã hội ở một số khu vực nhất định. Độ tuổi mắc động kinh tập trung ở trẻ em và người già với ước tính 0,08% mỗi năm ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi, xu hướng giảm xuống khoảng 0,03% ở những người từ 30–59 tuổi, và sau đó tăng lên đến 0,18% ở nhóm tuổi trên 85 [15], [16]. Ở trẻ em, động kinh chiếm khoảng 0,52% và có tầm quan trọng đặc biệt do tỉ lệ mới mắc cao với khoảng 0,1%, dao động từ 41-187/100.000. Tỉ lệ mắc động kinh cao nhất trong năm đầu đời và giảm dần từ cuối năm 10 tuổi đến tuổi trưởng thành. Nghiên cứu trên đối tượng trẻ em từ 1-12 tháng tuổi tại Rochester, Minnesota vào năm 1945-1954 có khoảng 81/100.000 trẻ mắc động kinh, một đánh giá gần đây ở khu vực này trong năm 1980-2004 cho thấy tỉ lệ này là 102/100.000 [17].

Một số ý kiến cho rằng trong những thập kỷ qua, tỉ lệ mắc động kinh ở độ tuổi trong những năm đầu đời đã giảm theo thời gian, điều này có lẽ là do những cải tiến trong chăm sóc sơ sinh tốt hơn và tăng cường kiểm soát các bệnh truyền nhiễm. Ngược lại, tỉ lệ mắc động kinh đã tăng ở người cao tuổi, có thể là do tuổi thọ được cải thiện (với sự gia tăng song song của các tình trạng động kinh liên quan đến lão hóa, chẳng hạn như đột quỵ, khối u, rối loạn thoái hóa thần kinh) là nguyên nhân làm tăng tỉ lệ được xác định bệnh ở nhóm tuổi này.

Tại Việt Nam, hiện có một số nghiên cứu dịch tễ học về tỉ lệ động kinh trong dân số của Lê Thị Ngọc Dung và cs (2004), Nguyễn Anh Tuấn và cs (2008) và Mai Nhật Quang và cs (2021) [2], [18], [19]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn và cs đã thực hiện tại Ba Vì từ tháng 1 đến tháng 12 năm

2005 và từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2008, các tác giả đã sàng lọc gần 50.000 người đến từ 13.000 hộ gia đình [3], [19]. Với những người có kết quả sàng lọc dương tính (nghi ngờ mắc động kinh) sẽ được đo ĐNĐ, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não để có chẩn đoán xác định. Trong nghiên cứu đầu tiên, có 2,8% có kết quả sàng lọc dương tính theo bảng câu hỏi trong đó 19 người mắc động kinh trong vòng 1 năm trước khi sàng lọc, tỉ lệ mới mắc là 40,2/100.000 người (95% CI: 22,1-58,3) [19]. Trong nghiên cứu thứ hai, 1,8% có kết quả sàng lọc dương tính và 21 trong số này bị khởi phát động kinh trong vòng 1 năm trước khi sàng lọc, cho tỉ lệ mới mắc là 42,9/100.000 người (95% CI: 24,5-61,2). Tỉ lệ mắc động kinh được điều chỉnh theo tuổi là 44,8/100.000 người (95% CI: 30,6-59,0). Tỉ lệ mắc động kinh cao hơn ở người dưới 16 tuổi, người có trình độ học vấn thấp hơn và người có thu nhập thấp hơn. Chụp CLVT được thực hiện ở 29 trường hợp và chỉ có 2 trường hợp có bất thường [3]. Tỉ lệ mới mắc của động kinh trong nghiên cứu này thấp hơn ở các nước đang phát triển (như châu Mỹ La Tinh và châu Phi) và tương tự ở các nước châu Âu và Bắc Mỹ [19].

1.1.3. Nguyên nhân động kinh

Theo ILAE năm 2017 có 6 nhóm nguyên nhân gây động kinh bao gồm: di truyền, cấu trúc, chuyển hóa, miễn dịch, nhiễm trùng và không rõ căn nguyên [20]. Theo nghiên cứu tổng hợp của Balestrini S. và cs năm 2021 cho thấy tỉ lệ các nhóm nguyên nhân như sau: nguyên nhân do cấu trúc chiếm 37%, tiếp theo là do di truyền chiếm 20%, 36% chưa rõ nguyên nhân [21]. Cần phải đánh giá đúng rằng động kinh có thể thuộc nhiều hơn một nhóm nguyên nhân. Chẳng hạn, một rối loạn di truyền có thể do một bất thường cấu trúc của sự phát triển não, dẫn đến động kinh, và được gọi là nguyên nhân "cấu trúc" và "di truyền".

Chẳng hạn, một bệnh nhân xơ cứng rải rác có cả nguyên nhân cấu trúc và di truyền; nguyên nhân cấu trúc là rất quan trọng cho phẫu thuật động kinh, trong khi nguyên nhân di truyền là chìa khóa để tư vấn di truyền và xem xét

các liệu pháp mới như mục tiêu của thuốc. Trong khi một số nguyên nhân co giật có thể tác động đến trẻ ở mọi lứa tuổi, thì một số khác có khuynh hướng cho một số nhóm tuổi nhất định. Chẳng hạn, ở trẻ sơ sinh, hầu hết các cơn co giật là triệu chứng của nguyên nhân có thể nhận biết như bệnh não sơ sinh, rối loạn chuyển hóa, hoặc nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương hay toàn thân. Ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ, co giật do sốt là nguyên nhân co giật phụ thuộc tuổi thường gặp. Tương tự như vậy, nhiều động kinh di truyền có xu hướng xuất hiện trong một độ tuổi tương đối hẹp.

Kích thích thần kinh có thể bị ảnh hưởng trực tiếp bởi các đột biến trên các gen tham gia vào các kênh điện thế, thụ thể, phức hợp synap. Một số gen được xác định liên quan đến các nhóm chức năng này có vai trò gây động kinh bao gồm [22]:

Các kênh điện thế

Kênh điện thế Na^+: Hầu hết các hội chứng động kinh di truyền có liên quan đến đột biến gen mã hóa các tiểu đơn vị của các kênh điện thế, đặc biệt là trong các kênh cổng điện thế natri (voltage-gated sodium channels-VGSCs). Các VGSCs rất quan trọng đối với việc khởi tạo và lan truyền các điện thế hoạt động, và việc xác định vị trí và sinh lý của chúng là rất quan trọng để tối ưu hóa chức năng tế bào thần kinh. Các VGSCs bao gồm 1 tiểu đơn vị chính α tạo lỗ, nhạy cảm với điện thế và 2 tiểu đơn vị phụ trợ β điều chỉnh động học và vị trí kênh [23], [24].

Một số gen mã hóa cho các VGSCs liên quan đến chứng động kinh bao gồm *SCN1A, SCN2A, SCN3A SCN8A, SCN9A* và *SCN1B*. Các đột biến trong gen *SCN1A* mã hóa cho tiểu đơn vị Nav1.1 có liên quan đến kiểu hình hội chứng Dravet là một loại động kinh nghiêm trọng và gây khiếm khuyết về nhận thức, với tỉ lệ là 1 trên 15.000 đến 40.000 trẻ, không có sự khác biệt giữa hai giới. Trong khi đó, đột biến ở các gen mã hóa cho VGSC khác của tiểu đơn vị α (*SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN9A*) và tiểu đơn vị β (*SCN1B*) xảy ra ít thường

xuyên hơn nhưng cũng có liên quan đến động kinh. Đáng chú ý là các cơn co giật ở những trường hợp có đột biến gen *SCN2A* thường biến mất vào giai đoạn 18 tháng tuổi, có thể do giảm biểu hiện của tiểu đơn vị Nav1.2 và hoạt động bù trừ của Nav1.6 [25]. Đột biến tăng và mất chức năng đã được xác định trong gen *SCN3A* bệnh não động kinh [25]. Các biến thể tăng chức năng của gen *SCN8A*, mã hóa cho tiểu đơn vị Nav1.6, có liên quan tương tự với bệnh não động kinh và chủ yếu là do đột biến *de novo*. Trong số 4 gen mã hóa cho các tiểu phần β (các protein β1, β1b, β2, β3 và β4) thì gen *SCN1B* có liên quan đến các dạng động kinh khác nhau, trong đó có động kinh vô căn [26], [27], [28], [29].

Kênh điện thế K^+: Các kênh Kali điều chỉnh sự kích thích tế bào thần kinh bằng cách giới hạn tần số, biên độ và thời gian của các điện thế hoạt động [30]. Suy giảm chức năng phân cực của các kênh Kali có thể dẫn đến kích thích thần kinh khởi phát đồng thời và dễ kích thích. Các đột biến gen kênh Kali trong động kinh đã được xác định, bao gồm *KCNA2*, *KCNB1*, *KCND2*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNQ5*, *KCNH1*, *KCNH5*, *KCNJ10*, *KCNMA1* và *KCNT1*. Các kênh điện thế Kali (voltage-gated potassium channels-VGPCs) bao gồm 4 tiểu đơn vị nhỏ α được mã hóa riêng biệt bởi hơn 40 gen và cũng có thể liên kết các tiểu đơn vị β điều biến điều chỉnh vị trí và sự đóng/mở kênh [31]. Các biến thể của gen *KCNA2* mã hóa cho Kv1.2 có thể gây ra bệnh não động kinh với mất điều hòa vận động và run [32]. Gen *KCNB1* mã hóa tiểu đơn vị Kv2.1 có liên quan đến hội chứng động kinh ở trẻ sơ sinh [33].

Kênh điện thế Cl^-: Các kênh điện thế Cl^- kiểm soát cân bằng ion Cl^- nội môi và do đó có tác động lên các thụ thể gamma-aminobutyric acid (GABA). Các biến thể của gen *CLCN1* và *CLCN2*, lần lượt mã hóa cho các kênh điện thế Clo là CLC-1 và CLC-2 đã được xác định trong các gia đình mắc động kinh vô căn [34]. Các biến thể *CLCN2* hiếm gặp có liên quan đến tính biến động của *SCN1A* ở bệnh nhân hội chứng Dravet và bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh sớm, từ đó gợi ý vai trò của *CLCN2* như một yếu tố đình chỉnh [35].

Kênh điện thế Ca^{2+}: Các kênh cổng điện thế Canxi (voltage-gated calcium channels, VGCCs) dẫn dòng canxi vào bên trong và góp phần kích thích tế bào thần kinh. Các kênh VGCC thường được phân loại thành kênh canxi kích hoạt điện áp thấp (LVA) và điện áp cao (HVA). Các kênh LVA, hoặc kênh loại T, là các kênh đơn phân bao gồm một tiểu đơn vị Cava1 và hoạt động ở điện áp gần điện thế màng nghỉ [36]. Đột biến gen *CACNA1H* mã hóa cho Cav3.2 loại T có liên quan đến động kinh vô căn [37]. HVA VGCCs (Loại L, N, R, P và Q) là các kênh khí áp kế bao gồm tiểu đơn vị α1 tạo lỗ chính và tiểu đơn vị phụ (β, α2, δ và γ). Các kênh HVA yêu cầu điện thế khử cực lớn hơn nhiều để kích hoạt. Trong thần kinh trung ương, kênh P/Q loại Cav2.1 được mã hóa bởi gen *CACNA1A* làm trung gian dẫn truyền nhanh qua synap tại màng trước synap. Các đột biến trong *CACNA1A* có thể dẫn đến đột quỵ do thiếu máu cục bộ giai đoạn đầu và động kinh khó chữa, cũng như động kinh khởi phát sớm, bệnh não, teo thần kinh trung ương lan rộng và giảm tuổi thọ [38], [39]. Các đột biến ảnh hưởng đến tiểu đơn vị phụ trợ VGCC β4 đã được báo cáo ở những trường hợp mắc động kinh giật cơ và rối loạn phát triển thần kinh nghiêm trọng với các cơn co giật khu trú [40].

Các thụ thể, binding protein và các protein synap

Các thụ thể GABA là một đích dược lý chính trong điều trị động kinh [41]. Các thụ thể GABA-A là các kênh phối tử Clo điều khiển các dòng ức chế sau synap ở hệ thần kinh trưởng thành, được tạo thành từ hai tiểu phần α, hai tiểu phần β và một tiểu phần γ, do 6 gen α, 3 gen β và 3 gen γ mã hoá [42]. Các gen mã hóa cho các tiểu đơn vị thụ thể GABA mang đột biến liên quan đến động kinh bao gồm *GABRA1*, *GABRB3*, *GABRG2* và *GABRD* (Bảng 1.5), có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện bề mặt và thời gian mở của thụ thể, hoặc làm thay đổi quá trình gấp và oligome hóa protein [43].

Các thụ thể nicotinic acetylcholine (nAChRs) là các kênh ion phối tử ở người được mã hóa bởi 16 gen và được tập hợp từ 5 tiểu đơn vị thành các kênh

truyền cảm ứng được phân bố rộng rãi trong não và tham gia điều chỉnh phản ứng của tế bào thần kinh đối với nhiều hệ thống dẫn truyền thần kinh. Phát hiện đầu tiên về đột biến di truyền gây ra động kinh là gen *CHRNA4* mã hóa cho tiểu đơn vị nAChR có liên quan tới ADNFLE (ngày nay được gọi là chứng động kinh di truyền trội tăng cường vận động có liên quan đến giấc ngủ) [44].

Các thụ thể glutamate: Đây là một họ các kênh ion phối tử và các thụ thể kết hợp với protein G, đóng vai trò trung gian cho hầu hết sự dẫn truyền thần kinh kích thích trong hệ thống thần kinh trung ương (Central nervous system, CNS) [45], [46]. Thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDAR) là một kênh ion dẫn Canxi chậm nhưng kéo dài dựa trên: khử cực màng sau synap và liên kết với glutamate [47]. Các gen mã hóa cho các tiểu đơn vị NMDAR liên quan đến chứng động kinh bao gồm *GRIN1*, *GRIN2A* và *GRIN2B* [48].

Các đột biến trong gen mã hóa protein quan trọng cho sự hình thành, duy trì và chức năng của các synap thần kinh đang nổi lên như một nguyên nhân quan trọng gây ra động kinh. Các protein được mã hóa bởi các gen như vậy được tìm thấy cả trong không gian trước synap và sau synap. Hai gen *SYNGAP1* (sau synap) và *STXBP1* (trước synap) là hai gen liên quan đến động kinh được biết đến nhiều nhất.

Gen *SYNGAP1* mã hóa protein kích hoạt GTP-ase synap (SynGAP), một thành phần chính tạo nên mật độ sau synap của các synap thần kinh kích thích. Đột biến *SYNGAP1* được báo cáo đầu tiên ở những người bị khuyết tật trí tuệ [49]. Với các nhóm động kinh lớn hơn được công bố gần đây, đáng chú ý là hơn 90% cá thể có đột biến mất chức năng *SYNGAP1* ở động kinh [50]. Loại co giật phổ biến nhất ở những người có đột biến *SYNGAP1* là giật cơ vắng ý thức, đôi khi xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn, có thể bị kích thích bằng động tác nhai [51], [52]. Các dạng co giật khác cũng xảy ra ở những bệnh nhân này, bao gồm mất trương lực cơ, giật cơ, và cơn co cứng co giật toàn thể. Sự kết hợp giữa mất trương lực và giật cơ thường xuyên dẫn đến chẩn đoán hội

chứng Doose.

Ngược lại với *SYNGAP1*, đột biến trong *STXBP1* thường biểu hiện với bệnh não nặng, khởi phát sớm thường dẫn đến chẩn đoán lâm sàng là hội chứng Ohtahara hoặc hội chứng West. Các đột biến đầu tiên trong *STXBP1* được mô tả trong ca lâm sàng mắc hội chứng Ohtahara, một bệnh não ở trẻ sơ sinh [53]. Một số trẻ sơ sinh tiến triển thành hội chứng West. Sau đó, các nhóm bệnh nhân tiếp theo mang đột biến *STXBP1* gây bệnh đã mở rộng phổ bệnh động kinh để với khởi phát muộn hơn. Hiện nay, 85% người bệnh mang đột biến gây bệnh trong *STXBP1* được chẩn đoán mắc động kinh, với hầu hết bệnh khởi phát trong năm đầu tiên của cuộc đời [54].

1.1.4. Chẩn đoán động kinh

Động kinh được định nghĩa là sự rối loạn lâm sàng riêng biệt và được nhận biết thông qua tổng thể các đặc điểm lâm sàng, triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể. Năm 2017, ILAE đưa ra sơ đồ chẩn đoán động kinh được áp dụng cho tới ngày nay bao gồm ba bước (Hình 1.1):

Bước đầu tiên: cần phân biệt rõ đây là co giật động kinh hay co giật giả động kinh. Xác định kiểu cơn động kinh là toàn thể, cục bộ hay không rõ khởi phát

Bước thứ hai: chẩn đoán dạng động kinh. Nếu thỏa mãn tiêu chuẩn xác định động kinh, phân loại động kinh thành 4 dạng

Động kinh cục bộ: Trên lâm sàng có biểu hiện cơn cục bộ mất ý thức, cơn cục bộ không mất ý thức, cơ cục bộ vận động, cơn cục bộ không vận động và cơn cục bộ chuyển thành co cứng co giật toàn thể. Trên ĐNĐ thể hiện dạng sóng động kinh cục bộ.

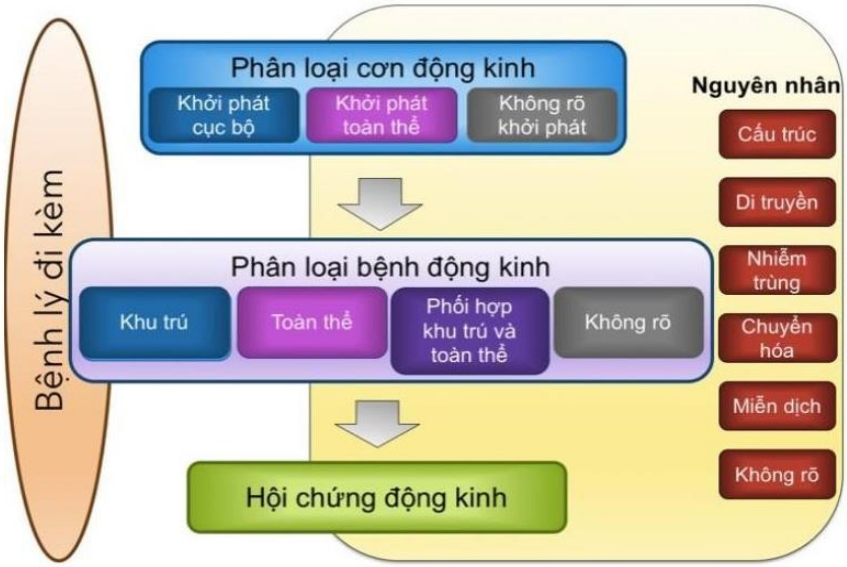
Động kinh toàn thể: Trên lâm sàng có cơn vắng ý thức, cơn giật cơ, cơn mất trương lực, cơ co cứng và cơn co giật. Trên ĐNĐ có dạng sóng động kinh toàn thể.

Động kinh phối hợp cục bộ và toàn thể: Trên lâm sàng có cả 2 kiểu cơn cục bộ và toàn thể. Trên ĐNĐ có dạng sóng vừa cục bộ và toàn thể.

Động kinh không phân loại được: Trên lâm sàng không xác định được kiểu cơn do thiếu thông tin.

Bước thứ ba: phân loại hội chứng động kinh

Chẩn đoán hội chứng động kinh dựa trên 3 yếu tố chính: Kiểu co giật, đặc điểm ĐNĐ và hình ảnh học. Một số yếu tố hỗ trợ phân loại hội chứng động kinh là tuổi khởi phát và tuổi thoái lui, yếu tố gợi ý, thời điểm xảy ra cơn, tình trạng chậm phát tiển tâm thần vận động [20]. Nếu không thể xác định được hội chứng động kinh thì bước thứ hai là bước cuối cùng trong phân loại.



Hình 1.1. Các bước chẩn đoán động kinh

**Nguồn:Theo Scheffer I. E. và cs (2017) [20]*

Chẩn đoán hội chứng động kinh cung cấp thông tin toàn diện liên quan căn nguyên, diễn tiến và tiên lượng. Xác định được hội chứng động kinh trở thành khuyến cáo chung trong suốt quá trình đánh giá động kinh.

1.1.5. Phân loại động kinh

Hướng dẫn về phân loại động kinh đã được đưa ra từ những năm 1960 [55]. ILAE đã có nhiều nỗ lực trong việc xây dựng hệ thống quốc tế về phân loại và chuẩn hoá thuật ngữ của động kinh, thể hiện sự tiến bộ trong nhận thức về các

dạng động kinh, cơ chế bệnh sinh dựa trên những đóng góp to lớn từ những nghiên cứu từ khắp nơi trên thế giới.

Năm 2017, ILAE đã cải tiến và đưa ra bảng phân loại động kinh mới mang tính thực hành. Phân loại này được kế thừa dựa trên bảng phân loại năm 1981 và được mở rộng vào năm 2010 (Bảng 1.1). So với phân loại năm 1981, phân loại này sử dụng ý thức như một công cụ để phân loại các cơn động kinh cục bộ. Trong nhóm động kinh toàn thể, một số phân loại được thêm vào bao gồm: cơn vắng ý thức kèm giật cơ mi mắt, cơn vắng ý thức kèm giật cơ, cơn mất trương lực kèm giật cơ, cơn giật cơ – co cứng– co giật. Ngoài ra, cơn co thắt nhũ nhi có thể được xếp vào nhóm khởi phát cục bộ, toàn thể hoặc không rõ khởi phát. Phân loại động kinh bắt đầu bằng việc xác định biểu hiện đầu tiên của cơn động kinh là cục bộ hay toàn thể, trong trường hợp khởi phát cơn ban đầu không xác định được hay không rõ ràng thì được phân vào nhóm cơn động kinh không rõ khởi phát. Đối với cơn động kinh khởi phát cục bộ, một kiểu động kinh có thể bao gồm các mức độ ý thức khác nhau và là một đặc điểm quan trọng trong thực hành để phân loại cơn động kinh. Thêm vào đó, động kinh cục bộ còn được phân nhóm nhỏ dựa vào có triệu chứng vận động và không vận động hiện diện ở thời điểm khởi phát. Nếu cả triệu chứng vận động và không vận động hiện diện tại thời điểm khởi phát cơn động kinh, triệu chứng vận động thường sẽ ưu thế. Các cơn động kinh khởi phát toàn thể được phân chia thành cơn động kinh vận động và không vận động (cơn vắng ý thức). Sự phân chia nhóm phụ so với phân loại năm 1981 có bổ sung thêm cơn mất trương lực kèm giật cơ, cơn giật cơ – co cứng – co giật, cơn vắng ý thức kèm giật cơ và cơn vắng ý thức kèm giật cơ mi mắt. Cơn động kinh không rõ khởi phát được bổ sung thêm ở bảng phân loại của ILAE năm 2017, để chỉ những cơn động kinh có khởi phát không xác định được hoặc không rõ ràng, phân loại này được dùng như một khái niệm tạm thời trong khi chờ cơn tái phát tiếp theo để có thể phân loại vào nhóm cục bộ hay toàn thể. Tuy nhiên, không phải kiểu cơn nào cũng có thể xếp loại được theo phân loại

này, vì vậy những cơn không khởi phát rõ ràng, yếu tố gợi ý vận động không rõ ràng và không có thông tin về mức độ rối loạn ý thức sẽ được xếp vào nhóm cơn không phân loại. Nếu một trong các yếu tố trên xác định được, cơn sẽ được xếp lại vào những nhóm còn lại [56].

Bảng 1.1. Bảng phân loại cơ bản ILAE 2017 các kiểu động kinh

<table>
<tr><td colspan="2">Khởi phát cục bộ</td><td>Khởi phát thoàn thể</td><td>Không rõ khởi phát</td></tr>
<tr><td>Còn
ý thức</td><td>Suy giảm
ý thức</td><td rowspan="3">Vận động
Co cứng – co giật
Khác
Không vận động
(cơn vắng)</td><td>Vận động
Co cứng – co giật
Khác
Không vận động</td></tr>
<tr><td colspan="2">Khởi phát vận động
Khởi phát không vận động</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Cơn cục bộ chuyển thành
co cứng co giật 2 bên</td><td>Không phân loại</td></tr>
</table>

**Nguồn: Theo Fisher R.S. và cs (2017)[56]*

1.1.6. Tiên lượng và điều trị động kinh

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm xác định những yếu tố tiên lượng mức độ nghiêm trọng trong động kinh cũng như khả năng kháng thuốc. Những nghiên cứu này tiến hành trên nhiều đối tượng khác nhau bao gồm người lớn, trẻ em hoặc cả hai. Kết quả khuyến cáo không một yếu tố đơn độc nào tìm thấy giúp tiên lượng chính xác mức độ nghiêm trọng của động kinh mà đó là sự kết hợp của nhiều yếu tố. Theo Laxer và cs (2014), những yếu tố tiên lượng động kinh kháng thuốc là tần suất cơn cao trong giai đoạn đầu của động kinh, khiếm khuyết thần kinh tại thời điểm khởi phát, nguyên nhân bệnh lý cấu trúc gây động kinh được xác định bằng cộng hưởng từ (CHT) sọ não [57]. Trong một nghiên cứu khác những yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng trong điều trị được ghi nhận hiện nay bao gồm: nguyên nhân sinh động kinh, hội chứng động kinh, tuổi khởi phát co giật (<12 tháng), tần suất cơn co giật hoặc đáp ứng với điều trị ban đầu. Đồng thời cũng nhấn mạnh, trong những yếu tố trên, hội chứng

động kinh có lẽ là yếu tố quan trọng nhất [58]. Một số hội chứng động kinh có liên quan đến nguy cơ kháng thuốc cao ở trẻ em: hội chứng Kojewnikow, hội chứng West, hội chứng Ohtahara, hội chứng Dravet, hội chứng Lennox – Gastaut, hội chứng Sturge – Weber và hội chứng Landau – Kleffner [59]. Những yếu tố khác được tìm thấy có liên quan đến tình trạng kháng thuốc bao gồm: sự hiện diện của trạng thái động kinh, tiền sử sốt co giật và bất thường trên ĐNĐ, bất thường thăm khám thần kinh và chậm phát triển tâm thần - vận động cũng là yếu tố nguy cơ của động kinh kháng thuốc [60].

Ngày nay, trong điều trị động kinh, với sự phát triển của khoa học công nghệ ứng dụng trong lâm sàng, cơ chế, nguyên nhân, tiên lượng, hậu quả và tác dụng phụ thuốc chống động kinh đã thay đổi quan điểm trong việc điều trị. Quyết định điều trị và thời gian điều trị sau cơn co giật lần đầu phải được cân bằng với tác dụng phụ của thuốc điều trị và nguy cơ tái phát. Thuốc chống động kinh là nền tảng trong điều trị động kinh và đạt được hiệu quả kiểm soát cơn trong phần lớn động kinh. Tuy nhiên, vẫn còn khoảng 1/3 không kiểm soát được cơn động kinh [5]. Hiện nay, các phương pháp được sử dụng trong điều trị động kinh kháng thuốc đang được áp dụng như: phối hợp thuốc chống động kinh thế hệ mới, phẫu thuật, chế độ ăn sinh ceton, kích thích thần kinh phế vị…Mỗi phương pháp lại có những ưu nhược điểm riêng cho từng nhóm khác nhau, tuy nhiên, phối hợp thuốc chống động kinh thế hệ mới vẫn là phương pháp phổ biến cho nhóm động kinh này.

1.1.7. Điện não đồ trong động kinh

Điện não đồ là phương pháp ghi lại các hoạt động điện học của vỏ não bằng các điện cực đặt ở bề mặt của da đầu (ĐNĐ thường quy) hoặc đặt trực tiếp lên vỏ não trong hộp sọ (ĐNĐ nội sọ, ĐNĐ xâm nhập).

ĐNĐ có vai trò rất quan trọng trong:

- Chẩn đoán vị trí ổ động kinh.
- Chẩn đoán hội chứng động kinh, thể động kinh (cục bộ hay toàn thể).

- Phát hiện các hoạt động (cơn động kinh) dưới lâm sàng.

Trong khi các thăm dò chẩn đoán hình ảnh như chụp CLVT, CHT, PET… cung cấp các thông tin về hình thái, giải phẫu của hệ thần kinh (mang tính chất tĩnh) thì ĐNĐ phản ánh hoạt động điện sinh lý, bệnh lý của bộ não theo thời gian thực (mang tính chất động).

Như vậy, cả chẩn đoán hình ảnh và ĐNĐ đều cần thiết và bổ sung rất tốt cho nhau trong quá trình tiếp cận chẩn đoán, điều trị và theo dõi động kinh.

Mặc dù điều trị động kinh không đơn thuần dựa trên bản ghi ĐNĐ, nhưng ĐNĐ cũng có thể cung cấp những thông tin bổ trợ trong quá trình điều trị như giúp theo dõi hiện tượng quá liều thuốc kháng động kinh (biểu hiện bằng hoạt động nền chậm lại), tình trạng bỏ hoặc dùng không đủ liều thuốc kháng động kinh (xuất hiện các cơn dưới lâm sàng). Đặc biệt, ĐNĐ có thể cho biết liệu phương pháp đang điều trị trạng thái động kinh có kết quả hay không.

Chẩn đoán động kinh trước hết là chẩn đoán lâm sàng. Tuy nhiên, xác nhận được một hình ảnh phóng lực trên điện não kèm theo các biểu hiện tương ứng trên lâm sàng sẽ chứng tỏ một cách thuyết phục nhất về bản chất động kinh của các biểu hiện lâm sàng. Ngược lại, nếu có cơn lâm sàng mà không tìm được các phóng lực điện não trong cơn thì cũng không loại trừ hoàn toàn được động kinh. Đây là một khó khăn không hiếm gặp trong thực hành lâm sàng. Một số yếu tố sinh lý và hạn chế về kỹ thuật dưới đây có tác dụng che lấp hoặc làm mờ nhạt các phóng lực điện não trong cơn động kinh và do vậy có thể dẫn đến kết quả âm tính giả:

- Khi một ổ tổn thương gây động kinh nằm sâu trong hộp sọ và phóng lực trong cơn chỉ khu trú xung quanh ổ đó thì bản ghi ĐNĐ có thể âm tính, chú ý đây là ĐNĐ với các điện cực đặt ở ngoài da đầu. Ví dụ, phóng lực trong cơn phát sinh từ các cấu trúc hệ viền vị trí trong-dưới (hồi hải mã, hạnh nhân thái dương, hồi đai, mặt trong thùy trán...) có thể không biểu lộ được trên bản ghi ĐNĐ thường qui với các điện cực đặt ở ngoài da đầu.

- Nếu ổ tổn thương mà vị trí giải phẫu, trong mối tương quan với các cấu trúc xung quanh, làm cho các phóng lực trong cơn rất khó lan truyền đến vị trí đặt điện cực ngoài da đầu. Ví dụ, các phóng lực từ mặt đáy thùy trán hoặc từ các cấu trúc sát đường giữa thường không tạo ra được các lưỡng cực có vectơ vuông góc với bề mặt vỏ não (vị trí tối ưu cho việc ghi nhận bất thường điện não bằng các điện cực da đầu).

- Cuối cùng, các cơn động kinh thường kèm theo các hoạt động vận cơ mạnh làm cho các phóng lực điện cao thế ngoài não (hoạt động điện cơ), kết hợp với nhiễu cử động cơ thể, sẽ che lấp các phóng lực thực sự từ tổn thương não gây động kinh. Hiện tượng này rất thường gặp trong động kinh do tổn thương thùy trán, trong đó các động tác rung lắc mạnh toàn thân gây nhiều khó khăn cho việc xác định thời điểm cũng như hình ảnh của phóng lực điện não trong cơn. Trong trường hợp không thấy rõ phóng lực điện não trong cơn thì các sóng chậm sau cơn sẽ gợi ý nhiều khả năng có một cơn động kinh vừa xảy ra trước đó, nhất là đoạn ghi điện não trước cơn không có các sóng chậm này.

Ở trẻ em, ĐNĐ là một trong những thăm dò cận lâm sàng quan trọng nhất trong quá trình tiếp cận chẩn đoán trẻ bị co giật. Ở mức độ cơ bản, ĐNĐ giúp chẩn đoán phân biệt các hoạt động kịch phát do động kinh và không phải do động kinh. Nhiều tình huống lâm sàng như cơn khóc lặng, rối loạn vận động, ngất, các rối loạn nhịp tim, các rối loạn giấc ngủ, đau nửa đầu và cả một số hội chứng tâm bệnh có biểu hiện rất giống động kinh trên lâm sàng. Khi này ĐNĐ có vai trò thiết yếu để giúp đưa ra một chẩn đoán chính xác. Không chỉ vậy, một bản ghi ĐNĐ khi được phân tích kỹ có thể giúp cho việc phân biệt cơn động kinh cục bộ với cơn động kinh toàn thể và nhất là xác định một số hội chứng động kinh. Đây là thông tin không thể thiếu giúp cho việc chọn thuốc kháng động kinh hợp lý. ĐNĐ còn giúp phát hiện các cơn động kinh dưới lâm sàng (subclinical) và các cơn động kinh không co giật (nonconvulsive seizure) cũng như phát hiện tình trạng quá liều thuốc kháng động kinh và là một trong các tiêu chuẩn để quyết định thời điểm ngừng hẳn thuốc kháng động kinh.

Cuối cùng, ĐNĐ là thăm dò không thể thiếu trong quá trình đánh giá các trường hợp động kinh kháng thuốc đang cân nhắc phương pháp ngoại khoa. Tuy nhiên, việc diễn giải điện não ở trẻ em phức tạp hơn người lớn bởi hai lý do sau đây:

- Thứ nhất, nhiều biến thể điện não sinh lý ở trẻ em có điện thế cao, xuất hiện kịch phát và có hình thái nhọn, do đó dễ nhầm với phóng lực dạng động kinh thực sự. Vì vậy, điện não ở trẻ em dễ bị dương tính giả.

- Thứ hai, bộ não đang phát triển ở trẻ em có một số đặc điểm sinh lý, giải phẫu, chuyển hóa khác biệt so với người lớn, làm cho các biểu hiện trên điện não cũng như trên lâm sàng rất đa dạng và khá thay đổi. Đây là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố tăng trưởng sinh lý với di truyền (bẩm sinh) hoặc với các bệnh lý mắc phải [61].

Để tăng sự hữu dụng của điện não, phải luôn gắn kết các thông tin điện não với các thông tin về mặt lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh trong từng trường hợp cụ thể. Các câu hỏi mà chuyên gia điện não đồ luôn đặt ra khi tiếp cận một bản ghi điện não đồ bao gồm:

a. Có mắc động kinh không?

b. Các cơn động kinh khởi phát khu trú hay lan tỏa?

c. Có mắc một hội chứng lâm sàng - điện não đã xác định không?

d. Tình trạng điều trị thuốc chống động kinh như thế nào?

Ngoài ra các đặc điểm sau đây trên ĐNĐ có giá trị tiên lượng nặng trong động kinh trẻ em:

- Đa ổ nhọn-chậm xuất hiện sớm từ những bản ghi ĐNĐ đầu tiên.
- Các bất thường lan tỏa cả hai bán cầu từ những bản ghi ĐNĐ đầu tiên.
- Mất cân đối rõ rệt giữa hai bán cầu

1.1.8. Cộng hưởng từ sọ não trong động kinh

Vào năm 1980, chụp CHT lần đầu tiên được các nhà nghiên cứu tại Trường đại học tổng hợp Nottingham, Anh, đưa vào ứng dụng trong nghiên cứu về bộ não [62]. Việc ứng dụng chụp CHT trong chẩn đoán các bệnh lý về thần kinh sọ não trong đó có động kinh có thể sánh ngang với việc đưa điện não vào chẩn đoán động kinh trên lâm sàng vào những năm 1930. CHT đã cung cấp một khả năng giống như điện não đã làm hơn 50 năm về trước trong việc nâng cao sự hiểu biết về các cơ chế cơ bản, về các đặc trưng lâm sàng cũng như đánh giá quá trình điều trị trong động kinh. So với chụp cắt lớp vi tính, CHT có một loạt ưu điểm như: độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn trong việc phát hiện các bất thường cấu trúc có liên quan đến các bệnh lý não gây động kinh, nhất là động kinh cục bộ: CHT không bị ảnh hưởng bởi nhiễu xương nên cho phép xác định được những tổn thương nhỏ nằm sát cấu trúc xương, v.v...Thêm nữa, CHT là một thăm dò không xâm nhập và rất an toàn về mặt bức xạ cũng như hóa học, so với chụp CLVT và các thăm dò chẩn đoán hình ảnh trước đó. Cho đến nay, CHT là thăm dò chẩn đoán hình ảnh đầu tay và thông dụng nhất trong chẩn đoán động kinh, nhất là trong các động kinh cục bộ và động kinh kháng thuốc. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, vẫn có một tỉ lệ nhất định động kinh mà CHT không xác nhận được tổn thương (CHT âm tính) [63].

Trong động kinh, quy trình tạo ảnh chụp CHT sọ não được khuyến cáo thực hiện với ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản là T1, T2 và FLAIR, trên ít nhất 3 mặt cắt: nằm ngang (axial), đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal).

1.2. Động kinh trẻ em

Do những đặc điểm riêng biệt về quá trình phát triển và biệt hóa hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, nhất là quá trình myelin hóa các bó sợi thần kinh trong não bộ theo tuổi, những thay đổi trong sự phân nhánh các đuôi gai, sự trưởng thành của các tế bào thần kinh cũng như sự biến đổi ở các

khớp thần kinh cả về số lượng và chất lượng, các cơn động kinh và hội chứng động kinh ở trẻ em có sự thay đổi về lâm sàng cũng như cận lâm sàng theo từng nhóm tuổi.

Bệnh não động kinh là một thuật ngữ được tác giả Dulac O. giới thiệu từ năm 2001 và được ILAE năm 2010 công nhận [64], [55]. Theo ILAE cho rằng bệnh não động kinh có thể khởi phát ở mọi lứa tuổi tuy nhiên ở lứa tuổi sơ sinh và nhũ nhi có tính đa dạng về mặt lâm sàng. Những hội chứng động kinh được xem là bệnh não động kinh được biết đến từ lâu như bệnh não giật cơ sớm, hội chứng Ohtahara, hội chứng West, hội chứng Dravet, hội chứng Lennox Gastaut, hội chứng Doose, động kinh cục bộ di chuyển...tuy nhiên không phải tất cả trường hợp đều có thể được phân loại thành các hội chứng động kinh đã được xác định. Theo ILAE, trẻ mắc bệnh não động kinh khởi phát sớm phải chịu gánh nặng lớn về nhận thức và hành vi, tỉ lệ kháng thuốc và tử vong cao, với hơn 50% trẻ biểu hiện chậm phát triển toàn diện sau 2 năm kể từ khi phát triển bệnh [65]. Căn nguyên gây bệnh não động kinh cũng rất đa dạng, có thể kể là bất thường cấu trúc não bẩm sinh hoặc mắc phải, rối loạn chuyển hóa trong cơ thể gây tổn thương não và có nhiều trường hợp không tìm được nguyên nhân. Cùng với tiến bộ của các xét nghiệm di truyền và bằng chứng mối liên hệ giữa các đột biến gen, nhiều đột biến được biết là nguyên nhân gây bệnh não động kinh. Gần 100 đột biến gen đã được ghi nhận từ những trường hợp động kinh trẻ em trong đó có nhiều gen được cho là có liên quan bệnh não động kinh như: *GABRA1, GABRB1, GABRB3, GRIN2A, GRIN2B, GUF1, KCNQ2, PCDH19, SCN1A, SCN2A, SLC1A2…*[66]. Năm 2020, tác giả Fine A. và cs đưa ra cách phân loại thích hợp nhất cho việc tiếp cận chẩn đoán và điều trị hội chứng động kinh trẻ em như sau [67]:

1.2.1. Tuổi sơ sinh và nhũ nhi

Bảng 1.2. Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ sơ sinh và nhũ nhi

Hội chứng	Kiểu cơn	Phát triển	Cận lâm sàng	Diễn biến
Giật cơ lành tính sơ sinh (BFNS)	Co giật cục bộ Co cứng cục bộ	Bình thường	ĐNĐ bình thường CHT bình thường *KCNQ2, KCNQ3, SCN2A*	Tự thoái lui trước 6 tháng, 10 – 30% sẽ bị co giật sau đó
Bệnh não giật cơ sớm (EME)	Giật cơ cục bộ hoặc nhiều ổ	Chậm phát triển	ĐNĐ: Bùng phát dập tắt CHT bình thường	Kháng thuốc Tử vong Khiếm khuyết thần kinh
Hội chứng Ohtahara	Cơn co thắt tăng trương lực Cơn cục bộ	Chậm phát triển nặng	ĐNĐ: bùng phát dập tắt CHT thường có bất thường cấu trúc	Kháng thuốc Tử vong Chậm phát triển
Hội chứng West	Chùm cơn co thắt	70 – 80% Khiếm khuyết trí thông minh, nặng	ĐNĐ: loạn nhịp điện thế cao. CHT bất thường cấu trúc	Kháng thuốc
Động kinh cục bộ di chuyển	Co giật nhiều ổ Cơn co cứng Cơn tự động	Chậm phát triển nặng	ĐNĐ: nền sóng chậm, đa ổ CHT: teo nhẹ cục bộ hoặc toàn thể. *KCNT1, SCN2A*	Kháng thuốc Tử vong Khiếm khuyết thần kinh
Hội chứng Dravet	Co giật nửa người Co giật kéo dài Giật cơ Vắng ý thức Mất trương lực GTCS	Bình thường trước co giật Mất khả năng trí tuệ theo thời gian Giai đoạn bình ổn	CHT: không đặc hiệu	Kháng thuốc Tất cả đều ít nhiều khiếm khuyết trí tuệ

Hội chứng	Kiểu cơn	Phát triển	Cận lâm sàng	Diễn biến
Động kinh nhũ nhi có và không có tính gia đình lành tính	Cơn cục bộ, thành chùm	Bình thường	ĐNĐ: ngoài cơn và CHT bình thường *PRRT2, SCN2A, KCNQ2, 3*	Tự thoái lui trong 1 năm sau khởi phát
Động kinh giật cơ nhũ nhi	Cơn giật cơ, liên quan kích thích	Bình thường trước khởi phát Chậm phát triển nhẹ	ĐNĐ: gai sóng toàn thể	Tự giới hạn trong 5 tháng đến 6 tuổi 10% co giật sau này

**Nguồn: Theo Fine A. và cs (2020) [67]*

1.2.2. Tuổi trẻ nhỏ

Bảng 1.3. Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ nhỏ

Hội chứng	Kiểu cơn	Phát triển	Cận lâm sàng	Diễn biến
GEFS (+)	GTCS Cơn co giật cục bộ	Bình thường	ĐNĐ: gai sóng toàn thể CHT bình thường	Tự giới hạn
Động kinh vắng ý thức giật cơ	Cơn vắng ý thức Giật cơ GTCS	50% có khiếm khuyết trí tuệ, nhẹ	ĐNĐ: các đợt phóng điện toàn thể, gai sóng 3Hz	40% thoái lui
Hội chứng Jeavons	Giật cơ mi mắt Mất ý thức thoáng qua GTCS	Ở mức ranh giới	ĐNĐ: các đợt đa gai sóng toàn thể ngắn	Không đáp ứng thuốc Hiếm tự thoái lui
Hội chứng Doose	Cơn vắng ý thức không điển hình Giật cơ Mất trương lực GTCS Cơn co cứng	Bình thường trước khởi phát Chậm phát triển nhận thức	ĐNĐ: các đợt sóng chậm điện thế cao 2–5zHz	2/3 tự giới hạn 1/3 kéo dài (khởi phát sớm và có cơn co cứng
Hội chứng Lennox-Gastaut	GTCS Cơn vắng ý thức Mất trương lực	Chậm phát triển trước và sau khởi phát	ĐNĐ: gai sóng toàn thể CHT bình thường	Không tự giới hạn Kháng thuốc
Trạng thái động kinh điện học lúc ngủ (ESES)	Cơn vắng ý thức Cơn co giật cục bộ	Giảm nhận thức trong giai đoạn có ESES	Phóng điện toàn thể, gai sóng/ĐNĐ giấc ngủ	Tùy theo ESES

Hội chứng	Kiểu cơn	Phát triển	Cận lâm sàng	Diễn biến
Hội chứng Panayiotopoulos	Cơn thực vật Cơn cục bộ	Bình thường	ĐNĐ: Sóng chậm, gai sóng vùng chẩm, thái dương, đỉnh	Tự thoái lui sau 1- 2 năm
Động kinh Rolandic	Cơn co giật cục bộ lúc ngủ GTCS Lúc buồn ngủ hoặc sắp thức	Điển hình: bình thường Không điển hình	ĐNĐ: Gai sóng trung tâm thái dương	Tự giới hạn sau 1 -2 năm
Động kinh cơn cười	Cơn cười Cơn khóc	Bình thường trước khởi phát Thay đổi hành vi nhận thức	ĐNĐ: có thể có phóng điện từ thái dương, toàn thể hóa	Kháng thuốc Đáp ứng phẫu thuật

**Nguồn: Theo Fine A. và cs (2020) [67]*

1.2.3. Trẻ vị thành niên

Bảng 1.4. Phân loại hội chứng động kinh theo tuổi khởi phát: trẻ vị thành niên

Hôi chứng	Kiểu cơn	Phát triển	Cận lâm sàng	Diễn biến
Động kinh vắng ý thức	Cơn vắng ý thức điển hình	Bình thường (+) ADHD	ĐNĐ: Gai sóng 3Hz	Đáp ứng thuốc Tỉ lệ kháng thuốc thấp
Động kinh toàn thể (GTCS)	Chỉ có cơn GTCS	Bình thường	ĐNĐ: Gai sóng toàn thể	Đáp ứng thuốc Tỉ lệ kháng thuốc thấp
Động kinh giật cơ thiếu niên	Giật cơ sáng sớm, liên quan mất ngủ, GTCS 40% có cơn vắng	Nhận thức bình thường (+) ADHD	ĐNĐ gai sóng không điển hình toàn thể, nhạy cảm với kích thích ánh sáng	Đáp ứng thuốc Có tỉ lệ thấp tự thoái lui
Động kinh tăng vận động liên quan giấc ngủ	Cơn tăng vận động thường kèm âm thanh Cơn ngắn trong lúc ngủ	Phát triển bình thường Khiếm khuyết trí tuệ	ĐNĐ: sóng chậm vùng trán ngoài cơn	Phụ thuộc căn nguyên
Động kinh thùy thái dương trong	Tiền triệu Ảo giác	Bình thường Vấn đề trí nhớ	ĐNĐ: ngoài cơn: sóng chậm thái dương	Kháng thuốc

**Nguồn: Theo Fine A. và cs (2020) [67]*

1.3. Tổng quan về động kinh kháng thuốc

1.3.1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh kháng thuốc

Như đã đề cập ở phần trên, khoảng 30% trường hợp động kinh điều trị bằng thuốc chống động kinh vẫn không kiểm soát được cơn và có chẩn đoán động kinh kháng thuốc. Nhằm cải thiện chất lượng điều trị và thuận tiện cho nghiên cứu lâm sàng, tiêu chuẩn này được ILAE năm 2010 đưa ra đồng thuận trong việc chẩn đoán động kinh kháng thuốc. Đề xuất chẩn đoán động kinh kháng thuốc bằng lưu đồ chẩn đoán gồm 2 bước, trong đó bước 1 là cung cấp một kế hoạch để đánh giá đáp ứng với điều trị (bằng thuốc hoặc không bằng thuốc), bước 2 đưa ra chẩn đoán động kinh kháng thuốc dựa vào phân loại đáp ứng ở bước 1. Trong bước 1, đáp ứng với điều trị được phân chia thành các loại sau: hết cơn co giật, thất bại điều trị và không xác định. Khái niệm hết cơn co giật (đáp ứng) để chỉ tất cả các kiểu cơn động kinh, bao gồm dấu hiệu tiền triệu giảm với thời gian ít nhất gấp ba lần khoảng thời gian giữa hai cơn trước khi bắt đầu điều trị, hoặc ít nhất 12 tháng, tùy thuộc tiêu chuẩn nào lớn hơn. Khái niệm thất bại điều trị là khi vẫn còn xuất hiện cơn co giật với điều trị hiện tại. Dựa trên đánh giá ở bước 1, ở bước 2, động kinh kháng thuốc được xác định 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) [68]. Theo khái niệm này, động kinh kháng thuốc được xem như một hiện tượng động, đồng thời có thể lui bệnh theo thời gian [69].

1.3.2. Cơ chế của động kinh kháng thuốc

Kháng thuốc trong động kinh được coi là một vấn đề phức tạp và đa yếu tố. Hiện nay, cơ chế gây ra động kinh kháng thuốc vẫn chưa đồng thuận. Các giả thuyết về cơ chế này được phân loại vào 3 nhóm yếu tố chính: yếu tố liên quan đến động kinh, yếu tố liên quan đến thuốc và yếu tố di truyền, các yếu tố này có thể có mối tương tác qua lại với nhau. Tang và cs năm 2017 đã đưa ra 6 giả thuyết về cơ chế kháng thuốc và các giả thuyết này có thể cùng tồn tại bao gồm:

Thứ nhất là "Giả thuyết về cơ chế đột biến gen", giả thuyết này liên quan đến căn nguyên nội sinh. Các biến thể thuộc các gen mã hóa cho các enzyme tham gia chuyển hóa thuốc chống động kinh, các kênh ion hoặc các thụ thể dẫn truyền thần kinh là đích tác dụng của thuốc chống động kinh đều có khả năng dẫn tới thay đổi trong đáp ứng với các thuốc điều trị. Ngoài ra, xác định đột biến gen là cần thiết trong tìm nguyên nhân động kinh cũng như chẩn đoán động kinh kháng thuốc.

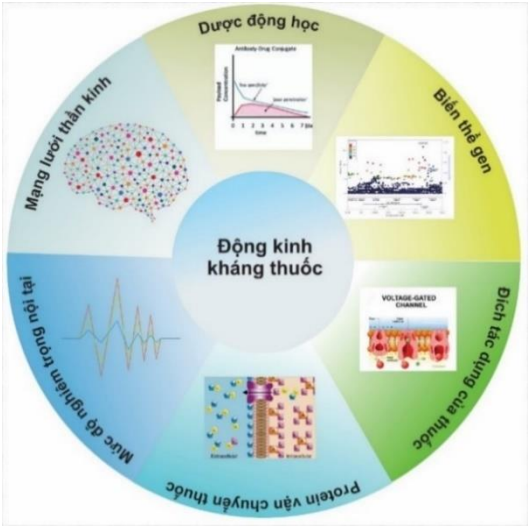
Thứ hai là "Giả thuyết mạng lưới thần kinh", giả thuyết lần đầu tiên được đề xuất bởi Fang và cs, gợi ý rằng những thay đổi cấu trúc có liên quan đến động kinh bao gồm thoái hóa thần kinh, mọc sợi trục thần kinh, tái cấu các synap thần kinh, hình thành mô thần kinh và các tế bào thần kinh đệm góp phần hình thành một mạng lưới thần kinh bất thường, do đó làm giảm hiệu quả của thuốc chống động kinh [70].

Thứ ba là "Giả thuyết về mức độ nghiêm trọng nội tại" cho rằng các yếu tố sinh học thần kinh là nguyên nhân gây nên cả tình trạng nặng và tính kháng thuốc của động kinh. Theo giả thuyết này, với tần suất các cơn co giật xuất hiện trước khi điều trị càng cao là một yếu tố dự đoán cho tình trạng kháng thuốc về sau.

Thứ tư là "Giả thuyết về đích tác dụng của thuốc". Các nhà khoa học cho rằng những thay đổi về khả năng dung nạp với thuốc chống động kinh là do biến đổi về mặt cấu trúc và/hoặc chức năng của đích tác dụng thuốc trong não, dẫn đến giảm độ nhạy với thuốc trong điều trị. Những đích này bao gồm các kênh ion cổng điện thế, các thụ thể dẫn truyền thần kinh, ngoài ra phải kể đến các kênh vận chuyển hoặc các enzyme chuyển hóa tham gia vào quá trình giải phóng/hấp thu và chuyển hóa các chất dẫn truyền thần kinh.

Thứ năm là "Giả thuyết về protein vận chuyển thuốc". Giả thuyết này chỉ ra nguyên nhân gây nên tính kháng thuốc trong điều trị động kinh là do sự tăng biểu hiện hoặc chức năng của protein vận chuyển đa thuốc làm giảm tính thấm của các thuốc chống động kinh qua hàng rào máu não.

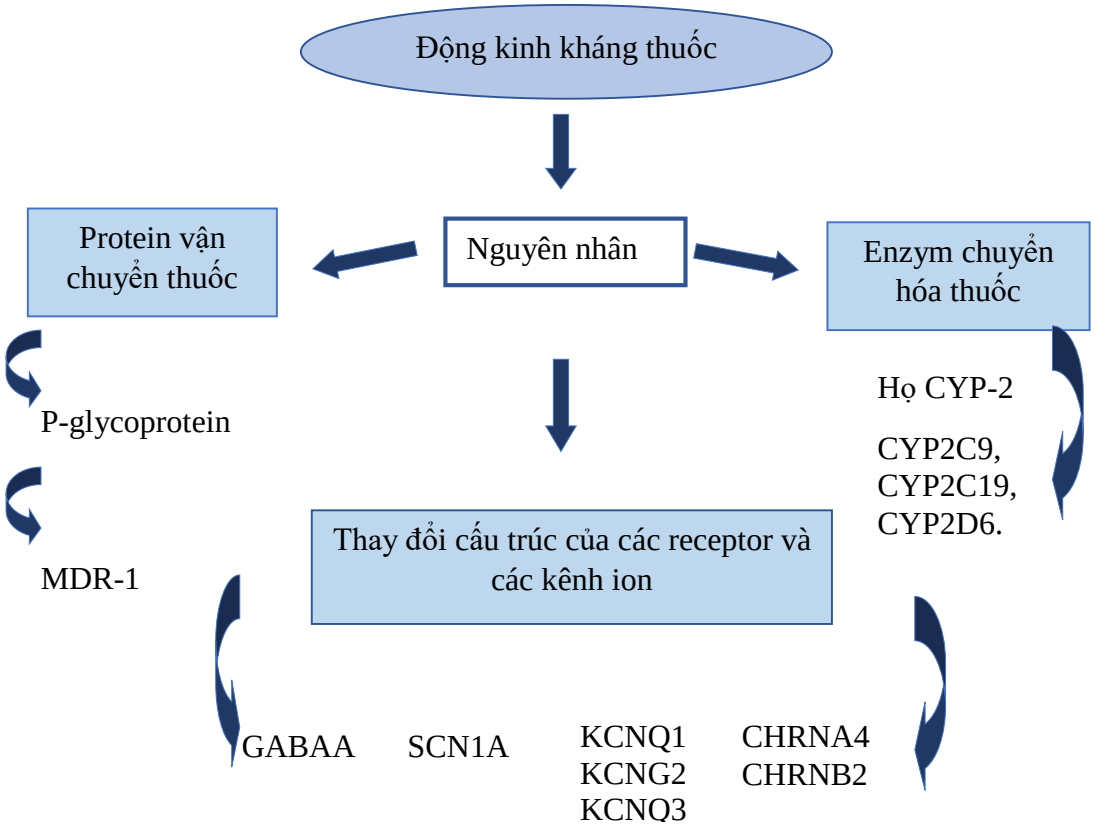
Cuối cùng là “Giả thuyết dược động học” đã được nghiên cứu bởi sự biểu hiện quá mức của các chất vận chuyển thuốc trong các cơ quan ngoại vi như ruột non, gan hoặc thận làm giảm nồng độ thuốc kháng động kinh trong huyết tương, do đó thiếu hụt liều lượng thuốc cần thiết đi vào tế bào não để tiếp cận được với đích tác dụng của thuốc [71].



Hình 1.2. Các giả thuyết về nguyên nhân gây động kinh kháng thuốc

**Nguồn: Theo Tang F., Hartz A.M. và Bauer B. và cs (2017) [71]*

Mặc dù các giả thuyết cơ chế và yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với động kinh kháng thuốc đã được biết đến, nhưng vẫn chưa giải thích được tại sao ở cùng một phân loại động kinh nhưng hiệu quả điều trị thuốc chống động kinh có thể rất khác nhau. Nhiều báo cáo nghiên cứu chấp nhận rằng cơ chế của hiện tượng này là các yếu tố di truyền chịu trách nhiệm thay đổi tính chất dược lực học và dược động học của các loại thuốc được sử dụng. Nhóm các yếu tố này bao gồm: tính đa hình gen của một số enzyme microsome (cytochrome P450), glycoprotein P (protein liên quan đến kháng đa thuốc) và rối loạn chức năng dược lực học của thụ thể axit gamma-aminobutyric dẫn truyền thần kinh (GABA) và các kênh ion. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống về cơ chế dược động học của động kinh kháng thuốc bởi Smolarz B. và cs năm 2021 ủng hộ cho cơ chế này bằng đưa ra các yếu tố ảnh hưởng đến động kinh kháng thuốc gồm: protein vận chuyển thuốc, enzyme chuyển hóa thuốc, thay đổi cấu trúc của các receptor và các kênh ion [72]



Hình 1.3. Giả thuyết về cơ chế dược động học gây động kinh kháng thuốc

**Nguồn: Theo Smolarz B., Makowska M. và Romanowicz H. (2021) [72]*

1.3.2.1. Protein vận chuyển thuốc

Protetin vận chuyển thuốc thuộc siêu họ protein ABC được mã hóa bởi gen đa kháng thuốc (MDR1) và lần đầu tiên phát hiện vào năm 1976 bởi Juliano R.L. và Ling V. [73]. Sự hiện diện của protein này đã được phát hiện trong gan (biểu mô của ống tế bào gan và bề mặt đỉnh của ống mật), tế bào ruột, vỏ thận, hệ thần kinh trung ương (hàng rào máu-não), cũng như hàng rào máu-tinh hoàn và nhau thai (hàng rào mẹ-thai nhi). Các protein này hoạt động phụ thuộc vào năng lượng ATP, ảnh hưởng đáng kể đến tính chất dược lý của nhiều loại thuốc và các chất chuyển hóa của chúng, làm thay đổi khả dụng sinh học của thuốc sau khi hấp thụ vào các mô và đào thải khỏi cơ thể. Một số lượng lớn các gen người thuộc siêu họ này đã được xác định và phân loại thành bảy phân họ *ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF* và *ABCG* [74]. Gen *MDR1*, còn được gọi là gen *ABCB1*, mã hóa P-gp nằm trên nhiễm sắc thể 7 (7q21.1) và

chứa 28 exon là chất vận chuyển thuốc được nghiên cứu nhiều nhất. Đa hình gen *ABCB1* đặc trưng bởi sự gia tăng lượng protein vận chuyển các tế bào nội mô của hàng rào máu não và trong tế bào hình sao. Kết quả của quá trình này làm giảm nồng độ của thuốc trong nhu mô mặc dù đạt được nồng độ thuốc điều trị trong máu. Do đó, nhiều số nghiên cứu đã thử nghiệm mối liên hệ giữa các đa hình trong gen kháng đa thuốc *ABCB1* và khả năng kháng thuốc chống động kinh. Tác giả Tishler D.M. (1995) báo cáo *ABCB1* biểu hiện mạnh trong mô não của các bệnh nhân động kinh kháng thuốc. Một nghiên cứu chủng tộc người châu Á cho thấy rằng dạng đa hình *ABCB1* G2677T/A phổ biến có liên quan đến nguy cơ kháng thuốc động kinh [75]. Trong nghiên cứu của Zhao T. và cs (2020) đánh giá về ảnh hưởng của đa hình trong gen mã hóa P-glycoprotein và nồng độ thuốc Levetiracetam ở trẻ em Trung Quốc mắc động kinh cho thấy nồng độ Levetiracetam và nồng độ/liều trọng lượng cơ thể cao hơn đáng kể đã được quan sát thấy ở các kiểu gen *ABCB1* 2677-GT, TT, GA và AT và 3435-TT so với chất mang GG và CC [76]. Bên cạnh đó, Tamimi D.E. và cs (2021) đã báo cáo về mối liên hệ chặt chẽ giữa đa hình gen *ABCB1* rs2235048, rs1045642, rs2032582 và rs1128503 và kháng thuốc chống động kinh ở nữ giới [77]. Tuy nhiên, protein liên quan đến kháng đa thuốc (MDR1) không phải là chất vận chuyển duy nhất liên quan đến tính kháng thuốc. Kết quả nghiên cứu của Awasthi S. và cs (2005) cho thấy glycoprotein RLIP76/RALBP1 cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc vận chuyển thuốc chống động kinh và tham gia vào quá trình hạn chế dòng thuốc này vào mô thần kinh và dẫn đến kháng thuốc [78].

1.3.2.2. Thay đổi cấu trúc của các receptor và ion

Để thực hiện mục đích chống động kinh trong điều trị, một loại thuốc phải tác động lên một hoặc nhiều phân tử đích trong não. Những mục tiêu này bao gồm các kênh ion, thụ thể dẫn truyền thần kinh và chất vận chuyển liên quan đến việc giải phóng, hấp thu và chuyển hóa các chất dẫn truyền thần kinh.

Duy trì sự cân bằng giữa ức chế và kích thích synap là điều cần thiết để duy trì hoạt động tế bào thần kinh bình thường. Sự cân bằng này được thiết lập bởi tổ chức của mạng lưới thần kinh bao gồm yếu tố kích thích là các tế bào thần kinh Glutamatergic và yếu tố ức chế là các tế bào thần kinh GABAergic. Trong hệ thống thần kinh trung ương, GABA là chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính giúp kiểm soát sự kích thích của tế bào thần kinh và các tương tác mạng lưới trong vỏ não của não. Nó hoạt động thông qua ba loại thụ thể: thụ thể GABAA ionotropic, GABAC và thụ thể GABAB metabotropic. Trong đó, GABAA được hiện diện rộng rãi trong hệ thống thần kinh trung ương và kích hoạt GABAA gây ra sự siêu phân cực tế bào thần kinh, ngăn chặn sự hình thành và lây lan hoạt động co giật [42]. Các thuốc chống động kinh như benzodiazepin, phenobarbital, gabapentin và topiramate là các mục tiêu quan trọng của thụ thể GABAA. Ngoài ra, Vigabatrin (gamma-vinyl GABA) là một chất tương tự GABA ức chế một trong những enzyme chính kiểm soát nồng độ GABA trong não - GABA transaminase làm gia tăng nồng độ GABA não. Những phát hiện gần đây nêu bật tầm quan trọng của tính không đồng nhất của thụ thể GABAA đối với khái niệm cân bằng E/I (kích thích/ức chế) và sự liên quan của nó đối với động kinh [79]. Nghiên cứu của hiệp hội dược động học về vai trò của chuyển hóa thuốc, vận chuyển thuốc và đa hình gen trong động kinh kháng thuốc ở Ấn Độ cho thấy sự khác biệt đáng kể về kiểu gen cũng như tần số allele của *GABRA1*c. IVS11 + 15 A > G ở trường hợp kháng thuốc đối với kiểu gen GG đồng hợp tử (p = 0,03, OR = 1,84) và allele G (p = 0,02, OR = 1,43) [80].

Các biến thể liên quan đến gen mã hóa các tiểu đơn vị của kênh điện thế cũng là một trong các yếu tố kháng thuốc của động kinh. Một số gen về các kênh ion liên quan đến kháng thuốc đã được báo cáo như: Kênh ion Kali (*KCNQ2, KCNQ3*), kênh ion Natri (*SCN2A, SCN1B, SCN1A, SCN2A*), kênh ion Clorua (*CLNC2*) và kênh ion Canxi (*EFHC1, CACNA1H, CACNB4*) [72]. Các kênh cổng điện thế Natri được biểu hiện phổ biến trong các tế bào não là

mục tiêu quan trọng cho nhiều AED bao gồm carbamazepine, phenytoin, lamotrigine và valproate. Gen *SCN1A* mã hóa tiểu đơn vị α của kênh Natri và là một trong hai gen chủ chốt mã hóa kênh Natri đồng thời có liên quan đến hiệu quả hoạt động, liều lượng cũng như độc tính của các AED [81]. Các đột biến gen *SCN1A* là đột biến thường gặp nhất ở hội chứng bệnh não động kinh trẻ sơ sinh và nhũ nhi và các dạng động kinh trẻ em khác nhau. Tỉ lệ đột biến cao ở gen *SCN1A* là các đa hình được tìm thấy trong các vùng mã hóa. Trong đó, phân tích đa hình rs2298771(c.3184A > G/p.Thr1067Ala) và rs3812718(IVS5N +5G > A) là hai trong số các đa hình phổ biến, có liên quan chặt chẽ đến khả năng kháng thuốc. Thực tế khảo sát tám nghiên cứu đủ điều kiện để phân tích tổng hợp, trong đó tám nghiên cứu bao gồm đa hình *SCN1A* rs3812718 và bốn nghiên cứu bao gồm đa hình *SCN1A* rs2298771. Kết quả cho thấy tính đa hình của *SCN1A* rs2298771 có liên quan đáng kể đến khả năng kháng thuốc chống động kinh (A so với G: OR = 0,76, p = 0,02; AA so với AG + GG: OR = 0,71, p = 0,022) [72].

1.3.2.3. Enzym chuyển hóa thuốc

Hầu hết các loại thuốc được chuyển hóa bởi họ enzyme cytochrome P450. Trong số 18 họ cytochrom P450 (CYP) được xác định, đa dạng nhất là họ cytochrom P450 2 (CYP2), chịu trách nhiệm cho giai đoạn đầu tiên của quá trình chuyển hóa các phân tử thuốc ngoại sinh. Biến đổi sinh học và đào thải thuốc, bao gồm cả thuốc chống động kinh, diễn ra bằng các phản ứng oxy hóa được xúc tác bởi các enzyme cytochrome P450 và glucuronid hóa khác nhau, trong quá trình này có hai yếu tố quan trọng là *CYP2C9* và *CYP2C19*. Sự đa hình di truyền của chúng ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa thuốc, dẫn đến độ nhạy cảm khác nhau với liều của chúng. Phenytoin được chuyển hóa bởi enzyme CYP2C9 (chiếm 90%) và CYP2C19 tại gan và mối liên quan giữa các allele mã hóa cho enzyme giảm hoạt tính của CYP2C9 (*CYP2C9**2 và *CYP2C9**3) với hiện tượng giảm liều sử dụng của phenytoin [82]. Tác dụng của tính đa hình *CYP2C9* và *CYP2C19* đối với chuyển hóa phenytoin gây ra

các phản ứng nghiêm trọng và tính kháng thuốc đã được ghi nhận. Cho đến nay, 13 alen của gen *CYP2C9* đã được xác định, trong đó *CYP2C9*2* và *CYP2C9*3* là kết quả của các đột biến trong trình tự mã hóa *CYP29C*1* dẫn đến việc thay thế một axit amin R144C và I359L tương ứng. Makowska và cs (2020) đã đánh giá mối quan hệ giữa các đa hình rs1799853 (430C>T) và rs1057910 (1075A>C) của gen *CYP2C9* và đa hình rs4244285 (c.681G>A) của gen *CYP2C19* với tỉ lệ động kinh kháng thuốc ở trẻ em. Kiểu gen CT của đa hình *CYP2C9* rs1799853 và kiểu gen GA của đa hình *CYP2C19* rs4244285 đã được chứng minh là dẫn đến tăng nguy cơ động kinh và các đa hình *CYP2C9* rs1799853, rs1057910 và *CYP2C19* rs4244285 có thể liên quan đến sự xuất hiện của động kinh kháng thuốc ở trẻ em [72].

1.4. Kỹ thuật chẩn đoán di truyền trong động kinh

Với những bằng chứng tích lũy từ nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa yếu tố di truyền với đặc điểm kháng thuốc chống động kinh, ngày càng nhiều các công nghệ phân tích di tuyền hỗ trợ hiệu quả chẩn đoán tăng từ 10% lên đến 30-40%. Các phương thức chẩn đoán di truyền có thể kể đến bao gồm giải trình tự exome (WES), giải trình tự genome (WGS), Gene Panel, Chromosomal microarray (CMA), giải trình tự Sanger và phân tích nhiễm sắc thể (NST). Trong đó, sử dụng WGS cho tỉ lệ chẩn đoán cao nhất (48%), tiếp theo là WES (24-45%), Gene Panel (19-25%), CMA là 5-18%, giải trình tự Sanger và phân tích NST thường cho tỉ lệ chẩn đoán thấp [7], [83].

Chẩn đoán dựa trên WGS và WES được khuyến nghị là hai phương thức hàng đầu đối với tất cả các trường hợp mắc động kinh được cho là có cơ sở di truyền. Giải trình tự toàn bộ hệ gen được xem là phương pháp toàn diện nhất, giúp khảo sát toàn bộ hệ gen nhằm tăng khả năng phát hiện các biến thể là nguyên nhân gây bệnh, bao gồm cả các biến thể trên vùng intron, các đoạn lặp, các biến thể cấu trúc và cả các biến thể mtDNA. Tuy nhiên, việc giải mã kết quả WGS là một thách thức rất lớn do khối lượng dữ liệu cần phân tích cực kỳ

đồ sộ, đòi hỏi hệ thống máy dữ liệu lớn cũng như kinh nghiệm của các cá nhân/ chuyên gia phân tích kết quả [83], [84]. Phương thức chẩn đoán dựa trên WES cho phép phát hiện các biến thể đơn nucleotide nằm trong vùng mã hóa, các vùng intron lân cận vùng mã hóa và các biến thể liên quan đến số lượng bản sao (CNV) ở cấp độ đa exon và toàn bộ hệ gen; tuy nhiên, các biến thể CNV đơn exon và các mất/lặp đoạn lớn thường sẽ bị bỏ sót và không phát hiện được bằng WES [85], [84]. Cho tới nay, WES là phương án tiếp cận toàn diện nhất với lượng dữ liệu và thông tin thu được là rất lớn và tiết kiệm chi phí hơn so với WGS. Đây cũng là cơ sở để tiếp tục phát triển các công cụ chẩn đoán và liệu pháp điều trị hướng đích, như liệu pháp gen hay liệu pháp tế bào. Ngoài ra, xét nghiệm di truyền dựa trên phân tích WGS/WES nên được khuyến nghị ở các gia đình có nguy cơ nhằm cung cấp thêm các thông tin di truyền hữu ích một cách nhanh chóng và toàn diện, hỗ trợ việc giải thích các biến thể nguyên nhân/nguy cơ cũng như các biến thể *de novo* thông qua sự phân ly allele được quan sát ở cả bố và mẹ [85].

Xét nghiệm di truyền sử dụng Gene Panel thường được khuyến nghị khi WGS/WES không khả thi chủ yếu do liên quan đến phạm vi (khả năng) chi trả. Số lượng gen trong một bảng gen thường dao động từ 25 đến > 500 gen tùy thuộc vào chỉ định của bác sĩ dựa trên thăm khám lâm sàng. Ngoài ra, phương thức này thường được khuyến nghị nên đi kèm thêm xét nghiệm nhằm xác định các CNV liên quan [83]. Do chỉ tập trung vào một tập hợp gen nên độ bao phủ (độ đọc sâu) của dữ liệu sử dụng Gene Panel sẽ cao hơn so với WGS và WES, lợi thế hơn trong việc xác định các biến thể thể khảm, các CNV và thời gian trả kết quả cũng nhanh hơn do lượng dữ liệu cần phân tích ít hơn [85], [84], [86]. Tuy vậy, hạn chế của phương thức này là chỉ khảo sát được trên nhóm gen đã biết nên có thể bỏ sót các trường hợp liên quan đến đột biến ở các gen/vùng chức năng mới, không được bao hàm trong bảng gen.

Phương thức xét nghiệm tiếp theo được nhắc đến là CMA, có khả năng xác định các mất đoạn/ lặp đoạn lớn (>100-300 kb) và các mất đoạn/lặp đoạn nhỏ với kích thước từ 5-10 kb thông qua sử dụng các đầu dò acid nucleic đặc hiệu [87]. Trong động kinh, tỉ lệ gây bệnh bởi các biến thể này chiếm khoảng 5-16%, đặc biệt ở những trường hợp có liên quan đến các rối loạn phát triển thần kinh/ thoái hóa não tiến triển (neurodevelopmental disorders). Do đó, đây là một xét nghiệm hữu ích và quan trọng trong sàng lọc, chẩn đoán di truyền của động kinh và động kinh kháng trị với giá thành phù hợp. Tuy nhiên, CMA không có khả năng xác định các biến thể SNP giống như WES hay giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger.

Phương thức xét nghiệm dựa trên phân tích NST vẫn là một xét nghiệm có giá trị và quan trọng trong chẩn đoán di truyền của bệnh động kinh, đặc biệt khi nghi ngờ các rối loạn NST có thể nhận biết được trên lâm sàng như nhiễm sắc thể dạng vòng ở NST số 20 và 14 hay thể đơn bội NST 15 trong hội chứng Angelman [85], [88]. Điều cần lưu ý khi sử dụng công nghệ này là phải thực hiện phân tích số lượng tế bào tăng lên ở kỳ giữa (metaphase) để tránh bỏ sót hiện tượng thể khảm, đặc biệt đối với các trường hợp NST dạng vòng số 20 [84].

Đối với giải trình tự Sanger, đây là phương pháp giải trình tự trực tiếp nhằm xác định chính xác nucleotide tại vị trí mục tiêu. Phương pháp này thường được chỉ định trong các trường hợp đã xác định được nguyên nhân di truyền hoặc được sử dụng để kiểm tra, phân tích sự phân ly của biến thể trong gia đình [84], [87].

Nhìn chung, khuyến nghị liên quan đến xét nghiệm di truyền trong bệnh động kinh có thể khác nhau tùy theo các văn bản hướng dẫn khác nhau. Theo Hiệp hội cố vấn di truyền Quốc gia và Hiệp hội động kinh Hoa Kỳ (2023), xét nghiệm di truyền được khuyến nghị mạnh mẽ đối với bất kỳ bệnh động kinh không rõ nguyên nhân ở mọi nhóm tuổi [85]. Ủy ban di truyền học của ILAE

2022 cũng nhấn mạnh vai trò của các xét nghiệm di truyền trong thực hành lâm sàng, đặc biệt ở những trẻ động kinh khởi phát sớm và bệnh não động kinh [84].

1.5. Tình hình nghiên cứu động kinh kháng thuốc trên thế giới và Việt Nam

1.5.1. Trên thế giới

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới thực hiện đánh giá những yếu tố nguy cơ kháng thuốc trên lâm sàng trong điều trị động kinh ở trẻ em như:

- Patil M.G. và cs vào năm 2009 đã thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng để tìm mối quan hệ giữa một số đặc điểm lâm sàng và tình trạng kháng thuốc của trẻ mắc động kinh. Kết quả nghiên cứu này 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 [89].

- Nghiên cứu năm 2013 của Yilmaz B.S. và cs thực hiện ở Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận các yếu tố tiên lượng này bao 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 ĐNĐ và CHT sọ não và một số hội chứng động kinh đặc biệt [90].

- Một nghiên cứu tương tự của Sporis D. và cs thực hiện năm 2013 tại Croatia 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 ĐNĐ [91].

Từ năm 1995 đến nay, nghiên cứu lĩnh vực di truyền ngày càng phát triển và phát hiện được nhiều gen liên quan động kinh kháng thuốc cũng như gen gây bệnh. Trong đó chúng tôi quan tâm nhiều đến các gen *SCN1A, ABCB1, GABRA1* [92].

- Các nhóm tác giả Feng W. và cs (2018), Wang Z.J. và cs, Margari L. và cs (2018) công bố nghiên cứu các biến thể liên quan đến tính kháng thuốc ở trẻ em và người bệnh động kinh trưởng thành khi sử dụng đơn trị liệu bằng acid

valproic. Đa dạng di truyền của *SCN1A* có mối liên hệ với tình trạng kháng thuốc ở nhóm trẻ động kinh người Ý [93], [94], [95].

- Ajmi M. và cs (2018) Công bố nghiên cứu các biến thể di truyền thuộc gen *ABCB1* làm tăng nguy cơ kháng thuốc ở các bệnh nhân người Tunisia [96].

- Nghiên cứu của hiệp hội dược động học về vai trò của chuyển hóa thuốc, vận chuyển thuốc và đa hình gen trong động kinh kháng thuốc ở Ấn Độ cho thấy sự khác biệt đáng kể về kiểu gen cũng như tần số allele của *GABRA1*c. IVS11 + 15 A > G ở động kinh kháng thuốc [80].

- Bên cạnh đó, các nghiên cứu ở Trung Quốc đưa ra một danh sách các gen liên quan đến động kinh kháng thuốc gồm: *CACNA1A, CDKL5, KCNQ2, KCNT, KCNB1, SCN2A, SCN8A, SLC2A1, ABCC2, KCNJ10* [97], [98], [99], [100]. Các nghiên cứu ở Mexico xác định các gen liên quan đến động kinh kháng thuốc gồm *CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19* và *CYP3A4* [101].Các nghiên cứu ở Ý cũng chứng minh được các gen *KCNA, KCNB, GABR, PNPO* có liên quan đến động kinh kháng thuốc [102].

- Biến thể của gen *SCN1A* được chứng minh trong nhiều nghiên cứu có liên quan đến tính kháng thuốc chống động kinh ở trẻ em và người lớn ở nhiều nước như Úc, Ai Cập [93], [94], [103]. Các biến thể của gen *ABCB1* được phát hiện ở người bệnh được chẩn đoán động kinh kháng thuốc ở Trung Quốc, và Tunisia [104], [96], [99]. Đột biến gen *GABRA1*được tìm thấy trong các nghiên cứu về động kinh kháng thuốc ở Ấn Độ và Trung Quốc [104], [80]. Ngoài ra, còn có nhiều biến thể gen khác cũng được chứng minh là có liên quan đến động kinh kháng thuốc trong nghiên cứu của nhiều nước trên thế giới.

1.5.2. Tại Việt Nam

Ở Việt Nam, hiện có tương đối ít nghiên cứu dịch tễ học về động kinh trong cộng đồng. Điều tra của ngành tâm thần từ 1967 – 1978 cho thấy tỉ lệ động kinh ở Việt Nam từ 0,04 – 1,98% dân số. Các nghiên cứu thực hiện tại Ba Vì, một huyện nông thôn đại diện ở tỉnh Hà Tây, sử dụng phòng thí

nghiệm dịch tễ học FilaBavi. Tỉ lệ mắc động kinh được điều chỉnh theo độ tuổi là 44,8/100.000 (95% CI: 30,6-59,0), cao hơn ở những người dưới 16 tuổi, trong số những người có trình độ học vấn thấp hơn, và với thu nhập thấp hơn. Tỉ lệ điều chỉnh theo tuổi là 4,4/1.000 (95% CI: 3,8-5,0), cao hơn ở nam so với nữ [3].

Như đã đề cập ở phần trước, hiện nay động kinh kháng thuốc là một trong những khó khăn lớn trong điều trị động kinh, đặc biệt là ở trẻ em. Ở Việt Nam cũng đã có một số nhà lâm sàng quan tâm và đánh giá những yếu tố nguy cơ với trẻ động kinh, động kinh kháng thuốc. Những nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, điện não, hình ảnh CHT sọ não, tình trạng tuân thủ điều trị và chất lượng cuộc sống của trẻ động kinh đã được tiến hành [9], [10]. Ngoài ra, ca lâm sàng biểu hiện hội chứng Stevens-Johnson do dị ứng thuốc chống động kinh ở một bệnh nhi 16 tuổi phát hiện dương tính với allele *HLA-B*15:02* [105]. Bên cạnh đó, sử dụng công nghệ WES và kết hợp với MLPA, từ năm 2016 đến nay đã có hai báo cáo về biến thể di truyền đều liên quan đến hội chứng Dravet ở trẻ em Việt Nam. Các nghiên cứu này áp dụng giải trình tự Sanger, MLPA và WES. Kết quả đã xác định được các biến thể di truyền thuộc gen *SCN1A* dạng SNP và mất đoạn ở trạng thái *de novo* [11].

Việc tìm hiểu cơ chế của động kinh và động kinh kháng thuốc giúp cung cấp thông tin hữu ích cho các bác sĩ và nhà nghiên cứu về cách tiếp cận và điều trị động kinh kháng thuốc hiệu quả hơn, qua đó cải thiện chất lượng cuộc sống. Các nghiên cứu về động kinh kháng thuốc, đặc biệt là cơ chế di truyền liên quan đến động kinh kháng thuốc ở Việt Nam đang dần được quan tâm, tuy nhiên số nghiên cứu vẫn còn khá ít. Vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể một số gene *SCN1A, ABCB1, GABRA1* ở trẻ em Việt Nam mắc động kinh kháng thuốc.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

Tất cả trẻ mắc động kinh được khám, chẩn đoán, điều trị, quản lý tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. Thời gian từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 4 năm 2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu

2.2.1. Tiêu chuẩn nhóm nghiên cứu

Tất cả trẻ mắc động kinh dưới 16 tuổi có đầy đủ kết quả điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não cụ thể:

- Trẻ mắc động kinh được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ILAE 2014 như sau [14] :

+ Có ít nhất hai cơn co giật không có yếu tố kích gợi xảy ra cách nhau trên 24 giờ.

+ Một cơn động kinh tự phát và khả năng tái phát cơn động kinh tự phát tiếp theo ít nhất là 60% trong 10 năm tới.

+ Chẩn đoán hội chứng động kinh: là sự kết hợp 3 yếu tố chính gồm kiểu cơn, điện não đồ và hình ảnh học

- Kết quả điện não đồ vi tính thường quy hoặc video, kỹ thuật đo điện não sử dụng hệ thống máy điện não kỹ thuật số Nihon Kohden (Nhật) với ít nhất 21 kênh ghi điện não, kèm theo các điện cực phụ trợ và điện cực trước.

- Kết quả chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla: Kỹ thuật chụp CHT theo các chuỗi xung dành riêng cho đánh giá tổn thương não gây động kinh (epilepsy protocol) với độ phân giải của lát cắt là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm, không có khoảng trống giữa các lát cắt. Quy trình tạo ảnh được thực hiện với ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản là T1, T2 và FLAIR, trên ít nhất 3 mặt cắt: nằm ngang (axial), đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal) và trong thời gian 3 tháng kể từ khi lấy số liệu.

2.2.2. Phân loại nhóm nghiên cứu

Phân nhóm đáp ứng thuốc và kháng thuốc theo tiêu chuẩn ILAE 2010 cụ thể [68]:

- Tiêu chuẩn nhóm động kinh đáp ứng: Khi khoảng cách thời gian tất cả các cơn động kinh kể cả triệu chứng tiền triệu giảm ít nhất gấp ba lần thời gian giữa hai cơn trước khi bắt đầu điều trị hoặc không có cơn ít nhất 12 tháng, tùy trường hợp nào dài hơn.

- Tiêu chuẩn nhóm động kinh kháng thuốc: Tái phát dai dẳng các cơn động kinh mặc dù đã có ít nhất 2 lần phải thay đổi thuốc kháng động kinh được lựa chọn thích hợp (đơn hoặc đa trị liệu) trong quá trình điều trị, mỗi lần điều trị trong ít nhất 3 tháng.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ mắc động kinh do các căn nguyên mắc phải đã được xác định:

+ Động kinh do tổn thương não giai đoạn chu sinh: bệnh não thiếu oxy, xuất huyết não, nhồi máu não, chấn thương sản khoa, nhiễm trùng thời kỳ bào thai và chu sinh…

+ Động kinh sau nhiễm trùng thần kinh: viêm não, viêm màng não, apxe não…

+ Động kinh do tổn thương não sau chấn thương sọ não hoặc đột quỵ: nhồi máu não, xuất huyết não…

- Động kinh sau viêm não tự miễn hoặc đã xác định căn nguyên tự miễn
- Động kinh do các bệnh lý rối loạn chuyển hóa đã xác định.
- Người nhà trẻ mắc động kinh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang có đối chứng

2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Do động kinh thuộc chuyên khoa sâu về thần kinh trẻ em, việc theo dõi cũng như can thiệp điều trị mang tính dài hạn tại bệnh viện, nên chúng tôi chọn mẫu thuận tiện là tất cả trẻ mắc động kinh điều trị nội trú, ngoại trú tại Trung

tâm Thần kinh Bệnh viện Nhi Trung ương và Khoa Thần kinh Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong thời gian nghiên cứu kể trên, phù hợp với các tiêu chuẩn chọn vào và loại trừ đối với nhóm bệnh.

Cỡ mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp thuận tiện, gồm 213 trẻ động kinh được chia thành hai nhóm: 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc và 101 mắc trẻ động kinh đáp ứng thuốc theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại của ILAE 2010.

2.5. Thiết bị, hóa chất dùng trong nghiên cứu:

a. Điện não đồ:

+ Điện não đồ vi tính thường quy: được làm tại Phòng điện não vi tính, Bệnh viện Nhi Trung ương và Phòng điện não vi tính Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. Hệ thống máy điện não kỹ thuật số Nihon Kohden (Nhật) với ít nhất 21 kênh ghi điện não, kèm theo các điện cực phụ trợ và điện cực trước tim.

+ Kết quả điện não được đọc bởi bác sĩ chuyên khoa và gắn cùng với bản ghi điện não đó, ưu tiên kết quả bản ghi điện não trước khi bắt đầu điều trị hoặc là bản ghi gần nhất so với thời điểm lấy số liệu.

+ Điện não đồ video: được làm tại Đơn vị giám sát điện não video thuộc Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương, thời gian ghi ít nhất 120 phút cho mỗi bản ghi, sau đó dữ liệu được lưu vào ổ cứng và đĩa CD. Hệ thống máy điện não kỹ thuật số Nihon Kohden (Nhật) với ít nhất 21 kênh ghi điện não, kèm theo các điện cực phụ trợ và điện cực trước tim với hệ thống quay camera ổ lưu trữ dữ liệu công suất lớn. Thực tế, điện não đồ video không được làm trên tất cả trẻ em nhóm nghiên cứu do cơ sở vật chất khám chữa bệnh ở các địa phương chưa đồng bộ, cũng như điều kiện, hoàn cảnh bệnh nhân. Chính vì vậy trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi thu thập kết quả ĐNĐ video với tính chất tham khảo và củng cố kết quả ĐNĐ vi tính thường quy.

b. Cộng hưởng từ:

+ Máy Chụp cộng hưởng từ độ phân giải tối thiểu là 1.5 Tesla và theo các chuỗi xung dành riêng cho đánh giá tổn thương não gây động kinh (epilepsy protocol). Nghĩa là quy trình tạo ảnh được thực hiện với ít nhất 3 chuỗi xung cơ bản là T1, T2 và FLAIR, trên ít nhất 3 mặt cắt: nằm ngang (axial), đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal). Hình chụp cộng hưởng từ được in ra phim cứng đồng thời được ghi ra 1 đĩa CD (phần mềm eFilm Lite) để thuận tiện cho việc tra cứu.

+ Kết quả cộng hưởng từ được kết luận bởi bác sĩ chuyên khoa cùng với film cộng hưởng từ đang có, kết quả và thời gian chụp không quá 3 tháng kể từ khi lấy số liệu nghiên cứu.

c. Hóa chất, máy móc và thiết bị phục vụ cho nghiên cứu này thuộc Viện nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam:

+ Hóa chất:

Các hóa chất sử dụng chính trong nghiên cứu bao gồm: kit tách chiết DNA tổng số *Exgene^{TM} Blood SV miniKit* (GeneAll-Hàn Quốc); kit xác định nồng độ DNA/thư viện DNA *Qubit dsDNA HS Assay Kit* (Life Technologies-Mỹ); hóa chất cho PCR *DreamTaq Green PCR Master Mix (2X)* (ThermoFisher Scientific, Mỹ) và kit giải trình tự trực tiếp *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (Applied Biosystems, Mỹ).

+ Thiết bị:

Các thiết bị sử dụng chính bao gồm: máy giải trình tự gen ABI 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Mỹ), cân kỹ thuật (Ohaus, Mỹ), tủ mát có ngăn đông (Electrolux, Thụy Điển), máy ly tâm (Eppendorf, Đức) và máy ly tâm lạnh đa năng (5810R-Đức); máy PCR Mastercycler pro S (Đức); máy điện di (Bio-Rad); máy soi gel và chụp ảnh tự động DigiDoc-It® Imaging System của Ultra-violet production (Mỹ); máy cô quay chân không-SpeedVac (Eppendorf, Đức), máy đo quang phổ (UV-Vis BioSpectrometer Basic, Đức);

máy đo huỳnh quang Qubit 2.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Mỹ)…

+ Các dụng cụ thí nghiệm được sử dụng bao gồm:

Ống chứa máu EDTA-K2 (Việt Nam), micropipette đơn kênh và đa kênh (Eppendorf, Đức), stepper pipette (Eppendorf, Đức), combitips dùng cho stepper piptte (Eppendorf, Đức), ống eppendorf đựng mẫu thể tích 1,5 ml (Corning, Mỹ), ống ly tâm falcon thể tích 15 ml-50 ml (Biologix, Mỹ), ống PCR 0,2 ml (QSP),; đĩa chạy PCR 96 giếng (Biologix-Mỹ), đĩa tinh sạch sản phẩm PCR 96 giếng (Merck-Milipore, Mỹ).

2.6. Nội dung, các biến nghiên cứu và phương pháp đánh giá

2.6.1. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc

Các thông tin/tiêu chí cụ thể trong mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1, trang I) bao gồm các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu như giới tính, tuổi, tuổi khởi phát co giật, tuổi khởi phát co giật sớm, phân loại cơn động kinh, bệnh não do động kinh, bệnh lý thần kinh kèm theo, tình trạng phát triển tâm thần – vận động, tiền căn co giật sơ sinh, tần suất cơn co giật trước khi bắt đầu điều trị, tiền sử trạng thái động kinh, kết quả điện não đồ thường quy, điện não đồ video, CHT sọ não, các thuốc điều trị và hiệu quả điều trị.

Thông tin bệnh án chi tiết của các đối tượng tham gia vào nghiên cứu được bảo mật và lưu trữ tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

Các biến số nghiên cứu gồm:

- ***Tuổi***:

+ Biến định lượng, liên tục, đơn vị tính tuổi là tháng.

+ Biến định tính: Tuổi sẽ được phân thành các nhóm theo các thời kì phát triển của trẻ em: Tuổi sơ sinh và nhũ nhi (dưới 12 tháng), tuổi trẻ nhỏ (từ 12 tháng đến dưới 6 tuổi), tuổi vị thành niên (trên 6 tuổi). Đây là cách phân nhóm tuổi thường được áp dụng trong chẩn đoán động kinh trẻ em theo tác giả

Fine A. 2020 [67].

- ***Giới***: Biến định tính, nhị giá: nam và nữ

- ***Tuổi khởi phát cơn động kinh đầu tiên***:

+ Biến định lượng, liên tục, đơn vị tính theo tháng tuổi

+ Biến định tính đa giá trị, được chia các phân nhóm sau (thường sử dụng trong các nghiên cứu và phân loại về động kinh ở trẻ em): Dưới 1 tháng tuổi, từ 1 tháng đến dưới 6 tháng, từ 6 tháng đến dưới 12 tháng, từ 12 tháng đến dưới 18 tháng, từ 18 tháng đến dưới 24 tháng, từ 24 tháng đến dưới 36 tháng, từ 36 tháng đến dưới 72 tháng và trên 72 tháng tuổi.

- ***Tuổi khởi phát cơn động kinh sớm:***

+ Biến định tính, nhị giá, có hoặc không. Khởi phát cơn động kinh sớm khi tuổi khởi phát ≤ 12 tháng. Động kinh khởi phát sớm chiếm tỉ lệ cao nhất trong các nhóm lứa tuổi động kinh ở trẻ em. Phần lớn trẻ mắc động kinh nhóm này thường gia tăng nguy cơ kháng thuốc. Chính vì vậy, chúng tôi lấy mốc tuổi khởi phát sớm trước 12 tháng làm mốc để đánh giá yếu tố nguy cơ.

- ***Phân loại cơn động kinh*****:** biến định tính đa giá trị, việc phân loại cơn động dựa trên phân loại lâm sàng các cơn theo tiêu chuẩn của ILAE năm 2017:

Bảng 2.1 Bảng thực hành phân loại mở rộng ILAE 2017 về các loại cơn động kinh

<table>
<tr><th colspan="2">Khởi phát cục bộ</th><th>Khởi phát thoàn thể</th><th>Không rõ khởi phát</th></tr>
<tr><td>Còn ý thức</td><td>Suy giảm ý thức</td><td rowspan="2">Vận động
Co cứng – co giật
Co cứng
Co giật
Giật cơ
Giật cơ – co cứng – co giật
Giật cơ – mất trương lực
Mất trương lực</td><td rowspan="2">Vận động
Co cứng – co giật
Cơn co thắt

Không vận động
Cơn ngưng hành vi</td></tr>
<tr><td colspan="2">Khởi phát vận động
Cơn vận động tự động
Cơn mất trương lực
Cơn co giật
Cơn co thắt
Cơn tăng vận động</td></tr>
</table>

Cơn giật cơ Cơn co cứng	Cơn co thắt **Không vận động (cơn vắng)** Điển hình Không điển hình Giật cơ Giật cơ mí mắt	
Khởi phát không vận động Cơn thần kinh tự chủ Cơn ngưng hành vi Cơn nhận thức Cơn cảm xúc Cơn giác quan		**Cơn không phân loại**
Cơn cục bộ chuyển thành co cứng co giật 2 bên		

**Nguồn: theo Fisher R.S. và cs (2017)[56]*

- ***Tần số cơn***: biến định tính đa giá trị, bao gồm 4 cấp độ theo phân loại của Engel và cs năm 1993 :

+ Cơn hàng ngày: trên 30 cơn/tháng

+ Cơn hàng tuần: từ 5 đến 30 cơn/tháng

+ Cơn hàng tháng: từ 1 đến 4 cơn/tháng

+ Cơn rải rác: dưới 1 cơn/tháng

- ***Tình trạng phát triển tâm thần - vận động:***

+ Biến định tính nhị giá: có và không.

+ Biến định tính, đa giá trị: Tại nước ta hiện nay, hai bộ trắc nghiệm được sử dụng nhiều nhất là trắc nghiệm Denver II để đánh giá chỉ số phát triển và trắc nghiệm Raven để đánh giá chỉ số chỉ số thông minh. Ở trẻ mắc động kinh được lượng hóa bằng chỉ số phát triển tâm thần - vận động, còn gọi tắt là chỉ số phát triển (DQ) với trẻ dưới 5 tuổi hoặc chỉ số trí tuệ (IQ) ở trẻ trên 5 tuổi rồi phân loại mức độ phát triển tâm thần - vận động theo Bảng phân loại quốc tế bệnh tật, phiên bản ICD-10, gồm năm mức độ sau, tính theo chỉ số DQ hoặc IQ:

• Phát triển bình thường: chỉ số DQ hoặc IQ trên 69 điểm.

• Chậm phát triển nhẹ: từ 50 đến 69.

• Chậm phát triển trung bình: từ 35 đến 49.

• Chậm phát triển nặng: từ 20 đến 34.

• Chậm phát triển nghiêm trọng: dưới 20.

Trắc nghiệm Denver II:

Là bộ trắc nghiệm kiểm tra một cách khá toàn diện sự phát triển của trẻ dưới 5 tuổi, tập trung vào 4 lĩnh vực:

• Khu vực cá nhân - xã hội: đánh giá khả năng nhận biết bản thân, chăm sóc bản thân và thiết lập quan hệ tương tác với người khác.

• Khu vực vận động tinh tế - thích ứng: đánh giá khả năng vận động khéo léo của đôi tay và khả năng quan sát tinh tế của đôi mắt.

• Khu vực ngôn ngữ: đánh giá khả năng lắng nghe và đáp ứng với âm thanh, khả năng phát âm, và sau cùng là khả năng phát triển ngôn ngữ (nghe hiểu và nói)

• Khu vực vận động thô: đánh giá khả năng phát triển các vận động toàn thân và khả năng giữ thăng bằng của cơ thể.

Trắc nghiệm Raven:

Là bộ trắc nghiệm đo năng lực trí tuệ cho trẻ trên 5 tuổi, gồm các bài tập là những hình vẽ để cá nhân quan sát, tìm ra mối liên hệ giữa các hình đó, lựa chọn một trong số các hình cho sẵn để bổ sung hoàn thiện một hệ thống các liên hệ.

- ***Tiền sử mắc trạng thái động kinh:***

+ Biến định tính nhị giá: có và không. Trạng thái động kinh được ghi nhận theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới của ILAE năm 2015 tức là cơn co giật kéo dài hơn 5 phút hoặc không tỉnh giữa các cơn.

- ***Hội chứng động kinh:***

+ Biến định tính nhị giá, có và không

+ Biến định tính, đa giá trị:

Tuổi sơ sinh và nhũ nhi:

- Bệnh não động kinh và phát triển ở trẻ sơ sinh (Hội chứng Ohtahara và bệnh não giật cơ sớm (early myoclonic encephalopathy))
- Động kinh sơ sinh lành tính có/không có tính gia đình

Tuổi trẻ nhỏ:

- Động kinh tuổi nhũ nhi với co giật cục bộ di chuyển (Epilepsy of infancy with Migrating focal seizures).
- Động kinh nhũ nhi tự giới hạn có/ không có tính gia đình (self limited familial and non-familial infantile epilepsy)
- Động kinh cơn co thắt trẻ nhũ nhi (infantile epileptic spasms syndrome)
- Hội chứng Dravet

Trẻ vị thành niên

- Động kinh toàn thể với sốt giật (Generalized Epilepsy with Febrile seizures Plus)
- Động kinh cơn vắng tuổi ấu thơ (Childhood Absence Epilepsy)
- Động kinh cơn vắng giật cơ (Epilepsy with Myoclonic Absence)
- Động kinh toàn thể cơn co cứng - giật rung khi thức
- Động kinh giật cơ tiến triển (Progressive Myoclonic Epilepsy)
- Hội chứng Lennox Gastaut
- Động kinh với cơn giật cơ mất trương lực (Doose syndrome - Epilepsy with myoclonic atonic seizures)
- Động kinh cục bộ có tính gia đình
- Động kinh cơn tăng vận động liên quan giấc ngủ

- Tiền sử co giật sơ sinh:

+ Biến định tính nhị giá, có và không. Cơn co giật trong vòng 28 ngày tuổi đầu sau sinh được ghi nhận bởi bác sĩ trong hồ sơ hoặc giấy xuất viện.

- ***Điện não đồ:***

+ Biến định tính nhị giá, bình thường và bất thường.

+ Biến định tính đa giá trị. Mô tả các dạng bất thường trên ĐNĐ được phân thành:

• Cục bộ: hoạt động kịch phát dạng động kinh một bán cầu

• Cục bộ hóa toàn thể: hoạt động kịch phát dạng động kinh ưu thế một bán cầu lan tỏa hai bên dạng toàn thể

• Toàn thể: hoạt động kịch phát dạng động kinh toàn thể hai bán cầu

- ***Cộng hưởng từ:***

+ Biến định tính nhị giá, bình thường và bất thường.

+ Biến định tính đa giá trị. Mô tả các dạng bất thường trên MRI sọ não: mô tả liệt kê theo đặc điểm tổn thương

- ***Phân tích mối tương quan các đặc điểm động kinh kháng thuốc***

+ Tuổi khởi phát

+ Tiền sử co giật sơ sinh

+ Tiền sử co giật do sốt

+ Tiền sử trạng thái động kinh

+ Đặc điểm cơn động kinh

+ Tình trạng phát triển tâm thần – vận động

+ Phân loại hội chứng động kinh

+ Kết quả điện não đồ

+ Kết quả cộng hưởng từ

- ***Xác định yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc độc lập khi phân tích đa biến***

2.6.2. Mục tiêu 2: Xác định một số biến thể gen và mối liên quan tới đặc điểm lâm sàng ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc

2.6.2.1. Phân tích đa hình gen *SCN1A, ABCB1, GABRA1*

Quy trình được thực hiện như sau:

Tại Viện nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt

Nam, tiến hành giải trình tự Sanger 213 mẫu máu nhóm nghiên cứu. Sàng lọc trong 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc được 11 trẻ có chẩn đoán bệnh não động kinh khởi phát sớm gồm các đặc điểm sau: tuổi khởi phát động kinh sớm ≤ 12 tháng), tình trạng kháng thuốc dai dẳng với tần suất cơn động kinh xuất hiện hàng ngày kèm theo tình trạng thoái lui hệ thống thần kinh biểu hiện chậm phát triển tâm thần – vận động mức độ nặng và nghiêm trọng tiến hành giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) . Quá trình phân tích được thực hiện theo trình tự sau:

***Tách chiết và xác định nồng độ DNA tổng số*:**

- Mẫu máu ngoại vi (2 ml mỗi cá thể) được thu vào ống chứa máu EDTA K2 và lưu giữ ở -20^{o}C cho đến khi sử dụng. Các mẫu sau khi tiếp nhận đã được mã hóa sau đó tách chiết DNA tổng số bằng *Exgene^{TM} Blood SV miniKit* (GeneAll-Hàn Quốc) với quy trình như sau: Chuẩn bị 20 µl proteinase K (20 mg/ml) trong ống Eppendorf 1,5 ml. Bổ sung 200 µl máu, sau đó bổ sung là 20 µl RNase (20 mg/ml). Hỗn hợp được trộn đều bằng voltex, spin nhanh và ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 phút. Thêm 200 µl đệm BL vào hỗn hợp và trộn đều, hỗn hợp được ủ ở 56^{o}C trong 10 phút. Bổ sung 200 µl ethanol 100% và trộn đều hỗn hợp, ly tâm nhẹ sau đó chuyển hỗn hợp lên cột tách chiết đặt trong ống thu và ly tâm với tốc độ 8000 rpm trong 60 giây. Chuyển cột sang ống thu mới, thêm 600 µl đệm BW và ly tâm ở 8000 rpm trong 60 giây. Tiếp tục chuyển cột sang ống thu mới, bổ sung thêm 700 µl đệm TW và ly tâm 8000 rpm trong 60 giây. Sau đó đổ bỏ dịch trong ống thu, đặt lại cột vào ống thu và tiếp tục ly tâm 7000 rpm trong 2 phút để làm khô cột. Chuyển cột sang ống Eppendorf 1,5 ml mới. Thêm 70 µl đệm TE ở đã ủ 56^{o}C vào đáy cột, để cho đệm thấm đều và ủ ở nhiệt độ phòng trong 3 phút. Tiếp tục ly tâm ở 10.000 rpm trong 1 phút để thu mẫu. DNA lúc này thu được hòa tan trong đệm TE sau khi đi qua cột ở bước ly tâm cuối cùng. DNA sau khi tách chiết được kiểm tra bằng điện

di trên gel agarose 0.8%, đo nồng độ sử dụng máy đo quang phổ và lưu trữ ở -20^{o}C cho đến khi sử dụng.

- Bộ *Qubit dsDNA HS Assay Kit* (Life Technologies-Mỹ) được sử dụng để đánh giá DNA sợi kép (dsDNA) với quy trình sau:

Chuẩn bị một lượng vừa đủ dung dịch *Qubit working* bằng cách pha loãng thuốc thử *Qubit dsDNA HS Reagent* trong bộ đệm *Qubit dsDNA HS Buffer* với tỷ lệ 1:200. Tiếp đó, thêm vào 2 ống đo Standard mỗi ống 190 µl dung dịch *Qubit working* và thêm 198 µl *Qubit working* vào mỗi ống đo mẫu. Sau đó, bổ sung lần lượt 10 µl *Qubit dsDNA HS Standard #1* (0 ng/µl) và 10 µl *Qubit dsDNA HS Standard #2* (10 ng/µl) vào hai ống đo Standard. Với mỗi ống đo mẫu (đã thêm 198 µl *Qubit working*), 2 µl DNA tổng số đượct thêm vào (tương đương pha loãng 100 lần). Thể tích cuối cùng của các ống là 200 µl, trộn đều rồi ủ trong bóng tối 2 phút ở nhiệt độ phòng trước khi đo. Lưu ý tránh tạo bọt trong quá trình thao tác. Nồng độ DNA tổng số được đo bởi máy *Qubit 2.0 Fluorometer*, cường độ phát huỳnh quang từ chất màu sẽ tỉ lệ thuận với nồng độ của dsDNA. Từ đó, máy đo sẽ tính toán nồng độ dsDNA dựa trên nồng độ của đường chuẩn được xây dựng bởi 2 mẫu chuẩn và số lần pha loãng của DNA tổng số.

PCR khuếch đại đặc hiệu các đoạn gen chứa biến thể quan tâm

- *Thiết kế mồi:* Các cặp mồi đặc hiệu được thiết kế sử dụng phần mềm Primer 3 (v.0.4.0); đồng thời kiểm tra các thông số liên quan (số lượng nucleotide, tỉ lệ G và C, nhiệt độ nóng chảy, khả năng tự bắt cặp, khả năng tạo cấu trúc kẹp tóc) sử dụng công cụ IDT OligoAnalyzer Tool. Tính đặc hiệu của cặp mồi được kiểm tra bằng phần mềm *in silico* PCR amplification. Cặp mồi thiết kế sau các bước kiểm tra như trên được đặt tổng hợp nhân tạo bởi công ty PHUSA Biochem (Cần Thơ, Việt Nam). Trình tự các cặp mồi đặc hiệu này được liệt kê chi tiết trong Bảng 2.1.

Bảng 2.1. Trình tự các cặp mồi khuếch đại các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1*

Gen	Tên mồi	Trình tự mồi (5'-3')	Kích thước
SCN1A	DRE rs2298771-F	TTC TGG CCT TGC TTC TGA GC	498 bp
	DRE rs2298771-R	ATA CCT TCC CAC ACC TAT AG	
	DRE rs3812718-F1	TAT CTA ACC TTG CTC TCA CC	424 bp
	DRE rs3812718-R	TCT AAT TCC TGA TTT ACC AC	
	DRE rs10188577-F	CAC CAT CAA ACC CAC TCT TG	344 bp
	DRE rs10188577-R	GAA AAC ATT GAG TCA GAG CC	
ABCB1	DRE rs1128503-F	ATC ACC GCA GGG TCT AGC TC	367 bp
	DRE rs1128503-R	TCA CTT CAG TTA CCC ATC TC	
	DRE rs2032582-F	AGT CCA AGA ACT GGC TTT GC	395 bp
	DRE rs2032582-R	GCA GGC TAT AGG TTC CAG G	
	DRE rs1045642-F	TAA GGG TGT GAT TTG GTT GC	337 bp
	DRE rs1045642-R	GTT TTC AGC TGC TTG ATG G	
GABRA1	DRE rs2279020-F	TAA GGT GGC TTA TGC AAC AG	326 bp
	DRE rs2279020-R	AAA TGA CCT CTC CCT TTA TC	

Chú thích: *DRE: động kinh kháng thuốc (Drug Resistant Epilepsy), F-mồi xuôi, R: mồi ngược*

- PCR khuếch đại đặc hiệu các biến thể gen SCN1A, ABCB1 và GABRA1

Sử dụng các cặp mồi đặc hiệu đã được thiết kế mang các biến thể quan tâm gen *SCN1A* được khuếch đại theo quy trình chuẩn. Phản ứng PCR được thực hiện với tổng thể tích là 20 µl bao gồm các thành phần sau: 1 µl DNA tổng số (5-10 ng/µl), 10 µl DreamTaq Green Master mix (Thermo Fisher Scientific, Mỹ), 1 µl mỗi mồi (nồng độ 10 pmole/µl) 1 µl DMSO (Bioworld, Mỹ) và 1 µl $MgCl_2$ tùy theo cặp mồi và nước khử ion (Life Technologies, Mỹ). Phản ứng được tiến hành trên đĩa PCR 96 giếng trên máy PCR, các thông số chi tiết và chu trình nhiệt cho mỗi cặp mồi được thể hiện trong Bảng 2.2. Tất cả các sản phẩm sau

khi PCR được tinh sạch bằng Multiscreen PCR 96 Filter Plate (Merck-Millipore, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Bảng 2.2 Thông số chi tiết về điều kiện tối ưu phản ứng PCR và chu trình nhiệt cho từng cặp mồi

Biến thể	**Điều kiện PCR**	**Chu trình nhiệt**
SCN1A-rs2298771 *SCN1A*-rs10188577		95°5p, (95°30s 58°30s 72°30s) x 40 chu kỳ, 72°10p, giữ ở 4°C
SCN1A-rs3812718	$MgCl_2$	95°5p, (95°30s 52°15s 72°30s) x 40 chu kỳ, 72°10p, giữ ở 4°C
ABCB1-rs1128503 *ABCB1*-rs2032582 *ABCB1*-rs1045642	-	95°5p, (95°30s 58°30s 72°30s) x 40 chu kỳ, 72°10p, giữ ở 4°C
GABRA1- rs2279020	-	95°2p, (95°30s 60°30s 72°30s) x40 chu kỳ, 72°10p, giữ ở 4°C

Giải trình tự Sanger:

- Phản ứng giải trình tự và điện di mao quản:

Phản ứng giải trình tự được thực hiện với tổng thể tích 20 µl bao gồm: 4 µl BigDye Terminator Master Mix (2,5×), 2 µl BigDye Teminator 5× Sequencing Buffer (5×), 1 µl mồi giải trình tự (1,6 pmole/µl), 2-3 µl sản phẩm PCR đã tinh và 10-11 µl nước khử ion. Lưu ý phản ứng PCR giải trình tự có sử dụng huỳnh quang cho mỗi loại nucleotide nên trong quá trình thao tác tránh tiếp xúc với ánh sáng mạnh. Phản ứng được tiến hành trên đĩa PCR 96 giếng trên máy PCR được cài đặt theo chu trình nhiệt: 96^{o}C – 1 phút; 25 chu kỳ (96^{o}C – 10 giây, 50^{o}C – 5 giây, 60^{o}C – 4 phút); 4^{o}C - ∞.

Sản phẩm PCR giải trình tự sau phản ứng được tinh sạch thu lấy DNA theo phương pháp EDTA/Ethanol theo quy trình như sau: Sử dụng máy voltex trộn

đều sản phẩm PCR giải trình tự có trong Plate rồi ly tâm nhẹ cho toàn bộ dụng dịch xuống đáy Plate. Thêm 2,5 µl EDTA 125 mM vào mỗi giếng và gõ nhẹ cho hỗn hợp dung dịch trộn đều vào nhau. Thêm 60 µl Ethanol 100% vào mỗi giếng, dán mặt Plate lại và trộn đều bằng máy Voltex trong 5 giây rồi đem ly tâm với tốc độ 4000 rpm ở 4^{o}C trong 30 phút. Sau li tâm, DNA kết tủa sẽ bám lên đáy giếng. Loại bỏ toàn bộ dung dịch trong Plate và thấm khô bằng giấy không bụi. Chú ý thao tác không để phần tủa DNA bong ra khỏi giếng. Sau đó, thêm 60 µl Ethanol 80% vào mỗi giếng rồi dán Plate lại. Lưu ý không mix cồn trong giếng ở bước này. Đem Plate ly tâm với tốc độ 4000 rpm ở 4^{o}C trong 30 phút. Loại bỏ dung dịch, thấm khô bằng giấy không bụi và làm khô Plate bằng máy cô quay chân không cho đến khi các giếng trong Plate khô hoàn toàn (~ 5-10 phút). Sản phẩm tinh sạch thu được có thể được giữ lạnh ở 4^{o}C và tránh ánh sáng cho tới khi được biến tính và giải trình tự trên hệ thống phân tích trình tự.

Sản phẩm PCR Sequencing đã tinh sạch ở trên được đem biến tính thành sợi đơn trước khi cho lên máy đọc trình tự theo quy trình như sau: Bổ sung 8 µl HiDi vào mỗi giếng, ly tâm nhẹ cho dung dịch lắng xuống đáy, tiếp xúc với phần tủa DNA và biến tính ở 95^{o}C trong 5 phút trên máy PCR. Sau khi kết thúc chu trình nhiệt biến tính, lấy Plate ra khỏi máy rồi đặt ngay vào đá lạnh và ủ trong 5 phút. Sản phẩm sau khi ủ đá đã sẵn sàng cho lên máy đọc trình tự.

Trình tự các đoạn DNA đặc hiệu cho từng allele được điện di mao quản và đọc tín hiệu huỳnh quang trên máy giải trình tự ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Mỹ). Tín hiệu được ghi tự động, phân tích và lưu trữ trên máy tính.

- *Phân tích kết quả giải trình tự Sanger:*

Phần mềm Bioedit được sử dụng để phân tích các kết quả giải trình tự từ máy giải trình tự tự động 3500. Các trình tự nucleotide của các mẫu nghiên cứu được so sánh với trình tự tham chiếu bằng phần mềm BioEdit để xác định nucleotide tại vị trí quan tâm.

Giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa

- *Thiết lập thư viện DNA:* Quá trình thiết lập và làm giàu thư viện exome được thực hiện dựa trên bộ kit Truseq exome tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các bước chính để thiết lập thư viện DNA tổng số gồm: (1) Phân mảnh DNA tổng số sử dụng hệ thống máy Covaris M220 Focused-ultrasonicator (Covaris, Mỹ); (2) Sửa chữa điểm kết thúc và lựa chọn kích thước thư viện; (3) Gắn nucleotide A vào đầu 3'của các đoạn DNA; (4) Gắn các adpaters với các đoạn DNA; (5) Làm giàu các phân đoạn; (6) Kiểm tra thư viện; (7) Lai với các đoạn dò; (8) Thu giữ các đầu dò đã được lai (Capture Hybridized Probes); (9) Tiến hành quá trình lai lần 2; (10) Tiến hành thu giữ các đầu dò đã được lai lần 2; (11) Tinh sạch thư viện; (12) Khuếch đại thư viện đã được làm giàu; (13) Tinh sạch thư viện đã được làm giàu sau khi khuếch đại; (14) Đánh giá thư viện sau khi đã được làm giàu.

- *Giải trình tự thư viện DNA đã làm giàu trên máy NextSeq 500:* Quá trình giải trình tự được thực hiện trên máy NextSeq 500 (Illumina, Mỹ) sử dụng bộ kit NextSeq v2.5 Reagent theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Quy trình gồm các bước chính sau: (1) Chuẩn bị Reagent Cartridge, (2) Chuẩn bị Flow cell; (3) Biến tính và pha loãng thư viện; (4) Tra thư viện vào Reagent Cartridge; (5) Cài đặt chu trình và tiến hành giải trình tự.

- *Xử lý dữ liệu thu được từ giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa:* Sau quá trình giải trình tự trên hệ thống Illumina, các dữ liệu thô bao gồm thông tin về toàn bộ hệ gen mã hóa đoợc xuất ra dưới dạng FASTQ. Trước khi tiến hành các bước phân tích, dữ liệu thô được tiến hành qua các bước: kiểm tra thông tin các đoạn trình tự và Index trình tự hg19 UCSC, cụ thể như sau: Index trình tự Hg19 UCSC: trước khi các trình tự thô được mapping với trình tự chuẩn Hg19, thì cần index (lập chỉ mục) trình tự hệ gen người tham chiếu (ChR37/hg19), sử dụng phần mềm BWA (dựa trên thuật toán Burrows-Wheeler), phiên bản 0.7.15 (H. Li & Durbin, 2009). Kiểm tra thông tin các đoạn trình tự*:* trước khi tiến

hành tiền xử lý cần sử dụng các phần mềm này để kiểm tra thông tin về dữ liệu đầu vào như chất lượng các đoạn đọc, các thông số về độ lặp, … Có nhiều phần mềm thực hiện công đoạn này như FastQC, PRINSEQ hay FASTX-toolkit ... Nghiên cứu sử dụng phần mềm FastQC để đánh giá chất lượng dữ liệu và loại bỏ những dữ liệu chất lượng thấp hoặc không phù hợp với nhu cầu phân tích

2.6.2.2. Các biến số nghiên cứu

Đặc điểm đa hình gen SCN1A, GABRA, ABCB1

- Đa hình đơn nucleotide *SCN1A* rs2298771GgtCA: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele A, G
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: GG, AA, AG
- Đa hình đơn nucleotide *SCN1A* rs3812718GgtA: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele C và T
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: CC, CT, TT
- Đa hình đơn nucleotide *SCN1A* rs10188577AgtG: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele A, G
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: AA, AG, GG
- Đa hình đơn nucleotide *GABRA1* rs2279020GgtA: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele A và G
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: GG, GA, AA
- Đa hình đơn nucleotide *ABCB1* rs1128503TgtC: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele T và C
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: TT, TC, CC
- Đa hình đơn nucleotide *ABCB1* rs1045642TgtGCA: Biến định danh
    + Tỉ lệ xuất hiện allele T và C
    + Tỉ lệ xuất hiện kiểu gen: TT, TC, CC

Biến phân tích giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa:

- Đặc điểm lâm sàng
- Phân loại hội chứng

- Quá trình điều trị
- Biến thể gen
- Kiểu gen
- Kiểu di truyền

2.7. Phân tích và xử lý số liệu

- Các biến nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.
- Nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2016.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 2.0.

Chúng tôi sử dụng các phương pháp phân tích thống kê cụ thể như sau:

- Thống kê mô tả: Biến số định tính được trình bày bằng tỉ lệ phần trăm, tần số, lấy đến hai số thập phân sau dấu phẩy. Biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất – lớn nhất. Nếu phân phối không chuẩn được thì trình bày dưới dạng trung vị, khoảng tứ phân vị. So sánh trung bình của một biến định lượng ở các nhóm khác nhau bằng phép kiểm Student – t, có ý nghĩa khác biệt khi $p < 0,05$. Nếu các biến này không thỏa điều kiện sử dụng phép kiểm Student – t, so sánh trung bình bằng phép kiểm phi tham số Kruskal Wallis.

- Thống kê phân tích: Dùng tỉ số chênh để tìm yếu tố nguy cơ dẫn đến kháng thuốc trong điều trị động kinh được thực hiện bằng phương pháp phân tích hồi quy đơn biến dành cho nghiên cứu có đối chứng. Các biến số có tương quan ý nghĩa trong phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến để xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của động kinh kháng thuốc. Với biến số chỉ hiện diện ở một nhóm, không có ở nhóm còn lại: sử dụng phương pháp Haldane – Anscombe trong phép kiểm Chi Square để tính tỉ số chênh và khoảng tin cậy 95% để đánh giá mối tương quan giữa yếu tố nguy cơ và khả năng kháng thuốc trong điều trị động kinh. Sự khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê khi $p <$

0,05. Giá trị tỉ số chênh được lấy đến hai số thập phân sau dấu phẩy.

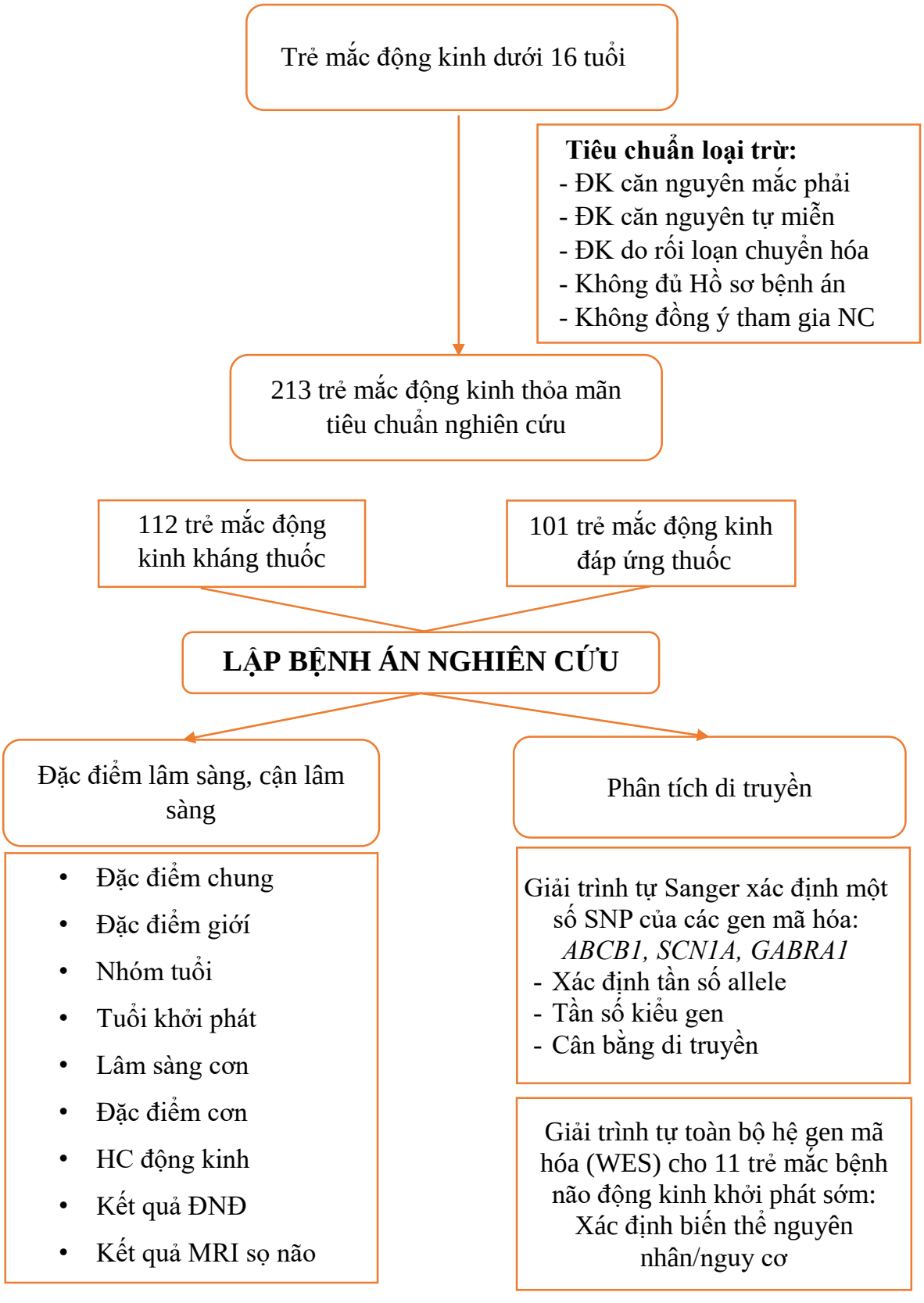
2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị trẻ mắc động kinh kháng thuốc, cũng như cố gắng tìm ra một số biện pháp dự phòng.

- Có sự đồng ý tham gia vào nghiên cứu của gia đình và trẻ chỉ được đưa vào nhóm nghiên cứu sau khi gia đình chấp nhận theo đơn (Phụ lục 2, trang VII).

- Các thông tin cá nhân thu được chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu khoa học. Các thông tin này được đảm bảo bí mật, chỉ được công bố khi có sự đồng ý của gia đình.

- Quá trình tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương số 723/BVNTW-HĐĐĐ ngày 21 tháng 4 năm 2022.



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung:

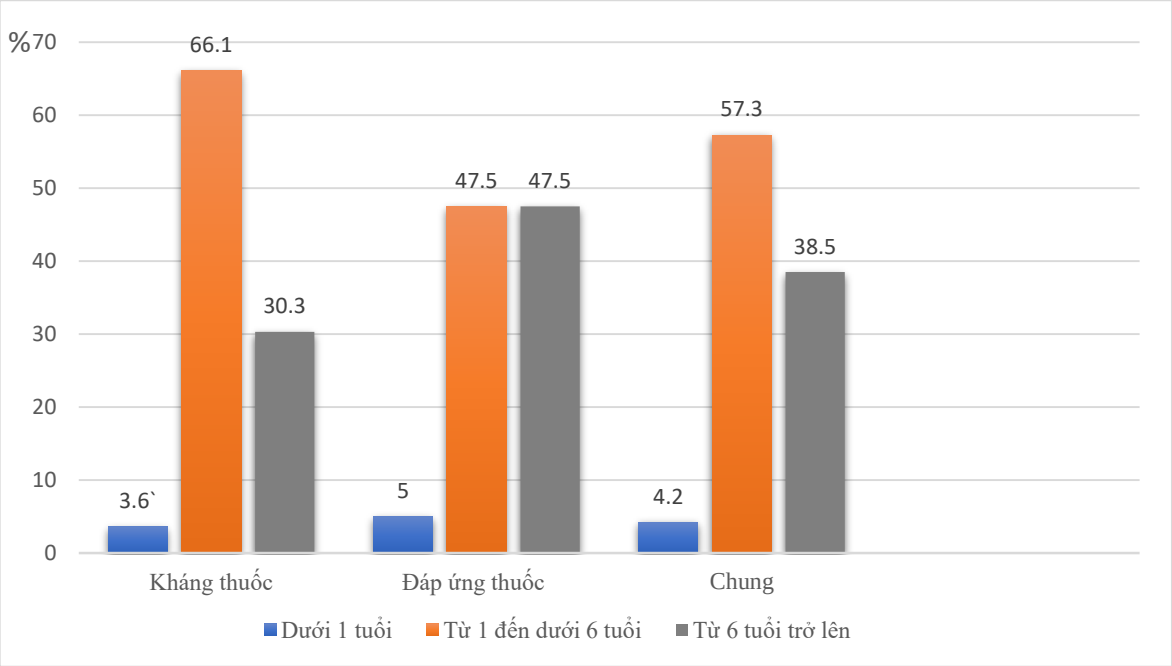
3.1.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		**n (%)**
Địa dư	Nông thôn	152 (71,36)
	Thành thị	52 (24,44)
	Miền núi	9 (4,20)
Trình độ học vấn của phụ huynh	Cấp 1	9 (4,20)
	Cấp 2	51 (23,5)
	Cấp 3	107 (50,24)
	Trên phổ thông	46 (21,61)
Tháng tuổi (Trung bình)		58,1 ± 45,0 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình chung là 58,1 ± 45,0 tháng, tuổi trung bình nhóm kháng thuốc là 54,9 ± 46 tháng và nhóm đáp ứng thuốc là 63,4 ± 42,8 tháng. Về địa dư, tỉ lệ trẻ mắc động kinh ở nông thôn chiếm 71,36%, sau đó là khu vực thành thị chiếm 24,44%, khu vực miền núi chiếm tỉ lệ nhỏ nhất 4,2%. Trình độ học vấn của phụ huynh (người chăm sóc chính) thấp nhất là cấp 1 chiếm 4,2%, sau đó là cấp 2 chiếm 23,5%, cuối cùng là nhóm phụ huynh có trình độ cấp 3 và trên phổ thông với tỉ lệ lần lượt là 50,24%, 21,61%.

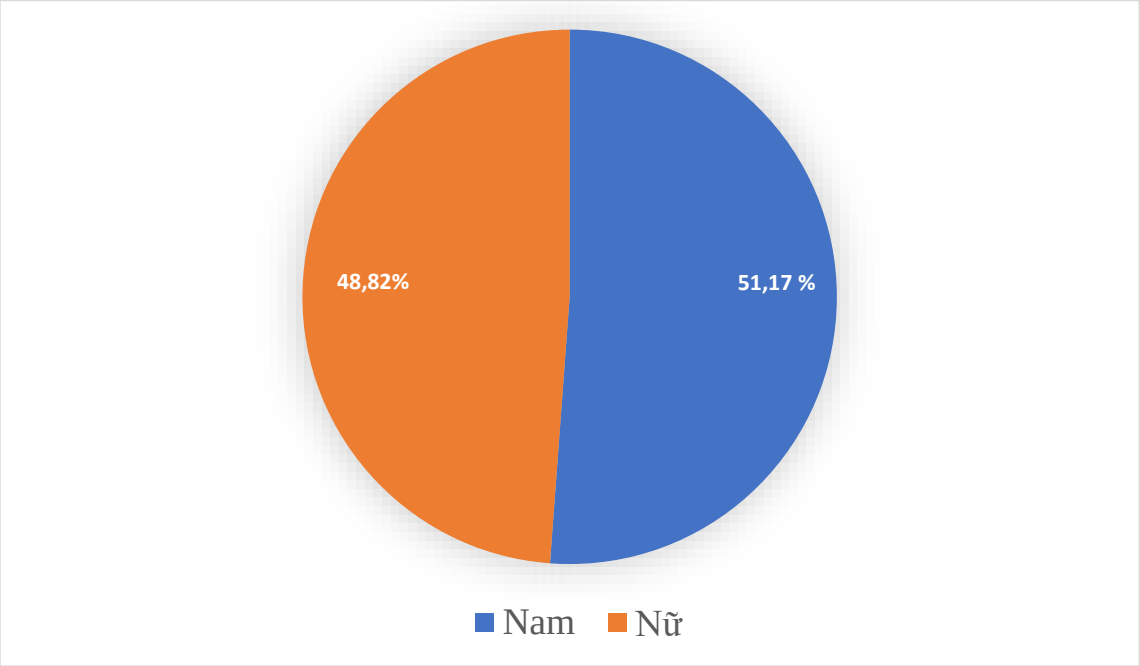
3.1.1.2. Phân nhóm tuổi nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân nhóm tuổi nghiên cứu

Từ biểu đồ này có thể thấy độ tuổi của nhóm nghiên cứu tập trung nhiều ở lứa tuổi từ 1 đến dưới 6 tuổi. Độ tuổi này cũng chiếm đa số trong nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc, lần lượt là 74/213 trẻ chiếm tỉ lệ 34,27% và 48/213 trẻ chiếm tỉ lệ 22,53%. Nhóm dưới 1 tuổi chiếm tỉ lệ ít nhất trong cả 2 nhóm với tỉ lệ 3,6% trẻ nhóm kháng thuốc và 5% trẻ nhóm đáp ứng thuốc.

3.1.1.3 Phân bố theo giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 51,17% và nữ giới chiếm 48,82%, tỉ lệ nam : nữ là 1,05.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử lâm sàng

3.1.2.1. Tiền sử co giật sơ sinh

Bảng 3.2. Mối liên quan tiền sử co giật sơ sinh và tình trạng kháng thuốc

Tiền sử co giật sơ sinh	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
Có ghi nhận	17 (15,18)	3 (2,97)	5,85	1,66 - 20,60	p = 0,006
Không ghi nhận	95 (84,82)	98 (97,03)			
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 20/213 trẻ có tiền sử co giật sơ sinh chiếm 9,38%. Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ này là 15,18% cao hơn so với tỉ lệ này trong nhóm đáp ứng thuốc 2,97%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 5,85, p = 0,006.

3.1.2.2. Tiền sử co giật do sốt

Bảng 3.3. Mối liên quan tiền sử co giật do sốt và tình trạng kháng thuốc

Tiền sử co giật do sốt	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
Có ghi nhận	40 (35,71)	18 (17,82)	2,56	1,25 - 4,86	p = 0,004
Không ghi nhận	72 (64,29)	83 (32,18)			
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Trẻ có tiền sử co giật do sốt trong nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 35,71%, 17,82%. Trẻ không ghi nhận tiền sử co giật do sốt ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng thuốc lần lượt là 64,29% và 32,18%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 2,56, p = 0,004. Trong nhóm kháng thuốc, chúng tôi ghi nhận có 7 trẻ được chẩn đoán mắc hội chứng động kinh điển hình gồm 4 hội chứng Dravet, 3 hội chứng West và đều có tiền sử co giật do sốt trước khi được chẩn đoán hội chứng động kinh.

3.1.2.3. Tiền sử trạng thái động kinh

Bảng 3.4. Mối liên quan tiền sử trạng thái động kinh và tình trạng kháng thuốc

Tiền sử trạng thái động kinh	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
Có ghi nhận	29 (25,90)	2 (1,99)	17,30	4,00 - 7,64	p = 0,000
Không ghi nhận	83 (74,10)	99 (98,01)			
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Trẻ có tiền sử trạng thái động kinh trong nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 25,90%, 1,99%. Trẻ không ghi nhận tiền sử trạng thái động kinh ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 74,10% và 98,01%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 17,30, p = 0,004.

3.1.2.4. Tuổi khởi phát cơn động kinh

Bảng 3.5. Sự khác biệt tỉ lệ tuổi khởi phát cơn động kinh của nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc

Tuổi khởi phát cơn ĐK	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Tổng n (%)**	**χ^2**	**p**
< 12 tháng	71 (68,27)	33 (31,73)	104 (100,0)	30,07	p = 0,000
12 -< 72 tháng	40 (43,47)	52 (56,63)	92 (100,0)		
≥ 72 tháng	1 (5,88)	16 (94,12)	17 (100,0)		
Trung bình ± SD	11,8 ± 13,0	35,1 ± 33,0			

Tuổi trung bình khởi phát cơn động kinh ở nhóm kháng thuốc, đáp ứng lần lượt là 11,8 ± 13,0 tháng, 35,1 ± 33,0 tháng. Ở nhóm khởi phát sớm (≤ 12 tháng), tỉ lệ nhóm kháng thuốc, đáp ứng thuốc lần lượt là 68,27%, 31,73%. Trong khi đó ở nhóm trẻ ≥ 72 tháng có chiều hướng ngược lại với tỉ lệ nhóm kháng thuốc, đáp ứng lần lượt là 5,88% và 94,12%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,000.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

3.1.3.1. Phân loại cơn lâm sàng nhóm nghiên cứu

Bảng 3.6. Phân bố đặc điểm cơn lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Kiểu cơn	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Tổng n (%)**
Cơn cục bộ vận động	49 (43,76)	23 (22,77)	72 (33,80)
Cơn cục bộ không vận động	3 (2,68)	3 (3,97)	6 (2,81)
Cơn cục bộ chuyển thành co cứng co giật 2 bên	10 (8,94)	7 (6,93)	17 (7,98)
Cơn toàn thể vận động	38 (33,93)	62 (61,38)	100 (46,94)
Cơn toàn thể không vận động	3 (2,67)	4 (3,96)	7 (3,28)
Không rõ phân loại	9 (8,03)	2 (1,98)	11 (5,19)
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**	**213 (100,0)**

Cơn khởi phát toàn thể vận động chiếm tỉ lệ cao nhất 46,94%, sau đó là cơn cục bộ vận động với tỉ lệ 33,80%. Ngược lại 2 nhóm cơn chiếm tỉ lệ thấp là cục bộ không vận động và toàn thể không vận động với tỉ lệ lần lượt là 2,81% và 3,28%. Trong đó, các cơn cục bộ không vận động mà chúng tôi ghi nhận được là cơn có cảm giác khó chịu ở bụng, cơn khóc thét. Cơn toàn thể không vận động ghi nhận được là cơn vắng ý thức.

3.1.3.2. Đặc điểm cơn lâm sàng trong nhóm nghiên cứu

Bảng 3.7. Sự khác biệt tỉ lệ cơn lâm sàng của nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc

Kiểu cơn	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	χ^2	**p**
Khởi phát cục bộ	62 (55,35)	33 (32,67)	18,63	p = 0,000
Khởi phát toàn thể	41 (36,60)	66 (65,34)		
Không rõ cơn	9 (8,03)	2 (1,98)		
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**		

Trong nhóm nghiên cứu, kiểu cơn lâm sàng được phân thành 3 nhóm: khởi phát cục bộ, khởi phát toàn thể và không rõ cơn với tỉ lệ giữa hai nhóm kháng thuốc lần lượt là 55,35%, 36,60%, 8,03% và nhóm đáp ứng thuốc lần lượt là 32,7%, 65,35%, 1,98%. Qua kết quả ghi nhận được, chúng tôi nhận thấy cơn khởi phát cục bộ chiếm ưu thế ở nhóm kháng thuốc, trong khi đó, cơn khởi phát toàn thể chiếm ưu thế ở nhóm đáp ứng thuốc, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,000.

3.1.3.3. Đặc điểm tần suất cơn và thời gian cơn

Bảng 3.8. Sự khác biệt tỉ lệ tần suất, thời gian cơn lâm sàng của nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc

Tần số các cơn theo các cấp độ	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	χ^2	**p**
Cơn hàng ngày (> 30 cơn/tháng)	20 (17,85)	4 (3,96)	20,99	p = 0,000
Cơn hàng tuần (5 - 30 cơn/tháng)	57 (50,90)	37 (36,63)		
Cơn hàng tháng (≤ 4 cơn/tháng)	35 (31,25)	60 (59,41)		
Thời gian trung bình ± ĐLC (phút)	1,8 ± 0,9	1,6 ± 1,3		
Tổng số	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**		

Tỉ lệ tần số cơn giật hàng ngày, hàng tuần và hàng tháng nhóm kháng thuốc lần lượt là 17,85%, 50,90% và 31,25% và nhóm động kinh đáp ứng thuốc lần lượt là 3,96%, 36,63% và 59,41%. Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ cơn hàng tuần chiếm ưu thế với 50,90%, trong khi đó, nhóm đáp ứng thuốc, tỉ lệ cơn hàng tháng chiếm ưu thế với 59,41%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001. Thời gian kéo dài trung bình của cơn động kinh trong nhóm động kinh kháng thuốc, đáp ứng lần lượt là 1,8 ± 0,9 phút, 1,6 ± 1,3 phút. Theo thống kê kết quả nghiên cứu ghi nhận được thời gian ngắn nhất là 1 phút, thời gian dài nhất là 5 phút.

3.1.3.4. Tần suất cơn lâm sàng nhóm khởi phát sớm

Bảng 3.9. Sự khác biệt tỉ lệ cơn lâm sàng nhóm khởi phát sớm (≤ 12 tháng) của nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc

Kiểu cơn	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**χ^2**	**p**
Cơn co thắt	28 (46,67)	5 (17,85)	13,38	p = 0,001
Cơn giật cơ	23 (38,33)	9 (32,15)		
Không rõ khởi phát	9 (15,00)	14 (50,00)		
Tổng	**60 (100)**	**28 (100)**		

Trong nhóm kháng thuốc có 28/60 trẻ có cơn co thắt chiếm 46,67%, 23/60 trẻ có cơn giật cơ chiếm 38,33% và 9/60 trường hợp phân loại khác chiếm 15,0%. Trong nhóm đáp ứng thuốc có 5/28 trẻ có cơn co thắt chiếm 17,85%, 9/28 trẻ có cơn giật cơ chiếm 32,15% và 14/28 trẻ có cơn thuộc phân loại khác chiếm 50,0%. Tần suất xuất hiện kiểu cơn co thắt, cơn giật cơ ở nhóm kháng thuốc cao hơn ở nhóm cơn lâm sàng khởi phát sớm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.1.3.5. Phân loại hội chứng động kinh của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.10. Mối liên quan hội chứng động kinh và tình trạng kháng thuốc

Phân loại hội chứng động kinh	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
Có phân loại	27 (24,14)	7 (6,93)	4,27	1,77 – 10,30	p = 0,001
Không phân loại	85 (75,86)	94 (93,07)			
Tổng số	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ hội chứng động kinh ở nhóm kháng thuốc là 24,14 % cao hơn ở nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ 6,93%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR = 4,27, p = 0,001.

Bảng 3.11. Phân bố hội chứng động kinh của nhóm nghiên cứu

Hội chứng	Nhóm kháng thuốc n (%)	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)
Hội chứng West	3 (11,11)	1 (14,28)
Hội chứng Dravet	4 (14,81)	0 (0)
Hội chứng Lennox Gastaut	5 (18,51)	4 (57,14)
Hội chứng Doose	5 (18,51)	0 (0)
Hội chứng Ohtahara	4 (14,81)	0 (0)
Hội chứng động kinh cơn vắng	6 (22,22)	2 (28,58)
Tổng	**27 (100,0)**	**7 (100,0)**

Trong nhóm nghiên cứu, có tổng 34 trường hợp có ghi nhận hội chứng động kinh, chiếm 15,96%. Phân tích theo nhóm nghiên cứu nhận thấy các hội chứng động kinh tập trung vào nhóm kháng thuốc là chủ yếu với 3 hội chứng West chiếm 11, %, 4 hội chứng Dravet chiếm 14,8%, 5 hội chứng Doose và 5 hội chứng Lennox Gastaut đều chiếm 18,5%, 4 hội chứng Ohtahara chiếm 14,8%, hội chứng động kinh cơn vắng chiếm tỉ lệ cao nhất 22,22%. Trong nhóm đáp ứng, hội chứng Lennox Gastaut chiếm đa số với tỉ lệ 57,1%, không ghi nhận trẻ nào mắc hội chứng Dravet, hội chứng Doose và hội chứng Ohtahara.

3.1.3.6. Tình trạng phát triển tâm thần - vận động

Bảng 3.12. Mối liên quan phát triển tâm thần - vận động và tình trạng kháng thuốc

Phát triển tâm thần - vận động	Nhóm kháng thuốc n (%)	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
Chậm phát triển	105 (93,75)	37 (36,63)	25,96	10,92 – 61,66	p = 0,000
Bình thường	7 (6,25)	74 (73,27)			
Tổng số	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Trong nhóm nghiên cứu, nhóm chậm phát triển tâm thần – vận động và nhóm phát triển bình thường chiếm tỉ lệ lần lượt là 66,7% và 38,03%. Trong

nhóm kháng thuốc, tỉ lệ trẻ chậm phát triển tâm thần – vận động chiếm ưu thế với 93,75%. Trong khi đó, nhóm đáp ứng thuốc đa số trẻ phát triển bình thường với tỉ lệ 73,27%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 25,96, p = 0,000.

Bảng 3.13. Phân bố mốc phát triển tâm thần - vận động nhóm nghiên cứu

Phát triển tâm vận động	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Tổng n (%)**
Phát triển bình thường	7 (9,86)	64 (90,14)	71 (100,0)
Chậm nhẹ	24 (51,06)	23 (48,93)	47 (100,0)
Chậm trung bình	29 (76,31)	9 (23,68)	38 (100,0)
Chậm nặng	49 (90,74)	5 (9,25)	54 (100,0)
Chậm nghiêm trọng	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Tổng số	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**	

Trong nhóm nghiên cứu, nhóm kháng thuốc được ghi nhận 4 mức độ chậm phát triển nhẹ, trung bình, nặng và nghiêm trọng với tỉ lệ lần lượt như sau: 51,06%, 76,31%, 90,74% và 100%. Trong khi đó, nhóm đáp ứng thuốc 4 mức độ có tỉ lệ lần lượt là: 48,93%, 23,68%, 9,25%, 0,0%. Qua các tỉ lệ thống kê của 2 nhóm nhận thấy: mức độ chậm phát triển tâm thần - vận động càng nặng tỉ lệ gặp ở nhóm kháng thuốc càng cao và ngược lại đối với nhóm đáp ứng thuốc.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

3.1.4.1. Điện não đồ

Bảng 3.14. Mối liên quan kết quả ĐNĐ bất thường và tình trạng kháng thuốc

Kết quả ĐNĐ	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
Bình thường	8 (7,14)	55 (54,45)	15,54	6,85 – 35,25	p = 0,000
Bất thường	104 (92,86)	46 (45,55)			
Tổng	**112 (100)**	**101 (100)**			

100% trẻ trong nhóm nghiên cứu được làm ĐNĐ, trong đó có 150 trẻ có bất thường dạng động kinh trên ĐNĐ chiếm 70,42%. Trẻ có kết quả bất thường dạng động kinh trên ĐNĐ ở nhóm kháng thuốc cao hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 92,68%, 45,55%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 15,54, p = 0,000.

Bảng 3.15. Phân bố đặc điểm sóng điện não đồ nhóm nghiên cứu

Đặc điểm sóng ĐNĐ	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n(%)**
ĐNĐ bình thường	8 (7,14)	55 (54,45)
Kịch phát dạng cục bộ	19 (16,96)	0 (0,0)
Kịch phát dạng cục bộ hóa toàn thể	42 (37,50)	9 (8,91)
Kịch phát dạng toàn thể	42 (37,50)	37 (36,64)
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**

Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận, ĐNĐ bình thường trong hai nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng tỉ lệ lần lượt là 7,14%, 54,45%. Biến đổi sóng kịch phát dạng cục bộ chỉ xuất hiện ở nhóm kháng thuốc và ở nhóm này, biến đổi sóng kịch phát dạng cục bộ hóa toàn thể và kịch phát dạng toàn thể có tỉ lệ bằng nhau với 37,5%. Trong nhóm đáp ứng thuốc, hai tỉ lệ đó lần lượt là 8,91% và 36,64%.

Bảng 3.16. Mối liên quan dạng sóng kịch phát ĐNĐ và tình trạng kháng thuốc

Kết quả ĐNĐ	Nhóm kháng thuốc n (%)	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
Kịch phát dạng cục bộ	62 (59,61)	9 (19,56)	5,97	2,61 – 13,66	p = 0,000
Kịch phát dạng toàn thể	42 (40,39)	37 (80,44)			
Tổng	**104 (100,0)**	**46 (100,0)**			

Trong nhóm kháng thuốc, sóng ĐNĐ kịch phát dạng cục bộ chiếm ưu thế hơn kịch phát dạng toàn thể với tỉ lệ là 59,61% so với 40,39%. Ngược lại, trong nhóm đáp ứng, sóng dạng kịch phát toàn thể lại ưu thế hơn với tỉ lệ là 80,44% so với 19,56%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR= 5,97, p = 0,000).

3.1.4.2. Cộng hưởng từ sọ não

Bảng 3.17. Mối liên quan kết quả CHT sọ não bất thưởng và tình trạng kháng thuốc

Kết quả CHT sọ não	Nhóm kháng thuốc n (%)	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	OR	95% CI	P
Bình thường	46 (41,07)	86 (85,14)	8,23	4,23 – 15,99	p = 0,000
Bất thường	66 (58,93)	15 (14,86)			
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**			

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% trẻ được chụp CHT sọ não, ghi nhận được 38,02% kết quả bất thường. Trong đó, nhóm động kinh kháng thuốc có kết quả bất thường trên phim CHT sọ não chiếm ưu thế hơn nhóm đáp ứng thuốc với tỉ lệ là 58,93% so với 14,86%. Ngược lại với kết quả bất thường, kết quả chưa tìm thấy tổn thương ở nhóm đáp ứng thuốc lại cao hơn với tỉ lệ 85,14% so với 41,07%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thông kê với OR = 8,23, p = 0,000.

Bảng 3.18. Phân bố đặc điểm cộng hưởng từ sọ não nhóm nghiên cứu

Đặc điểm CHT sọ não	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Tổng n (%)**
Bất thường dạng loạn sản vỏ não	20 (95,23)	1 (4,77)	21 (100,0)
Teo nhu mô nhiều thùy não	9 (69,23)	4 (30,77)	13 (100,0)
Xơ hóa hồi hải mã một bên	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Teo nhu mô khu trú một thùy não	6 (85,71)	1 (14,29)	7 (100,0)
Tổn thương khác	31 (82,05)	7 (17,95)	38 (100,0)
Không tìm thấy tổn thương	46 (34,09)	86(65,91)	132(100,0)
Tổng	**112 (100,0)**	**101 (100,0)**	**213 (100,0)**

Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các đặc điểm CHT sọ não bất thường gồm: dạng loạn vỏ não có 21/81 trường hợp chiếm 25,92%, Teo nhu mô nhiều thùy não có 13/81 trường hợp chiếm 16,04%, xơ hóa hồi hải mã một bên có 2/81 trường hợp chiếm 2,46%, teo nhu mô khu trú một thùy não có 7/81 trường hợp chiếm 8,64% và tổn thương khác có 38/81 trường hợp chiếm 46,91%. Mặt khác, có 132/213 trường hợp chiếm 61,97% không tìm thấy tổn thương.

3.1.4.3. Thực trạng điều trị động kinh kháng thuốc nhóm nghiên cứu

Bảng 3.19. Phối hợp thuốc chống động kinh ở nhóm kháng thuốc

Vị trí tác động	**Tên thuốc**	**Số lần xuất hiện trong các phối hợp thuốc**
Ức chế kênh Natri	CBZ	12
	OXC	80
	LTG	40
Tăng hoạt động hệ GABA	PB	32
	BZD (Clobazam)	14
	VGB	20
Phối hợp nhiều cơ chế	LEV	175
	TPM	170
	VPA	198

Các thuốc được lựa chọn để khởi đầu trong nhóm động kinh kháng thuốc trong nghiên cứu chúng tôi gồm: Valproate, Carbamazepine, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Phenobarbital, trong đó, đứng đầu là Valproate. Chúng tôi ghi nhận có tổng cộng 9 thuốc được dùng để phối hợp được chia vào 3 nhóm cơ chế chính: ức chế kênh Natri, tăng hoạt động hệ GABA và phối hợp nhiều cơ chế. Như vậy thuốc được sử dụng nhiều nhất để phối hợp trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là các thuốc chống động kinh phổ rộng, đứng hàng đầu là VPA, đứng thứ hai và ba lần lượt là LEV và TPM (Bảng 3.17). Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 2 nhóm nghiên cứu thì nhóm đáp ứng thường chỉ dùng 1 loại thuốc kháng động kinh là có thể khống chế cơn hoàn toàn. Ngược lại nhóm động kinh kháng thuốc việc phối hợp các thuốc (≥ 2 thuốc) là phổ biến.

3.1.5. Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến

Bảng 3.20. Các yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc khi phân tích đa biến

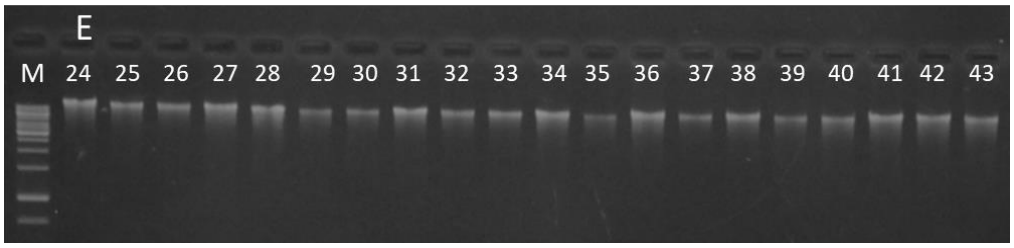
Yếu tố lâm sàng	Beta	SE	OR	95% CI	p
Tiền sử co giật tuổi sơ sinh	1,7	0,9	5,7	1,1-31,4	0,04
Tiền sử co giật do sốt	1,0	0,5	2,6	1,2-6,7	0,04
Tiền sử trạng thái động kinh	3,2	0,9	24,1	3,9-146,5	0,00
Chậm phát triển tâm thần - vận động	2,6	0,6	13,8	4,6-41,3	0,00
ĐNĐ bất thường	2,1	0,5	7,8	2,7-22,4	0,00
Bất thường CHT sọ não	1,4	0,4	4,2	1,7-10,1	0,00

B: hệ số beta, SE: sai số chuẩn, OR: tỉ suất chênh, CI: khoảng tin cậy

Phân tích hồi quy logistic đa biến chúng tôi ghi nhận các yếu tố nguy cơ độc lập với động kinh kháng thuốc gồm: tiền sử co giật tuổi sơ sinh (OR = 5,7, p = 0,04), tiền sử co giật do sốt (OR = 2,6, p = 0,04), tiền sử trạng thái động kinh (OR = 24,1, p = 0,00), chậm phát triển tâm thần - vận động (OR = 13,8, p = 0,00), ĐNĐ bất thường (OR = 7,8, p = 0,00) và bất thường CHT sọ não (OR = 4,2, p = 0,00).

3.2. Xác định đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1*

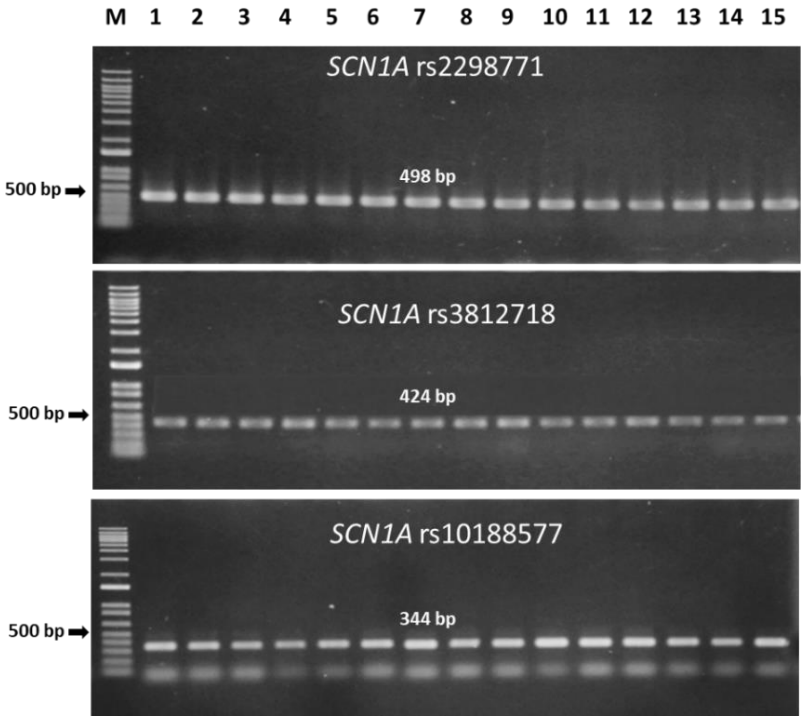
3.2.1. Kết quả tách chiết DNA tổng số và khuếch đại vùng trình tự mang các biến thể gen quan tâm



Hình 3.1. Điện di đồ DNA tổng số của một số mẫu đại diện

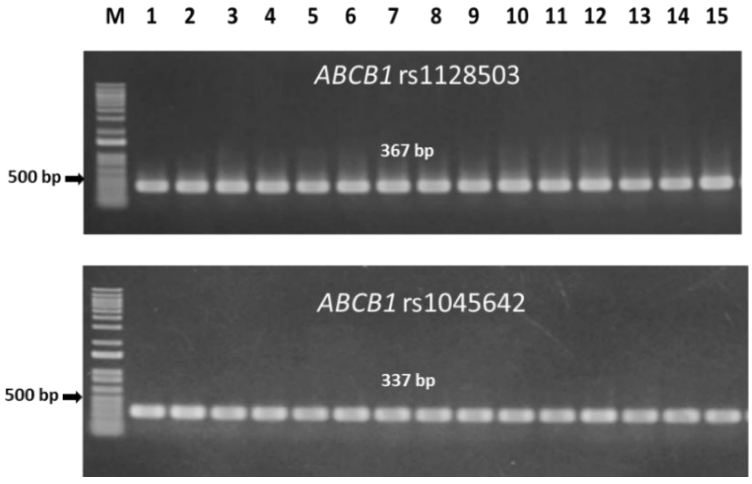
M: Thang DNA chuẩn 1kb. Các giếng E24-43: các mẫu đáp ứng đại diện.

DNA tổng số của 213 trẻ mắc động kinh (112 mẫu kháng thuốc và 101 mẫu đáp ứng thuốc) sau khi tách chiết từ máu ngoại vi được kiểm tra bằng kỹ thuật điện di gel agarose 0,8% và đo OD ở bước sóng 260 nm và 280 nm kiểm tra độ tinh sạch. Kết quả điện di cho thấy hầu hết sản phẩm DNA tổng số sau khi tách chiết có các dải băng rõ ràng, sáng tập trung ở vùng kích thước khoảng 20 kb trên bản điện di và gần như không bị đứt gãy. Nồng độ DNA tổng số của các mẫu nghiên cứu thu được nằm trong khoảng từ 6,3 đến 84,7 ng/µl, có độ tinh sạch cao (A260/280 > 1,80), đảm bảo yêu cầu về chất lượng cho các bước thí nghiệm tiếp theo (Phụ lục 3, trang IX). Kết quả tách chiết DNA tổng số của một số mẫu được minh họa trong Hình 3.1.



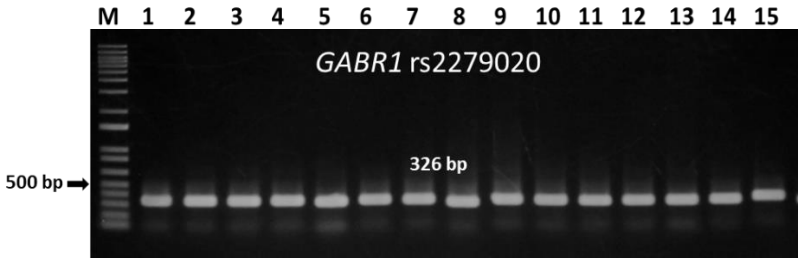
Hình 3.2. Điện di đồ sản phẩm khuếch đại 03 biến thể rs2298771, rs3812718 và rs10188577 gen *SCN1A*

M: Thang DNA chuẩn. Các giếng 1-15: Sản phẩm PCR các vùng trình tự mang các biến thể gen SCN1A quan tâm của 15 mẫu đại diện



Hình 3.3. Điện di đồ sản phẩm khuếch đại 02 biến thể rs1128503, rs7045642 gen *ABCB1*

M: Thang DNA chuẩn. Các giếng 1-15: Sản phẩm PCR các vùng trình tự mang các biến thể gen ABCB1 quan tâm của 15 mẫu đại diện



Hình 3.4. Điện di đồ sản phẩm khuếch đại rs2279020 gen *GABRA1*

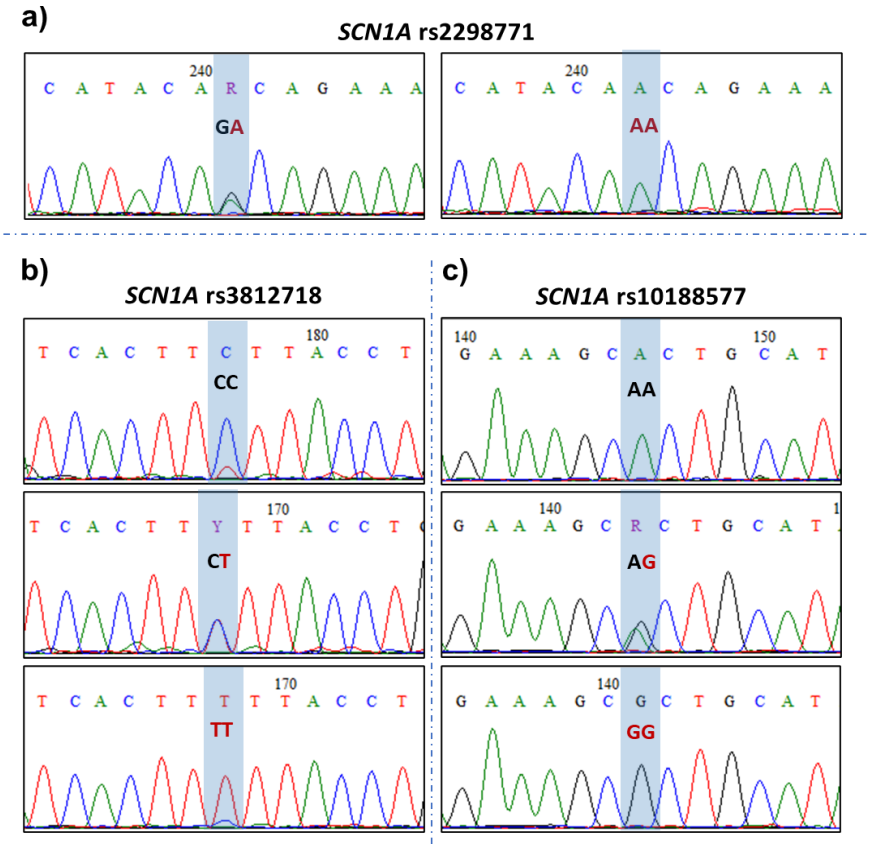
M: Thang DNA chuẩn. Các giếng 1-15: Sản phẩm PCR các vùng trình tự mang biến thể gen quan tâm ở 15 mẫu đại diện

Các vùng trình tự mang các biến thể gen quan tâm được khuếch đại sử dụng các cặp mồi đặc hiệu (Bảng 2.1). Sau đó sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 1%. Ở tất cả các mẫu nghiên cứu (112 mẫu kháng thuốc và 101 mẫu đáp ứng thuốc), chúng tôi đã khuếch đại thành công tất cả 7 đoạn gen mang các biến thể quan tâm và kích thước băng điện di phù hợp với tính toán lý thuyết, bao gồm 03 biến thể rs2298771 (498 bp), rs3812718 (424 bp), rs10188577 (344 bp) thuộc gen *SCN1A* (Hình 3.2), 02 biến thể rs1128503 (367 bp) và rs1045642 (337 bp) thuộc gen *ABCB1* (Hình 3.3) và biến thể rs2279020 thuộc gen *GABRA1* (Hình 3.4). Hình ảnh các băng điện di sáng, gọn và không có sản phẩm phụ, thể hiện độ đặc hiệu của mồi và phản ứng.

3.2.2. Phân bố kiểu gen và allele của các đa hình được khảo sát trong nhóm mẫu nghiên cứu

Sản phẩm khuếch đại đặc hiệu các đoạn gen mang các biến thể quan tâm được tinh sạch và giải trình tự trực tiếp xác định biến thể, đồng thời tần số kiểu gen, tần số allele và trạng thái cân bằng di truyền của mỗi biến thể cũng được chỉ ra.

3.2.2.1. Các biến thể gen *SCN1A*



Hình 3.5. Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *SCN1A*

Chú thích: (a) rs2298771, (b) rs3812718 và (c) rs10188577. Vị trí biến thể được đánh dấu bằng hộp xanh nhạt, màu đen/đỏ của nucleotide trong hộp biểu thị cho nucleotide kiểu dại/biến đổi.

Tổng số ba biến thể gen *SCN1A* (NM_001165963.4) được tiến hành sàng lọc trên 213 mẫu nghiên cứu thông qua giải trình tự Sanger, bao gồm: biến thể rs2298771 (c.3199G>A/C), rs3812718 (IVS5N+5C>T/A) và rs10188577 (NM_006920.6:c.265-699A>G) (Hình 3.5). Sau khi phân tích kết quả dựa trên phần mềm BioEdit, chúng tôi thấy rằng tất cả các mẫu nghiên cứu đều có kết quả giải trình tự tốt với các tín hiệu rõ ràng và không có tín hiệu nhiễu.

Bảng 3.21. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *SCN1A*

Biến thể	Kiểu gen/allele	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	Tổng số n (%)
rs2298771 (G>A/C)	GG	1 (0,99)	1 (0,89)	2 (0,94)
	GA	16 (15,84)	31 (27,68)	47 (22,06)
	AA	84 (83,17)	80 (71,43)	164 (77)
	Allele G	18 (8,91)	33 (14,73)	51 (11,97)
	Allele A	184 (91,09)	191 (85,27)	375 (88,03)
rs3812718 (C>T/A)	CC	11 (10,89)	27 (24,11)	38 (17,84)
	CT	53 (52,48)	39 (34,82)	92 (43,19)
	TT	37 (36,63)	46 (41,07)	83 (38,97)
	Allele C	75 (37,13)	93 (41,52)	168 (39,44)
	Allele T	127 (62,87)	131 (58,48)	258 (60,56)
rs10188577 (A>G)	AA	71 (70,3)	79 (70,54)	150 (70,42)
	AG	26 (25,74)	31 (27,68)	57 (26,76)
	GG	4 (3,96)	2 (1,79)	6 (1,82)
	Allele A	168 (83,17)	189 (84,38)	357 (83,8)
	Allele G	34 (16,83)	35 (15,63)	69 (16,2)

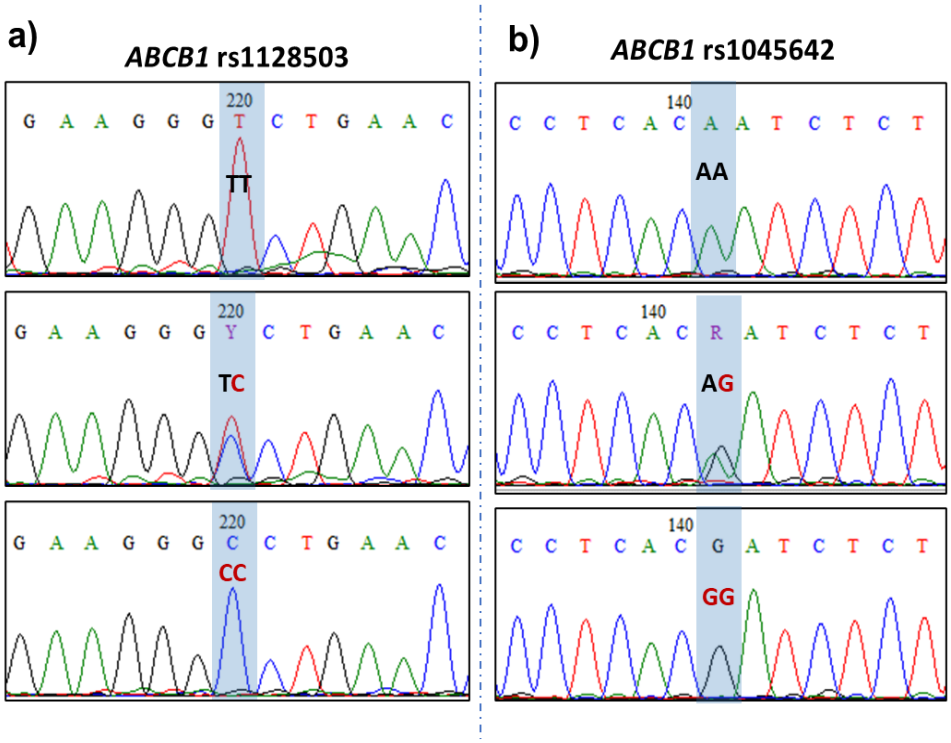
Đối với biến thể *SCN1A* rs2298771 (c.3199G>A/C), hai kiểu gen gồm GA (47/213 mẫu nghiên cứu) và AA (164/213 mẫu nghiên cứu) được xác định ở cả nhóm kháng thuốc và đáp ứng thuốc; chỉ có 2 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại GG (Hình 3.7a; Bảng 3.19). Trong nhóm kháng thuốc, có 01/112 trẻ mang kiểu gen GG, 31/112 trẻ mang kiểu gen dị hợp tử GA và 80/112 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử biến đổi AA. Ở nhóm đáp ứng thuốc, đã xác định được 01/101 trẻ mang kiểu gen GG, 16/101 trẻ mang kiểu gen dị hợp tử GA và 84/101 trẻ mang kiểu gen AA. Tần số allele kiểu dại G và allele biến đổi A lần lượt ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 14,73% và 85,27%; 8,91% và 91,09%). Không có trường hợp nào mang allele C biến đổi (G>C) được tìm thấy trong nghiên cứu này (Bảng 3.19).

Đối với biến thể *SCN1A* rs3812718 (IVS5N+5C>T/A), ba kiểu gen được xác định, gồm đồng hợp tử kiểu dại CC (38/213 mẫu), dị hợp tử CT (92/213 mẫu) và đồng hợp tử kiểu biến đổi TT (83/213 mẫu) (Hình 3.7b; Bảng 3.19). Ở nhóm kháng thuốc, có 27/112 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại CC, 39/112 và 46/112 trẻ lần lượt mang kiểu gen dị hợp/đồng hợp tử biến đổi CT và TT. Trong nhóm đáp ứng, tần số kiểu gen CC, CT và TT được xác định lần lượt là 11/101; 53/101 và 37/101. Tần số allele ở nhóm kháng thuốc là allele C chiếm 41,52%, allele T chiếm 58,48%. Ở nhóm đáp ứng, tần số allele C là 37,13%, tần số allele T là 62,87%. Allele A biến đổi (C>A) không được tìm thấy ở bất kỳ mẫu nào trong nghiên cứu (Bảng 3.19).

Đối với biến thể *SCN1A* rs10188577 (NM_006920.6:c.265-699A>G), ba kiểu gen được xác định, bao gồm AA (150/213 mẫu), AG (54/213 mẫu) và GG (6/213 mẫu) (Hình 3.7c; Bảng 3.19). Tần số kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại AA chiếm đa số ở cả hai nhóm mẫu nghiên cứu, bao gồm 79/112 trẻ ở nhóm kháng thuốc và 71/101 trẻ ở nhóm đáp ứng. Kiểu gen dị/đồng hợp tử biến đổi lần lượt được xác định ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 31/112 AG; 2/112 GG và 26/101 AG; 4/101 GG. Tần số allele ở nhóm kháng thuốc là allele A chiếm 84,38% và allele G chiếm 15,63%. Trong nhóm đáp ứng, tần số allele A và G lần lượt là 83,17% và 63,13% (Bảng 3.19).

Chi tiết kiểu gen các biến thể *SCN1A* rs2298771, rs3812718 và rs10188577 của toàn bộ mẫu nghiên cứu được liệt kê trong Phụ lục 4 (trang XII). Cả hai nhóm đều đạt trạng thái cân bằng di truyền theo Hardy-Weinberg (Phụ lục 5, trang XX).

3.2.2.2. Các biến thể gen *ABCB1*



Hình 3.6. Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *ABCB1*

Chú thích: (a) rs1128503 và (b) rs7045642. Vị trí biến thể được đánh dấu bằng hộp xanh nhạt, màu đen/đỏ của nucleotide trong hộp biểu thị cho nucleotide kiểu dại/biến đổi.

Thông qua giải trình tự Sanger, chúng tôi đã khảo sát được hai biến thể *ABCB1* (NG_011513.1) rs1128503 và rs7045642 trên tổng số 213 mẫu nghiên cứu bao gồm 112 mẫu động kinh kháng thuốc và 101 mẫu đáp ứng thuốc. Kết quả giải trình tự trực tiếp thu được với tín hiệu tốt, rõ ràng ở tất cả mẫu nghiên cứu và gần như không có tín hiệu nhiễu (Hình 3.6).

Bảng 3.22. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *ABCB1*

Biến thể	**Kiểu gen/allele**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Tổng số n (%)**
rs1128503 (T>C)	TT	45 (44,55)	43 (38,39)	88 (41,31)
	TC	41 (40,59)	54 (48,21)	95 (44,6)
	CC	15 (14,85)	15 (13,39)	30 (14,09)
	Allele T	131 (64,85)	140 (62,5)	272 (63,85)
	Allele C	71 (35,15)	84 (37,5)	155 (36,15)
rs7045642 (T>C)	TT	15 (14,85)	10 (8,93)	25 (11,74)
	TC	53 (52,48)	55 (49,11)	108 (50,7)
	CC	33 (32,67)	47 (41,96)	80 (37,56)
	Allele T	83 (41,09)	75 (33,48)	158 (37,09)
	Allele C	119 (58,91)	149 (66,52)	268 (62,91)

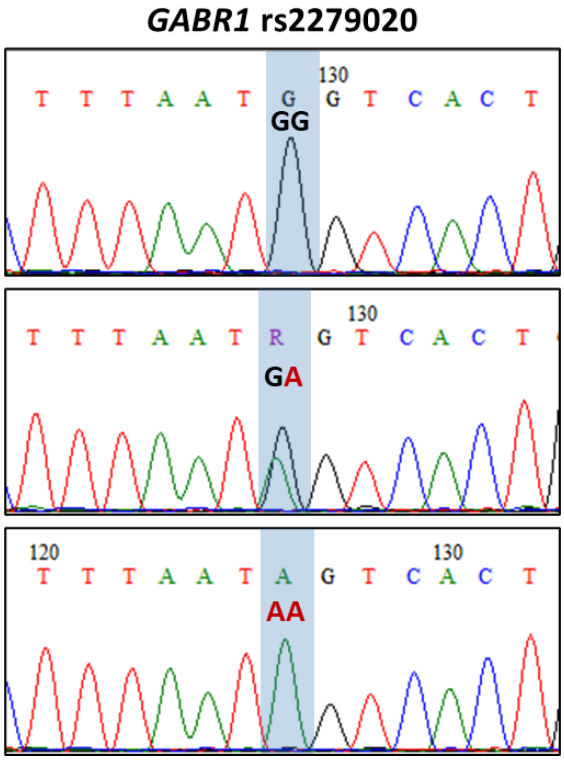
Biến thể *ABCB1* rs1128503 (g.167964T>C) có ba kiểu gen được xác định gồm TT (88/213 mẫu), TC (95/213 mẫu) và CC (30/213 mẫu) (Hình 3.6a, Bảng 3.22). Ở nhóm kháng thuốc, 43/112 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại TT, 54/112 trẻ mang kiểu gen dị hợp TC và 15/112 trẻ mang kiểu gen dị đồng hợp tử biến đổi CC. Trong nhóm đáp ứng, tần số kiểu gen TT, TC và CC được xác định lần lượt là 45/101; 41/101 và 15/101. Tần số allele ở nhóm kháng thuốc là allele T chiếm 62,5%, allele C chiếm 37,5%. Ở nhóm đáp ứng, tần số allele T là 64,85%, tần số allele C là 35,15% (Bảng 3.22).

Biến thể *ABCB1* rs7045642 được báo cáo có 3 kiểu thay thế nucleotide (T>G/C/A) có thể xảy ra tại vị trí g.208920 trên trình tự gen (NG_011513.1). Kết quả giải trình tự Sanger vùng trình tự chứa biến thể rs7045642 của 213 mẫu nghiên cứu cho thấy chỉ có duy nhất kiểu thay thế g.208920T>C được xác định, với ba kiểu gen tương ứng gồm TT (25/213 mẫu), TC (108/213 mẫu) và CC (80/213 mẫu) (Hình 3.6b, Bảng 3.22). Trong nhóm kháng thuốc, có 10/112 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại TT, 55/112 trẻ mang kiểu gen dị hợp tử

TC và 47/112 trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử biến đổi CC. Ở nhóm đáp ứng, đã xác định được 15/101 trẻ mang kiểu gen TT, 53/101 trẻ có kiểu gen dị hợp tử TC và 33/101 trẻ mang kiểu gen CC. Tần số allele kiểu dại T và allele biến đổi C lần lượt ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 33,48% và 66,52%; 41,09% và 58,91% (Bảng 3.22)

Chi tiết kiểu gen hai biến thể *ABCB1* rs1128503 và rs7045642 của từng mẫu nghiên cứu được thể hiện trong Phụ lục 4 (trang XII). Cả hai nhóm nghiên cứu đều đạt trạng thái cân bằng di truyền theo Hardy-Weinberg (Phụ lục 5, trang XX).

3.2.2.3. Biến thể gen *GABRA1*



Hình 3.7. Kết quả giải trình tự xác định các biến thể *GABRA1 rs2279020*

Chú thích: Vị trí biến thể được đánh dấu bằng hộp xanh nhạt, màu đen/đỏ của nucleotide trong hộp biểu thị cho nucleotide kiểu dại/biến đổi.

Biến thể *GABRA1* (NG_011548.1) duy nhất được sàng lọc trong nghiên cứu này là rs2279020 (g.53693G>A). Kết quả giải trình tự Sanger chỉ ra cả ba kiểu gen GG (48/213 mẫu), GA (122/213 mẫu) và AA (43/213 mẫu) đều được

phát hiện (Hình 3.7).

Bảng 3.23. Tần số kiểu gen và tần số allele các biến thể gen *GABRA1*

Biến thể	**Kiểu gen/allele**	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**Tổng số n (%)**
rs2279020 (G>A)	GG	23 (22,77)	25 (22,32)	48 (22,54)
	GA	56 (55,45)	66 (58,93)	122 (57,28)
	AA	22 (21,78)	21 (18,75)	43 (20,18)
	Allele G	102 (50,5)	116 (51,79)	218 (51,17)
	Allele A	100 (49,5)	108 (48,21)	208 (28,83)

Tần số kiểu gen dị hợp tử GA chiếm đa số ở cả hai nhóm mẫu nghiên cứu, bao gồm 66/112 trẻ nhóm kháng thuốc và 56/101 trẻ nhóm đáp ứng. Kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại/biến đổi lần lượt được xác định ở nhóm kháng thuốc và đáp ứng lần lượt là 25/112 GG; 21/112 AA và 23/101 GG; 22/101 AA. Tần số allele ở nhóm kháng thuốc là allele G chiếm 51,79% và allele A chiếm 48,21%. Trong nhóm đáp ứng, tần số allele kiểu dại G và allele biến đổi A lần lượt là 50,5% và 49,5% (Bảng 3.23).

Chi tiết kiểu gen biến thể *GABRA1* rs2279020 của toàn bộ mẫu nghiên cứu được liệt kê trong Phụ lục 4 (trang XII). Cả hai nhóm nghiên cứu đều đạt trạng thái cân bằng di truyền theo Hardy-Weinberg (Phụ lục 5, trang XX).

3.3. Khảo sát mối liên quan giữa các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* đến khả năng kháng thuốc chống động kinh

3.3.1. Đánh giá đặc điểm di truyền của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.24. Mối liên quan các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* và tình trạng kháng thuốc

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p	p (χ^2)
SCN1A	rs2298771						
	AA	84	80	Ref			0,038
	GA	**16 (15,8)**	**31 (27,7)**	**2,019**	**1,035-4,068**	**0,037**	
	GG	1	1	1,049	0,026-41,412	0,972*	
	GG+GA/AA	**17 (7,98)**	**32 (15,02)**	**1,963**	**1,019-3,893**	**0,042**	
	GA+AA/GG	100	111	1,109	0,028-43,654	0,941	
	A	184	191	0,538	0,277-1,007	0,051	0,052
	G	18	33	1,856	0,992-3,598	0,051	
	rs3812718						
	CC	11	27	ref			**0,01**
	CT	**53 (52,48)**	**39 (34,82)**	**0,304**	**0,129-0,676**	**0,002**	
	TT	37	46	0,512	0,216-1,152	0,102	
	CC+CT/TT	64	66	0,83	0,475-1,445	0,704	
	CT+TT/CC	**90 (89,12)**	**85 (75,83)**	0,389	**0,174-0,818**	**0,011**	
	C	75	93	1,201	0,813-1,777	0,354	0,355
	T	127	131	0,832	0,562-1,229	0,354	
	rs10188577						
	AA	71	79	ref			0,617
	AG	26	31	1,07	0,579-1,989	0,824	
	GG	4	2	0,467	0,056-2,621	0,352*	
	AA+AG/GG	97	110	2,182	0,392-17,960	0,425	
	GG+AG/AA	30	33	0,969	0,546-1,791	0,915	

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p	p (χ^2)
	A	168	189	1,092	0,649-0,836	0,735	0,736
	G	34	35	0,915	0,544-1,538	0,735	
ABCB1	rs1128503						
	TT	45	43	ref			0,533
	TC	41	54	1,375	0,766-2,476	0,279	
	CC	15	15	1,046	0,451-2,426	0,914	
	TT+TC	86	97	1,127	0,514-2,471	0,759	
	TC+CC	56	69	1,287	0,744-2,233	0,316	
	T	131	140	0,903	0,607-1,342	0,614	0,614
	C	71	84	1,106	0,744-1,646	0,614	
	rs1045642						
	TT	15	10	ref			0,231
	TC	53	55	1,544	0,638-3,881	0,324	
	CC	33	47	2,111	0,846-5,470	0,1	
	TT+TC	68	65	0,673	0,381-1,177	0,162	
	TC+CC	86	102	1,765	0,756-4,294	0,179	
	T	83	75	0,722	0,485-1,071	0,104	0,105
	C	119	149	1,348	0,932-2,057	0,104	
GABRA	rs2279020						
	GG	23	25	ref			0,836
	GA	56	66	1,084	0,551-2,127	0,812	
	AA	22	21	0,879	0,381-2,020	0,757	
	GG+GA	79	91	1,205	0,613-2,375	0,581	
	GA+AA	78	87	1,08	0,561-2,078	0,813	
	G	102	116	1,052	0,719-1,541	0,79	0,79
	A	100	108	0,949	0,648-1,390	0,79	

Sự khác biệt trong tần số kiểu gen và tần số allele của 06 biến thể di truyền tiếp tục được khảo sát giữa hai nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng để đánh giá mối liên hệ giữa đặc điểm di truyền và khả năng kháng thuốc ở trẻ mắc động kinh (Bảng 3.24).

Trong ba biến thể gen *SCN1A* được khảo sát, sự phân bố kiểu gen rs2298771 và rs3812718 giữa hai nhóm kháng thuốc và đáp ứng đều biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị p lần lượt là 0,038 và 0,01. Đối với biến thể rs2298771, khi so sánh với kiểu gen AA, kiểu gen dị hợp tử AG ở nhóm kháng thuốc biểu thị tần số cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng (OR = 2,019; p = 0,037). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần số allele giữa hai nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc. Ngoài ra, mô hình di truyền trội (GA+AA/GG) và di truyền lặn (GG+GA/AA) cũng được đánh giá; kết quả chỉ ra có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu trong mô hình di truyền lặn (GG+GA/AA; OR = 1,963; p = 0,042). Đối với biến thể *SCN1A* rs3812718, tần số kiểu gen dị hợp tử CT ở nhóm kháng thuốc thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng thuốc (OR = 0,304; p = 0,002); trong khi không có sự khác biệt trong kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại/biến đổi giữa hai nhóm nghiên cứu. Mô hình di truyền trội (CT+TT/CC) được tìm thấy ở nhóm đáp ứng cao hơn đáng kể so với nhóm kháng thuốc (p = 0,011, OR = 0,389) (Bảng 3.24).

Biến thể gen *SCN1A* thứ ba được khảo sát là rs10188577, tuy vậy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu trong phân bố kiểu gen, allele cũng như mô hình di truyền trội lặn (p > 0,05).

Sự phân bố kiểu gen, allele và mô hình di truyền trội/lặn tiếp tục được khảo sát ở 2 biến thể gen *ABCB1* (rs1128503 và rs1045642) và *GABRA1* rs2279020; tuy nhiên cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu (Bảng 3.24).

3.3.2. Phân tích kiểu gen đơn bội *SCN1A* và *ABCB1* trong nhóm nghiên cứu

Bảng 3.25. Phân bố các kiểu gen đơn bội *SCN1A* và *ABCB1*

Haplotype	**Nhóm đáp ứng thuốc n (%)**	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**p**
***SCN1A* rs2298771 (G>A) vs rs3812718 (C>T)**			
GC	17 (8,42)	30 (13,4)	0,104
AC	58 (28,71)	63 (28,1)	0,89
GT	1 (0,5)	3 (1,3)	0,386
AT	126 (62,38)	128 (57,1)	0,228
***SCN1A* rs3812718 (C>T) vs rs10188577 (A>G)**			
CA	75 (37,13)	92 (41,1)	0,405
TA	93 (46,04)	97 (43,3)	0,57
CG	0	1 (0,4)	0,944
TG	34 (16,83)	34 (15,2)	0,64
***SCN1A* rs2298771 (G>A) vs rs3812718 (C>T) vs rs10188577 (A>G)**			
GCA	17 (8,42)	30 (13,4)	0,1
ACA	58 (28,71)	63 (28,1)	0,89
GTA	0	2 (0,9)	-
ATA	93 (46,04)	95 (42,4)	0,397
GCG	0	0	0,94
ACG	0	1 (0,4)	-
GTG	1 (0,5)	1 (0,4)	0,94
ATG	33 (16,34)	33 (14,7)	-
***ABCB1* rs1128503 (T>C) vs rs1045642 (T>C)**			
TT	77 (38,12)	70 (31,3)	0,137
CT	6 (3,47)	5 (2,2)	0,446
TC	54 (26,73)	70 (31,3)	0,305
CC	65 (32,18)	79 (35,3)	0,5

Tổng số 16 kiểu gen đơn bội *SCN1A* và 4 kiểu gen đơn bội *ABCB1* được xác định trong nghiên cứu này, dựa trên 3 biến thể *SCN1A* (rs2298771, rs3812718, rs10188577) và 2 biến thể *ABCB1* (rs1128503, rs1045642). Tuy nhiên, không có kiểu gen đơn bội nào cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc (p > 0,05) (Bảng 3.25).

3.3.3. Đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền và một/đa yếu tố lâm sàng liên quan đến động kinh kháng thuốc

3.3.3.1. Mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và tuổi khởi phát động kinh đến khả năng kháng thuốc

Bảng 3.26. Mối liên quan các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* và tình trạng kháng thuốc trong nhóm có tuổi khởi phát > 12 tháng

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng thuốc n %	Nhóm kháng thuốc n %	OR	95% CI	p
SCN1A	rs2298771					
	AA	59	36	ref		
	GA	9	9	1,163	0,577-4,619	0,336
	GG	1	1			
	GG+GA/AA	10	10	1,631	0,540-4,201	0,336
	GA+AA/GG	68	45	0,664	0,016-26,358	0,415
	A	127	81	0,639	0,236-1,725	
	G	11	11	1,564	0,579-4,226	0,357
	rs3812718					
	CC	6	8	ref		
	CT	**36 (53,73)**	**14 (42,42)**	**0,299**	**0,082-1,032**	**0,042**
	TT	26	23	0,671	0,189-2,260	0,5
	CC+CT/TT	42	22	0,897	0,450-1,696	
	CT+TT/CC	62	37	1,136	0,589-2,219	0,697
	C	48	30	0,918	0,519-1,609	0,761
	T	88	60	1,089	0,621-1,925	
	rs10188577					
	AA	46	30	ref		

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng thuốc n %	Nhóm kháng thuốc n %	OR	95% CI	p
	AG	21	14	1,024	0,443-2,325	0,975
	GG	1	1	1,524	0,038-61,020	0,763
	AA+AG/GG	67	44	1,04	0,477-2,222	0,922
	GG+AG/AA	22	15	0,961	0,450-2,092	0,922
	A	113	74	0,939	0,465-1,932	0,866
	G	23	16	1,064	0,517-2,146	0,866
ABCB1	rs1128503					
	TT	31	18	0,81	0,219-3,192	0,752
	TC	30	22	1,019	0,279-3,968	0,967
	CC	7	5	ref		
	TT+TC/CC	61	40	0,898	0,474-1,709	0,741
	TC+CC/TT	37	27	1,112	0,584-2,108	0,741
	T	92	58	0,866	0,493-1,528	0,617
	C	44	32	1,153	0,654-2,025	
	rs1045642					
	TT	**11 (16,42)**	**3 (9,09)**	**0,275**	**0,056-1,034**	**0,05**
	TC	34	18	0,512	0,224-1,148	0,098
	CC	23	24	ref		
	TT+TC/CC	45	21	0,636	0,326-1,219	0,169
	TC+CC/TT	57	42	1,571	0,820-3,064	0,169
	T	**56 (41,79)**	**24 (36,36)**	**0,522**	**0,288-0,925**	**0,025**
	C	**80 (58,21)**	**66 (63,64)**	**1,914**	**1,079-3,464**	**0,025**
GABRA1	rs2279020					
	GG	14	9	ref		
	GA	37	27	1,128	0,425-3,108	0,798
	AA	17	9	0,827	0,250-2,716	0,743
	GG+GA/AA	51	36	1,058	0,578-1,936	0,851
	GA+AA/GG	54	36	0,944	0,516-1,727	0,815
	G	65	45	1,091	0,639-1,856	0,745
	A	71	45	0,915	0,535-1,564	0,745

Trong nhóm trẻ mắc động kinh khởi phát sớm (≤ 12 tháng), chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào giữa hai nhóm kháng

thuốc và nhóm đáp ứng khi so sánh tần số kiểu gen/allele cũng như mô hình di truyền của 06 biến thể thuộc các gen *SCN1A* (rs2298771, rs3812718, rs10188577), *ABCB1* (rs1128503, rs1045642) và *GABRA1* (rs2279020) (Phụ lục 6, trang XXI).

Ngược lại, ở nhóm trẻ mắc động kinh khởi phát > 12 tháng, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân bố kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT (OR = 0,299; p = 0,042), *ABCB1* rs1045642TT (OR = 0,275; p = 0,05) và hai allele T (OR = 0,522; p = 0,025), allele C (OR = 1,914; p = 0,025) biến thể *ABCB1* rs1045642 (Bảng 3.24). Như vậy, hai kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT, *ABCB1* rs1045642TT và allele T *ABCB1* rs1045642 có thể là những yếu tố giúp làm giảm nguy cơ kháng thuốc (OR < 1); trong khi allele C *ABCB1* rs1045642 làm tăng nguy cơ kháng thuốc (OR > 1) ở trẻ mắc động kinh khởi phát sau 1 tuổi. Ngoài hai kiểu gen và hai allele trên, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kháng thuốc và đáp ứng khởi phát sau 1 tuổi ở các biến thể gen còn lại. Chi tiết kết quả đánh giá đặc điểm di truyền các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* được trình bày trong Bảng 3.26.

3.3.3.2 Mối liên quan đặc điểm di truyền và biểu hiện sốt co giật đến khả năng kháng thuốc

Bảng 3.27. Mối liên quan các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* và tình trạng kháng thuốc trong nhóm không có tiền sử co giật do sốt

Gen	**Biến thể**	**Nhóm đáp ứng n (%)**	**Nhóm kháng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	**p**
SCN1A	rs2298771					
	AA	68	51	ref		
	GA	14	20	1,891	0.873-4.193	0,099
	GG	1	1			

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
	GG+GA/AA	15	21	1,891	0.873-4.193	0,099
	GA+AA/GG	82	71	0,868	0.021-34.279	0,92
	A	150	122	0,573	0.271-1.180	0,125
	G	16	22	1,742	0.847-3.678	
	rs3812718					
	CC	9	19	ref		
	CT	**42 (50,6)**	**24 (33,33)**	**0,276**	**0.103-0.696**	**0,005**
	TT	32	29	0,436	0.162-1.102	0,074
	CC+CT/TT	51	43	1,176	0.685-2.019	0,551
	CT+TT/CC	74	53	0,85	0.495-1.459	
	C	**60 (36,14)**	**62 (43,02)**	**1,762**	**1.097-2.840**	**0,018**
	T	106	82	0,749	0.473-1.184	0,214
	rs10188577					
	AA	57	48	ref		
	AG	22	23	1,239	0.612-2.515	0,544
	GG	4	1	0,329	0.011-2.476	0,258
	AA+AG/GG	79	71	1,027	0.537-1.958	0,934
	GG+AG/AA	26	24	0,973	0.510-1.860	
	A	136	119	1,048	0,583-1,899	0,87
	G	30	25	0,953	0,526-1,714	
ABCB1	rs1128503					
	TT	37	29	ref		
	TC	35	32	1,164	0,586-2,321	0,658
	CC	11	11	1,271	0,474-3,416	0,621
	TT+TC/CC	72	61	0,906	0,528-1,556	0,719
	TC+CC/TT	46	43	1,102	0,642-1,893	0,719
	T	109	90	0,871	0,546-1,391	0,562
	C	57	54	1,146	0,718-1,829	0,562
	rs1045642					

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
	TT	13	7	0,457	0,148-1,309	0,134
	TC	45	35	0,65	0,323-1,3	0,217
	CC	25	30	ref		
	TT+TC/CC	58	42	0,606	0,309-1,177	0,134
	TC+CC/TT	70	65	1,702	0,647-4,853	0,271
	T	71	49	0,691	0,433-1,096	0,114
	C	95	95	1,446	0,911-2,305	
GABRA1	rs2279020					
	GG	19	17	ref		
	GA	46	41	0,991	0,453-2,194	0,992
	AA	18	14	0,781	0,328-2,295	0,774
	GG+GA/AA	65	58	1,038	0,625-1,724	0,883
	GA+AA/GG	64	55	0,963	0,579-1,599	0,883
	G	84	75	1,06	0,677-1,661	0,794
	A	82	69	0,942	0,602-1,475	0,794

Trong nghiên cứu, chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và tiền sử co giật do sốt ở trẻ mắc động kinh với tình trạng kháng thuốc chống động kinh. Tuy nhiên, số lượng trẻ đáp ứng thuốc có tiền sử co giật do sốt chưa đảm bảo cỡ mẫu thống kê (cỡ mẫu = 18), vì vậy chúng tôi tiến hành khảo sát ngược lại trên nhóm không có tiền sử co giật do sốt và đánh giá mối tương quan đa hình các biến thể gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1*. Kết quả phân tích chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa trong phân bố kiểu gen dị hợp tử CT (OR = 0,276; p = 0,005) và allele C (OR = 1,762; p = 0,018) của biến thể *SCN1A* rs3812718 giữa hai nhóm và đáp ứng thuốc (Bảng 3.27).

3.3.3.3. Mối liên quan đặc điểm di truyền và tình trạng phát triển tâm thần - vận động đến khả năng kháng thuốc

Bảng 3.22. Mối liên quan các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* và tình trạng kháng thuốc trong nhóm chậm phát triển tâm thần - vận động

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
SCN1A	rs2298771					
	AA	34	74	ref		
	AG	**3 (7,89)**	**30 (28,57)**	**4,373**	**1,414-19,959**	**0,01**
	GG	1	1			
	GG+GA/AA	**4 (10,53)**	**31 (29,52)**	**4,373**	**1,414-19,959**	**0,01**
	GA+AA/GG	37	104	2,813	0,070-111,499	0,459
	A	**71 (93,42)**	**178 (84,76)**	**0,246**	**0,055-0,721**	**0,011**
	G	**5 (6,58)**	**32 (15,24)**	**4,056**	**1,385-17,942**	**0,011**
	rs3812718					
	CC	5	26	ref		
	CT	17	37	0,429	0,125-1,259	0,119
	TT	15	42	0,55	0,159-1,634	0,276
	CC+CT/TT	22	63	1,157	0,613-2,211	0,647
	CT+TT/CC	32	79	0,864	0,452-1,630	0,647
	C	27	89	1,276	0,741-2,230	0,375
	T	47	121	0,783	0,448-1,348	0,375
	rs10188577					
	AA	23	75	ref		
	AG	12	29	0,74	0,327-1,727	0,472
	GG	2	1	0,166	0,005-2,141	0,087
	AA+AG/GG	35	104	1,389	0,645-2,897	0,386
	GG+AG/AA	14	30	0,719	0,345-1,549	
	A	58	179	1,595	0,796-3,103	0,172
	G	16	31	0,626	0,322-1,255	
GABRA1	rs2279020					
	GG	8	20	ref		
	GA	21	60	1,149	0,417-2,965	0,784
	AA	8	25	1,244	0,385-4,037	0,701

Gen	Biến thể	Nhóm đáp ứng thuốc n (%)	Nhóm kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	p
	GG+GA/AA	29	80	0,941	0,515-1,720	0,842
	GA+AA/GG	29	85	1,062	0,581-1,941	0,842
	G	37	100	0,909	0,533-1,549	0,724
	A	37	110	1,099	0,645-1,874	0,724
ABCB1	rs1128503					
	TT	17	39	ref		
	TC	12	51	1,836	0,786-4,411	0,151
	CC	8	15	0,815	0,290-2,392	0,7
	TT+TC/CC	29	90	0,942	0,484-1,807	0,853
	TC+CC/TT	20	66	1,061	0,553-2,065	0,853
	T	46	129	0,97	0,557-1,671	0,911
	C	28	81	1,029	0,598-1,795	0,911
	rs1045642					
	TT	6	9	0,469	0,139-1,651	0,205
	TC	17	51	0,935	0,407-2,121	0,867
	CC	14	45	ref		
	TT+TC/CC	23	60	0,842	0,448-1,594	0,592
	TC+CC/TT	31	96	1,187	0,627-2,228	0,592
	T	29	69	0,759	0,439-1,324	0,324
	C	45	141	1,317	0,754-2,277	0,324

Trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm trẻ có chậm phát triển tâm thần - vận động. Kết quả chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng trong phân bố kiểu gen GA (OR = 4,373; p = 0,01) và cả 2 allele A (OR = 0,246; p = 0,011), G (OR = 4,056; p = 0,011) của biến thể *SCN1A* rs2298771 (Bảng 3.28). Thêm vào đó, mô hình di truyền lặn (GG+GA/AA) biến thể gen *SCN1A* rs2298771 ở nhóm kháng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng thuốc (OR = 4,373; p = 0,01)

3.3.3.4. Mối liên quan đặc điểm di truyền và tiền sử trạng thái động kinh đến khả năng kháng thuốc

Bảng 3.29. Mối liên quan các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* và tình trạng kháng thuốc trong nhóm không có tiền sử trạng thái động kinh

Gen	**Biến thể**	**Đáp ứng n (%)**	**Kháng thuốc n (%)**	**OR**	**95% CI**	***p***
SCN1A	rs2298771					
	AA	82	59	ref		
	AG	16	23	1,984	0,967-4,160	0,058
	GG	1	1			
	GG+GA/AA	17	24	1,984	0,967-4,160	0,058
	GA+AA/GG	98	82	0,837	0,021-33,012	0,9
	A	180	141	0,549	0,273-1,075	0,076
	G	18	25	1,821	0,929-3,650	0,076
	rs3812718					
	CC	11	18	ref		
	CT	**53 (53,54)**	**28 (33,73)**	**0,327**	**0,131-0,784**	**0,009**
	TT	35	37	0,651	0,261-1,568	0,329
	CC+CT/TT	64	46	0,973	0,590-1,600	0,914
	CT+TT/CC	88	65	1,027	0,624-1,693	
	C	75	64	1,029	0,671-1,574	0,894
	T	123	102	0,971	0,635-1,488	
	rs10188577					
	AA	70	57	ref		
	AG	25	25	1,226	0,633-2,377	0,538
	GG	4	1	0,34	0,012-2,540	0,271
	AA+AG/GG	95	82	1,038	0,562-1,911	0,902
	GG+AG/AA	29	26	0,962	0,523-1,776	
	A	165	139	1,028	0,589-1,809	0,918
	G	33	27	0,972	0,552-1,697	
ABCB1	rs1128503					
	TT	43	31	ref		
	TC	41	42	1,416	0,752-2,683	0,274
	CC	15	10	0,928	0,356-2,344	0,868

Gen	Biến thể	Đáp ứng n (%)	Kháng thuốc n (%)	OR	95% CI	*p*
	TT+TC/CC	84	73	0,936	0,571-1,532	0,791
	TC+CC/TT	56	52	1,068	0,652-1,748	0,791
	T	127	104	0,937	0,610-1,441	0,768
	C	71	62	1,066	0,693-1,637	0,768
	rs1045642					
	TT	15	7	0,392	0,133-1,057	0,058
	TC	51	36	0,584	0,309-1,096	0,09
	CC	33	40	ref		
	TT+TC/CC	66	43	0,721	0,438-1,181	0,191
	TC+CC/TT	84	76	1,386	0,846-2,282	0,191
	T	**81 (40,91)**	**50 (30,12)**	0,623	0,401-0,963	**0,032**
	C	**117 (59,09)**	**116 (69,88)**	1,602	1,037-2,490	**0,032**
GABRA1	rs2279020					
	GG	22	19	ref		
	GA	54	46	0,985	0,473-2,065	0,97
	AA	23	18	0,907	0,375-2,187	0,824
	GG+GA/AA	76	65	1,028	0,642-1,647	0,904
	GA+AA/GG	77	64	0,971	0,607-1,555	0,904
	G	98	84	1,045	0,691-1,581	0,833
	A	100	82	0,956	0,632-1,446	0,833

Trong nghiên cứu, chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và tiền sử trạng thái động kinh với tình trạng kháng thuốc. Tuy nhiên, số lượng trẻ đáp ứng thuốc có tiền sử trạng thái động kinh chưa đảm bảo cỡ mẫu thống kê (cỡ mẫu = 2), vì vậy chúng tôi tiến hành khảo sát ngược lại trên nhóm không có tiền sử trạng thái động kinh và đánh giá mối tương quan đa hình các biến thể gen *SCN1A, ABCB1 và GABRA1*. Kết quả phân tích chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân bố kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT (OR = 1,984; p = 0,01) và phân bố của cả hai allele T (OR = 0,623; p = 0,032) và allele C (OR = 1,602; p = 0,032) biến thể *ABCB1* rs1045642 (Bảng 3.29).

3.3.3.5. *Đánh giá mối liên quan đặc điểm di truyền kết hợp cùng đa yếu tố lâm sàng liên quan đến khả năng kháng thuốc*

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa kiểu gen *SCN1A* rs2298771GA, *SCN1A* rs3812718CT và một vài yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc

Yếu tố nguy cơ lâm sàng và biến thể gen *SCN1A* rs2298771GA, *SCN1A* rs3812718CT	**OR**	**95% CI**	**p**
Điểm chặn (Intercept)	0,05	0,02 – 0,11	**<0,001**
***SCN1A* rs2298771 [GA]**	2,43	0,99 – 6,50	0,062
Khởi phát sớm	1,80	0,87 – 3,79	0,116
Tiền sử co giật do sốt	3,23	1,42 – 7,87	**0,007**
Tiền sử co giật sơ sinh	3,57	0,95 – 18,73	0,086
Chậm phát triển tâm thần - vận động	25,56	10,69 – 71,08	**<0,001**
Quan sát (Observations)	211		
R^2 Tjur	0,433		
Điểm chặn (Intercept)	0,07	0,01 – 0,29	**0,001**
***SCN1A* rs3812718 [CT]**	0,38	0,12 – 1,05	0,071
Khởi phát sớm	2,30	0,88 – 6,13	0,091
Tiền sử co giật do sốt	2,66	0,93 – 8,43	0,078
Tiền sử co giật sơ sinh	3,11	0,63 – 22,05	0,202
Chậm phát triển tâm thần - vận động	34,16	10,27 – 162,22	**<0,001**
Quan sát (Observations)	130		
R^2 Tjur	0,482		

Thông qua một loạt phân tích mối tương quan giữa đặc điểm di truyền đến khả năng kháng thuốc động kinh ở trẻ một cách tổng quát hoặc gắn với các yếu tố lâm sàng đi kèm, chúng tôi lựa chọn hai kiểu gen *SCN1A* rs2298771GA và

rs3812718CT để phân tích sâu hơn. Áp dụng mô hình hồi quy logistic, đánh giá mối tương quan giữa hai biến thể này đến khả năng kháng thuốc khi tác động cùng các chỉ số lâm sàng đặc trưng khác, bao gồm: khởi phát sớm (≤ 12 tháng), tiền sử co giật do sốt, tiền sử co giật sơ sinh và chậm phát triển tâm thần - vận động. Phân tích chỉ ra không có mối quan hệ có ý nghĩa thống kê giữa hai SNP và tính kháng thuốc ở cả hai nhóm động kinh ($p > 0,05$). Những trẻ có chậm phát triển tâm thần – vận động và tiền sử co giật do sốt có nguy cơ kháng thuốc cao hơn ($p < 0,05$).

3.4. Kết quả phân tích giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa 11 mẫu động kinh kháng thuốc

Như chúng tôi đã đề cập ở trên, kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (WES) là một trong những công nghệ NGS cho phép giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa của hệ gen người, vùng chỉ chiếm 1% kích thước bộ gen nhưng có chứa đến 85% số lượng các biến thể gây bệnh. Đây được xem là một kỹ thuật xét nghiệm di truyền chẩn đoán tối ưu. Tuy nhiên, thực tế chưa được áp dụng nhiều trong cộng đồng một phần do kinh phí xét nghiệm khá cao. Trong phạm vi đề tài chúng tôi lựa chọn 11 trẻ mắc bệnh não động kinh khởi phát sớm với các đặc điểm nội trội như sau: tuổi khởi phát động kinh sớm (≤ 12 tháng), tình trạng kháng thuốc dai dẳng với tần suất cơn động kinh xuất hiện hằng ngày, kèm theo tình trạng thoái lui hệ thống thần kinh biểu hiện bằng chậm phát triển tâm thần - vận động nặng và nghiêm trọng.

Bảng 3.31. Đặc điểm lâm sàng của 11 trẻ mắc bệnh não động kinh khởi phát sớm

Mẫu	Giới tính	Tuổi (tháng)	Tuổi khởi phát cơn	TS co giật do sốt	TS co giật sơ sinh	TS trạng thái ĐK	Chậm PT TTVĐ (mức độ)	ĐNĐ	MRI sọ não	Cơn TB (phút)	Tần số cơn CG/ tháng	Tần số cơn hiện tại (cơn/ tháng)	Số (thuốc) đã dùng
DRE10	Nam	50	8	-	+	-	+ (CN)	+	-	1	7	5	3 (Natri Valproat; Topiramate, Tevetiracetam)
DRE17	Nữ	18	2	-	+	+	+ (CNT)	+	+	5	30	5	3 (Natri Valproat; Oxacabamazepin; Levetriacetam)
DRE18	Nữ	28	3	-	+	-	+ (CN)	+	-	1	30	40	4 (Natri Valproat; Oxacabamazepin; Levetriacetam; Vigabatril)
DRE25	Nữ	39	6	-	+	-	+ (CN)	+	-	4	10	3	3 (Natri Valproat; Oxacabamazepin; Lammotrigine)
DRE48	Nữ	26	1	-	+	-	+ (CN)	+	-	1	30	5	2 (Natri Valproat; oxcarbamazepin)
DRE49	Nữ	13	3	-	+	+	+ (CN)	+	-	1	30	20	4 (Natri Valproat; Vigabatril; Levetiracetam; Lammotrigine)
E73	Nam	66	2	-	+	-	+ (CN)	+	+	1	10	5	3 (Natri Valproat; Levetriacetma; Oxcarbamzepin)
HANDRE1	Nam	10	1	-	+	+	+ (CN)	+	+	2	30	30	4 (Vigabatrine; Levetiracetam; Lamotrigine; Gardena)
HANDRE12	Nữ	7	1	-	+	+	+ (CN)	+	+	1	12	20	4 (Natri Valproat; Vigabatrine; Topiramate; Levetiracetam)
HANDRE18	Nữ	54	2	-	+	-	+ (CNT)	+	+	4	5	2	2 (Oxcarbamazepin; Topiramate)
HANDRE45	Nữ	30	5	+	+	-	+ (CN)	+	+	4	10	20	2 (Oxcarbamazepin; Valproic Acid)
Tổng hợp	**3 nam, 8 nữ**			**1/11**	**11/11**	**4/11**	**11/11**	**11/11**	**6/11**				

** Tuổi tại thời điểm thu mẫu*

"+/-": có bất thường/không bất thường.

Chữ viết tắt: CĐ ĐK, chẩn đoán động kinh; ĐKKT, động kinh kháng thuốc; TS SCG, tiền sử sốt co giật; TS CGSS, tiền sử co giật sơ sinh; TTĐK, trạng thái động kinh; PT TTVĐ, phát triển tâm thần vận động; ĐNĐ, điện não đồ; MRI, chụp cộng hưởng từ; TB, trung bình; CN, chậm nặng; CNT, chậm nghiêm trọng.

Bảng 3.32. Kết quả đánh giá dữ liệu thô của 11 mẫu nghiên cứu được lựa chọn làm WES

Tên mẫu	Tổng số nucleotide được đọc (bp)	Tổng số đoạn đọc	GC%	AT%	Q20%	Q30%
DRE10	8,301,715,750	54,978,250	51,8	48,2	97,5	93,2
DRE17	6,636,547,848	43,950,648	51,9	48,1	97,3	92,9
DRE18	6,057,176,552	40,113,752	52,2	47,8	97,4	93,2
DRE25	6,072,190,180	40,213,180	52,4	47,6	97,3	93
DRE48	8,180,248,028	54,173,828	52,6	47,4	97,5	93,3
DRE49	8,100,109,610	53,643,110	52,3	47,7	97,3	93
E73	7,110,444,134	47,089,034	52,1	47,9	97,4	93,1
HANDRE1	7,137,766,678	47,269,978	52,3	47,7	97,3	93,1
HANDRE12	7,142,826,386	47,303,486	52,2	47,8	97,2	92,7
HANDRE18	7,050,800,946	46,694,046	52,3	47,7	97,5	93,4
HANDRE45	8,246,127,818	54,610,118	52	48	97.4	93.1

Kết quả thô của 11 mẫu nghiên cứu được lưu giữ trên hệ thống máy chủ của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Hàng tỷ base (>7 tỷ base) đã được đọc trên mỗi mẫu với trung bình hơn 48 triệu đoạn đọc và độ chính xác cao (Q30 trung bình là 93%) (Bảng 3.32). Kết quả này đảm bảo dữ liệu đáp ứng đủ chất lượng và độ tin cậy để tiến hành các phân tích tiếp theo.

Bảng 3.33. Các biến thể nguyên nhân/nguy cơ được xác định thông qua phân tích WES

Tên mẫu	Biến thể	Tần số		Loại biến thể	dbSNP	ClinVar	Dự đoán *in silico*			Kiểu gen	Kiểu di truyền
		1000g	gnomAD				SIFT	Polyphen2	MuTas		
DRE10	*TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del (p.K630Qfs*22)	-	-	FS	rs118203595	P	-	-	-	het	AD
DRE17	*NOTCH3* (NM_000435) c.1864G>C (p.D622H)	-	-	Missense	rs1555728728	-	D	D	D	het	AD
DRE18	*PHACTR1* (NM_001322313) c.473C>G (p.P158R)	-	-	Missense	mới	-	D	-	D	het	AD
DRE25	*SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213X)	-	-	stop gain	mới	-	-	-	A	het	AD
DRE48	*EFHC1* (NM_018100) c.1061A>G (p.Y354C)	0,0002	6,56e-6	Missense	rs533695444	U	D	D	D	het	AD/AR
DRE49	*EFHC1* (NM_018100) c.1061A>G (p.Y354C)	0,0002	6,56e-6	Missense	rs533695444	U	D	D	D	het	AD/AR
HANDRE12	*CACNA1H* (NM_021098.3) c.4045G>A (p.A1349T)	0,0004	6,75e-5	Missense	rs200400235	U	D	D	D	het	AD
HANDRE18	*CACNA1H* (NM_021098.3) c.395G>A (p.R132H)	-	1,25e-6	missense	rs1966857032	-	D	D	D	het	AD

Tên mẫu	Biến thể	Tần số		Loại biến thể	dbSNP	ClinVar	Dự đoán *in silico*			Kiểu gen	Kiểu di truyền
		1000g	gnomAD				SIFT	Polyphen2	MuTas		
	SLC12A5 (NM_020708.5) c.2717C>T (p.T906M)	-	4e-6	Missense	rs774769322	-	D	D	D	het	AD/AR
	DPYD (NM_000110.4) c.2657G>A (p.R886H)	0,0002	1,8e-5	Missense	rs1801267	U	D	D	A	het	AD/AR
	TUBB2B (NM_178012) c.743C>T (p.A248V)	0,0043	0,00136	Missense	rs777598117	C	D	B	D	het	AD

(-), không có thông tin.
Chữ viết tắt: 1000g, Cơ sở dữ liệu 1000 genome; gnomAD, Cơ sở dữ liệu tổng hợp bộ gen; FS (frameshift), dịch khung; MuTas, MutationTaster; P/D/A, gây bệnh/có hại; U, chưa rõ tác động; C, vẫn còn tranh cãi; B, lành tính; het, dị hợp tử; AD/AR, di truyền trội/lặn nhiễm sắc thể thường.

Dựa trên bộ dữ liệu WES, toàn bộ các biến thể nonsynonymous và các indel có tần số nhỏ hơn 5% thuộc bộ 511 gen (Phụ lục 7, trang XXIII) liên quan động kinh được sàng lọc. Căn cứ mô hình di truyền phù hợp cũng như các thông tin về khả năng gây bệnh/có hại của biến thể trên các cơ sở dữ liệu cũng như các công cụ dự đoán, tổng số 10 biến thể nguyên nhân/nguy cơ đã được xác định ở 9/11 trường hợp. Các biến thể này nằm trên 09 gen, bao gồm: *TSC1*, *NOTCH3*, *PHACTR1*, *SCN1A*, *EFHC1*, *CACNA1H*, *SLC12A25*, *DPYD* và *TUBB2B*. Trong đó, biến thể *TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) đã được báo cáo là biến thể gây bệnh trên cơ sở dữ liệu ClinVar (Bảng 3.33). Hai trẻ mắc động kinh kháng thuốc mã hóa E73 và HANDRE1 là những trường hợp không tìm thấy biến thể liên quan nào đáp ứng các tiêu chí sàng lọc (mô hình di truyền không phù hợp) thông qua phân tích WES.

Trường hợp đầu tiên (DRE10) là một bé trai, 50 tháng tuổi, thông qua phân tích WES xác định được một biến thể dị hợp tử gen *TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del có thể là nguyên nhân đẫn đến động kinh ở trẻ. Đây là một biến thể dịch khung đã biết (dbSNP ID: rs118203595) nằm trên exon 15, tạo mã kết thúc sớm tại codon 652 trên chuỗi polypeptide (p.K630Qfs*22). Biến thể đã được báo cáo là biến thể gây bệnh trên cơ sở dữ liệu ClinVar (ID: 5097), liên quan đến các trường hợp mắc phức hợp xơ cứng củ (tuberous sclerosis).

Trường hợp thứ hai (DRE17) là một bé gái 18 tháng tuổi, phân tích WES chỉ ra biến thể dị hợp tử c.1864G>C (p.D622H) nằm trên exon 12 gen *NOTCH3* (NM_000435) là biến thể nguy cơ ứng viên. Đây là một biến thể thay thế đã biết (dbSNP: ID rs1555728728), được dự đoán là gây bệnh ở cả ba công cụ phân tích *in silico* (SIFT, Polyhen2 và Mutation Taster).

Trường hợp thứ ba (DRE18) là bé gái 28 tháng tuổi được xác định mang biến thể c.473C>G dị hợp tử gen *PHACTR1* (NM_001322313) thông qua phân tích WES. Biến thể c.473C>G nằm trên exon 5, dẫn đến sự thay thế proline thành arginine tại vị trí condon 158 trên chuỗi polypeptide (p.P158R). Đây là một biến thể mới, chưa được báo cáo trên bất kỳ cơ sở dữ liệu nào và được dự đoán là gây bệnh/ có hại bởi SIFT và Mutation Taster.

Trường hợp thứ tư (DRE25) là nữ, 39 tháng tuổi, kết quả WES chỉ ra mang biến một biến thể vô nghĩa (nonsense) nằm trên exon 8 gen *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A. Sự thay thế cytosine (C) bằng adenine (A) đã dẫn đến sự thay thế serine thành mã kết thúc tại vị trí 213 trên chuỗi polypeptide (p.S213*). Biến thể *SCN1A* c.638C>A (p.S213*) là một biến thể mới, chưa được tìm thấy trên bất kỳ cơ sở dữ liệu hay công bố khoa học nào trước đó.

Trường hợp thứ năm (DRE48, 26 tháng tuổi) và sáu (DRE49, 13 tháng tuổi) đều là hai bé gái, được xác định cùng mang biến thể dị hợp tử c.1061A>G (p.Y354C) nằm trên exon 6 gen *EFHC1* (NM_018100). Đây là một biến thể đã biết và đã được báo cáo trên cơ sở dữ liệu dbSNP (ID: rs533695444) và ClinVar (chưa rõ tác động, ID: 1482232). Cả ba công cụ phân tích *in silico* bao gồm SIFT, Polyphen2 và Mutation Taster đều dự đoán đây là một biến thể gây hại.

Trường hợp thứ bảy (HANDRE12) là nữ, 07 tháng tuổi. Phân tích WES chỉ ra trẻ mang một biến thể thay thế dị hợp tử c.4045G>A nằm trên exon 21 gen *CACNA1H* (NM_021098.3) dẫn đến sự thay thế adenine thành threonine tại vị trí 1349 trên phân tử protein (p.A1349T). Biến thể c.4045G>A là một biến thể đã biết (dbSNP ID: rs200400235), được báo cáo là chưa rõ tác động trên cơ sở dữ liệu ClinVar (ID: 529637). Phân tích *in silico* chỉ ra biến thể thay thế c.4045G>A (p.A1349T) là biến thể có hại.

Trường hợp thứ tám (HANDRE18) là một bé gái 54 tháng tuổi được chỉ ra cũng mang một biến thể thay thế đã biết gen *CACNA1H* (NM_021098.3), nằm trên exon 3, tại vị trí c.395G>A (p.R132H) (dbSNP ID: rs1966857032). Ngoài ra, một biến thể nguy cơ ứng viên khác cũng được xác định nằm trên exon 21 gen *SLC12A5* (NM_020708.5) tại vị trí c.2717C>T (p.T906M) và đã được báo cáo trên cơ sở dữ liệu dbSNP (ID: rs774769322). Cả hai biến thể này đều được dự đoán là gây bệnh/ có hại trên cả 3 công cụ phân tích *in silico* gồm SIFT, Polyphen2 và Mutation Taster.

Trường hợp cuối cùng được báo cáo tìm thấy biến thể gen liên quan thông qua phân tích WES trong nghiên cứu này là một bé gái, 30 tháng tuổi (HANDRE45). Trẻ được xác định mang hai biến thể thay thế dị hợp tử đã biết *DPYD* (NM_000110.4) c.2657G>A (p.R886H) (dbSNP ID: rs1801267) và *TUBB2B* (NM_178012) c.743>T (p.A248V) (dbSNP ID: rs777598117). Biến thể *DPYD* c.2657G>A được báo cáo là chưa rõ tác động trên cơ sở dữ liệu ClinVar (ID: 437); trong khi biến thể *TUBB2B* c.743>T vẫn còn đang tranh cãi với 1 cáo cáo gây bệnh và 2 báo cáo chưa rõ tác động (ID: 381699).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Trong chuyên ngành thần kinh trẻ em, động kinh kháng thuốc là mối quan tâm hàng đầu của các nhà lâm sàng bởi sự phức tạp trong phân loại, xác định căn nguyên, và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo các yếu tố nguy cơ về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể di truyền liên quan giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng tình trạng kháng thuốc từ đó xây dựng kế hoạch điều trị phù hợp ngay từ giai đoạn đầu tiếp cận. Nghiên cứu chúng tôi được tiến hành trên 213 trẻ được chẩn đoán động kinh theo tiêu chuẩn của ILAE 2014 và phân thành 2 nhóm: động kinh kháng thuốc và động kinh đáp ứng theo tiêu chuẩn ILAE 2010. Với mong muốn xác định được các yếu tố nguy cơ dựa trên đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cùng với phân tích di truyền trên chủng tộc người Việt Nam từ đó có hướng tiếp cận mới trong chẩn đoán và điều trị động kinh kháng thuốc.

4.1. Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 58,1 ± 45,0 tháng, nhóm kháng thuốc là 54,9 ± 46 tháng và của nhóm đáp ứng thuốc là 63,4 ± 48,8 tháng. Độ tuổi chung của nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tập trung từ 1 tuổi đến dưới 6 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Gururaj A. và cs (2006) thực hiện ở các trẻ từ 2 tháng đến 13 tuổi và của Saygi S. (2014) thực hiện trên nhóm trẻ từ 1 tháng đến 18 tuổi [106], [107]. Lý giải cho điều này có thể là do phương pháp nghiên cứu và cỡ mẫu của các tác giả thực hiện khác nhau, cụ thể là tác giả Gururaj A. nghiên cứu tiến cứu trên 105 trẻ mắc động kinh trong 5 năm, tác giả Saygi S. nghiên cứu trên 241 trẻ mắc động kinh thực hiện ở trẻ đến trên 18 tuổi trong khi của chúng tôi chỉ thực hiện đến trẻ dưới 16 tuổi.

Như vậy, đa số nghiên cứu thực hiện trên trẻ em đều thuộc nhóm trẻ nhỏ và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai nhóm động kinh kháng thuốc và động kinh đáp ứng thuốc với p > 0,05. Kết luận trung bình tuổi của hai nhóm tương đương nhau [108]. Các nghiên cứu dịch tễ động kinh cho thấy tỉ lệ mắc cao nhất vào trong năm đầu đời và giảm dần cuối năm 10 tuổi đến trưởng thành. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi chung tập trung từ 1 đến dưới 6 tuổi, điều này có thể giải thích là do tiêu chuẩn và điều kiện chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi khác so với việc lấy mẫu nghiên cứu động kinh chung mà các nghiên cứu dịch tễ đã báo cáo.

Trong phân nhóm tuổi, chúng tôi chú ý nhiều đến nhóm có biểu hiện cơn động kinh khởi phát sớm (≤ 12 tháng tuổi), theo Fine A. và cs năm 2020, đây là nhóm tuổi liên quan nhiều đến bệnh não động kinh, mà nguyên nhân hàng đầu là do biến đổi di truyền gây nên. Đây là nhóm có nguy cơ kháng thuốc động kinh cao và được tác giả khuyến cáo cần chỉ định xét nghiệm di truyền sớm [67]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 104 trẻ mắc động kinh khởi phát sớm với 71/104 trẻ thuộc nhóm động kinh kháng thuốc chiếm 68,72% và 33/104 trẻ thuộc nhóm động kinh đáp ứng chiếm 31,73%. Kết quả này tương đồng với Gururaj A. và cs (2006) [106].

4.1.1.2. Giới

Phần lớn nghiên cứu về giới tính trong động kinh nói chung và động kinh kháng thuốc nói riêng cho thấy, tỉ lệ giới tính nam hơi ưu thế hơn nữ. Các nghiên cứu cũng chưa giải thích được cơ chế chính xác của tình trạng ưu thế này. Tuy nhiên khi nghiên cứu về mức độ nặng của động kinh hay là yếu tố liên quan đến tình trạng kháng thuốc, một số nghiên cứu gần đây cho rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong giới tính. Theo Xue-Ping W. và cs (2019) nghiên cứu tổng hợp phân tích yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc từ năm 1993 đến năm 2018, kết quả tổng hợp có 14 yếu tố nguy cơ, tuy nhiên yếu tố giới tính không được xác định là một trong những yếu tố nguy cơ

kháng thuốc [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỉ lệ nam nữ lần lượt là 51,17% và 48,82%, không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm động kinh kháng thuốc và động kinh đáp ứng với p > 0,05. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Wirrell E. và cs năm 2012 với tỉ lệ giới tính nam mắc động kinh là 51% [110].

4.1.2. Đặc điểm tiền sử

4.1.2.1. Trạng thái động kinh

Trạng thái động kinh là một trong những cấp cứu thần kinh thường gặp nhất ở trẻ em với hậu quả thần kinh nặng nề, nguy cơ tử vong cao. Trong nghiên cứu này, tôi sử dụng điểm cắt cho tiêu chuẩn chẩn đoán trạng thái động kinh của ILAE 2015 là cơn co giật kéo dài trên 5 phút hoặc không có hồi phục ý thức giữa các cơn, thời gian này được rút ngắn so với thời gian co giật kéo dài 30 phút của tiêu chuẩn trước đó [111]. Chính vì thế nên khi so sánh với các nghiên cứu trước năm 2015 chúng tôi nhận thấy các tỉ lệ khác nhau khi đánh giá trạng thái động kinh.

Theo Loddenkemper T. năm 2011, có khoảng 17 đến 23 trong số 100.000 trẻ em bị trạng thái động kinh mỗi năm với tần suất cao nhất gặp ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi [112]. Theo nghiên cứu của ở Anh, tỉ lệ hiện mắc ở trẻ nhỏ hơn 1 tuổi là 51/100.000 trẻ, 1 tuổi đến 4 tuổi là 29/100.000 trẻ và trẻ từ 10 đến 15 tuổi là 2/100.000 trẻ [113].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ ghi nhận được 31 trong số 213 trẻ có tiền sử trạng thái động kinh theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ILAE 2015. Tỉ lệ nghiên cứu của chúng tôi là 14,6% trong đó 28 trẻ thuộc nhóm động kinh kháng thuốc chiếm tỉ lệ cao hẳn so với nhóm đáp ứng thuốc. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 17,3, p = 0,000. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Gururaj và cs (2006), Xue-Ping W. và cs (2019), Karaoğlu P.và cs (2021) đều cho thấy tiền sử trạng thái động kinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc trong điều trị động kinh [60],

[106], [109]. Như vậy, trạng thái động kinh là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong tiên lượng động kinh kháng thuốc, điều này cũng đã được đưa ra trong kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đa biến cũng ghi nhận trạng thái động kinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc với OR = 24,1, p = 0,00. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả của Chentouf A. và cs (2016) [114]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không chấp nhận mối tương quan này. Lý giải cho sự mẫu thuẫn này, các tác giả Arafa M.A. và cs (2011) và Moinuddin A. và cs (2019) cho rằng những đợt trạng thái động kinh xảy ra thường sau khi tình trạng kháng thuốc đã được thiết lập [115], [116] . Chính vì vậy, trạng thái động kinh được xem như là một đặc điểm hơn là nguyên nhân của động kinh kháng thuốc. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận được từ nghiên cứu của Berg A.T và cs (1996), theo tác giả này khi có trạng thái động kinh thường kèm theo có bất thường về thần kinh và trong những trường hợp không ghi nhận được bất thường lúc ban đầu thì sẽ xuất hiện sau đó [117]. Chính vì vậy, tác giả cho rằng sự hiện diện của trạng thái động kinh trước khi bắt đầu chẩn đoán động kinh có thể là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa, nó có thể là dấu hiệu của nguyên nhân động kinh tiềm ẩn kể cả khi không có dấu hiệu gì gợi ý tại thời điểm chẩn đoán.

4.1.2.2. Co giật sơ sinh

Trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được 20 trẻ có tiền sử co giật sơ sinh chiếm 9,38%, trong nhóm động kinh kháng thuốc và nhóm động kinh đáp ứng, co giật sơ sinh chiếm tỉ lệ lần lượt là 15,18% và 2,97%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 5,85, p = 0,006. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Gururaj A. và cs (2006) với 9,5% trẻ có tiền sử co giật sơ sinh và sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm với p = 0,001 [106]. Tuy nhiên, tỉ lệ trẻ có tiền sử co giật sơ sinh của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Berg A.T và cs (1996) với tỉ lệ 10,5% và nghiên cứu của Kwong K.L. và cs (2003) với tỉ lệ 2,7% trẻ tiền sử co giật sơ sinh [117], [118]. Điều này có thể

được lý giải bởi sự tiến bộ trong chăm sóc trẻ chu sinh, trẻ sinh non và chẩn đoán tiền sản, giúp giảm được tần suất tử vong sơ sinh do phát hiện sớm các dị tật bẩm sinh, phòng ngừa sinh ngạt và điều trị tốt các bệnh lý thời kỳ sơ sinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm động kinh kháng thuốc, có tới 15,2% trẻ có tiền sử co giật sơ sinh, cao hơn nhiều so với chỉ 3% trong nhóm động kinh đáp ứng thuốc. Trong báo cáo phân loại, định nghĩa các hội chứng của ILAE 2022 đánh giá các hội chứng động kinh lứa tuổi sơ sinh tiên lượng nặng, nguyên nhân đầu tiên được xếp là nguyên nhân di truyền [65]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu của các tác giả Berg A.T và cs (1996), Kwong K.L. và cs (2003) và Gururaja A. và cs (2006) với tỉ lệ tiền căn co giật trong nhóm động kinh kháng thuốc lần lượt là 17,1%, 13,6% và 18% [106], [117], [118]. Khi phân tích hồi quy đa biến ghi nhận tiền sử co giật sơ sinh có mối tương quan với tình trạng kháng thuốc với OR = 5,7, và p = 0,04. Một nghiên cứu trên cộng động ở trẻ mắc động kinh tại Rochester Minnesota, Annergers J.F và cs (1979) thấy rằng những trẻ mắc động kinh giai đoạn sơ sinh, có biểu hiện chậm phát triển tâm thần - vận động chỉ có 46% cơ hội đạt kiểm soát cơn co giật [119].

Chính vì vậy, những trẻ mắc động kinh có cơn co giật khởi phát sơ sinh càng tiên lượng xấu về khả năng đáp ứng với điều trị thuốc. Mặt khác co giật ở độ tuổi này sẽ làm gia tăng khoảng thời gian não bộ chịu ảnh hưởng từ cơn co giật và càng làm nặng nề thêm tổn thương não.

4.1.2.3. Co giật do sốt

Trong vài thập kỷ gần đây, các tiến bộ quan trọng trong chẩn đoán hình ảnh học thần kinh, kĩ thuật gen và sinh học phân tử đã mở thêm những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của động kinh, đồng thời với sự cập nhật mới của ILAE về đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh trong lâm sàng năm 2014 và phân loại động kinh năm 2022 [14], [65]. Các nghiên cứu về hội chứng động kinh ở trẻ có tiền sử co giật do sốt trước đây chưa chẩn đoán và mô tả có thể

do số ca bệnh ít, các hội chứng hiếm gặp hay cần phải theo dõi trong một thời gian dài. Hội chứng động kinh liên quan co giật do sốt ngày càng được chẩn đoán chính xác hơn với các tiêu chuẩn rõ ràng. Cụ thể, với sự đóng góp của hình ảnh học và xét nghiệm gen các hội chứng Dravet - một bệnh não động kinh có tiên lượng lâu dài nặng, hay hội chứng FS+, GEFS+, MTLE với xơ chai hồi hải mã được phát hiện nhiều hơn. Do đó, khi chúng tôi khảo sát tiền sử do giật do sốt trong nhóm nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu ghi nhận 58 trẻ có tiền sử co giật do sốt chiếm 27,23%. Trong nhóm kháng thuốc, tỉ lệ này là 35,71%. Sự khác biệt tỉ lệ trẻ có tiền sử co giật do sốt giữa 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với OR = 2,54, p = 0,004. Kết quả chúng tôi tương đồng với nhóm nghiên cứu Xue-Ping W. và cs (2019) [109]. Khi phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi cũng ghi nhận tiền sử co giật do sốt có mối tương quan với động kinh kháng thuốc với OR = 2,6, p = 0,04.

Trong 58 trẻ có tiền sử co giật do sốt chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp mắc hội chứng động kinh điển hình gồm 4 hội chứng Dravet, đây là hội chứng có yếu tố tiên lượng động kinh kháng thuốc. Theo tác giả Scheffer I.E. và cs hội chứng Dravet và bệnh động kinh di truyền kèm co giật do sốt (GEFS+) đều có thể phát sinh do đột biến *SCN1A* - gen mã hóa tiểu đơn vị α1 của kênh natri. GEFS+ đề cập đến hội chứng động kinh gia đình trong đó ít nhất hai thành viên trong gia đình có kiểu hình phù hợp với GEFS+. GEFS+ bao gồm một loạt các mức độ bệnh từ nhẹ đến nặng, từ co giật do sốt đến hội chứng Dravet. Hội chứng Dravet là một hội chứng động kinh khởi phát nghiêm trọng ở nhóm tuổi sơ sinh với nhiều loại cơn khác nhau, kèm theo tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động. Hơn 70% trường hợp mắc hội chứng Dravet có đột biến *SCN1A*. Ngược lại, chỉ có 10% họ GEFS + có đột biến *SCN1A*. GEFS+ cũng có liên quan đến đột biến gen mã hóa tiểu đơn vị beta 1 kênh natri. Sự không đồng nhất về kiểu hình đặc trưng của họ GEFS+ có thể là do các gen biến đổi. Việc giải thích tầm quan trọng của đột biến *SCN1A* đòi hỏi sự hiểu biết thấu đáo về kiểu hình trong GEFS + trong khi đột biến cắt ngắn de novo có thể liên

quan đến kiểu hình nghiêm trọng. Việc nhận biết sớm hội chứng Dravet rất quan trọng vì việc kiểm soát tích cực các cơn động kinh có thể cải thiện kết quả phát triển [120].

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

4.1.3.1. Phân loại cơn lâm sàng

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng phân loại động kinh theo ILAE năm 2017. Những ưu điểm của phân loại này là có những loại cơn khó phân loại là dạng khởi phát cục bộ hoặc toàn thể, ví dụ cơn co cứng hay cơn co thắt nếu không có thông tin về kiểu khởi phát thì không phân loại được cơn. Một số khái niệm trong bảng phân loại cũ thiếu tính đại chúng (không được đồng thuận chung hoặc gây khó hiểu cho cộng đồng) ví dụ "rối loạn nhận thức" (dyscognitive), "tâm thần" (psychic), "cục bộ" (partial), "cục bộ đơn giản" (simple partial) và "cục bộ phức tạp" (complex partial). Việc xác định một cơn động kinh có ý thức hay không có thể gây khó khăn cho người chứng kiến mà không phải là bác sĩ lâm sàng. Khi áp dụng phân loại trong nhóm nghiên cứu các tác giả đều thấy có sự thuận lợi rõ ràng hơn [56].

Ghi nhận đặc điểm cơn trong các nghiên cứu mô tả về động kinh kháng thuốc người ta nhận thấy những trường hợp có cơn cục bộ ngay từ đầu tỉ lệ đáp ứng điều trị thuốc chống động kinh thấp hơn so với cơn toàn thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích cơn cục bộ, có tới 55,35% trường hợp thuộc nhóm kháng thuốc, trong khi đó nhóm đáp ứng thuốc là 32,67%. Ngược lại, khởi phát cơn toàn thể chúng tôi ghi nhận 65,34% ở nhóm đáp ứng cao hơn nhóm kháng thuốc là 36,60%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,000. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Arafa và cs năm 2011 với p = 0,03 [115].

4.1.3.2. Phân loại hội chứng động kinh

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 34 trường hợp được chẩn đoán hội chứng động kinh chiếm 15,96%, đa phần thuộc nhóm kháng thuốc với

79,41%. Trong các hội chứng này, chúng tôi chú ý đến các hội chứng thuộc bệnh não động kinh khởi phát sớm bao gồm: Hội chứng Dravet, Hội chứng West, Hội chứng Ohtahara.

Hội chứng West là hội chứng phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh, xảy ra khoảng 4/10.000 trẻ với các đặc điểm là cơn động kinh điển hình, điện não đồ đặc trưng và sự thoái triển phát triển tâm thần – vận động. Một số nghiên cứu về di truyền đã báo cáo các đột biến gen liên quan đến hội chứng này gồm *CDKL5, ARX, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 và STXBP1* [121].

Hội chứng Dravet là hội chứng động kinh nặng được mô tả lần đầu bởi Charlotte Dravet, có liên quan đến triệu chứng co giật do sốt và 80% là do đột biến dị hợp tử của gen *SCN1A* [121].

Hội chứng Ohtahara là hội chứng biểu hiện sớm nhất trong bệnh não động kinh với các cơn động kinh cục bộ dạng vận động, khó điều trị và tiên lượng rất nặng thường tử vong trong thời kỳ sơ sinh. Đột biến gen *STXBP1* đã được báo cáo có liên quan đến hội chứng năm kể từ năm 2008 [122].

4.1.3.3. Phân loại khởi phát sớm

Theo ILAE năm 2022, động kinh khởi phát sớm là nhóm động kinh khởi phát cơn trước 12 tháng tuổi. Nhóm này có các hội chứng động kinh liên quan bệnh não động kinh là một trong những tiêu chí tiên lượng động kinh nặng [65]. Những hội chứng động kinh kháng thuốc đã được biết đến từ lâu như bệnh não giật cơ sớm, hội chứng Ohtahara, hội chứng West, hội chứng Dravet, hội chứng Lennox Gastaut, hội chứng Doose, động kinh cục bộ di chuyển… Những thuốc chống động kinh cổ điển thường không có hiệu quả, chính vì vậy cần nhận diện sớm và có những can thiệp tích cực hơn ngoài việc sử dụng thuốc chống động kinh cổ điển, để có thể kiểm soát cơn co giật, ngăn chặn hoặc làm chậm lại quá trình mất chức năng tế bào não, ảnh hưởng hành vi và nhận thức của trẻ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 104/213 (48,82%) trẻ mắc động kinh khởi phát

sớm, trong đó nhóm động kinh kháng thuốc là 71/104 trẻ chiếm 68,26% và nhóm động kinh đáp ứng là 33/104 trẻ chiếm 31,73%. Sự khác này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Berg A.T và cs (1996) và Yilmaz B.S và cs (2013) [90], [117]. Riêng nghiên cứu của Arafa M.A và cs (2011) cho kết quả nhóm đáp ứng thuốc có tỉ lệ động kinh khởi phát sớm cao hơn ở nhóm kháng thuốc, điều này có thể giải thích là do tỉ lệ trẻ nhóm kháng thuốc – đáp ứng thuốc trong nghiên cứu của tác giả là 2:3, có nghĩa là cỡ mẫu của nhóm đáp ứng thuốc nhiều hơn so với nhóm kháng thuốc [115].

Phân loại lâm sàng thuộc nhóm khởi phát sớm chúng tôi nhận thấy cơn vận động chiếm đa số, có 2 nhóm cơn vận động là dạng co thắt và cơn giật cơ. Hai dạng cơn này được ghi nhận là kiểu cơn có vai trò tiên lượng trong điều trị động kinh. Kết quả nghiên cứu chúng tôi có 28/213 (13,14%) trẻ xuất hiện cơn co thắt và 52/213 (24,41%) trẻ xuất hiện cơn giật cơ, nhóm tổng hợp các phân loại khác chiếm 24/213 (11,26%). Chúng tôi ghi nhận tần suất xuất hiện hai kiểu cơn co thắt và cơn giật cơ cao hơn nhiều trong nhóm kháng thuốc với tỉ lệ lần lượt là 20/112 (17,85%) và 40/112 (35,71%), so với nhóm đáp ứng thuốc 8/101 (7,92%) và 12/101 (11,88%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chawla S. và cs (2002) [123].

4.1.3.4. Tần suất cơn động kinh

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới xét đến yếu tố tần suất cơn động kinh khi đánh giá nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh. Tần suất cơn giật hàng ngày chứng tỏ mức độ nặng của bệnh: các cơn động kinh càng lặp lại nhiều lần và càng kéo dài thì những ảnh hưởng đến sự phát triển - hoàn thiện các chức năng sinh lý bình thường của bộ não ngày càng nặng nề, gây hậu quả nghiêm trọng đến phát triển trí tuệ trong ngắn hạn cũng như dài hạn, đồng thời

tham gia vào quá trình gây động kinh thứ phát.

Trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi chia tần suất cơn động kinh thành 3 nhóm: Tần suất cơn hàng ngày (> 30 cơn/ tháng), cơn hàng tuần (5 – 30 cơn/ tháng), và cơn hàng tháng (≤ 4 cơn/tháng). Tuy nhiên chúng tôi tập trung đến tỉ lệ của tần suất cơn hàng ngày, nhóm được cho là yếu tố gây nên tình trạng trầm trọng của động kinh. Chúng tôi ghi nhận ở nhóm kháng thuốc chiếm tỉ lệ 17,85% cao hơn so với trong nhóm động kinh đáp ứng là 3,96%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,000, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Chawla S. và cs (2002), Saygi S. và cs (2014) [107], [123].

4.1.3.5. Chậm phát triển tâm thần – vận động

Động kinh và chậm phát triển tâm thần - vận động thường cùng tồn tại và liên quan đến nhau, việc đưa ra chẩn đoán động kinh phải dựa trên những bệnh lý kèm theo, trong đó chậm phát triển tâm thần - vận động được xác định là bệnh lý của não do động kinh gây nên hoặc bản thân bệnh lý của não gây ra các cơn động kinh. Như vậy chậm phát triển tâm thần vận động được xem vừa là hậu quả và vừa là nguyên nhân. Theo nghiên cứu của Specchio N. và cs (2021) thì bệnh não động kinh xảy ra chủ yếu trong lứa tuổi sơ sinh và nguy cơ cao gây nên chậm phát triển tâm thần - vận động ở mức độ nghiêm trọng [124].

Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi có 142/213 trẻ chậm phát triển tâm thần - vận động, chiếm tỉ lệ 66,66%. Trong nhóm kháng thuốc 105/112 (93,75%), nhóm động kinh đáp ứng 37/101 (37,63%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 25,96, p = 0,000, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Arafa M.A. và cs (2011) [115].

Khi phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi xác định được mối tương quan giữa chậm phát triển tâm thần - vận động và động kinh kháng thuốc với OR = 13,8, p = 0,000. Một nghiên cứu hồi cứu bệnh-chứng của Moinuddin A. và cs năm 2010 tại Đại học Y khoa Bangabandhu Sheikh Mujib, Bangladesh cũng cho thấy trong nhóm bệnh gồm 41 trẻ mắc động kinh kháng thuốc, có tới 85,3%

có chậm phát triển tâm thần - vận động [125]. Trong khi đó, tỉ lệ này ở nhóm chứng là 79 trẻ động kinh đáp ứng thuốc chỉ là 40,5%. Sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh-chứng có ý nghĩa thống kê và chậm phát triển tâm thần – vận động là một trong những yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc, tương tự kết quả của chúng tôi ghi nhận được. Theo nghiên cứu của Wong M. và cs, chậm phát triển tâm vận hiện diện ở 30 – 50% động kinh căn nguyên ẩn và 80 – 95% động kinh triệu chứng [126].

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.4.1. Điện não đồ

Mặc dù điều trị động kinh không đơn thuần dựa trên bản ghi ĐNĐ, nhưng ĐNĐ cũng có thể cung cấp những thông tin bổ trợ trong quá trình điều trị như giúp theo dõi hiện tượng quá liều thuốc kháng động kinh (biểu hiện bằng hoạt động nền chậm lại), tình trạng bỏ hoặc dùng không đủ liều thuốc kháng động kinh (xuất hiện các cơn dưới lâm sàng). Đặc biệt, ĐNĐ có thể cho biết liệu phương pháp đang điều trị trạng thái động kinh có kết quả hay không.

Về kết quả ĐNĐ trong nghiên cứu của chúng tôi được chia làm 2 nhóm: ĐNĐ có biểu hiện sóng kịch phát dạng động kinh (nhóm bất thường) và không có biểu hiện sóng kịch phát dạng động kinh (nhóm bình thường). Trong đó, ĐNĐ bất thường ở nhóm kháng thuốc chiếm ưu thế cao 92,86%, nhóm đáp ứng thấp hơn chiếm tỉ lệ là 45,55%, sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê với OR = 15,54, p = 0,000. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả của Sporis D. và cs (2013), Malik M.A và cs (2008) [91], [127]. Trong nhóm ĐNĐ có sóng bất thường chúng tôi ghi nhận sóng kịch phát dạng toàn thể chiếm 52,66%, sóng kịch phát dạng cục bộ chiếm 47,33%. Khi đối chiếu đặc điểm cơn lâm sàng và sóng điện não chúng tôi ghi nhận không thể hiện tính tương đồng. Tìm hiểu về sự khác biệt này theo tác giả Gupta A. và cs tại Trung tâm động kinh Cleveland, Hoa Kỳ, trong một nghiên cứu tiến hành trên 176 trường hợp mắc động kinh kháng thuốc và được điều trị bằng phẫu thuật, đã xác nhận có 10

trường hợp có tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu đại não nhưng các bất thường điện não lại lan tỏa đồng đều cả một bán cầu giống như một động kinh toàn thể [128]. Để giải thích cho vấn đề này, các nhà nghiên cứu đã tìm ra ba cơ chế giải thích hiện tượng bất thường điện não lan tỏa đồng đều hai bán cầu trong khi tổn thương gây động kinh chỉ khu trú một bán cầu như sau:

a. Cơ chế mềm dẻo thần kinh quá mức hoặc kém thích nghi *(excessive or maladaptive plasticity).* Theo cơ chế này, thì một tổn thương gây động kinh trên bộ não trẻ em đang liên tục phát triển sẽ gây nên một chuỗi tuần tự các biến đổi ở cấp độ tế bào rồi sau đó làm thay đổi các đặc tính của mạng lưới neuron để làm cho mạng lưới này trở thành bất thường theo chiều hướng tăng đồng thì tự phát của các hoạt động điện học xuyên màng neuron, cuối cùng là gây ra các cơn động kinh tái phát trên lâm sàng. Các phóng lực động kinh tái diễn không chỉ gây ra các bất thường trên ĐNĐ và các cơn động kinh trên lâm sàng mà còn kéo theo chậm phát triển tâm thần - vận động.

b. Cơ chế gây động kinh thứ phát *(secondary epileptogenesis)*

Gây động kinh thứ phát là một quá trình mà trong đó một ổ tổn thương khu trú ban đầu phát ra các phóng lực động kinh lặp đi lặp lại thường xuyên theo mạng lưới dẫn truyền lan tới các vùng não lành (cùng bên và/hoặc đối bên với ổ tổn thương). Sau một thời gian nhất định, các vùng này sẽ trở nên bất thường về hoạt động điện học. Các bất thường này khi lên đến một mức độ đủ nặng sẽ thành các phóng lực kịch phát tự phát.

c. Cơ chế đồng thì hai bên thứ phát *(secondary bilateral synchrony)*

Cơ chế đồng thì hai bên thứ phát được Tukel K. và Jasper H. (1952) đi sâu nghiên cứu trên một nhóm 26 bệnh nhân mắc động kinh cục bộ với tổn thương khu trú cạnh đường giữa [129]. Theo đó, một ổ tổn thương khu trú cạnh đường giữa sẽ gây ra các phóng lực động kinh lan truyền sang vùng não tương ứng ở bán cầu đối bên qua các cấu trúc dẫn truyền liên bán cầu, chủ yếu là thể chai, qua đó gây ra các phóng lực xuất hiện lan tỏa ở cả 2 bán cầu. Ngoài ra, bộ não đang phát triển ở trẻ em, với những đặc thù riêng của nó, dễ có khuynh

hướng tạo ra các bất thường điện não lan tỏa khi chịu ảnh hưởng của một tổn thương khu trú gây động kinh. Đôi khi các bất thường điện não lan tỏa có thể làm che lấp các bất thường điện não khu trú của cơn động kinh cục bộ [130].

4.1.4.2. Đặc điểm cộng hưởng từ sọ não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh bất thường CHT sọ não có 82/213 trường hợp chiếm 38,02% chủ yếu là nhóm kháng thuốc ưu thế vượt trội so với nhóm đáp ứng với 66/82 trường hợp chiếm 80,48%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR = 8,23, p = 0,000. Kết quả chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Arafa M.A. và cs (2015), Gururaj A. và cs (2006) và Patil M.G. và cs (2009) [89], [106], [115].

Trong nhóm bất thường CHT sọ não, chúng tôi chú ý đến các trường hợp loạn sản vỏ não và teo nhu mô não được mô tả trên kết quả chụp CHT sọ não cụ thể có 21/82 trường hợp loạn sản vỏ não với tỉ lệ 25,60% và 20/82 trường hợp teo nhu mô não chiếm 24,39%. Đây là hai dạng bất thường điển hình chiếm tỉ lệ cao trong các tổn thương xác định được trên CHT. Loạn sản vỏ não trước đây được xem là một trong những nguyên nhân cấu trúc não sinh động kinh. Hiện nay, đã có những tiến bộ lớn trong hiểu biết về loạn sản vỏ não, nhiều nghiên cứu phát hiện ra rằng những thay đổi trong tín hiệu mTOR là kết quả của các đột biến mất chức năng hoặc tăng chức năng đơn lẻ trong các gen điều hòa con đường mTOR kiểm soát sự phát triển và tăng sinh tế bào. Các đột biến gen liên quan như *DEPDC5, MTOR, NPRL2, NPRL3, PIK3CA, TSC1/TSC2* [131]. Teo não được hiểu là sự suy giảm số lượng tế bào não hoặc mất khả năng kết nối giữa các tế bào não. Những trường hợp bị teo não thường diễn tiến tới suy giảm chức năng nhận thức cũng như suy giảm trí nhớ, tùy thuộc vào vùng teo não là khu trú hay toàn bộ. Cho dù do loại nào, teo não và suy giảm trí nhớ là hậu quả của quá trình thoái lui. Tương tự với loạn sản võ não các nghiên cứu sau này cũng chỉ ra nguyên nhân teo não có thể do biến đổi di truyền. Theo Marafi D. và cs (2020), các khiếm khuyết trong kênh ion và thụ thể dẫn truyền

thần kinh có liên quan đến bệnh não phát triển và động kinh kháng thuốc, thụ thể glutamate metabotropic 7 (mGluR7), được mã hóa bởi gen *GRM7*, là một thụ thể glutamate gắn với protein G trước synap quan trọng đối với quá trình truyền synap của hệ thống thần kinh. Khi biến đổi *GRM7* đặc trưng bởi hội chứng đầu nhỏ, giảm myelin và teo não [132]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một nhóm có xác định bất thường trên CHT sọ não, tuy nhiên, kết luận của chuyên khoa chưa rõ ràng đang dừng ở mức độ mô tả và theo hướng theo dõi kiểm tra định kỳ, những đặc điểm CHT này, chúng tôi tổng hợp vào nhóm tổn thương khác. Ngoài ra, khi đánh giá tính đặc hiệu trên cộng hưởng từ, các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng có một tỉ lệ nhất định tổn thương não gây động kinh không thể xác định được trên CHT sọ não. Theo tác giả Cossu M. và cs (2008) trong một nghiên cứu trong vòng 8 năm trên 113 trường hợp động kinh kháng thuốc tại Trung tâm Claudio Munari cũng cho thấy có tới 4% trường hợp không tìm thấy tổn thương trên CHT sọ não [133]. Lý giải cho điều này theo ý kiến tác giả có thể do trẻ em, nhất là trẻ dưới 24 tháng tuổi, quá trình myelin hóa đang tiếp tục và chưa hoàn thiện, cùng với hàm lượng nước trong não bộ cao hơn đáng kể so với người lớn làm cho việc đọc kết quả CHT sẽ khó khăn hơn, dẫn đến tỉ lệ âm tính giả cũng cao hơn. Theo Matthern G.W. năm 2009, trong các thăm dò cận lâm sàng đối với loạn sản vỏ não, một nguyên nhân phổ biến của động kinh kháng thuốc, không có một phương pháp riêng lẻ nào có độ chính xác 100% [134]. Dựa vào các nghiên cứu thuần tập hồi cứu, người ta thấy độ chính xác của từng phương pháp như sau:

- Điện não thường quy ngoài cơn: 50%
- Điện não thường quy trong cơn: 65%
- Chụp CHT: 66%
- Chụp SPECT trong cơn: 57%
- Chụp PET: 81%

Chính vì thế ngày nay CHT có độ phân giải cao hơn cũng như vai trò của chụp cắt lớp với bức xạ positron (PET) sẽ có tầm quan trọng quyết định, nhất là về phương diện chẩn đoán hình ảnh.

4.1.5. Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc

Trước khi ILAE đề xuất tiêu chuẩn động kinh kháng thuốc vào năm 2010, có rất nhiều khái niệm riêng về nhóm động kinh này như retratory epilepsy, intractable epilepsy, pharmaco – resistant epilepsy, drug-resistant epilepsy. Năm 2019 một báo cáo nghiên cứu dịch tễ động kinh kháng thuốc tổng hợp 35 nghiên cứu từ 1980 đến 2015 với cỡ mẫu 13.080 trường hợp mắc động kinh và 3941 trường hợp mắc động kinh kháng thuốc. Định nghĩa về động kinh kháng thuốc rất khác nhau giữa các nghiên cứu, chỉ có 12% đáp ứng các yêu cầu của định nghĩa ILAE [135]. Chính vì nhiều định nghĩa khác nhau đã được đề xuất cho động kinh kháng thuốc trong các giai đoạn khác nhau, thay đổi ở nhiều khía cạnh khác nhau bao gồm số lượng thuốc chống động kinh đã điều trị, tần suất cơn co giật và thời gian khoảng cách giữa các cơn giật. Mặt khác các nghiên cứu trước đây về tiên lượng động kinh kháng thuốc đều dựa trên một nhóm gộp, không đồng nhất, bao gồm trẻ em, người trưởng thành và người lớn tuổi nên không có sự phân loại và kiểm soát rõ ràng các yếu tố gây nhiễu quan trọng, đặc biệt là nhóm tuổi. Trong nghiên cứu này, nhóm trẻ em nghiên cứu chúng tôi áp dụng theo tiêu chuẩn động kinh kháng thuốc của ILAE năm 2010.

Những yếu tố nguy cơ gợi ý động kinh kháng thuốc mà chúng tôi mô tả phân tích ở trên, cũng như được ghi nhận từ các nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận các yếu tố nguy cơ liên quan độc lập động kinh kháng thuốc bao gồm: tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt, tiền sử trạng thái động kinh, tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động, biểu hiện bất thường sóng ĐNĐ và hình ảnh bất thường

trên CHT sọ não. Khi xem xét các yếu tố trên, chúng tôi nhận thấy một số trường hợp có nhiều hơn 1 yếu tố cùng tồn tại, ví dụ như khi có tiền sử trạng thái động kinh đồng thời cũng có thể có tiền sử khác như co giật do sốt, hay khởi phát cơn co giật sơ sinh hoặc có tình trạng chậm phát triển tâm thần - vận động… Do đó, các yếu tố nguy cơ cao sẽ dễ giữ được mối tương quan khi phân tích đa biến mà không bị mất đi như những yếu tố khác như tần suất cơn co giật, tuổi khởi phát sớm, dạng cơn động kinh. Chính vì những hạn chế nêu trên, đối với những yếu tố nguy cơ bị mất ý nghĩa khi phân tích hồi quy đa biến dù có mối tương quan khi phân tích đơn biến, chúng tôi vẫn xem là yếu tố nguy cơ kháng thuốc trong điều trị động kinh bao gồm: tần suất cơn co giật, loại cơn động kinh, tuổi khởi phát sớm, hội chứng động kinh mà nhiều nghiên cứu khác trên thế giới ghi nhận là một trong những yếu tố nguy cơ của động kinh kháng thuốc. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Yilmaz và cs năm 2013 thực hiện trên 200 trẻ động kinh kháng thuốc và 208 trẻ đáp ứng thuốc chỉ ra rằng mối liên quan đơn biến đã được quan sát giữa trình trạng kháng thuốc và một số yếu tố: tuổi khởi phát động kinh, tiền sử trạng thái động kinh, tiền sử co giật do sốt, tiền sử co giật sơ sinh, tần suất co giật nhiều lần trong 1 ngày, bất thường điện não đồ, bất thường hình ảnh CHT và các hội chứng động kinh. Khi phân tích hồi quy đa biến cho thấy tiền sử trạng thái động kinh, kết quả điện não đồ bất thường và nhiều cơn co giật trong 1 ngày là các yếu tố dự đoán độc lập về nguy cơ động kinh kháng thuốc [90].

4.2. Vai trò và tác động của các đa hình gen *SCN1A, ABCB1* và *GABRA1* liên quan đến tính kháng thuốc trong động kinh trẻ em

Như đã trình bày ở trên, tỉ lệ động kinh kháng thuốc chiếm khoảng 1/3 động kinh chung và là vấn đề phức tạp trong chẩn đoán cũng như lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Ngày nay với sự phát triển khoa học phân tử, kiến thức về các yếu tố di truyền được nghiên cứu và báo cáo nhiều hơn đã nhấn mạnh vai trò di truyền trong động kinh kháng thuốc có thể cải thiện khả

năng dự đoán sớm cũng như hướng đến các phương pháp điều trị mới và hợp lý cho tình trạng kháng thuốc. Đa phần các nghiên cứu tập trung vào tính đa hình của các gen mã hóa enzyme chuyển hóa, chất vận chuyển và các phân tử đích mục tiêu của thuốc chống động kinh [136]. Trong nghiên cứu này chúng tôi tìm hiểu về mối liên quan giữa đặc điểm di truyền của các đa hình gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* đến khả năng kháng thuốc. Chúng tôi tiến hành phân tích 213 trẻ mắc động kinh tại Việt Nam: bao gồm 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc và 101 trẻ mắc động kinh đáp ứng thuốc. Từ đó, đưa ra được các thông tin di truyền hữu ích, giúp gợi mở ra các thông tin liên quan có thể cần quan tâm trong thực hành lâm sàng và điều trị hướng đến y học chính xác từng cá thể.

4.2.1. Đa hình gen *SCN1A*

Kênh natri kiểm soát điện áp (NaV) là mục tiêu quan trọng của các thuốc chống động kinh. Trong não, các kênh NaV bao gồm một tiểu đơn vị α (260-kDa) và bốn tiểu đơn vị β (β1–β4; 33–36 kDa); trong đó tiểu đơn vị α là tiểu đơn vị chức năng và đóng vai trò quan trọng trong việc tạo và dẫn truyền điện thế hoạt động thần kinh [137], [138]. Gen *SCN1A* mã hóa tiểu đơn vị α của kênh natri có tên NaV1.1 và là một trong hai gen chủ chốt mã hóa các kênh NaV đồng thời có liên quan đến hiệu quả hoạt động, liều lượng cũng như độc tính của các AED [137], [139]. Kênh natri NaV1.1. là một protein xuyên màng trong não chịu trách nhiệm cho phép các ion natri đi qua màng, kiểm soát sự tương tác giữa các tế bào thần kinh thông qua các chất dẫn truyền thần kinh. Các biến thể trên gen *SCN1A* có thể dẫn đến những thay đổi chức năng khác nhau trong kênh Nav1.1, bao gồm những biến đổi về động học, thay đổi điện áp phụ thuộc, khả năng dẫn truyền bị suy giảm hoặc mất hoàn toàn chức năng [140]. Điều này có thể dẫn đến giảm "tone" ức chế trong mạng lưới thần kinh và chuyển sự cân bằng theo hướng kích thích, từ đó dẫn đến tình trạng hạ huyết áp và co giật [137]. Ba biến thể gồm rs2298771 G>A (p.Thr1067Ala),

rs3812718 (IVS5N+5 G>A) và rs10188577 A>G là những đa hình phổ biến của gen *SCN1A*, được nghiên cứu rộng rãi trong nhiều nghiên cứu trên nhiều quần thể khác nhau về mối liên hệ của chúng tới phản ứng thuốc [141], [142], [143]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ba biến thể gen *SCN1A* này cũng được lựa chọn để đánh giá mối liên quan đến khả năng kháng thuốc chống động kinh ở trẻ mắc động kinh tại Việt Nam.

Biến thể rs2298771 G>A (p.Thr1067Ala) là một biến thể nằm trong vùng mã hóa gen *SCN1A*. Kiểu gen dị hợp tử GA có thể là yếu tố nguy cơ của động kinh kháng thuốc dựa trên kết quả phân tích thống kê trong nghiên cứu này (p = 0,037). Bên cạnh đó, mô hình lặn (GG+GA/AA) cũng cho thấy những trẻ mang allele G có nguy cơ kháng thuốc cao hơn so với những cá thể khác (OR = 1,963; p = 0,042). Tuy nhiên, có rất ít trường hợp mang kiểu gen đồng hợp tử GG (2 trường hợp) ở cả hai nhóm nghiên cứu (đáp ứng và kháng thuốc), do đó không tìm thấy ý nghĩa thống kê nào về kiểu gen đồng hợp tử GG giữa hai nhóm này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trước, trong đó kiểu gen GA và allele G cũng đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng động kinh kháng thuốc [141]. Để giải thích cho mối liên hệ này, có ý kiến cho rằng việc thay thế threonine bằng alanine có thể ảnh hưởng đến đặc tính hình dạng và chức năng của kênh natri, từ đó dẫn đến phản ứng khác biệt đối với các chất chẹn kênh natri [95]. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi và một vài nghiên cứu khác đã báo cáo mối liên hệ giữa rs22s98771 và động kinh kháng thuốc tuy vậy cũng tồn tại các nghiên cứu có kết quả trái ngược [141], [142], [143], [144]. Năm 2008, nghiên cứu của Kwan P. và cs báo cáo biến thể *SCN1A* rs2298771 không ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng các thuốc chống động kinh và kết quả tương tự cũng được báo cáo bởi các nghiên cứu khác sau này [145], [146], [148], [150]. Trong một phân tích tổng hợp (meta-analysis) dựa trên 19 nghiên cứu tương quan đa hình gen bao gồm cả biến thể rs2298771, kết quả chỉ ra allele G và kiểu gen đồng hợp tử GG là yếu tố làm tăng nguy cơ

kháng thuốc động kinh [152]. Như vậy, vẫn còn rất nhiều tranh cãi xung quanh ảnh hưởng kháng thuốc liên quan biến thể rs2298771 gen *SCN1A* và cần tiếp tục được nghiên cứu đánh giá thêm một cách toàn diện hơn, từ đó có thể xác định lại chính xác xu hướng ảnh hưởng của biến thể này đến tính kháng thuốc chống động kinh nói chung và có thể mang các đặc trưng khác nhau giữa các quần thể/ dân tộc khác nhau.

Biến thể *SCN1A* thứ hai được đánh giá trong nghiên cứu này là rs3812718 C>T (IVS5N+5C>T). Đây là biến thể nằm trên intron và là một biến thể splicing, có thể dẫn đến thay đổi vị trí ghép nối tự nhiên của phân tử mRNA tại khu vực này trong quá trình phiên mã *SCN1A* [153]. Thật vậy, bằng chứng trong các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra allele T làm thay đổi vị trí ghép nối của exon 5, do đó ức chế sự biểu hiện của exon 5N (bản phiên mã sơ khai) nhưng lại làm tăng biểu hiện của exon 5A (bản phiên mã trưởng thành) [153], [154]. Tính đa hình của biến thể rs3812718 được nhận định là yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh; đáng chú ý, một nghiên cứu về động kinh ở Nhật Bản được công bố năm 2008 đã chỉ ra biến thể rs3812718 có thể ảnh hưởng đến tình trạng kháng thuốc chống động kinh khi dùng đồng thời carbamazepine (CBZ) và axit valproic (VPA) [95], [81]. Năm 2012, trong nghiên cứu của Zhou B.T và cs cũng báo cáo biến thể rs3812718 có mối liên quan đáng kể đến tỉ lệ duy trì sử dụng CBZ ở người Hán Trung Quốc [155]. Ngoài ra, trong một nghiên cứu khác cũng về động kinh tại Trung Quốc, những người mang kiểu gen đồng hợp tử TT được báo cáo có nguy cơ kháng thuốc cao hơn; đồng thời nghiên cứu chỉ ra mô hình di truyền lặn (CC+CT) là yếu tố bảo vệ, làm giảm nguy cơ kháng VPA [94]. Ngược lại, nghiên cứu của Sánchez M.B. và cs lại chỉ ra không có mối liên hệ nào giữa đa hình biến thể gen *SCN1A* rs3812718 và đặc điểm kháng thuốc ở quần thể người da trắng [149]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gen CT được báo cáo phổ biến hơn ở nhóm đáp ứng thuốc tốt so với nhóm kháng thuốc (OR = 0,304; p = 0,002). Điều này chỉ ra rằng những

trẻ mang kiểu gen dị hợp tử CT ít có khả năng kháng AED hơn so với các trường hợp còn lại. Đồng thời, chúng tôi cũng dự đoán mô hình trội (CT+TT) được coi là yếu tố bảo vệ chống lại động kinh kháng thuốc (OR = 0,839; p = 0,002); nghĩa là allele T có thể là yếu tố giúp giảm nguy cơ kháng thuốc ở động kinh trẻ em Việt Nam. Như vậy, về mặt cơ học, có thể lý giải do sự biểu hiện tăng cao của exon 5A gây ra bởi biến thể splicing rs3812718 có thể ảnh hưởng làm tăng độ nhạy của kênh natri với thuốc chống động kinh một cách đáng kể và đã được đề cập trong nghiên cứu trước đây của Tate S.K. và cs [154]. Thêm vào đó, tính đa hình của biến thể gen này cần được quan tâm và đánh giá khi cân nhắc lựa chọn điều trị phù hợp, đặc biệt đối với tộc người châu Á dựa trên các kết quả nghiên cứu liên quan.

Biến thể rs10188577 A>G là biến thể gen *SCN1A* thứ ba được đánh giá trong nghiên cứu của chúng tôi. Đây là một SNP phổ biến vùng intron gen *SCN1A*, ảnh hưởng đến yếu tố phiên mã hoặc quá trình methyl hóa [152], [156]. Mối liên quan của biến thể rs10188577 đến nguy cơ động kinh đã được báo cáo trong rất nhiều nghiên cứu trước, trên các quần thể người Ấn Độ, Iran, Đài Loan, Malaysia, Hồng Kông, Trung Quốc và một số quần thể người da trắng như Ai Cập, Cộng hòa Kosovo [103], [148], [151],[152], [157], [158], [159] [160]. Tuy nhiên, đánh giá từ các nghiên cứu này lại không nhất quán. Tính đa hình của *SCN1A* rs10188577 được báo cáo liên quan đến tình trạng kháng axit valproic ở trẻ em Trung Quốc mắc động kinh toàn thể [145]. Trong quần thể người da trắng, sự khác biệt vừa phải được xác định ở động kinh được điều trị bằng AED nhóm chẹn kênh natri (phenytoin, carbamazepine, topiramate và axit valproic), trong đó người mang kiểu gen dị hợp tử AG được tìm thấy nhóm kháng thuốc có tần số cao hơn so với nhóm đáp ứng [156]. Ngược lại, kết luận trái ngược được đưa ra trong một vài nghiên cứu khác trên quần thể người Trung Quốc và khu vực Bắc Ấn Độ [138], [145], [147]. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh giữa hai nhóm động kinh

đáp ứng và kháng thuốc người Việt Nam trong phân bố kiểu gen và allele của biến thể *SCN1A* rs10188577 A>G. Kết quả này tương đồng với phân tích meta dựa trên 10 nghiên cứu liên quan đến biến thể rs10188577, được đánh giá và tổng hợp trong nghiên cứu của Li M. và cs vào năm 2022 [152].

Các kiểu gen đơn bội (haplotype) *SCN1A* cũng được đánh giá dựa trên 3 biến thể rs2298771, rs3812718 và rs10188577; kết quả chỉ ra không có mối liên hệ nào giữa các haplotype và động kinh kháng thuốc trẻ em.

Cho đến nay, tác dụng chính xác của các biến thể *SCN1A* đối với sinh bệnh học động kinh kháng thuốc vẫn chưa được biết rõ, sự khác biệt về chủng tộc, phân loại động kinh và các loại thuốc dùng đồng thời có lẽ là những nhân tố góp phần dẫn đến các kết quả không nhất quán.

4.2.2. Đa hình gen *ABCB1*

Gen *ABCB1* mã hóa cho P-glycoprotein (P-gp), một protein vận chuyển nằm trong màng tế bào, điều chỉnh dược động học của các thuốc chống động kinh thông qua quá trình hấp thu ở ruột và độ thâm nhập ở não. Giả thuyết liên quan đến sinh lý bệnh ở các trường hợp động kinh kháng thuốc đã được đưa ra trong nhiều nghiên cứu là do sự biểu hiện quá mức của P-gp [161], [162], [163], [5], [164]. Báo cáo đầu tiên liên quan đến vận chuyển thuốc chống động kinh thông qua P-gp được đưa ra từ năm 1995 bởi Tishler D.M. và cs, nghiên cứu chỉ ra nồng độ phenytoin nội bào ở trạng thái ổn định thấp hơn ở các tế bào thần kinh ngoại bì biểu hiện *MDR1* (danh pháp ban đầu của *ABCB1*) so với các tế bào không biểu hiện *MDR1* [75]. Ngoài ra, các nghiên cứu thực nghiệm cũng chỉ ra rằng sử dụng các hợp chất có tính đặc hiệu cao có tác dụng ức chế hoạt động của P-gp như tariquidar có thể làm tăng tác dụng chống co giật của phenytoin và thậm chí có thể giúp loại bỏ tính kháng Phenobarbital [165], [166]. Gen *ABCB1* nằm trên nhiễm sắc thể số 27, là gen có tính đa hình cao; một nửa số SNP của *ABCB1* được xác định nằm trong vùng mã hóa và được báo cáo với tần số thấp (khoảng 8%) trên các quần thể khác nhau [72]. Biến thể

rs1128503 (exon 12) và rs1045642 (exon 26) là những biến thể phổ biến hơn cả, có tần số cao hơn hẳn (khoảng 50%, theo gnomAD) và là những biến thể đã được nghiên cứu kỹ liên quan đến tình trạng kháng đa thuốc. Đa phần các nghiên cứu liên quan đến tính đa hình của *ABCB1* và động kinh kháng thuốc đều có sự hiện diện của hai biến thể này, tuy nhiên kết quả giữa các nghiên cứu lại không nhất quán [149], [167], [168]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng lựa chọn hai biến thể này để khảo sát mối tương quan di truyền đến tính kháng thuốc điều trị, tuy nhiên kết quả lại không tìm thấy mối liên hệ nào ở cả cấp độ kiểu gen cũng như allele giữa hai biến thể *ABCB1* rs1128503, rs1045642 và động kinh kháng thuốc. Phân tích kiểu gen đơn bội kết hợp hai biến thể này cũng không chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa nào khi so sánh hai nhóm kháng và đáp ứng thuốc điều trị. Các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Zhao T. và cs khi đánh giá trên 245 trẻ mắc động kinh người Trung Quốc được điều trị bằng levetiracetam [76].

Đối với biến thể rs1128503, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với đánh giá trên các quần thể khác trên thế giới như Đài Loan, Hàn Quốc, Nhật Bản, Ấn Độ, Jordan, Mỹ và Ả Rập Saudi [169], [170], [171], [172], [77], [173], [174]. Thêm vào đó, một phân tích tổng hợp được thực hiện dựa trên 57 nghiên cứu trước đó bao gồm 12.407 trường hợp mắc động kinh cũng chỉ ra không có mối liên hệ nào giữa đa hình rs1128503 và AED [175]. Đối với biến thể rs1045642, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước đó trên quần thể người Trung Quốc, Đức, Thổ Nhĩ Kỳ, và Ấn Độ [172], [176], [177], [178]. Tuy vậy, mối liên hệ giữa biến thể rs1045642 và động kinh kháng thuốc vẫn còn nhiều tranh cãi với các kết quả trái ngược. Chẳng hạn, nghiên cứu của Magadmi R.và cs trên 85 trẻ mắc động kinh người Ả Rập Saudi cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi liên quan đến biến thể rs1128503 nhưng lại trái ngược ở biến thể rs1045642 với mối liên quan có ý nghĩa giữa kiểu gen TT và allele T đến khả năng đáp ứng thuốc chống động

kinh trong điều trị [174]. Hay trong nghiên cứu của Stasiolek M. và cs phát hiện allele C có thể làm tăng tỉ lệ kháng thuốc, trong khi allele T có tác dụng bảo vệ và đáp ứng tốt với thuốc chống động kinh ở 173 trường hợp trẻ mắc động kinh tại Ba Lan [179]. Trong nghiên cứu của Zhao T. và cs, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm nghiên cứu (kháng thuốc và đáp ứng) về tỉ lệ kiểu gen, allele; tuy nhiên nhóm nghiên cứu có quan sát thấy nồng độ levetiracetam và nồng độ trong huyết thanh/trọng lượng cơ thể cao hơn đáng kể ở những người mang kiểu gen rs1045642 TT so với CC [76]. Mặc dù có sự không nhất quán giữa các nghiên cứu độc lập ở từng nhóm dân tộc khác nhau, nhưng nghiên cứu tổng hợp dựa trên 11 nghiên cứu trước đó (từ năm 2007 đến 2016) bao gồm 1778 trẻ mắc động kinh lại cho thấy không có sự liên hệ đáng kể nào giữa đa hình gen *ABCB1* rs1045642 tới nguy cơ kháng thuốc nói chung, phù hợp với kết quả của chúng tôi trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, vẫn tồn tại sự liên kết có ý nghĩa giữa kiểu gen CC đến nguy cơ kháng thuốc ở nhóm quần thể người Châu Âu và nhóm công bố sau năm 2010 (chủ yếu vẫn là người Châu Âu) [180]. Do đó, mối liên hệ giữa đa hình gen *ABCB1* rs1045642 và bệnh động kinh kháng thuốc ở trẻ em vẫn cần được xác nhận và nghiên cứu thêm.

4.2.3. Đa hình gen *GABRA1*

Gamma aminobutyric acid (GABA) là chất ức chế dẫn truyền thần kinh chính điều chỉnh hoạt động kích thích của tế bào thần kinh và các tương tác ở vỏ não. Chất ức chế này giúp làm dịu cũng như giảm mức độ hoạt động của hệ thần kinh, từ đó làm giảm cảm giác lo âu, căng thẳng, v.v. GABA hoạt động thông qua ba loại thụ thể, bao gồm: thụ thể GABAA, thụ thể GABAC ionotropic (kênh ion bị phối tử, kênh clorua mở); và các thụ thể GABAB metabotropic (thụ thể kết hợp protein G, điều chỉnh các kênh kali và canxi). Tương tự như NaV1.1, thụ thể GABA cũng là một trong những mục tiêu chính của thuốc chống động kinh, thụ thể này đóng vai trò then chốt ngăn chặn phát sinh động kinh thông qua duy trì cân bằng nội môi khi bị kích thích não [181].

Các biến thể gen *GABRA1* có thể dẫn đến hình thành tiểu đơn vị α1 bất thường, làm giảm chức năng của thụ thể GABAA. Sự mất cân bằng giữa kích thích và ức chế do tín hiệu GABAergic bị suy yếu có thể gây ra nhiều dạng động kinh khác nhau, và hơn 30 biến thể *GABRA1* đã được báo cáo liên quan đến các dạng động kinh này, [182], [183], [184]. Biến thể *GABRA1* rs2279020 là một đa hình phức tạp, có thể làm thay đổi các đặc tính cấu trúc của protein do ảnh hưởng đến quá trình ghép nối tự nhiên của phân tử mRNA [79]. Tuy vậy, vẫn còn nhiều tranh cãi về mối liên hệ giữa các biến thể gen *GABRA1* và động kinh kháng thuốc, bao gồm cả biến thể rs2279020 với các kết quả không nhất quán được báo cáo trong các nghiên cứu. Ví dụ, ở Jordan, người mang allele G (GG+GA) có xu hướng phát triển tình trạng kháng thuốc [185]. Tương tự, ở những bệnh nhân Ấn Độ, kiểu gen GG và allele G đều được chứng minh là yếu tố nguy cơ của tình trạng kháng nhiều loại thuốc chống động kinh [79]. Ngược lại, phân tích meta dựa trên 8 nghiên cứu trước đó cho thấy không có mối liên hệ nào giữa *GABRA1* rs2279020 với khuynh hướng kháng thuốc chống động kinh ở người châu Á và Ả Rập [186], [104]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không phát hiện được mối tương quan kiểu gen và allele nào giữa biến thể *GABRA1* rs2279020 và động kinh kháng thuốc. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này cỡ mẫu chưa đủ lớn để khẳng định mối liên quan này, cần mở rộng quy mô nghiên cứu lớn hơn nữa để xác nhận quan sát này. Ngoài ra, điều trị thuốc chống động kinh trong nhóm kháng thuốc đa phần là phối hợp đa trị liệu, do đó, các loại thuốc được sử dụng đồng thời trong quá trình điều trị cũng có thể là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phân tích vì không phải tất cả các thuốc này đều nhắm mục tiêu đến thụ thể GABRA1.

4.3. Tính đa hình của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* ở nhóm mang các yếu tố lâm sàng nguy cơ liên quan đến tình trạng kháng thuốc động kinh

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, một số yếu tố lâm sàng có thể liên quan

đến tình trạng kháng thuốc như tuổi khởi phát, chậm phát triển tâm thần - vận động, co giật do sốt và trạng thái động kinh, hình ảnh MRI sọ não bất thường, ĐNĐ bất thường [5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định các yếu tố lâm sàng khi phân tích hồi quy đa biến bao gồm: tiền co giật do sốt, tiền sử trạng thái động kinh, tiền sử co giật sơ sinh, chậm phát triển tâm thần - vận động và các yếu tố liên quan khác tuổi khởi phát sớm, lâm sàng có cơn cục bộ vận động, hội chứng động kinh có thể dẫn đến nguy cơ kháng thuốc cao hơn. Bên cạnh đó, rất nhiều gen đã được chỉ ra là nguyên nhân hay có liên quan đến động kinh kháng thuốc. Do đó, tìm ra được căn nguyên di truyền hay mối liên quan đặc trưng với các biến thể di truyền có thể giúp ích rất nhiều trong công tác điều trị và quản lý bệnh. Trong nghiên cứu này, ngoài mối tương quan di truyền chung đã được chỉ ra, chúng tôi đánh giá thêm mối liên hệ giữa các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* đến từng tổ hợp các yếu tố lâm sàng nguy cơ được ghi nhận trên. Đáng chú ý, hai kiểu gen *SCN1A* rs3812718CT, *ABCB1* rs1045642TT và allele T *ABCB1* rs1045642 được xác định là những yếu tố có thể giúp giảm nguy cơ kháng thuốc; trong khi allele C *ABCB1* rs1045642 làm tăng nguy cơ kháng thuốc ở trẻ khởi phát sau 12 tháng. Ở nhóm tuổi này, trong phân tích mối tương quan chung cũng như đánh giá mối tương quan với tuổi khởi phát, chúng tôi ghi nhận được kiểu gen CT của *SCN1A* rs3812718 có nguy cơ kháng thuốc. Nguy cơ liên quan đến tuổi khởi phát có thể do nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm nguyên nhân cơ bản của động kinh, mức độ nghiêm trọng và sự hiện diện của các rối loạn thần kinh hoặc phát triển liên quan khác [20], [187]. Một tỉ lệ không nhỏ (35%) trẻ em bị động kinh trong 3 năm đầu đời sẽ phát triển thành động kinh kháng thuốc và những đứa trẻ này sẽ có nguy cơ cao mắc các bệnh đi kèm về nhận thức và hành vi, thậm chí có thể tử vong [110], [188], [189]. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ nào giữa các biến thể di truyền được khảo sát đến nguy cơ kháng thuốc ở nhóm trẻ khởi phát động kinh trước 1 tuổi nhưng các kết quả liên quan ở nhóm tuổi khởi

phát > 1 tuổi vẫn nên được cân nhắc như một thông tin tham khảo cần thiết.

Mối liên hệ có ý nghĩa giữa *SCN1A* rs3812718 và *ABCB1* rs1045642 đến động kinh kháng thuốc cũng được chỉ ra ở nhóm không ghi nhận trạng thái động kinh trong nghiên cứu của chúng tôi. Kiểu gen dị hợp tử CT *SCN1A* rs3812718 và allele T *ABCB1* rs1045642 là yếu tố bảo vệ, trong khi allele C *ABCB1* rs1045642 là yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến kháng thuốc ở nhóm này. Ngoài ra, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa biến thể *SCN1A* rs2298771 đến nguy cơ kháng thuốc ở trẻ có chậm phát triển tâm thần vận động, kiểu gen AG và allele G là những yếu tố nguy cơ cao. Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến bao gồm tất cả các yếu tố nguy cơ lâm sàng kể trên cùng hai biến thể (*SCN1A* rs3812718 và rs2298771) được đánh giá là có liên quan đến động kinh kháng thuốc thông qua một loạt các phân tích trong nghiên cứu này thì lại cho thấy hai biến thể này không phải là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến tình trạng kháng thuốc.

Các phân tích của chúng tôi cung cấp một bức tranh đa diện liên quan đến tình trạng kháng thuốc điều trị ở trẻ em mắc động kinh người Việt Nam. Thông qua đó, góp phần tạo ra hồ sơ di truyền khái quát, các thông tin quan trọng có thể được chọn lọc và xem xét bởi các bác sĩ lâm sàng trước khi đưa ra phương án điều trị tối ưu.

4.4. Giải trình tự hệ gen mã hóa giúp xác định các biến thể nguyên nhân/nguy cơ liên quan đến động kinh và ý nghĩa trong thực hành lâm sàng hướng đến y học cá thể

Trong vài năm trở lại đây, những phát triển nghiên cứu liên quan đến cơ sở di truyền và sinh học thần kinh của động kinh đang mở ra một kỷ nguyên mới cho việc xác định căn nguyên và điều trị động kinh nói chung, động kinh kháng thuốc nói riêng. Thông qua xét nghiệm di truyền có thể giúp cải thiện hiệu quả và độ an toàn của các liệu pháp điều trị, cho phép các chuyên gia lựa chọn được loại thuốc điều trị phù hợp nhất cũng như đưa ra được liều lượng

thuốc tối ưu cho từng cá thể [190]. Những tiến bộ trong công nghệ xét nghiệm gen đã làm tăng năng suất chẩn đoán từ 10% cách đây vài năm lên tới 30-40%. Sự gia tăng này chủ yếu do công nghệ thúc đẩy cùng với sự phát triển của giải trình tự gen thế hệ mới đã đổi mới mô hình thực hành lâm sàng cũng như chẩn đoán và hướng điều trị y học chính xác. Mục tiêu của y học chính xác là cung cấp phương pháp điều trị tùy chỉnh cho một số hội chứng động kinh đơn lẻ dựa trên phân tích di truyền liên quan và tác động cụ thể gây ra bởi khiếm khuyết di truyền này ở mức độ phân tử [191]. Việc tìm ra căn nguyên di truyền bệnh là bước đầu tiên để xác nhận chẩn đoán, hỗ trợ điều trị sớm, giúp cải thiện kết quả điều trị về lâu dài [192]. Hơn nữa, chẩn đoán di truyền liên quan đến một dạng động kinh cụ thể có thể giải thích đầy đủ hoặc một phần các phản hồi liên quan đến tình trạng kháng thuốc hay là đáp ứng thuốc chống động kinh.

Trong nghiên cứu này, tổng số 11 trẻ được tiến hành giải trình tự hệ gen mã hóa nhằm xác định căn nguyên di truyền. Các trường hợp này đều được chẩn đoán mắc bệnh não động kinh khởi phát sớm với các triệu chứng điển hình gồm: khởi phát sớm (≤ 12 tháng), tình trạng kháng thuốc dai dẳng và chậm phát triển tâm thần – vận động từ mức độ nặng đến nghiêm trọng.

Qua quá trình phân tích, 9/11 trường hợp đã xác định được các biến thể nguyên nhân/ nguy cơ liên quan/ có thể liên quan đến kiểu hình bệnh ở trẻ (Bảng 3.31). Đáng chú ý, đột biến di truyền trên gen *TSC1* và *SCN1A* dẫn đến phức hợp xơ cứng củ và hội chứng Dravet lần lượt được xác định ở trường hợp DRE10 và DRE25. Trong đó, *TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) là biến thể gây bệnh đã biết (ClinVar ID: 5097); trong khi *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213X) là một biến thể mới, chưa được báo cáo trên bất kỳ cơ sở dữ liệu hay công bố khoa học nào trước đó. Cả hai biến thể này đều là biến thể tạo mã kết thúc sớm trên chuỗi polypeptide, do đó có thể dẫn đến các tác động có hại đến chức năng của protein được mã hóa và biểu hiện gây bệnh.

Phức hợp xơ cứng củ (TSC) khá hiếm (tỷ lệ trong quần thể là 1/5000 người), là bệnh di truyền gen trội nhiễm sắc thể thường (AD), chủ yếu gây ra bởi đột biến ở một trong hai gen ức chế khối u *TSC1* và *TSC2*, lần lượt mã hóa cho hamartin và tuberin - hai protein quan trọng tạo nên phức hợp TSC1-TSC2 trong con đường mTOR kiểm soát sự phát triển và tăng sinh tế bào [193], [194]. Chẩn đoán xác định TSC vẫn còn nhiều thách thức do sự đa dạng trong biểu hiện lâm sàng, có thể tiếp tục phát triển trong tương lai và cũng có thể rất khác nhau giữa các trường hợp có quan hệ huyết thống [195]. TSC được đặc trưng bởi sự hình thành và phát triển của hamartias (các tổn thương không phát triển) và hamartomas (các u mô thừa); ưu thế tác động đến hệ thần kinh trung ương, da (u sợi mạch vùng mặt), thận (u mỡ cơ mạch thận), tim (u cơ vân tim), mắt (u mô thừa võng mạc) và ít gặp hơn ở phổi, hệ tiêu hóa, xương [194], [195], [196]. Trong đó, động kinh là rối loạn phổ biến nhất, thường liên quan đến các cơn co giật khởi phát sớm và kháng thuốc, chủ yếu là các cơn co thắt ở trẻ sơ sinh [197], [198]. Trong nghiên cứu này, trường hợp DRE10 được tìm thấy mang biến thể *TSC1* (NM_000368) c.1888_1891del (p.K630Qfs*22), là biến thể gây bệnh đã biết và đã được xác định ở nhiều trường hợp xơ cứng củ trước đó [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205]. Trẻ có biểu hiện động kinh khởi phát sớm (8 tháng tuổi), chậm phát triển tâm thần vận động nặng, thay đổi sắc tố da ở vùng mặt, cánh tay, lưng, hông, đùi và MRI sọ não có hình ảnh nốt dưới màng não thất, có thể gợi ý theo dõi nghi ngờ phức hợp xơ cứng củ. Như vậy, thông qua chẩn đoán di truyền phân tử và đối chiếu lại trên lâm sàng, có thể khẳng định trường hợp DRE10 mắc phức hợp xơ cứng củ. Theo y văn, động kinh trong TSC thường khởi phát trong năm đầu đời và rất khó điều trị; đồng thời TSC cũng là nhóm động kinh có tình trạng kháng thuốc thường gặp nhất [206]. Thật vậy, tính đến thời điểm hiện tại, trường hợp DRE10 đã sử dụng ba loại AED khác nhau (valproic acid, topiramate, levetiracetam) và đều chưa thực sự đáp ứng tốt với thuốc. Bản chất của động kinh kháng thuốc ở các trường hợp

TSC có thể được giải thích do sự rối loạn phát triển trong quá trình hình thành vỏ não (multifocal cortical dysgenesis) và liên quan đến sự bất thường trong hoạt động điều hòa tín hiệu mTORC1 trong não (chịu ảnh hưởng bởi phức hợp protein TSC1-TSC2) [207]. Tuy nhiên, có thể cân nhắc sử dụng vigabatrin (VGB) đơn lẻ hoặc kết hợp cùng với các AED khác để điều trị các cơ co thắt và động kinh kháng thuốc ở trẻ này khi đã xác nhận phức hợp xơ cứng củ. Đây là phương pháp đơn trị liệu đầu tay được khuyến nghị tại Liên minh Châu Âu (EU) trong co thắt sơ sinh (IS) liên quan đến TSC và hỗ trợ kiểm soát các cơn động kinh cục bộ [208], [209], [210], [209]. Tại Hoa Kỳ, Vigabatrin (VGB) cũng được chỉ định đơn trị liệu điều trị IS ở trẻ từ 1 tháng đến 2 tuổi và là liệu pháp bổ trợ khắc phục các cơn động kinh cục bộ kháng thuốc dai dẳng ở trẻ từ 2 tuổi [211]. Ngoài ra, có thể cân nhắc sử dụng everolimus (một chất ức chế mTOR đã được phê duyệt) để điều trị bổ trợ các cơn động kinh dai dẳng trong các trường hợp TSC và đã được chứng minh giúp giảm đáng kể tần suất cơn khi so sánh với giả dược, được duy trì sau 2 năm điều trị. Bên cạnh đó, một liệu pháp điều trị mới đã được FDA và EMA chấp thuận gần đây là sử dụng cannabidiol (tên thương mại là Epidiolex) để kiểm soát các cơn động kinh liên quan đến TSC ở trẻ trên 1 tuổi tại Hoa Kỳ và trên 2 tuổi tại EU [212], [213].

Hội chứng Dravet (DS) là bệnh não động kinh tiến triển chủ yếu gây ra bởi đột biến mất chức năng gen *SCN1A* mã hóa tiểu đơn vị α1 kênh natri, được đặc trưng bởi các cơn khởi đầu co giật do sốt ở trẻ khoảng 6 tháng tuổi sau đó tiến triển nặng, các cơn co giật kéo dài, khó kiểm soát kèm theo sự thoái lui tình trạng phát triển tâm thần - vận động. Trong hội chứng này, cần tránh sử dụng thuốc chống động kinh chẹn kênh natri (do 80% các trường hợp hội chứng Dravet là do đột biến gen *SCN1A*) như carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine và phenytoin trong điều trị do biểu hiện xấu đi trên lâm sàng có thể xảy ra [214], [215], [216], [217]. Ngoài ra, các loại thuốc chống động kinh khác như igabatrin, rufinamide và phenobarbital cũng có thể làm trầm trọng thêm

cơn động kinh ở một số bệnh nhân mắc hội chứng Dravet [215], [218]. Nghiên cứu của chúng tôi xác định được 1 trường hợp (DRE25) mắc hội chứng Dravet thông qua chẩn đoán phân tử (mang đột biến dị hợp tử *SCN1A* c.638C>A, p.S213*) cùng với biểu hiện lâm sàng đặc trưng theo trình tự: trẻ có các mốc phát triển bình thường đến khởi đầu với biểu hiện co giật do sốt, các cơn co giật tăng dần theo thời gian và chuyển thành động kinh kháng thuốc dạng cục bộ, kèm theo sự thoái lui tình trạng phát triển tâm thần - vận động. Hiện tại trẻ đã sử dụng 3 loại thuốc chống động khác nhau gồm natri valproat, oxacabamazepin và lammotrigine; tuy nhiên tần suất các cơn động kinh vẫn thuyên giảm không đáng kể. Tần số cơn hiện tại khoảng 2- 3 cơn/ngày, cao hơn trong những ngày có sốt. Khảo sát lại các thuốc trẻ được điều trị nhận thấy, 2/3 loại thuộc nhóm chẹn kênh natri (oxcarbazepine và lammotrigine), do đó có thể giải thích tình trạng kháng thuốc ở trẻ này. Các y văn mới khuyến cáo cân nhắc điều trị trong DS bằng một số loại thuốc mới đã được phê duyệt gần đây như stiripentol, fenfluramine và cannabidiol; tuy vậy, nên thận trọng trong quá trình sử dụng bao gồm các trường hợp chống chỉ định và tương tác thuốc có thể xảy ra.

Ngoài hai trẻ DRE10 và DRE25 đã xác định được biến thể nguyên nhân, các biến thể nguy cơ tuân theo di truyền Mendel có thể liên quan đến kiểu hình động kinh ở bảy trường hợp DRE17, DRE18, DRE48, DRE49, HANDRE12, HANDRE18 và HANDRE45 cũng đã được chỉ ra. Các biến thể này đều là biến thể thay thế (missense), hầu như là đã biết và chỉ có *PHACTR1* (NM_001322313) c.473C>G (p.P158R) được tìm thấy ở trường hợp DRE18 là biến thể mới (Bảng 3.32). Các kiểu hình liên quan đến các biến thể/gen chứa biến thể này đã được báo cáo bao gồm: CADASIL (Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) gây ra bởi đột biến gen *NOTCH3*; bệnh não động kinh trẻ em (cụ thể trong nghiên cứu này là liên quan đến các gen *PHACTR1*, *SLC12A5*); động kinh rung giật cơ thiếu niên (liên quan đến gen *EFHC1*); động kinh lặng người (childhood absence epilepsy, liên quan

đến gen *CACNA1H* trong nghiên cứu này); thiếu dihydropyrimidine dehydrogenase (liên quan đến biến thể gen *DYD* p.R886H - rs1801267) và dị tật vỏ não (liên quan đến biến thể gen *TUBB2B* p.A248V - rs777598117). Tuy nhiên, tất cả các biến thể nguy cơ này cần được tiếp tục kiểm tra, đánh giá đối chiếu trong gia đình cũng như tìm kiếm mối liên kết giữa kiểu gen kiểu hình quan sát được; đồng thời cần thực hiện thêm các nghiên cứu chức năng xa hơn để khẳng định chính xác. Do đó, các gợi ý chỉ định lâm sàng liên quan vẫn chưa được cụ thể hóa trong các trường hợp này.

Ngoài chẩn đoán căn nguyên di truyền, các đặc điểm di truyền tương quan cũng nên được xem xét như một yếu tố bổ trợ trong thực hành lâm sàng. Trong nghiên cứu này, hai biến thể gen *SCN1A* rs3812718 và rs2298771 được xác định có mối liên hệ đến nguy cơ kháng thuốc chống động kinh ở trẻ em Việt Nam. Mặc dù vẫn còn tồn tại các kết quả không nhất quán liên quan đến hai biến thể này, tuy vậy thông tin này vẫn cần được cân nhắc, điều chỉnh trong thực hành lâm sàng hướng đến hỗ trợ kịp thời và phù hợp, đảm bảo hiệu quả điều trị tốt nhất cho trẻ. Ví dụ, carbamazepine (CBZ) là một trong những loại AED thế hệ cũ được sử dụng nhiều nhất trong điều trị; tuy nhiên, tình trạng kháng CBZ thường gặp ở động kinh và một trong những nguyên nhân có thể được xem xét là do các đa hình gen. Hai biến thể gen rs3812718 và rs2298771 là hai biến thể *SCN1A* phổ biến được nghiên cứu, đánh giá có thể ảnh hưởng đến phản ứng của các AED nói chung và CBZ nói riêng bằng cách thay đổi cấu trúc và chức năng của kênh natri. Một phân tích tổng hợp vào năm 2021 dựa trên 8 công trình có đề cập đến mối liên hệ giữa hai biến thể này đến khả năng đáp ứng với CBZ, trong đó 2/6 báo cáo về rs3812718 ủng hộ quan điểm đây là một yếu tố nguy cơ dẫn đến kháng CBZ và 2/4 nghiên cứu về rs2298771 ủng hộ giả thuyết rằng biến thể này có liên quan đến tính kháng CBZ [219]. Tuy vậy, phân tích tổng hợp lại không chỉ ra mối liên hệ nào giữa biến thể rs3812718, trong khi mối liên hệ giữa rs2298771 và tình trạng kháng CBZ ở nhóm các bệnh nhân gốc Châu Á được xác nhận, đặc biệt là những người mang

kiểu gen GG [219]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra allele G có nguy cơ kháng thuốc cao hơn, do vậy có thể cân nhắc theo dõi điều trị chặt chẽ hơn hoặc tùy chỉnh liều lượng/ thay đổi loại thuốc điều trị (nếu cần thiết) đối với những trẻ thuộc nhóm này.

Tóm lại, sử dụng thuốc chống động kinh giúp ngăn ngừa cơn động kinh xảy ra và các đặc điểm di truyền liên quan đến tình trạng kháng thuốc cụ thể có thể giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra những lựa chọn sáng suốt hơn trong công tác điều trị. Tuy vậy, cần lưu ý rằng các quyết định điều trị phải được thực hiện dựa trên đánh giá toàn diện về biểu hiện lâm sàng, hồ sơ di truyền và mục tiêu điều trị của từng cá thể. Theo dõi chặt chẽ và thường xuyên là điều cần thiết để đánh giá đáp ứng điều trị, điều chỉnh liều lượng thuốc và hạn chế tác dụng phụ hoặc những thay đổi trong kiểm soát cơn động kinh giúp người bệnh nhận được kết quả điều trị tối ưu nhất.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen trên 213 trẻ mắc động kinh được chia làm hai nhóm gồm 112 trẻ mắc động kinh kháng thuốc và 101 trẻ mắc động kinh đáp ứng thuốc, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, một số biến đổi trên điện não đồ và cộng hưởng từ sọ não

- *Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu:* Tuổi trung bình 58,1 ± 45,0 tháng, tỉ lệ nam:nữ là 1,05. Phân bố nhóm tuổi nghiên cứu từ 1 đến dưới 6 tuổi chiếm 57,3%.

- *Đặc điểm lâm sàng:* Các đặc điểm tiền sử và lâm sàng chiếm ưu thế nhóm kháng thuốc với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ gồm: tiền sử co giật sơ sinh, tiền sử co giật do sốt và có trạng thái động kinh, khởi phát cơn sớm (≤ 12 tháng), cơn cục bộ vận động, cường độ cơn giật hàng ngày, mắc hội chứng động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động mức độ trung bình, nặng và nghiêm trọng.

- *Đặc điểm ĐNĐ và CHT*: 70,4% ghi nhận có sóng ĐNĐ bất thường. trong đó dạng sóng kịch phát toàn thể chiếm 80,44% ưu thế nhóm đáp ứng thuốc, dạng sóng kịch phát cục bộ chiếm 59,61% ưu thế nhóm kháng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bất thường CHT não đã ghi nhận 5 đặc điểm tổn thương, loạn sản vỏ não chiếm 25,92% ưu thế nhóm kháng thuốc, CHT não không tìm thấy tổn thương ưu thế nhóm đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *Yếu tố nguy cơ động kinh kháng thuốc*: 6 yếu tố nguy cơ độc lập gồm: tiền sử trạng thái động kinh (OR = 24,1, p = 0,00); tiền sử co giật sơ sinh (OR = 5,7, p = 0,04); tiền sử co giật do sốt (OR = 2,6, p = 0,04); chậm phát triển tâm thần – vận động (OR = 13,8, p = 0,00); bất thường CHT sọ não (OR = 4,2, p =

0,00); bất thường ĐNĐ (OR = 7,8, p = 0,00). Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận 4 yếu tố nguy cơ gồm: Tuổi khởi phát cơn ≤ 12 tháng, lâm sàng có cơn cục bộ vận động, được chẩn đoán hội chứng động kinh, tần số xuất hiện cơn động kinh hàng ngày với p < 0,05.

2. Biến thể gen *SCN1A, ABCB1, GABRA1* và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng của động kinh kháng thuốc

- Đã xác định được sự phân bố của các biến thể gen *SCN1A* (rs2298771, rs3812718 và rs10188577), *ABCB1* (rs1128503 và rs1045642) và *GABRA1* (rs2279020) thông qua giải trình tự Sanger ở 213 trẻ mắc động kinh tại Việt Nam.
- Tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2/6 biến thể gen quan tâm khi so sánh giữa nhóm đáp ứng thuốc và kháng thuốc. Trong đó, kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs2298771AG đóng vai trò là yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh kháng thuốc (OR = 2,01, p = 0,037). Ngược lại, kiểu gen dị hợp tử *SCN1A* rs3812718CT đóng vai trò là yếu tố bảo vệ khỏi nguy cơ kháng thuốc chống động kinh (OR = 0,304, p = 0,002).
- Đã xác định được 10 biến thể nguyên nhân/nguy cơ ở 9/11 trường hợp trẻ có biểu hiện của bệnh não động kinh khởi phát sớm thông qua giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa. Trong đó, hai biến thể TSC1 c.1888_1891del (p.K630Qfs*22) và *SCN1A* (NM_001165963) c.638C>A (p.S213*) dẫn đến phức hợp xơ cứng củ và hội chứng Dravet đã được xác định ở hai trường hợp (DRE10 và DRE25).

HẠN CHẾ TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu vẫn còn tồn tại một số hạn chế:

- Thứ nhất, mối liên quan giữa yếu tố di truyền và phản ứng thuốc được thực hiện với kích thước mẫu tương đối hạn chế, có thể ảnh hưởng đến sức mạnh thống kê.

- Thứ hai, nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương của ở cả hai nhóm đều chưa được biết rõ, trong nhóm nghiên cứu tiêu chuẩn kháng thuốc và đáp ứng chủ yếu là dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng.

Chúng tôi hy vọng, nghiên cứu đánh giá toàn bộ hệ gen ở người Việt Nam để khám phá các SNP hàng đầu liên quan đến kháng thuốc, đặc biệt là các SNP có tần số thấp, từ đó cung cấp thêm bằng chứng hỗ trợ chiến lược điều trị cá nhân hóa.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Phải chú ý đến các yếu tố nguy cơ kháng thuốc khi bắt đầu điều trị động kinh

2. Khảo sát đa hình gen *SNC1A* ở cỡ mẫu lớn hơn trong các nghiên cứu sau này, đặc biệt liên quan đến 2 biến thể rs2298771 và rs3812718 nhằm khẳng định thêm xu hướng liên quan đến đáp ứng và kháng thuốc chống động kinh ở quần thể người Việt Nam.

3. Trẻ mắc bệnh não động kinh có biểu hiện lâm sàng phức tạp nên được thực hiện chẩn đoán phân tử dựa trên công nghệ NGS, nhằm đưa ra chẩn đoán xác định hướng đến điều trị cá nhân hóa trong thực hành lâm sàng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Hai Xuan Tang, Muoi Dang Ho,** Nhung Phuong Vu, Hung Vu Cao, Vinh Anh Ngo, Van Thi Nguyen, Thuan Duc Nguyen and Ton Dang Nguyen (2024)**.** Association between genetic polymorphism of *SCN1A*, *GABRA1* and *ABCB1* with drug responsiveness in Vietnamese epilepsy children. *Medicina*, 60(4):637.
2. **Hồ Đăng Mười**, Nguyễn Đăng Tôn, Nguyễn Đức Thuận (2024). Mô tả đặc điểm điện não đồ, hình ảnh cộng hưởng từ ở trẻ em mắc động kinh kháng thuốc. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 537(2): 253-257.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2019). *Epilepsy: a public health imperative*, Geneva: World Health Organization.
2. Mai Nhật Quang và Lê Văn Tuấn (2021). Tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ mắc mới động kinh tại tỉnh An Giang. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 509(1): 339-343.
3. Tuan N.A., Cuong L.Q., Allebeck P., et al. (2010). The incidence of epilepsy in a rural district of Vietnam: A community-based epidemiologic study. *Epilepsia Journal*, 51(12): 2377-2383.
4. Prasad A.N., Sang X., Corbett B.A., et al. (2011). Prevalence of childhood epilepsy in Canada. *Can J Neurol Sci*, 38(5): 719-22.
5. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., et al. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*, 72(3): 606-638.
6. Feigin V.L., Nichols E., Alam T., et al. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5): 459-480.
7. Peng J., Pang N., Wang Y., et al. (2019). Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy. 25(1): 14-20.
8. Cárdenas-Rodríguez N., Carmona-Aparicio L., Pérez-Lozano D.L., et al. (2020). Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep*, 21(4): 1685-1701.
9. Đặng Anh Tuấn (2018). *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 sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Nguyễn Thuỵ Minh Thư, Nguyễn Lê Trung Hiếu, Nguyễn Thị Thu Hậu, và cs. (2021). 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*, 25(2): 145-151.

11. Do T.T.H., Vu D.M., Huynh T.T.K., et al. (2017). SCN1A gene mutation and adaptive functioning in 18 Vietnamese children with Dravet syndrome. *Journal of Clinical Neurology*, 13(1): 62-70.
12. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4): 470-2.
13. Hauser W.A., Rich S.S., Lee J.R., et al. (1998). Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*, 338(7): 429-34.
14. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475-82.
15. Fiest K.M., Sauro K.M., Wiebe S., et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3): 296-303.
16. Hauser W.A., Annegers J.F., and Kurland L.T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3): 453-68.
17. Camfield P. and Camfield C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*, 17(2): 117-23.
18. Lê Thị Ngọc Dung và Lê Thị Khánh Vân (2004). Đặc điểm bệnh động kinh tại bệnh viện Nhi Đồng II. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 8(1): 109-115.
19. Tuan N.A., Cuong L.Q., Allebeck P., et al. (2008). The prevalence of epilepsy in a rural district of Vietnam: a population-based study from the EPIBAVI project. *Epilepsia Journal*, 49(9): 1634-1637.

20. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Journal*, 58(4): 512-521.
21. Balestrini S., Arzimanoglou A., Blümcke I., et al. (2021). The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 23(1): 1-16.
22. Martinez L.A., Lai Y.-C., Holder J.L., et al. (2021). Genetics in epilepsy. *Neurologic Clinics*, 39(3): 743-777.
23. Catterall W.A. (2012). Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *The Journal of physiology*, 590(11): 2577-2589.
24. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., et al. (2015). A new look at sodium channel β subunits. *Open biology*, 5(1): 140192.
25. Zaman T., Helbig I., Božović I.B., et al. (2018). Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Annals of neurology*, 83(4): 703-717.
26. Estacion M., O'Brien J.E., Conravey A., et al. (2014). A novel de novo mutation of SCN8A (Nav1.6) with enhanced channel activation in a child with epileptic encephalopathy. *Neurobiol Dis*, 69: 117-23.
27. Aeby A., Sculier C., Bouza A.A., et al. (2019). SCN1B-linked early infantile developmental and epileptic encephalopathy. *Annals of clinical translational neurology*, 6(12): 2354-2367.
28. Scheffer I.E., Harkin L.A., Grinton B.E., et al. (2007). Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*, 130(Pt 1): 100-9.
29. Wallace R.H., Scheffer I.E., Parasivam G., et al. (2002). Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology*, 58(9): 1426-9.

30. Jan L.Y. and Jan Y.N. (2012). Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signalling. *The Journal of physiology*, 590(11): 2591-2599.
31. Sun X., Zaydman M.A., and Cui J. (2012). Regulation of Voltage-Activated K(+) Channel Gating by Transmembrane β Subunits. *Front Pharmacol*, 3: 63.
32. Syrbe S., Hedrich U.B.S., Riesch E., et al. (2015). De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 47(4): 393-399.
33. Marini C., Romoli M., Parrini E., et al. (2017). Clinical features and outcome of 6 new patients carrying de novo KCNB1 gene mutations. *Neurology: Genetics*, 3(6).
34. Chen T.T., Klassen T.L., Goldman A.M., et al. (2013). Novel brain expression of ClC-1 chloride channels and enrichment of CLCN1 variants in epilepsy. *Neurology: Genetics*, 80(12): 1078-1085.
35. Bertelli M., Cecchin S., Lapucci C., et al. (2007). Quantification of chloride channel 2 (CLCN2) gene isoforms in normal versus lesion- and epilepsy-associated brain tissue. *Biochim Biophys Acta*, 1772(1): 15-20.
36. Simms B.A. and Zamponi G.W. (2014). Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 82(1): 24-45.
37. Eckle V.S., Shcheglovitov A., Vitko I., et al. (2014). Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility. *The Journal of physiology*, 592(4): 795-809.
38. Gudenkauf F.J., Azamian M.S., Hunter J.V., et al. (2020). A novel CACNA1A variant in a child with early stroke and intractable epilepsy. *Molecular Genetics Genomic Medicine*, 8(10): e1383.

39. Reinson K., Õiglane-Shlik E., Talvik I., et al. (2016). Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and optic nerve atrophy. *American journal of medical genetics Part A*, 170(8): 2173-2176.
40. Coste de Bagneaux P., von Elsner L., Bierhals T., et al. (2020). A homozygous missense variant in CACNB4 encoding the auxiliary calcium channel beta4 subunit causes a severe neurodevelopmental disorder and impairs channel and non-channel functions. *PLoS Genet*, 16(3): e1008625.
41. Greenfield Jr L.J. (2013). Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABAA receptors. *Seizure*, 22(8): 589-600.
42. Sigel E. and Steinmann M.E. (2012). Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 287(48): 40224-40231.
43. Macdonald R.L., Kang J.Q., and Gallagher M.J. (2010). Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol*, 588(Pt 11): 1861-9.
44. Steinlein O.K., Mulley J.C., Propping P., et al. (1995). A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 11(2): 201-3.
45. Ozawa S., Kamiya H., and Tsuzuki K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in neurobiology*, 54(5): 581-618.
46. Nakanishi S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 258(5082): 597-603.
47. McBain C. and Mayer M. (1994). N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiological reviews*, 74(3): 723-760.

48. Xu X.-X., Liu X.-R., Fan C.-Y., et al. (2018). Functional investigation of a GRIN2A variant associated with rolandic epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 34: 237-246.
49. Hamdan F.F., Gauthier J., Spiegelman D., et al. (2009). Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *New England Journal of Medicine*, 360(6): 599-605.
50. Berryer M.H., Hamdan F.F., Klitten L.L., et al. (2013). Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*, 34(2): 385-94.
51. Vlaskamp D.R., Shaw B.J., Burgess R., et al. (2019). SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology: Genetics*, 92(2): e96-e107.
52. von Stülpnagel C., Hartlieb T., Borggräfe I., et al. (2019). Chewing induced reflex seizures ("eating epilepsy") and eye closure sensitivity as a common feature in pediatric patients with SYNGAP1 mutations: Review of literature and report of 8 cases. *Seizure*, 65: 131-137.
53. Saitsu H., Kato M., Mizuguchi T., et al. (2008). De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature genetics*, 40(6): 782-788.
54. Abramov D., Guiberson N.G.L., and Burré J. (2021). STXBP1 encephalopathies: clinical spectrum, disease mechanisms, and therapeutic strategies. *Journal of neurochemistry*, 157(2): 165-178.
55. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4): 676-85.
56. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against

Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 522-530.

57. Laxer K.D., Trinka E., Hirsch L.J., et al. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy behavior*, 37: 59-70.
58. Shinnar S. and Pellock J.M. (2002). Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 17(1_suppl): S4-S17.
59. Go C. and Snead O.C., 3rd (2008). Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus*, 25(3): E2.
60. Karaoğlu P., Yaş U., Polat A., et al. (2021). Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci*, 51(3): 1249-1252.
61. Mizrahi E.M. (1996). Avoiding the pitfalls of EEG interpretation in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 37 Suppl 1: S41-51.
62. Cascino G.D. (2001). Advances in neuroimaging: surgical localization. *Epilepsia*, 42(1): 3-12.
63. Rüber T., David B., and Elger C.E. (2018). MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Current opinion in neurology*, 31(2): 223-231.
64. Dulac O. (2001). Epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 42: 23-26.
65. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E., et al. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6): 1349-1397.
66. von Deimling M., Helbig I., and Marsh E.D. (2017). Epileptic Encephalopathies-Clinical Syndromes and Pathophysiological Concepts. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(2): 10.
67. Fine A. and Wirrell E.C. (2020). Seizures in Children. *Pediatr Rev*, 41(7): 321-347.

68. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6): 1069-1077.
69. Sillanpää M. and Schmidt D. (2012). Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain*, 135(7): 2256-2262.
70. Fang M., Xi Z.Q., Wu Y., et al. (2011). A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*, 76(6): 871-6.
71. Tang F., Hartz A.M., and Bauer B. (2017). Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in neurology*, 8: 301.
72. Smolarz B., Makowska M., and Romanowicz H. (2021). Pharmacogenetics of drug-resistant epilepsy (review of literature). *International journal of molecular sciences*, 22(21): 11696.
73. Juliano R.L. and Ling V. (1976). A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*, 455(1): 152-62.
74. Dean M., Rzhetsky A., and Allikmets R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*, 11(7): 1156-66.
75. Tishler D.M., Weinberg K.I., Hinton D.R., et al. (1995). MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 36(1): 1-6.
76. Zhao T., Yu J., Wang T.T., et al. (2020). Impact of ABCB1 Polymorphism on Levetiracetam Serum Concentrations in Epileptic Uygur Children in China. *Ther Drug Monit*, 42(6): 886-892.

77. Tamimi D.E., Abduljabbar R., Yousef A.M., et al. (2021). Association between ABCB1 polymorphisms and response to antiepileptic drugs among Jordanian epileptic patients. *Neurol Res*, 43(9): 724-735.
78. Awasthi S., Hallene K.L., Fazio V., et al. (2005). RLIP76, a non-ABC transporter, and drug resistance in epilepsy. *BMC Neurosci*, 6: 61.
79. Kumari R., Lakhan R., Kalita J., et al. (2010). Association of alpha subunit of GABAA receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population. *Seizure*, 19(4): 237-41.
80. Kumari R., Lakhan R., Garg R., et al. (2011). Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian Journal of Human Genetics*, 17(Suppl 1): S32.
81. Abe T., Seo T., Ishitsu T., et al. (2008). Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*, 66(2): 304-7.
82. van der Weide J., Steijns L.S., van Weelden M.J., et al. (2001). The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics*, 11(4): 287-91.
83. Sheidley B.R., Malinowski J., Bergner A.L., et al. (2022). Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*, 63(2): 375-387.
84. Krey I., Platzer K., Esterhuizen A., et al. (2022). Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord*, 24(5): 765-786.
85. Smith L., Malinowski J., Ceulemans S., et al. (2023). Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*, 32(2): 266-280.

86. Rim J.H., Kim S.H., Hwang I.S., et al. (2018). Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. *BMC Med Genomics*, 11(1): 6.
87. Jain P., Andrade D., Donner E., et al. (2019). Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci*, 46(1): 7-13.
88. Samanta D. (2021). Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev*, 43(1): 32-44.
89. Patil M.G., Malik S., Joshi S., et al. (2009). Early predictors of intractable childhood epilepsy. *Bombay Hospital Journal*, 51(1): 36-43.
90. Yilmaz B.S., Okuyaz C., and Komur M. (2013). Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatric neurology*, 48(1): 52-55.
91. Sporiš D., Bašić S., Šušak I., et al. (2013). Predictive factors for early identification of pharmacoresistant epilepsy. *Acta clinica Croatica*, 52(1.): 11-15.
92. Helbig I. and Tayoun A.A. (2016). Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Mol Syndromol*, 7(4): 172-181.
93. Feng W., Mei S., Zhu L., et al. (2018). Effects of UGT2B7, SCN1A and CYP3A4 on the therapeutic response of sodium valproate treatment in children with generalized seizures. *Seizure*, 58: 96-100.
94. Wang Z.J., Chen J., Chen H.L., et al. (2018). Association between SCN1A polymorphism rs3812718 and valproic acid resistance in epilepsy children: a case–control study and meta-analysis. *Bioscience reports*, 38(6): BSR20181654.
95. Margari L., Legrottaglie A.R., Vincenti A., et al. (2018). Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure Journal*, 55: 30-35.

96. Ajmi M., Boujaafar S., Zouari N., et al. (2018). Association between ABCB1 polymorphisms and response to first-generation antiepileptic drugs in a Tunisian epileptic population. *International Journal of Neuroscience*, 128(8): 705-714.
97. Lv Y., Wang Z., Liu C., et al. (2017). Identification of a novel CACNA1A mutation in a Chinese family with autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatric Disease Treatment*: 2631-2636.
98. Zhang Q., Li J., Zhao Y., et al. (2017). Gene mutation analysis of 175 Chinese patients with early-onset epileptic encephalopathy. *Clinical genetics*, 91(5): 717-724.
99. Xue T. and Lu Z. (2016). Association between the polymorphisms in the ATP-binding cassette genes ABCB1 and ABCC2 and the risk of drug-resistant epilepsy in a Chinese Han population. *Genetics and molecular research : GMR*, 15(4): 1-9.
100. Guo Y., Yan K.P., Qu Q., et al. (2015). Common variants of KCNJ10 are associated with susceptibility and anti-epileptic drug resistance in Chinese genetic generalized epilepsies. *PLoS One*, 10(4): e0124896.
101. López-García M.A., Feria-Romero I.A., Serrano H., et al. (2017). Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pharmacological reports*, 69: 504-511.
102. Parrini E., Marini C., Mei D., et al. (2017). Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Human mutation*, 38(2): 216-225.
103. El Fotoh W.M.M.A., Habib M.S.E.-d., ALrefai A.A., et al. (2016). The potential implication of SCN1A and CYP3A5 genetic variants on antiepileptic drug resistance among Egyptian epileptic children. *Seizure*, 41: 75-80.

104. Zhou L., Cao Y., Long H., et al. (2015). ABCB1, ABCC2, SCN1A, SCN2A, GABRA1 gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in the Chinese Han population. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6): 416-420.
105. Nguyễn Văn Khiêm, Thục Thanh Huyền, Nguyễn Thị Vân Anh, và cs. (2020). Dị ứng thuốc động kinh carbamazepine: Trường hợp Stevens-Johnson. *Tạp chí Nhi khoa*, 13(5).
106. Gururaj A., Sztriha L., Hertecant J., et al. (2006). Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *Journal of psychosomatic research*, 61(3): 343-347.
107. Saygi S., Erol I., and Alehan F. (2014). Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turkish journal of medical sciences*, 44(3): 490-495.
108. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J., et al. (2016). Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *The Journal of pediatrics*, 174: 98-103. e1.
109. Xue-Ping W., Hai-Jiao W., Li-Na Z., et al. (2019). Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(30): e16402.
110. Wirrell E., Wong-Kisiel L., Mandrekar J., et al. (2012). Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia Journal*, 53(9): 1563-1569.
111. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., et al. (2015). A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10): 1515-1523.
112. Loddenkemper T. and Goodkin H.P. (2011). Treatment of pediatric status epilepticus. *Current treatment options in neurology*, 13(6): 560-573.

113. Raspall-Chaure M., Chin R.F.M., Neville B.G., et al. (2007). The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*, 48(9): 1652-1663.
114. Chentouf A. (2016). Early Predictors of Refractory Epilepsy in Oran, Algeria: A Case-Control Study. *Int J Neurol Brain Disord*, 3(2): 1-5.
115. Arafa M.A., Fathy M.M., Siam A.G., et al. (2011). Predictors of drug resistant epilepsy in children: a clinical, electroencephalographic and neuroimaging study *Zagazig University Medical Journal*, 17(2).
116. Moinuddin A., Rahman M., Akhter S., et al. (2009). Predictors of childhood intractable epilepsy-A retrospective study in a tertiary care hospital. *Bangladesh J Child Health*, 33(1): 6-15.
117. Berg A.T., Levy S.R., Novotny E.J., et al. (1996). Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*, 37(1): 24-30.
118. Kwong K.L., Sung W.Y., Wong S.N., et al. (2003). Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric neurology*, 29(1): 46-52.
119. Annegers J.F., Hauser W.A., and Elveback L.R. (1979). Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 20(6): 729-37.
120. Cetica V., Chiari S., Mei D., et al. (2017). Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*, 88(11): 1037-1044.
121. Pearl P.L. (2018). Epilepsy Syndromes in Childhood. *Continuum (Minneap Minn)*, 24(1, Child Neurology): 186-209.
122. Beal J.C., Cherian K., and Moshe S.L. (2012). Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*, 47(5): 317-23.

123. Chawla S., Aneja S., Kashyap R., et al. (2002). Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*, 27(3): 186-91.
124. Specchio N. and Curatolo P. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*, 144(1): 32-43.
125. Moinuddin A., Rahman M., Akhter S., et al. (2010). Risk Factors of Poorly Controlled Childhood Epilepsy-A Study in A Tertiary Care Hospital. *Bangladesh J. Child Health*, 34(2): 44-50.
126. Wong M. and Trevathan E. (2001). Infantile spasms. *Pediatr Neurol*, 24(2): 89-98.
127. Malik M.A., Hamid M.H., Ahmed T.M., et al. (2008). Predictors of intractable childhood epilepsy. *Coll Physicians Surg Pak*, 18(3): 158-62.
128. Gupta A., Chirla A., Wyllie E., et al. (2007). Pediatric epilepsy surgery in focal lesions and generalized electroencephalogram abnormalities. *Pediatr Neurol*, 37(1): 8-15.
129. Tukel K. and Jasper H. (1952). The electroencephalogram in parasagittal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4(4): 481-94.
130. Wyllie E., Lachhwani D.K., Gupta A., et al. (2007). Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology*, 69(4): 389-97.
131. Iffland P.H., 2nd and Crino P.B. (2017). Focal Cortical Dysplasia: Gene Mutations, Cell Signaling, and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pathol*, 12: 547-571.
132. Marafi D., Mitani T., Isikay S., et al. (2020). Biallelic GRM7 variants cause epilepsy, microcephaly, and cerebral atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(5): 610-627.
133. Cossu M., Lo Russo G., Francione S., et al. (2008). Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*, 49(1): 65-72.

134. Mathern G.W. (2009). Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia. *Epilepsia*, 50: 45-50.
135. Kalilani L., Sun X., Pelgrims B., et al. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 59(12): 2179-2193.
136. Markovic I., Pejanovic-Skobic N., Bozina N., et al. (2019). The lack of influence of IVS5-91 G>A polymorphism of the SCN1A gene on efficacy of lamotrigine in patients with focal epilepsy. *Neurol Res*, 41(10): 930-935.
137. Catterall W.A., Kalume F., and Oakley J.C. (2010). NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*, 588(Pt 11): 1849-59.
138. Shi L., Zhu M., Li H., et al. (2019). SCN1A and SCN2A polymorphisms are associated with response to valproic acid in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 75(5): 655-663.
139. Lu Y., Su Q., Li M., et al. (2020). Association of SCN1A, SCN2A, and UGT2B7 Polymorphisms with Responsiveness to Valproic Acid in the Treatment of Epilepsy. *Biomed Res Int*, 2020: 8096235.
140. Meisler M.H., Hill S.F., and Yu W. (2021). Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci*, 22(3): 152-166.
141. Abo El Fotoh W.M., Abd El Naby S.A., Habib M.S., et al. (2016). The potential implication of SCN1A and CYP3A5 genetic variants on antiepileptic drug resistance among Egyptian epileptic children. *Seizure*, 41: 75-80.
142. Wang P., Zhou Q., Sheng Y., et al. (2014). Association between two functional SNPs of SCN1A gene and efficacy of carbamazepine monotherapy for focal seizures in Chinese Han epileptic patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39(5): 433-41.

143. Bertok S., Dolžan V., Goričar K., et al. (2017). The association of SCN1A p.Thr1067Ala polymorphism with epilepsy risk and the response to antiepileptic drugs in Slovenian children and adolescents with epilepsy. *Seizure*, 51: 9-13.
144. Nazish H.R., Ali N., and Ullah S. (2018). The possible effect of SCN1A and SCN2A genetic variants on carbamazepine response among Khyber Pakhtunkhwa epileptic patients, Pakistan. *Ther Clin Risk Manag*, 14: 2305-2313.
145. Kwan P., Poon W.S., Ng H.K., et al. (2008). Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics*, 18(11): 989-98.
146. Haerian B.S., Baum L., Kwan P., et al. (2013). SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 14(10): 1153-66.
147. Baghel R., Grover S., Kaur H., et al. (2016). Evaluating the Role of Genetic Variants on first-line antiepileptic drug response in North India: Significance of SCN1A and GABRA1 Gene Variants in Phenytoin Monotherapy and its Serum Drug Levels. *CNS Neurosci Ther*, 22(9): 740-57.
148. Lakhan R., Kumari R., Misra U.K., et al. (2009). Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population. *Br J Clin Pharmacol*, 68(2): 214-20.
149. Sánchez M.B., Herranz J.L., Leno C., et al. (2010). Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure*, 19(2): 93-101.

150. Ma C.L., Wu X.Y., Zheng J., et al. (2014). Association of SCN1A, SCN2A and ABCC2 gene polymorphisms with the response to antiepileptic drugs in Chinese Han patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*, 15(10): 1323-36.
151. Daci A., Beretta G., Vllasaliu D., et al. (2015). Polymorphic Variants of SCN1A and EPHX1 Influence Plasma Carbamazepine Concentration, Metabolism and Pharmacoresistance in a Population of Kosovar Albanian Epileptic Patients. *PLoS One*, 10(11): e0142408.
152. Li M., Zhong R., Lu Y., et al. (2020). Association Between SCN1A rs2298771, SCN1A rs10188577, SCN2A rs17183814, and SCN2A rs2304016 Polymorphisms and Responsiveness to Antiepileptic Drugs: A Meta-Analysis. *Front Neurol*, 11: 591828.
153. Heinzen E.L., Yoon W., Tate S.K., et al. (2007). Nova2 interacts with a cis-acting polymorphism to influence the proportions of drug-responsive splice variants of SCN1A. *Am J Hum Genet*, 80(5): 876-83.
154. Tate S.K., Depondt C., Sisodiya S.M., et al. (2005). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(15): 5507-12.
155. Zhou B.T., Zhou Q.H., Yin J.Y., et al. (2012). Comprehensive analysis of the association of SCN1A gene polymorphisms with the retention rate of carbamazepine following monotherapy for new-onset focal seizures in the Chinese Han population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39(4): 379-84.
156. Yip T.S., O'Doherty C., Tan N.C., et al. (2014). SCN1A variations and response to multiple antiepileptic drugs. *Pharmacogenomics J*, 14(4): 385-9.

157. Ebrahimi A., Houshmand M., Tonekaboni S.H., et al. (2010). Two novel mutations in SCN1A gene in Iranian patients with epilepsy. *Arch Med Res*, 41(3): 207-14.
158. Chou I.C., Peng C.T., Tsai F.J., et al. (2003). The lack of association between febrile convulsions and polymorphisms in SCN1A. *Epilepsy Res*, 54(1): 53-7.
159. Baum L., Haerian B.S., Ng H.K., et al. (2014). Case-control association study of polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN1B, and SCN2B and epilepsy. *Hum Genet*, 133(5): 651-9.
160. Ghazala E., Shahin D.A., and Wahba Y. (2022). Polymorphisms of the sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1 (SCN1A -A3184G) gene among children with non-lesional epilepsy: a case-control study. *Ital J Pediatr*, 48(1): 157.
161. Rizzi M., Caccia S., Guiso G., et al. (2002). Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neurosci*, 22(14): 5833-9.
162. Miller D.S., Bauer B., and Hartz A.M. (2008). Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 60(2): 196-209.
163. van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., et al. (2007). Region-specific overexpression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier affects brain uptake of phenytoin in epileptic rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 322(1): 141-7.
164. Santana-Gomez C.E., Engel J., Jr., and Staba R. (2022). Drug-resistant epilepsy and the hypothesis of intrinsic severity: What about the high-frequency oscillations? *Epilepsia Open*, 7 Suppl 1(Suppl 1): S59-s67.

165. van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., et al. (2006). Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic epileptic rats. *Epilepsia*, 47(4): 672-80.
166. Brandt C., Bethmann K., Gastens A.M., et al. (2006). The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 24(1): 202-11.
167. Chouchi M., Klaa H., Ben-Youssef Turki I., et al. (2019). ABCB1 Polymorphisms and Drug-Resistant Epilepsy in a Tunisian Population. *Dis Markers*, 2019: 1343650.
168. Maqbool H., Saleem T., Sheikh N., et al. (2021). Polymorphism in drug transporter gene ABCB1 is associated with drug resistance in Pakistani epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 178: 106814.
169. Hung C.C., Tai J.J., Lin C.J., et al. (2005). Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics*, 6(4): 411-7.
170. Kim Y.O., Kim M.K., Woo Y.J., et al. (2006). Single nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance 1 gene in Korean epileptics. *Seizure*, 15(1): 67-72.
171. Seo T., Ishitsu T., Ueda N., et al. (2006). ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*, 7(4): 551-61.
172. Lakhan R., Misra U.K., Kalita J., et al. (2009). No association of ABCB1 polymorphisms with drug-refractory epilepsy in a north Indian population. *Epilepsy Behav*, 14(1): 78-82.
173. Glauser T.A., Holland K., O'Brien V.P., et al. (2017). Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 81(3): 444-453.

174. Magadmi R., Alyoubi R., Moshrif T., et al. (2023). Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Are Associated with Drug Response in Saudi Epileptic Pediatric Patients. *Biomedicines*, 11(9).
175. Li H., Wang B., Chang C., et al. (2015). The roles of variants in human multidrug resistance (MDR1) gene and their haplotypes on antiepileptic drugs response: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One*, 10(3): e0122043.
176. Kwan P., Baum L., Wong V., et al. (2007). Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav*, 11(1): 112-7.
177. von Stülpnagel C., Plischke H., Zill P., et al. (2009). Letter: lack of association between MDR1 polymorphisms and pharmacoresistance to anticonvulsive drugs in patients with childhood-onset epilepsy. *Epilepsia*, 50(7): 1835-7.
178. Saygi S., Alehan F., Atac F.B., et al. (2014). Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C/T genotyping in childhood drug-resistant epilepsy. *Brain Dev*, 36(2): 137-42.
179. Stasiołek M., Romanowicz H., Połatyńska K., et al. (2016). Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. *Behavioral Brain Functions*, 12(1): 1-6.
180. Lv R.J., Shao X.Q., Cui T., et al. (2017). Significance of MDR1 gene C3435T polymorphism in predicting childhood refractory epilepsy. *Epilepsy Res*, 132: 21-28.
181. Ghit A., Assal D., Al-Shami A.S., et al. (2021). GABA(A) receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*, 19(1): 123.

182. Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R., et al. (2007). GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*, 87(4): 1215-84.
183. Kaila K., Ruusuvuori E., Seja P., et al. (2014). GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol*, 26: 34-41.
184. Steudle F., Rehman S., Bampali K., et al. (2020). A novel de novo variant of GABRA1 causes increased sensitivity for GABA in vitro. *Sci Rep*, 10(1): 2379.
185. Al-Eitan L.N., Al-Dalala I.M., Elshammari A.K., et al. (2020). Genetic Association of Epilepsy and Anti-Epileptic Drugs Treatment in Jordanian Patients. *Pharmgenomics Pers Med*, 13: 503-510.
186. Zhang T., Yang Y., and Sima X. (2022). No association of GABRA1 rs2279020 and GABRA6 rs3219151 polymorphisms with risk of epilepsy and antiepileptic drug responsiveness in Asian and Arabic populations: Evidence from a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Neurol*, 13: 996631.
187. Symonds J.D., Elliott K.S., Shetty J., et al. (2021). Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*, 144(9): 2879-2891.
188. Berg A.T., Langfitt J.T., Testa F.M., et al. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*, 49(4): 608-14.
189. Jennum P., Pickering L., Christensen J., et al. (2017). Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: A controlled national study. *Epilepsy Behav*, 66: 80-85.
190. Balestrini S. and Sisodiya S.M. (2018). Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*, 667: 27-39.
191. Myers C.T. and Mefford H.C. (2015). Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med*, 7(1): 91.

192. Bowdin S., Gilbert A., Bedoukian E., et al. (2016). Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med*, 18(11): 1075-1084.
193. Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C., et al. (2020). A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis*, 15(1): 23.
194. Curatolo P., Bombardieri R., and Jozwiak S. (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet*, 372(9639): 657-68.
195. Northrup H. and Krueger D.A. (2013). Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 49(4): 243-54.
196. Rosser T., Panigrahy A., and McClintock W. (2006). The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol*, 13(1): 27-36.
197. Crino P.B., Nathanson K.L. and Henske E.P. (2006). The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*, 355(13): 1345-56.
198. Nabbout R., Belousova E., Benedik M.P., et al. (2019). Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*, 4(1): 73-84.
199. Van Slegtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C., et al. (1997). Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*, 277(5327): 805-8.
200. Ali J.B., Sepp T., Ward S., et al. (1998). Mutations in the TSC1 gene account for a minority of patients with tuberous sclerosis. *J Med Genet*, 35(12): 969-72.
201. Kwiatkowska J., Jozwiak S., Hall F., et al. (1998). Comprehensive mutational analysis of the TSC1 gene: observations on frequency of mutation, associated features, and nonpenetrance. *Ann Hum Genet*, 62(Pt 4): 277-85.

202. Niida Y., Lawrence-Smith N., Banwell A., et al. (1999). Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat*, 14(5): 412-22.
203. Hung C.C., Su Y.N., Chien S.C., et al. (2006). Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. *BMC Med Genet*, 7: 72.
204. Tsai T.S., Huang M.Y., Chang Y.T., et al. (2011). High-resolution melting analysis is a more effective approach for screening TSC genes mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*, 15(6): 415-21.
205. Tyburczy M.E., Wang J.A., Li S., et al. (2014). Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet*, 23(8): 2023-9.
206. Almobarak S., Almuhaizea M., Abukhaled M., et al. (2018). Tuberous Sclerosis Complex: Clinical Spectrum and Epilepsy: A Retrospective Chart Review Study. *Transl Neurosci*, 9: 154-160.
207. Saxena A. and Sampson J.R. (2015). Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*, 35(3): 269-76.
208. Amin S., Kingswood J.C., Bolton P.F., et al. (2019). The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *Qjm*, 112(3): 171-182.
209. Curatolo P., Nabbout R., Lagae L., et al. (2018). Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*, 22(5): 738-748.
210. Krueger D.A. and Northrup H. (2013). Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 49(4): 255-65.

211. van der Poest Clement E., Jansen F.E., Braun K.P.J., et al. (2020). Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *Paediatr Drugs*, 22(1): 73-84.
212. *EPIDIOLEX®. Highlights of prescribing information*. 2020 [cited 2020 November; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210365s005s006s007lbl.pdf.
213. *Epidyolex. Summary of product characteristics*. 2021 [cited 2021 June; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf.
214. Ding J., Li X., Tian H., et al. (2021). SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol*, 12: 743726.
215. de Lange I.M., Gunning B., Sonsma A.C.M., et al. (2018). Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*, 59(6): 1154-1165.
216. Wirrell E.C. and Nabbout R. (2019). Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 33(9): 867-881.
217. Striano P., Striano S., Minetti C., et al. (2008). Refractory, life-threatening status epilepticus in a 3-year-old girl. *Lancet Neurol*, 7(3): 278-84.
218. Mueller A., Boor R., Coppola G., et al. (2011). Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*, 21(3): 282-4.
219. Zhang X., Liu J., and Ye J. (2021). Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine responsiveness in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res*, 176 (1): 106627.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Bệnh án nghiên cứu

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Bệnh viện Nhi TW (1)……..... BV Sản Nhi Nghệ An (2) .....…….....

Nhóm nghiên cứu: Kháng thuốc (1)…...….. Đáp ứng thuốc (2)….....….....

Mã ống máu:…… SampleID……..

Mã hồ sơ…….....…….....…….

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên bệnh nhân.....

Giới tính: Nam (1)……... Nữ (2)……

Ngày sinh: ……..…… Tháng tuổi lúc phòng vấn……...…..…….

Địa chỉ.....

Vùng miền: Nông thôn (1)..…..... Thành thị (2)…… Miền núi (3)……...

Số điện thoại.....

Ngày phỏng vấn:.....

Người đại diện pháp lý. Chăm sóc, theo dõi trực tiếp được phỏng vấn…….....

Trình độ văn hóa :

1. Cấp 1
2. Cấp 2
3. Cấp 3
4. Trung cấp, cao đẳng
5. Đại học
6. Sau ĐH

II. TIỀN SỬ BẢN THÂN VÀ GIA ĐÌNH:

1. Bản thân:

a. Trước sinh:

+ Thai tự nhiên (1) …..…… Mang thai có can thiệp (2).....

+ Quá trình mang thai khám thai:

Định kỳ (1)…….....Không định kỳ (2)…….....

+ Kết quả khám:

Bình thường (1)…..... Bất thường (2)…….....

b. Trong sinh:

Sinh tại nhà (1) ….....…… Trạm y tế (2)……..…… Bệnh viện (3)…….....

+ Hình thức:

Đẻ thường (1)….....Đẻ can thiệp (2)….....…….Đẻ mổ (3)…….....

+ Kết quả đẻ:

Bình thường (1) ..…..... Ngạt (2)…….....Vấn đề khác (3)……...

c. Sau sinh và quá trình phát triển đến hiện tại: Con thứ .....

Bố bệnh nhân :…… Tuổi……..

Trình độ văn hóa

1. Cấp 1	4. Trung cấp, cao đẳng
2. Cấp 2	5. Đại học
3. Cấp 3	6. Sau ĐH

Bệnh lý di truyền:

Có (1) .....Bệnh gì……..... Không có (2)..…

Mẹ bệnh nhân: ……Tuổi……..…….

Trình độ văn hóa

1. Cấp 1	4. Trung cấp, cao đẳng
2. Cấp 2	5. Đại học
3. Cấp 3	6. Sau ĐH

Bệnh lý di truyền:

Có (1) .....Bệnh gì……..... Không có (2)..…

III. TIỀN SỬ BỆNH:

+ **Tiền sử co giật do sốt**: Có (1)..... Không (2).....

=> Nếu có phân loại:

Co giật do sốt đơn thuần (1) .....

Co giật do sốt phức hợp (2).....

Không xác định (3) .....….....

+ **Tiền sử co giật sơ sinh:** Có (1) ..... Không (2).....

- Dạng cơn co giật:

Cơn toàn thể (1).....

Cơn cục bộ (2).....

Cơn không phân loại được (3).....

- Thời gian cơn giật:.....……..……phút

+ Trạng thái động kinh: Có (1)..... Không (2).....

Số lần tái phát:.....

Thời gian kéo dài cơn:..... phút

IV. ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ ĐỘNG KINH:

Tuổi khởi phát cơn:

+ Cơn đầu tiên xuất hiện lúc nào ..... tháng tuổi

+ Có video khi chẩn đoán bệnh lần đầu không: Có (1)..... Không có (2).....

Phân loại cơn động kinh (phân loại theo ILAE 2017)

+ Phân loại cơn lâm sàng:

Cơn cục bộ vận động (1)….....

Cơn cục bộ không vận động (2).....

Cơn cục bộ chuyển thành co cứng co giật 2 bên (3).....

Cơn toàn thể vận động (4).....

Cơn toàn thể không vận động (5).....

Không phân loại (6)….....

Phân loại cơn vận động :

Cơn co thắt (1) ……

Cơn giật cơ (2)…….....…….

Cơn không phân loại (3)…….....

+ Ý thức trong cơn:

Mất ý thức (1) .....…….....

Có ý thức (2).....….....

+ Thời gian trung bình cơn.....phút

+ Tần số cơn trung bình .....

Hội chứng động kinh ban đầu: Có phân loại được không?

Có (1).....Không (2).....

=> Phân loại hội chứng động kinh:

Hội chứng West (1).....

Hội chứng Dravet (2) .....

Hội chứng Lennox Gastuat (3) .....

Hội chứng Doose (4) .....

Hội chứng Ohtahara (5) .....

Hội chứng động kinh cơn vắng (6)….....

Bệnh lý kèm theo

Bệnh não kèm theo:

Có (1)..... Không (2)..... Không rõ (3).....

Tình trạng tâm thần vận động bệnh nhân:

+ Bệnh nhân chậm phát triển tâm thần vận động:

Có (1) ..... Không (2) .....

+ Mức độ chậm phát triển tâm thần vận động:

Bình thường (1)…….....

Chậm nhẹ (2).....

Chậm trung bình (3).....

Chậm nặng (4).....

Chậm nghiêm trọng (5) .....

Cận lâm sàng:

Điện não đồ

+ Có bất thường (1)..... Không có bất thường (2).....

+ Mô tả bất thường:

Kịch phát dạng cục bộ (1).....

Kịch phát dạng toàn thể (2) .....

Kịch phát dạng cục bộ hóa toàn thể (3) .....

+ Biến đổi điện não đồ:

Biến đổi sóng cục bộ (1) .....

Biến đổi sóng toàn thể (2)……..

Cộng hưởng từ sọ não:

+ Bất thường não: Có (1)..... Không (2).....

+ Nếu có thì loại nào ?

Bất thường dạng loạn sản vỏ não (1).....

Teo nhu mô nhiều thùy não (2) .....

Xơ hóa hồi hải mã 1 bên: (3) .....

Teo nhu mô khu trú 1 thùy não (4) .....

Loại khác (5) .....

V. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ:

+ Phương pháp điều trị: Đơn trị liệu (1)..... Đa trị liệu (2).....

+ Các loại thuốc đã sử dụng:

Valproic acid □ (1)	Topiramate □ (7)
Phenobarbital □ (2)	Clobazam □ (8)
Vigabatril □ (3)	Oxcarbamazepin □ (9)
Carbamazepin □ (4)	Levetiracetam □ (10)
Diazepam □ (5)	Lamotrigin □ (11)
Stiripentol □ (6)	Phenytoin □ (12)

+ Có tác dụng phụ không ?

Có (1) ..... Không (2).....

+ Nếu có thì tác dụng phụ như thế nào :

Xác định được (1)..... Không xác định được (2).....

+ Tình trạng cơn so với ban đầu:

Cải thiện (1) ..... Không cải thiện (2).....

+ Tần số cơn hiện tại: …….

XÉT NGHIỆM CAO CẤP NHẤT TỪNG LÀM ĐỂ CHẨN ĐOÁN BỆNH

+ Phân tích gen (1) Có..... (2) Không…….....

+ PET. CT (1) Có..... (2) Không.....

+ Kĩ thuật khác.....

+ Các phương pháp đã từng điều trị:

Chế độ ăn Ketogenic (1)……..... Phẫu thuật (2) ..... Phương pháp khác (3).....

PHÂN TÍCH GEN

Kết quả giải trình tự Sanger

SampleID	**Họ tên**	**SCN1A**	**SCN1A**	**SCN1A**	**GABRA1**	**ABCB1**	**ABCB1**	**ABCB1**
		rs2298771	**rs3812718**	**rs10188577**	**rs2279020**	**rs1128503**	**rs2032582**	**rs1045642**

Kết quả giả trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa WES

Bệnh nhân	Biến thể	Tần số		Loại biến thể	dbSNP	ClinVar	Dự đoán *in silico*			Kiểu gen	Kiểu di truyền
		1000g	gnomAD				SIFT	Polyphen2	MuTas		

Phụ lục 2. Đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi,

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu
  " **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gene ở trẻ mắc bệnh động kinh kháng thuốc "** tại Bệnh viện Quân Y 103, phiên bản ICF [Phiên bản số.....ngày …../……/……..,....., và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.
- Tôi hoàn toàn không phải đóng kinh phí

Tôi đồng ý rằng các bác sĩ chăm sóc sức khoẻ của bé tại các cơ sở y khác sẽ được thông báo về kết quả nếu tôi yêu cầu

Tôi ☐ ☐ đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu)

Ký tên của người tham gia HOẶC người giám hộ *(đối với nghiên cứu trên đối tượng trẻ em, người già không đủ khả năng quyết định)* …….....	Ngày/tháng/năm …….....
Nếu cần,	

* Ký tên của người làm chứng …….....	Ngày/tháng/năm …….....
* Viết tên của người làm chứng …….....	
Ký tên của nghiên cứu viên …….....	Ngày/tháng/năm ……..……
Viết tên của nghiên cứu viên …….....	

Phụ lục 3. Nồng độ DNA tổng số của 213 mẫu nghiên cứu

STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280	STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280
1	DRE1	18.8	1.86	109	HAN-DRE58	84.7	1.89
2	DRE2	12.8	1.97	110	HAN-DRE59	50.7	1.76
3	DRE3	16.4	1.94	111	HAN-DRE60	34.6	1.81
4	DRE4	33.3	1.79	112	HAN-DRE61	43.9	1.90
5	DRE5	37	1.79	113	E2	12.4	1.72
6	DRE6	30.8	1.77	114	E3	34.5	1.80
7	DRE7	23.7	1.85	115	E4	17.5	1.96
8	DRE8	12	1.81	116	E5	22.5	1.75
9	DRE9	18.6	1.76	117	E6	33.3	1.79
10	DRE10	22.8	1.82	118	E7	37.0	1.79
11	DRE11	34.5	1.80	119	E8	30.8	1.77
12	DRE12	17.5	1.96	120	E9	23.7	1.85
13	DRE13	22.5	1.75	121	E10	22.5	1.97
14	DRE14	84.7	1.89	122	E11	23.1	1.56
15	DRE15	50.7	1.76	123	E12	26.5	1.69
16	DRE16	34.6	1.81	124	E13	38.7	1.74
17	DRE17	43.9	1.9	125	E14	32.4	1.77
18	DRE18	40.1	1.83	126	E15	20.0	1.75
19	DRE19	34.5	1.80	127	E16	28.6	1.71
20	DRE20	17.5	1.96	128	E17	14.8	1.76
21	DRE21	43	1.82	129	E18	23.8	1.68
22	DRE22	25.6	1.81	130	E19	16.4	1.75
23	DRE23	22.5	1.75	131	E20	21.9	1.61
24	DRE24	12.8	1.97	132	E21	25.4	1.65
25	DRE25	16.4	1.94	133	E22	23.1	1.56
26	DRE26	44.1	0.84	134	E23	24.7	1.72
27	DRE27	13.6	1.89	135	E24	51.1	1.75
28	DRE28	8.7	1.87	136	E25	30.7	1.74
29	DRE29	28.0	2.02	137	E26	23.1	1.71
30	DRE30	12.6	1.91	138	E27	35.6	1.75
31	DRE31	16.2	1.90	139	E28	34.0	1.77
32	DRE32	16.0	1.94	140	E29	14.3	1.73
33	DRE33	24.1	1.90	141	E30	19.6	1.67
34	DRE34	7.4	1.98	142	E31	43.8	1.81
35	DRE35	10.0	1.87	143	E32	24.2	1.70
36	DRE36	6.3	2.24	144	E33	33.7	1.84
37	DRE37	18.2	1.86	145	E34	15.8	1.79

STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280	STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280
38	DRE38	8.2	1.66	146	E35	39.4	1.52
39	DRE39	9.3	2.14	147	E36	39.4	1.74
40	DRE40	22.8	1.06	148	E37	17.8	1.66
41	DRE41	26.4	1.92	149	E38	26.0	1.75
42	DRE42	14.0	1.49	150	E39	14.9	1.59
43	DRE43	7.3	1.89	151	E40	25.3	1.67
44	DRE44	16.3	1.83	152	E41	32.7	1.75
45	DRE45	10.5	1.79	153	E42	32.5	1.76
46	DRE46	14.6	1.90	154	E43	24.7	1.73
47	DRE47	12.0	1.73	155	E44	35.8	1.78
48	DRE48	12.9	1.67	156	E45	9.8	1.69
49	DRE49	13.9	1.73	157	E46	38.1	1.76
50	DRE50	15.3	1.67	158	E47	28.8	1.77
51	DRE51	9.1	1.73	159	E48	40.1	1.73
52	DRE52	16.2	1.65	160	E49	46.8	1.76
53	DRE53	21.7	1.79	161	E50	47.0	1.77
54	DRE54	15.4	1.67	162	E51	40.5	1.75
55	DRE55	21.4	1.81	163	E52	38.7	1.8
56	DRE56	13.5	1.70	164	E53	24.8	1.77
57	DRE57	9.2	1.82	165	E54	38.3	1.76
58	DRE58	16.3	1.67	166	E55	22.1	1.60
59	DRE60	11.9	1.91	167	E56	20.6	1.73
60	DRE61	11.4	2.13	168	E57	32.2	1.75
61	DRE62	20.6	1.63	169	E58	30.5	1.66
62	DRE63	29.7	1.84	170	E59	28.6	1.75
63	DRE64	29.8	1.83	171	E60	51.4	1.78
64	HAN-DRE1	26.0	1.78	172	E61	49.4	1.75
65	HAN-DRE2	17.5	1.62	173	E62	73.4	1.77
66	HAN-DRE10	23.2	1.80	174	E63	59.1	1.76
67	HAN-DRE11	22.2	1.92	175	E64	30.8	1.7
68	HAN-DRE12	24.4	1.76	176	E65	45.9	1.75
69	HAN-DRE13	19.0	1.80	177	E66	52.5	1.54
70	HAN-DRE14	15.5	1.91	178	E67	35.0	1.75
71	HAN-DRE15	15.8	1.91	179	E68	50.3	1.8
72	HAN-DRE16	17.5	1.82	180	E69	34.9	1.74
73	HAN-DRE17	14.7	1.74	181	E70	47.2	1.72
74	HAN-DRE18	19.4	1.83	182	E71	56.0	1.77
75	HAN-DRE19	22.0	1.72	183	E72	46.9	1.79

STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280	STT	Tên mẫu	Nồng độ (ng/uL)	A260/A280
76	HAN-DRE20	19.8	1.68	184	E73	33.8	1.69
77	HAN-DRE21	29.8	1.71	185	E74	28.9	1.71
78	HAN-DRE22	21.5	1.82	186	E75	32.5	1.75
79	HAN-DRE23	29.9	1.81	187	E76	44.1	1.75
80	HAN-DRE24	32.5	1.84	188	E77	50.0	1.77
81	HAN-DRE25	22.5	1.74	189	E78	64.4	1.8
82	HAN-DRE26	26.8	1.84	190	E79	39.4	1.75
83	HAN-DRE27	20.6	1.81	191	E80	37.3	1.76
84	HAN-DRE28	21.5	1.86	192	E81	33.6	1.74
85	HAN-DRE29	33.8	1.69	193	E82	38.6	1.97
86	HAN-DRE30	22.7	1.85	194	E83	16.5	1.88
87	HAN-DRE32	23.9	1.63	195	E84	25.0	1.84
88	HAN-DRE34	23.9	1.53	196	E85	50.7	1.83
89	HAN-DRE35	32.3	1.65	197	E86	24.4	1.82
90	HAN-DRE36	27.1	1.68	198	E87	52.5	1.81
91	HAN-DRE37	25.1	1.81	199	E88	64.5	1.76
92	HAN-DRE38	26.1	1.85	200	E89	30.6	1.78
93	HAN-DRE39	26.1	1.82	201	E90	49.2	1.87
94	HAN-DRE40	28.0	1.80	202	E91	36.3	1.85
95	HAN-DRE41	35.7	1.79	203	E92	49.3	1.86
96	HAN-DRE42	29.0	1.67	204	E93	63.5	1.85
97	HAN-DRE43	21.6	1.87	205	E94	121.8	1.86
98	HAN-DRE44	23.7	1.75	206	E95	44.9	1.87
99	HAN-DRE45	25.2	1.71	207	E96	63.4	1.86
100	HAN-DRE46	16.7	1.74	208	E97	35.5	1.86
101	HAN-DRE47	30.8	1.66	209	E98	58.1	1.88
102	HAN-DRE48	32.0	1.50	210	E99	157.0	1.85
103	HAN-DRE49	27.2	1.51	211	E100	96.9	1.86
104	HAN-DRE50	20.8	1.77	212	E101	76.6	1.85
105	HAN-DRE52	13.2	1.95	213	E102	63.6	1.87
106	HAN-DRE53	25.6	1.68				
107	HAN-DRE55	12.0	1.81				
108	HAN-DRE56	18.6	1.76				

Phụ lục 4: Chi tiết kiểu gen các biến thể *SCN1A* (rs2298771, rs3812718 và rs10188577), *ABCB1* (rs1128503 và rs7045642) và *GABRA1* rs2279020 trên 213 mẫu nghiên cứu

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	rs718	rs577	rs503	rs642	rs020
1	20037900	DRE1	AA	CT	AG	GG	AG	GG
1	21023549	DRE10	AA	TT	AA	GG	GG	AG
1	21013294	DRE11	AA	CT	AG	AG	GG	GG
1	21026926	DRE12	GA	CC	AA	AA	AA	AG
1	20012693	DRE13	GA	CC	AA	AG	GG	AA
1	21033303	DRE14	AA	CT	AA	GG	GG	AA
1	20017782	DRE15	AA	CT	AA	AG	AG	AG
1	21024490	DRE16	AA	CC	AA	AA	AG	GG
1	21025808	DRE17	GA	CT	AA	GG	GG	AG
1	20065933	DRE18	AA	TT	AA	AA	AA	AA
1	21037890	DRE19	AA	CC	AA	AG	GG	AG
1	20007378	DRE2	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	21040168	DRE20	GA	CT	AA	GG	GG	GG
1	20009597	DRE21	AA	TT	AG	AA	AG	AG
1	21001736	DRE22	GA	CC	AA	AG	AA	AA
1	22089902	DRE23	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	21136870	DRE24	AA	TT	AA	GG	GG	AG
1	21167218	DRE25	GA	CC	AG	AA	GG	AG
1	21064621	DRE26	GA	CC	AA	AG	GG	AG
1	20018278	DRE27	GA	CT	AG	AA	AG	GG
1	20066191	DRE28	AA	TT	AG	AG	AA	AG
1	21106877	DRE29	AA	TT	GG	AG	AG	AG
1	20066777	DRE3	GA	CT	AA	AA	AG	AG
2	20000453	DRE30	AA	CT	AA	AG	GG	AG
1	20011689	DRE31	GG	TT	AG	AG	AG	AG
1	20005432	DRE32	AA	TT	AA	AG	GG	AA
1	20045108	DRE33	AA	TT	AG	AG	AG	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
1	22004797	DRE34	AA	CC	AA	AA	AG	AA
1	21006571	DRE35	AA	TT	AA	AA	GG	AG
1	21000189	DRE36	AA	CT	AA	AA	AG	GG
1	21133875	DRE37	AA	CC	AA	AA	AA	AA
1	22037467	DRE38	AA	TT	AA	AG	AG	GG
2	22042191	DRE39	AA	CT	AG	AA	AA	GG
1	20069027	DRE4	GA	CC	AA	AG	AG	AG
1	20004299	DRE40	AA	CT	AA	AA	GG	AG
1	22041161	DRE41	AA	TT	AG	AG	AG	AA
1	21099308	DRE42	GA	CT	AA	AG	GG	GG
1	22052493	DRE43	AA	TT	AG	AG	GG	GG
1	21004281	DRE44	GA	CC	AA	AA	AG	GG
2	22068734	DRE45	AA	TT	AA	AG	AG	AG
2	22020683	DRE46	AA	TT	AA	AA	AG	AG
2	22042803	DRE47	GG	CC	AA	GG	GG	AG
1	21039305	DRE48	AA	CT	AG	AA	AG	AG
1	20064061	DRE49	GA	CC	AA	GG	AG	AG
1	20003907	DRE5	GA	CC	AA	AG	AG	GG
1	21090019	DRE50	AA	TT	AA	AA	GG	AG
1	21108011	DRE51	AA	TT	AA	AG	AG	AG
1	21144272	DRE52	AA	CT	AA	AG	AG	AA
1	21162999	DRE53	GA	CC	AA	AG	GG	GG
2	21046214	DRE54	AA	CT	AA	GG	GG	AG
1	21158282	DRE55	AA	TT	AA	AG	AG	AA
1	20001626	DRE56	GA	CC	AA	AA	AG	AA
1	22076508	DRE57	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	22042609	DRE58	GA	CT	AG	AA	AA	AG
1	20033754	DRE6	AA	TT	AG	AA	AG	GG
1	20009181	DRE60	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	22077357	DRE61	AA	TT	AG	AA	AG	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
1	22066229	DRE62	AA	CC	AA	AG	AG	AG
1	22033485	DRE63	AA	CT	AG	AA	AG	AG
1	22031880	DRE64	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	20072318	DRE7	AA	TT	AG	AG	AA	GG
2	20058030	DRE8	AA	CT	AG	AA	AG	GG
1	20016149	DRE9	AA	CT	AA	AA	GG	AA
2	21160536	E10	AA	CT	AA	AG	AG	AG
2	22006883	E100	AA	CT	AA	AA	GG	AG
2	22069086	E101	AA	TT	AA	AA	AG	AG
2	22029093	E102	AA	CT	AA	AG	AG	AG
2	20004018	E11	GA	CT	AA	GG	AG	GG
2	21169255	E12	AA	CT	AA	AG	AG	AG
2	21107097	E13	AA	TT	AG	AA	GG	AG
2	21047223	E14	AA	CC	AA	AG	GG	GG
2	21005833	E15	AA	TT	AG	AG	AG	GG
2	20003015	E16	GA	CT	AA	AA	AG	AG
2	20063172	E17	GA	CT	AA	AA	AA	AG
1	21165707	E18	AA	TT	AA	AA	AG	GG
2	21012847	E19	AA	TT	GG	AG	GG	AG
2	20008396	E2	GA	CT	AA	AG	AG	AA
2	22072784	E20	AA	TT	AA	GG	GG	AG
2	21166987	E21	AA	TT	AA	AG	GG	AA
2	21103408	E22	AA	CT	AA	AA	AA	GG
1	21169663	E23	GA	CT	AA	GG	GG	GG
2	21029894	E24	AA	TT	AA	AG	AG	AA
2	20010190	E25	AA	CC	AA	GG	GG	AA
2	21182759	E26	AA	CT	AA	GG	GG	AG
2	20007427	E27	GA	CT	AA	AA	AG	GG
2	22000254	E28	AA	TT	GG	AG	GG	GG
2	22003862	E29	GA	CT	AA	GG	GG	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
2	20001098	E3	AA	CT	AA	AA	AA	AG
2	20013121	E30	AA	TT	AG	AA	AG	AG
2	20007709	E31	AA	CT	AG	AG	AG	AG
2	22033485	E32	AA	CC	AA	GG	GG	AG
2	20004557	E33	AA	CT	AA	AA	AA	AA
2	22027862	E34	AA	TT	AA	AG	AG	GG
2	22001545	E35	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	21137746	E36	AA	TT	AG	AG	AG	AG
2	20008193	E37	AA	CT	AG	AG	GG	AG
1	21051973	E38	AA	CT	AA	AG	AG	GG
2	21029373	E39	AA	CT	AG	AA	GG	AG
2	20007965	E4	AA	CT	AA	AA	AG	AG
2	22023179	E40	AA	CT	AG	AA	AG	GG
2	21000374	E41	AA	TT	AA	AG	AG	AG
2	22001230	E42	AA	CC	AA	AA	AA	AG
2	22048609	E43	GA	CT	AA	GG	GG	AA
2	22012026	E44	AA	CT	AA	AA	AG	AG
2	21046588	E45	GA	CT	AA	AA	GG	AG
2	22041484	E46	AA	CT	AA	AG	AG	AG
2	20029314	E47	GA	CT	AA	AG	AG	AG
2	20043986	E48	AA	CT	AA	AA	GG	AG
2	22042504	E49	AA	CC	AA	GG	GG	AA
1	20005719	E5	GA	CC	AA	AG	AG	AG
2	20047666	E50	AA	TT	AA	AG	GG	AA
2	22063811	E51	AA	CT	AA	AG	AG	GG
1	20006282	E52	AA	TT	AG	AG	GG	AA
2	22121489	E53	AA	TT	AG	AA	AA	GG
2	22028052	E54	AA	CT	AA	AA	AA	AG
1	22062628	E55	AA	TT	GG	AA	GG	GG
2	21005344	E56	GA	CC	AA	AG	AG	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
2	20008501	E57	AA	TT	AG	GG	AG	GG
2	20045009	E58	AA	TT	AG	AG	AG	AG
2	23021910	E59	AA	CT	AA	AG	AG	AA
2	20016249	E6	AA	TT	AA	AA	AA	GG
2	21177644	E60	AA	CT	AA	AG	GG	AG
2	21055100	E61	AA	TT	AG	AG	GG	GG
2	21173666	E62	GA	CT	AA	AG	AG	AA
2	21139412	E63	AA	CT	AA	AG	GG	AG
2	20006051	E64	AA	CT	AA	AG	AG	AG
1	20046001	E65	AA	TT	AG	AG	GG	GG
2	22064214	E66	GA	CT	AA	AG	AA	AA
2	20023216	E67	AA	CC	AA	AA	AG	AG
2	20058168	E68	AA	CT	AG	AG	AG	AA
2	20009163	E69	AA	CT	AA	AA	GG	GG
2	21125180	E7	AA	CT	AA	AG	AG	AA
2	21133691	E70	AA	TT	AA	AG	AA	GG
2	20063385	E71	GA	CT	AA	AA	AG	AG
2	20005008	E72	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	21020595	E73	AA	CC	AA	AA	AG	GG
2	21021640	E74	AA	CT	AG	GG	GG	AG
2	22073650	E75	AA	TT	AA	AA	AG	GG
1	22030293	E76	AA	TT	AA	GG	GG	AG
2	22029833	E77	AA	TT	AA	AA	AG	GG
2	20066440	E78	AA	CT	AA	AA	AG	AG
2	22094789	E79	AA	TT	AG	AA	AG	AG
1	21007822	E8	GA	CT	AG	AG	GG	GG
2	21145449	E80	AA	CC	AA	AA	AG	GG
2	20041147	E81	AA	TT	GG	AG	GG	GG
2	21091739	E82	AA	TT	AG	AA	AG	AG
2	20001976	E83	AA	CT	AG	AG	AA	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
2	22066828	E84	AA	TT	AG	AA	AG	AA
2	22059215	E85	AA	TT	AA	AA	AG	AG
2	22013865	E86	AA	CC	AA	GG	GG	AA
2	20038887	E87	AA	TT	AG	AG	AG	AA
2	20012470	E88	AA	CT	AG	AA	AG	AA
2	22073149	E89	GA	CT	AA	AA	AG	GG
2	20007157	E9	AA	TT	AA	GG	GG	AA
2	22073675	E90	AA	TT	AG	AG	AG	AA
2	22021367	E91	AA	CT	AG	GG	GG	AA
2	20003022	E92	AA	TT	AG	AG	AG	AA
2	22060864	E93	AA	CT	AA	AG	AA	GG
2	22058730	E94	AA	CT	AA	AA	AA	AA
1	22119356	E95	AA	TT	AG	AG	GG	AG
2	21179909	E96	AA	TT	AA	AA	AA	AG
2	21184140	E97	AA	TT	AA	AA	AG	AG
2	20032071	E98	AA	CT	AA	AA	GG	AG
2	22077393	E99	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	210294733	HANDRE1	AA	TT	AA	AG	AG	AG
1	180260068	HANDRE10	AA	TT	AA	AA	AG	AG
1	210264716	HANDRE11	AA	CT	AG	AG	GG	AG
1	215079339	HANDRE12	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	210263429	HANDRE13	AA	TT	AA	AA	AA	AG
1	210201285	HANDRE14	GA	CC	AA	AG	GG	AG
1	130244918	HANDRE15	AA	TT	AA	GG	GG	AG
1	190301712	HANDRE16	AA	CT	AG	AA	GG	AA
1	70383543	HANDRE17	AA	TT	AA	AA	AA	AA
1	170525937	HANDRE18	AA	CT	AA	AG	GG	AG
1	180505643	HANDRE19	AA	TT	AG	AA	AA	GG
1	200512621	HANDRE2	AA	CT	AG	AG	GG	AG
1	220184561	HANDRE20	AA	TT	AA	AG	GG	AA

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
1	210047526	HANDRE21	AA	CT	AA	AA	AG	AA
1	397851200	HANDRE22	AA	TT	AA	AA	GG	AG
1	210240738	HANDRE23	GA	CC	AA	AG	GG	AA
1	210604414	HANDRE24	AA	CC	AA	AG	GG	AA
1	170114739	HANDRE25	GA	CC	AA	AA	AG	AA
1	180186058	HANDRE26	GA	CC	AA	AG	AG	GG
1	150298905	HANDRE27	AA	TT	AA	AG	GG	AG
1	210118559	HANDRE28	AA	CC	AA	AA	AG	AA
1	210286332	HANDRE29	AA	CC	AA	GG	GG	AG
1	200047410	HANDRE30	GA	CC	AA	GG	GG	GG
1	210073332	HANDRE32	GA	CC	AA	GG	GG	AG
1	170175632	HANDRE34	AA	TT	AA	AG	AG	GG
1	180598247	HANDRE35	AA	CT	AA	AG	AG	AG
2	190601266	HANDRE36	AA	TT	AG	AG	AG	AG
1	190901712	HANDRE37	AA	CT	AG	GG	GG	AG
1	210153657	HANDRE38	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	190064053	HANDRE39	AA	TT	AA	AG	AG	AG
1	210239026	HANDRE40	AA	TT	AA	AG	GG	AG
2	210041108	HANDRE41	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	170337159	HANDRE42	GA	CT	AA	AG	GG	AG
1	220115582	HANDRE43	GA	CT	AG	AG	AG	AG
1	226465120	HANDRE44	AA	CT	AA	AG	AG	AG
1	220292006	HANDRE45	AA	CT	AA	AA	GG	AG
1	210250578	HANDRE46	AA	TT	AG	GG	GG	AG
2	200323426	HANDRE47	AA	CC	AA	AA	AG	AG
2	220027110	HANDRE48	GA	CT	AG	AA	AG	AG
1	180399053	HANDRE49	AA	CT	AG	AA	AG	AG
1	70007263	HANDRE50	AA	TT	AG	AA	AG	AG
1	190632344	HANDRE52	AA	CT	AA	AA	AG	AG
1	200047737	HANDRE53	AA	CT	AA	AG	AG	AG

Nhóm	Mã BA	Mã mẫu	*SCN1A*			*ABCB1*		*GABRA1*
			rs771	**rs718**	**rs577**	**rs503**	**rs642**	**rs020**
1	180597673	HANDRE55	GA	CT	AA	AA	AG	AG
1	90153177	HANDRE56	AA	TT	AG	AG	AG	AG
2	220191759	HANDRE58	GA	TT	GG	AA	AG	AG
1	150005948	HANDRE59	GA	TT	AA	AA	AG	AG
1	21200656	HANDRE60	GA	CT	AA	AG	AG	AG
1	220107316	HANDRE61	AA	TT	AA	AG	AG	AG
Chú thích: “1”, nhóm kháng thuốc; “2”, nhóm đáp ứng thuốc; HAN: mẫu thu tại Hà Nội.								

Phụ lục 5: Cân bằng di truyền Hardy-Weinberg của các biến thể gen nghiên cứu

SNP	Kiểu gen	Quan sát (N=213)	Kỳ vọng	χ2	p-HWE
SCN1A rs2298771	GG	2	3,052817	-	0,9411*
	AA	164	165,0528		
	AG	47	44,89437		
SCN1A rs3812718	CC	38	33,12676	1,955	0,3763
	CT	92	101,7465		
	TT	83	78,12676		
SCN1A rs10188577	AA	150	149,588	0,043	0,9786
	AG	57	57,82394		
	GG	6	5,588028		
GABRA1 rs2279020	GG	48	55,77934	4,551	0,1027
	GA	122	106,4413		
	AA	43	50,77934		
ABCB1 rs1128503	TT	88	86,19836	0,284	0,8674
	TC	95	98,60329		
	CC	30	28,19836		
ABCB1 rs1045642	TT	25	29,30047	1,595	0,4505
	TC	108	99,39906		
	CC	80	84,30047		

**Fisher's exact test*

Phụ lục 6: Phân bố của các biến thể gen *SCN1A*, *ABCB1* và *GABRA1* trong nhóm kháng thuốc và nhóm đáp ứng thuốc có tuổi khởi phát ≤ 1 tuổi

Gen	Biến thể	Nhóm kháng thuốc	Nhóm đáp ứng	OR	95% CI	p
SCN1A	rs2298771					
	AA	44	25	ref		
	AG	22	7	1,756	0,674-5,041	0,243
	GG	1	1			
	GG+GA/AA	23	8	1,611	0,639-4,385	0,363
	GA+AA/GG	66	32	2,046	0,051-81,492	0,605
	A	110	57	0,613	0,228-1,466	0,272
	G	24	9	1,629	0,681-4,379	0,272
	rs3812718					
	CC	19	5	ref		
	CT	25	17	0,398	0,111-1,230	0,103
	TT	23	11	0,562	0,150-1,874	0,333
	CC+CT/TT	44	22	0,96	0,385-2,316	0,662
	CT+TT/CC	48	28	0,462	0,137-1,313	0,145
	C	63	27	1,278	0,704-2,342	0,414
	T	71	39	0,662	0,426-1,419	0,414
	rs10188577					
	AA	49	25	ref		
	AG	17	5	1,695	0,583-5,776	0,325
	GG	1	3	0,188	0,006-1,716	0,094
	AA+AG/GG	66	30	5,816	0,582-186,34	0,126
	GG+AG/AA	18	8	1,122	0,583-2,150	0,762
	A	115	55	1,215	0,522-2,711	0,643
	G	19	11	0,822	0,368-1,915	0,643

Gen	Biến thể	Nhóm kháng thuốc	Nhóm đáp ứng	OR	95% CI	p
GABRA1	rs2279020					
	GG	16	9	ref		
	GA	39	19	1,571	0,416-3,101	0,774
	AA	12	5	1,329	0,351-5,465	0,656
	GG+GA/AA	55	28	0,832	0,238-2,528	0,729
	GA+AA/GG	51	24	1,198	0,444-3,945	0,712
	G	71	37	0,884	0,485-1,601	0,681
	A	63	29	1,13	0,624-2,059	0,681
ABCB1	rs1128503					
	TT	25	14	ref		
	TC	32	11	1,615	0,622-4,283	0,31
	CC	10	8	0,703	0,220-2,270	0,537
	TT+TC/CC	57	25	1,861	0,616-5,234	0,254
	TC+CC/TT	42	19	1,236	0,519-2,912	0,622
	T	82	39	1,092	0,593-1,994	0,774
	C	52	27	0,915	0,501-1,683	0,774
	rs1045642					
	TT	7	4	0,758	0,177-3,591	0,708
	TC	37	19	0,851	0,325-2,145	0,724
	CC	23	10	ref		
	TT+TC/CC	44	23	0,837	0,328-2,041	0,687
	TC+CC/TT	60	29	1,197	0,282-4,111	0,801
	T	51	27	0,887	0,485-1,632	0,697
	C	83	39	1,126	0,612-2,059	0,697

Phụ lục 7. Danh sách 511 gen liên quan đến động kinh

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
1	*AARS*	AD/AR	39	*ASNS*	AR
2	*ABAT*	AR	40	*ASPA*	AR
3	*ABCA2*	AR	41	*ASXL3*	AD
4	*ABCD1*	XL	42	*ATAD1*	
5	*ACTL6B*	AD/AR	43	*ATP13A2*	AR
6	*ACY1*	AR	44	*ATP1A1*	AD
7	*ADAM22*	AR	45	*ATP1A2*	AD/AR
8	*ADAR*	AD/AR	46	*ATP1A3*	AD
9	*ADNP*	AD	47	*ATP6V1A*	AD/AR
10	*ADPRHL2*	AR	48	*ATRX*	XL
11	*ADSL*	AR	49	*BCKDK*	AR
12	*AFG3L2*	AD/AR	50	*BRAT1*	AR
13	*AGA*	AR	51	*BTD*	AR
14	*AIFM1*	XL	52	*C12ORF57*	AR
15	*AIMP1*	AR	53	*CACNA1A*	AD
16	*ALDH3A2*	AR	54	*CACNA1B*	AD/AR
17	*ALDH5A1*	AR	55	*CACNA1D*	AD/AR
18	*ALDH7A1*	AR	56	*CACNA1E*	AD
19	*ALG13*	XL	57	*CACNA1G*	
20	*ALG6*	AR	58	*CACNA1H*	AD
21	*ALKBH8*	AR	59	*CACNA2D2*	AR
22	*AMACR*	AR	60	*CACNB4*	AD
23	*AMT*	AR	61	*CAD*	AR
24	*ANKRD11*	AD	62	*CAMK2B*	
25	*AP2M1*	AD	63	*CARS2*	AR
26	*AP3B2*		64	*CASK*	XL
27	*AP4B1*	AR	65	*CASR*	AD/AR
28	*AP4E1*	AD/AR	66	*CC2D1A*	AR
29	*AP4M1*	AR	67	*CDK9*	AR
30	*AP4S1*	AR	68	*CDKL5*	XL
31	*APOPT1*	AR	69	*CERS1*	AR
32	*ARG1*	AR	70	*CHD2*	AD
33	*ARHGEF9*	XL	71	*CHRNA2*	AD
34	*ARID1B*	AD	72	*CHRNA4*	AD
35	*ARSA*	AR	73	*CHRNB2*	AD
36	*ARV1*		74	*CLCN2*	AD/AR
37	*ARX*	XL	75	*CLCN4*	XL
38	*ASAH1*	AR	76	*CLN3*	AR
79	*CLN8*	AR	119	*DNAJC5*	AD
80	*CLTC*	AD	120	*DNM1*	AD/AR

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
81	*CNKSR2*	XL	121	*DNM1L*	AD/AR
82	*CNPY3*	AR	122	*DOCK7*	AR
83	*CNTNAP2*	AR	123	*DOLK*	AR
84	*COA7*	AR	124	*DPAGT1*	AR
85	*COL4A1*	AD	125	*DPM1*	AR
86	*COL4A2*	AD	126	*DPM2*	AR
87	*COL4A3BP*	AD	127	*DPYD*	AD/AR
88	*COQ2*	AR	128	*DPYS*	AR
89	*COQ4*	AR	129	*DYNC1H1*	AD
90	*COX15*	AR	130	*DYRK1A*	AD
91	*COX6B1*	AR	131	*EARS2*	AR
92	*CPLX1*		132	*ECHS1*	AR
93	*CPT2*	AR	133	*ECM1*	AR
94	*CSF1R*	AD	134	*EEF1A2*	AD
95	*CSNK2B*	AD	135	*EFHC1*	AD/AR
96	*CSTB*	AR	136	*EIF2B1*	AD/AR
97	*CTC1*	AR	137	*EIF2B2*	AR
98	*CTSD*	AR	138	*EIF2B3*	AR
99	*CTSF*	AR	139	*EIF2B4*	AR
100	*CUL4B*	XL	140	*EIF2B5*	AR
101	*CUX2*		141	*EIF3F*	AR
102	*CYFIP2*	AD	142	*EML1*	AR
103	*CYP27A1*	AR	143	*EPM2A*	AR
104	*D2HGDH*	AR	144	*EPRS*	AR
105	*DARS*	AR	145	*ETFA*	AR
106	*DARS2*	AR	146	*ETFB*	AR
107	*DCX*	XL	147	*ETFDH*	AR
108	*DDC*	AR	148	*ETHE1*	AR
109	*DDX3X*	XL	149	*FA2H*	AR
110	*DEAF1*	AD	150	*FAM126A*	AR
111	*DEGS1*	AR	151	*FAR1*	AR
112	*DENND5A*	AR	152	*FARS2*	AR
113	*DEPDC5*	AD	153	*FDFT1*	AR
114	*DHDDS*	AD/AR	154	*FDX1L*	AR
115	*DHFR*	AR	155	*FGF12*	AD
116	*DHPS*	AR	156	*FH*	AD/AR
117	*DIAPH1*	AD/AR	157	*FKTN*	AR
118	*DMXL2*	AD/AR	158	*FLNA*	XL
159	*FOLR1*	AR	199	*GTPBP3*	AR
160	*FOXG1*	AD	200	*GUF1*	
161	*FOXRED1*	AR	201	*HACE1*	AR

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
162	*FRRS1L*	AR	202	*HCN1*	AD
163	*FUT8*	AR	203	*HCN2*	AD/AR
164	*GABBR2*	AD	204	*HECW2*	AD
165	*GABRA1*	AD	205	*HEPACAM*	AD/AR
166	*GABRB1*	AD	206	*HIBCH*	AR
167	*GABRB2*	AD	207	*HNRNPU*	AD
168	*GABRB3*	AD	208	*HSD17B10*	XL
169	*GABRG2*	AD	209	*HSPD1*	AD/AR
170	*GALC*	AR	210	*HTRA1*	AD/AR
171	*GAMT*	AR	211	*HTT*	AD/AR
172	*GCDH*	AR	212	*IBA57*	AR
173	*GCH1*	AD/AR	213	*ICK*	AD/AR
174	*GCSH*	AR	214	*IER3IP1*	AR
175	*GFAP*	AD	215	*IFIH1*	AD/AR
176	*GFM1*	AR	216	*IQSEC2*	XL
177	*GFM2*	AR	217	*IRF2BPL*	AD
178	*GJC2*	AD/AR	218	*ITPA*	AR
179	*GLB1*	AR	219	*KCNA1*	AD
180	*GLDC*	AR	220	*KCNA2*	AD
181	*GLRB*	AR	221	*KCNB1*	AD
182	*GLS*		222	*KCNC1*	AD
183	*GLUD1*	AD/AR	223	*KCNH1*	AD/AR
184	*GNAO1*	AD	224	*KCNJ10*	AR/Digenic
185	*GNB1*	AD	225	*KCNMA1*	AD/AR
186	*GNE*	AD/AR	226	*KCNQ2*	AD
187	*GOLGA2*	AR	227	*KCNQ3*	AD
188	*GOSR2*	AR	228	*KCNQ5*	AD
189	*GPAA1*	AR	229	*KCNT1*	AD
190	*GPHN*	AD/AR	230	*KCNT2*	AD
191	*GRIA3*	XL	231	*KCTD3*	AR
192	*GRIA4*		232	*KCTD7*	AR
193	*GRIK2*	AR	233	*KDM5C*	XL
194	*GRIN1*	AD/AR	234	*KIAA1715*	AR
195	*GRIN2A*	AD	235	*KIAA2022*	XL
196	*GRIN2B*	AD	236	*KIF1A*	AD/AR
197	*GRIN2D*	AD	237	*KIF5A*	AD
198	*GRN*	AD/AR	238	*KIF5C*	AD
239	*KMT2E*	AD	279	*MT-TC*	MT
240	*L2HGDH*	AR	280	*MT-TD*	MT
241	*LGI1*	AD	281	*MT-TE*	MT
242	*LIAS*	AR	282	*MT-TF*	MT

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
243	*LMNB1*	AD	283	*MT-TG*	MT
244	*LMNB2*	AD/AR	284	*MT-TH*	MT
245	*LRPPRC*	AR	285	*MT-TI*	MT
246	*LYRM7*	AR	286	*MT-TK*	MT
247	*MACF1*	AD	287	*MT-TL1*	MT
248	*MAGI2*	AR	288	*MT-TL2*	MT
249	*MARS2*	AR	289	*MT-TM*	MT
250	*MBD5*	AD	290	*MT-TN*	MT
251	*MBOAT7*	AR	291	*MT-TP*	MT
252	*MDH2*	AR	292	*MT-TQ*	MT
253	*MECP2*	XL	293	*MT-TR*	MT
254	*MED12*	XL	294	*MT-TS1*	MT
255	*MED17*	AR	295	*MT-TS2*	MT
256	*MEF2C*	AD	296	*MT-TT*	MT
257	*MFSD8*	AR	297	*MT-TV*	MT
258	*MIPEP*	AR	298	*MT-TW*	MT
259	*MLC1*	AR	299	*MT-TY*	MT
260	*MOCS1*	AR	300	*MTFMT*	AR
261	*MOCS2*	AR	301	*MTHFR*	AR
262	*MRPL44*	AR	302	*MTOR*	AD
263	*MT-ATP6*	MT	303	*NACC1*	AD
264	*MT-ATP8*	MT	304	*NBEA*	AD
265	*MT-CO1*	MT	305	*NDST1*	AR
266	*MT-CO2*	MT	306	*NDUFAF3*	AR
267	*MT-CO3*	MT	307	*NDUFAF5*	AR
268	*MT-CYB*	MT	308	*NDUFAF6*	AR
269	*MT-ND1*	MT	309	*NDUFS2*	AR
270	*MT-ND2*	MT	310	*NDUFS4*	AR
271	*MT-ND3*	MT	311	*NDUFS6*	AR
272	*MT-ND4*	MT	312	*NDUFS7*	AR
273	*MT-ND4L*	MT	313	*NDUFS8*	AR
274	*MT-ND5*	MT	314	*NDUFV1*	AR
275	*MT-ND6*	MT	315	*NECAP1*	AR
276	*MT-RNR1*	MT	316	*NEU1*	AR
277	*MT-RNR2*	MT	317	*NEUROD2*	AD
278	*MT-TA*	MT	318	*NFU1*	AR
319	*NHLRC1*	AR	359	*PIGN*	AR
320	*NKX6-2*	AR	360	*PIGO*	AR
321	*NOTCH3*	AD	361	*PIGP*	AR
322	*NPRL2*	AD	362	*PIGQ*	AR
323	*NPRL3*	AD	363	*PIGS*	AR

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
324	*NR2F1*	AD	364	*PIGT*	AR
325	*NRXN1*	AD/AR	365	*PIGV*	AR
326	*NSDHL*	XL	366	*PIGW*	AR
327	*NT5C2*	AR	367	*PITRM1*	AR
328	*NTRK2*	AD	368	*PLAA*	
329	*NUBPL*	AR	369	*PLCB1*	AR
330	*NUS1*		370	*PLP1*	XL
331	*OCLN*	AR	371	*PNKP*	AR
332	*OFD1*	XL	372	*PNPO*	AR
333	*OPHN1*	XL	373	*POLG*	AD/AR
334	*P4HTM*	AR	374	*POLR3A*	AR
335	*PACS1*	AD	375	*POLR3B*	AD/AR
336	*PACS2*	AD	376	*PPP2CA*	AD
337	*PAFAH1B1*	AD	377	*PPP3CA*	AD
338	*PARS2*	AR	378	*PPT1*	AR
339	*PCDH19*	XL	379	*PRICKLE1*	AD/AR
340	*PEX1*	AR	380	*PRICKLE2*	AD/AR
341	*PEX10*	AR	381	*PRIMA1*	AR
342	*PEX12*	AR	382	*PRODH*	AR
343	*PEX13*	AR	383	*PROSC*	AR
344	*PEX14*	AR	384	*PRRT2*	AD
345	*PEX16*	AR	385	*PRUNE*	
346	*PEX19*	AR	386	*PSAP*	AD/AR
347	*PEX2*	AR	387	*PSAT1*	AR
348	*PEX26*	AR	388	*PTPN23*	AR
349	*PEX3*	AR	389	*PTS*	AR
350	*PEX5*	AR	390	*PUM1*	AD
351	*PEX6*	AR	391	*PURA*	AD
352	*PGK1*	XL	392	*PYCR2*	AR
353	*PHACTR1*	AD	393	*QARS*	AR
354	*PHF6*	XL	394	*QDPR*	AR
355	*PIGA*	XL	395	*RAB11A*	
356	*PIGB*	AR	396	*RAB11B*	
357	*PIGC*	AR	397	*RAB39B*	XL
358	*PIGG*	AR	398	*RALA*	AD
399	*RARS*	AR	439	*SLC35A1*	AR
400	*RELN*	AD/AR	440	*SLC35A2*	XL
401	*RHOBTB2*	AD	441	*SLC39A8*	AR
402	*RMND1*	AR	442	*SLC46A1*	AR
403	*RNASEH2A*	AR	443	*SLC6A1*	AD
404	*RNASEH2B*	AR	444	*SLC6A5*	AD/AR

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
405	*RNASEH2C*	AR	445	*SLC6A8*	XL
406	*RNASET2*	AR	446	*SLC9A6*	XL
407	*RNF13*		447	*SMARCA2*	AD
408	*RNF216*	AR	448	*SMC1A*	XL
409	*ROGDI*	AR	449	*SMS*	XL
410	*RORA*	AD	450	*SNAP25*	AD
411	*RORB*	AD	451	*SNORD118*	AR
412	*RUSC2*		452	*SOX10*	AD
413	*SAMHD1*	AD/AR	453	*SPATA5*	AR
414	*SCARB2*	AR	454	*SPTAN1*	AD
415	*SCN1A*	AD	455	*SPTBN4*	AR
416	*SCN1B*	AD	456	*SSR4*	XL
417	*SCN2A*	AD	457	*ST3GAL3*	AR
418	*SCN3A*	AD	458	*ST3GAL5*	AR
419	*SCN8A*	AD	459	*STRADA*	AR
420	*SCN9A*	AD/AR	460	*STX1B*	AD
421	*SCO1*	AR	461	*STXBP1*	AD
422	*SDHAF1*	AR	462	*SUMF1*	AR
423	*SERAC1*	AR	463	*SUOX*	AR
424	*SERPINI1*	AD	464	*SYN1*	XL
425	*SETBP1*	AD	465	*SYNGAP1*	AD
426	*SETD1B*	AD	466	*SYNJ1*	AR
427	*SGSH*	AR	467	*SZT2*	AR
428	*SIK1*	AD	468	*TAF1*	XL
429	*SLC12A5*	AD/AR	469	*TANGO2*	AR
430	*SLC13A5*	AR	470	*TBC1D20*	AR
431	*SLC19A3*	AR	471	*TBC1D24*	AD/AR
432	*SLC1A2*		472	*TBCD*	AR
433	*SLC1A4*	AR	473	*TBCE*	AR
434	*SLC25A1*	AR	474	*TBCK*	AR
435	*SLC25A15*	AR	475	*TBL1XR1*	AD
436	*SLC25A22*	AR	476	*TCF4*	AD
437	*SLC25A42*	AR	477	*TK2*	AR
438	*SLC2A1*	AD/AR	478	*TPK1*	AR
479	*TPP1*	AR	496	*UNC80*	AR
480	*TRAK1*	AR	497	*VAMP2*	AD
481	*TREX1*	AD/AR	498	*VARS*	AR
482	*TRIM8*	AD	499	*VPS13A*	AR
483	*TRIT1*		500	*WARS2*	AR
484	*TSC1*	AD	501	*WASF1*	AD
485	*TSC2*	AD	502	*WDR26*	AD

STT	Gen	Mô hình di truyền	STT	Gen	Mô hình di truyền
486	*TSFM*	AR	503	*WDR45*	XL
487	*TTC19*	AR	504	*WWOX*	AR
488	*TUBA1A*	AD	505	*YWHAG*	
489	*TUBB2A*	AD	506	*YY1*	AD
490	*TUBB2B*	AD	507	*ZDHHC9*	XL
491	*TUBB4A*	AD	508	*ZEB2*	AD
492	*UBA5*	AR	509	*ZFYVE26*	AR
493	*UBE2A*	XL	510	*ZNHIT3*	
494	*UBE3A*	AD	511	*ZSWIM6*	AD
495	*UBTF*	AD			

Các chữ viết tắt: AD/AR, di truyền trội/lặn nhiễm sắc thể thường; XL, liên kết giới tính; MT, ty thể

Phụ lục 8. Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu

I. Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

(sử dụng cho luận án: "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc")

TT	SampleID	MÃ HỒ SƠ	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	NAM	NỮ
1	HANDRE1	210294733	PHẠM MINH NH	2021	X	
2	HANDRE10	180260068	ĐINH HOÀNG B	2015	X	
3	HANDRE11	210264716	NGUYỄN SƠN H	2019	X	
4	HANDRE12	215079339	LÊ THỊ KHÁNH C	2021		X
5	HANDRE13	210263429	VƯƠNG KHÁNH A	2019		X
6	HANDRE14	210201285	TẠ NGUYÊN PHƯƠNG V	2019		X
7	HANDRE15	130244918	ĐẶNG THỊ PHƯƠNG TH	2008		X
8	HANDRE16	200450304	ĐÀO NGỌC M	2018		X
9	HANDRE17	070383543	CHU VĂN H	2007	X	
10	HANDRE18	170525937	NGUYỄN BẢO H	2017		X
11	HANDRE19	180505643	TRỊNH HÀ A	2018		X
12	HANDRE2	200512621	VŨ AN NH	2020		X
13	HANDRE20	220184561	NGUYỄN THỊ HỒNG H	2008		X
14	HANDRE21	210047526	NGUYỄN THẢO NG	2021		X
15	HANDRE22	222023786	HÀ LINH CH	2020		X
16	HANDRE23	210240738	PHẠM MINH KH	2021	X	
17	HANDRE24	210604414	ĐỒNG ĐĂNG KH	2021	X	
18	HANDRE25	170114739	NGUYỄN NGỌC Á	2014		X
19	HANDRE26	180186508	VŨ LÊ MINH KH	2014	X	
20	HANDRE27	150298905	NGUYỄN THỊ THU PH	2006		X
21	HANDRE28	210118559	NGUYỄN THIÊN PH	2017	X	
22	HANDRE29	210286332	TRỊNH CÔNG QUỐC B	2021	X	

23	HANDRE30	200047410	PHẠM ĐĂNG NHẬT N	2019	X	
24	HANDRE32	210073332	ĐỖ XUÂN PH	2016	X	
25	HANDRE34	170175632	NGUYỄN MINH H	2016	X	
26	HANDRE35	180598247	NGUYỄN TRỊNH TẤN T	2018	X	
27	HANDRE36	190601266	NGÔ ĐỨC N	2019		X
28	HANDRE37	190301712	NGUYỄN HẢI A	2019	X	
29	HANDRE38	210153657	ĐỖ MINH A	2021	X	
30	HANDRE39	190064053	ĐỖ QUANG H	2019		X
31	HANDRE40	210239026	TRỊNH MINH PH	2021		X
32	HANDRE41	210041108	TRẦN NGUYỄN THANH TR	2020		X
33	HANDRE42	170337159	PHAN THỊ THÙY L	2014		X
34	HANDRE43	220115582	ĐẶNG TUẤN K	2021	X	
35	HANDRE44	226465120	TRẦN THỊ QUỲNH TR	2021		X
36	HANDRE45	200531313	LÙ PHẠM QUẾ C	2019	X	
37	HANDRE46	210250578	NGUYỄN HOÀNG PH	2019	X	
38	HANDRE47	200323426	ĐÀO THỊ KHÁNH L	2013		X
39	HANDRE48	220027110	CỬ THÀNH C	2018	X	
40	HANDRE49	180399053	ĐỖ NGUYÊN H	2018		X
41	HANDRE50	070007263	HOÀNG ÁNH H	2006		X
42	HANDRE52	190632344	ĐỖ XUÂN GIA B	2019	X	
43	HANDRE53	200047737	PHẠM NGUYỄN CÁT T	2020		X
44	HANDRE55	180597673	LÊ TẤT KH	2018	X	
45	HANDRE56	090153177	VŨ MINH Đ	2007	X	
46	HANDRE58	220191759	NGUYỄN TRƯỜNG PH	2020	X	
47	HANDRE59	150005948	NGUYỄN NGỌC AN NH	2014		X
48	HANDRE60	21200656	HOÀNG NGỌC YẾN TH	2020		X
49	HANDRE61	220107316	LÙ BÍCH V	2019		X

Hà Nội, ngày …. tháng …. năm 2024

XÁC NHẬN VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

II. Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu tại bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

SỞ Y TẾ

BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

(sử dụng cho luận án: "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc")

TT	SampleID	MÃ HỒ SƠ	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	NAM	NỮ
1	DRE1	20037900	TRỊNH HOÀNG BẢO TR	2016		X
2	DRE2	20007378	NGUYỄN MINH KH	2019	X	
3	DRE3	20066777	NGÔ TRÍ ĐẠI D	2018	X	
4	DRE4	20069027	BÙI QUANG S	2012	X	
5	DRE5	20003907	NGUYỄN THỊ HƯƠNG CH	2020		X
6	DRE6	20033754	PHAN BẢO NG	2017		X
7	DRE7	20072318	NGUYỄN THỊ THÚY NG	2020		X
8	DRE8	20058030	NGUYỄN NGỌC THẢO M	2020		X
9	DRE9	20016149	CHU GIA L	2019		X
10	DRE10	21023549	NGUYÊN THÁI L	2017	X	
11	DRE11	21001415	LƯU GIA H	2019		X
12	DRE12	21026926	NGUYỄN THỊ MINH CH	2011		X
13	DRE13	20012693	NGUYỄN VĂN TR	2007	X	
14	DRE14	21033303	VŨ TRỌNG PH	2017	X	
15	DRE15	20017782	NGUYÊN MINH CH	2016		X
16	DRE16	21024490	TRẦN NGỌC H	2020	X	
17	DRE17	21025808	TRẦN HOÀNG ANH TH	2021		X
18	DRE18	20065933	NGUYỄN TRÂM A	2020		X
19	DRE19	21037890	HỒ THỊ BÍCH NG	2006		X
20	DRE20	21040168	NGUYỄN GIA T	2010		X
21	DRE21	21065213	HỒ THỊ HO	2010		X
22	DRE22	21001736	NGUYÊN VĂN PH	2018	X	

23	DRE23	22089902	TRẦN ĐOÀN AN NH	2019		X
24	DRE24	21136870	CAO QUỐC NH	2021	X	
25	DRE25	21167218	NGUYỄN THỊ NGỌC NH	2019		X
26	DRE26	21064621	NGUYỄN THỊ NGỌC Á	2017		X
27	DRE27	20018278	HOÀNG DANH B	2020	X	
28	DRE28	20066191	HỒ THỊ QUỲNH H	2019		X
29	DRE29	21106877	CAO THỊ BẢO NG	2018		X
30	DRE30	20000453	LƯƠNG PHAN THỤC A	2011		X
31	DRE31	20011689	NGUYỄN TRỌNG D	2012	X	
32	DRE32	20005432	PHAN BÌNH M	2016	X	
33	DRE33	20045108	NGUYỄN QUỐC A	2019	X	
34	DRE34	22004797	MAI LÊ THANH T	2019	X	
35	DRE35	21006571	TRẦN AN NH	2017		X
36	DRE36	21000189	THÁI VĂN H	2017	X	
37	DRE37	21133875	HUỲNH TRIỆU PH	2021	X	
38	DRE38	22037467	LÊ ĐỨC PH	2022	X	
39	DRE39	22042191	VÕ SĨ KHÁNH NG	2013		X
40	DRE40	20004299	HỒ ĐỨC A	2019	X	
41	DRE41	22041161	NGUYỄN ĐÌNH VIẾT TH	2015	X	
42	DRE42	21099308	PHAN VĂN TRỌNG TH	2020	X	
43	DRE43	22052493	NGUYỄN THỊ NGỌC L	2018		X
44	DRE44	21004281	LƯƠNG LONG A	2014	X	
45	DRE45	22068734	TRẦN THỊ KIM NG	2020		X
46	DRE46	22020683	NGÔ ĐỨC T	2021		X
47	DRE47	22042803	NGUYỄN THỊ NGỌC U	2022	X	
48	DRE48	21039305	TRẦN HẢI Y	2018		X
49	DRE49	20064061	HỒ THỊ KIM NG	2020		X
50	DRE50	21090019	LÊ NGUYỄN TUỆ NH	2019		X
51	DRE51	21182072	ĐÀO ANH Đ	2021	X	
52	DRE52	21144272	LÊ NHIỆP PH	2020	X	
53	DRE53	21162999	VÕ KHÁNH N	2021		X
54	DRE54	21046214	NGUYỄN VIẾT NG	2020	X	
55	DRE55	21158282	PHẠM HỒNG H	2021	X	
56	DRE56	20001626	TRẦN MINH Đ	2018	X	

57	DRE57	22076508	ĐINH THỊ ANH TH	2019		X
58	DRE58	22042609	PHAN THỊ THẢO M	2019		X
59	DRE60	20009181	TRẦN THỊ ĐOAN TR	2018		X
60	DRE61	22077357	ĐINH THANH H	2022	X	
61	DRE62	22066229	NGUYỄN BẢO NG	2022		X
62	DRE63	22038762	TRƯƠNG THỊ BẢO TH	2019		X
63	DRE64	22031880	NGUYỄN VĂN HẢI Đ	2016	X	
64	E2	20008396	TRẦN QUỐC B	2010	X	
65	E3	20001098	HÀ THỊ QUỲNH A	2021		X
66	E4	20007965	BÙI VĂN NG	2016	X	
67	E5	22001557	HOÀNG GIA KH	2021	X	
68	E6	20016249	LÊ PHAN HẢI Đ	2018		X
69	E7	21125180	NGUYỄN THỊ LINH Đ	2021		X
70	E8	21007822	HỒ NHẬT B	2009	X	
71	E9	20007157	NGUYỄN VÂN A	2012	X	
72	E10	21160536	LÊ THỊ KIM NG	2021		X
73	E11	20004018	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG A	2019		X
74	E12	21169255	PHÙNG THỊ MAI PH	2011		X
75	E13	21107097	ĐÀO MINH H	2012	X	
76	E14	21047223	VƯƠNG DIỆP CH	2020		X
77	E15	21005833	VÕ HOÀNG A	2009	X	
78	E16	20003015	HỒ THỊ BẢO T	2019		X
79	E17	20063177	TRẦN THỊ QUỲNH NH	2020		X
80	E18	21165707	NGUYỄN QUỲNH NH	2017		X
81	E19	21012847	TẦN NHẬT TH	2008	X	
82	E20	22072784	LÊ LINH Đ	2021	X	
83	E21	21166987	TRẦN ANH H	2013	X	
84	E22	21105408	NGUYỄN MINH D	2018	X	
85	E23	21169663	NGÔ ĐÌNH D	2011	X	
86	E24	21029894	ĐẬU THỊ KIỀU TH	2020		X
87	E25	20010190	HOÀNG NHẬT M	2018	X	
88	E26	21182759	TRƯƠNG NGỌC TH	2021	X	
89	E27	20007427	PHAN HIẾU L	2019	X	
90	E28	22000254	NGUYỄN ĐÌNH HOÀNG Đ	2021	X	

91	E29	22003862	NGUYỄN THỊ MỸ L	2008		X
92	E30	20013121	NGUYỄN HỮU GIA KH	2017	X	
93	E31	20007709	VY ĐỨC D	2018	X	
94	E32	22033485	LÊ QUANG H	2017	X	
95	E33	20004557	VŨ LÊ TH	2016	X	
96	E34	22027862	NGUYỄN THỊ BÍCH NG	2017		X
97	E35	22001545	TRẦN NGUYỄN TRỌNG T	2014	X	
98	E36	21137746	TĂNG THỊ THANH B	2019		X
99	E37	20008193	PHAN SỸ Đ	2009	X	
100	E38	21051973	NGÔ PHƯƠNG NH	2012		X
101	E39	21029373	ĐÀO TẤT D	2012	X	
102	E40	22023179	HỒ NGỌC D	2015		X
103	E41	21000374	TRẦN NGỌC QUỐC B	2014	X	
104	E42	22001230	VÕ THỊ ANH TH	2018		X
105	E43	22048609	NGUYỄN HOÀNG D	2022	X	
106	E44	22012026	XỒNG ANH K	2017	X	
107	E45	21046588	NGUYỄN QUỲNH A	2020		X
108	E46	22041484	VI THỊ QUỲNH A	2021		X
109	E47	20029314	LÊ PHAN MẠNH TH	2011	X	
110	E48	20043986	LÊ THỊ TƯỜNG V	2015		X
111	E49	22042504	NGUYỄN YẾN NH	2019		X
112	E50	20047666	NGUYỄN HỒ QUANG H	2018	X	
113	E51	22063811	PHẠM MẠNH H	2015	X	
114	E52	20006282	HOÀNG HỮU Đ	2015	X	
115	E53	22121489	NGUYỄN ANH TH	2013		X
116	E54	22028052	BÙI ĐÌNH VĨNH G	2016	X	
117	E55	22062628	HÀ LƯƠNG NGỌC Á	2014		X
118	E56	21005344	NGUYỄN NGỌC TR	2009		X
119	E57	20008501	TRẦN THỊ NHẬT A	2015		X
120	E58	20045009	VÕ ĐỨC D	2014	X	
121	E59	23021910	TẠ TRẦN BẢO TR	2016		X
122	E60	21177644	LÊ QUANG D	2009	X	
123	E61	21055100	NGUYỄN THỊ S	2016		X
124	E62	21173666	NGUYỄN QUANG KH	2013	X	

125	E63	21139412	LÊ CHÍ B	2016	X	
126	E64	20006051	NGUYỄN ANH Q	2010	X	
127	E65	20046001	NGUYỄN THỊ H	2014		X
128	E66	22064214	PHAN ĐĂNG D	2014	X	
129	E67	20023216	LÊ HUY Q	2020	X	
130	E68	20058168	TRẦN THỊ BẢO NG	2008		X
131	E69	20009163	LÊ MINH Đ	2008	X	
132	E70	21133691	NGUYỄN VIẾT TR	2012	X	
133	E71	20063385	NGUYỄN DUY TH	2015	X	
134	E72	22006251	TRẦN HƯNG PH	2015	X	
135	E73	21020595	NGUYỄN ĐÌNH TR	2017	X	
136	E74	21021640	HOÀNG BÙI TÚ A	2019		X
137	E75	22073650	LÔ KHÁNH NG	2022		X
138	E76	22030293	TRẦN VŨ PHƯƠNG TH	2008		X
139	E77	22028933	NGUYỄN VĂN TRUNG H	2016	X	
140	E78	20066440	CHU THỊ BẢO Y	2020		X
141	E79	22094789	NGUYỄN THẢO A	2011		X
142	E80	21145449	NGUYỄN THỊ ÁNH D	2014		X
143	E81	20041147	TRẦN HOÀI A	2016		X
144	E82	21091739	HỒ NGỌC Q	2009	X	
145	E83	20001976	NGUYỄN VĂN PHÚC H	2017	X	
146	E84	22066828	CHU THỊ NGỌC D	2017		X
147	E85	22059215	NGUYỄN GIA H	2021	X	
148	E86	22013865	THÁI BÁ Đ	2015	X	
149	E87	20038887	LÊ THỊ BẢO H	2018		X
150	E88	20012474	TĂNG THỊ H	2017		X
151	E89	22073149	TRẦN NGUYỄN KHÁNH L	2022		X
152	E90	22073675	TRẦN NGUYỄN KHÁNH	2022		X
153	E91	22021367	TRẦN CÁT AN NH	2019		X
154	E92	20003022	TRẦN NGUYỄN HỒNG PH	2007	X	
155	E93	22060864	PHẠM LINH Đ	2017		X
156	E94	22058730	PHAN TRẦN YẾN CH	2017		X
157	E95	22119356	VÕ PHƯƠNG NG	2007		X
158	E96	21179909	NGUYỄN THỊ LAN A	2007		X

159	E97	21184140	ĐĂNG TUẤN PH	2019	X	
160	E98	20032071	TRẦN MINH PH	2018	X	
161	E99	22077393	PHẠM THỊ QUỲNH A	2017		X
162	E100	22006883	BẠCH HUY KH	2013	X	
163	E101	22069086	NGUYỄN BẢO H	2014	X	
164	E102	22029093	LÊ THỊ BẢO NG	2019		X

Nghệ An, ngày …. tháng …. năm 202

XÁC NHẬN BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN

Phụ lục 9. Danh sách bệnh nhân được phân tích WES

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN

VIỆN NGHIÊN CỨU HỆ GEN

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

DANH SÁCH KẾT QUẢ PHÂN TÍCH WES

(sử dụng cho luận án: "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể một số gen ở trẻ mắc động kinh kháng thuốc")

TT	SampleID	MÃ HỒ SƠ	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	NAM	NỮ
1	DRE10	21023549	NGUYÊN THÁI LÂM	2017	X	
2	DRE17	21025808	TRẦN HOÀNG ANH THƯ	2021		X
3	DRE18	20065933	NGUYỄN TRÂM ANH	2020		X
4	DRE25	21167218	NGUYỄN THỊ NGỌC NHUNG	2019		X
5	DRE48	21039305	TRẦN HẢI YẾN	2018		X
6	DRE49	20064061	HỒ THỊ KIM NGÂN	2020		X
7	E73	21020595	NGUYỄN ĐÌNH TRỌNG	2017	X	
8	HANDRE1	210294733	PHẠM MINH NHẬT	2021	X	
9	HANDRE12	215079339	LÊ THỊ KHÁNH CHI	2021		X
10	HANDRE18	170525937	NGUYỄN BẢO HÂN	2017		X
11	HANDRE45	200531313	LÙ PHẠM QUẾ CHI	2019	X	

Hà Nội, ngày …. tháng …. năm 202

XÁC NHẬN VIỆN NGHIÊN CỨU HỆ GEN