BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS TRÊN BỆNH NHÂN BỊ NHIỄM TRÙNG LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC VÀ TÁC DỤNG CỦA CIMETIDIN TRONG PHÒNG TÁI PHÁT BỆNH SÙI MÀO GÀ

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS TRÊN BỆNH NHÂN BỊ NHIỄM TRÙNG LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC VÀ TÁC DỤNG CỦA CIMETIDIN TRONG PHÒNG TÁI PHÁT BỆNH SÙI MÀO GÀ

Chuyên ngành: Da liễu

Mã số: 62720152

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

HÀ NỘI – 2015

LỜI CẢM ƠN

Sau khi hoàn thành luận án Tiến sĩ Y học, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới:

+ Đảng ủy, Ban Giám Hiệu và phòng Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội
+ Bộ môn Da liễu trường Đại học Y Hà Nội
+ Bệnh viện Da liễu Trung ương
+ Bệnh viện Da liễu Đà Nẵng
+ Tất cả những bệnh nhân tham gia nghiên cứu này

Đặc biệt với lòng kính trọng và biết ơn vô cùng sâu sắc, tôi xin trân trọng gởi lời cảm ơn chân thành tới :

GS. TS. BS. TRẦN HẬU KHANG

Người thầy đầu tiên hướng dẫn tôi theo học Nghiên cứu sinh đồng thời trực tiếp hướng dẫn và tận tâm dạy dỗ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin trân trọng và gởi lời cảm ơn chân thành tới:

PGS. TS. BS. NGUYỄN DUY HƯNG

Người thầy trực tiếp hướng dẫn, hết lòng giúp đỡ, chỉ bảo và động viên tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS. TS. PHẠM VĂN HIỂN, PGS. TS. TRẦN LAN ANH, PGS. TS. ĐẶNG VĂN EM, PGS. TS. NGUYỄN VĂN THƯỜNG, PGS. TS. NGUYỄN HỮU SÁU, PGS. TS. PHẠM THỊ LAN, PGS. TS. NGUYỄN TRẦN THỊ GIÁNG HƯƠNG là những thầy cô đã tận tình giúp đỡ, đóng góp, hướng dẫn cho tôi những kiến

thức và kinh nghiệm quý báu trong chuyên ngành Da liễu và Dược lí, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Da liễu Đà Nẵng nơi tôi đang công tác, bạn bè và đồng nghiệp chuyên ngành Da liễu đã luôn động viên, hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Và cuối cùng, tôi xin bày tỏ sự biết ơn từ tận đáy lòng đến ba mẹ, ba má chồng, chồng, con và những người thân gia đình, đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi về tinh thần và vật chất để tôi vượt qua những khó khăn trong học tập và nghiên cứu.

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của:

- PGS.TS Trần Hậu Khang

- PGS.TS Nguyễn Duy Hưng

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đãđược 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, đãđược 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 18 tháng 8 năm 2014

MỤC LỤC

Mục Trang

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Bảng đối chiếu thuật ngữ Anh - Việt

Danh mục các bảng, biểu đồ, sơ đồ, hình

ĐẶT VẤN ĐỀ…...…….. 1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU…….. 4

1.1. Lịch sử phát hiện HPV…….. 4

1.2. Virus sinh u nhú ở người – HPV (Human Papilloma virus)…… 4

1.2.1 Phân loại ……. 5

1.2.2. Cấu trúc HPV……. 6

1.2.3. Sự lây truyền……. 8

1.2.4. Sự đào thải HPV…… 9

1.2.5. HPV nguy cơ thấp-HPV nguy cơ cao và khả năng gây ung thư 10

1.3. Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ nhiễm HPV …….. 11

1.4. Các biểu hiện lâm sàng do HPV …….. 13

1.4.1 Biểu hiện da…… 14

1.4.2 Biểu hiện niêm mạc…… 17

1.5. Phương pháp điều trị các bệnh da do HPV gây ra…… 20

1.5.1 Phương pháp phá hủy tổn thương tại chỗ…….. 20

1.5.2 Các thuốc diệt virus……. 21

1.5.3 Các thuốc ức chế phân bào……. 21

1.5.4 Các thuốc điều hòa miễn dịch……. 21

1.6 Các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục…… 22
1.6.1 Các hội chứng thường gặp của NTLTQĐTD……. 22
1.6.2 Một số bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp…… 23
1.7 Vai trò của cimetidin trong chuyên khoa da liễu…….. 25
1.7.1 Đặc tính dược lí học của Cimetidin……. 25
1.7.2 Ứng dụng của cimetidin trong chuyên khoa da liễu…….. 31
1.8 Các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam……. 34
1.8.1 Trên thế giới…… 34
1.8.2 Ở Việt Nam……. 35
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU **36**
2.1 Đối tượng nghiên cứu……. 36
2.1.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán…….. 36
2.1.2 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân …….. 36
2.1.3 Tiêu chuẩn loại trừ…….. 36
2.2 Trang thiết bị, vật liệu nghiên cứu …… 37
2.2.1 Thiết bị…… 37
2.2.2 Hóa chất…….. 38
2.2.3 Thuốc…….. 40
2.3 Phương pháp nghiên cứu……. 40
2.3.1 Thiết kế, cỡ mẫu nghiên cứu …….. 40
2.3.2 Các bước tiến hành…... …..…… 41
2.3.3 Xử lí và phân tích số liệu……... 54
2.3.4 Địa điểm và thời gian nghiên cứu……... 55
2.3.5 Đạo đức nghiên cứu y học…..…… 55
2.3.6 Hạn chế đề tài…….. 56

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ……..……... 57
3.1 Tỉ lệ nhiễm và các týp HPV……..…… 57
3.1.1 Đặc điểm cá nhân của nhóm nghiên cứu …… 57
3.1.2 Tỉ lệ nhiễm HPV…… 65
3.2 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với các yếu tố nguy cơ…… 69
3.2.1 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu……... 69
3.2.2 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình …….. 70
3.2.3 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với thuốc lá …… 71
3.2.4 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với việc dùng bao cao su ….. 72
3.2.5 Mối liên quan giữa nhiễm HPV và thuốc ngừa thai ……. 73
3.2.6 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số lần mang thai …….. 74
3.2.7 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD……... 75
3.2.8 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs…….. 76
3.2.9 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với nhiễm CT và HSV……. 77
3.3 Hiệu quả của Cimetidin trong phòng ngừa tái phát sùi mào gà…. 78
3.3.1 Đặc điểm xã hội học của nhóm nghiên cứu…… 78
3.3.2 Các vị trí tổn thương……... 79
3.3.3 Mức độ tổn thương theo diện tích…… 80
3.3.4 Mức độ tổn thương theo vị trí giải phẫu…….. 81
3.3.5 Hội chứng tiết dịch kèm theo…….. 81
3.3.6 Các bệnh STDs kèm theo…… 82
3.3.7 Số lần điều trị bằng laser CO2…… 83
3.3.8 Tác dụng phụ khi uống cimetidin…….. 83
3.3.9 Kết quả điều trị sau 3 tháng…… 84
3.3.10 Kết quả điều trị sau 6 tháng……. 84
3.3.11 Kết quả điều trị sau 12 tháng…… 85

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN…...…….. 86
4.1Tỉ lệ nhiễm HPV và những týp HPV trên bệnh nhân nghiên cứu 86
4.1.1 Đặc điểm cá nhân của nhóm nghiên cứu …… 86
4.1.2 Tỉ lệ nhiễm HPV……. 92
4.2 Mối liên quan giữa tỉ lệ nhiễm HPV và các yếu tố liên quan…… 102
4.2.1 Tuổi và mối liên quan với nhiễm HPV…….. 102
4.2.2 Tuổi quan hệ tình dục lần đầu và mối liên quan với HPV…… 103
4.2.3 Số lượng bạn tình và mối liên quan với HPV…… 105
4.2.4 Mối liên quan giữa việc hút thuốc lá và nhiễm HPV…….. 107
4.2.5 Mối liên quan giữa thói quen dùng bao cao su và nhiễm HPV 108
4.2.6 Mối liên quan giữa thuốc ngừa thai và nhiễm HPV…….. 110
4.2.7 Mối liên quan giữa số lần mang thai và nhiễm HPV…….. 111
4.2.8 Mối liên quan giữa kiểu QHTD, tiền sử STIs, nhiễm *Chlamydia Trachomatis* và *Herpes simplex* 2 với nhiễm HPV 112
4.3 Hiệu quả của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục 115
4.3.1 Đặc điểm xã hội học của đối tượng nghiên cứu…….. 116
4.3.2 Vai trò của laser CO_2 trong điều trị bệnh sùi mào gà…… 118
4.3.3 Hiệu quả của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục 120
KẾT LUẬN 123
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN 125
KIẾN NGHỊ 126
NHỮNG CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AIDS	Acquired immuno-deficiency syndrome Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
AK	Actinic keratosis Dày sừng quang hóa
BCC	Basal cell carcinoma Ung thư tế bào đáy
CDC	Centers forDisease Control and Prevention Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia Loạn sản tế bào biểu mô cổ tử cung
CT	*Chlamydia Trachomatis*
DNA	Deoxyribonucleotic acid
EV	Epidermodysplasia verruciforme Loạn sản thượng bì dạng hạt cơm
FDA	Food and Drugs Aministration Cơ quan quản lí dược và thực phẩm
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesions Tổn thương nội biểu mô gai bậc cao
HIV	Human immuno-deficiency virus Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
HPV	Human papilloma virus Virus sinh u nhú ở người
HR	High risk Nguy cơ cao
IFN	Interferon
LCR	Long control region Vùng kiểm soát dài
LR	Low risk Nguy cơ thấp
NMSC	Non-melanoma skin cancer Ung thư da không hắc tố

ORF	Open reading frames Khung đọc mở
PV	Papilloma virus Virus sinh u nhú
PCR	Polymerase chain reaction Phản ứng chuỗi Polyme
PRB	Protein retinoblastoma Protein nguyên bào võng mạc
RNA	Ribonucleotid acid
RRP	Recurrent respiratory papillomatosis U nhú đường hô hấp hay tái phát
STDs	Sexually transmitted diseases Các bệnh lây truyền qua đường tình dục
STIs	Sexually transmitted infections Các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục
SCC	Squamous cell carcinoma Ung thư tế bào gai
SMG	Sùi mào gà
URR	Upstream regulatory region Vùng điều hòa thượng nguồn
UV	Ultra violet Tia cực tím
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia Loạn sản nội mô âm hộ

DANH MỤC CÁC BẢNG, CÁC BIỂU ĐỒ, CÁC SƠ ĐỒ, CÁC ẢNH

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1: Phân bố theo nhóm tuổi 55

Bảng 3.2: Phân bố theo giới 56

Bảng 3.3: Phân bố theo địa dư 56

Bảng 3.4: Phân bố theo nghề nghiệp 57

Bảng 3.5: Phân bố theo trình độ học vấn 57

Bảng 3.6: Phân bố theo tình trạng hôn nhân 58

Bảng 3.7: Nguồn lây 58

Bảng 3.8: Số lượng bạn tình 59

Bảng 3.9: Thói quen dùng bao cao su 59

Bảng 3.10: Thói quen ngừa thai bằng thuốc 60

Bảng 3.11: Số lần mang thai 60

Bảng 3.12: Thói quen hút thuốc 61

Bảng 3.13: Tiền sử STIs 61

Bảng 3.14: Phân bố bệnh lây truyền qua đường tình dục theo xét nghiệm 62

Bảng 3.15: Tỉ lệ nhiễm HPV theo giới 63

Bảng 3.16: Các týp HPV định danh được theo nghiên cứu 64

Bảng 3.17: Sự phối hợp nhiễm các nhóm HPV trên một người 65

Bảng 3.18: Phân bố tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ 65

Bảng 3.19: Phân bố tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ và theo giới 66

Bảng 3.20 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi 67

Bảng 3.21: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu 68

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình 69

Bảng 3.23: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với thói quen hút thuốc lá 70
Bảng 3.24: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với việc dùng bao cao su 71
Bảng 3.25: Mối liên quan giữa nhiễm HPV và thuốc ngừa thai 72
Bảng 3.26: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số lần mang thai 73
Bảng 3.27: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD 74
Bảng 3.28: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs 75
Bảng 3.29: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với nhiễm CT và HSV 76
Bảng 3.30: Đặc điểm xã hội học của nhóm nghiên cứu 77
Bảng 3.31: Các vị trí tổn thương 78
Bảng 3.32: Mức độ tổn thương theo diện tích 79
Bảng 3.33: Mức độ tổn thương theo vị trí giải phẫu 80
Bảng 3.34: Hội chứng tiết dịch kèm theo 80
Bảng 3.35: Các bệnh STDs kèm theo 81
Bảng 3.36: Số lần điều trị bằng laser CO2 82
Bảng 3.37: Kết quả điều trị sau 3 tháng 83
Bảng 3.38: Kết quả điều trị sau 6 tháng 83
Bảng 3.39: Kết quả điều trị sau 12 tháng 84
Bảng 4.1: Một số yếu tố nguy cơ nhiễm HPV 90
Bảng 4.2: Tỉ lệ nhiễm HPV theo các tác giả 93
Bảng 4.3: Sự phân bố týp HPV theo các tác giả 101

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Tỉ lệ nhiễm HPV 63

Biểu đồ 3.2: Tỉ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi 66

DANH MỤC CÁC HÌNH, ẢNH

Hình 1.1: Những týp HPV thuộc chi alpha 6

Hình 1.2: Cấu trúc HPV 7

Hình 1.3: Bộ gen của HPV 8

Hình 1.4: Cấu trúc của cimetidin 25

Ảnh 4.1: Hạt cơm thường ở bàn và ngón tay 13

Ảnh 4.2: Hạt cơm lòng bàn chân 14

Ảnh 4.3: Hạt cơm phẳng ở mặt và mu tay 14

Ảnh 4.4: Thương tổn dạng hạt cơm phẳng trong EV 15

Ảnh 4.5:Ung thư biểu mô tế bào vảy 15

Ảnh 4.6: Ung thư biểu mô tế bào gai ở ngón tay 16

Ảnh 4.7: Hình ảnh sùi mào gà sinh dục 16

Ảnh 4.8: Bệnh Bowen sinh dục 18

Ảnh 4.9: Sẩn dạng Bowen 18

Ảnh 4.10: Loạn sản biểu mô âm hộ 18

Ảnh 4.11: Hồng sản Queyrat 18

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm HPV (Human Papillomavirus - virus gây u nhú ở người) hiện nay là một trong những vấn đề thời sự y học do mối liên quan đến bệnh sùi mào gà sinh dục, ung thư cổ tử cung - một căn bệnh gây tử vong hàng thứ hai ở phụ nữ và các loại ung thư đường hậu môn - sinh dục khác [1], [2], [3]. Ngoài ra, một số týp HPV còn liên quan đến các bệnh ung thư da không hắc tố [4], [5], [6].

Virus gây u nhú ở người có gần 200 týp, tuy nhiên, không phải tất cả đều gây triệu chứng lâm sàng. Có khoảng 30-40 týp HPV lây nhiễm qua quan hệ tình dục, trong đó một số týp HPV có thể dẫn đến ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo, hậu môn ở nữ giới và ung thư dương vật, hậu môn ở nam giới [4], [7], [8].Về khả năng gây ung thư, HPV được chia thành 2 nhóm: nhóm nguy cơ cao (HR) và nhóm nguy cơ thấp (LR) [7].

Nhiễm HPV nguy cơ cao như HPV 16, 18 liên tục có thể tiến triển thành các thương tổn tiền ung thư và ung thư xâm lấn. Theo thống kê từ nhiều nghiên cứu trên thế giới ở phụ nữ, hơn 90% các trường hợp ung thư cổ tử cung đều có sự hiện diện của HPV nguy cơ cao [9], [10], [11]. Đối với nam giới, nguyên nhân gây ung thư dương vật chính xác hiện nay chưa được biết rõ, nhưng nhiễm HPV được xem là yếu tố cảnh báo đầu tiên [12], [13]. Nhiều nghiên cứu ở Mỹ từ năm 1973 đến 2000 cho thấy tần suất mắc ung thư hậu môn gia tăng ở nam (16%) và nữ (78%) và nhiễm HPV là một nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh lí này [12], [14].

Các nghiên cứu tìm hiểu tình hình nhiễm HPV trên thế giới hiện nay tập trung chủ yếu trên nữ giới vì mối liên quan của nó đến ung thư cổ tử cung. Tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ từ một phân tích tổng hợp của 78 nghiên cứu trên toàn thế giới nói chung là 10% và týp thường gặp nhất là 16 và 18. Bên

cạnh đó, tác giả Anna R. Giuliano công bố trong bản tóm tắt về dịch tễ học nhiễm HPV nam giới toàn cầu, thì tỉ lệ này ở trong khoảng từ 0 đến 73%. [1]. Và tỉ lệ nhiễm HPV và sự phân bố các týp nguy cơ khác nhau tùy thuộc vào vùng địa lí và dân cư [3], [10].

Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thường thực hiện ở cộng đồng, tỉ lệ này ở nữ thường dưới 15% và ở nam dưới 20%. Trái lại, ở những đối tượng mắc các nhiễm trùng qua đường tình dục (STIs) hay có bất thường tế bào học ở cổ tử cung thì tỉ lệ nhiễm HPV lại cao hơn [1], [3]. Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong sự lây truyền HPV sinh dục đó là số bạn tình và lượng người có quan hệ tình dục với những bạn tình đó, ngoài ra, các nhiễm trùng đồng thời ở đường sinh dục cũng đã được báo cáo liên quan đến sự tồn tại HPV dai dẳng cũng như sự giảm khả năng đào thải HPV [7]. Do vậy, những phụ nữ thuộc nhóm có nguy cơ cao bao gồm những phụ nữ có STIs, gái mại dâm …hay nam giới có nhiều bạn tình và có quan hệ tình dục đồng giới thường tỉ lệ nhiễm HPV cao và sự tồn tại HPV lâu hơn.

Một trong những biểu hiện lâm sàng da liễu phổ biến do nhiễm HPV nguy cơ thấp đó là bệnh sùi mào gà. Đây là một bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp nhất, với tỉ lệ tái phát sau điều trị cao. Hơn nữa, các phương pháp điều trị chủ yếu làm sạch thương tổn như bôi thuốc, đốt điện, phẫu thuật, laser... mà không ngăn ngừa hoàn toàn sự tái phát. Những tiến bộ mới trong y học cho ra đời nhiều thuốc điều hòa miễn dịch giúp giải quyết vấn đề này nhưng giá thành tương đối cao và người bệnh tại nước ta khó tiếp cận. Qua nhiều nghiên cứu trong hai thập niên gần đây về các tác dụng của cimetidin trong chuyên ngành da liễu trên thế giới, chúng tôi nhận thấy cimetidin có tác dụng điều biến miễn dịch, giá thành thấp và dễ sử dụng với tác dụng phụ trong giới hạn cho phép, có thể ứng dụng trong điều

trị phối hợp với các phương pháp khác nhằm ngăn ngừa bệnh sùi mào gà tái phát.

Chính vì tính phổ biến và phức tạp của nhiễm HPV cũng như các hậu quả mà HPV gây ra, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài:

"**Nhiễm Human Papillomavirus trên bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục và tác dụng của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà**"

Với các mục tiêu sau:

1. ***Xác định tỉ lệ nhiễm và các týp HPV trên bệnh nhân mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục.***
2. ***Khảo sát mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với các yếu tố nguy cơ.***
3. ***Đánh giá hiệu quả của cimetidine trong phòng tái bệnh phát sùi mào gà.***

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Lịch sử phát hiện HPV

Hạt cơm thường ở da được biết từ thời Hy Lạp và Roma cổ đại, nhưng cho đến những năm đầu thế kỉ 20 thì hạt cơm sinh dục cũng chỉ được cho là một dạng của bệnh giang mai hay bệnh lậu [15].

Năm 1907, Ciuffo chứng minh bản chất của virus [16].

Năm 1922, Lewandosky và Lutz báo cáo bệnh loạn sản thượng bì dạng hạt cơm [16]

Năm 1966, Crawford đã giải mã cấu trúc bộ gen HPV [8].

Năm 1972, tại Ba Lan, Stefania Jablonska đề cập mối liên quan giữa HPV với ung thư da trong bệnh loạn sản thượng bì dạng hạt cơm [11].

Năm 1976, bốn týp HPV đầu tiên được xác định là căn nguyên gây ra hạt cơm (bàn chân: HPV 1,2; phẳng: HPV 3, mụn cóc: HPV 4) [16]. Cũng trong năm này, Harald zur Hausen đã đưa ra giả thiết vai trò của HPV trong căn nguyên của ung thư cổ tử cung.

Năm 1978, Jablonska và Gerard Orth phát hiện HPV5 trong bệnh EV[11]. Còn hạt cơm sinh dục (sùi mào gà) đã được các nhà khoa học chứng minh là do HPV 6 gây ra năm 1980 [15].

Năm 1983 và 1984, Harald zur Hausen và cộng sự đã chứng minh sự hiện diện của HPV 16, 18 trong ung thư cổ tử cung [11], [17], [18].

Năm 1999, kết quả xét nghiệm PCR cho thấy sự hiện diện DNA của HPV trong 99.7% mẫu ung thư cổ tử cung được nghiên cứu [10],[11].

1.2 Virus sinh u nhú ở người – HPV (Human Papillomavirus)

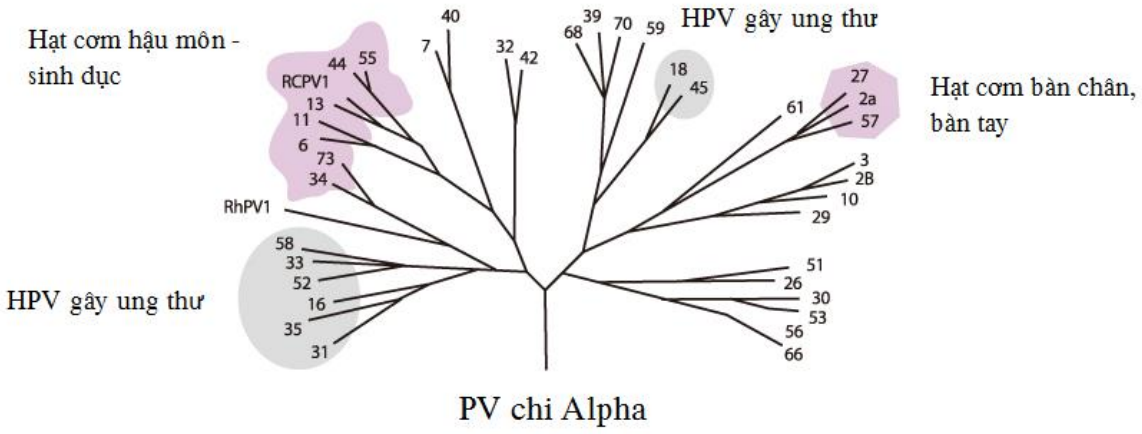
Human Papillomavirus (HPV) là loài virus sinh u nhú chứa vật liệu di truyền DNA, có ái tính mạnh với biểu mô, đặc biệt là biểu mô gai lát tầng ở da và niêm mạc.

1.2.1 Phân loại

Virus sinh u (Papillomavirus) trước đây đã được phân nhóm Polyomavirus và virus chứa không bào thuộc giống khỉ trong họ Papovaviridae. Tuy nhiên, hiện nay theo ủy ban quốc tế về phân loại virus, Papillomavirus được xem như là một họ riêng biệt của Papillomaviridae [4], [8], [19].

Năm 1995, tại hội thảo quốc tế về Papillomavirus (PV) ở Quebec, các nhà khoa học đã thống nhất về cách phân loại và chẩn đoán HPV, trong đó sự phân nhóm HPV được dựa trên mức độ tương đồng DNA trong những chuỗi nhất định của bộ gen virus [4], [8], [19]. Một týp HPV mới được công nhận nếu toàn bộ bộ gene đã được sao chép có trình tự DNA của khung đọc mở L1 có sự khác biệt hơn 10% so với các loại PV được biết đến gần nhất. Sự khác biệt từ 2% đến 10% tương đồng sẽ xác định phân nhóm và nếu ít hơn 2% thì đó là một biến thể [4], [7], [20]. Cho đến nay, có khoảng hơn 100 týp HPV đã được mô tả bộ gen tương đối hoàn chỉnh.

Với hiểu biết hiện nay, HPV được phân thành 5 genera - chi bao gồm alpha, beta, gamma, mu, nu. Những týp HPV đóng vai trò quan trọng nhất đối với y học là các týp có nguy cơ gây ung thư sinh dục hoặc ung thư biểu mô niêm mạc thuộc các chi alpha [4], [7].



Hình 1.1: Những týp HPV thuộc chi alpha **[7]**

Các HPV thuộc chi beta bao gồm các týp HPV ở da. Trước đây các týp này được biết đến như týp gây bệnh loạn sản thượng bì dạng hạt cơm (epidermodysplasia verruciformis-EV) do HPV chủ yếu được phân lập từ các tổn thương da ở những bệnh nhân bị bệnh hiếm gặp này. Các chi còn lại chủ yếu là PV của các loài động vật khác nhau [4], [7].

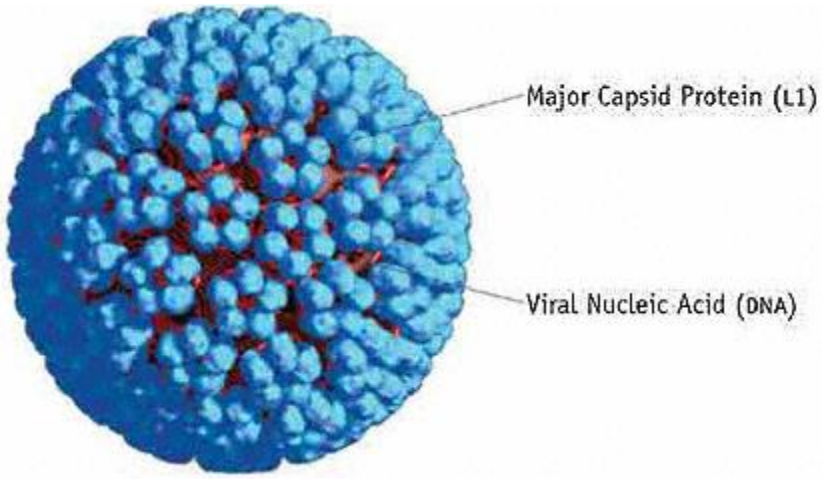
Ngoài ra, HPVs có thể được phân loại thành týp HPVs niêm mạc và HPVs da. Khoảng gần 100 týp HPV khác nhau đã được định danh thể hiện sự ái tính mô đặc trưng.

Nhóm HPV da (1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, 65) thường phân lập được từ các tổn thương hạt cơm da và lòng bàn chân, bệnh loạn sản thượng bì dạng hạt cơm và các tổn thương da trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch sau ghép tạng, một số khối u biểu mô.

Nhóm HPV niêm mạc (6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 20, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) được tìm thấy trong những tổn thương lành tính cũng như ác tính ở ống sinh dục hậu môn cả nam và nữ. Đôi khi những týp virus này được phân lập từ mô và tổn thương ở khoang miệng, hầu họng, thanh quản và thực quản. HPV niêm mạc được phân thành nhóm nguy cơ cao và thấp theo khả năng gây ung thư [21].

1.2.2. Cấu trúc HPV

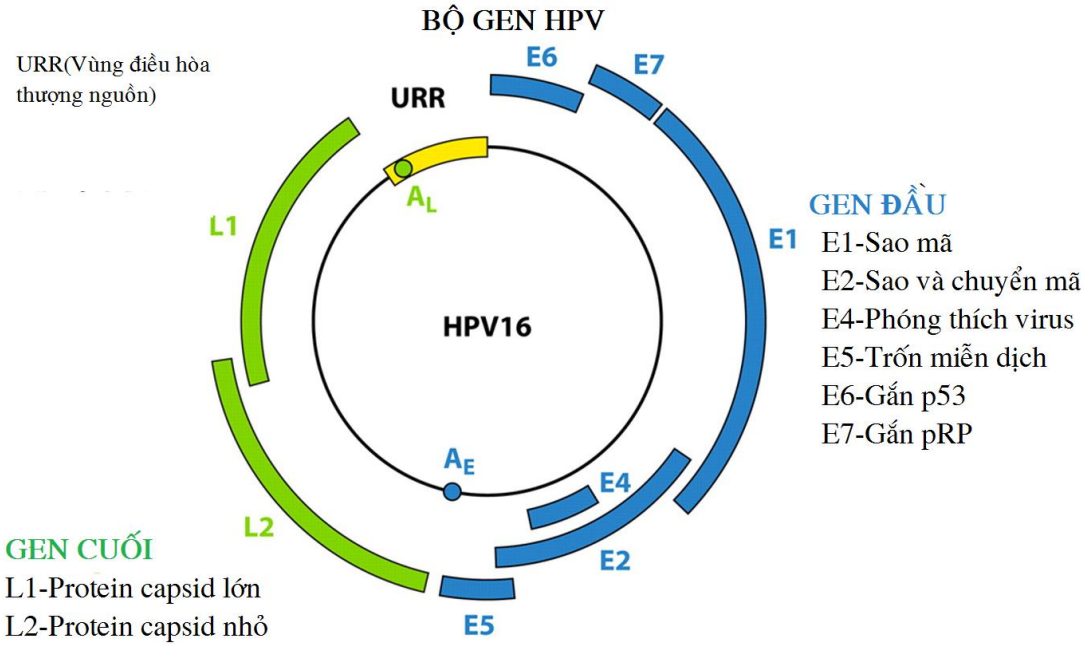
HPVs thuộc loại virus trần, có sức đề kháng rất mạnh, cấu tạo là khối hình cầu với hai mươi mặt (T =7) đối xứng, đường kính 55-60 nm. Genome (bộ gen) của HPVs chứa chuỗi đôi DNA hình tròn gồm 7200-8000 cặp base kèm theo các histone hình thành nên một cấu trúc được so sánh như là minichromosome [2], [4], [8], [9], [11].



Hình 1.2: Cấu trúc HPV

Genome virus mã hóa cho khoảng bảy đến chín khung đọc mở phụ thuộc vào phân nhóm virus, các khung đọc mở này đều nằm trên chuỗi DNA. Genome này được phân thành 2 vùng: vùng mã hóa và vùng không mã hóa, còn được gọi là vùng kiểm soát dài (LCR) và vùng điều hòa thượng nguồn (URR) [4], [20]. Vùng kiểm soát dài mã hóa protien đầu (early – E) bao gồm các gen từ E1-E7 và protein cuối (late – L) gồm L1 và L2. Các vùng LCR/URR rất quan trọng trong việc điều hòa sự biểu hiện toàn bộ gen của HPVs vì chứa các chất hoạt hóa cũng như các chuỗi gen hỗ trợ quá trình sao mã. Các protein đầu E1 và E2 thực hiện việc sao mã và nhân lên của virus. Vài dạng của protein E4 can thiệp trực tiếp vào cấu trúc và chức năng của tế bào sừng, chúng phá vỡ mạng lưới keratin của tế bào dẫn đến hiện tượng koilocytosis (các tế bào sừng có không bào ở quanh nhân). Các protein E6 và E7 tác động đến chu kì tế bào và cơ chế chết theo chương trình, kết quả là sự tăng sinh và biến đổi (gây ung thư). Sự gắn kết protein gây ung thư E6 của HPV nguy cơ cao với p53(hoặc E7 với protein nguyên bào võng mạc [PRB]) tạo ra sự bất hoạt của protein ức chế khối u tương ứng. Các gen cuối L1 và L2 mã hóa các protein vỏ của virus. Protein đầu

E1-E4 có vai trò trong việc giải phóng những virus mới được hình thành từ các tế bào biểu mô bị tách ra [4], [20].



Hình 1.3: Bộ gen của HPV

(Nguồn: Magaret A. Stanley: Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus**,** *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25(2):215)

Vỏ ngoài virus được tạo thành từ 360 bản sao của protein vỏ L1 lớn được sắp xếp trong 72 tiểu đơn vị giống hệt nhau được gọi là pentamers hoặc capsomers. Protein vỏ L2 nhỏ nằm ở trung tâm của capsomeres và góp phần vào sự lây nhiễm của PV [4], [8].

1.2.3. Sự lây truyền

Papillomavirus có ái tính mạnh với biểu mô và lây nhiễm chọn lọc sang các tế bào biểu mô da, niêm mạc nhưng không gây ra tình trạng nhiễm virus hệ thống cũng như phá hủy tế bào. Đối với sự nhiễm trùng liên tục, hạt virus phải xâm nhập lớp biểu mô thông qua những tổn thương rất nhỏ và lây qua lớp tế bào đáy có khả năng phân chia tế bào (tế bào mầm hay tế bào khuếch đại thoáng qua) [4], [22]. Quá trình nhiễm diễn ra chậm, mất khoảng

12-24h cho lần nhân bản đầu tiên. Cũng chính vì sự lây nhiễm HPV thường qua lớp biểu mô đáy nơi mà các vi chấn thương dễ xảy ra nên người ta thấy rằng mụn cơm thông thường hay ở bàn tay và ngón tay. Tuy nhiên, các nghiên cứu phát hiện HPV bằng cách lai giống tại chỗ đã chỉ ra rằng sự nhân lên mạnh mẽ nhất của virus diễn ra ở lớp gai bề mặt và chúng hoàn chỉnh các phần của virus tại lớp hạt.Thương tổn do HPV thường lành tự nhiên do cơ chế miễn dịch của cơ thể,thường là miễn dịch qua trung gian tế bào [20].

Khác với các virus có vỏ khác như HIV, virus *Herpes simplex* (HSV), HPV là virus không có vỏ bao lipoprotein, HPV có tính đề kháng tương đối với quá trình làm khô (exsiccation) hay các chất tẩy rửa. Nhiễm HPV thường xảy ra qua sự ma sát trực tiếp ở da hay niêm mạc. Sự tự lây cũng là một cách nhiễm HPV, bằng chứng là có sự xếp thành đường của hạt cơm phẳng. Người ta thấy rằng sùi mào gà ở trẻ em có thể không do sự lạm dụng tình dục bởi việc phát hiện những týp HPV da (HPV2) gợi ý sự tự nhiễm do cào gãi [4], [23].

1.2.4. Sự đào thải HPV

HPV có thể sẽ tồn tại ở tế bào bị nhiễm trong một khoảng thời gian nhất định, hầu hết ở trạng thái tiềm tàng, nhưng cũng có thể gây ra triệu chứng hoặc bệnh [8]. 70% nhiễm HPV sẽ hết sau 1 năm, 90% sau 2 năm và hầu hết các trường hợp sẽ lành tự nhiên [24], [25]. Khoảng 5-10% phụ nữ nhiễm HPV, mắc bệnh dai dẳng, sẽ dễ phát triển tiền ung thư cổ tử cung và ung thư xâm lấn sau đó.

Nhiều yếu tố nguy cơ của vật chủ như tuổi lớn, liệu pháp thay thếhormone, các nhiễm trùng sinh dục kèm theo, tình trạng suy giảm miễn dịch, phụ nữ đã sinh con cũng như sự nhiễm nhiều týp HPVvà các biến thể của HPV đều liên quan đến sự tồn tại HPV dai dẳng/ giảm khả năng đào thải HPV [25], [26]. Sự đào thải virus này không tạo ra miễn dịch bền vững, nếu

như có sự tái nhiễm hay người bệnh tiếp xúc với nguồn lây liên tục thì người bệnh vẫn có khả năng nhiễm virus có/không biểu hiện lâm sàng [11].

1.2.5. HPV nguy cơ thấp-HPV nguy cơ cao và khả năng gây ung thư

Cho đến nay, khoảng 40 týp HPV lây qua đường sinh dục được phân thành 2 nhóm theo nguy cơ gây ung thư gồm: nhóm "nguy cơ cao" có khả năng gây loạn sản, ung thư và nhóm "nguy cơthấp" gây loạn sản ở mức độ thấp, nhẹ, tổn thương chủ yếu là sùi mào gàvà u nhú đường hô hấp.

Nghiên cứu của Munoz và cộng sự ở 9 quốc gia cho thấy các nhóm HPV gồm 8, 31, 20, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 thuộc nhóm nguy cơ cao trong đó HPV 16 và 18 là hai týp nguy cơ cao phổ biến nhất. Ngoài ra, ba týp HPV là 26, 53, 66 cũng chắc chắn sẽ được phân vào nhóm nguy cơ cao [27], [28], [29], [30]. Nhóm HPV nguy cơ thấp gồm 6, 11, 40, 42, 43, 44, 45..., trong đó HPV 6 và 11 hay gặp nhất gây các tổn thương u nhú lành tính. HPV nguy cơ thấp được phân nhóm trong dòng α1, α8, và α10, trong khi HPV nguy cơ cao thuộc về các dòng α5, α6, α7, và α9 [30].

Người ta thấy rằng một người nhiễm một týp HPV không có nghĩa là không có khả năng nhiễm nhiều týp khác. Trong hai thập kỷ qua, rất nhiều bằng chứng cho thấy nhiễm một hoặc nhiều hơn týp HPV nguy cơ cao chính là điều kiện tiên quyết cho sự phát triển ung thư cổ tử cung. HPV 16 và 18 liên quan đến khoảng 70% các bệnh ung thư cổ tử cung trên toàn thế giới [9], [10], [31], [32], [33]. Nhiễm HPV sinh dục cũng gây ra phần lớn ung thư hậu môn, liên quan đến ung thư dương vật và xấp xỉ 25% ung thư miệng, hầu họng [13], [14]. Hơn thế nữa, những báo cáo về bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu, cổ và da chứng tỏ có sự nhiễm HPV nguy cơ cao.

HPV gây ung thư thường có những chuỗi virus tích hợp với DNA của tế bào. Hai gene đột biến gây ung thư E6 và E7 chịu trách nhiệm đối với sự

thay đổi ác tính của những tế bào bị nhiễm. Chúng gây bất hoạt hai protein ức chế u quan trọng đó là p53 (E6) và retinoblastoma – pRb (E7), làm biến đổi chu kì tế bào cũng như giữ lại sự biệt hóa của tế bào sừng trong trạng thái thuận lợi cho sự nhân lên của virus và sự biểu hiện gen muộn [33], [34].

1.3 Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ nhiễm HPV

Ở Hoa Kỳ, các nhà nghiên cứu ước tính rằng tại bất kỳ thời điểm nào cũng có khoảng 20 triệu người bị nhiễm HPV sinh dục. Các nghiên cứu của Koutsky L(1997) và Syjranen K (1990) cho thấy khoảng 75% đến 80% nam và nữ trong độ tuổi có hoạt động tình dục đã tiếp xúc với bạn tình bị nhiễm HPV [35]. Độ tuổi từ 15 đến 24 có nguy cơ cao nhất đối với khả năng nhiễm HPV sinh dục, từ lần quan hệ tình dục đầu tiên và sự phơi nhiễm với HPV thường xảy ra ngay sau đó [3], [35]. Trong một báo cáo về tình hình mắc bệnh STDs ở giới trẻ Mỹ, Weinstock và cộng sự công bố khoảng 4,6 triệu trường hợp nhiễm HPV/một năm, so với 640.000 trường hợp nhiễm *Herpessimplex* sinh dục và 1,5 triệu trường hợp nhiễm *Chlamydia trachomatis*. Tỷ lệ nhiễm HPV này thường xuất phát từ các nghiên cứu ở nữ vì số lượng nghiên cứu nhiễm HPV nam giới chưa được thực hiện nhiều.

Tỉ lệ nhiễm HPV ở thanh thiếu niên có quan hệ tình dục thường rất cao, khoảng 50-80% trong vòng 2-3 năm sau lần QHTD đầu tiên [3]. Tỷ lệ này phản ánh hành vi tình dục và tính nhạy cảm sinh học của cơ thể. Tuy vậy, hầu hết quá trình nhiễm HPV là thoáng qua, không gây bất thường về mặt tế bào học [3], [8]. Ở một số ít thanh thiếu niên, sự nhiễm HPV này không mất đi và tình trạng nhiễm virus dai dẳng liên quan chặt chẽ với sự phát triển của tổn thương nội biểu mô gai bậc cao (HSIL) cũng như ung thư xâm lấn. Việc tầm soát nhiễm HPV tại thời điểm thích hợp ở nhóm đối tượng này rất quan trọng vì mối liên quan giữa giai đoạn QHTD đầu đời với sự phát triển ung thư xâm lấn sau này đã được các nhà khoa học nhấn mạnh.

Hơn thế nữa, sự ra đời của vắc-xin HPV đã giúp cho công tác dự phòng trước khi bắt đầu hoạt động tình dục ở thanh thiếu niên trở nên rất cần thiết [3].

Một trong những điều đáng quan tâm nhất đối với HPV đó là khả năng gây ung thư độc nhất của chúng [36]. Hầu như tất cả các ung thư tế bào vảy xâm lấn cổ tử cung đều do nhiễm HPV. Tỷ lệ nhiễm HPV cao ở phụ nữ trẻ nhấn mạnh tính dễ nhạy cảm với HPV ở độ tuổi này, nhưng tỷ lệ thấp của bệnh ung thư cổ tử cung trong nữ thanh niên lại gợi ý tính chất lành tính của nhiễm HPV ban đầu [3]. Hầu hết các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV đã cho thấy sự khác biệt từ 6 đến 8 lần tỉ lệ nhiễm HPVở phụ nữ trẻ so với nhóm nhiều tuổi hơn. Tỷ lệ này dao động từ 12% đến 56% ở nữ giới dưới 21 tuổi so với chỉ 2-7% ở phụ nữ trên 35 tuổi [3].

Một số báo cáo gần đây cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV sinh dục ở nam giới cao tương đương nữ giới trong cùng bối cảnh nghiên cứu [35]. Theo Luisa Barzon và cộng sự (2010) thì tỉ lệ nhiễm HPV ở cả hai giới tham gia nghiên cứu là 40%, trong đó tỉ lệ đối với nữ là 38,7% và 41,7% đối với nam [12]. Trong một báo cáo khác của Carrie M. Nielson và cộng sự (2007) trên 463 nam từ 18-40 tuổi thấy tỉ lệ nhiễm HPV là 65,4%, trong đó tỉ lệ HPV dương tính cao nhất thuộc về nam giới tuổi dưới 25 (13,6%) và tỉ lệ ít nhất ở nhóm tuổi trên 40 (6,0%) [37], [38].

Carrie M. Nielson cho thấy nếu có tiền sử STIs thì đối tượng nghiên cứu của tác giả tăng nguy cơ nhiễm HPV 1,1 lần và trong nghiên cứu của Edith R. Bahmanyar và cộng sự trên phụ nữ trẻ ở nhiều quốc gia (2012) thì tỉ lệ nhiễm HPV tăng 2,24 lần khi có tiền sử STIs. Báo cáo tổng hợp từ 79 nghiên cứu của Y. P. Bao và cộng sự năm 2008 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ châu Á có ICC, HSIL, LSIL và tế bào tử cung bình thường lần lượt là 85,9%, 81%, 72,9% và 14,4%. Ngoài ra, theo Edith R. Bahmayar và cs,

nghiên cứu ở nhiều quốc gia từ các châu lục Á, Âu, Mỹ (2012), tỉ lệ nhiễm HPV là 24, 24%, hoặc tác giả Edith I Sware và cs tìm hiểu tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ đến khám STDs ở đảo Greenland và Đan Mạch năm 1998, tỉ lệ này lần lượt là 24, 51% và 34,76%. Trong một báo cáo của Rachel L. Winer và cộng sự (2013), tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có nguy cơ cao ở Mỹ là 35, 91%. Hầu hết những nghiên cứu dịch tễ học ở quy mô lớn trên cộng đồng phụ nữ nói chung để tìm hiểu tình hình nhiễm HPV thì tỉ lệ này thường thấp dưới 15% [1], [3]. Tương tự như ở nữ giới, tỉ lệ nhiễm HPV ở nam trong đối tượng có STIs thường cao hơn khi khảo sát trong cộng đồng do các nhiễm trùng qua đường tình dục làm tăng nguy cơ nhiễm HPV [1].

Số bạn tình của người nhiễm HPV và lượng người có quan hệ tình dục với những bạn tình đó, cộng với các nhiễm trùng đồng thời ở đường sinh dục cũng đã được báo cáo liên quan đến sự tồn tại HPV dai dẳng cũng như sự giảm khả năng đào thải HPV [7]. Mặt khác, sự đào thải virus này không tạo ra miễn dịch bền vững, nếu như có sự tái nhiễm hay người bệnh tiếp xúc với nguồn lây liên tục thì người bệnh vẫn có khả năng nhiễm virus với có/không dấu hiệu lâm sàng. Do vậy, những đối tượng thuộc nhóm có nguy cơ cao bao gồm STDs kèm theo, có nhiều bạn tình, gái mại dâm, đồng tính nam …thường có tỉ lệ nhiễm và tồn tại HPV lâu hơn.

Từ rất nhiều nghiên cứu dịch tễ học khác nhau đã cho thấy những yếu tố nguy cơ đối với nhiễm HPV và tình trạng nhiễm trùng dai dẳng phụ thuộc vào tuổi, giới, tuổi quan hệ tình dục lần đầu, hành vi tình dục, số lượng bạn tình trong đời cũng như những người có tiếp xúc tình dục với bạn tình của họ, việc dùng thuốc uống tránh thai và thói quen hút thuốc lá [38], [39], [40], [42], [43], [44], [46], [47]. Ngoài ra, việc đồng nhiễm *Chlamydia Trachomatis* và virus *Herpes simplex* cũng là yếu tố nguy cơ tăng nhiễm HPV [10], [41]. Thói quen sử dụng bao cao su tuy giúp bảo vệ khỏi các

bệnh lây truyền qua đường tình dục, nhưng vai trò thực sự của bao cao su trong việc ngăn ngừa nhiễm HPV và các biến chứng do nhiễm HPV là khó đánh giá [45]. Và yếu tố nguy cơ lớn nhất khiến cho một cá nhân nhiễm HPV là có thêm bạn tình mới, nguy cơ này tăng lên 10 lần cho một bạn tình mới mỗi tháng trong vòng 4 tháng gần nhất [10], [35], [41]. Những người có nhiều bạn tình trong suốt cuộc đời đã tăng nguy cơ nhiễm HPV khoảng 20,1% so với 7% ở những bệnh nhân chỉ có một bạn tình trong suốt đời sống tình dục của họ. Bên cạnh đó, nam giới đã cắt bao quy đầu có tỉ lệ nhiễm HPV nói chung và HPV liên quan đến ung thư dương vật ít hơn so với nhóm chưa làm thủ thuật [19], [23], [38].

1.4. Các biểu hiện lâm sàng do HPV

1.4.1 Biểu hiện da

+ Hạt cơm thường

Ảnh 4.1: hạt cơm thường ở bàn và ngón tay

Nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010 [48]

Hạt cơm thường do HPV nhóm 1, 2, và 4 gây ra, riêng HPV 7 là căn nguyên của hạt cơm gặp ở người bán thịt (butcher`s warts) [48], [55].

+ Hạt cơm bàn chân

Ảnh 4.2: Hạt cơm lòng bàn chân

Nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010 [48]

Thường do HPV 1 và 4 (ít hơn), các týp HPV khác như 57, 60, 63, 65 và 66 cũng có vai trò gây bệnh, nhưng thường hiếm gặp [[53], [54], [55].

+ Hạt cơm phẳng

Ảnh 4.3: Hạt cơm phẳng ở mặt (nguồn tác giả) và mu tay (nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010) [48]

HPV týp 3 và 10 là nguyên nhân chủ yếu, cũng có thể có vai trò của các týp 26, 28, 29 và 41 [54], [55].

+ Loạn sản thượng bì dạng hạt cơm (EV)

Là một bệnh da di truyền lặn hiếm gặp, thường do HPV 5 và 8 [50], [51].

Ảnh 4.4: Thương tổn dạng hạt cơm hằng trong EV (nguồn tác giả)

+ Ung thư da không hắc tố (NMSC)

Ảnh 4.5:Ung thư biểu mô tế bào vảy (nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010) [48]

EV- HPV 5 và HPV 8 đã được phát hiện trong 90% tổn thương ở những bệnh nhân ung thư tế bào vảy, ngoài ra còn có HPV 14, HPV 17, HPV20 và HPV47 [4].

Ung thư tế bào vảy và bệnh Bowen (ung thư biểu mô tại chỗ) ở ngón tay là những thể đặc biệt có thể do nhóm HPV nguy cơ cao, chủ yếu là týp 16 nhưng cũng có thể là týp HPV31, 20, 35, và 52 gây ra, gợi ý đường quan hệ tình dục tay-sinh dục.

Ảnh 4.6: Ung thư biểu mô tế bào gai ở ngón tay (*nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010)* [48]

1.4.2 Biểu hiện niêm mạc

+ Sùi mào gà

Ảnh 4.7:Hình ảnh sùi mào gà sinh dục (*nguồn: Textbook và tác giả*)

Tổn thương sùi mào gà là những cụm nhiều u nhú phát triển lan rộng, có màu nâu, trắng hay màu da, có cuống hay đáy rộng, gặp chủ yếu ở vùng hậu môn, sinh dục [4], [20]. Đây là một bệnh lí lây qua đường tình dục, thường do HPV týp 6 và 11 gây ra, mặc dù một số nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của những týp HPV khác như 2, 16, 18, 30, 33, 35, 39, 41, 45, 51, 56 và 59 [20]. Có thể có nhiều týp HPV cùng xuất hiện trên tổn thương ở một người bệnh.

Ở nam giới, các vị trí hay gặp là ở vành quy đầu, thân và đầu dương vật. Bệnh thường gặp ở những người không cắt bao quy đầu [4], [20], [53] .

Ở phụ nữ, tổn thương thường gặp ở vùng sinh dục ngoài như ở tiền đình, âm hộ, tuy nhiên cũng rất thường gặp trong cổ tử cung. Đối với những bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu, bệnh phát triển rất mạnh và thường đề kháng với điều trị, tỉ lệ tái phát lên đến một phần ba các trường hợp [4].

Ở trẻ em, nhiều trường hợp có hạt cơm vùng sinh dục dễ khiến nghĩ đến sự lạm dụng tình dục. Tuy nhiên, những tổn thương sùi tại vùng hậu môn, sinh dục ở trẻ em thường do nhóm HPV không lây qua đường tình dục gây nên và bệnh sùi mào gà ở trẻ em cũng chiếm tỉ lệ khoảng 50% [23].

Bệnh sùi mào gà khổng lồ của Buschke-Lowenstein do HPV 6, 11 và 16 gây ra. Tổn thương là một khối u rất lớn có cuống, bề mặt sùi (được mô tả như một bông cải xanh), hay xuất hiện trên dương vật hay vùng quanh hậu môn, có thể loét tự nhiên. Hiện nay có một số tác giả cho rằng đây là một thể khác của carcinoma sùi, mặc dầu quan điểm này chưa được công nhận [20], [48].

Về mô học, sùi mào gà là một loại tổn thương lồi ra ngoài có hình ảnh tăng sừng với á sừng, u nhú và ly gai rõ rệt. Ngoài ra, hiện tượng trũng bào (koilocytes) ở lớp hạt cũng như các hạt keratohyaline thô là những nét nổi bật khác. Tổn thương giống dày sừng da dầu cũng được ghi nhận [32].

+ Sẩn dạng Bowen/ loạn sản nội biểu mô không biệt hóa

Sẩn dạng Bowen là những sẩn nhỏ, bề mặt có dạng lichen, được xem là một loạn sản nội biểu mô không biệt hóa hay là ung thư tế bào vảy tại chỗ [20], [48].

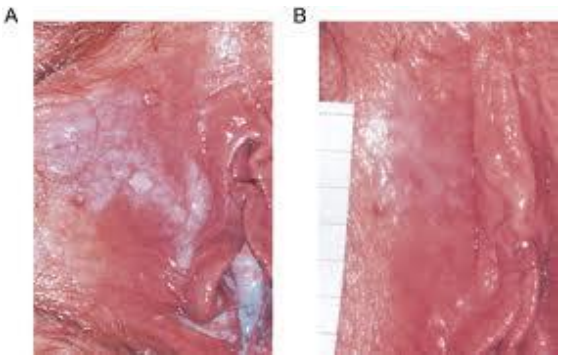
+ Hồng sản Queyrat và ung thư dương vật

Hồng sản Queyrat là mảng da đỏ, bờ rõ có bề mặt mịn và bóng, thường khu trú ở quy đầu, thường do HPV 16 gây ra [4], [48], [53]. Bệnh Bowen sinh dục, hồng sản Queyrat và sẩn dạng Bowen là những thương tổn

tiền ung thư ở dương vật. Khoảng 40% thương tổn ung thư dương vật có HPV nguy cơ cao và nổi bật nhất là HPV 16 [13], [52].

Ảnh 4.8:Bệnh Bowen sinh dục

Ảnh 4.9: Sẩn dạng Bowen



Ảnh 4.10: *Loạn sản biểu mô âm hộ*

Ảnh 4.11: Hồng sản Queyrat

(nguồn: Rook's Textbook of dermatology Vol 1-2010) [48]

+ Loạn sản và ung thư cổ tử cung

Cho đến nay, hơn 70% các trường hợp ung thư cổ tử cung (SCC tiên phát) và những thương tổn tiền ung thư do HPV 16 và 18 gây ra, khoảng 30% còn lại do 13 týp HPV nguy cơ cao khác [48], [53].

+ Nhiễm HPV khoang miệng

HPV 6 và 11 là nguyên nhân chủ yếu, HPV 16 ít gặp [48], [53].

+ U nhú đường hô hấp hay tái phát (RRP)

Hiếm gặp, thường do HPV 6 và 11, týp 11 gây tổn thương trầm trọng hơn, liên quan đến loạn sản và ung thư [48], [53].

+ Bệnh Heck's (Florid oral papillomatosis)

Nguyên nhân chủ yếu do HPV 13, 32 [48], [53].

+ Ung thư đầu và cổ

Khoảng 30% thương tổn do nhiễm HPV 16, với 90% mẫu ung thư có HPV dương tính [48], [53].

1.5 Phương pháp điều trị các bệnh da do HPV gây ra

1.5.1 Phương pháp phá hủy tổn thương tại chỗ [56], [57], [58].

+ Acid salicylic

+ Chất ăn mòn: Bạc nitrat, Acid Monochloroacetic, axit tricloacetic, cantharidin, phenol là những hoạt chất hiệu quả nhưng gây kích ứng và đau nhiều.

+ Liệu pháp áp lạnh: Dùng nitơ lỏng ở nhiệt độ -196ºC gây hoại tử tế bào sừng nhiễm HPV.

+ Đốt điện: Thử nghiệm lâm sàng của S.J. Kraus và cộng sự (1990) đánh giá tác dụng của podophyllin, thủ thuật áp lạnh và đốt điện trên những bệnh nhân bị sùi mào gà cho thấy tỉ lệ sạch tổn thương lần lượt là 41%, 71% và 94% nhưng tỉ lệ tái phát lại là 17%, 55% và 71% [59].

+ Laser phẫu thuật: Khuyến cáo điều trị phẫu thuật bằng laser theo CDC chủ yếu đối với hạt cơm lớn, kháng trị ở người lớn và trẻ em, thương tổn ở mặt, an toàn cho phụ nữ mang thai [58], [60], [61]. Đối với trị liệu laser trong hạt cơm, thông thường bệnh nhân cần khoảng 2 đến 3 lần điều trị [62], [63]. Tỉ lệ sạch tổn thương gần 100% và rất ít biến chứng xảy ra, tỉ lệ tái phát cũng tương tự như các phương pháp phẫu thuật khác.

+ Quang động trị liệu

+ Làm đông bằng hồng ngoại: Tỷ lệ lành bệnh được báo cáo trong một thử nghiệm ở 21 bệnh nhân là 70% so với phương pháp áp lạnh và 66.7% trong nghiên cứu của Piskin S (2004) trên 18 bệnh nhân [64], [65].

1.5.2 Thuốc diệt virus

+ Glyteraldehyde

+ Cidofovir: Cidofovir là một dẫn xuất nucleotide có khả năng ức chế chuỗi polymerase DNA của virus và gây ra sự chết theo chương trình [66].

1.5.3 Thuốc ức chế phân bào

+ Bleomycin

+ Podophyllotoxin: Chỉ định chính trong sùi mào gà hậu môn sinh dục vì chúng thường có hiệu quả ở niêm mạc hơn lớp sừng [53], [58].

+ Acid Retinoid: Retinoids giảm tăng sinh biểu bì, giúp loại bỏ hạt cơm [67], [68].

1.5.4 Các thuốc điều hòa miễn dịch

+ Interferon: Interferon có nhiều dạng bào chế khác nhau từ bôi, tiêm nội tổn thương, đường toàn thân và dạng phối hợp với những kĩ thuật xâm lấn trong đó thuốc tiêm nội tổn thương cho kết quả tốt nhất. Tuy vậy, hiệu quả thực sự của Interferon vẫn chưa được chứng minh nhiều trong điều trị sùi mào gà nhất là sùi mào gà kháng trị [56], [58].

+ Imiquimod: Imiquimod có đặc tính điều hòa miễn dịch, được FDA chấp thuận là một thuốc điều trị sùi mào gà, dày sừng quang hóa, ung thư tế bào đáy nông, hạt cơm da [69]. Tỉ lệ lành bệnh nói chung từ 37-50% ở những bệnh nhân đã thất bại với những trị liệu khác, bệnh nhân nữ thường có tỉ lệ đáp ứng cao hơn đến 77%. Song, giá thành cao dẫn đến hạn chế sử dụng [70], [71].

+ 5-Fluorouracil: Thuộc hóa trị liệu, ngăn chặn tổng hợp DNA và RNA của virus và chống tăng sinh [56], [58]

+ Cimetidin (được trình bày ở phần sau)

+ Kẽm: Uống kẽm có hiệu quả nhẹ lên hệ thống miễn dịch. Nghiên cứu trên những bệnh nhân bị hạt cơm được điều trị kẽm sulphat uống với liều 10 mg/kg/ngày, tỉ lệ lành bệnh là 87% [72], [73], [74].

+ Polyphenol E: Được chiết xuất từ lá trà xanh Camellia sinensis có tính kháng virus, kích thích miễn dịch, kháng u và chống oxy hóa mạnh mẽ [48]. Nghiên cứu của Tatti và cộng sự (2010), tỉ lệ lành bệnh sùi mào gà là 54% ở nhóm điều trị so với giả dược là 35%, tỉ lệ tái phát từ 5.8% đến 6.5%, tùy vào nồng độ khác nhau của thuốc [75], [76].

+ Vắc xin: Giúp ngăn ngừa nhiễm HPV tiên phát nhóm 6, 11, 16, 18 đã được ứng dụng trong nhiều năm gần đây và rất có triển vọng [57], [58].

+ Các thử nghiệm mở tiêm kháng nguyên nấm Candida nội tổn thương nhằm tạo ra phản ứng quá mẫn tại chỗ đã gợi ý khả năng giải quyết hạt cơm kháng trị [77].

1.6 Các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục

Thuật ngữ các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục (NTLTQĐTD-STIs) được dùng từ những năm đầu 1990 nhằm chỉ sự nhiễm trùng do vi khuẩn, virus và kí sinh trùng, chủ yếu lây qua quan hệ tình dục không an toàn, không được bảo vệ. Thuật ngữ STIs thường được dùng phổ biến hơn STDs, đặc biệt ở tuyến cộng đồng [54]. Các nhiễm trùng này có thể có triệu chứng hay không có triệu chứng lâm sàng, có thể không gây tổn thương các cơ quan. Muốn chẩn đoán chính xác căn nguyên thì phải làm xét nghiệm. STIs thường được phát hiện bằng cách "tiếp cận hội chứng". Đây là phương pháp dựa vào các nhóm dấu hiệu hoặc nhóm triệu chứng để xác định căn nguyên và điều trị các NTLTQĐTD [53], [54].

1.6.1 Các hội chứng thường gặp của NTLTQĐTD (STIs) [54]

Hội chứng	**Các triệu chứng bệnh nhân mô tả**	**Các dấu hiệu thầy thuốc khám**	**Tác nhân**
Tiết dịch âm đạo	Ra khí hư Ngứa âm đạo Đi tiểu buốt Đau nông (đau trong âm đạo) khi giao hợp Có mùi hôi	Khí hư	**Viêm âm đạo**: Trùng roi Nấm men Vi khuẩn **Viêm cổ tử cung**: Lậu cầu *C. trachomatis*
Tiết dịch niệu đạo	Tiết dịch niệu đạo Đi tiểu buốt Tiểu nhiều lần	Tiết dịch niệu đạo (nếu cần, bảo bệnh nhân vuốt dọc niệu đạo)	Lậu cầu *C. trachomatis*
Loét sinh dục	Vết loét ở sinh dục	Loét sinh dục Hạch bẹn to hoặc không	*Herpes simplex* Xoắn khuẩn giang mai Hạ cam *C. trachomatis*
Đau bụng dưới	Đau sâu khi giao hợp Đau bụng dưới Tiết dịch âm đạo Chảy máu giữa kì kinh	Ra khí hư Nhạy cảm đau khi sờ nắn Sốt trên 38^oC	Lậu cầu *C. trachomatis* Các vi khuẩn yếm khí
Sưng bìu	Sưng và đau vùng bìu	Bìu sưng to	Lậu cầu *C. trachomatis*
Sưng hạch bẹn	Hạch bẹn lớn và đau	Hạch bẹn to Di động khó Asbces hoặc có lỗ dò	LGV Hạ cam

Bảng 1.1: Các hội chứng thường gặp của NTLTQĐTD

1.6.2 Một số bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp

+ Bệnh giang mai

Bệnh giang mai là một bệnh LTQĐTD do xoắn khuẩn giang mai gây nên. Bệnh không những gây thương tổn ở da, niêm mạc và bộ phận sinh dục mà còn gây nên các thương tổn ở phủ tạng và thần kinh. Bệnh chia làm 3 thời

kì, giữa các thời kì là giang mai không triệu chứng hay giang mai kín, chỉ có thể phát hiện bằng xét nghiệm huyết thanh.

+ Bệnh lậu

Là nhiễm trùng cơ quan sinh dục do song cầu khuẩn lậu (NG-*Neisseria gonorrhoeae*) gây nên, có thể gây viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung, viêm trực tràng, viêm tuyến Bartholine. Nếu không điều trị, bệnh có thể gây biến chứng.

+ Nhiễm Chlamydia sinh dục

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* (CT) qua đường tình dục có thể gây viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung. Khoảng 70-80% các trường hợp ở nữ và hơn 50% trường hợp ở nam mắc CT nhưng không biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

+ Viêm âm đạo do vi khuẩn

Viêm âm đạo do vi khuẩn (Bacterial Vaginosis) là tình trạng mất cân bằng vi sinh vật tự nhiên ở âm đạo, hiện diện nhiều chủng *Gardnerella vaginalis* hoặc vi khuẩn kị khí âm đạo.

+ Bệnh Herpes sinh dục

Đây là bệnh loét sinh dục hay tái phát do virus *Herpes simplex* (HSV), virus này gồm hai dưới nhóm là HSV-1 và HSV-2. Sau thời kì nhiễm virus nguyên phát là thời kì không biểu hiện lâm sàng và giai đoạn tái phát.

+ Nhiễm HPV và sùi mào gà

Sùi mào gà là một bệnh LTQĐTD thường gặp nhất, hay tái phát, do nhiễm virus sinh u nhú ở người (Human Papilloma virus –HPV). Nhiễm HPV có thể gây ung thư cổ tử cung và dương vật.

+ Nhiễm nấm Candida

Nhiễm nấm *Candida* sinh dục chủ yếu do *Candida albicans,* có thể nhiễm nấm candida nhưng không có biểu hiện lâm sàng.

+ Nhiễm trùng roi

Viêm âm đạo do trùng roi (*trichomonas vagianalis*) là một bệnh thường gặp ở phụ nữ. Bệnh lây qua quan hệ tình dục là chủ yếu, ngoài ra có thể lây qua bồn tắm, khăn tắm ẩm ướt.

1.7 Vai trò của cimetidin trong chuyên khoa da liễu

Cimetidin lần đầu tiên có mặt tại thị trường Anh năm 1976, sau 12 năm được nghiên cứu bởi tập đoàn dược phẩm Smith, Kline và French (SK&F nay là GlaxoSmithKline). Các nhà khoa học của SK&F đã nhận thấy vai trò kích thích tiết acid dạ dày của histamin trong cơ thể từ năm 1964, nhưng ở thời điểm đó các kháng histamin cổ điển không có tác dụng để ức chế hoạt động này. Và kể từ khi họ chứng minh được sự hiện diện của thụ thể histamin H_2 ở tế bào thành dạ dày, mục đích duy nhất của nhóm nghiên cứu là tìm ra một chất có khả năng ức chế cạnh tranh với histamin, gắn vào thụ thể histamin H_2 nhưng lại ức chế tiết acid. Chất đó chính là các chất kháng histamin H_2 [78], [79].

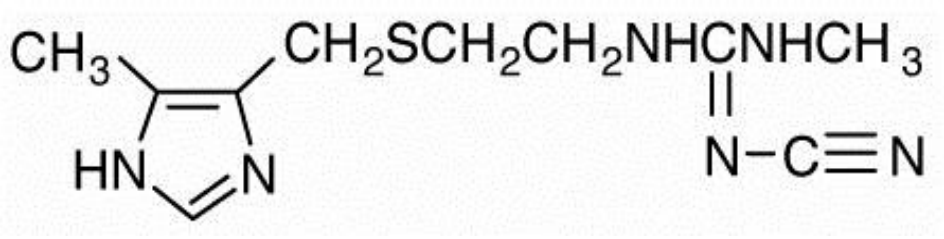
Vào ngày 01 tháng 01 năm 1979, cimetidin chính thức được Cục quản lí Dược và thực phẩm (FDA) Hoa Kì cho phép kê đơn [79]. Tác dụng chủ yếu của cimetidin là ức chế tế bào thành dạ dày tiết acid với chỉ định rộng rãi trong điều trị chứng ợ nóng và loét dạ dày.

Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng cimetidin, các nhà lâm sàng đã phát hiện rất nhiều tác dụng của nó trong một số bệnh nhờ cơ chế ức chế thụ thể histamin H_2 của tế bào T ức chế. Vì thế, ngoài tác dụng kháng tiết acid trong bệnh viêm loét dạ dày được FDA Hoa Kì công nhận, cimetidin còn được sử dụng trong điều trị một số bệnh Da liễu [80].

1.7.1 Đặc tính dược lí học của Cimetidin

1.7.1.1 Công thức hóa học

Cimetidin là một chất kháng histamin H_2 có chứa vòng imidazole vàcấu trúc tương tự histamin. Tên hóa học của cimetidin là *N*''-cyano-*N*-methyl-*N*'-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]thio]-ethyl]-guanidin [79].



Hình 1.4: Cấu trúc của cimetidin [80]

1.7.1.2 Đặc điểm dược động học của cimetidin

Hấp thu và sinh khả dụng (bioavailability-BA)

Cimetidin được hấp thu nhanh chóng, không hoàn toàn ở đường tiêu hóa sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng ở người khỏe mạnh là 60%, ở những người có vết loét thì khoảng 70%, sự biến đổi này lớn hơn ở những người khỏe [81]. Theo Pedersen PV, Miller V (1980) thì sinh khả dụng của thuốc ở trong khoảng từ 56-68% ở người mạnh khỏe và đạt 70% ở bệnh nhân loét [82]. Nồng độ huyết tương của thuốc ở trạng thái ổn định với liều 1000mg/ngày trung bình là 1mcg/ml (0.64 – 1.64 mcg/ml) [81]. Nồng độ của cimetidin trong huyết tương đảm bảo làm giảm đến 50% lượng acid tối đa là 0.5-1.0mcg/ml [81], [83], [84].

Thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu với đỉnh đầu tiên sau 1 giờ và đạt đỉnh thứ 2 trong khoảng từ 2-5 giờ sau khi dùng thuốc lúc đói. Đối với những bệnh nhân uống thuốc kèm thức ăn hoặc dùng thuốc tiêm thì nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ có một và đạt được sau 2 giờ [82]. Spencer và cộng sự (1976) khuyến cáo việc nên dùng thuốc cùng với thức

ăn để đạt được hiệu quả ức chế tiết acid tối ưu [85]. Thời gian bán thải trung bình của cimetidin trung bình là 2 giờ [84], [86], hoặc 100±25 phút [87].

Phân phối

Thể tích phân phối của cimetidin ở mức xấp xỉ 0.8-1.39L/kg. Tuổi bệnh nhân càng tăng thì thể tích phân phối càng giảm. Cimetidin phân bố rộng khắp phần lớn trong dịch cơ thể, các cơ quan và mô người, không có trong mô mỡ [81], [85].

Tỉ lệ phân phối trung bình của cimetidin giữa dịch não tủy và huyết thanh thay đổi từ 0,03-0,18. Tỷ lệ này là0,2-0,5 ở người bệnh gan hay thận. Tỉ lệ gắn protein huyết tương của cimetidin là 18-26,3% ở mức nồng độ giữa 0.05-50 mcg/ml. Ở những bệnh nhân loét dạ dày tá tràng thì tỉ lệ này đạt khoảng13-25% (trung bình 19%) [81], [85].

Chuyển hóa và thải trừ

Cimetidin và chất chuyển hóa của nó được đào thải qua thận. Khoảng 50-80% tổng lượng cimetidin dùng đường tiêm tĩnh mạch tồn tại dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Tỉ lệ này là 50% nếu dùng thuốc đường uống. Sự chuyển hóa cimetidin chỉ chiếm khoảng 25-40% tổng lượng thải trừ của cimetidin và quá trình này phụ thuộc vào độ tuổi [81]. Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi suy thận. Sulphoxide cimetidin được chứng minh là chất chuyển hóa chính của cimetidin [84], [88].

Độ tuổi đóng một vai trò quan trọng trong dược động học của cimetidin. Tuổi càng trẻ thì độ thanh thải càng lớn, trừ trẻ sơ sinh, độ thanh thải này giảm một nửa từ độ tuổi 30-65 [81]. Một lượng nhỏ liều thuốc tiêm tĩnh mạch được đào thải qua mật (Spence et al., 1977) và phân (Griffiths et al., 1977; Taylor et al.1978). Cimetidin có thể qua hàng rào nhau thai, được bài tiết qua sữa mẹ và ở những người mẹ cho con bú, thuốc vào được cơ thể trẻ nhiều mg/ngày [81].

1.7.1.3 Dược lực học của cimetidin

Các thử nghiệm trong ống nghiệm cho thấy cimetidin là một chất đối kháng cạnh tranh chọn lọc với thụ thể histamin H_2 mà không có tương tác có ý nghĩa nào với catecholamin, thụ thể β, thụ thể histamin H_1, thụ thể muscarinic và không có tác dụng kháng cholinergic. Cimetidin làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, histamin, pentagastrin, insulin và cafein [84], [89], [90]. Vì quá trình tiết acid cơ bản dài nhất xảy ra vào ban đêm nên việc dùng thuốc sau ăn tối hoặc trước khi ngủ sẽ đạt hiệu quả tối ưu.

Cimetidin cũng ức chế enzym cytochrome P-450, cytochrome P-448 trong gan đồng thời với các hệ thống chức năng oxidase, đối kháng dihydrotestosterone (hoạt động kháng androgen) [91]. Ngoài ra cimetidin tăng cường sự bảo vệ niêm mạc dạ dày và có khả năng chữa khỏi các rối loạn liên quan đến acid, đặc biệt là loét và chảy máu dạ dày do stress, bằng cách tăng sản xuất chất nhầy dạ dày, tăng tiết chất nhầy do bicarbonat, tăng lưu lượng máu ở niêm mạc dạ dày, tăng tổng hợp prostaglandin nội sinh và tăng tốc độ tái tạo tế bào biểu mô [84].

1.7.1.4 Tác dụng phụ của cimetidin

- Đường tiêu hóa: Tiêu chảy (nhẹ), tần suất 1/100 bệnh nhân [91].

- Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (nhẹ đến nặng), chóng mặt và buồn ngủ (nhẹ). Các rối loạn tâm thần như kích động, trầm cảm, lo âu, ảo giác, mất phương hướng, đã được báo cáo, mất đi sau 3-4 ngày ngừng thuốc [93].

- Nội tiết: Chứng vú to đã được báo cáo. Theo báo cáo của L.A. Garcia Rodriguez và Hershel Jick tác dụng phụ này gặp ở những người dùng cimetidin >1g/ngày trong thời gian từ 7-12 tháng, hiện tượng này thường trở lại bình thường khi ngưng điều trị [94], [95]. Theo S.M. Sabesin, nếu uống

cimetidin kéo dài với liều >5g/ngày mới có thể gây bất lực và chứng vú to ở nam giới [96].

- Huyết học: Giảm số lượng tế bào bạch cầu, tiểu cầu và giảm ba dòng máu ngoại vi (rất hiếm) hoặc thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu miễn dịch [92].

- Gan mật: Tăng transaminase huyết thanh do tăng liều, bình thường lại vào cuối giai đoạn điều trị. Ứmật hoặc tổn thương gan mật phối hợp có hồi phục hoặc gây viêm tụy cấp [92].

- Quá mẫn: Sốc phản vệ và viêm mạch máu quá mẫn.

- Thận: Tăng creatinin huyết thanh (tăng nhẹ). Có thể gặp viêm thận kẽ và bí tiểu phải ngừng điều trị [92].

- Tim mạch: Nhịp tim chậm, nhanh và block nhĩ thất đã được báo cáo với thuốc đối kháng thụ thể H_2. S.Saltissi (1981) cho thấy không có sự thay đổi đáng kể nào lên hệ tim mạch của 24 bệnh nhân dùng 400mg cimetidin/ngày trong 4 tuần [97].

- Cơ xương khớp: Đau khớpvà đau cơ tự hồi phục [92].

- Da và phần phụ: Phát ban nhẹ, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng, đỏ da bong vảy toàn thân, rụng tóc (hiếm).

1.7.1.5 Tương tác thuốc của cimetidin

Nhiều cơ chế khác nhau về sự tương tác thuốc liên quan với cimetidin đã được nghiên cứu. Những cơ chế này bao gồm: (1) chuyển hóa thuốc qua gan bị suy yếu do sự ức chế enzym microsomegan, (2) giảm lưu lượng máu ở gan, dẫn đến giảm độ thanh thải của thuốc được đào thải qua gan, (3) tăng khả năng suy tủy khi dùng đồng thời với các thuốc khác có thể gây suy tủy, và (4) thay đổi sinh khả dụng của thuốc có tính acid yếu [98]. Cimetidin liên kết thuận nghịch với hệ thống cytochrome P-450 và P-448 trong gan, dẫn

đến sự giảm chuyển hóa các loại thuốc trải qua giai đoạn phản ứng I (ví dụ, dealkyl và hydroxyl) [99].

1.7.2 Ứng dụng của cimetidin trong chuyên khoa da liễu.

Trong khoảng 2 thập kỉ trở lại đây, nhiều nghiên cứu về tác dụng kháng H_2 có chọn lọc của cimetidin tập trung chủ yếu vào tác dụng chống ngứa, kháng virus, phục hồi miễn dịch và kháng hormon androgen và từ đó có thể ứng dụng cimetidin trong điều trị các bệnh lý da liễu [80].

1.7.2.1 Cơ chế tác dụng miễn dịch của cimetidin

Cimetidin là chất đối kháng trên thụ thể histamin H_2, tác dụng chủ yếu của cimetidin là ức chế tế bào thành dạ dày tiết acid với chỉ định rộng rãi trong điều trị chứng ợ nóng và loét dạ dày. Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng cimetidin, các nhà lâm sàng đã phát hiện rất nhiều cơ chế tác dụng khác của nó trong một số bệnh dựa vào sự bất hoạt thụ thể histamin H_2 của tế bào T ức chế, từ đó cimetidin được ứng dụng trong điều trị một số bệnh Da liễu [80], [100]. Cimetidin được chứng minh là có đặc tính điều hòa miễn dịch ở liều cao thông qua sự hoạt hóa Th1 sản suất ra IL2, 6,8 và Interferon. Ngoài ra cimetidin còn ngăn cản tế bào T ức chế, làm gia tăng hoạt động tăng sinh lympho bào vì vậy giúp tăng cường đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào [53], [58], [80].

Cimetidin làm tăng khả năng sản xuất Interleukin 6 (IL6) và Interleukin 8, song, quá trình này có thể bị hủy bởi sự kết hợp giữa pyrilamin và cimetidin (Kohda F, Koga T và cộng sự, 2002). Ở những người bị viêm mũi dị ứng, cimetidin làm giảm số lượng tế bào T CD_{4+} và làm tăng lym phô bào CD_{8+} (Yang PC, Liu T và cộng sự, 1997). Cimetidin và famotidin giảm nhẹ sự sản xuất O_2 và H_2O_2 của bạch cầu đa nhân (Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K.1999). Cimetidin ức chế sản xuất nitrate kết hợp với oxide nitric trong mẫu mô của ngựa bị viêm và làm giảm sản xuất

interleukin 6 ở tế bào sừng của người. Nó cũng ngăn chặn sự tăng sinh tế bào và chuyển mã gene c-fox. Các tác giả J.R. Synman và cộng sự (1990) cũng như Hewitt P, Armstrong N (2002) nghiên cứu vai trò của cimetidin trên đáp ứng miễn dịch ở những người tình nguyện khỏe mạnh nhận định rằng cimetidin tăng cường đáp ứng quá mẫn muộn. Các tác giả đều lí giải do cimetidin điều hòa tế bào T ức chế một cách chọn lọc [80].

1.7.2.2 Ứng dụng điều trị

Hạt cơm thường

Trong nhiều năm qua, các nghiên cứu mù đôi, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã cho thấy cimetidin không hiệu quả nhiều trong điều trị hạt cơm thông thường ở người lớn, nhiều tác giả đã sử dụng liều 40mg/kg/24h (Leman JA, Benton EC, 2000) [80], [101].

Nghiên cứu cho thấy khi dùng cimetidin uống liều từ 20-40mg/kg/ngày trong điều trị hạt cơm kháng trị thì tỉ lệ sạch tổn thương lên đến 82% [102]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược, mù đôi điều trị hạt cơm kháng trị ở người lớn với liều cimetidine 2500mg/ngày (22-46mg/kg hàng ngày) trong 12 tuần, tỉ lệ sạch hạt cơm với cimetidine và giả dược lần lượt là 26% và 5% (p = 0.085) [58], [80].

Một nghiên cứu mở thực hiện trong 3 tháng với 47 bệnh nhân bị hạt cơm thường, kết quả có 56% trẻ em và 44% người lớn sạch tổn thương sau điều trị bằng cimetidin [103] . Vì vậy, đối với trẻ em, trong những trường hợp không thể sử dụng thuốc bôi thì cimetidin có thể có hiệu quả. Ngoài ra, đã có một báo cáo thú vị mô tả sự cải thiện rõ rệt ở một em trai 16 tuổi bị loạn sản thượng bì dạng hạt cơm sau ba tháng uống cimetidin liều 40mg/kg/ngày, không tái phát sau sáu tháng theo dõi (Parsad D, Saini R, Negi KS,2001) [80].

Hạt cơm sinh dục (sùi mào gà) và u nhú

Nghiên cứu của Franco I. (2000) trên bốn trẻ bị sùi mào gà sinh dục và hậu môn cho kết quả rất tốt, liều cimetidin 30-40mg/kg/ngày; sạch tổn thương và được theo dõi hai năm sau điều trị [104], [106]. Cimetidin cũng hiệu quả trong u nhú đường hô hấp và u nhú kết mạc tái phát [80].

U mềm lây

U mềm lây là một bệnh thường gặp ở trẻ em do pox virus gây ra. Điều trị bằng cimetidin với liều 30-40mg/kg/ngày cho cả trẻ em và người lớn (Yasha SS, Shamiri B, 1999). Một nghiên cứu do Sharma AK (1998) trên 2 bệnh nhân, một với sáu mươi và một với hai trăm tổn thương, liều 40mg/kg/ngày chia bốn lần uống, sau sáu tuần thì sạch tổn thương [80], [106].

Mày đay và các bệnh lí qua trung gian tế bào bón

Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã khẳng định sự hiện diện của các thụ thể histamin H_2 cũng như H_1 tại các mạch máu ở da. Các kết quả nghiên cứu cho thấy các thụ thể H_2 có vai trò trong đáp ứng viêm ở da và sự kết hợp liệu pháp kháng H_1 với cimetidin có hiệu quả hơn hẳn trong điều trị mày đay mạn tính vô căn và một số thể mày đay khác (Negro-Alvarez JM, 2001). Ngoài ra, sự phối hợp thuốc kháng histamin H_1 và kháng H_2- chất ổn định tế bào bón giúp cải thiện một phần bệnh mastocytosis [80], [100].

Tác dụng phục hồi miễn dịch

Hiệu quả phục hồi miễn dịch của cimetidin đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu trên một số nhóm bệnh, bao gồm nhiễm trùng kháng trị, u sùi dạng nấm, melanoma ác tính hay bệnh mô liên kết-mạch máu [100]. Trong điều trị herpes simplex, herpes zoster, cimetidin có thểgiúp phục hồi miễn dịch, chống ngứa và kháng virus vì vậy giúp giảm đau và lành vết thương nhanh hơn [107], [108].

Thụ thể histamin H_2 hiện diện ở những tế bào lympho T điều hòa miễn dịch. Vì vậy khả năng phục hồi miễn dịch của cimetidin được cho là do sự chặn những thụ thể này. Điều này dẫn đến sự tăng sinh các tế bào sản xuất kháng thể và nâng cao cả đáp ứng miễn dịch dịch thể lẫn tế bào.

Bệnh da do tăng bạch cầu ái toan

Trong điều trị bệnh eosinophilic fasciitis, viêm nang lông mụn mủ do tăng bạch cầu ái toan cimetidin đã mang lại một số thành công. Hiệu quả này có thể là kết quả của mối tương quan giữa histamin, tế bào bón và tế bào ái toan trong bệnh dị ứng [80], [100].

Cimetidin trong bệnh ngứa và tính toàn vẹn của da

Cimetidin từng được sử dụng trong các nghiên cứu làm giảm ngứa ở bệnh nhân suy thận mạn, trong hội chứng tăng sinh đa hồng cầu, chứng ngứa do bệnh Hodgkin, ngứa sau tổn thương bỏng. Hầu hết các bệnh nhân đều giảm ngứa rõ rệt, sự nâng cao miễn dịch qua trung gian tế bào có lẽ là yếu tố giúp cải thiện tình trạng này [100]. Cimetidin uống đẩy nhanh sự hồi phục chức năng của hàng rào bảo vệ da sau tổn thương trong môi trường khô, hanh (Ashida Y, Denda M, Hirao T, 2001) [80].

Hiệu quả kháng androgen

Vigersky và cộng sự cho 5 bệnh nhân nữ bị chứng rậm lông (bốn trong số đó bị buồng trứng đa nang và một là rậm lông vô căn) uống cimetidin 300mg/lần/ 5 lần/ngày sau 3 tháng nhận thấy giảm tỉ lệ mọc lông từ 49-86% ở bốn trong năm người [110]. Những tác giả trên cho rằng hiệu quả kháng androgen của cimetidin là do sự ức chế dihydrotestosterone gắn vào thụ thể androgen [94], [109].

Porphyrin cấp tính không liên tục

Cimetidin được đề nghị là điều trị thứ hai trong bệnh porphyrin cấp không liên tục.Với liều 800mg/ngày, cimetidin có hiệu quả ngừa những đợt

cấp bằng cách duy trì hoạt động ức chế sự tổng hợp ALA ở mức thấp nhất (Inimioara MC, Violeta Sapira, và cộng sự 2012) [111].

Ức chế độc tính của Dapson

Cimetidin giảm sự oxy hóa ở gan của dapson thành hydroxylamine, vì vậy giảm sự hình thành methemoglobin trong máu. Chiến lược này cho phép duy trì việc uống dapson liều cao hàng ngày, ngay cả khi vượt quá 200mg/ngày (Coleman MD, Coleman NA,1996) [112].

1.8 Các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam

1.8.1 Trên thế giới

Theo phân tích của Luisa Barzon và cộng sự năm 2010 tại Ý thì tỉ lệ nhiễm HPV ở cả hai giới tham gia nghiên cứu là 40%, trong đó tỉ lệ này đối với nữ là 38,7% và 41,7% đối với nam [12]. Điều này cũng không khác biệt nhiều so với tình hình nghiên cứu trên toàn thế giới, rất hiếm các nghiên cứu về tỉ lệ nhiễm HPV ở nam và nữ giới đồng thời [Van Doornum et al., 1994; Weaver et al., 2004] được công bố [12]. Điều này có thể lí giải bởi tình trạng gia tăng tỉ lệ mới mắc và tử vong do ung thư cổ tử cung nên các nghiên cứu ở nữ được thực hiện nhiều hơn nhằm đưa ra cảnh báo cho cộng đồng, hơn nữa các báo cáo đã cho thấy có đến 99,7% mẫu ung thư cổ tử cung hiện diện HPV – DNA [10], [11]. Tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trẻ có tế bào học tử cung bình thường theo ước tính trên toàn thế giới theo báo cáo tổng hợp của tác giả F. Xavier Bosch (2007) là 10,41% [10], tuy nhiên tỉ lệ nhiễm HPV trên bệnh nhân có STIs thì tỉ lệ này cao hơn 20% [3]. Gần đây nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối liên hệ giữa nhiễm HPV với các ung thư vùng hậu môn sinh dục khác đặc biệt là ung thư dương vật, nên các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới được chú ý hơn. Theo tác giả Anna R. Giuliano công bố trong bản tóm tắt về dịch tễ học nhiễm HPV nam giới toàn cầu, thì tỉ lệ này ở trong khoảng từ 0 đến 73% [1].

Theo Vaccarella S, Diaz V (2006), Mexico và Patride JM, Feng Q (2007) cũng như Svare EI, Kraer SK và cộng sự, Đan Mạch (2002) nhận thấy rằng nguy cơ nhiễm HPV và ung thư sinh dục ở nam giới liên quan đến số lượng bạn tình trong cuộc đời, tình trạng cắt bao qui đầu và thói quen hút thuốc…

Ứng dụng cimetidin trong điều trị sùi mào gà và các thương tổn do HPV được các tác giả Franco I (2000), Fit KE, William PC (2007), Culton DA và cộng sự (2009) cho thấy hiệu quả đặc biệt ở bệnh nhi [104], [105].

1.8.2 Ở Việt Nam

Tại Việt Nam các nghiên cứu về HPV cho đến nay tập trung chủ yếu trên đối tượng nữ giới : nghiên cứu của Lê Trung Thọ (Hà Nội - 2009) [45], Trần Thị Lợi (TP.Hồ Chí Minh - 2010) [45], Vũ Thị Nhung (TP.Hồ Chí Minh - 2006), Châu Khắc Tú (TT - Huế 2009)…], trong khi đó, theo hiểu biết của chúng tôi thì nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới cũng như nghiên cứu chung cho cả hai giới gần như chưa được thực hiện ngoại trừ tác giả Nguyễn Thị Thời Loạn. Và cho đến thời điểm chúng tôi thực hiện nghiên cứu này thì chưa có công bố nào về tỉ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân STIs.

Cimetidine được ứng dụng chủ yếu trong điều trị viêm loét dạ dày và các nghiên cứu ở Việt Nam dường như cũng không ra khỏi phạm vi đó. Ở lĩnh vực điều trị bệnh da, cimetidine đang được bắt đầu ở một số bệnh, tuy nhiên, nghiên cứu cụ thể về hiệu quả của cimetidine trên bệnh da nói chung và SMG nói riêng vẫn chưa được thực hiện.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

301 bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục trong độ tuổi 15 – 69 đến khám và điều trị tại bệnh viện Da liễu Trung ương.

2.1.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Chẩn đoán các nhiễm trùng và bệnh lây truyền qua đường tình dục (STIs và STDs) dựa vào cách tiếp cận hội chứng và kết quả xét nghiệm theo hướng dẫn của Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y Tế (theo tài liệu "Chẩn đoán và điều trị các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục" do Nhà xuất bản Y học sản xuất năm 2008 [54].

- Chẩn đoán bệnh sùi mào gà dựa vào thương tổn lâm sàng: các nhú, sẩn sùi màu hồng, nâu nhạt giống mào gà. Có nhiều thể lâm sàng khác nhau: thể sùi, thể mụn cơm, thể phẳng [20], [53], [54].

2.1.2 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Cho mục tiêu 1:

+ Bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục (chẩn đoán dựa vào cách tiếp cận hội chứng ở bảng 1.6.1) [54] hoặc kèm xét nghiệm xác định bệnh STDs dương tính) .

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích mục đích nghiên cứu.

Cho mục tiêu 2 (thử nghiệm lâm sàng có đối chứng):

+ Những bệnh nhân bị sùi mào gà được chọn từ mục tiêu 1, chưa từng điều trị trước đây.

2.1.3 Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Bệnh nhân nữ có thai.

+ Bệnh nhân bị mắc các bệnh mạn tính, hiểm nghèo hay rối loạn tâm thần theo chẩn đoán chuyên môn.

+ Bệnh nhân bị nhiễm HIV hoặc các bệnh lí gây suy giảm miễn dịch.

+ Không đủ điều kiện lấy bệnh phẩm: đang đặt thuốc, có kinh hay viêm cấp cổ tử cung.

+ Đối với bệnh nhân được lựa chọn cho thử nghiệm lâm sàng thì không dùng các thuốc như phenytoin, theophyllin, thuốc chống đông, thuốc ức chế miễn dịch…

2.2. Trang thiết bị, vật liệu nghiên cứu

2.2.1 Thiết bị

- Máy móc:

+ Tủ ấm 37^0C, tủ an toàn Sinh học cấp II, kính hiển vi.

+ Máy Vortex (Biorad - Mỹ), máy ly tâm (Eppendorf - Đức), tủ tách chiết vô trùng (Anh), tủ đặt phản ứng PCR vô trùng (Anh), máy ủ nhiệt khô (Biorad - Mỹ), máy spin down (Labnet), máy Real – time PCR (Stratagene Mx3000P), máy nhiệt ủ lắc (Việt Á – Việt Nam).

+ Máy Laser CO2 45w model JZ3-30P LCD (Việt Nam)

- Dụng cụ cho các xét nghiệm chẩn đoán STIs:

+ Bàn khám phụ khoa và đèn khám phụ khoa, mỏ vịt, kẹp, kéo mũi cong, bông, gạc vô trùng.

+ Que tăm bông, que gỗ Spatula, lam kính sạch, ống nghiệm vô trùng, giá để mẫu, que cấy, đèn cồn.

+ Kim hút 16µl, lọ hút, ống hút, phiến nhựa, micropipette các thể tích 10µl, 25µl, 75µl, 190µl, đĩa vi lượng có giếng đáy tròn.

- Dụng cụ dùng cho PCR:

+ Micropipettes (10µl, 200µl, 1000µl), đầu típ các loại, eppendorf các loại (Đức), hộp màng lai, nhíp y tế.

2.2.2 Hóa chất

- Hóa chất cho các xét nghiệm chẩn đoán STIs (nấm, trùng roi, vi khuẩn *Gardnerella vaginalis* và các vi khuẩn kị khí khác, lậu cầu).

+ Nước muối sinh lí

+ Bộ thuốc nhuộm Gram

- **Sinh phẩm và hóa chất cho xét nghiệm huyết thanh giang mai**

Kĩ thuật RPR (sử dụng bộ **RPR 500 TEST KIT – Biorex Diagnostic Ltd – United Kingdom)**

+ RPR Carbon antigen (*Huyền dịch các hạt Carbon trung tính được bao phủ một phức hợp lipid, dịch có chứa Sodium azide 0,95gl)*

+ Chứng dương (*Huyết thanh người có chứa Sodium azide 0,95gl)*

+ Chứng âm (*Huyết thanh động vật có chứa Sodium azide 0,95gl)*

Các sinh phẩm đã được thử nghiệm cho kết quả âm tính với HBsAg và HIV, HCV, tuy nhiên trong quá trình thao tác cần thiết phải cẩn thận như các mẫu bệnh phẩm có khả năng lây nhiễm.

Hoá chất bảo quản ở 2-8^{o}C. Phiến nhựa và các ống hút bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Kĩ thuật TPHA (sử dụng bộ **TPHA 100 TEST KIT – SPINREACT, S.A.U – Tây Ban Nha)**

+ TPHA Test cell (chứa hồng cầu có gắn kháng nguyên)

+ TPHA Control cell (chứa hồng cầu không gắn kháng nguyên)

+ Diluent (dung dịch pha loãng)

+ Chứng dương, hiệu giá 1:2560

+ Chứng âm

Các lọ sinh phẩm và hoá chất lưu giữ ở nhiệt độ từ 2-8^{o}C ở tư thể để đứng. Tất cả hoá chất sinh phẩm sử dụng ngay không phải pha chế. Test và

Control cell nên lắc trộn nhẹ nhàng và thật kỹ trước khi sử dụng. Để ở nhiệt độ phòng trước khi dùng.

- **Sinh phẩm và hóa chất dùng cho PCR định tính HPV và định týp**

* Dùng cho tách chiết DNA (***i*VApDNA Extraction Kit - VA.A92-002A - 50 tests/bộ và *i*VAbDNA Extraction Kit - VA.A92-002C - 50 tests/bộ** do công ty Cổ phần Công nghệ Việt Á sản xuất theo tiêu chuẩn ISO 9001:2008-ISO 13485:2003)

+ Dung dịch 1 (Trizol): phenol 38%, guanidium thyocianate 0,8M, glycerol 5%, chỉnh về pH 8.

+ Dung dịch 2: Chloroform

+ Dung dịch 3: Isopropanol tuyệt đối có chứa chất trợ tủa

+ Dung dịch 4: Ethanol 70%

+ Dung dịch 5: Dung dịch TE1X (tris 0,1 M – EDTA 0,001M)

∗Bộ kit realtime PCR định tính HPV của công ty Cổ phần Công nghệ Việt Á (***LightPower i*VAHPV Genotype25 rPCR Kit *(VA.A02-003M - 50 Tests/Bộ*** (ISO 9001:2008 - ISO 13485:2003). Độ nhạy 10^2-copy/ml, độ đặc hiệu 100%.

Bộ mẫu đối chứng *(Bảo quản nhiệt độ -200C)* gồm:

- DNA chứng dương : 100µl
- Chứng âm : 1.5ml
- DNA chứng dương, chứng âm có thể dùng cho bước tách chiết hoặc PCR, mỗi lần dùng 5µl.

∗ Bộ kit Reverse Dot Blot định kiểu gene HPV (***LightPower i*VAHPV Genotype RDB Kit *(VA.A02-003J - 20 Tests/Bộ)*** **(Việt Á -** ISO 9001:2008 - ISO 13485:2003).

∗ Hoá chất dùng cho lai (Việt Á) (DB viết tắt của Dot Blot, đây chỉ là ký hiệu hóa chất trong kit) (ISO 9001:2008 - ISO 13485:2003).

+ DB1: NaOH, DB2: SSC, DB3: SDS, DB4: Enzyme, DB5: Cơ chất

+ DDF: trộn DB2 và DB3

+ Màng lai: nitrocellulose

2.2.3. Thuốc

Thuốc uống cimetidine (cimetidin STADA 400mg)

Thuốc được cấp phép lưu hành tại Việt Nam số VISA: VD-9745-09)

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế, cỡ mẫu nghiên cứu

2.3.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1 và 2: Mô tả cắt ngang, tiến cứu

Mục tiêu 3: Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng

2.3.1.2 Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 1 và 2 được tính theo công thức:

$n = Z^2_{1-\alpha/2}\, p(1-p)/\, d^2$

Hệ số tin cậy: 1-α = 0,95 tương ứng có giá trị $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. Tỉ lệ p = 0,14 . Sai số ước lượng d = 0,04. Áp dụng công thức tính, n = 289, ước 5% mất mẫu. Cỡ mẫu nghiên cứu là 303 bệnh nhân.

Cỡ mẫu nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng:

$$m = \frac{\left[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\lambda)\overline{\pi}(1-\overline{\pi})} + z_{1-\beta}\sqrt{\lambda\pi_1(1-\pi_1)+\pi_2(1-\pi_2)}\right]^2}{\lambda(\pi_2-\pi_1)^2}$$

λ: hệ số mẫu. Chọn λ = 1.

π_1: tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị trong nhóm 1: 0.4

π_2: tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị trong nhóm 2: 0.765

α: sai lầm loại I, chọn α là 0.05 thì $z_{1-\alpha/2} = 1,96$

β: sai lầm loại II, chọn β là 0.1 thì $z_{1-\beta} = 1,28$

Thay vào công thức, ta được m = 31

Để tránh thất thoát bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu, ta thêm vào 10% cho cỡ mẫu và làm tròn số thì cỡ mẫu cần lấy là 34 bệnh nhân.

2.3.2. Các bước tiến hành

2.3.2.1 Khám lâm sàng

- Hỏi bệnh sử kĩ, chú ý thời gian mắc bệnh, số lần mắc bệnh, số lần tái phát.

- Ghi nhận các yếu tố dịch tễ: tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ văn hóa, tình trạng hôn nhân.

- Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ: tuổi quan hệ tình dục lần đầu, số lượng bạn tình, cách thức quan hệ, biện pháp bảo vệ, số lần mang thai, thuốc ngừa thai, thói quen hút thuốc, tiền sử STDs.

- Lưu ý các thuốc bệnh nhân đang sử dụng.

- Sau khi khám lâm sàng định hướng chẩn đoán bệnh thì hướng dẫn bệnh nhân làm các xét nghiệm cần thiết.

2.3.2.2 Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Tìm nấm, trùng roi, vi khuẩn.

- Huyết thanh chẩn đoán giang mai

Các xét nghiệm được thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện Da liễu Trung ương. Sau đó các mẫu dùng cho PCR định tính lậu, *Chlamydia Trachomatis, Herpes simplex* và HPV được bảo quản ở -20^{o}C…, vận chuyển và tiến hành phân tích tại phòng xét nghiệm Công ty Cổ phần Công nghệ Việt Á (đây là công ty chuyên thực hiện các xét nghiệm realtime PCR và định týp HPV cho Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2011 đến nay).

Các bạn cần, chúng tôi có!
VIET A CORPORATION
CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ VIỆT Á
Địa chỉ: 372A/8 Hồ Văn Huê, P.9, Q.Phú Nhuận, Tp.HCM - 1/9A Quốc lộ 1A, Bình Đường 2, Dĩ An, Bình Dương
ĐT: 1900.545.543 - Fax: (08) 38.545.543 - Hotline: 0913.545.543 - DĐ: 0909.683.483; 0903.217.541; 0918.677.220
Email: info@vietacorp.com; vietacorp@gmail.com - Web: www.vietacorp.com
UKAS QUALITY MANAGEMENT ISO 9001-2008
WHO-GMP

2.3.2.3 Xác định các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục

+ Soi tươi bệnh phẩm dịch âm đạo, niêu đạo phát hiện nấm men và trùng roi (*Trichomonas vaginalis*).

Lấy bệnh phẩm và làm tiêu bản

- Đặt mỏ vịt, dùng que tăm bông lấy dịch âm đạo ở thành âm đạo. Ở nam giới dùng que tăm bông lấy dịch niệu đạo.

- Làm tiêu bản:

Nhỏ một giọt nước muối sinh lý NaCl 0,9% vô trùng lên lam, nhúng tăm bông đã có bệnh phẩm vào giọt nước nước muối, đậy lamen lên giọt bệnh phẩm.

Nhận định kết quả bằng quan sát trực tiếp

Khảo sát dưới kính hiển vi vật kính x10, x40.

Nấm men: Dưới KHV có thể thấy dạng tế bào nấm men, hình bầu dục có nảy búp, có hoặc không có sợi tơ nấm giả.

Trùng roi âm đạo: Hình dạng giống hình quả lê hoặc hạt đậu, có trục ty, tế bào chất có nhiều không bào, có một sinh mao thể, sinh mao thể có 3-5 chiên mao hướng về phía dưới, nhân to nằm gần đầu, di động.

+ Khảo sát trực tiếp tiêu bản nhuộm Gram bệnh phẩm dịch âm đạo chẩn đoán viêm âm đạo do vi khuẩn

Lấy bệnh phẩm và làm phiến phết, nhuộm gram.

Đối với phụ nữ: Đặt mỏ vịt lấy bệnh phẩm bằng que cấy ở âm đạo, cổ tử cung, dịch cùng đồ.

Phết bệnh phẩm lên lam kính từ khuyên cấy hoặc que tăm bông, để khô tự nhiên, cố định bằng hơi nóng khô qua đèn cồn.

Nhuộm Gram:

- Phủ phiến phết bằng dung dịch Crystal Violet, 1 phút
- Rửa nước, phủ dung dịch Glugol, 1 phút.
- Tẩy màu bằng cồn acetol cho tới khi giọt cồn không còn màu
- Phủ phiến phết bằng dung dịch Safranine, 30 giây.
- Rửa nước, để khô tự nhiên

Nhận định kết quả:

Viêm âm đạo do vi khuẩn được nhận định khi mất hẳn quần thể Lactobacilli, hiện diện nhiều hình thái vi khuẩn khác mà đặc biệt là sự hiện diện của *Gardnerella vaginalis*, có thể nhìn thấy tế bào Clue (tế bào biểu mô âm đạo trên đó có bám đầy các trực khuẩn Gram âm nhỏ) trong hầu hết các trường hợp.

+ Kĩ thuật RPR trong chẩn đoán giang mai

Mẫu bệnh phẩm

- Huyết thanh và huyết tương ổn định 48 giờ ở 2-8^{o}C
- Tách huyết thanh chống nhiễm khuẩn và tan huyết.

Chuẩn bị hoá chất:

Lắc kỹ huyền dịch hạt carbon, dùng kim hút chuyển một ít sang lọ nhựa cung cấp theo bộ kít.

Thiết bị cần có để thực hiện: máy lắc tròn sử dụng chế độ 100rpm, biên độ lắc là 2cm.

Quy trình thao tác:

Test định tính:

- Thuốc thử để ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.
- Nhỏ 50 µl huyết thanh bệnh nhân và các chứng âm dương vào mỗi vòng thử nghiệm trên phiến nhựa.
- Nhỏ một giọt huyền dịch kháng nguyên vào mỗi vòng thử nghiệm.
- Trộn nhẹ nhàng bằng que khuấy, dùng que khuấy riêng biệt cho mỗi mẫu.
- Lắc tròn 100rpm trong 8 phút.

Kiểm tra chất lượng:

Mỗi mẫu huyết thanh đều làm cùng lúc với chứng âm và dương

Nhận định kết quả:

∗ Khảo sát dưới kính lúp, quan sát sự hình thành các đám kết cụm nổi trên vòng thử nghiệm ngay sau khi đủ thời gian lắc.

Quan sát ngưng kết	Đọc kết quả	Ghi nhận
Kết cụm to và vừa phải	Dương tính	Có phản ứng
Kết cụm nhỏ	Dương tính yếu	Phản ứng yếu
Không ngưng kết	Am tính	Không phản ứng

+ Kĩ thuật TPHA trong chẩn đoán giang mai

Nguyên tắc:

TPHA là kỹ thuật ngưng kết hồng cầu gián tiếp đủ nhạy cảm và đặc hiệu để phát hiện kháng thể kháng *Treponema pallidum*.

Hồng cầu được gắn kháng nguyên là thành phần của *Treponema pallidum* gây bệnh (chủng Nichol's). Phản ứng ngưng kết hồng cầu xảy ra khi huyết thanh người bệnh có chứa kháng thể kháng *Treponema pallidum*, sự ngưng kết được nhìn thấy bằng hình dạng của một "bánh" hồng cầu trong đĩa vi lượng.

Bệnh phẩm:

∗ Huyết thanh không nhiễm khuẩn, không bị tan huyết.

∗ Bảo quản ở nhiệt độ 2-8^{o}C

Quy trình kỹ thuật:

Kỹ thuật định tính:

∗ Mỗi mẫu yêu cầu sử dụng 3 giếng.

∗ Thêm 190µl dung dịch pha loãng vào giếng I.

∗ Thêm 10µl huyết thanh vào giếng I, trộn đều bằng pipette.

∗ Chuyển 25µl hỗn dịch từ giếng I sang giếng II và giếng III.

∗ (Test cell và control cell phải được lắc đều).

∗ Thêm 75µl control cell vào giếng số II.

∗ Thêm 75µl Test cell vào giếng số III.

∗ Gõ nhẹ phiến nhựa để trộn đều các thành phần trong giếng.

∗ Đậy nắp phiến nhựa để yên ở nhiệt độ phòng từ 45-60 phút hoặc qua đêm, tránh ánh sáng trực tiếp và dịch chuyển.

Kỹ thuật định lượng

∗ Mỗi mẫu cần 9 giếng vi lượng

∗ Thêm 190µl dung dịch pha loãng vào giếng I.

∗ Thêm 25µl dung dịch pha loãng vào giếng số 4 đến giếng số 9..

∗ Thêm 10µl huyết thanh vào giếng 1, trộn đều bằng pipette.

∗ Chuyển 25µl hỗn dịch từ giếng I sang giếng số 2, 3 và 4 .

∗ Trộn đều hỗn dịch ở giếng số 4 chuyển 25µl sang giếng số 5.

∗ Lặp lại thao tác pha loãng như trên từ giếng số 5 đến giếng số 9

∗ (Test cell và control cell phải được lắc đều).

∗ Thêm 75µl control cell vào giếng số II.

∗ Thêm 75µl Test cell vào giếng số 3,4,5,6,7,8 và 9.

∗ Gõ nhẹ phiến nhựa để trộn đều các thành phần trong giếng.

∗ Đậy nắp phiến nhựa để yên ở nhiệt độ phòng từ 45-60 phút hoặc qua đêm, tránh ánh sáng trực tiếp và dịch chuyển.

Kiểm tra chất lượng: Mỗi lần thực hiện nên kiểm tra đồng thời với một mẫu chứng âm và chứng dương.

Nhận định kết quả:

✹ **(4+)** Dương tính mạnh, ngưng kết tạo thành bánh hồng cầu tròn đầy đáy giếng, đôi khi viền ngoài gấp lại nhiều nếp.

○ **(3+)** Dương tính, ngưng kết tạo thành bánh hồng cầu tròn đầy đáy giếng.

(2+) Dương tính, ngưng kết tạo thành bánh hồng cầu tròn đều, có viền hồng cầu xung quang vòng ngưng kết

(1+) Dương tính yếu, ngưng kết tạo thành bánh hồng cầu nhỏ hơn, có viền hồng cầu xung quang vòng ngưng kết lắng sát đáy giếng.

(+/-) Không xác định, hồng cầu lắng sát đáy giếng, tạo một vòng sáng rõ ở trung tâm.

(-) Âm tính, hồng cầu lắng sát đáy giếng, tạo nút hồng cầu trung tâm đáy giếng.

2.3.2.4. Xác định nhiễm HPV, HSV, CT và NG và định týp HPV

a. Phương pháp xử lý mẫu bệnh

Đối với mẫu bệnh tăm bông quết cổ tử cung và dịch mủ ở bộ phận sinh dục thì cho tăm bông vào ống eppendorf 1,5ml chứa sẵn 600 ml dung dịch TE1X. Sau đó voxtex 30s trữ ở -20^{o}C cho đến khi tách chiết DNA.

b. Phương pháp tách chiết DNA

Nguyên tắc

Phương pháp này chú ý việc loại bỏ các tạp nhiễm, nhất là protein dựa trên nguyên tắc hoà tan khác nhau của các phân tử khác nhau (acid nucleic /protein) trong hai pha không hoà tan lẫn nhau (phenol, chloroform /nước). Trong quá trình tách chiết DNA (vì DNA là phân tử kém bền, rất nhạy cảm với môi trường) để có kết quả tốt nhất, thao tác tách chiết phải được thực hiện trong những điều kiện nghiêm ngặt như lạnh, mang găng tay, thao tác trong tủ cấy vô trùng. Quy trình tách chiết DNA gồm các bước cơ bản sau:

+ Phá màng tế bào

+ Loại bỏ protein

+ Tủa DNA

+ Tinh sạch DNA sau khi tủa sẽ được rửa lại với ethanol 70%.

+ Bảo quản DNA: Sau đó sản phẩm tách chiết sẽ được bảo quản bằng dung dịch TEX1.

Cách tiến hành

Đánh dấu các ống eppendorf 1,5ml vô trùng bằng các ký hiệu mẫu để phân biệt, hút vào mỗi ống 900 µl dung dịch 1.

Hút 200 µl mẫu bệnh phẩm được xử lý cho vào các eppendorf vô trùng có chứa sẵn 900 µl dung dịch 1 (đã được chuẩn bị ở trên). Vortex 30s, để yên 10 phút. Sau đó thêm 200 µl dung dịch 2 (lắc kỹ trước khi hút), trộn đều, ly tâm 13000 vòng/phút trong 10 phút.

Cẩn thận hút 600µl dịch trong nổi có chứa DNA (tránh làm xáo trộn các lớp) vào một eppendorf vô trùng khác có chứa sẵn 600µl dung dịch 3. Trộn đều hỗn hợp, để yên 10 phút ở nhiệt độ lạnh, sau đó đem ly tâm 13000 vòng/phút trong 10 phút.

Hỗn hợp sau khi ly tâm sẽ có cặn màu hồng nằm dưới đáy eppendorf. Cẩn thận loại bỏ dịch nổi, thu cặn màu hồng. Cho từ từ 900µl dung dịch 4 vào, ly tâm 13000 vòng/phút trong 5 phút.

Tiếp tục loại bỏ hết dịch nổi và giữ cặn hồng. Để khô ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. Sau đó thêm vào 50µl dung dịch 5.

c. Phương pháp Polymerase chain reaction (PCR)

Là phương pháp khuếch đại DNA đích được sử dụng phổ biến nhất, sử dụng enzyme DNA polymerase dùng để tổng hợp đoạn DNA đích bằng cách bổ sung DNA mạch đích tại vị trí bắt cặp với mồi. Phản ứng khuếch đại bằng các chu kì nhiệt, mỗi chu kì làm tăng gấp đôi số lượng đoạn DNA đặc hiệu. Một phản ứng khuếch đại điển hình có từ 20 đến 40 chu kì và dẫn đến sự khuếch đại DNA gốc gấp 10^6 lần.

d. Phương pháp real-time PCR

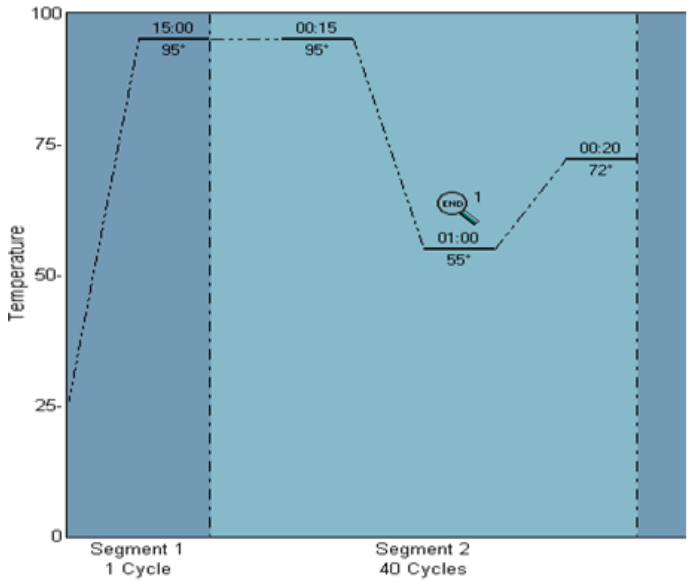
Nguyên tắc

Phương pháp real-time PCR là phương pháp phát triển từ phương pháp PCR truyền thống. Trong đó, ta bổ sung thêm vào phản ứng những phân tử phát huỳnh quang, làm cho phương pháp real-time PCR có khả năng phát hiện và định lượng sự tích lũy DNA khuếch đại ngay khi phản ứng xảy ra. Những hóa chất phát huỳnh quang bao gồm thuốc nhuộm liên kết DNA, và những trình tự gắn huỳnh quang liên kết đặc hiệu với trình tự đích: mồi (primer), mẫu dò (probe). Các hóa chất phát huỳnh quang dùng trong real-time PCR như: SYBR Green I, Taqman probe, Molecular beacon, Hybridization probe, Eclipse probe, Amplifluor primer, Scorpion primer, LUX primer, BD QZyme primer,... Máy luân nhiệt dùng cho phản ứng real-time PCR được trang bị thêm bộ phận đọc tín hiệu huỳnh quang để theo dõi lượng DNA khuếch đại tạo thành tỷ lệ thuận với tín hiệu huỳnh quang thu được.

Thành phần cho một phản ứng realtime PCR gồm có: Dung dịch đệm, Taq DNA polymerase, $MgCl_2$, dNTPs (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), mồi xuôi và mồi ngược, mẫu dò, nước Bio-pure, DNA bản mẫu.

Cách tiến hành phản ứng realtime PCR

Spindown mix trong bộ kit realtime PCR định tính HPV (Việt Á) trước khi sử dụng. Hút 5 µl DNA bản mẫu cho vào từng mix phản ứng. Cài đặt chương trình luân nhiệt (theo hình dưới) và tín hiệu huỳnh quang sẽ được ghi nhận ở giai đoạn 55^oC mỗi chu kỳ.



Hình 1: Chu trình nhiệt quy trình phát hiện HPV

Bảng 1: Trình tự mồi phát hiện HPV, CHT, NGN, HSV (trình tự này được tổng hợp bởi hãng IDT-Singapore).

Tên mồi	**Trình tự (5' – 3')**	**Gene**	**Kích thước PCR (bp)**
HPV(Human papillomavirus)		**L1**	180
HPV F	TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC		
HPV R	GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC		
HPV Probe	GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACA		
CHT(ChlamydiaTrachomatis)		**Omp1**	95
CTH F	CCCCAGACAATGCTCCAAGGA		
CTH R	GGTAGCTTGTTGGAAACAAATCTGA		
CTH	AATCTCCAAGCTTAAGACTTCAGAGGA		

Probe	GCGTTT		
NGN (Neisseria gonorrhoeae)		**cppB**	105
NGN F	GCTGTTTCAAGTCGTCCAGC		
NGN R	CGAAGCCGCCAGCATAGAGC		
NGN Probe	GCTATGACTATCAACCCTGCCGCCG		
HSV (Herpes Simplex Virus)		**Glycoprotein B**	150
HSV F	CATCACCGACCCGGAGAGGGAC		
HSV R	GGGCCAGGCGCTTGTTGGTGTA		
HSV Probe	CCGCCGAACTGAGCAGACACCCGCGC		

e.Kỹ thuật Reverse Dot Blot (RDB)

Nguyên tắc

Phương pháp lai phân tử dựa trên nguyên tắc sự tách rời hai mạch đơn của chuỗi xoắn kép acid nucleic dưới tác động của nhiệt độ vượt quá nhiệt độ nóng chảy T_m và sự bắt cặp trở lại giữa hai mạch khi nhiệt độ giảm từ từ. Một trong hai mạch acid nucleic bổ sung được cố định trên một giá thể rắn (màng lai nitrocellulose) hoặc nằm ngay trên tế bào hay mô. Sự tái bắt cặp chỉ xảy ra giữa hai trình tự hoàn toàn bổ sung dẫn đến hình thành các phân tử lai DNA-DNA, hay DNA-RNA. Phương pháp lai dùng mẫu dò không đánh dấu bằng phóng xạ (được khuyến cáo sử dụng) chỉ phát hiện được sinh vật ở mức 10^6-10^8 tế bào/g mẫu

Reverse dot blot (RDB) là một phương pháp lai phân tử cải tiến, là phương pháp sử sụng mẫu dò **oligonucleotide** đặc hiệu allele gắn cố định trên màng, sau đó bổ sung các sản phẩm PCR từ DNA tách chiết từ các mẫu bệnh

phẩm. Kết quả lai được phát hiện dựa vào phản ứng streptavidin-horseradish peroxidase. Phương pháp này có ưu điểm: không sử dụng chất phóng xạ, tiện lợi, nhanh, thiết thực và không đòi hỏi kĩ năng cao.

Kỹ thuật Reverse Dot Blot định 24 kiểu gene Human Papillomavirus: **Low-risk:** 6, 11, 42, 43, 61,70, 71, 81 và **High-risk:** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82.

Cách tiến hành

Cho 50 µl dung dịch biến tính DB1 vào sản phẩm PCR đã xác định dương tính, vortex đều và để yên 30 phút.

Chuẩn bị màng lai: Cho màng lai chưa sử dụng vô hộp màng lai, cho 2ml dung dịch F vào hộp chứa màng lai cho thêm 0.5 µ dung dich DB4 vào hộp chứa màng lai

Sau khi sản phẩm PCR được biến tính 30 phút chúng ta cho vào hộp màng lai đã chuẩn bị xong. Sau đó cho hộp màng lai vào máy lắc và lắc ủ 3 giờ ở 40oC

Rửa màng lai: sau khi ủ 3 giờ chúng ta rửa màng 3 lần bằng dung dịch F, sau đó cho vào 1.5ml dung dịch DB5 và đợi 30-45 phút thì đọc kết quả.

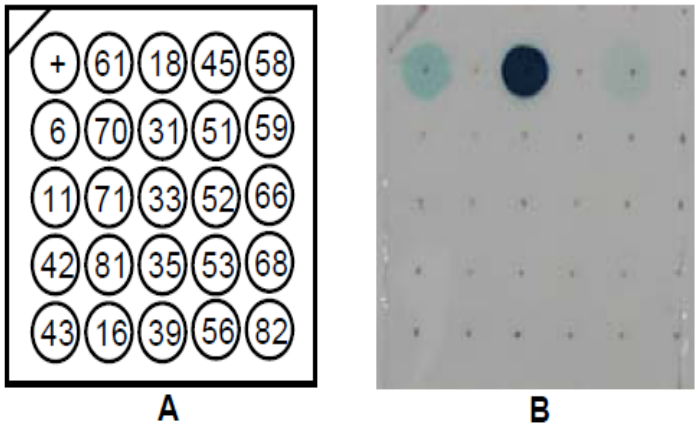
Rửa hộp màng lai sau khi đọc kết quả xong bỏ màng lai vô bọc rác y tế, rửa hộp màng lai bằng cồn và để khô tự nhiên, không dùng khăn giấy để lau khô hộp.

Phân tích kết quả:

Phân tích mẫu: Những tín hiệu dương tính mạnh có thể thấy rõ ràng trong hộp, những tín hiệu dương tính yếu phải lấy màng lai ra khỏi hộp và đưa lên trước bóng đèn huỳnh quang để thấy tín hiệu tốt nhất. Tín hiệu tròn xanh xuất hiện tại vị trí tương ứng với genotype nào thì kết luận mẫu nhiễm genotype đó, một mẫu có thể đồng nhiễm nhiều genotype (có thể đến 6 genotype) vừa high-risk vừa low-risk.

Tín hiệu tròn xanh dương tính có thể xanh đậm hoặc rất nhạt tương ứng với mức độ nhiễm bệnh, tín hiệu này rất đặc trưng, nằm ngay tại vị trí tương ứng với genotype và có thể nhìn thấy rõ ràng từ cả 2 mặt của màng lai. Những vệt xanh không đặc hiệu thường không nằm tại các vị trí tương ứng với các genotype và chỉ nhìn thấy từ mặt trên của màng lai.

In hình kết quả: Chụp hình màng lai của mỗi mẫu và lưu lại thành file trên máy vi tính.



A: Sơ đồ các vị trí các genotype trên màng lai
B: Màng lai của mẫu đồng nhiễm các genotype high-risk: 18-58. Genotype 58 dương yếu. Chứng dương có tín hiệu dương tính.

Hình 2: Sơ đồ vị trí genotype trên màng lai và kết quả lai

f. Quy trình phát hiện CHT, NGN, HSV:

Quy trình định tính CHT, NGN, HSV cũng sử dụng kit realtime PCR (Việt Á) có phương pháp thực hiện và chu trình nhiệt như quy trình định tính HPV. Thực hiện thêm quy trình này nhằm khẳng định kit phát hiện HPV đặc hiệu 100% với mẫu bệnh phẩm nhiễm HPV, tức không cho kết quả dương tính giả với các virus thường gặp ở đường sinh dục.

2.3.2.5. Điều trị:

a. Chọn bệnh nhân: Chúng tôi lựa chọn bệnh nhân bị sùi mào gà từ mục tiêu 1 cho nghiên cứu này, các bệnh nhân được xem xét về tính tương đồng trong độ tuổi, giới. Bệnh nhân được sắp xếp vào nhóm can thiệp và nhóm chứng theo thứ tự chẵn lẻ. Cimetidin là một thuốc cổ điển, đã được sử dụng từ rất lâu trên thế giới và Việt Nam chủ yếu trong điều trị bệnh viêm dạ dày. Trong chuyên ngành Da liễu trên thế giới, thuốc được chứng minh có vai trò điều biến miễn dịch và được áp dụng điều trị một số bệnh do virus gây ra hay bệnh mày đay mạn tính… Tuy nhiên ở Việt Nam, chưa có tác giả nào thực hiện nghiên cứu vai trò của cimetidin trong bệnh da liễu đặc biệt là bệnh do HPV nên chúng tôi tiến hành thử nghiệm này nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà [80], [100], [103], [104].

Nhóm can thiệp (1): là tất cả những bệnh nhân sùi mào gà được điều trị bằng laser CO_2 và uống thuốc cimetidine với liều 40mg/kg/24h trong 8 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi loại trừ những bệnh nhân không theo dõi được chúng tôi có 32 bệnh nhân.

Nhóm so sánh hiệu quả (nhóm chứng - 2): là những bệnh nhân sùi mào gà chỉ điều trị bằng laser CO_2, nhóm này có 31 bệnh nhân.

***Chỉ tiêu nghiên cứu*:** đánh giá các chỉ số về thời gian điều trị, số lần đốt bằng laser CO_2 (mỗi lần điều trị cách nhau 2 tuần), tác dụng phụ khi uống cimetidin, tái phát (có tổn thương mới, số lượng). Thời gian theo dõi sau điều trị là 12 tháng.

b. Thu thập số liệu

+ Phỏng vấn trực tiếp

+ Khám lâm sàng

+ Đánh giá kết quả điều trị tốt: sau một lần điều trị không bị tái phát, không có biến chứng sau đốt bằng laser CO_2 và không có tác dụng phụ do uống cimetidin.

***Đánh giá mức độ biểu hiện lâm sàng*[113]**

Theo diện tích tổn thương

Nhẹ: Tổng diện tích các loại tổn thương ≤ 1 cm^2

Trung bình: Tổng diện tích các loại tổn thương >1 - 3 cm^2

Nặng: Tổng diện tích các loại tổn thương >3 - 6 cm^2

Rất nặng: Tổng diện tích các loại tổn thương > 6 cm^2

Theo vị trí

Tại chỗ: chỉ có 1-2 tổn thương tại 1 vị trí giải phẫu

Lan toả: có nhiều tổn thương tại ≥ 2 vị trí giải phẫu

Theo dõi tái phát sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng

***Theo dõi tác dụng phụ thường gặp, hiếm gặp* [96]**

Thường gặp	**Hiếm gặp**
- Đau đầu	- Hồng ban đa dạng
- Chóng mặt (hoa mắt)	- Hồng ban nút
- Buồn ngủ	- Hc Stevens-Johnson
- Tiêu chảy	- Hc Lyell
- Buồn nôn	
- Nôn mửa	
- Vú lớn ở đàn ông	
- Phát ban	

2.3.3 Xử lí và phân tích số liệu

- Số liệu được nhập, quản lí bằng Microsoft excel và được phân tích bằng phần mềm Medcalc version 13.1.0.

- Trong quá trình phân tích sử dụng các tần số, tỉ lệ phần trăm để mô tả các biến định tính, so sánh 2 tỷ lệ, so sánh giá trị trung bình để đánh giá kết quả điều trị. Sự khác biệt giữa hai tỷ lệ được so sánh bằng test χ^2, giá trị p <0,05 được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sử dụng phân tích đơn biến với tỷ suất chênh (Odds ratio, OR) điều chỉnh với độ tin cậy 95% (95% confidence intervals, CIs) để đánh giá sự liên quan giữa nhóm HPV - DNA dương tính với các yếu tố nguy cơ gây nhiễm.

2.3.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu các đặc điểm xã hội học, yếu tố nguy cơ và các xét nghiệm chẩn đoán STIs thông thường được thực hiện tại khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

- Xác định nhiễm HPV, HSV, *Chlamydia trachomatis* và lậu cầu và định týp HPV tại công ty cổ phần công nghệ Việt Á.

- Điều trị bệnh nhân sùi mào gà tại khoa xét nghiệm và khoa D1 (khoa laser phẫu thuật và điều trị bệnh phong), bệnh viện Da liễu Trung ương.

- Thời gian: từ tháng 3/2011-6/2013

2.3.5. Đạo đức nghiên cứu Y học

-Thuốc sử dụng là sản phẩm chất lượng đã được kiểm nghiệm với tác dụng điều trị, có tính an toàn cao, không gây hại cho bệnh nhân.

- Đề cương nghiên cứu được hội đồng khoa học của bộ môn Da liễu trường đại học Y Hà nội xét duyệt và thông qua.

- Các đối tượng nghiên cứu đủ tiêu chuẩn được giải thích rõ ràng về mục đích, lợi ích cũng như nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Đồng thời đối tượng được cung cấp thông tin, kết quả xét nghiệm và có thể liên hệ với nghiên cứu viên khi có thắc mắc và có thể từ chối tiếp tục tham gia nghiên cứu.

- Số liệu thu được chỉ phục vụ cho công tác ngiên cứu, không dùng vào mục đích khác. Thông tin cá nhân của đối tượng được giữ bí mật.

2.3.6 Hạn chế của đề tài

Nghiên cứu tác dụng của cimetidin chỉ được thực hiện trong thời gian 8 tuần (nhiều bệnh nhân ở xa, không tuân thủ điều trị nên không kéo dài việc dùng thuốc trên 12 tuần như các nghiên cứu khác trên thế giới) vì vậy không làm rõ được vai trò của cimetidin trong việc điều biến miễn dịch người bệnh.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ

Từ tháng 3/2011 đến tháng 6/2012, chúng tôi đã khám, làm các xét nghiệm chẩn đoán STIs cũng như định tính và định kiểu gen HPV DNA cho 310 đối tượng (nhiều hơn 7 người so với ước tính ban đầu nhằm loại trừ mất mẫu). Tuy nhiên trong số 310 bệnh nhân được phỏng vấn, lấy mẫu chỉ có 301 bệnh nhân được thu thập và phân tích số liệu. Những người còn lại do không thực hiện được qui trình lấy mẫu ở tổn thương sùi và không đầy đủ dữ kiện trong bộ câu hỏi khảo sát nên chúng tôi loại khỏi nghiên cứu.

3.1 Tỉ lệ nhiễm và các týp HPV

3.1.1 Đặc điểm cá nhân của nhóm nghiên cứu

3.1.1.1 Phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 3.1: Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	%	$\overline{X} \pm SD$
15-19	5	1,7	29,7 ± 7,3
20-29	174	57,8	
30-39	93	30,9	
40-49	20	6,6	
50-69	9	3	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 16, lớn tuổi nhất là 57, tuổi trung bình là 29,7 ± 7,3. Nhóm tuổi có số bệnh nhân mắc bệnh nhiều nhất là 20-29 (57,8%), tiếp theo là nhóm tuổi 30-39 (30,9%), nhóm tuổi ít nhất là 15-19 (1,7%).

3.1.1.2 Phân bố theo giới

Bảng 3.2: Phân bố theo giới

Giới	n	%	p
Nam	143	47,5	0,45
Nữ	158	52,5	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Giới nữ chiếm 52,5% (158/301) không nhiều hơn so với nam giới 47,5% (143/301). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.1.1.3 Phân bố theo đia dư

Bảng 3.3: Phân bố theo địa dư

Địa dư	n	%	p
Thành thị	249	82,7	p<0,0001
Nông thôn	52	17,3	
Tổng	301	100	

Nhận xét:

Số bệnh nhân ở khu vực thành thị và thị trấn chiếm ưu thếvới 82,7%, hơn 4 lần so với bệnh nhân ở nông thôn (17.3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,0001.

3.1.1.4 Phân bố theo nghề nghiệp

Bảng 3.4: Phân bố theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	n	%
Công chức	107	38,9
Công nhân	41	13,6
Học sinh sinh viên	42	14
Buôn bán	28	9,2
Nông dân	13	4,3
Lao động tự do	60	20
Tổng	301	100

Nhận xét:

+ Nhóm nghề nghiệp chủ yếu là công chức bao gồm nhân viên văn phòng, nhân viên y tế và bộ đội, công an. Tỉ lệ của nhóm này là 38,9%.

+ Tỉ lệ các nhóm nghề nghiệp tiếp theo là lao động tự do (20%), học sinh sinh viên (14%), công nhân (13,6%), buôn bán (9,2%) và ít nhất là nông dân (13%).

3.1.1.5 Phân bố theo trình độ học vấn

Bảng 3.5: Phân bố theo trình độ học vấn

Trình độ học vấn	n	%	p
Phổ thông và dưới phổ thông	128	42,5	p=0,0003
Đại học và sau đại học	173	57,5	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Tỉ lệ bệnh nhân có trình độ đại học và sau đại học nhiều hơn nhóm còn lại (57,5%so với 42,5%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.1.1.6 Phân bố theo tình trạng hôn nhân

Bảng 3.6: Phân bố theo tình trạng hôn nhân

Tình trạng hôn nhân	n	%	p
Có gia đình	201	66,8	p<0,0001
Độc thân	100	20,2	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Số bệnh nhân có gia đình nhiều gấp hai lần số bệnh nhân độc thân (66,8% so với 20,2%). Nhóm độc thân bao gồm độc thân có QHTD, li hôn và li thân. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,0001.

3.1.1.7 Nguồn lây

Bảng 3.7: Nguồn lây

Nguồn lây	n	%	p
Chồng /vợ	60	19,9	p<0,0001
Bạn tình	103	34,3	
Gái mại dâm	29	9,6	
Không rõ	109	36,2	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Nguồn lây không rõ chiếm 36,2%, từ bạn tình chiếm 34,3%, nguồn lây từ vợ hoặc chồng là 19,9%, nguồn lây từ gái mại dâm là ít nhất với 9,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,0001.

3.1.1.8 Số lượng bạn tình

Bảng 3.8: Số lượng bạn tình

Số lượng bạn tình	n	%	p
Một	175	58,1	p=0,0001
≥2	126	41,9	
Tổng	301	100	

Nhận xét:

Yếu tố bạn tình ở đây chỉ thể hiện số bạn tình trong hiện tại mà không nói rõ số bạn tình suốt đời một người bệnh có cho đến thời điểm thăm khám.

Tỉ lệ nhóm đối tượng có một bạn tình chiếm 58,1% cao hơn nhóm có từ 2 bạn tình trở lên là 41,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.1.1.9 Thói quen dùng bao cao su

Bảng 3.9: Thói quen dùng bao cao su

Bao cao su	n	%	p
Luôn có	28	9,3	p<0,0001
Không hoặc thỉnh thoảng	273	90,7	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân không bao giờ hoặc thỉnh thoảng dùng bao cao su trong QHTD là chủ yếu với 90,7%, cao hơn hẳn so với nhóm luôn có thói quen này. Sự khác biệt có ý nghĩa về phương diện thống kê (p<0,0001).

3.1.1.10 Thói quen ngừa thai bằng thuốc

Bảng 3.10: Thói quen ngừa thai bằng thuốc

Thuốc ngừa thai	n	%	p
Có	53	20,5	p<0,0001
Không	105	66,5	
Tổng	158	100	

Nhận xét:

Thuốc ngừa thai mà bệnh nhân nữ dùng đa số là thuốc viên ngừa thai dạng uống hàng ngày. Một ít trong số này dùng thuốc tránh thai khẩn cấp nên chúng tôi không cho vào nhóm có dùng thuốc ngừa thai.

Số bệnh nhân nữ không dùng phương pháp tránh thai bằng thuốc là chủ yếu với 66, 5%, gấp 2 lần so với nhóm không dùng 20,5% (p<0,0001).

3.1.1.11 Số lần mang thai

Bảng 3.11: Số lần mang thai

Số lần mang thai	n	%	p
0	59	37,3	p=0,0021
1	39	24,7	
2	20	12,7	
>2	40	25,3	
Tổng	158	100	

Nhận xét:

Tỉ lệ những phụ nữ chưa mang thai cao nhất (37,3%).

Nhóm phụ nữ chỉ 2 lần mang thai có tỉ lệ ít nhất là 12,7%.

Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.1.1.12 Thói quen hút thuốc

Bảng 3.12: Thói quen hút thuốc

Thói quen hút thuốc	n	%	p
Có	74	24,6	p<0,0001
Không	193	64,1	
Hút thuốc thụ động	34	11,3	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Tỉ lệ bệnh nhân không hút thuốc là 64,1%, tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 24,6% và có 11,3% bệnh nhân hút thuốc thụ động (ngửi khói thuốc thường xuyên từ chồng hay người thân trong gia đình) (p<0,0001).

3.1.1.13 Tiền sử bị STIs

Bảng 3.13: Tiền sử STIs

Tiền sử STIs	n	%	p
Có	146	48,5	p=0,64
Không	155	51,5	
Tổng	301	100,0	

Nhận xét:

Tỉ lệ bệnh nhân từng bị STIs là 48,5% trong khi đó nhóm không có tiền sử STIs là 51,5%.

Sự khác biệt không có ý nghĩa về mặt thống kê với p>0.05 (p=0,64).

3.1.1.13 Phân bố các nhiễm trùng qua đường tình dục theo xét nghiệm

Bảng 3.14: Phân bố các nhiễm trùng qua đường tình dục theo xét nghiệm

	Dương tính		**Âm tính**	
	n	**%**	**n**	**%**
Giang mai	2	0.66	279	99.34
Lậu	21	6,98	278	92,3
C. Trachomatis	57	18,94	248	81,4
Trùng roi	1	0,3	300	99,7
Vi khuẩn	47	15,61	254	84.39
Nấm	26	8,64	275	91,36
Herpes simplex	27	8,97	274	91
HPV	110	36.54	191	63.46

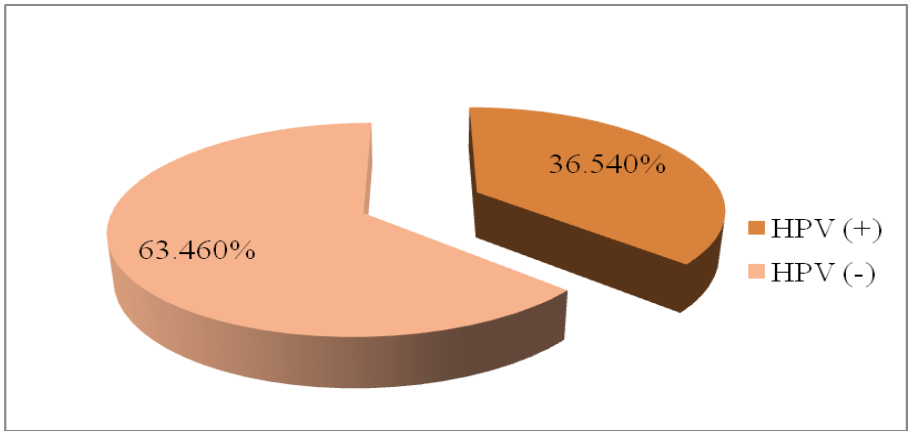
Nhận xét:

Tỉ lệ nhiễm HPV là cao nhất trong tổng số các tác nhân lây truyền qua đường tình dục với 36.54%.

Nhiễm *Chlamydia Trachomatis*cao thứ hai với 18,9%, kế tiếp là nhiễm *Herpes simplex* (8,97%), ít nhất là nhiễm nhiễm trùng roi 0.3%.

3.1.2 Tỉ lệ nhiễm HPV

Biểu đồ 3.1: Tỉ lệ nhiễm HPV



Nhận xét: Tỉ lệ nhiễm HPV ở nghiên cứu này là 36,54% (110/301) .

3.1.2.1 Tỉ lệ nhiễm HPV theo giới

Bảng 3.15: Tỉ lệ nhiễm HPV theo giới

HPV	Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	
Dương tính	58	40,56	52	32,91	p=0.2
Âm tính	85	59,44	106	67,09	
Tổng	143	47,5	158	52,5	

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nam là 40,56% (58/143) và tỉ lệ bệnh nhân nam nhiễm HPV trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 19,26% (58/301).

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ là 32,91% (52/158) và tỉ lệ bệnh nhân nữ nhiễm HPV trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 17,28% (52/301).

+ Sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm HPV theo giới không có ý nghĩa thống kê với p>0.05.

3.1.2.2 Định danh các týp HPV

Bảng 3.16: Các týp HPV trong nghiên cứu

Týp HPV	Số lượt nhiễm	% trên số lượt nhiễm	% trên số HPV(+)
Dương tính 6	28	17,39	25,45
Dương tính 11	65	40,37	59,09
Dương tính 16	17	10,56	15,45
Dương tính 18	17	10,56	15,45
Dương tính 45	6	3,73	5,45
Dương tính 51	2	1,24	1,82
Dương tính 52	2	1,24	1,82
Dương tính 58	10	6,21	9,09
Dương tính 59	1	0,62	0,91
Dương tính 61	2	1,24	1,82
Dương tính 62	1	0,62	0,91
Dương tính 70	1	0,62	0,91
Dương tính 81	8	4,97	7,27
Dương tính 20	1	0,62	0,91
Tổng	161	100	

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 110 bệnh nhân nhiễm HPV với 14 týp được định danh và tổng số lượt nhiễm là 161.

+ Trong các týp HPV dương tính nguy cơ cao, týp 16 và 18 đều chiếm tỉ lệ 15,45% (17/110), týp 58 chiếm 9,09% (10/110).

+ Trong các týp HPV nguy cơ thấp thì týp 11 chiếm tỉ lệ cao nhất là 59,09% (65/110), tiếp theo là týp 6 25,45%(28/110).

3.1.2.3 Sự phối hợp nhiễm các týp HPV trên một người bệnh

Bảng 3.17: Sự phối hợp nhiễm các týp HPV trên một người bệnh

HPV-DNA (+)	n	%	p
1 týp	71	64,55	p<0,0001
2 týp	31	28,18	
Trên 3 týp	8	7,27	
Tổng	110	100	

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân nhiễm một 1 týp HPV(64,55%), số bệnh nhân nhiễm 2 týp chiếm 28,18% và tỉ lệ bệnh nhân nhiễm trên 3 týp là 7,27%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.1.2.4 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ gây ung thư

Bảng 3.18: Phân bố tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ gây ung thư

Nhiễm HPV	n	%	p
Nhóm nguy cơ thấp	65	59,1	p=0.0043
Nhóm nguy cơ cao	14	12,7	
Nhiễm cả hai nhóm	31	28,2	
Tổng	110	100	

Nhận xét:

+Số bị nhiễm HPV nguy cơ thấp là chủ yếu với 59,1%, tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao là 12,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,0043 (p<0,01).

3.1.2.5 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ và theo giới

Bảng 3.19:Phân bố tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ và theo giới

HPV	Nguy cơ cao		Nguy cơ thấp		Nhiễm hai nhóm	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ
n	8	6	35	30	15	16
%	7,3	5,4	31,8	27,3	13,6	14,6

Nhận xét:

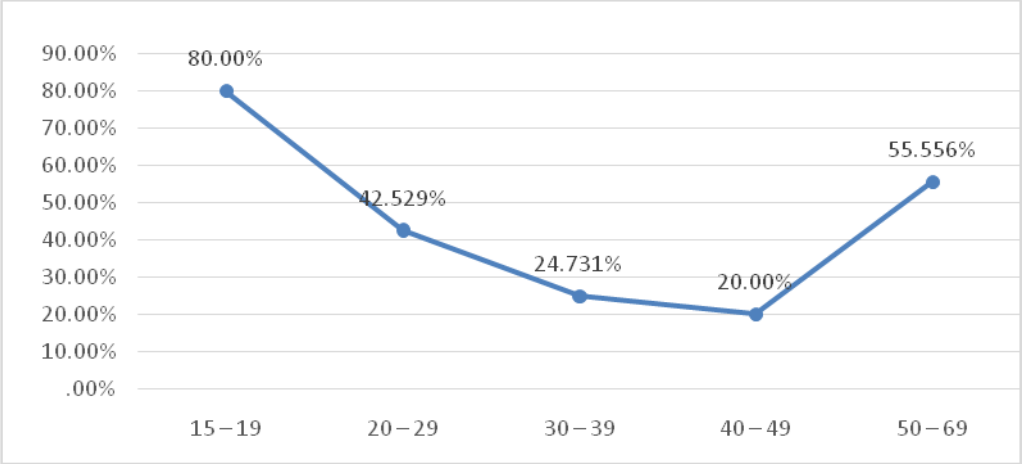
+ Đối với nhóm HPV nguy cơ cao, tỉ lệ nam giới mắc là 7,3%, nữ giới chiếm 5,4%.

+ Đối với nhóm HPV nguy cơ thấp, nam giới chiếm 31,8%, nữ giới chiếm 27,3%.

+ Có 13,6% nam giới và 14,6% nữ giới nhiễm đồng thời HPV nguy cơ cao và thấp.

3.1.2.6 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi

Biểu đồ 3.2: Tỉ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi



Bảng 3.20: Tỉ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	HPV		
	Có (n/%)	Không(n/%)	
15 – 19	**4** /80%	**1**/20%	
20 – 29	**74** /42,5%	**100**/57,5%	
30 – 39	**23**/24,7%	**70**/75,3%	$\chi 2 = 16,12$
40 – 49	**4**/20%	**16**/80%	p=0,0029
50 – 69	**5**/55,6%	**4**/44,4%	
Tổng	**110**/36,5%	**191**/63,5%	

Nhận xét:

Tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất trong nhóm 15 – 19 tuổi với 80%, kế tiếp là nhóm 50 – 69 tuổi là 55,6% và nhóm tuổi 20 - 29 với tỉ lệ là 42.5%.

Tỉ lệ nhiễm HPV thấp nhất ở nhóm tuổi 40 – 49 với 20%.

$\chi 2 = 16,12$; p=0,0029. Như vậy có sự liên quan giữa độ tuổi và tình trạng nhiễm HPV.

3.3 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với các yếu tố nguy cơ

3.2.1 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu

Bảng 3.21: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu

Tuổi QHTD lần đầu	**HPV**		**Tổng**	**OR**
	Có	**Không**		**(95% CI)**
< 18 tuổi	11	12	23	
	47,8%	52,2%	100%	**1,66**
>=18 tuổi	99	179	278	(0,71 – 3,89)
	35,6%	64,4%	100%	
Tổng	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2 = 0,89$; p=0,34				

Nhận xét:

+ Nhóm bệnh nhân quan hệ tình dục lần đầu trước 18 tuổi có tỉ lệ nhiễm HPV là 47,8% trong khi nhóm đối tượng thực hiện hành vi này lần đầu từ 18 tuổi trở lên thì tỉ lệ nhiễm HPV là 35,6%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê (p>0.05).

+ Nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 1,66 lần với nhóm có QHTD trước tuổi 18 (OR=1,66; KTC 95%: 0,71 – 3,89).

3.2.2 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình

Số lượng bạn tình	HPV		Tổng	OR
	Có	Không		(95% CI)
>= 2	54	72	126	**1,59** (0,99 – 2,56)
	42,9%	57,1%	100%	
1	56	119	175	
	32%	68%	100%	
Tổng	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2$ = 3,27; p=0,07				

Nhận xét:

+ Những bệnh nhân có nhiều hơn hoặc bằng 2 bạn tình có tỉ lệ nhiễm HPV là 42,9%, trong khi nhóm có 1 bạn tình thì tỉ lệ này là 32%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

+ Nếu bệnh nhân có nhiều hơn hoặc 2 bạn tình tại thời điểm nghiên cứu thì nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 1,59 lần (OR=1,59; KTC 95%: 0,99 – 2,56).

3.2.3 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với thuốc lá

Bảng 3.23: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với thuốc lá

Hút thuốc, khói thuốc	**HPV**		**Tổng**	**OR (95% CI)**
	Có	**Không**		
Có	51	57	108	**2,03** (1,25-3,3)
	47,2%	52,8%	100%	
Không	59	134	193	
	30,6%	69,4%	100%	
Tổng	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2$ = 7,58, p=0,0059				

Nhận xét:

+ Nhóm bệnh nhân có hút thuốc (chủ động và thụ động) có tỉ lệ nhiễm HPV là 47,2% trong khi ở nhóm không hút thuốc lá tỉ lệ này là 30,6%.

+ Có sự liên quan giữa thói quen hút thuốc với tình trạng nhiễm HPV ($\chi 2$ = 7,58, p< 0.05).

+ Nhóm bệnh nhân hút thuốc lá có nguy cơ nhiễm HPV gấp 2 lần so với nhóm không bị ảnh hưởng (OR=2,03; KTC 95%: 1,25-3,3).

3.2.4 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với việc dùng bao cao su

Bảng 3.24: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với việc dùng bao cao su

Bao cao su	**HPV**		**Tổng**	**OR (95% CI)**
	Có	**Không**		
Không, thỉnh thoảng	104	169	273	**2,26** (0,89 -5,75)
	38,1%	61,9%	100%	
Luôn luôn	6	22	28	
	21,4%	78,6%	100%	
Tổng	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2 = 2,36$; p=0.12				

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân có dùng bao cao su thường xuyên là 21,4% trong khi đó ở nhóm không dùng hoặc ít dùng thì tỉ lệ này là 38,1%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0.05).

+ Người bệnh có thói quen dùng BCS giúp giảm nguy cơ mắc HPV 2 lần (OR=2,26; KTC 95%: 0,89-5,75).

3.2.5 Mối liên quan giữa nhiễm HPV và thuốc ngừa thai

Bảng 3.25: Mối liên quan giữa nhiễm HPV và thuốc ngừa thai

Thuốc ngừa thai	**HPV**		**Tổng**	**OR (95% CI)**
	Có	**Không**		
Có	29	24	53	**2,49** (1,61 –3,85)
	54,7%	55,3%	100%	
Không	23	82	105	
	21,9%	79,1%	100%	
Tổng	52	106	158	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2$= 15,72; p=0,0001				

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân có dùng thuốc ngừa thai là 54,7% trong khi đó ở nhóm không dùng thì tỉ lệ này là 21,9%.

+ Chỉ số $\chi 2$= 15,72; p=0,0001 cho thấy có mối liên quan giữa việc dùng thuốc ngừa thai và tình trạng nhiễm HPV.

+ Thói quen dùng thuốc ngừa thai làm tăng nguy cơ lệ nhiễm HPV 2,49 lần (OR=2,49; KTC 95%: 1,61 –3,85).

3.2.6 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số lần mang thai

Bảng 3.26: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với số lần mang thai

Số lần mang thai	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
Một	13	26	39	**1,17**
	20,3%	66,7%	100%	(0,36 – 3,74)
Hai	6	14	20	**2,36**
	30,0%	70,0%	100%	(0,82 – 6,75)
Hơn hai	7	20	40	**0,64**
	17,5%	82,5%	100%	(0,27 – 1,47)
Chưa	26	20	59	
	44,1%	55,9%	100%	1
Tổng	52	106	158	
	32,9%	67,1%	100%	
$\chi 2$ =9,043; p=0,029				

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất ở nhóm chưa mang thai với 44,1%, kế đó là nhóm mang thai một lần với 20,3%.

+ $\chi 2$ =9,043; p=0,029 cho thấy có sự liên quan giữa số lần mang thai và tình trạng nhiễm HPV.

+ Những bệnh nhân nữ mang thai một lần có khả năng tăng tỉ lệ nhiễm HPV 1,17 lần (OR= 1,17; 95% CI), tỉ lệ này tăng lên 2,36 lần khi mang thai hai lần (OR=2,36; 95% CI).

3.2.7 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD

Bảng 3.27: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD

Kiểu QHTD	**HPV**		**Tổng**	**OR (95%CI)**
	Có	**Không**		
Sinh dục-sinh dục	110	191	301	**0,63** (0,58 – 0,69)
	36,54%	63,46%	100%	
Sinh dục-miệng	64	88	152	**1,63** (1,01 – 2,62)
	42,1%	57,9%	100%	
Sinh dục-hậu môn	1	2	3	**0,87** (0,08 – 9,67)
	20,3%	66,7%	100%	
$\chi 2 = 5,82$; p= 0,054				

Nhận xét:

+ QHTD sinh dục-sinh dục xảy ra ở tất cả đối tượng nghiên cứu, tỉ lệ nhiễm HPV là 36,54%.

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân có QHTD kiểu sinh dục-sinh dục và sinh dục-miệng là 42,1%, ở nhóm có QHTD sinh dục-hậu môn là 20,3%.

+ Nhóm đối tượng có QHTD kiểu sinh dục-sinh dục và sinh dục-miệng có khả năng mắc HPV 1,63 lần so với QHTD kiểu sinh dục-sinh dục và sinh dục-hậu môn (OR=1,63; KTC 95%:1,01 – 2,62).

+ Không có đối tượng nào có QHTD theo 3 kiểu.

3.2.8 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs

Bảng 3.28: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs

Tiền sử STIs	**HPV**		**Tổng**	**OR (95% CI)**
	Có	**Không**		
Có	38	108	146	**0,41** (0,25 – 0,66)
	26%	74,0%	100%	
Không	72	83	155	
	46,5%	53,5%	100%	
Tổng	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi 2$ =12,66; p = 0,0004				

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm có tiền sử STIs là 26% trong khi ở nhóm không có tiền sử STIs là 46,5%.

+ $\chi 2$ =12,66; p = 0,0004 cho thấy có sự liên quan giữa tiền sử STIs và tình trạng nhiễm HPV.

+ Bệnh nhân có tiền sử STIs ít có nguy cơ nhiễm HPV hơn so với nhóm không có tiền sử (OR=0,41; p=0,0003).

3.2.9 Mối liên quan giữa nhiễm HPV với nhiễm CT và HSV

Bảng 3.29:Mối liên quan giữa nhiễm HPV với nhiễm CT và HSV

		Nhiễm HPV		Tổng	OR (95% CI)
		Có	**Không**		
Nhiễm CT	Có	19	38	57	**0,84** (0,46-1,55)
		20,2%	66,67%		
	Không	91	153	244	
		37,29%	62,71%		
$\chi 2$ = 0,165; p=0,68					
Nhiễm HSV	Có	12	15	27	**1,44** (0,65-3,19)
		44,44%	55, 56%		
	Không	98	176	264	
		37,12%	62,88%		
$\chi 2$ = 0,47; p=0,49					

Nhận xét:

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở những bệnh nhân có nhiễm *Chlamydia Trachomatis* là 20,2%, trong khi đó ở những bệnh nhân không có *Chlamydia Trachomatis* thì tỉ lệ này là 37,29%.

+ Nhiễm *Chlamydia Trachomatis* không liên quan với tình trạng nhiễm HPV (OR=0,89; KTC 95%: 0,46-1,55).

+ Tỉ lệ nhiễm HPV ở những bệnh nhân có nhiễm virus *Herpes simplex* là 44,44%, trong khi đó ở những bệnh nhân không có *Herpes simplex* thì tỉ lệ này là 37,12%.

+ Nhiễm *Herpes simplex* làm tăng nguy cơ nhiễm HPV 1,44 lần (OR=1,24; KTC 95%: 0,65-3,19).

3.3 Hiệu quả của Cimetidin trong phòng ngừa tái phát sùi mào gà

3.3.1 Đặc điểm xã hội học của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.30: Đặc điểm xã hội học của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm xã hội học		**Cimetidin & Laser CO_2 (1)**		**Laser CO_2 (2)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Tuổi	18-39	27	84,38	29	93,55	>0,05
	40-59	4	12,5	2	6,45	
	≥60	1	3,12	0	0	
Giới	Nam	15	46,68	20	64,52	
	Nữ	17	53,32	11	35,48	
Trình độ học vấn	PT&DPT	13	40,62	14	45,16	
	ĐH&SĐH	19	59,38	17	54,84	
Tổng		32	100	31	100	

Nhận xét:

+ Độ tuổi bị SMG ở hai nhóm nghiên cứu chủ yếu là từ 18-39 với tỉ lệ lần lượt là 84,38% (nhóm 1) và 93,55% (nhóm 2). Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê.

+ Nhóm 1 tỉ lệ bệnh nhân nữ cao hơn so với nam (53,32%) trong khi đó ở nhóm 2 tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế (64,52%). Sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê.

+ Trình độ học vấn ở hai nhóm nghiên cứu phần lớn là đại học và sau đại học với tỉ lệ ở nhóm 1 là 59,38% và nhóm 2 là 54,84%. Không có sự khác biệt về phương diện thống kê.

3.3.2 Các vị trí tổn thương

Bảng 3.31: Các vị trí tổn thương

Vị trí tổn thương	Cimetidin & laser CO2 (1)		Laser CO2 (2)		p
	n	%	n	%	
Lỗ tiểu	6	18,75	5	16,13	p> 0,05
Âm vật	0	0	2	6,45	p> 0,05
Âm hộ	13	40,63	8	25,81	p> 0,05
Âm đạo	8	25	3	9,68	p> 0,05
Cổ tử cung	3	9,38	1	3,23	p> 0,05
Qui đầu	3	9,38	6	19,35	p> 0,05
Rãnh qui đầu	5	15,63	5	16,13	p> 0,05
Hãm dương vật	3	9,38	3	9,68	p> 0,05
Thân dương vật	2	6,25	5	16,13	p> 0,05
Gốc dương vật	0	0	1	3,23	p> 0,05
Da mu	1	3,13	0	0	p> 0,05
Tầng sinh môn	4	12,5	3	9,68	p> 0,05
Hậu môn	2	6,25	0	0	p> 0,05

Nhận xét:

+ Ở nhóm 1 thương tổn chủ yếu ở âm hộ (40,63%), âm đạo (25%), tiếp đến là lỗ tiểu với 18,75%. Ở nhóm 2 tỉ lệ tổn thương nhiều nhất cũng ở âm hộ với 25,81%, tiếp theo là ở qui đầu với 19,35%.

+Sự khác biệt về vị trí tổn thương ở hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa về phương diện thống kê (p>0,05).

3.3.3 Mức độ tổn thương theo diện tích

Bảng 3.32: Mức độ tổn thương theo diện tích

	Cimetidin & laser CO2(1)		**Laser CO2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Nhẹ (<1 cm2)	14	43,75	23	74,19	p=0,028
Trung bình (1<<3)	15	46,88	7	22,58	p=0,078
Nặng (3<<6)	3	9,38	1	3,23	p=0,6
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ Nhóm 1 có tỉ lệ thương tổn nhẹ và trung bình gần như nhau, lần lượt là (43,75% và 46,88%), trong khi đó nhóm 2 thương tổn nhẹ là chủ yếu với 74,19%.

+ Thương tổn nặng ở cả hai nhóm đều chiếm tỉ lệ thấp nhất.

+ Sự khác biệt này có ý nghĩa về phương diện thống kê.

3.3.4 Mức độ tổn thương theo vị trí giải phẫu

Bảng 3.33: Mức độ tổn thương theo vị trí giải phẫu

	Cimetidin & laser CO_2(1)		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Tại chỗ (1 vị trí)	15	46,88	19	61,29	p> 0,05
Lan tỏa (lớn hơn 2 vị trí)	17	53,12	12	38,71	
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ Tỉ lệ thương tổn lan tỏa ở nhóm 1 là 53,12%, nhiều hơn thương tổn tại chỗ là 46,88%. Ngược lại ở nhóm 2, thương tổn tại chỗ là chủ yếu với tỉ lệ 61,29%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa về phương diện thống kê (p>0,05).

3.3.5 Hội chứng tiết dịch kèm theo

Bảng 3.34: Hội chứng tiết dịch kèm theo

Hội chứng tiết dịch	**Cimetidin & laser CO_2 (1)**		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Có	26	81,25	19	61,29	p=0,14
Không	6	18,75	12	38,71	p=0,13
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ Tỉ lệ bệnh nhân có hội chứng tiết dịch ở nhóm 2 là 81,25%, cao hơn so với nhóm 2 là 61,29%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa về

phương diện thống kê (p<0,05).

3.3.6 Các bệnh STDs kèm theo

Bảng 3.35: Các bệnh STDs kèm theo

	Cimetidin & CO_2 (1)		**Laser CO_2 (2)**		
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Lậu	1	3,13	1	3,23	p> 0,05
Chlamydia Trachomatis	1	3,13	6	19,35	p> 0,05
Viêm âm đạo do trùng roi	0	0	0	0	p> 0,05
Nấm	0	0	3	9,69	p> 0,05
Viêm âm đạo do vi khuẩn	1	3,13	0	0	p> 0,05
Herpes simplex	3	9,20	2	6,45	p> 0,05
Giang mai	0	0	0	0	p> 0,05

Nhận xét:

+ Nhóm 1 chỉ có 6 trường hợp có bệnh STDs trong đó nhiễm *Herpes simplex* là nhiều hơn với tỉ lệ 9,20%.

+ Nhóm 2 có 12 trường hợp bị STDs kèm theo trong đó nhiễm *Chlamydia Trachomatis* là chủ yếu với 19,35%.

3.3.7 Số lần điều trị bằng laser CO2

Bảng 3.36: Số lần điều trị bằng laser CO2

	Cimetidin & laser CO_2(1)		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
1 lần	16	50	20	64,52	p> 0,05
2 lần	11	34,38	6	19,35	
≥3 lần	5	15,63	5	16,13	
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ Nhóm 1 có tỉ lệ bệnh nhân phải điều trị bằng laser CO_2 chỉ một lần là 50%, điều trị hai lần là 34,38% và 15,63% bệnh nhân phải điều trị từ ba lần trở lên.

+ Nhóm 2 có tỉ lệ bệnh nhân điều trị bằng laser CO_2 một lần là 64,52%, điều trị hai lần là 19,35% và 16,13% số bệnh nhân phải mất hơn ba lần mới điều trị khỏi.

+ Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.3.8 Tác dụng phụ khi uống cimetidin

Các bệnh nhân được chỉ định uống cimetidin với liều 40mg/kg/24h trong thời gian 8 tuần kể từ ngày điều trị bằng laser CO_2.

100% bệnh nhân không có các tác dụng phụ.

3.3.9 Kết quả điều trị sau 3 tháng

Bảng 3.37: Kết quả điều trị sau 3 tháng

	Cimetidin&Laser CO_2 (1)		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Có tái phát	6	18,75	5	16,13	p>0,05
Không tái phát	26	81,25	26	83,87	
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ Tỉ lệ có tái phát ở nhóm 1 là 18,75% và nhóm 2 là 16,13%.

+ Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.3.10 Kết quả điều trị sau 6 tháng

Bảng 3.38: Kết quả điều trị sau 6 tháng

	Cimetidin&Laser CO_2 (1)		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Có tái phát	0	0	3	9,68	p=0,23
Không tái phát	32	100	28	90,32	
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

+ 6 tháng sau điều trị, tỉ lệ không tái phát ở nhóm 1 là 100% trong khi đó ở nhóm 2 là 90,32%.

+ Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.3.11 Kết quả điều trị sau 12 tháng

Bảng 3.39: Kết quả điều trị sau 12 tháng

	Cimetidin &Laser CO_2 (1)		**Laser CO_2 (2)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Có tái phát	1	3,13	1	3,23	p=0,48
Không tái phát	31	96,87	30	96,77	
Tổng	**32**	**100**	**31**	**100**	

Nhận xét:

Sau 12 tháng điều trị, tỉ lệ không tái phát ở nhóm 1 là 96,87% và ở nhóm 2 là 96,77%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

Hiện nay, nhiễm HPV là một vấn đề y học thời sự. Nó liên quan không chỉ đến tỉ lệ gia tăng số mới mắc bệnh ung thư cổ tử cung mà nhiễm HPV cũng gây ra các ung thư vùng hậu môn sinh dục khác và các loại ung thư da không hắc tố. Bên cạnh đó những biểu hiện lành tính do nhiễm loại virus sinh u này bao gồm u nhú vùng hầu họng hay tái phát hoặc bệnh sùi mào gà sinh dục cũng là một trong những gánh nặng mà người bệnh mắc phải. Thật sự những hậu quả do nhiễm HPV gây ra ít nhiều cũng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhằm tìm hiểu tỉ lệ nhiễm, sự phân bố các týp HPV ở cả nam và nữ mắc bệnh lây truyền qua đường tình cũng như đánh giá hiệu quả của thuốc cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục. Vì đề tài này lần đầu được chúng tôi thực hiện trên một phạm vi nhỏ tại bệnh viện Da liễu Quốc gia nên việc đánh giá này chưa chưa đại diện được tình hình nhiễm HPV ở bệnh nhân STIs tại Việt Nam cũng như chưa thực sự làm rõ được hiệu quả của cimetidin trong điều trị bệnh sùi mào gà sinh dục.

4.1Tỉ lệ nhiễm HPV và những týp HPV trên bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1 Đặc điểm cá nhân của nhóm nghiên cứu

Trong số 310 bệnh nhân được phỏng vấn, lấy mẫu chỉ có 301 bệnh nhân được thu thập và phân tích số liệu. Những người còn lại do không thực hiện được qui trình lấy mẫu ở tổn thương sùi và không đầy đủ dữ kiện trong bộ câu hỏi khảo sát nên chúng tôi loại khỏi nghiên cứu. Như vậy, với 301 đối tượng tham gia nghiên cứu trong khoảng thời gian từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 6 năm 2012, chúng tôi nhận thấy:

Nhóm bệnh nhân độ tuổi 20-29 đến khám STIs nhiều nhất với tỉ lệ 57,8%, tiếp đến là 30,9% bệnh nhân tuổi 30-39, nhóm tuổi ít nhất là 15-19 (1,7%). Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 16, lớn tuổi nhất là 57, tuổi trung bình là 29,7*(Bảng 3.1)*. Điều này phản ánh thực tế về mặt sinh học và xã hội rằng lứa tuổi từ 20 đến 29 là lứa tuổi có hoạt động tình dục thường xuyên, thường chưa lập gia đình hay tình trạng hôn nhân chưa bền vững nên có thể có nhiều bạn tình hơn vì vậy tỉ lệ mắc STIs là cao nhất.

Giới nữ (158/301) nhiều hơn nam (143/301), số bệnh nhân ở khu vực thành thị và thị trấn chiếm ưu thế với 82,7% *(Bảng 3.2 và 3.3)*. Sự phát triển về kinh tế, công nghệ và quá trình đô thị hóa nông thôn ngày nay tạo điều kiện cho đại đa số dân cư có một cuộc sống đầy đủ hơn, dễ dàng tiếp cận với các dịch vụtiêu khiển, giải trí. Tuy nhiên, bên cạnh nhiều yếu tố thuận lợi, họ dường như cởi mở hơn trong quan hệ tình dục nhưng lại thiếu kiến thức phòng bệnh, đồng thời với sự ô nhiễm môi trường đã khiến gia tăng tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục. Nhận định này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Trung Thọ và Trần Văn Hợp [45].

Đa số bệnh nhân có nghề nghiệp thuộc nhóm công chức với tỉ lệ 38,9%, tỉ lệ mắc bệnh cao thứ hai thuộc nhóm học sinh sinh viên với 14% và trình độ học vấn đại học và sau đại học của nhóm nghiên cứu chiếm tỉ lệ cao nhất54,5% *(Bảng 3.4 và 3.5)*. Đây là một vấn đề cần lưu tâm vì những nhóm đối tượng này thường được trang bị kiến thức về sức khỏe tình dục tốt hơn Tuy nhiên, sự phát triển quá mức về công nghệ thông tin, các dịch vụ nhà hàng, khách sạn, khu vui chơi giải trí…phong phú đã khiến họ dễ sa ngã vào các quan hệ không lành mạnh và có nhiều bạn tình. Mặt khác, nghiên cứu này được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu Trung ương là tuyến chuyên môn cao nhất nên một khi có bất thường họ thường đến khám ngay. Do vậy, tỉ lệ phát hiện bệnh cao hơn các nhóm nghề nghiệp và trình độ học vấn còn lại.

Tỉ lệ bệnh nhân đã có gia đình là 66,8%, nhiều gấp 2 lần so với nhóm độc thân (nhóm này gồm những người độc thân có quan hệ tình dục hoặc đã li hôn) với 20,2% *(Bảng 3.6)*. Tỉ lệ bệnh nhân không rõ nguồn lây cho mình từ ai là cao nhất 36,2%, lây từ bạn tình là 34,3%, lây từ vợ hoặc chồng là 19,9% và tỉ lệ lây từ gái mại dâm là thấp nhất với 9,6% *(Bảng 3.7)*. Yếu tố nguồn lây cũng thể hiện tính cởi mở đáng báo động trong tình yêu và hôn nhân hiện nay. Những yếu tố xã hội đề cập trên đây (sự bùng nổ công nghệ và giải trí) cũng lí giải được phần nào STIs được truyền chủ yếu qua các nguồn lây "không rõ" hay từ bạn tình. Mặt khác qua khảo sát chúng tôi thấy rõ thực trạng quan hệ tình dục ngoài hôn nhân rất phổ biến (tỉ lệ người mắc bệnh đã có gia đình là 66,8% trong khi nguồn lây lại chủ yếu từ bạn tình hoặc không rõ). Do vậy, khả năng lây truyền STIs hiện nay là đáng lưu ý, điều này không những ảnh hưởng đến hạnh phúc của mỗi gia đình mà còn là vấn đề đạo đức của toàn xã hội.

Về độ tuổi quan hệ tình dục lần đầu, chúng tôi phân ra nhóm tuổi dưới 18 và nhóm lớn hơn hoặc bằng 18. Tỉ lệ bệnh nhân có tuổi QHTD lần đầu dưới 18 là 7,64%, tỉ lệ nhóm từ 18 tuổi trở lên là 92,36%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Lí giải cho sự phân nhóm này, chúng tôi biết rằng theo pháp luật Việt Nam hiện hành cho phép nữ giới trên 18 và nam giới trên 20 có thể kết hôn. Do vậy, sự phân nhóm này có lẽ là phù hợp. Sự phân nhóm của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Stephanie Liu S và cộng sự (2011) tại Trung Quốc, các tác giả này chia tuổi QHTD lần đầu thành nhóm nhỏ hơn 20, 21-25, từ 26 với các tỉ lệ lần lượt là 27-50%; 40,3-53%; 24,4-32,6% [115]. Có lẽ do cùng chịu ảnh hưởng của nền văn hóa phương Đông nên sự giữ gìn trinh tiết trước hôn nhân của hai quốc gia Việt Nam và Trung Quốc là rất cần thiết. Do vậy, độ tuổi QHTD đầu tiên thường không quá sớm, mặc dù xu hướng này hiện nay đã có nhiều đổi thay.

Theo điều tra Quốc gia về vị thành niên và thanh niên Việt nam năm 2008, so với thế giới, tuổi bắt đầu QHTD của người Việt Nam là 18,1. Tuy nhiên, theo Svare và cộng sự (1998) nghiên cứu trên các nữ bệnh nhân có STDs ở đảo Greenland và Đan Mạch, tuổi QHTD đầu tiên được phân thành nhóm nhỏ hơn hoặc bằng 13, 14 – 15 và từ 16 trở lên với tỉ lệ lần lượt là 8%, 40%, 52% (Greenland); 24%, 52%, 24% (Đan Mạch) [116]. Vì quan điểm tình dục cởi mở và không bị ràng buộc bởi các vấn đề luân lí nên ở các nước phương Tây, từ xưa đến nay tuổi QHTD lần đầu ở thanh niên thường khởi đầu rất sớm, vì vậy sự phân độ tuổi rất khác biệt với các nghiên cứu từ những quốc gia châu Á.

Số lượng bạn tình của đối tượng nghiên cứu là một trong những yếu tố nguy cơ nhiễm HPV quan trọng nhất, đặc biệt là tổng số bạn tình trong suốt đời họ cho đến thời điểm thăm khám. Nguy cơ này tăng lên 10 lần đối với một bạn tình mới một tháng trong vòng 4 tháng gần nhất [10], [19]. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa khai thác hết được số lượng bạn tình trong đời của người bệnh mà chỉ biết được những bạn tình trong vòng 3 tháng gần đây nhất. Tỉ lệ nhóm bệnh nhân hiện chỉ có một bạn tình là 58,1%, nhóm có từ hai bạn tình trở lên chiếm 41,9%, cá biệt một trường hợp nữ sinh viên đồng thời có 3 bạn tình. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,0001 *(Bảng 3.8)*.

Thói quen sử dụng bao cao su giúp ngăn ngừa các bệnh lây truyền qua đường tình dục, tuy nhiên, vai trò thực sự của bao cao su trong việc bảo vệ cơ thể khỏi HPV và các biến chứng do nhiễm HPV là khó đánh giá.

Tỉ lệ những đối tượng có dùng bao cao su thường xuyên trong quan hệ tình dục (bao gồm bệnh nhân nam và bạn tình của bệnh nhân nữ) là 9,3%. Trong khi đó tỉ lệ nhóm đối tượng không dùng BCS hoặc ít dùng hoặc dùng không thường xuyên chiếm đến 90,7% *(Bảng 3.9)*. Điều này có lẽ là phần lớn

người tham gia nghiên cứu đã có gia đình, hơn nữa qua phỏng vấn chúng tôi nhận thấy thói quen dùng bao cao su ở người Việt Nam chưa phổ biến, hầu hết những người trẻ có QHTD thường rất ngại mua bao cao su ở ngoài. Trong suy nghĩ hầu hết của mọi người, việc dùng bao cao su chỉ diễn ra khi có những quan hệ ngoài vợ chồng hoặc khi chưa kết hôn. Phần lớn đối tượng được hỏi đều cho rằng dùng bao cao su chủ yếu để ngừa thai chứ ít khi nghĩ đến việc phòng STDs. Một lí do khá tế nhị khác cho rằng dùng bao cao su sẽ làm giảm khoái cảm tình dục. Chính vì những lí do trên khiến tỉ lệ dùng bao cao su trong nghiên cứu của chúng tôi rất ít.

Đối tượng nữ trong nghiên cứu này thường ngừa thai bằng cách dùng bao cao su, tính ngày an toàn theo vòng kinh hoặc đặt vòng tránh thai hơn là dùng thuốc tránh thai. Những lí do để từ chối uống thuốc bao gồm lo sợ vô sinh, bị ung thư hay dễ quên ngày uống. Do vậy, chỉ có 20,5% người bệnh nữ có dùng thuốc viên tránh thai hàng ngày, yếu tố này được khai thác ở những phụ nữ hiện tại có dùng (không bao gồm thuốc ngừa thai khẩn cấp) so với 66,5% không dùng. Sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ *(Bảng 3.10)*.

Những yếu tố nguy cơ khác được kể đến bao gồm số lần mang thai, thói quen hút thuốc, tiền sử STIs và các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục khác kèm theo. Tỉ lệ bệnh nhân nữ chưa mang thai là 37,3%, mang thai một lần là 24,7%, hai lần là 12,7% và trên 2 lần là 25,3% *(Bảng 3.11)*. Theo nghiên cứu của Stephanie Liu S trên phụ nữ miền Nam Trung Quốc (2011) như sau: tỉ lệ chưa mang thai 29,4%, mang thai lần 1-2 là 37,1%, lần 3-4 là 25,9% và trên 5 lần là 7,6% [118]. Trong khi đó theo Rachel L. Winer (2012) và Edith R. Bahmanyar (2012), hai tác giả này phân chia nhóm chưa và đã từng mang thai với các tỉ lệ lần lượt như sau: chưa mang thai là 42,6%; 70,6%, từng mang thai là 57,4% và 29,1% [117], [118].

Thói quen hút thuốc lá cũng đóng vai trò quan trọng đối với nguy cơ nhiễm HPV. Tỉ lệ có hút thuốc là 24,6%, hút thuốc thụ động (ngửi khói thuốc lá từ chồng, bạn tình thường xuyên) là 11,3% và tỉ lệ không hút thuốc là 64,1% *(Bảng 3.12)*. Tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử STIs là 48,5% và không có là 51,5%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 *(Bảng 3.13)*. So sánh với các nghiên cứu khác theo bảng dưới đây:

Bảng 4.1: Một số yếu tố nguy cơ nhiễm HPV

Nghiên cứu	**Hút thuốc**		**Thuốc ngừa thai**		**Bao cao su**		**Tiền sử STI**	
	(+)%	(-)%	(+)%	(-)%	(+)%	(-)%	(+)%	(-)%
Rachel L. Winner và cs (2012)	15,2	84,8	19,3	80,7				
Stephanie Si Liu và cs (2011)	11,6	88,3	44,7	55,3	53,9	46,1	1,6	98,4
Edith R. B. và cs (2012)	39,9	62	39,8	61,2				
Carie M. Nielson và cs (2007)	43,2	56,8						

Đối với các bệnh lây truyền qua đường tình dục đồng thời, nhiễm *Chlamydia Trachomatis* (CT) và *Herpes simplex* (HSV) được cho là yếu tố làm dễ cho HPV [122]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nhiễm CT là 18,94% và nhiễm HSV là 8,97%, nhiễm lậu là 6,98% *(Bảng 3.14)*.

Như vậy, qua phần bàn luận trên đây, chúng tôi đã trình bày cụ thể những đặc điểm xã hội học cũng như các yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến tình hình và tỉ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu này.

4.1.2 Tỉ lệ nhiễm HPV

Biểu đồ 3.1 cho thấy tỉ lệ HPV dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 36,54% (110/301), trong đó số nam giới nhiễm HPV là 19.27% (40,56% trong tổng số 143 bệnh nhân nam) và nữ giới là 17.27% (32,91% trong tổng số 158 bệnh nhân nữ) *(Bảng 3.15).*

Tỉ lệ nhiễm HPV này thấp hơn nhưng không đáng kể so với kết quả của Nguyễn Thị Thời Loạn (39, 57%) [121]. Theo phân tích của Luisa Barzon và cộng sự năm 2010 tại Ý thì tỉ lệ nhiễm HPV ở cả hai giới tham gia nghiên cứu là 40%, trong đó tỉ lệ này đối với nữ là 38,7% và 41,7% đối với nam [12], tỉ lệ này khá tương đồng nhưng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tại Việt Nam các nghiên cứu về HPV cho đến nay tập trung chủ yếu trên đối tượng nữ giới [nghiên cứu của Lê Trung Thọ (Hà Nội - 2009), Trần Thị Lợi (TP.Hồ Chí Minh - 2010), Vũ Thị Nhung (TP.Hồ Chí Minh - 2006), Châu Khắc Tú (TT - Huế 2009)…], trong khi đó, theo hiểu biết của chúng tôi thì nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới cũng như nghiên cứu chung cho cả hai giới gần như chưa được thực hiện ngoại trừ tác giả Nguyễn Thị Thời Loạn. Điều này cũng không khác biệt nhiều so với tình hình nghiên cứu trên toàn thế giới, rất hiếm các nghiên cứu về tỉ lệ nhiễm HPV ở nam và nữ giới đồng thời [Van Doornum et al., 1994; Weaver et al., 2004] được công bố [12]. Điều này có thể lí giải bởi tình trạng gia tăng tỉ lệ mới mắc và tử vong do ung thư cổ tử cung nên các nghiên cứu ở nữ được chú trọng hơn nhằm đưa ra cảnh báo cho cộng đồng, hơn nữa các báo cáo đã cho thấy có đến 99,7% mẫu ung thư cổ tử cung hiện diện HPV – DNA [10], [11]. Tuy nhiên, gần đây nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối liên hệ giữa nhiễm HPV với các ung thư vùng hậu môn sinh dục khác đặc biệt là ung thư dương vật, do vậy các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới được chú ý hơn.

Từ bảng 3.15 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ giới là 17.27% (**32,91% trong tổng số 158 bệnh nhân nữ**). So sánh với các nghiên cứu nhiễm HPV ở nữ giới tại Việt Nam, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ này cao hơn hẳn so với kết quả của các tác giả Trần Thị Lợi (10, 84%) [24], Lê Trung Thọ (5, 13%) [45], Châu Khắc Tú (29,55%) [122] và cao hơn so với ước đoán của TCYTTG về tỉ lệ nhiễm HPV ở các nước đang phát triển (khoảng 15%) [45]. Báo cáo tổng hợp từ 79 nghiên cứu của Y. P. Bao và cộng sự năm 2008 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ châu Á có ICC, HSIL, LSIL và tế bào tử cung bình thường lần lượt là 85,9%, 81%, 72,9% và 14,4% [123]. Nghiên cứu của Stephanie Liu S. và cộng sự trên hai vùng ở Trung Quốc cũng cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ thấp hơn nhiều so với chúng tôi: Hồng Kông (6,2%), Quảng Châu (10%) [117]. Tuy nhiên, theo Edith R. Bahmayar và cs, nghiên cứu ở nhiều quốc gia từ các châu lục Á, Âu, Mỹ (2012), tỉ lệ nhiễm HPV là 24, 24% [118], hoặc tác giả Edith I Sware và cs tìmhiểu tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ đến khám STDs ở đảo Greenland và Đan Mạch năm 1998, tỉ lệ này lần lượt là 24, 51% và 34,76% [116]. Trong một báo cáo của Rachel L. Winer và cộng sự (2013), tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có nguy cơ cao ở Mỹ là 35, 91% [117]. Những kết quả này hoặc là thấp hơn hoặc là tương đương với kết quả của chúng tôi, từ đó chúng tôi nhận thấy hầu hết những nghiên cứu dịch tễ học ở quy mô lớn trên cộng đồng phụ nữ nói chung để tìm hiểu tình hình nhiễm HPV thì tỉ lệ này thường thấp dưới 15%. Trái lại, những khảo sát này nếu được thực hiện trên đối tượng phụ nữ có STDs kèm theo hay đối tượng có bất thường tế bào học ở cổ tử cung thì tỉ lệ nhiễm HPV lại cao hơn 20%, nhận định này phù hợp với tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 32, 91%. Số bạn tình của người nhiễm HPV và lượng người có quan hệ tình dục với những bạn tình đó, cộng với các nhiễm trùng đồng thời ở đường sinh dục cũng đã được báo cáo liên quan đến sự tồn tại HPV dai dẳng cũng như sự giảm khả năng

đào thải HPV [7]. Mặt khác, sự đào thải virus này không tạo ra miễn dịch bền vững, nếu như có sự tái nhiễm hay người bệnh tiếp xúc với nguồn lây liên tục thì người bệnh vẫn có khả năng nhiễm virus với có/không dấu hiệu lâm sàng [83]. Do vậy, những phụ nữ thuộc nhóm có nguy cơ cao bao gồm những phụ nữ có STDs, có nhiều bạn tình, gái mại dâm …thường có tỉ lệ nhiễm và tồn tại HPV lâu hơn.

Bảng 4.2: Tỉ lệ nhiễm HPV theo các tác giả

Nghiên cứu	**Quốc gia**	**Số mẫu**	**Số nhiễm**	**HPV %**
Luisa Barzon và cs	Ý	4443		40%
Nguyễn Thị Thời Loạn và cs (2010)	Miền Trung, Việt Nam	513	202	39,57%
Hà Nguyên Phương Anh (2013)	Hà Nội, Việt Nam	301	110	36,54%
HPV ở nữ giới				
Edith I Sware và cs (1998)	Greenland - Đan Mạch	204	50	24,51%
	Đan Mạch	187	65	34,76%
Rachel L. Winner và cs (2013)	Mỹ	518	186	35,91%
Edith R. Bahmayar và cs (2012)	Nhiều quốc gia	16748	4059	24,24%
Stephanie Si Liu và cs (2011)	Hồng Kông,	1570		6,2%

	Quảng Châu, Trung Quốc	1369		10%
Trần Thị Lợi và cs(2010)	Tp HCM Việt Nam	1550	164	10,58%
Lê Trung Thọ (2009)	Hà Nội Việt Nam	1500	77	5,13%
Hà Nguyên Phương Anh (2013)	Hà Nội Việt Nam	158	52	32,91%
HPV ở nam giới				
Carie M. Nielson và cs (2007)	Florida, Mỹ	463	303	65,44%
S. Franceschi và cs (2002)	Nhiều quốc gia	1143		51,8%
E I Svare (2002)	Đan Mạch	216	89	45%
Jeffrey M. Partridge và cs (2007)	Seattle, Mỹ	240		62,4%
Hà Nguyên Phương Anh (2013)	Hà Nội Việt Nam	143	58	40,56%

Theo tổng hợp các báo cáo từ nhiều nơi trên thế giới, khoảng 80 - 85% các ung thư hậu môn và gần 50% trường hợp ung thư dương vật ở nam giới có liên quan đến nhiễm HPV [1]. Nghiên cứu của Marcos A. Scheiner và cộng sự ở Rio de Janeiro, Brazil năm 2008 về tỉ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân có ung thư dương vật cho thấy có 75% mẫu carcinoma xâm lấn dương tính với HPV và 50% mẫu carcinoma sùi có HPV - DNA [42]. Từ thực tế đó,

chúng tôi nhận thấy việc tìm hiểu tỉ lệ nhiễm HPV nam giới là rất cần thiết, Mặc dù vậy, cho đến nay vẫn chưa có một công bố nào về tình hình này ở Việt Nam. Trong nghiên cứu này tỉ lệ nam giới nhiễm HPV là 40, 56% trong tổng số 143 bệnh nhân nam (19, 27% trên tổng số đối tượng). Theo tác giả Anna R. Giuliano công bố trong bản tóm tắt về dịch tễ học nhiễm HPV nam giới toàn cầu, thì tỉ lệ này ở trong khoảng từ 0 đến 73% [1]. Một nghiên cứu ở Mexico trên 779 nam được thắt ống dẫn tinh, tỉ lệ nhiễm HPV là 8,7%; HPV (+) nhiều nhất ở nhóm tuổi dưới 25 (13,6%) và ít nhất ở nam giới trên 40 (6%) [22]. Kết quả nghiên cứu trên 2236 nam giới ở một tỉnh nông thôn Trung Quốc từ năm 2007-2009, tỉ lệ nhiễm HPV là 17,5% [125]. Trong khi đó, tỉ lệ nhiễm HPV nam giới tại các phòng khám STIs ở Thụy Điển, đảo Greenland và Đan Mạch lần lượt là 30,5%, 48% và 49%. Một nghiên cứu trên 43 cặp đôi ở Anh, 69% mẫu sinh thiết dương vật dương tính với HPV. Những báo cáo gần đây về tình hình nhiễm HPV ở Mỹ cho thấy tỉ lệ là 51,2% (nhiễm ít nhất một týp HPV nguy cơ cao hoặc thấp) [1].Và nghiên cứu trên 142 nam giới bị viêm niệu đạo ở Nhật do tác giả Kazuyoshi Shigehara và cộng sự thực hiện cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV là 48% [126]. Như vậy, tương tự như ở nữ giới, chúng tôi nhận thấy rằng nếu nghiên cứu được thực hiện ở đối tượng trong cộng đồng thì tỉ lệ này thấp hơn ở nhóm đối tượng có STIs, có lẽ do các nhiễm trùng qua đường tình dục làm tăng nguy cơ nhiễm HPV.

Như vậy, tỉ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao và thuộc khoảng tỉ lệ nhiễm HPV ở nam trên thế giới, tương đồng với các nghiên cứu kể trên [1]. Sự trải rộng trong khoảng tỉ lệ nhiễm HPV được lí giải là do sự khác nhau trong các phương pháp lấy mẫu cũng như các vị trí giải phẫu được lấy. Thông thường thì vành quy đầu (coronal gland) và ống niệu đạo là vị trí quan trọng nhất được chọn để lấy mẫu, ngoài ra có thể lấy từ quy đầu, rãnh dương vật hay bìu và cả ống trực tràng [1]. Trong quá trình thu thập mẫu

ở nghiên cứu này, chúng tôi đã thiếu sót khi chỉ lấy dịch niệu đạo hoặc là tại mẫu thương tổn bệnh nhân có sùi mào gà. Có lẽ vì thế nên tỉ lệ của chúng tôi không cao bằng các nghiên cứu khác như E I Svare (2002: 45%), S. Franceschi (2002: 51,8%), Jeffrey M. Partridge (2007: 62,4%) và Carrie M. Nielson (2007: 65,4%) [21], [114], [119].

Trong tổng số 110 bệnh nhân dương tính với HPV có 64,55% nhiễm một týp (đơn týp); 28,18% nhiễm 2 týp và 7,27% nhiễm từ 3 týp trở lên (35,45% nhiễm đa týp), trong đó có một trường hợp nhiễm 5 týp (16, 18, 45, 58, 11) *(Bảng 3.16)*. Tỉ lệ này theo Lê Trung Thọ là 72,72% (1 týp), 14,28% (2 týp), và 12,96% (trên 3 týp) [45]; tác giả Trần Thị Lợi lần lượt là 69,64%, 26,19% và 4,17% [24]. Như vậy, có sự phù hợp với kết quả của chúng tôi khi tỉ lệ nhiễm HPV đơn týp là chủ yếu.

Nhiều báo cáo đã cho thấy tỉ lệ nhiễm đa týp HPV càng cao thì nguy cơ tồn tại HPV càng lâu dài. Đối với nữ giới sự đa nhiễm liên quan đến những bất thường về mặt tế bào học, tương đương như thế, đối với nam giới thì sự đồng nhiễm nhiều týp HPV là yếu tố nguy cơ quan trọng mắc các ung thư liên quan đến HPV [21]. Trong một số nghiên cứu khác, tỉ lệ nhiễm đa týp HPV theo Stephanie Liu S là 1,8% (Hồng Kông) và 1,7% (Quảng Châu); theo E I Svare (2002), tỉ lệ nhiễm đa týp ở bệnh nhân nam STIs tại Đan Mạch là 7% và theo Carrie M. Nielson (2009), tỉ lệ này ở nam giới Georgia, Mỹ là 25% [21].

Nghiên cứu cũng cho thấy có 14 týp HPV được xác định trên 161 lượt nhiễm gồm 6 týp HPV nguy cơ thấp (6, 11, 81, 70, 61, 62) với tỉ lệ nhiễm là 59,1% và 8 týp nguy cơ cao (16, 18, 58, 45, 52, 51, 59, 20) chiếm 12,7%, ngoài ra có 28,2% số bệnh nhân nhiễm HPV cả hai nhóm nguy cơ *(Bảng 3.17 và 3.18)*. Trong nhóm nguy cơ thấp, HPV-11 có số lượt nhiễm cao nhất là 40,37% (65/161) kế tiếp là HPV-6 với 17,39% (28/161); đối với nhóm nguy

cơ cao thì HPV-16 và 18 cùng đạt tỉ lệ nhiễm cao nhất là 10,56% (17/161), tiếp theo là HPV-58 với 6,21% (10/161) *(Bảng 3.17)*.

Cùng so sánh với các nghiên cứu khác về sự phân bố HPV theo nguy cơ gây ung thư, chúng tôi nhận thấy khó có sự tương đồng. Bởi vì các nghiên cứu trong nước và trên thế giới hầu hết chỉ tập trung ở một đối tượng hoặc là nam hoặc nữ trong khi đó chúng tôi lại khảo sát chung cho cả hai nhóm giới tính. Mặc dù vậy, cũng cần phải nêu rõ sự phù hợp cũng như không phù hợp để nếu có điều kiện thực hiện nghiên cứu quy mô hơn chúng tôi sẽ có đánh giá toàn diện hơn. Bảng 3.19 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ và giới. Theo bảng này thì tỉ lệ nam giới nhiễm HR-HPV là 7,3%, LR-HPV là 31,8%, nhiễm cả hai là 13,6%. Đối với nữ giới, các tỉ lệ lần lượt là 5,4%, 27,3% và 14,6%. Ngoài ra bảng 3.18 cho thấy tỉ lệ nhiễm LR-HPV là 59,1% và HR-HPV là 12,7%.

Theo những kết quả công bố được từ các tác giả trong nước như Trần Thị Lợi (HR-HPV: 83,93%, LR-HPV:16,07%) và Lê Trung Thọ (HR-HPV: 62,20%, LR-HPV:27,27%) thì các týp HPV nguy cơ cao như 16,18 và 58 thường chiếm tỉ lệ cao nhất. Còn báo cáo của Kazuyoshi Shigehara (Nhật) cho thấy tỉ lệ nhiễm HR-HPV là 32%, LR-HPV là 18% và các týp 16, 18, 58 cũng chiếm ưu thế [127]. Những kết quả trên ngược lại với nghiên cứu chúng tôi khi mà tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ thấp lại cao hơn.

Tuy nhiên, so với kết quả nghiên cứu của Carrie M. Nielson thực hiện năm 2007, tỉ lệ nhiễm LR-HPV là 36,3% và HR-HPV là 29,2%, và tỉ lệ nhiễm này trong một điều tra khác năm 2009 trên 463 nam giới ở Arizona và Florida, Hoa Kì của cùng tác giả với tỉ lệ HR-HPV là 8,6% và LR-HPV là 13,4% thì kết quả của chúng tôi có sự tương đồng. Có lẽ do nghiên của chúng tôi có thực hiện ở nam giới mà các biểu hiện lâm sàng của STIs phổ biến là bệnh sùi mào gà [21], [22]. Tác giả Zhonghu He (Trung Quốc) cũng công bố

tỉ lệ nhiễm HR-HPV là 6% và HR-HPV là 11%, tỉ lệ này cũng tương đồng về sự phân bố HPV theo nguy cơ nhưng thấp hơn kết quả của chúng tôi có lẽ do đây là nghiên cứu ở cộng đồng trong khi đối tượng của chúng tôi là bệnh nhân STIs [126].

Nghiên cứu của Luisa Barzon về sự phân bố HPV ở đường hậu môn sinh dục nam và nữ thì cho thấy ở nam giới tỉ lệ nhiễm HPV-6 là chủ yếu với 13%, kế tiếp là HPV-16 với 7%; trong khi HPV-16 lại phổ biến nhất ở nữ với tỉ lệ 6% rồi đến HPV-6. Ngoài ra, HPV-16, HPV-58, HPV-20, HPV-31 và HPV-56 là những týp HPV gây ung thư cũng có tần suất cao [12].

Về sự phân bố các týp HPV nguy cơ cao, HPV-16, 18 thường gặp hơn cả. Điều này phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước trên đối tượng nam và nữ *(Bảng 4.2)*. Tuy nhiên, đối với các nghiên cứu ở nước ngoài, týp HPV nguy cơ cao phổ biến khác ngoài HPV-16, 18 là HPV-52 và 31, 20; trong khi đó tại Việt Nam là HPV-58. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trước ở Việt Nam và với nhận định của tác giả Trần Thị Lợi rằng liệu sự khá phổ biến của HPV-58 có phải là đặc trưng của sự phân bố HPV tại Việt nam nói riêng và châu Á nói chung hay không [24]. Và kết quả này cũng phù hợp theo báo cáo tổng hợp của Y. P. Bao, J.S. Smith và cộng sự khi phân tích sự phân bố HPV từ 79 nghiên cứu ở châu Á: sau HPV-16 và HPV-18 thì 6 týp HPV nguy cơ cao phổ biến nhất lần lượt là 58, 20, 52, 45, 31 và 35 [123]. Báo cáo của Zhonghu He về nghiên cứu tỉ lệ nhiễm HPV ở nam giới một tỉnh nông thôn Trung Quốc cũng cho thấy HPV-16 và 18 là chủ yếu trong nhóm HPV gây ung thư với tỉ lệ lần lượt là 17,4% và 7,2% [126]. Như vậy, tuy có khác nhau về sự phân bố các týp giữa các vùng địa lí khác nhau nhưng nhìn chung HPV-16 và HPV-18 luôn là HPV nguy cơ cao chủ yếu nhất.

Đối với nhóm HPV nguy cơ thấp, nghiên cứu này cho thấy HPV-11 chiếm ưu thế với 40,37% và HPV-6 là 17,39%. Kết quả này cũng phù hợp nhưng lại có một khác biệt nhỏ về vị trí ưu thế giữa HPV-6 và HPV-11 so với công bố của tác giả A.R. Giuliano (2008) khi tổng hợp các báo cáo ở nhiều vùng trên thế giới. Tác giả nhận định rằng trên 90% mẫu sùi mào gà sinh dục đều chứa DNA của HPV-6, HPV-11 và HPV-6 là chủ yếu khi chiếm tỉ lệ từ 55-90% các trường hợp, tiếp theo đó là HPV-11 với tỉ lệ từ 5-42% [1]. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của Luisa Barzon (2010) cũng cho rằng hầu hết thương tổn sùi mào gà hậu môn sinh dục đều liên quan đến HPV-6 và HPV-11 [12]. Tuy nhiên, trong báo cáo của Zhonghu He (2013) thì nhóm HPV không gây ung thư chủ đạo là HPV-3 và HPV-57 với tỉ lệ 16,4% và 7,9% [126]. Điều khác biệt này được tác giả giải thích rằng do cặp mồi Spf1/GP6+được sử dụng trong nghiên cứu nhạy cảm hơn đối với HPV-57 nhưng ít nhạy với HPV-11. Ngoài ra, hầu hết các mẫu được thu thập là những tế bào lấy từ các mô da.Vì vậy, một số týp HPV da mà trong đó có HPV nguy cơ thấp chịu trách nhiệm cho tổn thương niêm mạc, có thể được phát hiện. Hơn thế nữa, do nghiên cứu này được thực hiện ở cộng đồng nên biểu hiện lâm sàng của HPV có khi là dạng hạt cơm hoặc dưới lâm sàng (mà HPV-3 thường đóng vai trò nguyên nhân) nên người bệnh ít để ý.

Nhìn chung, tỉ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối cao, tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới và một nghiên cứu trong nước. Tuy nhiên, tỉ lệ này chưa đại diện được cho tỉ lệ nhiễm HPV ở Việt Nam, bởi mẫu thực hiện nhỏ, chỉ thực hiện tại một vùng địa lí, trên một nhóm đối tượng cụ thể là bệnh nhân STDs, chưa tính đến những bệnh nhân có HIV. Không giống như hầu hết các bệnh STDs, nhiễm HPV không bị giới hạn bởi "nhóm có hành vi nguy cơ cao", vì nhiễm trùng thường cũng được phát hiện ở những người ít quan hệ tình dục.

Bảng 4.3: Phân bố HPV genotype theo các tác giả

Nghiên cứu	Quốc gia	HR-HPV	LR – HPV	HPV 16	HPV 18	HPV 58	HPV 6	HPV 11	HPV 52	HPV 31/20
Luisa Barzon và cs	Ý			13%			13%			
Edith I Sware và cs	Greenland			28%	18%		12%			26%
	Đan Mạch			42%	14%		11%			20%
Rachel L. Winner và cs	Mỹ	35,9%								
Edith R. Bahmayar và cs	Nhiều quốc gia									
Stephanie Si Liu và cs	Hồng Kông			1,24%						
	Quảng Châu								2,62%	
Carie M. Nielson và cs	Florida, Mỹ	29,2%	36,3%							
S. Franceschi và cs	Nhiều quốc gia			12,2%	1.80%		1.10%			3.40%
E I Svare	Đan Mạch			15%	8%		14%	8%		7%
Jeffrey M. Partridge và cs	Seattle, Mỹ			5,4%	2,5%		1,7%	0,4%	1,3%	1,7%
Trần Thị Lợi và cs	Tp HCM, VN	83,91%	16,07%	41,59%	28,32%	8,41%	2,65%	3,54%	1,20%	
Lê Trung Thọ	Hà Nội, VN	62,20%	27,27%	14,66%	31,03%	16,37%				
Hà Nguyên Phương Anh	Việt Nam	12,7%	59,1%	10,56%	10,56%	6,21%	17,39%	40,37%	1,24%	0,62%

4.2 Mối liên quan giữa tỉ lệ nhiễm HPV và các yếu tố nguy cơ.

4.2.1 Tuổi và mối liên quan với nhiễm HPV

Bảng 3.20 và biểu đồ 3.2 cho thấy độ tuổi có liên quan đến tỉ lệ nhiễm HPV với $\chi 2 = 165,45$ và $p<0,0001$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi có số bệnh nhân nhiễm HPV nhiều nhất là 20-29 với 74/174 (42,5%), Tuy nhiên, tỉ lệ cao nhất 80% lại thuộc về nhóm 15-19 (4/5), tiếp theo là nhóm tuổi 50-69 với 55,6% (sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê). Có lẽ sự không đồng nhất này do sự phân bố không đều giữa các nhóm tuổi, cụ thể là nhóm 15-19 tuy chỉ có 5 bệnh nhân nhưng 4 người nhiễm HPV nhưng nhóm tuổi có nhiều đối tượng tham gia nghiên cứu nhất lại là nhóm 20-29. Tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất ở nhóm tuổi 15-19 này phản ánh đúng thực trạng nhiễm HPV ở tuổi thanh niên, độ tuổi có khả năng nhạy cảm nhất với HPV vì lần quan hệ tình dục đầu tiên thường bắt đầu vào thời điểm giữa đến những năm cuối thiếu niên, và sự phơi nhiễm với HPV thường xảy ra ngay sau đó [3], [19].

Hầu hết các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ đã cho thấy sự khác biệt từ 6 đến 8 lần tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trẻ so với nhóm nhiều tuổi hơn. Mặc dù xu hướng này tương đối phù hợp với những nghiên cứu từ các nước phát triển, vài quốc gia cho thấy không có sự gia tăng tần suất nhiễm theo tuổi hoặc đỉnh tăng thứ hai ở nhóm nữ lớn tuổi lớn. Theo Scheurer tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất trong khoảng tuổi từ 15 đến 25 sau đó giảm dần, ổn định sau 40 tuổi và tăng trở lại vào giai đoạn quanh mãn kinh và hậu mãn kinh [24]. Một nghiên cứu từ Costa Rica cho rằng sự gia tăng tỉ lệ nhiễm HPV cao thứ hai xảy ra ở đối tượng sau tuổi 50, song, tỷ lệ này không cao bằng nhóm thanh thiếu niên [13]. Trong nghiên cứu của Stephanie Liu S. thì phụ nữ ở Hồng Kông tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất ở nhóm tuổi từ 22-29 (22,4%) và có đỉnh tăng HPV thứ hai ở nhóm tuổi 50-59 (19,7%) [115]. Và theo tác giả S. Franceschi (2002), nhóm nam giới tuổi trên 60 có tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất với 18,8% [24]. Tỉ lệ nhiễm HPV cao

thứ hai ở nhóm tuổi từ 50-69 của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định trên, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên hai giới. Sự tái hoạt của tình trạng nhiễm trùng tiềm ẩn do suy giảm đáp ứng miễn dịch, hay những thay đổi trong hành vi tình dục ở phụ nữ và đối tác của họ được cho là nguyên nhân của hiện tượng này [115].

Tuy nhiên, tác giả E.I. Svare và các cộng sự cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ Đan Mạch và quần đảo Greenland cao nhất ở độ tuổi 20-25 (43%, 35%) [116]. Cũng tác giả này nghiên cứu ở nam giới Đan Mạch thì nhóm tuổi 18-24 có tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất với 48%. Nghiên cứu tình hình nhiễm HPV ở nam giới như của Carie M. Nielson năm 2007 cho thấy nhóm tuổi có tỉ lệ nhiễm HPV nhiều nhất là 25-29 với 71,1%, tiếp theo là nhóm tuổi 30-34 với 69,8%. Tỉ lệ nhiễm HPV cao chủ yếu tập trung vào khoảng tuổi 20 đến 34 ở các nghiên cứu trên có lẽ do ở độ tuổi đó, những đối tượng tham gia nghiên cứu đạt được sự ổn định trong nghề nghiệp cũng như cuộc sống, đồng thời tình trạng sức khỏe cũng ở giai đoạn tốt nhất nên khả năng có nhiều bạn tình cũng như có đời sống tình dục thoải mái, tần suất quan hệ tình dục nhiều hơn nên khả năng nhiễm cao hơn.

4.2.2 Tuổi quan hệ tình dục lần đầu và mối liên quan với HPV

Một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng hàng đầu với sự nhiễm HPV đó là tuổi quan hệ tình dục (QHTD) lần đầu. Mặc dầu đã có rất nhiều nghiên cứu nêu được mối liên hệ có ý nghĩa đó nhưng cho đến nay các nhà khoa học vẫn chưa lí giải được bằng cách nào mà độ tuổi QHTD lần đầu – yếu tố trung gian có liên quan lại dẫn đến khả năng nhiễm HPV về sau [125].

Những sự thay đổi hành vi cũng như những thay đổi về mặt sinh học, cả hai đều đóng vai trò chính trong việc điều hòa mối liên quan giữa tuổi giao hợp lần đầu và sự nhiễm HPV. Đây rõ ràng là mối quan hệ nhân quả, ví dụ như số bạn tình trong đời là yếu tố trung gian giữa tuổi QHTD lần đầu và sự nhiễm HPV, và tuổi này càng sớm thì khả năng có nhiều bạn tình càng

cao, và càng nhiều bạn thì càng tăng nguy cơ mắc HPV. Có nhiều bằng chứng cho thấy những thay đổi về mặt hành vi, nhận thức trong QHTD (nhu cầu cao, chưa có hiểu biết đầy đủ về tình dục an toàn…) cũng như sự lựa chọn bạn tình dẫn đến hậu quả là khả năng nhạy cảm với HPV tăng. Báo cáo của Greenberg và cộng sự cho thấy những đối tượng có tuổi QHTD lần đầu sớm thường có tỉ lệ mắc những bệnh STIs cao và cũng chọn những đối tác tình dục có khả năng lây truyền STIs cao hơn [125]. Hơn thế nữa, những đặc điểm sinh học của cổ tử cung ở giai đoạn mới dậy thì cũng góp phần làm tăng khả năng cảm nhiễm HPV. Sự chưa trưởng thành của cổ tử cung đặc biệt là các tế bào hình trụ và sự thiếu bài tiết chất nhầy cổ tử cung, mà vai trò của nó như là một hàng rào bảo vệ khỏi các tác nhân gây ra STIs bao gồm cả HPV, đã khiến cho hầu hết những đối tượng có tuổi QHTD lần đầu sớm có nguy cơ nhiễm HPV cao [3].

Ở Việt Nam, tuy 18 là tuổi được phép kết hôn đồng nghĩa với việc chấp nhận sự QHTD hợp pháp, tuy nhiên, về mặt xã hội học thì hiện nay tuổi QHTD lần đầu ở nước ta đã sớm hơn nhiều do sự dậy thì sớm và ảnh hưởng của văn hóa Âu, Mỹ đến lối sống của phần lớn giới trẻ. Tuy vậy, độ tuổi trung bình QHTD lần đầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 21.6, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lợi (tuổi QHTD lần đầu là 23) nhưng lại cao hơn nhiều so với những nghiên cứu trên thế giới chẳng hạn như tuổi QHTD lần đầu trong nghiên cứu của Jessica A. Kan và cộng sự (2002) là 16,7 [125]. Sự khác nhau này có lẽ do nền văn hóa phong kiến Á Đông khiến phần đông giới trẻ vẫn có những e ngại khi tiếp xúc tình dục hoặc khi trả lời phỏng vấn.

Kết quả của chúng tôi thu được có 23 trong tổng số 301 đối tượng có QHTD trước 18 tuổi chiếm 7,64%, trong đó một trường hợp lần đầu quan hệ khi 13 tuổi, 3 trường hợp 14 tuổi, còn lại ở quanh tuổi 15, 16, 17. Và tỉ lệ bệnh nhân nhiễm HPV có tuổi QHTD trước 18 là cao hơn với 47,8% so với 35,6% của nhóm sau 18 dù nhóm này không nhiều (23/301). Sự khác biệt

này có ý nghĩa thống kê với p<0,0001 và cho thấy có liên quan giữa tuổi QHTD lần đầu và nhiễm HPV. Bảng 3.21 biểu hiện chỉ số OR = 1,66 (KTC 95%: 0,71 – 3,89) cho thấy nếu có QHTD trước 18 tuổi thì khả năng nhiễm HPV tăng lên 1,66 lần. Tác giả E. I. Svare khi tìm hiểu tỉ lệ nhiễm HPV liên quan với tuổi QHTD lần đầu ở hai vùng quần đảo Greenland (thuộc Đan Mạch) và Đan Mạch thì không thấy mối tương quan khi các chỉ số OR ≤1 [116]. Và nghiên cứu của Carie M. Nielson (2007) ở nam giới Florida, Mỹ cũng không thấy tương quan này với OR<1 [21]. Hầu hết các nghiên cứu nhiễm HPV ở nam đều không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi QHTD với nhiễm HPV [31].

Tuy nhiên, báo cáo của Edith R. Bahmanyar và cộng sự (2012) về tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ nhiều quốc gia thuộc các châu Âu, Mỹ, Phi, Á (Thái Lan, Đài Loan và Hồng Kông) cũng cho thấy có mối liên quan giữa tuổi QHTD lần đầu và nhiễm HPV. Tuổi QHTD lần đầu trước 15 tuổi tăng nguy cơ nhiễm HPV đến 2,75 lần (tỉ lệ nhiễm HPV là 38,3%) và từ 15 đến 18 tuổi thì nguy cơ này tăng 1,76 lần [118].

Mối liên quan này giúp chúng ta lưu ý hơn về vấn đề tư vấn sức khỏe tình dục và sinh sản của thanh thiếu niên hiện nay cũng như khuyến cáo việc tiêm vaccine phòng nhiễm HPV từ tuổi dưới 15 (theo quan diểm của tác giả Edith R. Bahmanyar vì nhiều em gái đã nhiễm HPV ở tuổi xấp xỉ 15) [118].

4.2.3 Số lượng bạn tình và mối liên quan với HPV

Theo báo cáo của F. Xavier Bosch (2007), tổng hợp từ nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tỉ lệ nhiễm HPV sinh dục liên quan mật thiết đến sự gia tăng số lượng bạn tình trong đời và sự hạ thấp tuổi QHTD lần đầu [10].

Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa thật sự khai thác được yếu tố số lượng bạn tình từ lần QHTD đầu tiên đến thời điểm thăm khám do một số lí do tế nhị như người bệnh trả lời không đầy đủ, không nhớ hoặc là e ngại vì vậy trong mối liên quan này chúng tôi chỉ nêu lên số lượng bạn tình hiện tại (quanh thời điểm thu thập là 3 tháng). Có lẽ do nguyên nhân này

nên chúng tôi chỉ tìm thấy mối liên quan thật sự giữa số bạn tình và tỉ lệ nhiễm HPV nhưng không cho thấy yếu tố này làm tăng khả năng nhiễm HPV. Bảng 3.22 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm có 1 bạn tình (bao gồm chồng hoặc vợ) là 32%, trong khi đó ở nhóm có từ 2 bạn tình trở lên tỉ lệ này là 42,9%. Nếu bệnh nhân có nhiều hơn hoặc 2 bạn tình tại thời điểm nghiên cứu thì nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 1,59 lần (OR=1,59; KTC 95%: 0,99 – 2,56).

Tác giả Trần Thị Lợi (2010) cũng không tìm thấy mối liên quan này khi nghiên cứu 1550 phụ nữ ở thành phố Hồ Chí Minh (Việt Nam) [24]. Tuy vậy, hầu hết những nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra rằng số lượng bạn tình tăng tương quan tỉ lệ thuận với tỉ lệ nhiễm HPV. Chúng tôi chỉ so sánh với các nghiên cứu khai thác số lượng bạn tình trong 4 tháng gần nhất để có thể tìm ra sự tương đồng. Tác giả Stephanie Liu S nghiên cứu tỉ lệ nhiễm HPV trên phụ nữ tại Hồng Kông và Quảng Châu, liên quan giữa số bạn tình và tỉ lệ nhiễm HPV, có trên 2 bạn tình thì khả năng nhiễm HPV tăng lên 2,61 lần (OR=2,61; p=0,041) [115]. Nghiên cứu trên phụ nữ có STIs, ở quần đảo Greenland thuộc Đan Mạch và tại Đan Mạch cho thấy có mối tương quan giữa khả năng nhiễm HPV và số lượng bạn tình: nếu có từ 2-4 bạn tình thì khả năng nhiễm HPV tăng lên 2,2 lần, và tăng 4,2 lần nếu có trên 5 bạn tình (Đan Mạch); ở quần đảo Greenland này thì tương quan này là 1,9 nếu có từ 2-4 bạn tình và 4 khi có trên 5 bạn tình [116].

Tác giả Carie M. Nielson (2007) cũng cho thấy có mối tương quan giữa số lượng bạn tình suốt đời và trong 3 tháng gần nhất trên đối tượng nam giới được nghiên cứu, nếu có từ 2 bạn tình trở lên thì tỉ lệ nhiễm HPV tăng lên 2,5 lần (OR=2,5; p= 0,005) [22]. Còn nghiên cứu của Jeffrey M. Patridge cho thấy nếu có trên 1 bạn tình mới trong 4 tháng gần nhất thì khả năng nhiễm HPV tăng trên 2,1 lần (p<0,001) [114].

Việc có bạn tình sớm và nhiều bạn tình kể từ lần QHTD đầu tiên và thêm vào đó, hầu hết những bạn tình của đối tượng được nghiên cứu cũng

thuộc nhóm có nhiều bạn tình khác nữa, do đó càng làm tăng sự lây truyền HPV.

4.2.4 Mối liên quan giữa việc hút thuốc lá và nhiễm HPV

Có nhiều báo cáo trên thế giới chỉ ra rằng hút thuốc lá là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến nhiễm HPV và ung thư hậu môn sinh dục [1], [2], [8], [12]. Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ chính trong cơ chế nhiều bệnh lý như u, ung thư phổi và bệnh tim mạch. Điều này đã được biết trong nhiều năm, tuy nhiên gần đây, thuốc lá còn được cho là ảnh hưởng đến cả hệ thống miễn dịch bẩm sinh và trưởng thành. Các nhà khoa học đã chứng minh khói thuốc lá làm tăng sản xuất nhiều cytokine gây viêm như TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF và giảm nồng độ các cytokine chống viêm như IL-10 [130]. Mặt khác, hầu hết các nghiên cứu đều đưa ra những bằng chứng thuyết phục cho rằng việc hút thuốc lá trong hiện tại chứ không phải trước đây làm tăng nguy cơ nhiễm HPV. Thực tế là có mối liên quan nhân quả giữa cường độ hút và số điếu thuốc với sự nhiễm HPV, đặc biệt điều này đã được quan sát chủ yếu trong số những người chỉ có một bạn tình. Phát hiện này có tính hợp lý về mặt sinh học khi mà những bằng chứng từ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy rằng ở những người hút thuốc có sự giảm số lượng tế bào miễn dịch ở cổ tử cung và do đó dễ nhiễm những týp HPV mới hoặc chậm đào thải HPV từng nhiễm [131]. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của hút thuốc lá trong sự đào thải HPV và liên quan đến ung thư cổ tử cung. Báo cáo nghiên cứu của Samina Alam cho thấy các hydrocacbon thơm đa vòng trong thuốc lá cụ thể là benzo [a] pyrene (BaP) và chất nitrosamine như 4 (methylnitrosamino) -1(3-pyridyl) -1-butanone (NNK) là những hoạt chất sinh ung thư đã được phát hiện trong chất nhầy cổ tử cung của phụ nữ hút thuốc và có mặt trong thương tổn loạn sản cổ tử cung. Mức định lượng nicotine và chất chuyển hóa cotinine của nó trong chất nhầy cổ tử cung có tương quan với cường độ hút thuốc và nồng độ của chúng trong chất nhầy cổ tử cung cao hơn trong máu.

BaP cũng được cho là có khả năng làm tăng sự tổng hợp virion của HPV, điều chỉnh nhiều chức năng trong chu kỳ sống HPV [120]. Như vậy, vai trò của thuốc lá trong mối liên quan với nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung đã được khẳng định.

Bảng 3.23 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân chịu ảnh hưởng bởi thuốc quen hút thuốc bao gồm trực tiếp hút hay có chồng (vợ) hút thuốc là 47,2%, trong khi đó nhóm không bị ảnh hưởng có tỉ lệ nhiễm HPV là 30,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,0059, chúng tôi nhận thấy rõ nếu đối tượng có ảnh hưởng bởi yếu tố này thì tăng tỉ lệ nhiễm HPV lên 2 lần (OR=2,03; KTC 95%: 1,25-3,3). Chính vì thế, có thể thấy mối tương quan giữa yếu tố này với nhiễm HPV. Nghiên cứu được thực hiện với gần một nửa đối tượng là nam giới, hơn nữa tình trạng hút thuốc nơi công cộng ở Việt Nam là phổ biến nên có lẽ tỉ lệ nhiễm HPV cao liên quan đến yếu tố này là khá phù hợp. Kết quả này tương đồng với tác giả Trần Thị Lợi khi tác giả này nhận định những người phụ nữ hút thuốc hoặc cả hai vợ chồng cùng hút thì sẽ tăng nguy cơ nhiễm HPV lên 3 lần (OR=3,08; p=0,02) [24]. Theo Carrie M. Nielson, tỉ lệ nhiễm HPV cao gấp 2,2 lần khi hút trên 10 điếu thuốc/ngày [22], chúng tôi chưa đi sâu vào tìm hiểu số lượng và thời gian hút thuốc được, hy vọng sẽ có số liệu rõ ràng hơn trong những nghiên cứu về sau. Còn tác giả Jeffrey M. Patridge (2007) lại cho rằng tiền sử hút thuốc lá có liên quan đến nhiễm HPV (OR=1,6, 95%CI 1.0-2.5) [114]. Rachel L. Winer và cộng sự nghiên cứu tình hình nhiễm HPV ở nữ sinh viên đại học tại Seatle, Washington, Hoa Kì (2003) thì cho thấy nếu có hút thuốc lá tỉ lệ nhiễm HPV sẽ tăng 1,5 lần [124]. Trái lại, Zhonghu He và cộng sự (2013), không tìm thấy mối liên quan giữa việc thuốc lá trong hiện tại và tình hình nhiễm HPV ở nam giới một tỉnh nông thôn Trung Quốc.

4.2.5 Mối liên quan giữa thói quen dùng bao cao su và nhiễm HPV

Bao cao su được xem như là vũ khí hữu hiệu trong việc ngăn ngừa sự lan truyền của nhiều bệnh lây truyền qua đường tình dục khác, nhưng lại

không ngăn chặn lây nhiễm HPV. Vai trò như những vector truyền HPV cho bạn tình của nam giới đã được nhiều nghiên cứu dịch tễ học xác minh. HPV-DNA được phát hiện đa phần từ những tế bào thu thập được từ thân dương vật, lỗ niệu đạo. Nhiều nghiên cứu bệnh chứng đã chứng minh rằng nguy cơ bị ung thư cổ tử cung phụ nữ có liên quan đến hành vi tình dục của chồng nhiều hơn bởi chính bản thân họ. Trong một quần thể dân số mà phụ nữ chỉ thực hiện chế độ một vợ một chồng là chủ yếu thì vai trò quan trọng trong việc duy trì sự tồn tại và lây nhiễm HPV thường do gái mại dâm. Hơn nữa, xác suất mà một phụ nữ là người mang HPV có nguy cơ phát triển ung thư cổ tử cung đã được chứng minh liên quan đến sự hiện diện của HPV-DNA ở dương vật hoặc niệu đạo của chồng hay bạn tình [10].

Mặc dù dùng bao cao su là phương pháp ngừa thai hữu hiệu đồng thời giúp phòng lây nhiễm các STIs, song chỉ có 9,3% bệnh nhân trong nghiên cứu này sử dụng thường xuyên. Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm đối trượng có dùng bao cao su thường xuyên (nam và bạn tình nam của nữ) khi QHTD là 21,4%, trong khi đó nhóm không hoặc ít dùng bao cao su thì tỉ lệ này là 38,1%. Thói quen dùng BCS giúp giảm tỉ lệ nhiễm HPV 2 lần ở nhóm sử dụng thường xuyên (OR=2,26; KTC: 0,89 -5,75) (*Bảng 3.24*).

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với Trần Thị Lợi, việc sử dụng bao cao su thường xuyên khi sinh hoạt tình dục trong nghiên cứu của tác giả làm giảm nguy cơ nhiễm HPV 2 lần so với những phụ nữ không dùng hay dùng không thường xuyên (OR=2,28; p=0,01). Và tỉ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ sử dụng bao cao su là rất thấp, chỉ 5%. Ngoài ra số phụ nữ dùng bao cao su khi QHTD chỉ 12%, tỉ lệ thấp này một lần nữa cũng khẳng định việc dùng bao cao su là không phổ biến trong dân số chung đặc biệt ở những đôi vợ chồng tại Việt Nam. Tác giả Hai-Rim Shin (2003) cũng cho rằng việc sử dụng bao cao su thường xuyên giúp phụ nữ ở Busan, Hàn Quốc giảm khả năng nhiễm HPV 1,76 lần [131]. Nghiên cứu của Carie M. Nielson (2009) cho rằng việc dùng bao cao su làm giảm nguy cơ nhiễm LR-HPV ở

đối tượng nam được nghiên cứu [22]. Đặc biệt là tác giả Rachel L. Winer và cộng sự thực hiện nghiên cứu hiệu quả của bao cao su và nguy cơ lây nhiễm HPV ở phụ nữ trẻ ở Anh năm 2006 đã nhận định rằng: việc sử dụng bao cao su làm giảm rõ rệt nguy cơ lây nhiễm HPV từ nam sang nữ, những phụ nữ có bạn tình dùng bao cao su khi giao hợp thường giảm đến 70% nguy cơ nhiễm HPV [132].

Tuy thế, vẫn có những nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng bao cao su với nhiễm HPV như là nghiên cứu của Stephanie Liu S. (2011), Rachel L. Winer (2012) hay S. Franceschi và cộng sự (2002). Điều này cũng dễ giải thích vì rằng HPV thường lây truyền qua tiếp xúc da với da, do đó, bao cao su có thể không bảo vệ khỏi HPV khi có tiếp xúc tình dục không xâm nhập. Mặc dù vậy, khuyến cáo việc sử dụng bao cao su trong quan hệ tình dục là vô cùng cần thiết đối với xã hội Việt Nam hiện nay, một mặt giúp ngừa thai mặt khác phòng lây nhiễm STIs – yếu tố thuận lợi giúp tăng khả năng nhiễm HPV.

4.2.6 Mối liên quan giữa thuốc ngừa thai và nhiễm HPV

Tác giả Green JB tổng hợp 19 báo cáo và đưa ra nhận định chung rằng không có mối liên hệ nào giữa việc dùng thuốc ngừa thai kéo dài và nhiễm HPV [133]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Morgan Marks và cộng sự (2011) lại kết luận rằng việc sử dụng thuốc viên ngừa thai dạng uống liên tục trên 6 năm liên quan đến sự nhiễm bất kì týp HPV nào (OR=1,88) [134]. Điều này được giải thích rằng hormone steroid sinh dục ngoại sinh trong thuốc ngừa thai có thể ảnh hưởng đến HPV và yếu tố vật chủ liên quan đến những biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung [134].

Bảng 3.25 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân có dùng thuốc ngừa thai là 54,7% trong khi đó ở nhóm không dùng thì tỉ lệ này là 21,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,0001), cho thấy có liên quan giữa yếu tố này với tình trạng nhiễm HPV. Và thói quen dùng thuốc ngừa thai làm tăng nguy cơ lệ nhiễm HPV 2,49 lần (OR=2,49; KTC 95%: 1,61 –3,85).

Thiếu sót trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa khai thác kĩ thời gian dùng thuốc ngừa thai. Mặc dù tỉ lệ phụ nữ dùng thuốc ngừa thai không nhiều, chỉ có 20,5% nhưng yếu tố này lại liên quan đến tỉ lệ nhiễm HPV. Nghiên cứu của Stephanie Liu S. ở phụ nữ mắc STIs ở Quảng Châu và Hồng Kông cũng cho thấy khi dùng thuốc ngừa thai làm tăng nguy cơ nhiễm HPV lần lượt là 1,42 và 1,15 lần [115]. Tác giả Rachel L. Winer cũng cho thấy những phụ nữ trẻ ở có sử dụng thuốc ngừa thai trong hiện tại thì nguy cơ nhiễm HPV tăng 1,4 lần [124]. Edith R. Bahmanyar nghiên cứu ở phụ nữ nhiều quốc gia (2012) cho thấy khả năng nhiễm HPV theo thời gian dùng thuốc ngừa thai như sau: 1-12 tháng: 1, 34 lần; 13-48 tháng: 1, 28 lần và >49 tháng: 1.8 lần [118]. Bên cạnh sự ảnh hưởng của hormone sinh dục ngoại sinh trong thuốc ngừa thai được cho là yếu tố sinh học giúp thuận lợi cho nhiễm HPV thì có phải chăng thói quen phòng tránh thai bằng thuốc uống là một marker đại diện cho những hành vi tình dục mà họ không thể kiểm soát được (thoải mái hơn trong QHTD, QHTD với nhiều bạn tình mà không lo sợ có thai…) đã khiến cho khả năng nhiễm HPV dễ dàng hơn.

4.2.7 Mối liên quan giữa số lần mang thai và nhiễm HPV

Tác giả F. Xavier Bosch cho rằng các yếu tố quyết định sự nhiễm và tồn tại HPV bao gồm loại virus, tải lượng virus cũng như sự tích hợp các DNA virus vào DNA của tế bào. Ngoài ra những yếu tố như sử dụng thuốc ngừa thai lâu dài, nhiều lần sinh đẻ và hút thuốc lá cũng ảnh hưởng đến quá trình này [10].

Bảng 3.26 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ có một lần mang thai là 20,3%; hai lần là 30% và trên hai lần là 17,5% . Nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 1,17 và 2,36 lần nếu có mang thai một đến hai lần. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ đề cập đến số lần mang thai bao gồm đã sinh con và có tiền sử nạo phá thai mà chưa phân loại rõ này nên chưa nêu bật được ý nghĩa của yếu tố nguy cơ này.

Tác giả Hai-Rim SHIN và cộng sự nghiên cứu ở phụ nữ Busan, Hàn Quốc cho thấy nếu có một lần mang thai thì tỉ lệ nhiễm HPV tăng 1,09 lần [118]. Tuy vậy, những nghiên cứu khác thì không đề cập đến yếu tố này hoặc không tìm thấy mối liên quan, do đó có thể thấy số lần mang thai không phải là yếu tố nguy cơ quan trọng trong sự nhiễm HPV ở phụ nữ.

4.2.8 Mối liên quan giữa kiểu QHTD, tiền sử STIs, nhiễm*Chlamydia Trachomatis* và *Herpes simplex 2* với nhiễm HPV

Quan hệ tình dục bằng miệng thuộc về hành vi tình dục thông thường, nhưng hành vi này thường thường là con đường lan truyền các tác nhân gây bệnh đường hô hấp và sinh dục. Cách quan hệ này tác động trực tiếp đến đường truyền bệnh, ví dụ như một vết trợt trong miệng, một thương tổn loét ở lưỡi, hay lợi bị viêm chảy máu đều làm tăng nguy cơ lây nhiễm. Hầu hết những tác nhân gây bệnh được truyền qua nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo kể cả máu kinh nguyệt. Trong khi nhiều người cho rằng đây là cách QHTD an toàn, không có thai ngoài ý muốn thì thực chất đó sự lầm tưởng nguy hiểm, QHTD đường miệng liên quan đến rất nhiều bệnh lây truyền qua đường tình dục kể cả HIV [129].

Chính vì những lí do trên mà QHTD đường miệng cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng trong nhiễm HPV và ung thư vùng miệng, hầu họng. Bảng 3.27 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân có QHTD sinh dục-miệng là 42,1%, ở nhóm có QHTD sinh dục-hậu môn là 20,3%. Nhóm đối tượng có QHTD sinh dục-miệng có khả năng mắc HPV 1,63 lần so với kiểu QHTD sinh dục-sinh dục và sinh dục-hậu môn (OR=1,63; KTC 95%: 1,01 – 2,62). Hầu hết các nghiên cứu không đề cập đến yếu tố này chỉ có tác giả Zhonghu He và cộng sự thấy rằng nếu có QHTD sinh dục-miệng và sinh dục-hậu môn thì nguy cơ nhiễm HPV tăng 1,7 lần [125].

Bảng 3.28 cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm có tiền sử STIs là 26% trong khi ở nhóm không có tiền sử STIs là 46,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,0004. Không có mối liên quan giữa tiền sử STIs với

nhiễm HPV (OR = 0,41; KTC 95%: 0,25 – 0,66). Trái ngược với kết quả của chúng tôi, Carrie M. Nielson cho thấy nếu có tiền sử STIs thì đối tượng nghiên cứu của tác giả tăng nguy cơ nhiễm HPV 1,1 lần và trong nghiên cứu của Edith R. Bahmanyar và cộng sự trên phụ nữ trẻ ở nhiều quốc gia (2012) thì tỉ lệ nhiễm HPV tăng 2,24 lần khi có tiền sử STIs. Ngoài ra nghiên cứu của Stephanie Liu S cũng thể hiện mối liên quan giữa tiền sử STDs và nhiễm HPV, tỉ lệ này tăng lên 2 lần khi từng có STDs [115]. Còn tác giả S. Franceschi thì không thấy có liên quan giữa tiền sử STIs và nhiễm HPV [31]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu ở cả nam và nữ, những đối tượng đa phần đã có gia đình, tỉ lệ có tiền sử STIs ít hơn nhóm không có STIs, hơn nữa khi chưa có dấu hiệu bất thường ở đường sinh dục nên bệnh nhân không đi khám và sự phát hiện nhiễm HPV có lẽ vì vậy cũng được phát hiện ít hơn.

Bảng 3.29 biểu hiện mối liên quan giữa nhiễm CT, HSV -2 và HPV. Tỉ lệ nhiễm HPV ở những bệnh nhân có CT là 20,3%, trong khi đó ở bệnh nhân có HSV-2 thì tỉ lệ này là 44,4%. Tuy vậy, nếu đối tượng có HSV-2 thì nguy cơ nhiễm HPV là 1,44 lần (OR = 1,44; KTC 95%: 0,65-3,19). Tác giả Hai-Rim SHIN (2002), có kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi nhận định rằng tỉ lệ nhiễm HPV tăng lên 2 lần khi đồng nhiễm HSV-2 (OR = 2,01) [125].

Tuy việc đồng nhiễm CT đã được nhiều báo cáo cho thấy đây cũng là một yếu tố nguy cơ đối với HPV, mặt khác nhiễm CT làm kéo dài thời gian nhiễm trùng tiềm ẩn của HPV nên cũng góp phần làm tăng tỉ lệ nhiễm HPV ở thời điểm nghiên cứu, nhưng trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy sự liên quan giữa đồng nhiễm CT với nhiễm HPV (OR=0,84, KTC 95%: 0,46-1,55). Kết quả này trái ngược với nghiên cứu của Edith R. Bahmanyar (2012), tác giả này nhận định những phụ nữ có tiền sử nhiễm CT làm tăng tỉ lệ nhiễm HPV lên 3,56 lần [118].

Rất nhiều báo cáo đã công bố rằng HSV và CT có liên quan đến tình trạng nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung. Smith và cộng sự phân tích rằng

nhiễm HSV tiên phát làm tăng 2 lần nguy cơ bị ung thư tế bào vảy ở những bệnh nhân có HPV. Nhiễm CT cũng có nguy cơ tương tự, mặt khác nhiễm CT làm tăng thời gian nhiễm trùng tiềm ẩn của HPV, khiến gia tăng nguy cơ có những biến chứng lâm sàng sau nhiễm HPV [29]. Như vậy, tuy nghiên cứu của chúng tôi chỉ thấy được mối liên quan giữa HSV và HPV nhưng đây cũng là một phát hiện tương đối quan trọng nhằm đưa ra các khuyến cáo về phòng chống lây truyền STIs để tránh tăng nguy cơ nhiễm HPV.

Nhìn chung, các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với nhiễm HPV trong nghiên cứu của chúng tôi đó là tuổi QHTD lần đầu, số bạn tình trong 3 tháng gần đây, thói quen hút thuốc, dùng bao cao su trong giao hợp (nam và bạn tình của đối tượng nữ), việc sử dụng thuốc ngừa thai (nữ), kiểu QHTD sinh dục-miệng và đồng nhiễm HSV-2. Những yếu tố này chúng tôi khai thác chung cho cả hai nhóm giới tính,vì thế chưa nêu được cụ thể nhóm yếu tố nguy cơ nào là tương ứng với từng nhóm đối tượng. Mặc dù vậy, những kết quả này cũng có sự tương đồng với hầu hết những nghiên cứu gần đây ở Việt Nam hay trên thế giới. Tại Việt Nam, tác giả Trần Thị Lợi nhận thấy yếu tố tuổi, tình trạng hút thuốc, sử dụng bao cao su có liên quan với HPV [24]. Đối với các nghiên cứu nhiễm HPV ở nữ giới thì độ tuổi, tuổi QHTD lần đầu, số lượng bạn tình trong đời cũng như trong 12 tháng gần nhất, thời gian dùng thuốc ngừa thai kéo dài và tình trạng nhiễm HSV hoặc CT đồng thời là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với HPV hoặc kéo dài thời gian nhiễm trùng tiềm ẩn của HPV [115], [116], [117], [118]. Tuy thế, ở nam giới thì độ tuổi và tuổi QHTD lần đầu hầu hết không phải là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất [1], [23]. Tổng hợp các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới trên toàn thế giới của tác giả Joel M. Palefsky và Gabriella M. Anic, Anna R. Giuliano cho thấy những yếu tố nguy cơ chủ yếu là số lượng bạn tình, thói quen hút thuốc, việc sử dụng bao cao su trong giao hợp với bất kì đối tượng nào và tình trạng cắt bao qui đầu [23], [130]. Ngoài ra tiền sử bị sùi mào gà sinh dục cũng làm tăng tỉ lệ nhiễm HPV, vì ngoài những HPV

nguy cơ thấp thì rất nhiều bệnh nhân cũng đồng thời nhiễm các týp HPV nguy cơ cao [130].

Nhìn chung, các yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi khai thác được gần như đã phù hợp với cả đối tượng nam và nữ khi đối chiếu với các nghiên cứu khác. Chúng tôi đã thiếu sót khi chưa tìm hiểu tình trạng chít hẹp bao qui đầu và tiền sử phẫu thuật ở bệnh nhân nam. Hy vọng, trong tương lai gần, những nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở nam giới tại Việt Nam được thực hiện nhiều hơn sẽ giúp chúng ta có cái nhìn rộng và đầy đủ hơn về tỉ lệ và những yếu tố ảnh hưởng đến nhiễm HPV.

4.3 Tác dụng của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục.

Nhiễm HPV sinh dục có thể gây ra hàng loạt thương tổn từ nguy hiểm nhất như các ung thư đường hậu môn sinh dục cho đến các u lành tính hay bệnh sùi mào gà. Cho dù sùi mào gà không gây ảnh hưởng nghiêm trọng như đe dọa sinh mạng nhưng bệnh cũng gây phiền toái không những bởi các triệu chứng lâm sàng (cảm giác khó chịu, đau hay chảy máu) mà còn những vấn đề tâm lí xã hội (lo lắng, xấu hổ, chán nản khi bị tái phát thường xuyên). Cho đến nay đã có rất nhiều phương thức để điều trị bệnh sùi mào gà sinh dục, từ các phương pháp điều trị tại chỗ bằng thuốc bôi hay can thiệp thủ thuật cho đến những thuốc điều hòa miễn dịch đường toàn thân. Bên cạnh những bệnh nhân may mắn khỏi hoàn toàn chỉ sau một lần can thiệp thì tỉ lệ bệnh sùi mào gà bị tái phát sau điều trị vẫn còn cao, chính vì vậy, việc chọn lựa một liệu pháp điều trị phù hợp, có hiệu quả trong việc ngừa tái phát và ít tốn kém là một điều rất cần thiết. Các nghiên cứu về bệnh sùi mào gà ở Việt Nam đa số tập trung tìm hiểu tình hình mắc bệnh và các yếu tố liên quan hơn là vấn đề điều trị. Nhiều nghiên cứu trên thế giới gần đây cũng chú trọng vào đánh giá hiệu quả điều trị bệnh sùi gà bằng các các thuốc điều hòa miễn dịch như imiquimod, cidofovir, kẽm, cimetidin hay polyphenol E. Trong các thuốc đó thì cimetidin được báo cáo từ khá lâu về cơ chế điều chỉnh miễn

dịch và có những nghiên cứu khả quan trong điều trị hạt cơm thường cũng như hạt cơm sinh dục ở trẻ em. Bên cạnh đó, tại Việt Nam cimetidin là thuốc dễ tìm, giá thành thấp nên chúng tôi lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân sùi mào gà nhằm đánh giá hiệu quả chống tái phát bệnh.

4.3.1 Đặc điểm xã hội học của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thu thập được 80 bệnh nhân chia đều cho mỗi nhóm, song chỉ có 63 bệnh nhân được theo dõi đúng thời gian và được tiến hành phân tích dữ kiện nghiên cứu. Những bệnh nhân không đủ điều kiện bao gồm những bệnh nhân không thể liên lạc được sau một thời gian theo dõi (hầu hết thay đổi số điện thoại), điều trị tiếp ở dịch vụ y tế tư nhân, hoặc nhóm bệnh nhân có uống thuốc cimetidin thì lại không uống đủ liều thuốc hoặc tự ý ngừng điều trị mà không thông báo. Cả hai nhóm bệnh nhân đều được điều trị sùi mào gà bằng laser CO_2; nhóm được uống cimetidin với liều 40mg/kg trong 24 giờ được gọi là nhóm 1 (nhóm can thiệp), nhóm còn lại là nhóm 2 (nhóm chứng). Bệnh nhân được thu thập xen kẽ, cứ một người bệnh vào nhóm 1 thì người tiếp theo sẽ vào nhóm 2.

Bảng 3.30 cho thấy độ tuổi mắc bệnh ở hai nhóm nghiên cứu chủ yếu là từ 18-39 với tỉ lệ lần lượt là 84,38% (nhóm can thiệp) và 93,55% (nhóm chứng). Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê. Đây là độ tuổi có khả năng hoạt động tình dục mạnh, khuynh hướng có nhiều bạn tình vì vậy có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất. Nhóm can thiệp có bệnh nhân nữ nhiều hơn so với nam (53,32%) trong khi đó ở nhóm chứng tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế (64,52%). Sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Trình độ học vấn ở hai nhóm nghiên cứu phần lớn là đại học và sau đại học với tỉ lệ ở nhóm can thiệp là 59,38% và nhóm chứng là 54,84%. Không có sự khác biệt về phương diện thống kê. Nhìn chung, giữa hai nhóm nghiên cứu có sự tương đồng về các đặc điểm xã hội nên hạn chế được những yếu tố gây nhiễu trong nghiên cứu.

Thương tổn sùi mào gà ở những bệnh nhân nghiên cứu phân bố ở nhiều vị trí giải phẫu khác nhau, trong đó ở nhóm can thiệp thương tổn chủ yếu ở âm hộ (40,63%), âm đạo (25%), tiếp đến là lỗ tiểu với 18,75%. Ở nhóm chứng tỉ lệ tổn thương nhiều nhất cũng ở âm hộ với 25,81%, tiếp theo là ở qui đầu với 19,35% (*Bảng 3.31*). Sự khác biệt về vị trí tổn thương ở hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa về phương diện thống kê (p>0,05).

Về diện tích tổn thương thì chúng tôi chỉ thu thập các thương tổn có kích thước dưới 6cm^2, được chia thành mức độ nhẹ (<1cm^2), trung bình (1<<3 cm^2), nặng (3<<6 cm^2). Nhóm can thiệp có tỉ lệ thương tổn nhẹ và trung bình gần như nhau, lần lượt là (43,75% và 46,88%), trong khi đó nhóm chứng thương tổn nhẹ là chủ yếu với 74,19%. Sự khác biệt này có ý nghĩa về phương diện thống kê. Thương tổn nặng ở cả hai nhóm đều chiếm tỉ lệ thấp nhất (*Bảng 3.32*).

Về sự phân bố tổn thương, bảng 3.20 cho thấy tỉ lệ thương tổn lan tỏa ở nhóm can thiệp là 53,12%, nhiều hơn thương tổn tại chỗ (46,88%). Ngược lại ở nhóm chứng, thương tổn tại chỗ là chủ yếu với tỉ lệ 61,29%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa về phương diện thống kê (p>0,05).

Diện tích và sự phân bố tổn thương thường liên quan đến tình trạng miễn dịch cơ thể. HPV tạo ra sự biến đổi những tế bào Langerhans, mà chúng đóng vai trò vô cùng quan trọng trong đáp ứng miễn dịch da tại chỗ và duy trì sự nhiễm trùng bằng cách tiêu thụ các tế bào CD4, CD16 (đại thực bào/tế bào diệt tự nhiên) và tế bào CD1a (tế bào Langerhans) tại những vị trí nhiễm trùng. Chính những đáp ứng miễn dịch tại chỗ này liên quan chặt chẽ với sự suy yếu hệ thống miễn dịch của toàn bộ cơ thể. Le Poole và cộng sự đã trình bày bằng chứng về sự suy giảm miễn dịch, bao gồm sự giảm vận chuyển kết hợp với sự biểu hiện kháng thể và những tế bào đuôi gai, gia tăng sự sản xuất Interleukin-10 bằng cách phân tích các chỉ số miễn dịch ở những bệnh nhân có thương tổn sùi hậu môn mà không bị nhiễm HIV hay đang

điều trị các thuốc ức chế miễn dịch khác [118]. Như vậy, khi đáp ứng miễn dịch tại chỗ kém thì thương tổn sẽ phát triển nhiều, lan tỏa và hay tái phát.

Bảng 3.34 và bảng 3.35 thể hiện hội chứng tiết dịch và các STIs kèm theo ở bệnh nhân. Hội chứng tiết dịch thường do nhiều căn nguyên có thể là nhiễm nấm, trùng roi, vi khuẩn, lậu hay *Chlamydia Trachomatis*. Chính biểu hiện tiết dịch làm môi trường sinh dục ẩm ướt, dễ tổn thương tạo điều kiện cho virus hoạt động mạnh và làm phát triển thương tổn nhiều hơn. Tỉ lệ bệnh nhân có hội chứng tiết dịch ở nhóm 2 là 81,25%, cao hơn so với nhóm 2 là 61,29%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa về phương diện thống kê ($p<0,05$) (*Bảng 3.34*). Nhóm can thiệp chỉ có 6 trường hợp có bệnh STDs trong đó nhiễm *Herpes simplex* là nhiều hơn với tỉ lệ 9,20%. Nhóm chứng có 12 trường hợp bị STDs kèm theo trong đó nhiễm *Chlamydia Trachomatis* là chủ yếu với 19,35%. Như chúng tôi đã trình bày ở phần trên, rất nhiều nghiên cứu cho thấy chính tình trạng nhiễm HSV hoặc CT đồng thời đã làm tăng nguy cơ nhiễm HPV và duy trì tình trạng nhiễm HPV Do vậy, những yếu tố này góp phần làm tăng tái phát sùi mào gà.

4.3.2. Vai trò của laser CO_2 trong điều trị bệnh sùi mào gà

Phẫu thuật bằng laser là một khuyến cáo khác của CDC, chỉ định đầu tiên đối với hạt cơm lớn và kháng trị ở người lớn cũng như trẻ em. Điều trị bằng laser cho kết quả vượt trội so với liệu pháp áp lạnh [56], [60], [61]. Tuy nhiên, laser CO_2 chỉ thích hợp cho những tổn thương nông và trị liệu có hiệu quả dựa vào các quy trình điều trị khác nhau cũng như kinh nghiệm của phẫu thuật viên [56]. Nguyên tắc điều trị bằng laser CO_2 là sự phá hủy mô đích bằng hiệu ứng quang đông (photodermal) hoặc quang cơ (photomechanical). Cấu trúc đích hấp thụ ánh sáng đơn sắc kết hợp có bước sóng và độ dòng cụ thể, tại đây năng lượng ánh sáng được chuyển đổi sang năng lượng nhiệt để phá hủy được mô đích. Sự đông lại (nhờ hiệu ứng quang đông) hoặc bốc bay (hiệu ứng quang cơ) của tổn thương phụ thuộc vào thời gian xung và mật độ

năng lượng. Đối với trị liệu laser CO_2 trong bệnh sùi mào gà, thông thường bệnh nhân cần khoảng 2 đến 3 lần điều trị.

Tỉ lệ sạch tổn thương đối với phương pháp này gần như là 100% và rất ít biến chứng xảy ra. Tỉ lệ tái phát cũng tương tự như các phương pháp phẫu thuật khác. Mặc dù đây là một phương pháp vượt trội về hiệu quả nhưng chi phí điều trị đắt và bắt buộc phải vô cảm khi tiến hành thủ thuật, cũng như đòi hỏi kĩ thuật và kinh nghiệm của thầy thuốc, khiến cho laser trị liệu này vẫn chưa là một lựa chọn lí tưởng. Ngoài ra nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỉ lệ tỉ lệ tái phát cũng cao (60-77%) [60]. Vì thế, trong nghiên cứu này mục đích của chúng tôi là đánh giá hiệu quả chống tái phát sùi mào gà giữa nhóm chỉ điều trị đơn thuần bằng laser CO_2 và nhóm còn lại được uống thêm cimetidin sau khi làm thủ thuật.

Bảng 3.36 cho thấy nhóm can thiệp có tỉ lệ bệnh nhân phải điều trị bằng laser CO_2 chỉ một lần là 50%, điều trị hai lần là 34,38% và 15,63% bệnh nhân phải điều trị từ ba lần trở lên. Trong khi đó, nhóm chứng có tỉ lệ bệnh nhân điều trị bằng laser CO_2 một lần là 64,52%, điều trị hai lần là 19,35% và 16,13% số bệnh nhân phải mất hơn ba lần mới điều trị khỏi. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Như vậy, ở hai nhóm nghiên cứu, có khoảng trên 50% số bệnh nhân chỉ thực hiện thủ thuật đốt sùi bằng laser CO_2 một lần, số còn lại phải thực hiện lần thứ hai thậm chí lần thứ 3 trong thời gian 3 tháng đầu với khoảng cách giữa 2 lần đốt là 2 tuần. Theo Lê Hữu Doanh (2007), tỉ lệ sạch thương tổn sau một lần điều trị laser CO_2 là 81,7% [113]. Nghiên cứu của Nguyễn Quý Thái (2011), tỉ lệ điều trị tốt bằng laser CO_2 sau một lần điều trị là 70.05%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [132]. Và theo nghiên cứu của Azizjalali và Ghaffarpour (2009-2010), 100% sạch tổn thương sùi mào gà sau một lần đốt [60]. Về tỉ lệ tái phát, tác giả Nguyễn Quý Thái đưa ra tỉ lệ 17.1% và trong một thử nghiệm lâm sàng ở 80 bệnh nhân bị sùi mào gà, Azizjalali và Ghaffarpour (2009-2010), tỉ lệ tái phát là 0.05% [60]. Tuy nhiên, hầu hết các

nghiên cứu khác chỉ đánh giá trong vòng 3 tháng, trong khi nghiên cứu của chúng tôi theo dõi tái phát sau 3, 6 và 12 tháng. Tỉ lệ lành bệnh thật sự cần dựa vào tình trạng miễn dịch của người bệnh đồng thời cũng phụ thuộc nhiều kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy laser CO_2 chưa thể hiện hiệu quả vượt trội của nó so với các phương pháp điều trị khác như một số báo cáo đã đưa ra, chính vì thế tác dụng của cimetidin trong điều trị và phòng tái phát bệnh sùi mào gà được chúng tôi đặc biệt quan tâm và bàn luận ở phần tiếp theo.

4.3.3 Tác dụng của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục

Trong nghiên cứu này, kết quả điều trị được đánh giá là tốt chỉ sau một lần thực hiện thủ thuật laser CO_2 mà không có biến chứng và không tái phát. Ở nhóm bệnh nhân chỉ được điều trị bằng laser CO_2 có tỉ lệ điều trị tốt cao hơn so với nhóm có uống cimetidin. Điều này chưa thể nói lên điều gì khi những bệnh nhân trong nhóm uống cimetidin chỉ mới uống được 2 tuần, và khả năng chống tái phát của bệnh nhân còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác không kém phần quan trọng đó là vị trí, kích thước, số lượng thương tổn, các bệnh lí lây truyền qua đường tình dục đi kèm cũng như kinh nghiệm của thầy thuốc và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân.

Theo Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B, các bệnh nhân của họ chỉ cần một lần được thực hiện laser CO_2 thì thương tổn đã sạch [60]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, theo bảng 3.36, nhóm can thiệp có tỉ lệ đốt sùi bằng laser CO_2 một lần là 50%, ở nhóm chứng tỉ lệ này là 64,52%. Ở cả hai nhóm nghiên cứu, số bệnh nhân phải điều trị bằng laser CO_2 lần 2, lần 3 hoặc hơn cũng chiếm tỉ lệ không nhỏ. Điều này có thể liên quan đến tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Tất cả những thủ thuật này đều được thực hiện trong vòng 3 tháng sau lần điều trị đầu tiên, đây là thời gian bệnh nhân nhóm can thiệp mới được uống cimetidin. Do vậy có thể hiểu kết quả điều trị tốt trong thời gian đầu thể hiện sự đáp ứng hầu như phụ

thuộc vào miễn dịch ban đầu của cả hai nhóm. Chính vì thế, chúng tôi chưa thể đánh giá hiệu quả của cimetidin trong 3 tháng đầu.

Bảng 3.37, 3.38 và bảng 3.39 cho thấy tỉ lệ tái phát sùi mào gà sau điều trị 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Sau 6 tháng nhóm can thiệp không có bệnh nhân nào tái phát và nhóm chứng có 9,68% bệnh nhân xuất hiện thương tổn mới. Điều này cho thấy sau khi uống cimetidin có lẽ tình trạng miễn dịch của nhóm can thiệp được cải thiện do cimetidin ngăn cản tế bào T ức chế, làm gia tăng hoạt động tăng sinh lympho bào vì vậy giúp tăng cường đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, điều này khiến cơ thể tăng khả năng đào thải virus HPV. Tuy nhiên, sau 12 tháng thì cả hai nhóm đều có tái phát ít với 3.13% (can thiệp) và 3.23% (chứng), điều này không loại trừ khả năng tái nhiễm HPV, hoặc do không còn tác dụng bảo vệ của cimetidin. Mặt khác theo một số tác giả thì uống cimetidin nên kéo dài khoảng 3 tháng thì khả năng phục hồi miễn dịch được đảm bảo hơn. Tuy nhiên, vì lo ngại việc cho thuốc uống kéo dài sẽ dễ khiến bệnh nhân không hợp tác nên chúng tôi chỉ định cimetidin trong 8 tuần, và trên thực tế chúng tôi vẫn có những bệnh nhân chỉ uống thuốc khoảng 4 tuần thì tự ngưng điều trị mà không thấy tái phát.

Mặc dù vậy, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân được uống cimetidin kèm thủ thuật laser CO_2 thì tỉ lệ tái phát ít hơn so với nhóm chỉ điều trị bằng laser CO_2. Tuy thế, sự khác biệt quan sát được không làm nổi bật vai trò chống tái phát bệnh sùi mào gà của cimetidin. Nhiều bằng chứng cho thấy cimetidin được biết đến với hiệu quả điều hòa miễn dịch do ngăn cản tế bào T ức chế, tạo điều kiện cho miễn dịch qua trung gian tế bào và vai trò này cũng đã được thể hiện qua nhiều nghiên cứu ứng dụng của cimetidin trong điều trị hạt cơm thường, u nhú đường hô hấp cũng, sùi mào gà như các bệnh da do virus khác như herpes simplex, u mềm lây…[80], [100]. Tác giả Michelle M. Lipke (2006) tổng hợp nhiều báo cáo về các nghiên cứu ứng dụng của cimetidin trong được trị hạt cơm thông thường và sùi mào gà đều

cho thấy hiệu quả của cimetidin cao hơn hẳn so với giả dược và khuyến cáo sử dụng thuốc này [58].

Nghiên cứu của Franco I. (2000) trên bốn trẻ bị sùi mào gà sinh dục và hậu môn lan tỏa cho kết quả rất tốt, liều cimetidin 30-40mg/kg/ngày; sạch tổn thương và được theo dõi hai năm sau điều trị thì tất cả những bệnh nhân này đều không tái phát [104]. Các tác giả cũng nhận thấy rằng cimetidin là lựa chọn đầu tay trong điều trị hạt cơm sinh dục và quanh hậu môn ở trẻ em khi các phương pháp khác chưa phù hợp để áp dụng [103], [104]. Tuy nhiên, để chứng minh vai trò của cimetidin trong điều trị chống tái phát sùi mào ở người lớn có lẽ cần nhiều nghiên cứu hơn nữa.

Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân uống cimetidin với liều 40mg/kg/24h (liều uống cao nhất của bệnh nhân chúng tôi là 2800mg/24h) trong thời gian 8 tuần đều không có tác dụng phụ gì xảy ra, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Sabesin. Theo S.M. Sabesin, nếu uống cimetidine kéo dài với liều >5g/ngày mới có thể gây bất lực và chứng vú to ở nam giới [96]. Cho đến nay, cimetidin có lẽ là một loại thuốc có giá thành thấp, dễ kiếm lại có nhiều nghiên cứu cho thấy có vai trò điều hòa và phục hồi miễn dịch trong các bệnh da do virus, bệnh da miễn dịch nói chung và sùi mào gà nói riêng. Do vậy, để phục vụ cho những bệnh nhân mắc bệnh vì hoàn cảnh khó cho phép tiếp cận với những thuốc điều hòa miễn dịch giá cao thì cimetidin có lẽ là một lựa chọn khá phù hợp trong việc giúp ngăn ngừa sự tái phát sùi mào gà, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của họ. Tuy thế, việc cần có những nghiên cứu thêm nữa về vai trò của cimetidin trong điều trị bệnh sùi mào gà ở người là rất cần thiết.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu từ 301 bệnh nhân STDs trong thời gian từ tháng 3/2011 đến tháng 6/2012, chúng tôi nhận thấy:

1.Tỉ lệ nhiễm HPV và các týp HPV

+ Tỉ lệ nhiễm HPV là 36,54%, nam giới là 19.27% và nữ giới là 17.27%.

+ 64,55% nhiễm đơn týp; 28,18% nhiễm 2 týp và 7,27% nhiễm từ 3 týp trở lên.

+ 12,7% nhiễm HPV nguy cơ thấp và 59,1% nhiễm HPV nguy cơ cao, 28,2% nhiễm HPV cả hai nhóm nguy cơ.

+ Nhóm HPV nguy cơ cao gặp chủ yếu là 16, 18 (10,56%) và 58 (6,21%); nhóm nguy cơ thấp nhiều nhất là 11 (40,37%), 6 (17,39%).

2. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và các yếu tố nguy cơ.

Tình trạng nhiễm HPV liên quan có ý nghĩa ở những bệnh nhân nhiễm STIs có những yếu tố nguy cơ sau:

+ Tuổi quan hệ tình dục lần đầu nhỏ hơn 18

+ Số bạn tình trong 3 tháng gần đây.

+ Thói quen hút thuốc

+ Không dùng bao cao su trong giao hợp (nam và bạn tình của đối tượng nữ)

+ Sử dụng thuốc ngừa thai (nữ)

+ Kiểu QHTD sinh dục-miệng

+ Nhiễm HSV-2.

3. Tác dụng của cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà sinh dục:

+ Về tỉ lệ tái phát:

- Sau 3 tháng: Nhóm can thiệp là 18.75%, nhóm chứng là 16.13%.

- Sau 6 tháng: Nhóm can thiệp không có bệnh nhân tái phát, nhóm chứng có 9.68% tái phát. Như vậy uống cimetidin giúp cải thiện tình trạng miễn dịch qua trung gian tế bào do ngăn cản tế bào T ức chế, nâng cao hoạt động tăng sinh lympho bào.

- Sau 12 tháng: hai nhóm đều có tái phát ít với 3.13% (can thiệp) và 3.23% (chứng), điều này không loại trừ khả năng tái nhiễm HPV, hoặc do không còn tác dụng bảo vệ của cimetidin.

+ 100% bệnh nhân uống cimetidin không có tác dụng phụ

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Luận án đã xác định được tỉ lệ nhiễm HPV và các týp HPV trên bệnh nhân STIs tại bệnh viện chuyên khoa đầu ngành.

2. Nêu được những yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm HPV ở bệnh nhân STIs.

3. Bước đầu đánh giá tác dụng điều hòa miễn dịch của cimetidin trong điều trị phòng tái phát bệnh sùi mào gà phối hợp với laser CO_2.

KIẾN NGHỊ

- Cần thiết xét nghiệm sàng lọc HPV ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục và nhóm đối tượng có nguy cơ cao nhằm phòng ngừa lây nhiễm và biến chứng.

- Trong những nghiên cứu tiếp theo, cần đánh giá hiệu quả của cimetidin trong bệnh sùi mào gà với mẫu lớn và thời gian dài hơn.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN

1. Hà Nguyên Phương Anh, Trần Hậu Khang, Nguyễn Duy Hưng (2013): **Tình hình nhiễm HPV (Human Papilloma virus) ở bệnh nhân có nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương**, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, số 10 (3/1013), t 4-11.
2. Hà Nguyên Phương Anh, Trần Hậu Khang, Nguyễn Duy Hưng (2014): **Đánh giá hiệu quả của Cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà tại Bệnh viện Da liễu trung ương**, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, số 16 (7/2014), t 3-10.

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Nhằm mục đích tầm soát khả năng nhiễm virus gây ra ung thư cổ tử cung ở nữ, ung thư dương vật ở nam giới và ung thư hậu môn ở bệnh nhân mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Kính mong quý anh (chị) dành chút thời gian để hợp tác. Chúng tôi xin chân thành cám ơn.

1.Họ và tên:

2.Tuổi:

3.Giới:

Nữ [ ] Nam[ ]

4.Địa chỉ:

5.Nghề nghiệp:

Công chức [ ] Công nhân [ ] Học sinh, sinh viên [ ]

Buôn bán [ ] Nông dân [ ] Bộ đội, công an [ ]

Lao động tự do [ ] Không [ ]

6.Trình độ học vấn:

Tiểu học [ ] Trung học [ ] Đại học [ ] Sau đại học [ ]

7.Tình trạng hôn nhân:

Có vợ (chồng) [ ] Độc thân [ ] Li hôn [ ] Li thân [ ]

8. Số điện thoại:

9. Ngày khám:

10. Tuổi quan hệ tình dục lần đầu:

11. Bạn tình :

Có[ ] Không [ ]

12. Số lượng bạn tình:

Một [ ] Hai [ ] Nhiều hơn hai [ ]

13. Thói quen dùng bao cao su:

Luôn luôn có[ ] Thỉnh thoảng [ ] Không [ ]

14. Sử dụng thuốc ngừa thai :

Có[ ] Không [ ]

15. Số lần mang thai:

Một [ ] Hai [ ] Nhiều hơn hai [ ]

16. Thói quen hút thuốc:

Có[ ] Không [ ] Hút thuốc thụ động [ ]

(Ngửi khói thường xuyên từ người khác)

17. Cách quan hệ tình dục:

Cổ điển [ ] Đường miệng [ ] Đường hậu môn [ ]

18. Tiền sử bệnh lây truyền qua đường tình dục :

Có [ ] Không [ ]

- Lậu [ ]
- Chlamydia trachomatis [ ]
- Viêm âm đạo do: nấm [ ] vi khuẩn [ ] trùng roi [ ]
- Giang mai [ ]
- Herpes simplex [ ]
- Sùi mào gà [ ]

Hà Nội, ngày tháng năm

Xin chân thành cám ơn

PHẦN DÀNH CHO BÁC SĨ

Mã bệnh phẩm :

I . Khám lâm sàng :

1. Triệu chứng cơ năng :

- Đái rắt [ ] Đái buốt [ ] Đái khó [ ] Đái máu [ ]
- Đau bụng dưới [ ] Đau khi quan hệ [ ] Đau tinh hoàn [ ]

2. Lây bệnh từ :

- Chồng (vợ) [ ] Bạn tình [ ] Gái mại dâm [ ]

3. Đã điều trị gì :

- Có [ ](kháng sinh gì : ……) Chưa [ ]

2. Khám lâm sàng :

2.1 Số lượng dịch tiết : ít [ ] nhiều [ ]

2.2 Tính chất dịch tiết :

- Trong [ ] Đục [ ] Bọt [ ] Mủ [ ]

2.3 Có viêm, đỏ đường sinh dục : có [ ] không [ ]

2.4 Vị trí tổn thương:

- Lỗ tiểu[ ] Âm vật[ ] Âm hộ[ ] Âm đạo[ ]
- Cổ tử cung [ ]
- Quy đầu [ ] Rãnh quy đầu [ ] Hãm dương vật [ ]
- Thân dương vật [ ] Gốc dương vật [ ] Bìu [ ]
- Da mu [ ] Tầng sinh môn [ ]
- Hậu môn và quanh hậu môn [ ]

2.5 Loại thương tổn:

- Sùi [ ] Dưới lâm sàng [ ] Hạt cơm [ ]

2.6. Mức độ tổn thương theo diện tích:

- Nhẹ ($d \leq 1\ cm^2$)[[ ] Trung bình ($1\ cm^2 < d \leq 3\ cm^2$)[ ]
- Nặng ($3cm^2 < d \leq 6\ cm^2$)[ ]

2.7. Mức độ tổn thương theo vị trí giải phẫu

- Tại chỗ (1 vị trí) [ ] Lan tỏa ($\geq$ 2 vị trí)[ ]

II. Cận lâm sàng :

1. Xét nghiệm xác định bệnh lây truyền qua đường tình dục:

- Lậu [ ] Chlamydia trachomatis [ ]Viêm âm đạo do trùng roi [ ]
- Giang mai [ ] Herpes simplex [ ] Nhiễm HPV [ ]
- Pap smear : Bất thường [ ] Không [ ]

2. Định týp HPV bằng PCR :

- Týp 16 [ ] týp 18 [ ] týp khác [ ] (ghi rõ :)

III. Điều trị sùi mào gà :

1. Ngày bắt đầu điều trị:

2. Điều trị bằng laser CO_2 :

Lần 1 [ ] lần 2 [ ] lần 3 [ ] hơn 3 lần [ ]

3. Điều trị bằng cimetidine :

- Tính theo liều 40mg/kg/24 h :

- Tác dụng phụ :

Đau đầu [ ] Chóng mặt, hoa mắt [ ] Buồn nôn, nôn mửa [ ]

Vú lớn ở nam giới [ ] Phát ban [ ] Bất lực [ ]

Shock phản vệ [ ] Hồng ban đa dạng [ ] Hồng ban nút [ ]

Stevens-Johnson [ ] Ly thượng bì hoại tử nhiễm độc [ ]

4. Theo dõi sau điều trị :

Thời gian	Tái phát	Kích thước	Số lượng
3 tháng			
6 tháng			
1 năm			

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là:

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu tác dụng của thuốc cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà tại BV DLTW và không có thắc mắc gì.

Hà nội, ngày tháng năm

Ký tên

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A.R. Giulianoa, G. Tortolero-Lunab , et al.(2008): Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions, *Vaccine 26S*, K17–K28.
2. Alwyn Rapose (2009). Human papillomavirus and genital cancer, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy*, 75(3), 236-244.
3. Anna-Barbara Moscicki(2007). HPV infections in adolescents, *Disease Markers 23* 229–234, *Journal of Cancer*, **127(12),** 2831–2840.
4. A. Handisurya, C. Schellenbacher, R. Kirnbauer (May 2009): Diseases caused by human papillomaviruses (HPV), *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Volume 7, Issue 5, pages 453–466.
5. Dana E. Rollison, Michael Pawlita, Anna R. Giuliano et al. (15 November 2008): Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding nonmelanoma skin cancers, *International Journal of Cancer*Volume *123*, *Issue 10*, pages 2337–2342.
6. Ingo Nindl, Marc Gottschling and Eggert Stockfleth (2007): Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: Basic virology and clinical manifestations, *Disease Markers 23*: 247–259.
7. Ethel-Michele de Villiers, Claude Fauquet,et al.(2004): Classification of papillomaviruses, *Virology* 324, 17-27.
8. Zur Hausen H (1996): Papillomavirus infections--a major cause of human cancers, *Biochim Biophys Acta*; 1288:F55-78.
9. Eileen M. Burd (2003): Human Papillomavirus and cervical cancer, *Clin. Microbiol. Rev. January 2003*,vol. 16 no. 1 1-17.

10. F. Xavier Bosch and Silvia de Sanjos´e (2007): The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer, *Disease Markers 23*: 213–227.
11. Wikipedia (2013), Human papilloma virus, *en.wikipedia.org*.
12. Luisa Barzon, Valentina Militello, et al. (2010): Distribution of Human Papillomavirus types in the Anogenital Tract of Females and Males, *Journal of Medical Virology* 82:1424–1430.
13. M. R. Pow-Sang, V. Benavente, C. Morante, et al. (2002) : Cancer of the Penis, *Cancer Control*. 9(4).
14. J.R. Daling, M.M. Madeleine, L.G.Johnson et al.(15 July 2004): Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer, *Cancer* *Volume 101, Issue 2,* pages 270–280.
15. D. A. Burns (January 1992), 'Warts and all'-the history and folklore of warts: a review, *Journal of the Royal Society of Medicine* Volume 85, 37.
16. Dan.P. Zandberg, R. Bhargava, S. Badin, K.J. Cullen (2013): The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers, *CA Cancer J Clin*; 63:57-81.
17. L. Gissmann, L. Wolnikt, H. Ikenberg, et al.(January 1983): Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers, *Proc. NatL Acad. Sci USA*, Vol. 80, pp. 560-563.
18. M. Durst, L. Gissmann, H.Ikenberg and H. Zur Hausen (June 1983): A papillomavirus, DNA- from a cervical carcinoma and-its - prevalence in cancer biopsy samples from different, *Proc. NatL Acad. Sci. USA,*Vol. 80, pp. 3812-3815.
19. De Villiers EM. (1998): Human papillomavirus infections in skin cancers, *Biomed Pharmacother*; 52(1):26-33.

20. J. C. Cardoso, E. Calonje, Cutaneous manifestations of human papillomaviruses:A review, *Acta Dermatoven APA* Vol 20, 2011, No 3.
21. Xavier Castellsagué (2008): Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer, *Gynecologic Oncology* 110 (2008) S4–S7.
22. John Doorbar (2007): Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection, *Disease Markers 23*: 297–313.
23. A. F. Padel, V. A. Venning et al. (1990): Human papillomaviruses in anogenital warts in children: typing by in situ hybridisation, *BrMedJ 1990;3*-:1491-4.
24. Chyong-Huey Lai, Angel Chao, Chee-Jen Chang et al. (1 October 2008): Host and viral factors in relation to clearance of human papillomavirus infection: A cohort study in Taiwan, *International Journal of Cancer*Volume 123, Issue 7, pages 1685–1692.
25. Jill E. Koshiol, Jane C. Schroeder, Denise J. Jamieson et al. (1 October 2006): Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus .*International Journal of Cancer* Vol. 119, Is. 7, pages 1623–1629.
26. Patti E. Gravitt (2011),The known unknowns of HPV natural history, *J Clin Invest.*;121(12):4593–4599.
27. Nguyễn Vượng và cộng sự (2007): Virus sinh u nhú ở người (HPV): Mối liên quan với viêm, u, ung thư, đặc biệt ung thư cổ tử cung, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tập 330, tháng 1 2007, 1-97.
28. D.Pim, L.Banks (June/July 2010): Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses, *APMIS* Vol. 118, Is. 6-7, pages 471–493.

29. Marcos A. Scheiner, Mercia M. Campos, et al.(July-August,2008): Human Papillomavirus and Penile Cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV Typing and Clinical Features, *International Braz J Urol* Vol. 34 (4): 467-476.
30. José Eduardo Levi (2011): Low and High-Oncogenic Risk Human Papillomaviruses: Every Rule Has its Exception, *DST - J bras Doenças Sex Transm 2011*;23(4):174-176.
31. Lê Huy Chính (2007): Human Papillomavirus (HPV), *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tập 330, tháng 1 2007, 105-108.
32. Lê trung Thọ, Trần Văn Hợp (2019): Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội, tìm hiểu một số yếu tố liên quan, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 13, Phụ bản của Số 1.
33. Nguyễn Thúy Hương (2007): Virus sinh u nhú ở người (HPV) và ung thư cổ tử cung, *Tạp chí Y Học Việt Nam* tập 330, tháng 1 2007, 138-142.
34. Mike F. Janicek, Hervy E. Averette (March/April 2001): Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis, and Therapeutics; *A Cancer Journal for Clinicians*, Volume 51, Issue 2, pages 92–114.
35. Bethany A. Weaver (March 2006), Epidemiology and Natural History of Genital Human Papillomavirus Infection, Epidemiology and Natural History of HPV Infection • Supplement 1 • Vol 106 • No 3.
36. Rabia Faridi, Amreen Zahra, Khalida Khan, Muhammad Idrees (2011): Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer, *Virology Journal*, 8:269.
37. Carrie M. Nielson, Robin B. Harris et al (April 2009) : Multiple-Type Human Papillomavirus Infection in Male Anogenital Sites: Prevalence and Associated Factors, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18; 1077*.

38. Carrie M. Nielson, Robin B. Harris, A.R. Giulliano et al. (2007) : Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men, *The Journal of Infectious Diseases*; 196:1137–45.

39. Joel M. Palefsky (2007): HPV infection in men, *Disease Markers 23*: 261–272.

40. Trần Thị Lợi , Hồ Vân Phúc (2010): Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus và các yếu tố liên quan của phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi tại TP.HCM, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 14, Phụ bản của Số 1.

41. Nguyễn Sào Trung (2007): HPV và tổn thương cổ tử cung, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 11, Phụ bản Số 3, 1-4.

42. A.R. Giuliano, E.Lazcano, L. L.Villa et al. (15 March 2009): Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study, *International Journal of Cancer* Vol 124 (6), pages 1251–1257.

43. Blackwell Munksgaard (2004): Human papillomavirus infection, *American Journal of Transplantation* 2004; 4 (Suppl. 10): 95–100.

44. G. Nyitray, R.J. Carvalho da Silva, A.R.Giuliano (Jan 2011): Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study, *J Infect Dis.;* 203(1): 49–57.

45. Kevin A. Ault (2006), Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract, *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* Volume 2006, Article ID 40470, Pages 1–5.

46. Morgan Marks, Patti E. Gravitt , Swati B. Gupta et al. (15 June 2011): The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence, *International Journal of Cancer*, Volume 128, Issue 12, pages 2962–2970.

47. S Franceschi, X Castellsague, L Dal Maso et al.(2002): Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men, *British Journal of Cancer* 86, 705 – 711.
48. Human Papillomavirus, *Rook's Textbook of dermatology Vol 1, 8th edition* 2010, Wiley-Blackwell, p1525-1547.
49. Grace F. Kao et al.(2012): Epidermodysplasia verruciformis, *medicine.medscape.com.*
50. C.A. Harwood, T. Surentheran, P. Sasieni et al. (May 2004): Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin, *British Journal of Dermatology* Vol 150, 5, pages 949–957.
51. Y-H. Li, G. Chen, X-P. Dong, H-D. Chen (November 2004): Detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in nongenital seborrhoeic keratosis, *British Journal of Dermatology,*Vol 151(5), pages 1060–1065.
52. M. R. Pow-Sang, V. Benavente, C. Morante, et al. (2002) : Cancer of the Penis, *Cancer Control*. 9(4).
53. Reinhard Kirnbauer, Petra Lenz and Martin M Okun, Human Papillomavirus, *Dermatology Vol 2, 2nd edition, Mosby Elsevier* 2008, p 1183-1198.
54. Cục phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y Tế (2008). Chẩn đoán và điều trị các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục. *Nhà xuất bản Y Học*, Hà Nội, 2008.
55. Peter A Gearhart, Thomas C Randall (2013): Human Papillomavirus, *emedecine.medscape.com.*
56. Allison Rivera, Stephen K. Tyring (2004): Therapy of cutaneous human Papillomavirus infections, *Dermatologic Therapy, Vol. 17, 2004, 441–448.*

57. Margaret A. Stanley (2012): Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies, *Journal of General Virology(2012)*, 93,681–691.

58. Michelle M. Lipke (2006): An Armamentarium of Wart Treatments, *Clinical Medicine & Research*, Volume 4, Number 4: 273-293.

59. S J Kraus , K M Stone,. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation, *Genitourin Med* 1990;66:16-19.

60. Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B (2012): CO2 Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT), *Iranium Journal of Mcrobiology, Volume 4 Number 4*:187-190.

61. Ruffieux C, Gueissaz F, Morier P (1990): Treatment of condylomata acuminata: efficacy of the carbon dioxide laser, *Ann Dermatol Venereol* 1990;117(2):97-101.

62. Katja Semprimoznik, Robin Sult, Masa Gorsic (2012), Treatment of warts with 1064 nm Nd:YAG, *Journal of the Laser and Health Academy*, Vol. 2012, No.1.

63. Tae Young Han, Ji Ho Lee et al (2009), Long-Pulsed Nd:YAG Laser Treatment of Warts: Report on a Series of 369 Cases, *J Korean Med Sci*. 2009 October; 24(5): 889–893.

64. Halasz CL (1994): Treatment of common warts using the infrared coagulator, J Dermatol Surg Oncol. 1994 Apr;20(4):252-6.

65. Piskin S, Aksoz T, Gorgulu A.(2004): The treatment of common warts with infrared coagulation, J Dermatol. 2004 Dec;31(12):989-92.

66. Ilse Stragier, Robert Snoeck et al (2002). Local Treatment of HPV-Induced Skin Lesions by Cidofovir, *Journal of Medical Virology* 67:241–245.

67. Ep Kubeyinje (1996): Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children, *Journal of Dermatological Treatment*, , Vol. 7, No. 1 , Pages 21-22.

68. Maytham M. Al-Hilo, Shakir J. Al-Saedy and Wesam A. Jawad (2013): Treatment of Plane Wart with Topical Adapaline Gel 0.1%: An Open Therapeutic Trial, *Journal of Applied Medical Sciences*, vol. 2, no. 2, 2013, 87-98.

69. H. Scho¨fer (2007), Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies, *British Journal of Dermatology 2007*,157 (Suppl. 2), 52–55.

70. Hober D, Ajram L et al (2005) : Mechanisms of imiquimod indirect antiviral activity, *Ann Biol Clin.*2005 Mar-Apr;63(2):155-63.

71. M.L. Diamantis, B.L. Bartlett, S.K. Tyring (2009): Safety, Efficacy & Recurrence Rates of Imiquimod Cream 5% for Treatment of Anogenital Warts, *Skin Therapy Letter June 2009*, Vol 14, Number 5.

72. Mun JH, Kim SH, et al (2011). Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study, *J Dermatol.*2011 Jun;38(6):541-5.

73. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol 2002*;146: 423–31.

74. Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA (2007).Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J*2007;28: 1418–21.

75. Silvio Tatti, James M. Swinehart et al (2008): Sinecatechins, a Defined Green Tea Extract, in the Treatment of External Anogenital Warts :A Randomized Controlled Trial, *Obstet Gynecol 2008; Vol* 111:1371–9.

76. S. Tatti, E. Stockfleth et al (2010): Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts, *British Journal of Dermatology*, 162,pp176–184.

77. Maronn MSalm et al (2008): One-year experience with candida antigen immunotherapy for warts and molluscum, *Pediatr Dermatol. 2008* Mar-Apr;25(2):189-92.

78. Molinder HK (Oct 1994): The development of cimetidine: 1964-1976. A human story, *J Clin Gastroenterol,* 19(3):248-54.

79. Tagamet®: Discovery of HistamineH_2-receptor Antagonists, *National Historic Chemical Landmarks*. American Chemical Society. Retrieved June 25, 201.

80. Scheinfeld N (March 2003): Cimetidine: a review of the recent developments and reports in cutaneous medicine, *Dermatol. Online J.*9 (2): 4

81. Andrew Somogyi, Roland Gugler, (1983): Clinical pharmacokinetics of cimetidin, *Clin Pharmakokinet*, Nov-Dec: 8(6): 463-95.

82. Pedersen P.U, Miller R. (1980): Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in humans, *J. pharm.Sci*., 69, 394-398.

83. Dr G. Bodemar, B. Norlander, A. Walan (Aug 1981): Pharmacokinetics of Cimetidine after single doses and during continuous treatment, *Clinical pharmacokinetics*,vol 6, issue 4, p: 306-315.

84. W.L. Burland, W.A.M. Duncan, T. Hesselbo et al (1975): Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H2-receptor antagonist, in healthy man, *Br. J. clin. Pharmac. 2*: 481-486.

85. G. Bodemar, B. Norlander et al. (1979) : The absorption of cimetidine before and during maintenance treatment with cimetidine and the influence of a meal on the absorption of cimetidine-study in patients with peptic ulcer disease, *Br. J. Clin. Pharmac.*,7, 23-31.

86. G. Bodemar, B. Norlander, A. Walan (Aug 1981): Pharmacokinetics of Cimetidine after single doses and during continuous treatment, *Clinical pharmacokinetics,*vol 6, issue 4, p: 306-315.

87. J.Webster, P.W. Brunt, N.A.G. Mowat, R. Griffiths et al.(1981): Cimetidine-a clinical and pharmacokinetic study, *Br. J. clin. Pharmac*, 11, 333-338.

88. R. Larsson, P. Erlanson, G. Bodemar et al,(1982): The pharmacokinetics of cimetidine and its sulphoxide metabolite in patients with normal and impaired renal function, *Br. J. clin. Pharmac*, 13,p: 163-170.

89. E. Jantratid, S. Prakongpan, J.B. Dressman, G.L. Amidon, H.E. Junginger et al. (2006): Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Cimetidine, *Journal of pharmaceutical sciences, vol.95, no.5*, 974-986.

90. Jia-Qing Huang, R. H. Hunt, (2001): Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,*Vol. 15, No. 3: pp. 355±370.

91. Levine M, Law EY, Bandiera SM, Chang TK, Bellward GD (February 1998): In vivo cimetidine inhibits hepatic CYP2C6 and CYP2C11 but not CYP1A1 in adult male rats,*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*284 (2): 493–9.

92. Drugs.com (2013): Cimetidine side effects, from the internet

93. M. Sonnenblick, A.J. Rosin, N. Weissberg (July1982): Neurological and psychiatric side effects of cimetidinereport of 3 cases with review of the literature, *Postgraduate Medical Journal 58*: 415-418.

94. Sivelle PC, Underwood AH, Jelly JA (March 1982): The effects of histamine H2 receptor antagonists on androgen action in vivo and dihydrotestosterone binding to the rat prostate androgen receptor in vitro, *Biochemical Pharmacology* 31 (5): 677–84.
95. Stephen J. Winters, Judy Lee, Philip Troen (1979): Competition of the histamine H2 antagonist cimetidine for androgen binding sites in men, *American Journal of Andrology*,vol 1: 111-114.
96. Sabesin SM (1993), Safety issues relating to long-term treatment with histamine H2-receptor antagonists, *Aliment Pharmacol Ther*. 7 Suppl 2: 35–40.
97. Saltissi, A. Crowther et al. (1981): The effects of chronic oral cimetidine therapy on the cardiovascular system in man, *Br. J. clin. Pharmac*, 11,497-503.
98. Andrew Somogyi, Roland Gugler (1982) : Drugs interation with cimetidin, *Clinical Pharmacokinetics*, *Vol 7*, *Issue 1*: 23-41.
99. EM Sorkin, DL Darvey (Feb 1983): Review of cimetidine drug interactions, *Ann Pharmacother* vol. 17, no. 2, p: 110-120.
100. Aram H (April 1987): Cimetidin in dermatology. *International Journal of Dermatology* 26 (3): 161–66.
101. Ertan Yilmaz, Erkan Alpsoy, Erdal Basaran (1996): Cimetidine therapy for warts: A placebo-controlled, a double-blind study, *J Am Acad Dermatol*, 34,p:1005-7.
102. Cindy J. Rogers, Mary D. Gibney, Elaine C. Siegfried, et al. (1999): Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: Is it any better than placebo?, *J Am Acad Dermatol*; 41:123-7.
103. Fit KE, Williams PC (July 2007): Use of histamine2-antagonists for the treatment of verruca vulgaris. *Ann Pharmacother* 41 (7): 1222–6.

104. Franco I (2000): Oral cimetidin for the management of genital and perigenital warts in children, *J URol*, 164(3 Pt 2):1074-5.
105. Culton DA, Morrell DS, Burkhart CN (Jul 2009): The management of condyloma acuminata in the pediatric population, *Pediatr Ann.*;38(7):368-72.
106. Dohil M, Prendiville (1996): Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients, *Pediatr Dermatol*; 13(4):310-2.
107. Faloon, William; Kitchen, Kate (March 2001): "Tagemet to Treat Herpes and Shingles". *Life Extension Magazine*. Retrieved 2009-03-05.
108. S. Van der spuy, D. W. Levy, W. Levin (1980): Cimetidin in the treatment of Herpes virus infections, *S. Afr. med.J.*, 58, 112.
109. Winters SJ, Banks JL, Loriaux DL (March 1979): Cimetidin is an antiandrogen in the rat, *Gastroenterology*76 (3): 504–8.
110. Golditch IM, Price VH (June 1990): Treatment of hirsutism with cimetidine. *Obstetrics and Gynecology*75 (6): 911–3.
111. Inimioara M. Cojocaru, V. Sapira, G. Socoliuc, et al. (2012): Acute Intermittent Porphyria – Diagnostic and Treatment Traps, *Rom. J. Intern. Med,* 50, 1, 33–41.
112. M. D. Coleman, L. E. Rhodes, A. K. Scotf, J. L. Verbov, et al. (1992): The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients, *Br. J. clin. Pharmac,* 34, 244-249.
113. Le Huu Doanh, Tran Hau Khang (2007): Condylomata acuminata treatment with carbon dioxide laser in comparison with 0.15% podophylotoxin cream, *Laser therapy* 16.2: 67-73
114. Jeffrey M. Partridge, James P. Hughes, Qinghua Feng et al (2007): Genital Human Papillomavirus Infection in Men: Incidence and Risk

Factors in a Cohort of University Students, *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196: 1128–36.

115. Liu SS, Chan KYK, Leung RCY, Chan KKL, Tam KF, et al. (2011) Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus (HPV) Infection in Southern Chinese Women – A Population-Based Study. *PLoS ONE* 6(5): e19244.
116. Edith I. Svare, Susanne K. Kjaer, Anne-Marie Worm et al (1998): Risks factors for HPV Infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparision between two areas with difference cervical cancer incidence, *Int. J. Cancer:* 75, 1–8 (1998).
117. Rachel L. Winer, James P. Hughes, Qinghua Feng et al (2012): Prevalence and risk factors for oncogenic HPV infections in high-risk mid-adult women, *Sex Transm Dis*. 2012 November ; 39(11): 848–856.
118. Edith R. Bahmanyar, Jorma Paavonen, Paulo Naud et al (2012): Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial, *Gynecologic Oncology* 127 (2012) 440–450.
119. E. I Svare, S K Kjaer, A M Worm et al (2002): Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic, *Sex Transm Infect 2002*;78:215–218.
120. Amanda F. Dempsey (2008), Human Papillomavirus:The Usefulness of Risk Factors in Determining Who Should Get Vaccinated, *Reviews in Obstetrics and Gynecology* Vol. 1 No. 3.
121. Nguyễn Thị Thời Loạn và cộng sự (2013), Mô tả một số yếu tố liên quan đến phân bố Chlamydia trachomatis, Human Papillomavirus, đến kháng thuốc của vi khuẩn lậu trên bệnh nhân STD tại miền Trung Tây Nguyên năm 2010-2012, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam, số 12 (9/2013), 19-28.*

122. Châu Khắc Tú (2009), Đánh giá tình trạng nhiễm HPV tại Bệnh viện Trung ương Huế, website Chau Khac Tu.

123. Y. P. Bao, N. Li, J.S. Smith et al (2007): Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis, International Journal of Gynecological Cancer, Volume 18, Issue 1, p.71–79, January/February 2008

124. Rachel L. Winer, Shu-Kuang Lee et al (2003): Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students, *America Journal of Dermatology*, Vol. 157, No 3.

125. Zhonghu He, Ying Liu, Yuan Sun et al (2013): Human Papillomavirus Genital Infections among Men, China, 2007–2009, *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 6, June 2013.

126. Kazuyoshi Shigehara, Toshiyuki Sasagawa et al (2010): Prevalence of human papillomavirus infection in the urinary tract of men with urethritis, International Journal of Urology (2010) 17, 563–569.

127. Jessica A. Kahn, Susan L. Rosenthal et al (2002): Mediators of the Association Between Age of First Sexual Intercourse and Subsequent Human Papillomavirus Infection, *Pediatrics*, 2002, 109, e5.

128. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H (2010): Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity, *J Autoimmun.* 2010 May;34(3):J258-65.

129. E.L. Franco, A.R. Spence (2008): Commentary: Smoking and Human Papillomavirus Infection: The Pursuit of Credibility for an Epidemiologic Association, *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):547-548.

130. Samina Alam,Michael J. Conway et al (2008): The Cigarette Smoke Carcinogen Benzo[*a*]pyrene Enhances Human Papillomavirus Synthesis, *J Virol*. Jan 2008; 82(2): 1053–1058.

131. Hai-Rim SHIN, Duk-Hee LEE, Rolando HERRERO (2002): Prevalence of Human Papillomavirus Infection in women in Busan, South Korea, *Int. J. Cancer:* 103, 413–421 (2003)
132. Rachel L. Winer, James P. Hughes, Qinghua Feng et al (2006): Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women, *the New England Journal of Medicine*, Vol 354, No 25: 45-54.
133. Green JB, Berrington de Gonzalez A et al (2003): Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives, British journal of cancer, 2003 Jun 2;88(11):1713-20.
134. Morgan Marks, Patti E. Gravitt, Swati B. Gupta (2011): The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence, *International Journal of Cancer*, Volume 128, Issue 12, pages 2962–2970.
135. Rajiv Saini, Santosh Saini, and Sugandha Sharma (2010): Oral Sex, Oral Health and Orogenital Infections, *J Glob Infect Dis*. 2010 Jan-Apr; 2(1): 57–62.
136. Gabriella M. Anic , Anna R. Giuliano (2011). Genital HPV infection and related lesions in men, Prev Med. 2011 October ; 53(1), S36–S41.
137. Le Poole C, Denman CJ, Arbiser JL (2008). Immunosuppression may be present within condyloma acuminate. *J Am Acad Dermatol*. 59, 967-974.
138. Nguyễn Quý Thái (2011). Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh sùi mào gà sinh dục bằng phẫu thuật laser CO_2 và so sánh kết quả điều trị bằng dao điện tại một số phòng khám da liễu-khu vực TP. Thái Nguyên, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, 04-t.25-30.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	MÃ SỐ	HỌ	TÊN	NĂM SINH	GIỚI TÍNH	NGÀY KHÁM
1	P005	Phan Tú	A.	1990	Nữ	10/05/11
2	P037	Nguyễn Thúy	A.	1989	Nữ	11/05/11
3	P007	Nguyễn Thế	A.	1982	Nam	10/05/11
4	P004	Đặng	A.	1985	Nam	09/05/11
5	P168	Nguyễn Thị Mai	A.	1984	Nữ	19/07/11
6	P165	Hoàng Thị Thanh	A.	1986	Nữ	19/07/11
7	P100	Nguyễn Thị	A.	1978	Nữ	20/06/11
8	P066	Nguyễn Thị Thúy	A.	1990	Nữ	30/05/11
9	P205	Võ Trúc	A.	1987	Nữ	10/08/11
10	P197	Vũ Thế	A.	1974	Nam	08/08/11
11	P172	Hoàn Thúy	A.	1984	Nữ	20/07/11
12	P126	Nguyễn Thế	A.	1988	Nam	23/06/11
13	P026	Nguyễn	A.	1971	Nam	11/07/11
14	P083	Nguyễn Thị	B.	1990	Nữ	18/07/11
15	P207	Đào Văn	B.	1960	Nữ	10/08/11
16	P073	Trần Ngọc	B.	1987	Nam	31/05/11
17	P151	Nguyễn Thị	B.	1990	Nữ	18/07/11
18	P190	Lương Đức	B.	1982	Nam	22/07/11
19	P051	Phạm Thị Hải	B.	1983	Nữ	12/05/11
20	P091	Nguyễn Đắc	B.	1956	Nam	03/06/11
21	P054	Nguyễn Thị Vân	C.	1979	Nữ	12/05/11
22	P048	Hoàng Chí	C.	1988	Nam	11/05/11
23	P157	Vũ Duy	C.	1991	Nam	19/07/11
24	P076	Nguyễn Đình	C.	1971	Nữ	01/06/11
25	P264	Nguyễn Mạnh	C.	1990	Nam	25/08/11
26	P262	Đỗ Văn	C.	1986	Nam	25/08/11
27	P183	Nguyễn Anh	C.	1983	Nam	21/07/11
28	P034	Đào Mạnh	Ch.	1979	Nữ	11/05/11
29	P233	Trần Văn	Ch.	1979	Nam	11/08/11
30	P192	Trần Văn	Ch.	1978	Nam	08/08/11
31	P087	Nguyễn Tiến	D.	1981	Nam	02/06/11
32	P082	Đặng Văn	D.	1984	Nam	01/06/11
33	P277	Bùi Văn	D.	1987	Nam	26/08/11
34	P302	Nguyễn Văn	D.	1989	Nam	12/10/11
35	P155	Bùi Mạnh	D.	1983	Nam	19/07/11
36	P185	Bùi Văn	D.	1988	Nam	21/07/11
37	P024	Trần Huy	D.	1988	Nam	11/05/11
38	P001	Trương Thành	Đ.	1994	Nữ	09/05/11

39	P117	Phùng Văn	Đ.	1982	Nam	22/06/11
40	P253	Nguyễn Quốc	Đ.	1983	Nam	23/08/11
41	P232	Mạnh Quang	Đ.	1989	Nam	11/08/11
42	P295	Hoàng Văn	Đ.	1983	Nam	15/09/11
43	P263	Hoàng Đình	Đ.	1988	Nam	25/08/11
44	P215	Đường Thượng	Đ.	1986	Nữ	10/08/11
45	P216	Nguyễn Văn	Đ.	1983	Nam	10/08/11
46	P049	Nguyễn Thị Hương	G.	1989	Nữ	11/05/11
47	P201	Vi Thị	G.	1984	Nữ	10/08/11
48	P120	Ngô Thị	Gi.	1985	Nữ	22/06/11
49	P050	Mai Thị	H.	1985	Nữ	12/05/11
50	P043	Trịnh	H.	1980	Nam	11/05/11
51	P040	Nguyễn Quốc	H.	1986	Nam	11/05/11
52	P038	Đoàn Kim	H.	1988	Nữ	11/05/11
53	P036	Nguyễn Thị	H.	1978	Nữ	11/06/11
54	P033	Tống Hồng	H.	1984	Nam	11/07/11
55	P031	Thân Văn	H.	1977	Nam	11/08/11
56	P028	Cáp Thị	H.	1988	Nữ	11/09/11
57	P025	Kiều Ánh	H.	1982	Nữ	11/10/11
58	P022	Trần Thị Minh	H.	1985	Nữ	10/05/11
59	P020	Thân Thị	H.	1980	Nữ	10/06/11
60	P129	Thanh Kim	H.	1978	Nữ	10/07/11
61	P017	Trần Thu	H.	1982	Nữ	10/08/11
62	P006	Trần Thu	H.	1990	Nữ	09/05/11
63	P003	Lê Thị	H.	1990	Nữ	09/05/11
64	P167	Nguyễn Thị	H.	1959	Nữ	19/07/11
65	P162	Trần Thị	H.	1990	Nữ	19/07/11
66	P160	Nguyễn Thành	H.	1982	Nam	19/07/11
67	P137	Cao Đức	H.	1979	Nam	24/06/11
68	P135	Lê Thị	H.	1974	Nữ	23/06/11
69	P132	Phạm Khắc	TH.	1987	Nam	23/06/11
70	P123	Hoàng Thị	H.	1983	Nữ	22/06/11
71	P122	Hoàng Thị	H.	1989	Nữ	22/06/11
72	P112	Bùi Văn	H.	1981	Nam	21/06/11
73	P111	Nguyễn Thị	H.	1991	Nữ	21/06/12
74	P070	Phạm Thị	H.	1990	Nữ	21/06/11
75	P102	Bùi Lê	H.	1983	Nữ	20/06/11
76	P080	Nguyễn Thị	H.	1986	Nữ	01/06/11
77	P062	Vũ Hữu	H.	1984	Nam	30/05/11
78	P059	Mai Danh	H.	1977	Nam	13/05/11
79	P055	Nguyễn Thu	H.	1993	Nữ	12/05/11

80	P285	Hoàng Mạnh	H.	1982	Nam	12/09/11
81	P280	Nguyễn Thị	H.	1995	Nữ	12/09/11
82	P278	Nguyễn Hữu	H.	1986	Nam	26/08/11
83	P271	Lâm Phúc	H.	1985	Nam	25/08/11
84	P259	Trần Thị	H.	1983	Nữ	24/08/11
85	P256	Hoàng Văn	H.	1981	Nam	24/06/11
86	P252	Nguyễn Minh	H.	1976	Nam	23/08/11
87	P250	Nguyễn Thị	H.	1986	Nữ	23/08/11
88	P248	Biện Thị Thu	H.	1977	Nữ	23/08/11
89	P240	Nguyễn Thị Mỹ	H.	1983	Nữ	22/08/11
90	P239	Vũ Thị	H.	1987	Nữ	12/08/11
91	P235	Phạm Thanh	H.	1977	Nữ	12/08/11
92	P226	Mai Thu	H.	1988	Nữ	11/08/11
93	P220	Nguyễn	H.	1958	Nam	11/08/11
94	P217	Nguyễn Minh	H.	1985	Nữ	10/08/11
95	P211	Nguyễn Thị	H.	1988	Nữ	10/08/11
96	P208	Hoàng Lan	H.	1969	Nữ	10/08/11
97	P206	Đỗ Văn	H.	1981	Nam	10/08/11
98	P196	Hoàng Thanh	H.	1968	Nam	08/08/11
99	P180	Nguyễn Thúy	H.	1968	Nữ	21/07/11
100	P199	Vũ Thị	H.	1979	Nữ	09/08/11
101	P088	Nguyễn Thị	H.	1975	Nữ	23/06/11
102	P110	Bùi Duy	H.	1990	Nam	24/08/11
103	P200	Nguyễn Sơn	H.	1981	Nam	10/08/11
104	P213	Vũ Trọng	H.	1987	Nam	10/08/11
105	P134	Phí Thị	H.	1993	Nữ	23/06/11
106	P109	Phạm Thị	H.	1990	Nữ	21/06/11
107	P308	Phạm Thị	H.	1990	Nữ	03/11/11
108	P019	Dương Văn	H.	1985	Nam	10/07/11
109	P189	Lê Thị	H.	1973	Nữ	22/07/11
110	P209	Nguyễn Quốc	H.	1971	Nam	10/08/11
111	P212	Lê Thị	H.	1978	Nữ	10/08/11
112	P170	Vũ Quang	H.	1986	Nam	20/07/11
113	P219	Lưu Đình	H.	1989	Nam	10/08/11
114	P106	Trần Phương	H.	1991	Nữ	21/06/11
115	P186	Nguyễn Đình	H.	1983	Nam	21/07/11
116	P041	Cao Sĩ	K.	1989	Nam	11/05/11
117	P154	Hà Thị Ánh	K.	1988	Nữ	19/07/11
118	P184	Nguyễn Văn	K.	1980	Nam	21/07/11
119	P310	Nguyễn Đăng	K.	1984	Nam	03/11/11
120	P009	Trịnh Văn	Kh.	1982	Nam	09/05/11

121	P140	Đào Đăng	Kh.	1982	Nam	24/06/11
122	P294	Nguyễn Tuấn	Kh.	1973	Nam	15/09/11
123	P247	Nguyễn Hữu	Kh.	1983	Nam	23/08/11
124	P015	Bùi Thị	L.	1988	Nữ	09/05/11
125	P012	Nguyễn Thị	L.	1981	Nữ	09/04/11
126	P159	Vũ Thị	L.	1984	Nữ	19/07/11
127	P150	Tạ Thị	L.	1967	Nữ	18/07/11
128	P127	Ngô Mai	L.	1987	Nữ	23/06/11
129	P128	Nguyễn Thị	L.	1979	Nữ	23/06/11
130	P115	Võ Mạnh	L.	1983	Nam	21/06/11
131	P084	Trần Thị Thùy	L.	1988	Nữ	01/06/11
132	P063	Phạm Thị	L.	1976	Nữ	31/05/11
133	P286	Tăng Văn	L.	1976	Nam	13/09/11
134	P274	Nguyễn Đình	L.	1984	Nam	25/08/11
135	P273	Nguyễn Thị	L.	1988	Nữ	25/08/11
136	P260	Dương Phương	L.	1986	Nữ	24/08/11
137	P227	Dương Thành	L.	1984	Nam	11/08/11
138	P210	Nguyễn Thị	L.	1987	Nữ	10/08/11
139	P222	Nguyễn Thị	L.	1987	Nữ	10/08/11
140	P113	Nguyễn Phương	L.	1977	Nữ	21/06/11
141	P279	Đinh Thị Dương	L.	1988	Nữ	23/08/11
142	P306	Phan Văn	L.	1988	Nam	01/11/11
143	P039	Đăng Thị	L.	1986	Nữ	11/05/11
144	P068	Thiều Thị	L.	1987	Nữ	31/05/11
145	P119	Hà Thị	M.	1969	Nữ	22/06/11
146	P060	Nguyễn Thị Hồng	M.	1987	Nữ	30/05/11
147	P268	Trương Quang	M.	1976	Nam	25/08/11
148	P230	Phạm Ngọc	M.	1990	Nữ	11/08/11
149	P272	Nguyễn Văn	M.	1977	Nam	21/06/11
150	P297	Lê Thị Tuyết	M.	1987	Nữ	15/09/11
151	P089	Phan Hương	M.	1986	Nam	02/06/11
152	P107	Nguyễn Văn	M.	1982	Nam	25/08/11
153	P046	La Thị	N.	1980	Nữ	11/05/11
154	P138	Kim Thị	N.	1979	Nữ	24/06/11
155	P238	Nguyễn Hải	N.	1984	Nam	12/08/11
156	P188	Lê Quốc	N.	1971	Nam	21/07/11
157	P261	Vũ Thị Bích	Ng.	1988	Nữ	24/08/11
158	P013	Vũ Bích	Ng.	1983	Nữ	09/05/11
159	P010	Đỗ Thị	Ng.	1988	Nữ	09/05/11
160	P098	Trần Thị	Ng.	1976	Nữ	20/06/11
161	P086	Nguyễn Thị	Ng.	1985	Nữ	02/06/11

162	P231	Nguyễn Thị	Ng.	1989	Nữ	11/08/11
163	P181	Ngô Văn	Ng.	1976	Nam	21/07/11
164	P078	Nguyễn Thị Minh	Ng.	1987	Nữ	01/06/11
165	P309	Nguyễn Thị	Ng.	1986	Nữ	03/11/11
166	P131	Đoàn Thị Thiên	Ng.	1981	Nữ	23/06/11
167	P035	Nguyễn Tiến	Nh.	1974	Nữ	11/05/11
168	P029	Nguyễn Hồng	Nh.	1988	Nữ	11/05/11
169	P021	Phạm Thị	Nh.	1987	Nữ	10/05/11
170	P175	Phạm Thị	Nh.	1966	Nữ	20/07/11
171	P158	Đỗ Thị	Nh.	1964	Nữ	19/07/11
172	P097	Lưu Thị	Nh.	1988	Nữ	20/06/11
173	P288	Triệu Thị	Nh.	1981	Nữ	14/09/11
174	P281	Bùi Thị	Nh.	1987	Nữ	12/09/11
175	P094	Lê Thị	Nh.	1984	Nữ	20/06/11
176	P045	Nguyễn T. Kim	O.	1971	Nữ	11/05/11
177	P095	Nguyễn Thị Kim	O.	1978	Nữ	20/06/11
178	P144	Nguyễn Thị	O.	1992	Nữ	18/07/11
179	P195	Hà Kim	O.	1981	Nữ	08/08/11
180	P096	Phạm Kiều	O.	1984	Nữ	20/06/11
181	P008	Lân Quốc	Ph.	1986	Nam	09/05/11
182	P090	Nguyễn Hà	Ph.	1988	Nam	23/06/11
183	P139	Bùi Thị	Ph.	1985	Nữ	01/06/11
184	P265	Trương Tiến	Ph.	1972	Nam	25/08/11
185	P194	Dương Huy	Ph.	1981	Nam	08/08/11
186	P130	Trần Thị Lan	Ph.	1992	Nữ	23/06/11
187	P299	Phạm Văn	Ph.	1991	Nam	15/09/11
188	P235	Trần Thị Hà	Ph.	1986	Nữ	11/08/11
189	P052	Lê Thị	Q.	1987	Nữ	12/05/11
190	P032	Phạm	Q.	1976	Nam	11/05/11
191	P002	Lưu Thị	Q.	1992	Nữ	09/05/11
192	P164	Nguyễn Công	Q.	1983	Nam	19/07/11
193	P056	Nguyễn Mạnh	Q.	1988	Nam	12/05/11
194	P298	Quách Hồng	Q.	1983	Nữ	15/09/11
195	P282	Lê Quý	Q.	1987	Nam	12/09/11
196	P275	Triệu Quang	Q.	1992	Nam	25/08/11
197	P267	Nguyễn Ngọc	Q.	1980	Nữ	25/08/11
198	P225	Nguyễn Văn	Q.	1988	Nam	12/08/11
199	P071	Mạnh Anh	Q.	1991	Nam	31/05/11
200	P145	Nguyễn Hữu	Qu.	1985	Nam	18/07/11
201	P152	Nguyễn Ngọc	S.	1963	Nam	18/07/11
202	P085	Phạm Thị	S.	1970	Nữ	02/06/11

203	P255	Nguyễn Thị	S.	1973	Nữ	24/08/11
204	P251	Nguyễn Văn	S.	1986	Nam	23/08/11
205	P067	Đào Văn	S.	1983	Nam	30/05/11
206	P301	Ngô Hoàng	S.	1985	Nam	11/10/11
207	P047	Nguyễn T. Phương	T.	1985	Nữ	11/05/11
208	P044	Nguyễn Mạnh	T.	1981	Nam	11/05/11
209	P016	Nguyễn Anh	T.	1981	Nam	09/05/11
210	P174	Nguyễn Hữu	T.	1971	Nam	20/07/11
211	P156	Dương Thị	T.	1971	Nữ	19/07/11
212	P141	Đặng Văn	T.	1986	Nam	10/05/11
213	P136	Nguyễn Việt	T.	1979	Nam	24/06/11
214	P133	Dương Bách	T.	1984	Nam	23/06/11
215	P108	Nguyễn Viết	T.	1983	Nam	21/06/11
216	P058	Nguyễn Công	T.	1988	Nam	21/06/11
217	P101	Vương Văn	T.	1983	Nam	20/06/11
218	P099	Nguyễn Đình	T.	1984	Nam	20/06/11
219	P057	Nguyễn Văn	T.	1982	Nam	13/05/11
220	P300	Nguyễn Ngọc	T.	1988	Nữ	16/09/11
221	P283	Nguyễn Văn	T.	1986	Nam	12/09/11
222	P254	Vũ Ngọc	T.	1980	Nam	23/08/11
223	P242	Nguyễn Văn	T.	1984	Nam	23/08/11
224	P223	Ngô Quang	T.	1983	Nam	11/08/11
225	P218	Nguyễn Văn	T.	1983	Nam	11/08/11
226	P191	Nguyễn Đình	T.	1979	Nam	22/07/11
227	P173	Hoàng Thị	T.	1971	Nữ	20/07/11
228	P257	Phạm Thanh	T.	1983	Nam	24/08/11
229	P065	Nguyễn Văn	T.	1962	Nam	30/05/11
230	P064	Nguyễn Đình	T.	1982	Nam	30/05/11
231	P104	Nguyễn Công	T.	1988	Nam	21/06/11
232	P147	Trần Đức	T.	1961	Nữ	18/07/11
233	P171	Bùi Văn	T.	1981	Nam	20/07/11
234	P269	Nguyễn Đức	T.	1982	Nam	25/08/11
235	P118	Nguyễn Thị Thanh	T.	1979	Nữ	02/06/11
236	P103	Bùi Xuân	T.	1979	Nam	20/06/11
237	P169	Nguyễn Văn	T.	1980	Nam	19/07/11
238	P166	Nguyễn Mạnh	T.	1986	Nam	19/07/11
239	P224	Nguyễn Thị	Th.	1975	Nữ	11/08/11
240	P053	Đặng Thị	Th.	1981	Nữ	13/05/11
241	P030	Lê Thị	Th.	1989	Nữ	10/05/11
242	P027	Nguyễn Thị	Th.	1983	Nữ	11/05/11
243	P023	Trần Văn	Th.	1976	Nam	10/05/11

244	P014	Vũ Viết	Th.	1983	Nam	09/05/11
245	P178	Trịnh Thị	Th.	1974	Nữ	20/07/11
246	P176	Nguyễn Thị	Th.	1985	Nữ	20/07/11
247	P163	Trương Hương	Th.	1985	Nữ	19/07/11
248	P149	Trịnh Minh	Th.	1986	Nữ	18/07/11
249	P146	Hà Gia	Th.	1986	Nam	18/07/11
250	P105	Trương Văn	Th.	1969	Nam	21/06/11
251	P079	Nguyễn Thị	Th.	1988	Nữ	01/06/11
252	P124	Nguyễn Thị Hồng	Th.	1990	Nữ	14/09/11
253	P287	Nguyễn Thị	Th.	1989	Nữ	13/09/11
254	P284	Nguyễn Chí	Th.	1986	Nam	12/09/11
255	P276	Trần Thị	Th.	1974	Nữ	25/08/11
256	P270	Trần Phương	Th.	1989	Nữ	25/08/11
257	P249	Phạm Hoài	Th.	1984	Nữ	23/08/11
258	P245	Nguyễn Thị	Th.	1962	Nữ	23/08/11
259	P243	Phạm Thị	Th.	1986	Nữ	23/08/11
260	P241	Nguyễn Văn	Th.	1976	Nam	23/08/11
261	P234	Nguyễn Trọng	Th.	1967	Nam	11/08/11
262	P202	Nguyễn Thị	Th.	1986	Nữ	10/08/11
263	P143	Nguyễn Thị	Th.	1995	Nữ	01/11/11
264	P081	Nguyễn Thị	Th.	1982	Nữ	01/06/11
265	P244	Vũ Thị	Th.	1981	Nữ	23/08/11
266	P291	Nguyễn Thị Hồng	Th.	1990	Nữ	14/09/11
267	P125	Nguyễn Thị	Th.	1992	Nữ	01/11/11
268	P307	Nguyễn Thị	Th.	1978	Nữ	02/11/11
269	P093	Nguyễn Việt	Th.	1984	Nam	20/06/11
270	P128	Nguyễn Thị Thanh	Th.	1982	Nữ	22/06/11
271	P221	Đoàn Văn	Th.	1992	Nam	10/08/11
272	P229	Đặng Thu	Th.	1991	Nữ	11/08/11
273	P177	Hồ Hữu	Tr.	1980	Nam	20/07/11
274	P092	Đặng Thu	Tr.	1982	Nữ	03/06/11
275	P292	Phan Thị	Tr.	1986	Nữ	15/09/11
276	P204	Nguyễn Quang	Tr.	1979	Nam	10/08/11
277	P198	Lê Minh	Tr.	1991	Nữ	08/08/11
278	P142	Nguyễn Hoàng	Tr.	1982	Nam	24/06/11
279	P072	Dương Viết	Tr.	1986	Nam	31/05/11
280	P121	Nguyễn Thị	Tr.	1989	Nữ	22/06/11
281	P161	Nguyễn Thị	Tr.	1984	Nữ	19/07/11
282	P153	Phạm Vân	Tr.	1993	Nữ	18/07/11
283	P114	Vũ Thị	U.	1989	Nữ	21/06/11
284	P187	Vương Thị	U.	1984	Nữ	21/07/11
285	P018	Mai Văn	V.	1977	Nam	10/05/11

286	P011	Trần Thị	V.	1979	Nữ	09/05/11
287	P179	Nguyễn Thị	V.	1968	Nữ	21/07/11
288	P116	Đào Văn	V.	1960	Nam	23/06/11
289	P069	Đinh Thị Tường	V.	1990	Nữ	31/05/11
290	P266	Hà Quang	V.	1990	Nam	25/08/11
291	P214	Đỗ Đức	V.	1978	Nam	10/08/11
292	P193	Nguyễn Văn	V.	1972	Nam	08/08/11
293	P074	Hà Văn	V.	1978	Nam	01/06/11
294	P203	Nguyễn Quang	V.	1986	Nam	01/11/11
295	P042	Nguyễn Xuân	V.	1945	Nam	11/05/11
296	P061	Trần Thị	X.	1976	Nữ	30/05/11
297	P246	Hoàng Thị	X.	1962	Nữ	23/08/11
298	P148	Trần Thị	Y.	1981	Nữ	18/07/11
299	P258	Phạm Thị	Y.	1974	Nữ	13/05/11
300	P236	Trần Hoàng	Y.	1983	Nữ	12/08/11
301	P228	Hoàng Thị	Y.	1989	Nữ	11/08/11

XÁC NHẬN CỦA CƠ QUAN LẤY MẪU

TRƯỞNG KHOA XÉT NGHIỆM

TS. Trần Mẫn Chu

KT. GIÁM ĐỐC

PGS. TS Nguyễn Văn Thường