

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HÀ NGUYỄN PHƯƠNG ANH**

**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**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2015**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**GS.TS. Trần Hậu Khang**

**PGS.TS. Nguyễn Duy Hưng**

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi giờ ngày tháng năm 2015*

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC  
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN 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.

## 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. 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. Về khả năng gây ung thư, HPV được chia thành 2 nhóm: nhóm nguy cơ cao (HR) và nhóm nguy cơ thấp (LR).

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. Đối với nam giới tỉ lệ này ở trong khoảng từ 0 đến 73%. Tuy nhiên, các nghiên cứu này thường thực hiện ở cộng đồng, tỉ lệ nhiễm HPV ở nữ thường thấy dưới 15% và ở nam không hơn 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. 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. 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 có tỉ lệ nhiễm HPV cao và sự tồn tại HPV lâu hơn.

Sùi mào gà là một bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp nhất, do nhiễm HPV nguy cơ thấp, tỉ lệ tái phát sau điều trị cao. Những tiến bộ mới trong y học cho ra đời nhiều thuốc điều hòa miễn dịch giúp bệnh ít tái phát 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 phát bệnh sùi mào gà.**

### **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<sub>2</sub>.

### **BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 126 trang. Phần Đặt vấn đề 3 trang; Kết luận 2 trang; Những đóng góp mới 1 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 4 chương: Chương 1: Tổng quan 32 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu: 30 trang; Chương 4: Bàn luận 37 trang. Có 42 bảng, 2 biểu đồ và 4 hình, 11 ảnh, phụ lục và 138 tài liệu tham khảo với 9 tài liệu tiếng Việt và 129 tài liệu tiếng Anh.

## **CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN**

### **1.1 Một số nét sơ lược về virus HPV**

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. Xấp xỉ 100 týp HPV khác nhau đã được định danh thể hiện sự ái tính mô đặc trưng. Có 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 cơ thấp" gây loạn sản ở mức độ thấp, nhẹ, tổn thương chủ yếu là sùi mào gà và u nhú đường hô hấp.

### **1.1 Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ nhiễm HPV**

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. Hầu

hết các nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV 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. 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. 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.

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, nhiễm *Chlamydia Trachomatis* và virus *Herpes simplex*.

### 1.3 Các biểu hiện lâm sàng do HPV

**Biểu hiện da:** Hạt com thường, hạt com bàn chân, hạt com phẳng, loạn sản thượng bì dạng hạt com (EV), ung thư da không hắc tố (NMSC)

**Biểu hiện niêm mạc:** Sùi mào gà, sẩn dạng Bowen/ loạn sản nội biểu mô không biệt hóa, hồng sản Queyrat và ung thư dương vật, loạn sản và ung thư cổ tử cung, nhiễm HPV khoang miệng, u nhú đường hô hấp hay tái phát, bệnh Heck's và ung thư đầu, cổ.

#### + Sùi mào gà

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, gập chủ yếu ở vùng hậu môn, sinh dục, thường do HPV týp 6 và 11 gây ra.

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. Ở phụ nữ, tổn thương thường gặp ở vùng sinh dục ngoài như ở tiền đình, âm hộ, 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 cao.

### 1.4 Phương pháp điều trị các bệnh da do HPV gây ra

- + Phương pháp phá hủy tổn thương tại chỗ
- + Thuốc diệt virus
- + Thuốc ức chế phân bào
- + Các thuốc điều hòa miễn dịch

### 1.5 Các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục (NLTQTĐTD-STIs)

Các hội chứng thường gặp của NLTQTĐTD: Tiết dịch âm đạo, tiết dịch niệu đạo, loét sinh dục, đau bụng dưới, sưng bìu, sưng hạch bẹn

Một số bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp: Giang mai, lậu, nhiễm *Chlamydia* sinh dục, viêm âm đạo do vi khuẩn, bệnh Herpes sinh dục, nhiễm HPV và sùi mào gà, nhiễm nấm *Candida*, nhiễm trùng roi.

## 1.6 Vai trò của cimetidin trong chuyên khoa da liễu

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. Tuy nhiên, dựa vào sự bất hoạt thụ thể histamin  $H_2$  của tế bào T ức chế, cimetidin được chứng minh là có đặc tính điều hòa miễn dịch ở liều cao thông qua sự hoạt hóa Th1 sản xuất 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.

Cimetidin được ứng dụng điều trị trong điều trị: hạt com thường và hạt com sinh dục, u mềm lây, mày đay và các bệnh lí qua trung gian tế bào bón...

## 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.

- Chẩn đoán bệnh sùi mào gà dựa vào thương tổn lâm sàng: các nhú, sần sùi màu hồng, nâu nhạt giống mào gà. Có nhiều thể lâm sàng khác nhau: thể sùi, thể mụn com, thể phẳng.

##### 2.1.2 Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân nữ có thai, mắc các bệnh mạn tính, hiểm nghèo hay rối loạn tâm thần, nhiễm HIV hoặc các bệnh lí gây suy giảm miễn dịch, không đủ điều kiện lấy bệnh phẩm, không dùng các thuốc như phenytoin, theophyllin, thuốc chống đông, thuốc ức chế miễn dịch...(bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng)

#### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1 Thiết kế nghiên cứu:** Cho mục tiêu 1 và 2: mô tả cắt ngang, tiền cứu. Cho mục tiêu 3: thử nghiệm lâm sàng có đối chứng

##### 2.2.2 Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

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

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

= 301 bệnh nhân.

+ **Cỡ mẫu nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng:**

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

= 31 bệnh nhân cho mỗi nhóm

## 2.3 Các kĩ thuật nghiên cứu

### 2.3.1 Thu thập bệnh nhân

Khám lâm sàng định hướng chẩn đoán STIs, thu thập thông tin, tìm hiểu yếu tố nguy cơ và hướng dẫn bệnh nhân làm xét nghiệm cần thiết.

### 2.3.2 Xác định các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục:

Thông qua các kĩ thuật soi tươi tìm nấm, trùng roi, vi khuẩn và xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai. Các xét nghiệm này được thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện Da liễu Trung ương. Sau đó các mẫu dùng cho PCR định tính lậu (NG), *Chlamydia Trachomatis* (CT), *Herpes simplex* (HSV) và HPV được bảo quản ở -20°C..., vận chuyển và tiến hành phân tích tại phòng thí 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).

### 2.3.3 Xác định nhiễm HPV, HSV, CT và NG và định týp HPV

**2.3.3.1 Tách DNA** (*iVApDNA* Extraction Kit - VA.A92-002A - 50 tests/bộ và *iVAbDNA* Extraction Kit - VA.A92-002C - 50 tests/bộ)

+ 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

### 2.3.3.2 Realtime PCR xác định nhiễm HPV, CT, NG, HSV

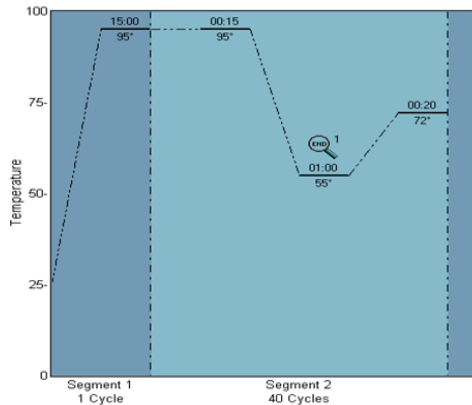
- **Trình tự mỗi phát hiện HPV, CT, NG, HSV** (trình tự này được tổng hợp bởi hãng IDT-Singapore)

Tên mỗi	Trình tự (5' – 3')	Gene	Kích thước PCR (bp)
<b>HPV(Human papillomavirus )</b>		<b>L1</b>	180
HPV F	TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC		



HPV R	GAAAAATAAACTGTAATCATATTC		
HPV Probe	GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACA		
<b>CHT (Chlamydia Trachomatis)</b>		<b>Omp1</b>	95
CTH F	CCCCAGACAATGCTCCAAGGA		
CTH R	GGTAGCTTGTGGAAACAAATCTGA		
CTH Probe	AATCTCCAAGCTTAAGACTTCAGAGGAGCGTTT		
<b>NGN (Neisseria gonorrhoeae)</b>		<b>cppB</b>	105
NGN F	GCTGTTTCAAGTCGTCCAGC		
NGN R	CGAAGCCGCCAGCATAGAGC		
NGN Probe	GCTATGACTATCAACCCTGCCGCCG		
<b>HSV (Herpes Simplex Virus)</b>		<b>Glycoprotein B</b>	150
HSV F	CATCACCGACCCGGAGAGGGAC		
HSV R	GGGCCAGGCGCTTGTGGTGTA		
HSV Probe	CCGCCGAAGTACTGAGCAGACACCCGCGC		

### - Chu trình nhiệt



### 2.3.3.3 Kỹ thuật Reverse Dot Blot định tít HPV

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.

### 2.4 Điều trị

- Nhóm can thiệp: laser CO<sub>2</sub> + uống thuốc cimetidine với liều 40mg/kg/24h trong 8 tuần
- Nhóm chứng: laser CO<sub>2</sub>

**Chỉ tiêu nghiên cứu:** đánh giá các chỉ số về thời gian điều trị, số lần đốt bằng laser CO<sub>2</sub> (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.

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<sub>2</sub> và không có tác dụng phụ do uống cimetidin.

## 2.5 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 3/2011-6/2013, nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và công ty cổ phần công nghệ Việt Á.

## 2.6 Phương pháp xử lý số liệu

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

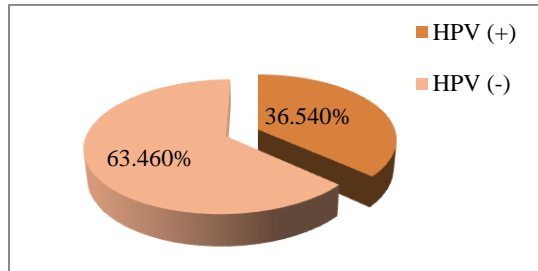
Trong quá trình phân tích sử dụng các tần số, tỉ lệ phần trăm để mô tả các biến định tính, so sánh 2 tỷ lệ, so sánh giá trị trung bình để đánh giá kết quả điều trị. Sự khác biệt giữa hai tỷ lệ được so sánh bằng test  $\chi^2$ , giá trị  $p < 0,05$  được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sử dụng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

**2.7 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 NGHIÊN CỨU

### 3.1 Tỷ lệ nhiễm và các tít HPV

#### 3.1.1 Tỷ lệ nhiễm HPV



**Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ nhiễm HPV**

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

### 3.1.2 Tỷ lệ nhiễm HPV theo giới

**Bảng 3.1: Tỷ 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:**

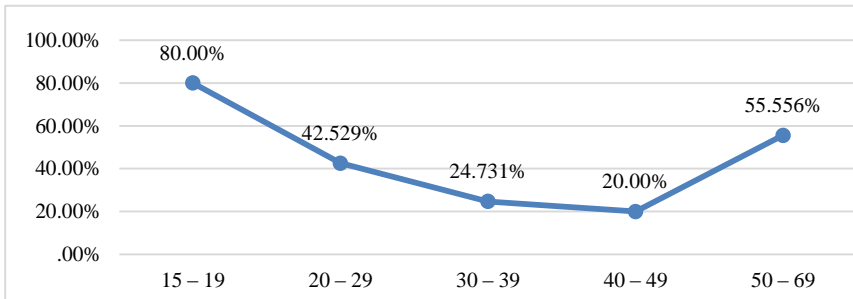
+ Tỷ lệ nhiễm HPV ở nam là 40,56% (58/143) và tỷ lệ bệnh nhân nam nhiễm HPV trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 19,26% (58/301).

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

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

### 3.1.3 Tỷ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi

**Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi**



**Nhận xét:** Tỷ 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 tỷ lệ là 42,5%.

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

### 3.1.3 Định danh các týp HPV

**Bảng 3.2: 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:** + 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).

### 3.1.4 Sự phối hợp nhiễm các týp HPV trên một người bệnh

**Bảng 3.3: 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.

### 3.1.5 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ gây ung thư

**Bảng 3.4: 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).

### 3.1.6 Tỉ lệ nhiễm HPV theo nguy cơ và theo giới

**Bảng 3.5: 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.

### 3.2 Mọi liên quan giữa nhiễm HPV với các yếu tố nguy cơ

#### 3.2.1 Mọi liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu

**Bảng 3.6: Mọi liên quan giữa nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu**

Tuổi QHTD lần đầu	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
< 18 tuổi	11	12	23	<b>1,66</b> (0,71 – 3,89)
	47,8%	52,2%	100%	
≥18 tuổi	99	179	278	
	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 Mọi liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình

**Bảng 3.7: Mọi liên quan giữa nhiễm HPV với số bạn tình**

Số lượng bạn tình	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
≥ 2	54	72	126	<b>1,59</b> (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 3.8: Mối liên quan giữa nhiễm HPV với thuốc lá**

Hút thuốc, khỏi thuốc	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
Có	51	57	108	<b>2,03</b> (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 3.9: 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	<b>2,26</b> (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 3.10: Mối liên quan giữa nhiễm HPV và thuốc ngừa thai**

Thuốc ngừa thai	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
Có	29	24	53	<b>2,49</b> (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:

+ Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm bệnh nhân có dùng thuốc ngừa thai là 54,7% trong khi đó ở nhóm không dùng thì tỷ 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 3.11: 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	<b>1,17</b> (0,36 – 3,74)
	20,3%	66,7%	100%	
Hai	6	14	20	<b>2,36</b> (0,82 – 6,75)
	30,0%	70,0%	100%	
Hơn hai	7	20	40	<b>0,64</b> (0,27 – 1,47)
	17,5%	82,5%	100%	
Chưa	26	20	59	1
	44,1%	55,9%	100%	
Tổng	52	106	158	
	32,9%	67,1%	100%	
$\chi^2=9,043; p=0,029$				

**Nhận xét:**

+ Tỷ 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 Mỗi liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD****Nhận xét:**

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

+ Tỷ 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.

**Bảng 3.12: Mỗi liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu QHTD**

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

**3.2.8 Mỗi liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs****Bảng 3.13: Mỗi liên quan giữa nhiễm HPV với tiền sử STIs**

Tiền sử STIs	HPV		Tổng	OR (95% CI)
	Có	Không		
Có	38	108	146	<b>0,41</b> (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:**

+ Tỷ 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 3.14: 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	<b>0,84</b> (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	<b>1,44</b> (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:**

+ Tỷ 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 tỷ 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).

+ Tỷ 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 tỷ 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****3.3.3 Số lần điều trị bằng laser CO<sub>2</sub>****Bảng 3.16: Số lần điều trị bằng laser CO<sub>2</sub>**

	Cimetidin & laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (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	
<b>Tổng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

**Nhận xét:**

+ Nhóm 1 có tỉ lệ bệnh nhân phải điều trị bằng laser CO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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  $p > 0,05$ .

**3.3.4 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<sub>2</sub>.

100% bệnh nhân không có các tác dụng phụ.

**3.3.5 Kết quả điều trị sau 3 tháng****Bảng 3.17: Kết quả điều trị sau 3 tháng**

	Cimetidin&Laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (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	
<b>Tổng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

**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  $p > 0,05$ .

**3.3.6 Kết quả điều trị sau 6 tháng****Bảng 3.18: Kết quả điều trị sau 6 tháng**

	Cimetidin&Laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (2)		p
	n	%	n	%	
Có tái phát	0	0	3	9,68	p=0,23
Không tái phát	32	100	28	90,32	
<b>Tổng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

**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  $p > 0,05$ .

**3.3.7 Kết quả điều trị sau 12 tháng****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  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.18: Kết quả điều trị sau 12 tháng**

	<b>Cimetidin &amp; Laser CO<sub>2</sub> (1)</b>		<b>Laser CO<sub>2</sub> (2)</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Có tái phát	1	3,13	1	3,23	p=0,48
Không tái phát	31	96,87	30	96,77	
<b>Tổng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

## CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

### 4.1 Tỷ lệ nhiễm HPV và những tít HPV trên bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ 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).

Tỷ lệ nhiễm HPV này thấp hơn nhưng không đáng kể so với kết quả của Nguyễn Thị Thời Loan (39, 57%), khá tương đồng với tỷ lệ nhiễm HPV ở cả hai giới trong nghiên cứu của Luisa Barzon – Ý (40%, trong đó nữ là 38,7% và nam là 41,7%). Tại Việt Nam cũng như trên thế giới, các nghiên cứu về HPV cho đến nay tập trung chủ yếu trên đối tượng nữ giới, có thể lý giải bởi tình trạng gia tăng tỷ 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.

Tỷ lệ nhiễm HPV ở nữ giới là 32,91%, cao hơn hẳn so với nghiên cứu của Trần Thị Lợi (10, 84%), Lê Trung Thọ (5, 13%), Châu Khắc Tú (29,55%) và của TCYTTG về tỷ lệ nhiễm HPV ở các nước đang phát triển (khoảng 15%). Tỷ lệ này cũng cao hơn so với công bố của Stephanie Liu S (Trung Quốc): Hồng Kông (6,2%), Quảng Châu (10%). Tuy nhiên, theo Edith R. Bahmayar và cs, nghiên cứu ở nhiều quốc gia từ các châu lục Á, Âu, Mỹ (2012), tỷ lệ nhiễm HPV là 24, 24%; trên phụ nữ đến khám STDs (Greenland và Đan Mạch), tỷ lệ này lần lượt là 24, 51% và 34,76%; ở phụ nữ có nguy cơ cao tại Mỹ (35, 91%).

Trong nghiên cứu này tỷ lệ nam giới nhiễm HPV là 40, 56%, cao hơn các nghiên cứu ở Mexico (8,7%); một tỉnh ở nông thôn Trung Quốc

(17,5%). 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%; Anh (69%); Mỹ (51,2%); Nhật (48%).

Chúng tôi nhận thấy hầu hết những nghiên cứu dịch tễ học ở quy mô lớn trên cộng đồng thì tỉ lệ nhiễm HPV thường thấp dưới 20%. Trái lại, những khảo sát này nếu được thực hiện trên đối tượng 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. Tình trạng này được giải thích do số lượng bạn tình nhiều cộng với các nhiễm trùng đồng thời ở đường sinh dục liên quan đến sự tồn tại HPV dai dẳng cũng như sự giảm khả năng đào thải HPV. 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.

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). Tỉ lệ này theo Lê Trung Thọ là 72,72% (1 týp), 14,28% (2 týp), và 12,96% (trên 3 týp); tác giả Trần Thị Lợi lần lượt là 69,64%, 26,19% và 4,17%. Như vậy, có sự phù hợp với kết quả của chúng tôi khi tỉ lệ nhiễm HPV đơn týp là chủ yếu.

Có 6 týp HPV nguy cơ thấp ( LR-HPV 6, 11, 81, 70, 61, 62) với tỉ lệ nhiễm là 59,1% và 8 týp nguy cơ cao (HR-HPV 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. Trong nhóm nguy cơ thấp, HPV-11 có số lượt nhiễm cao nhất là 40,37% , HPV-6 với 17,39%; đối với nhóm nguy cơ cao thì HPV-16 và 18 cùng đạt tỉ lệ nhiễm cao nhất là 10,56%, HPV-58 với 6,21%. 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. 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 (Ý): LR-HPV là 36,3% và HR-HPV là 29,2%, và tỉ lệ nhiễm này ở Arizona và Florida (Hoa Kỳ) của cùng tác giả: 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 cứu của chúng tôi có thực hiện ở nam giới mà các biểu hiện lâm sàng của STIs phổ biến là bệnh sùi mào gà. Tác giả Zhonghu He (Trung Quốc) cũng công bố tỉ lệ nhiễm HR-HPV là 6% và LR-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.

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. 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. Và kết quả này cũng phù hợp với nhận định của tác giả Y. P. Bao khi phân tích sự phân bố HPV từ 79 nghiên cứu ở châu Á: sau HPV-16 và HPV-18 thì týp HR-HPV phổ biến là 58.

#### **4.2 Môi liên quan giữa tỉ lệ nhiễm HPV và các yếu tố nguy cơ.**

Phân tích mối liên quan giữa lứa tuổi và tình trạng nhiễm HPV cho thấy độ tuổi có liên quan chặt chẽ 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 42,5%, song, tỉ lệ cao nhất 80% lại thuộc về nhóm 15-19 (4/5), tiếp theo là nhóm tuổi 50-69 với 55,6%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới (nữ ở Đan Mạch- Greenland: tuổi 20-25 (43%, 35%) - nam ở Đan Mạch: tuổi 18-24 (48%); Ý (nam:

25-29 (71,1%). Tỷ lệ nhiễm HPV cao chủ yếu tập trung vào khoảng tuổi 20 đến 29 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.

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. 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 (23) nhưng lại cao hơn nhiều so với những nghiên cứu trên thế giới: trong nghiên cứu của Jessica A. Kan và cộng sự (2002) là 16,7. 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.

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. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Edith R. Bahmanyar (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): tuổi QHTD lần đầu trước 15 tuổi làm tăng nguy cơ nhiễm HPV đến 2,75 lần, từ 15 đến 18 tuổi thì nguy cơ này tăng 1,76 lần. 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 điểm của tác giả Edith R. Bahmanyar vì nhiều em gái đã nhiễm HPV ở tuổi xấp xỉ 15).

Theo 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. Kết quả của chúng tôi cho thấy người bệnh có 2 bạn tình hoặc nhiều hơn tại thời điểm nghiên cứu thì nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 1,59 lần (OR=1,59; KTC 95%: 0,99 – 2,56). Có sự tương đồng với các nghiên cứu của Stephanie Liu S (Trung Quốc: có trên 2 bạn tình thì khả năng nhiễm HPV tăng lên 2,61 lần; ở phụ nữ có STIs (Greenland-Đan Mạch: 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; Ý (có từ 2 bạn tình trở lên thì tỉ lệ nhiễm HPV tăng lên 2,5 lần).

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. 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%, nhóm không bị ảnh hưởng (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). Kết quả này tương đồng với tác giả Trần Thị Lợi (thuốc lá làm tăng nguy cơ nhiễm HPV lên 3 lần (OR=3,08;  $p=0,02$ ). Theo Carrie M. Nielson, tỉ lệ nhiễm HPV cao gấp 2,2 lần khi hút trên 10 điếu thuốc/ngày.

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 tượng 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). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với Trần Thị Lợi (OR=2,28;  $p=0,01$ ); Hai-Rim Shin (Hàn Quốc -2003) cũng cho rằng việc sử dụng bao cao su thường xuyên giúp phụ nữ giảm khả năng nhiễm HPV 1,76 lần; Rachel L. Winer (Anh): những phụ nữ có bạn tình dùng bao cao su khi giao hợp thường giảm đến 70% nguy cơ nhiễm HPV). 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.

Morgan Marks và cộng sự (2011) kết luận rằng việc sử dụng thuốc viên ngừa thai dạng uống liên tục trên 6 năm liên quan đến sự nhiễm bất

kì tít HPV nào (OR=1,88). 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. Kết quả của chúng tôi cho thấy dùng thuốc ngừa thai làm tăng nguy cơ lệ nhiễm HPV 2,49 lần, phù hợp với các nghiên cứu của Stephanie Liu S. (Trung Quốc) , Rachel L. Winer (Mỹ).

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa nhiễm HPV với kiểu quan hệ tình dục miệng-sinh dục (1,63 lần), với virus *Herpes simplex* và HPV (tăng 2 lần khi nhiễm HSV-2).

Không tìm thấy mối liên quan tình trạng nhiễm HPV với số lần mang thai, tiền sử STIs và nhiễm *C. trachomatis*.

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

Số lần điều trị sùi mào gà bằng laser CO<sub>2</sub> ở nhóm can thiệp và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ lần lượt như sau: 1 lần (50% - 64,52), 2 lần (34,38% - 19,35%) và lần 3 (15,63% - 16,13%). Như vậy, ở hai nhóm nghiên cứu, có khoảng trên 50% số bệnh nhân chỉ thực hiện thủ thuật đốt sùi bằng laser CO<sub>2</sub> 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. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu của Lê Hữu Doanh (2007: 81,7%), Nguyễn Quý Thái (2011- 70.05%), Azizjalali và Ghaffarpour (2009-2010: 100%). 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. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy laser CO<sub>2</sub> 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. Kết quả điều trị được đánh giá là tốt chỉ sau một lần thực hiện thủ thuật laser CO<sub>2</sub> mà không có biến chứng và không tái phát. Mặt khác kết quả này còn có thể liên quan đến tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. 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.



Về tỉ lệ tái phát, tác giả Nguyễn Quý Thái đưa ra tỉ lệ 17.1% và Azizjalali và Ghaffarpour (2009-2010: 0.05%). 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<sub>2</sub> thì tỉ lệ tái phát ít hơn so với nhóm chỉ điều trị bằng laser CO<sub>2</sub>. Tuy thế, sự khác biệt quan sát được không làm nổi bật vai trò chống tái phát bệnh sùi mào gà của cimetidin. Tác giả Michelle M. Lipke (2006) tổng hợp nhiều báo cáo về các nghiên cứu ứng dụng của cimetidin trong được trị hạt com 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.

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. Các tác giả cũng nhận thấy rằng cimetidin là lựa chọn đầu tay trong điều trị hạt com sinh dục và quanh hậu môn ở trẻ em khi các phương pháp khác chưa phù hợp để áp dụng. 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. 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

### 1. Tỷ lệ nhiễm HPV và các tít HPV

+ Tỷ lệ nhiễm HPV là 36,54%, nam giới là 40,56% và nữ giới là 32,91%.

+ 64,55% nhiễm đơn tít; 28,18% nhiễm 2 tít và 7,27% nhiễm từ 3 tít 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 bằng hoặc nhiều hơn 2, thói quen hút thuốc, không dùng bao cao su trong giao hợp, sử dụng thuốc ngừa thai (nữ), QHTD sinh dục-miệng, nhiễm HSV-2.

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

+ Về tỷ 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

### **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.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

**MEDICAL UNIVERSITY OF HANOI**



**HA NGUYEN PHUONG ANH**

**HUMAN PAPILLOMAVIRUS PREVALENCE IN  
PATIENTS WITH SEXUALLY TRANSMITTED  
INFECTIONS AND THE EFFECT OF CIMETIDINE IN  
PREVENTING RELAPSE OF  
CONDYLOMATA ACUMINATA**

Dermatology

Code: 62720152

**SUMMARY OF THESIS OF MEDICAL PhD.**

**HANOI - 2015**

The project is accomplished at:  
MEDICAL UNIVERSITY OF HANOI

Scientific supervisor:

Pro.PhD. TRAN HAU KHANG

AssPro.PhD. NGUYEN DUY HUNG

**The referee 1:** .....

**The referee 2:** .....

**The referee 3:** .....

The thesis is approved by Post-graduate Committee of Ha Noi Medical  
University

At .....

On        day        month        year

The thesis can be found at libraries:

- National Library
- The library of Ha Noi Medical University
- Central Medical Information Library

**PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS****RELATED TO THE THESIS'S TOPIC**

1. Ha Nguyen Phuong Anh, Tran Hau Khang, Nguyen Duy Hung (2013): Prevalence of Human Papilloma virus in sexually transmitted infections at National Hospital of Dermatology and Venereology, *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, No 10 (3/1013), p 4-11.
2. Ha Nguyen Phuong Anh, Tran Hau Khang, Nguyen Duy Hung (2014): Effectiveness of Cimetidin in preventing relapse condylomata acuminata tại at National Hospital of Dermatology and Venereology, *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, No 16 (7/2014), p 3-10

## BACKGROUND

HPV (Human Papillomavirus - human papilloma virus) is currently one of the medical topical issues due to its respect to genital warts, cervical cancer - a disease that causes high mortality in women and other ano-genital cancers. About 40 different HPV types are known to be capable of infecting the anogenital region, and they have been classified into low-oncogenic risk types (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, and 55) and high-oncogenic risk types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59).

HPV prevalence in women from a meta-analysis of 78 studies worldwide is generally 10% and the most common type is 16 and 18. For men the prevalence in the between 0 to 73%. However, these studies are usually done in the the community, the prevalence of HPV in women is observed commonly less than 15% and not more than 20% in men. In contrast, in those suffering from sexually transmitted infections (STIs) or having cytological abnormalities in the cervical, the prevalence of HPV infection are much higher. The most important risk factor in the transmission of genital HPV that is the number of sex partners, in addition, the simultaneous infection in the the reproductive tract have been reported related to the existence of persistent of HPV as well as the decrease of HPV clearance capability. Thus, women in the high-risk group including women with STIs, prostitutes ... or men who have multiple sexual partners and have sex with men commonly have high prevalence of HPV infection and longer HPV existence.

Genital warts is the most common sexually transmitted disease , due to low-risk HPV infections, with high recurrence prevalences after treatment. New advances in medicine launched a variety of immunomodulatory drugs helping less relapse but relatively high cost and patients in our country difficult to reach. Through many studies in recent decades on both the effect of cimetidine in dermatology we realize that cimetidine effects immune , low cost and easy to use with adverse events in allowed limit, can be applied in combination therapy with other methods to prevent recurrence of warts.

Because of the popularity and complexity of HPV infection as well as the consequences that HPV can cause, we have studied the project **“Human Papillomavirus Prevalence in patients with sexually transmitted infection and the effect of cimetidine in preventing relapse of condyloma acuminata”**

With the following objectives:

1. Determining the prevalence of HPV infection and types of HPV in the patients with sexually transmitted disease.
2. Survey the association between HPV infection and the risk factors.
3. Evaluate the effectiveness of cimetidine in preventing genital warts disease relapse.

### **NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS**

1. The thesis has identified the prevalence of HPV infection and types of HPV in STIs patients at a leading specialized hospital.
2. The thesis has outlined the risk factors related to HPV infection in patients with STIs.
3. Initial assessment of the immunomodulatory effects of cimetidine in preventing the recurrence of genital warts combined with CO<sub>2</sub> laser.

### **STRUCTURE OF THE THESIS**

This thesis has 126 pages excluding appendices and references, including four chapters, 42 tables, 02 charts, 11 Figures, 138 references (9 in Vietnamese, 128 in English) and appendices. The layout of thesis includes: background 3 pages, overview 32 pages, objects and methods of the study 20 pages, result 30 pages, discussion 37 pages, conclusion 2 pages, recommendation 1 page, new contribution of the thesis 1 page, and 2 articles related to the thesis have been published.

## **CHAPTER 1 OVERVIEW**

### **1.1 Introduction of HPV**

Papillomaviruses (PV) are DNA tumor viruses with a strong epitheliotropism for stratified squamous epithelial cells of the skin and mucous membranes. Human papillomavirus (HPV) infections generally cause benign papillomas or warts. Oncogenic high-risk HPV types play a causal role in the development of anogenital neoplasias. Upt to now, more than 100 HPV types have been identified. These some 40 HPV types are also known as genital or mucosal types, and these in turn are divided into high-risk and low-risk types. High-risk genital types (especially HPV 16, HPV 18; a total of about 15 types) are associated with intraepithelial neoplasias (dysplasias), which can develop into invasive carcinomas. Low-risk genital types are responsible for condylomata acuminata (HPV 6 and HPV 11 cause 90 % of condylomata), which almost never undergo malignant transformation.



## 1.2 Epidemiology of Human Papillomavirus infections

Adolescents who are sexually active have the highest prevalences of prevalent and incident HPV infection prevalences with over 50–80% having infections within 2–3 years of initiating intercourse. These high prevalences reflect sexual behavior and biologic vulnerability. Most infections are transient in nature and cause no cytologic abnormality. However, a small number of adolescents will not clear the infection. Most prevalence studies have demonstrated a 6–8 fold difference in HPV in younger women compared to older. Prevalences have ranged from 12% to 56% in women under 21 years compared to 2–7% in women over 35 years of age. Several recent reports show that the prevalence of HPV infection in males as high as women in the context of studies.

Besides youth and gender, common risk factors for HPV infection and clinical sequelae of infection include high number of sexual partners, coinfection with *Chlamydia trachomatis* or herpes simplex virus, oral contraceptives and smoking.

## 1.3 Cutaneous manifestations of HPV infection

**Skin:** Common warts, plantar warts, verruco plana, epidermodysplasia verruciformis (EV), non-melanoma skin cancer.

**Mucous membrane:** Condylomata acuminata, Bowenoid papulosis/ Intraepithelial neoplasia, Erythroplasia of Queyrat and carcinoma of the penis, cervical dysplasia and carcinoma, infections of the oral cavity, laryngeal papillomatosis, florid oral papillomatosis, head and neck carcinoma.

### + **Condylomata acuminata:**

Condylomas can occur on the external or internal genitalia, perianally, in the anal canal (rarely beyond the dentate line), the perineum, and on the mons pubis and inguinal fold. Clinical appearances often include multiple, flat or raised exophytic papillomas. Lesions may be flesh-colored, or brown, or white and macerated (in moist regions); the keratinized surface of skin warts is absent. Condylomata are pedicled or broad-based and can occur in larger groups of lesions. Usually the infection is self-limited, but condylomas may occasionally persist for years or reappear after therapy. The lesions are caused by infection with low-risk HPV types; in 90 % HPV 6 or 11 is responsible. Co-infections with multiple types, including high-risk HPV, are also common.

## 1.4 Therapy of cutaneous HPV infections

- + Destructive techniques
- + Antiviral therapy
- + Mitotic Inhibitors
- + Immunomodulators

### **1.5 Sexually transmitted infections (STIs)**

The common syndromes of STIs: Vaginal discharge, urethral discharge, genital ulcers, abdominal pain, swelling of the scrotum, inguinal lymphadenopathy

Some sexually transmitted disease: Syphilis, gonorrhoea, genital chlamydia infection, bacterial vaginosis, genital herpes, HPV infections and genital warts, Candidiasis, *Trichomonas vaginalis* infections whip.

### **1.6 The role of cimetidine in dermatology**

Cimetidine, a substituted imidazole compound, is a potent histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist that inhibits the stimulatory effect of histamine on suppressor T lymphocyte activity. Therefore, cimetidine, approved by the FDA for inhibition of gastric acid secretion, has been advocated for a number of dermatological diseases. Cimetidine has immunomodulatory effects that include blocking suppressor T cells and facilitating cell-mediated immunity (CMI). The histamine-induced upregulation of IL-6 and IL-8 production. It decreases interleukin 6 production by human keratinocytes. It can block cell proliferation and *c-fos* gene transcription. It also might have a role in suppressing delayed hypersensitivity reactions. The exact role that these immunological effects play in the treatment of clinical disease has yet to be defined.

In dermatology it is most commonly used to treat common and genital warts, urticaria, and mastocytosis.

## CHAPTER 2

### SUBJECTS, MATERIALS AND METHODS

#### **2.1 Subjects**

Overall, 301 STIs patients in the age 15-69 were included in National Institute of Dermatology of Vietnam.

##### **2.1.1 Diagnostic criteria**

- Diagnosis of the sexually transmitted infections based on the guidance of the Bureau of HIV / AIDS - Ministry of Health (under the document "Diagnosis and treatment sexually transmitted infections" by the Medical Publisher produced in 2008.

- Condyloma acuminata diagnosis: clinical appearances often include multiple, flat or raised exophytic papillomas. Lesions may be flesh-colored, or brown, or white and maceprevalenced (in moist regions).

### 2.1.2 Exclusion criteria:

Exclusion criteria were pregnancy, breast-feeding, chronic illness, HIV infection, history of immunosuppressive status, history of taking phenytoin, theophylline, anticoagulants, history of immune modulator drugs use that were administered in the past four weeks, history of local antiviral agents use in the past two weeks.

## 2.2 Method

### 2.2.1 Study design:

- + For objective 1-2: Descriptive cross-sectional, prospective.
- + For objective 3: Controlled clinical trials

### 2.2.2 Sample size:

+ Sample size for objective 1- 2 shall be calculated using the formula:  $n = Z_{1-\alpha} / 2 p (1-p) / d^2 = 301$  patients.

+ Samples size for clinical trials:

$$m = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\lambda)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})} + z_{1-\beta}\sqrt{\lambda\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{\lambda(\pi_2 - \pi_1)^2} = 31 \text{ patients per group}$$

## 2.3 Study techniques

2.3.1 Examining, diagnosing of STIs, gathering personal information and risk factors and guiding patient for STIs tests.

2.3.2 Tests for STIs: Smears for fungi, trichomonas, bacterial, serologic tests for syphilis. These tests were performed at the Paraclinical Department of National Hospital of Dermatology and Venereology. Then the samples for qualitative PCR of gonorrhea (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Herpes simplex* (HSV) and HPV are stored at  $-20^\circ \text{C}$ , then transported and analyzed in the lab of Viet A Corporation (this company specializes in performing HPV realtime PCR tests for National Institute of Dermatology of Vietnam from 2011 to present).

2.3.3 Determining HPV, HSV, CT and NG infection and typing HPV

2.3.3.1 Separation of DNA (iVApDNA Extraction Kit - VA.A92-002A - 50 tests / set and

iVAbDNA Extraction Kit - VA.A92-002C - 50 tests / kit)

- + Breaking cell membrane
- + Eliminating protein
- + Precipitating DNA

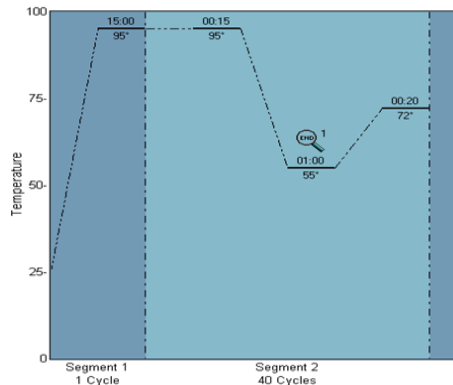
- + Purified DNA after precipitation is washed again with 70% ethanol.
- + Storage of DNA: Then the extraction will be preserved with a solution TEX1

### 2.3.3.2 Real-time PCR determined HPV, CT, NG, HSV

- The primers to detect HPV, CT, NG, HSV (this sequence is synthesized by the company IDT-Singapore)

Primers	Sequence (5' – 3')	Gene	Size of PCR (bp)
<b>HPV(Human papillomavirus )</b>		<b>L1</b>	180
HPV F	TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC		
HPV R	GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC		
HPV Probe	GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACAA		
<b>CHT(ChlamydiaTrachomatis)</b>		<b>Omp1</b>	95
CTH F	CCCCAGACAATGCTCCAAGGA		
CTH R	GGTAGCTTGTGGAAACAAATCTGA		
CTH Probe	AATCTCCAAGCTTAAGACTTCAGAGGAGCGTTT		
<b>NGN (Neisseria gonorrhoeae)</b>		<b>cppB</b>	105
NGN F	GCTGTTTCAAGTCGTCACGC		
NGN R	CGAAGCCGCCAGCATAGAGC		
NGN Probe	GCTATGACTATCAACCCTGCCGCCG		
<b>HSV (Herpes Simplex Virus)</b>		<b>Glycoprotein B</b>	150
HSV F	CATCACCGACCCGGAGAGGGAC		
HSV R	GGGCCAGGCGCTTGTGGTGTA		
HSV Probe	CCGCCGAACTGAGCAGACACCCGCGC		

- Thermal cyclers



### 2.3.3.3 Reverse Dot Blot technique

Reverse Dot Blot Techniques for Human Papillomavirus genotype 24: Low-risk: 6, 11, 42, 43, 61, 70, 71, 81 and High-risk: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82.

## **2.4 Treatment**

A total of 63 patients which enrolled in the study were equally allocated into two groups using a computerized random number.

Control group underwent CO<sub>2</sub> laser therapy and the intervention group was treated with laser CO<sub>2</sub> and oral cimetidine with dose 40mg/kg /24h in 8 weeks. Characteristics of the lesions comprising duration of the disease, as well as location of the lesions were also evaluated.

Study indicators: assessment of treatment duration, frequency of CO<sub>2</sub> laser (per treatment every 2 weeks), side effects of cimetidine, recurrence (new lesions, number of lesions). Monitoring time after treatment was 12 months. Assessing good outcomes: no relapse, no complications after CO<sub>2</sub> laser and no side effects caused by oral cimetidine.

## **2.5 Place and time of study**

From 3/2011- 6/2013, research was conducted at National Hospital of Dermatology and Venerology and Viet A Corooration.

## **2.6 Analytical method and data processing**

+ The data result was processed by Microsoft Excel and analyzed by Medcalc version 13.1.0 software SPSS 20 software.

+ In the process of analyzing, the use of frequencies, percentages were used to describe the qualitative variables, comparing two ratios, compare the average value for assessing treatment outcomes. The difference between the two prevalences were compared using  $\chi^2$  test, p value <0.05 was considered a significant difference statistically. Using univariate analysis with odds ratio (OR) adjusted for the 95% confidence level (95% CIs) to assess the association between HPV group - DNA positive for the infection risk factors.

## **2.5. Ethics**

This study is a non-invasive study, information were coded and patients can decline to participate in the study. Research proposal was approved by Post-graduate Committee of Ha Noi Medical University. The materials used in this study had no harmful effects on participants and were confirmed in the literature. All data collection forms and the electronic files were stored carefully.

## **2.6. Limitations**

This clinical trial study on cimetidine was conducted in a short time – 8 weeks so that can be macke clearly the immunomodulatory effect of this drug.

## CHAPTER 3 RESULTS

### 3.1 Prevalence and types of HPV

#### 3.1.1 Prevalence of HPV

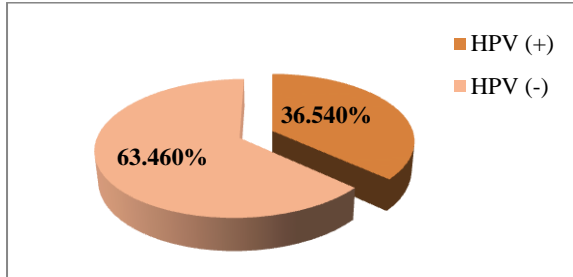


Chart 3.1: Percentage of HPV

The prevalence of HPV infection in this study was 36.54% (110/301).

#### 3.1.2 HPV prevalence by gender

Table 3.1: HPV prevalence by gender

HPV	Male		Female		p
	n	%	n	%	
Positive	58	40,56	52	32,91	p=0.2
Negative	85	59,44	106	67,09	
Total	143	47,5	158	52,5	

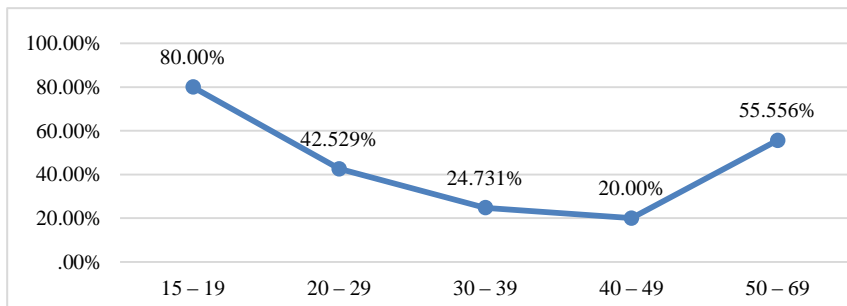
+ The prevalence of HPV in men was 40.56% (58/143).

+ The prevalence of HPV infection in women was 32.91% (52/158)

+ The difference of two gender was not statistically significant with  $p > 0.05$ .

#### 3.1.3 HPV prevalence by age

Chart 3.1: HPV prevalence by age



HPV prevalence was highest in group of 15-19 year, with 80%, followed by the group 50-69 ( 55.6%) and the age group 20-29 (42.5%).

Lowest HPV prevalence was in the age group 40-49 with 20%.

### 3.1.3 HPV typing

*Table 3.2: HPV types*

HPV types	Number of infection	% /number of infections	% / HPV(+)
HPV 6	28	17,39	25,45
HPV 11	65	40,37	59,09
HPV 16	17	10,56	15,45
HPV 18	17	10,56	15,45
HPV 45	6	3,73	5,45
HPV 51	2	1,24	1,82
HPV 52	2	1,24	1,82
HPV 58	10	6,21	9,09
HPV 59	1	0,62	0,91
HPV 61	2	1,24	1,82
HPV 62	1	0,62	0,91
HPV 70	1	0,62	0,91
HPV 81	8	4,97	7,27
HPV 20	1	0,62	0,91
Total	161	100	

+ In the high-risk HPV group, type 16 and 18 are 15.45% (17/110), HPV 58 accounting for 9.09% (10/110).

+ In the low-risk HPV, type 11 was the highest proportion with 59.09% (65/110), followed by 25.45% with type 6 (28/110).

### 3.1.4 The combination of HPV types

*Table 3.3: The combination of HPV types*

HPV-DNA (+)	n	%	p
one type	71	64,55	p<0,0001
two types	31	28,18	
≥ 3 types	8	7,27	
Total	110	100	

Most patients infected with one type (64.55%), the proportion of patients infected two types accounted for 28.18% and those who infected ≥ 3 types were 7.27%. The differences was statistically significant at  $p < 0.05$ .

### 3.1.5 Prevalence of HPV by oncogenic risks

Table 3.4: Prevalence of HPV by oncogenic risks

HPV	n	%	p
Low-risk	65	59,1	p=0.0043
High-risk	14	12,7	
Both group	31	28,2	
Total	110	100	

The proportion of low-risk HPV infection is mainly with 59.1%, the high-risk HPV infection accounted for 12.7%. The differences was statistically significant with  $p = 0.0043$  ( $p < 0.01$ ).

### 3.1.6 Prevalence of HPV by oncogenic risks and gender

Table 3.5: Distribution the HPV prevalence by oncogenic risks and gender

HPV	High risk		Low risk		Both risks	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
n	8	6	35	30	15	16
%	7,3	5,4	31,8	27,3	13,6	14,6

+For high-risk HPV group, the percentage was 7.3% in male, female accounted for 5.4%.

+For low-risk HPV group, males accounted for 31.8%, accounting for 27.3% of women.

+13.6% and 14.6% of male and female infected with both risk HPV.

## 3.2 The relationship between HPV infection with the risk factors

### 3.2.1. The relationship between HPV infection with age at first intercourse

Table 3.6: The relationship between HPV infection with age at first intercourse

Age at first intercourse	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
< 18	11	12	23	1,66 (0,71 – 3,89)
	47,8%	52,2%	100%	
≥18	99	179	278	
	35,6%	64,4%	100%	
Total	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 0,89; p=0,34$				

Patients with first sex before age 18 had HPV prevalence was 47.8% while those who had sex from 18 years and older, this proportion is 35.6%. This difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The risk of HPV infection increased 1.66 times with have sex before age 18 group (OR = 1.66; 95% CI: 0.71 to 3.89).



### 3.2.2 The relationship between HPV infection with sex partners

Table 3.7: The relationship between HPV infection with sex partners

Sex partners	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
≥ 2	54	72	126	<b>1,59</b> (0,99 – 2,56)
	42,9%	57,1%	100%	
1	56	119	175	
	32%	68%	100%	
Total	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 3,27; p=0,07$				

People having more than or equal to 2 sex partners had HPV prevalence of 42.9%, while those who had 1 partners, this proportion is 32%. This difference was not statistically significant with  $p > 0.05$ . If the person had more or 2 partners in research time, the risk of HPV infection increased 1.59 times (OR = 1.59; 95% CI: 0.99 to 2.56).

### 3.2.3 The relationship between HPV infection with smoking

Table 3.7: The relationship between HPV infection with smoking

Smoking	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
Yes	51	57	108	<b>2,03</b> (1,25-3,3)
	47,2%	52,8%	100%	
No	59	134	193	
	30,6%	69,4%	100%	
Total	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 7,58, p=0,0059$				

Group of people smoking (active and passive) had the HPV prevalence of 47.2%, while non-smokers accounted for 30.6%. There was a link between smoking habit with HPV infection ( $\chi^2 = 7.58, p < 0.05$ ). Group of smoking people at risk of HPV infection than 2 times compared to unaffected group (OR = 2.03; 95% CI: 1.25 to 3.3).

### 3.2.4 The relationship between HPV infection with condom use

*Table 3.9: The relationship between HPV infection with condom use*

Condom use	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
Never, occasionally	104	169	273	<b>2,26</b> (0,89 -5,75)
	38,1%	61,9%	100%	
Always	6	22	28	
	21,4%	78,6%	100%	
Total	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 2,36; p=0.12$				

+ The prevalence of HPV infection in people with regular condom use was 21.4%, while in the group not used or rarely used, this proportion was 38.1%. This difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Those who had a habit of using condoms reduced the risk of HPV 2 times (OR = 2.26; 95% CI: 0.89 to 5.75).

### 3.2.5 The relationship between HPV and oral contraceptives

*Table 3.10: Relationship between HPV and oral contraceptives*

Oral contraceptives	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
Yes	29	24	53	<b>2,49</b> (1,61 -3,85)
	54,7%	55,3%	100%	
No	23	82	105	
	21,9%	79,1%	100%	
Total	52	106	158	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 15,72; p=0,0001$				

+ The HPV prevalence in women with oral contraceptive use was 54.7%, while in the group was not used, this prevalence was 21.9%. The  $\chi^2 = 15.72; p = 0.0001$  suggested there was an association between oral contraceptive use and HPV infection. The habit of taking birth control pills increased the risk of HPV infection proportion of 2.49 times (OR = 2.49; 95% CI: 1.61 -3.85).

### 3.2.6 The relationship between HPV infection with Gravidity

Table 3.11: Relationship between HPV infection with gravidity

Gravidity	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
1	13	26	39	<b>1,17</b> (0,36 – 3,74)
	20,3%	66,7%	100%	
2	6	14	20	<b>2,36</b> (0,82 – 6,75)
	30,0%	70,0%	100%	
>2	7	20	40	<b>0,64</b> (0,27 – 1,47)
	17,5%	82,5%	100%	
None	26	20	59	1
	44,1%	55,9%	100%	
Total	52	106	158	
	32,9%	67,1%	100%	

$\chi^2 = 9,043$ ;  $p = 0,029$

HPV prevalence is highest in the group with 44.1% not pregnant, then the group of pregnant once with 20.3%. The  $\chi^2 = 9.043$ ;  $p = 0.029$  showed that there was a correlation between the gravidity and HPV infection. Women who had one gravidity was likely to increase 1.17 times the HPV infection (OR = 1.17; 95% CI), this prevalence increased to 2.36 times in 2 two gravidity (OR = 2.36; 95% CI).

### 3.2.7 The relationship between HPV infection with types of sex

Table 3.12: The relationship between HPV infection with types of sex

Kiểu QHTD	HPV		Total	OR (95%CI)
	(+)	(-)		
Genital- Genital	110	191	301	<b>0,63</b> (0,58 – 0,69)
	36,54%	63,46%	100%	
Genital-oral	64	88	152	<b>1,63</b> (1,01 – 2,62)
	42,1%	57,9%	100%	
Genital - Anal	1	2	3	<b>0,87</b> (0,08 – 9,67)
	20,3%	66,7%	100%	

$\chi^2 = 5,82$ ;  $p = 0,054$

Genital-genital sex occurred in all people with the proportion 36.54% of HPV infections. The proportion of HPV infection in people with genital-genital and genital –mouth type was 42.1%, in those with anal sex was 20.3%. Group of those with genital sex and genital –mouth sex likely to developed HPV infection 1.63 times more than the genital-genital and genital-anus type (OR = 1.63; 95 %: 1.01 to 2.62).

### 3.2.8 The relationship between HPV infection with history of STIs

Table 3.13: The relationship between HPV infection with history of STIs

History of STIs	HPV		Total	OR (95% CI)
	(+)	(-)		
Yes	38	108	146	<b>0,41</b> (0,25 – 0,66)
	26%	74,0%	100%	
No	72	83	155	
	46,5%	53,5%	100%	
Total	110	191	301	
	36,5%	63,5%	100%	
$\chi^2 = 12,66; p = 0,0004$				

HPV prevalence in the group with a history of STIs was 26% while in the group with no history of STIs was 46.5%. The  $\chi^2 = 12.66; p = 0.0004$  showed the association between a history of STIs and HPV infection. People with a history of STIs had risk of HPV infection less likely than those with no history (OR = 0.41; p = 0.0003).

### 3.2.9 The relationship between HPV infection with HSV and CT coinfection

Table 3.14: The relationship between HPV infection with HSV and CT coinfection

		HPV		Total	OR (95% CI)
		C6	(-)		
CT	(+)	19	38	57	<b>0,84</b> (0,46-1,55)
		20,2%	66,67%		
	(-)	91	153	244	
		37,29%	62,71%		
$\chi^2 = 0,165; p=0,68$					
HSV	(+)	12	15	27	<b>1,44</b> (0,65-3,19)
		44,44%	55,56%		
	(-)	98	176	264	
		37,12%	62,88%		
$\chi^2 = 0,47; p=0,49$					

+ The prevalence of HPV in patients with *Chlamydia trachomatis* infection was 20.2%, whereas in patients without *Chlamydia trachomatis*, this was 37.29%.

+ *Chlamydia trachomatis* infection is not associated with HPV infection (OR = 0.89; 95% CI: 0.46 to 1.55).

+ The proportion of HPV in patients with herpes simplex virus infection was 44.44%, whereas in patients without herpes simplex, this was 37.12%.

+ Herpes simplex infection increased the risk of HPV infection 1.44 times (OR = 1.24; 95% CI: 0.65)

### 3.3 Effect of cimetidine in preventing recurrent condyloma acuminata

#### 3.3.1 Frequency of laser CO<sub>2</sub> treatment

Table 3.15: Frequency of laser CO<sub>2</sub> treatment

	Cimetidin & laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (2)		p
	n	%	n	%	
1	16	50	20	64,52	p> 0,05
2	11	34,38	6	19,35	
≥3	5	15,63	5	16,13	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

Group 1 patients who have had laser CO<sub>2</sub> treatment once accounted for 50%, 34.38% with twice treatment and 15.63% needed three or more times. In group 2, the proportion of one treatment patients was 64.52%, 19.35% twice and 16.13% of those taking more than three times treatment.

+ The difference between the two groups was not statistically significant with p> 0.05.

#### 3.3.4 Side effects with cimetidine

Patients taking cimetidine specified dose 40 mg / kg / 24h during 8 weeks after treatment with CO<sub>2</sub> laser.100% of patients had no side effects.

#### 3.3.5 Outcome after 3 months of treatment

Table 3.16: Outcome after 3 months of treatment

	Cimetidin&Laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (2)		p
	n	%	n	%	
Recurrence	6	18,75	5	16,13	p>0,05
None	26	81,25	26	83,87	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

Recurrence proportion was 18.75% in group 1 and group 2 was 16.13%. The difference between the two groups was not statistically significant with  $p > 0.05$ .

### 3.3.6 Outcome after 6 months of treatment

Table 3.17: Outcome after 6 months of treatment

	Cimetidin&Laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (2)		p
	n	%	n	%	
Recurrence	0	0	3	9,68	p=0,23
None	32	100	28	90,32	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

6 months after treatment, the proportion of recurrence in group 1 was 0% while in group 2 was 9,68%. However, this difference was not statistically significant with  $p > 0.05$ .

### 3.3.7 Outcome after 12 months of treatment

Table 3.18: Outcome after 12 months of treatment

	Cimetidin &Laser CO <sub>2</sub> (1)		Laser CO <sub>2</sub> (2)		p
	n	%	n	%	
Recurrence	1	3,13	1	3,23	p=0,48
None	31	96,87	30	96,77	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

After 12 months of treatment, the proportion of recurrence in group 1 was 96.87% and 96.77% in group 2. This difference was not statistically significant with  $p > 0.05$ .

## CHAPTER 4 DISCUSSION

### 4.1. Prevalence of HPV infection and HPV types

Prevalence of HPV in our research is 36,54% (110/301), including 19,27% of man (40,56% of male patients) and 17,27% of woman (32,91% of female patients). This prevalence is trivially lower than Nguyen Thi Thoi Loan's result (39,57%) and quite similar with prevalence of HPV in both sex in Luisa Barzon's research (40%, including 38,7% of woman and 41,7% of man). So far in Vietnam as well as in over the world, studies on HPV focus mainly on woman. This can be explained by the increase of new incidence and death by cervical cancer, which promote researches on female in order to warn community.

Prevalence of HPV infection in female is 32,91%, which is significantly higher than ones in Tran Thi Loi's study (10,84%), Le Trung Tho's study (5,13%), Chau Khac Tu (29,55%) and WHO research on the prevalence of HPV in developing countries. This prevalence is higher than of Stephanie Liu S (China): Hong Kong (6,2%), Guangzhou (10%). However, according to Edith R. Bahmayar, in a research on many countries in Asia, Europe and America (2012), prevalence of HPV accounts for 24,24% of woman taking STDs' test. In Greenland and Denmark, these are 24,51% and 34,76% respectively while this number is 35,91% in America.

In our research, prevalence of HPV infection in male is 40,56%, higher than in studies in Mexico (8,7%) and a province in Chinese rural (17,5%). The prevalence of HPV infection in male in STIs clinics in Sweden, Greenland, Denmark, England, America and Japan is 30,5%, 48%, 49%, 69%; Mỹ 51,2%; Nhật 48% in that order.

We found that in most of epidemiologic studies with large scale in community, prevalence of HPV infection is usually lower than 20%. In contrary, studies on those who have STDs or extraordinary cells in cervix show a higher prevalence of HPV infection. This situation is due to by the number of sexual partners, plus concurrent infection in the genital tract related to the existence of persistent HPV as well as the

reduction of rejection HPV. On the other hand, this elimination of virus does not create sustainable immunity. In case of any reinfection or exposition to constant source of infection, the disease is likely infected with the presence/absence of clinical signs.

In total 110 patients were positive for HPV infection, there are 64.55% one type (single-type); 28.18% with 2 types infection and 7.27% infected from 3 types or more (35.45% multi-type infection) including a 5-type case (16, 18, 45, 58, 11). The prevalence was under Le Trung Tho is 72.72% (1 type), 14.28% (2 types), and 12.96% (over 3 types); under Tran Thi Loi respectively 69.64%, 26.19% and 4.17%. Thus, there is matching in our results as single HPV type infection prevalence occurs mainly.

There are 6 low-risk HPV types (LR-HPV 6, 11, 81, 70, 61, 62) with the prevalence was 59.1% and 8 high-risk types (HR-HPV 16, 18, 58, 45, 52, 51, 59, 20) accounted for 12.7%, with 28.2% plus of patients infected with both HPV-risk groups. In low-risk groups, HPV-11 has the highest infection count with 40.37%, HPV-6 with 17.39%; for high-risk groups, the HPV-16 and 18 reached the highest infection prevalence with 10.56%, HPV-58 with 6.21%. According to the published results from the local authors such as Tran Thi Loi (HR-HPV: 83.93%, LR-HPV: 16.07%) and Le Trung Tho (HR-HPV: 62.20%; LR-HPV: 27.27%), the high-risk HPV type as 16, 18 and 58 often accounted for the highest percentages. Report by Kazuyoshi Shigehara (Japan) showed that HR-HPV infection prevalence was 32%, LR-HPV type was 18% and types 16, 18, 58 dominate also. These results contrast with our study as the prevalence of low-risk HPV is higher. However, compared with the results of Carrie M. Nielson study (Italy): LR-HPV was 36.3% and 29.2% HR-HPV is, and the infection prevalence in Arizona and Florida (USA) of same author: HR-HPV was 8.6% and 13.4% LR-HPV, our results have similarities.

Perhaps because our research has done in men, when the clinical manifestations of common sexually transmitted diseases genital warts. Zhonghu He (China) also announced the HR-HPV infection prevalence was 6% and LR-HPV was 11%, this prevalence is similar to the



distribution of HPV under lower risk but lower than our results. This may be due to researching community while our subjects are patients STIs.

Luisa Barzon's research on the distribution of HPV in anal sex for men and women found that in men who have HPV-6 is primarily with 13%, followed by HPV-16 with 7%; while HPV-16, the most common in women with 6%, followed by HPV-6. In addition, HPV-16, HPV-58, HPV-20, HPV-31 and HPV-56 are HPV types which cause cancers with high frequency [12].

Regarding the distribution of high-risk HPV type, HPV-16, 18 were more frequently. This is consistent with most of the domestic and foreign research on male and female subjects. However, for study abroad, high-risk type of HPV other than HPV-popular 16, 18 are HPV-52 and 31, 20; whereas in Vietnam is HPV-58. Our results are similar to previous studies in Vietnam and with the statement of Tran Thi Loi, that whether the widespread of HPV-58 may be characterized by the distribution of HPV in Vietnam in particular and in Asia in general or not. This result is also consistent with the statement of the author YP Covered distribution analysis of 79 studies of HPV in Asia: after HPV-16 and HPV-18, the popular HR-HPV type is 58.

#### **4.2. The relationship between HPV infection prevalence and risk factors**

Analyzing the relationship between age and HPV infection shows age closely related  $\chi^2 = 165.45$  and  $p < 0.0001$ . In our study, the age group with the highest HPV patients is 20-29 with 42.5%, but, the highest percentage (80%) went to the group 15-19 (4/5), followed by the 50-69 age group with 55.6%. This result is consistent with other studies in the world (women in Denmark - Greenland: age 20-25 (43%, 35%) - Men in Denmark: aged 18-24 (48%), Italy (men: 25-29 (71.1%). High HPV infection prevalence are mainly concentrated in the age range 20 to 29, perhaps because at that age, the study participants achieved stability in their careers and their life, as well as the best stage in health, so that they may have multiple sexual partners, comfort sex life and more frequency of sexual intercourse.

One of the important risk factors leading to the HPV infection that is age sex (sex) for the first time. The average age of first sexual intercourse

in our study was 21.6, lower than Tran Thi Loi's study (23) but higher than the world's researches: in the study of Jessica A. Kan et al (2002), the average age is 16.7. This difference is probably due to the Asian feudal culture in which young people hesitate to interview about sex.

The index OR = 1.66 (95% CI: 0.71 to 3.89) shows that if someone had sex before age of 18, the ability of HPV infection would increase 1.66 times. This result is consistent with a study by Edith R. Bahmanyar (2012) on the situation of women infected with HPV in many countries of Europe, America, Africa, Asia (Thailand, Taiwan and Hong Kong): age of first sex before 15 increases the risk of HPV infection to 2.75 times and from 15 to 18, the risk increased by 1.76 times. This relationship helps us to pay more attention to the issues of adolescent reproductive and sexual health counseling and now recommends HPV vaccination since age under 15 (in view of the author Edith R. Bahmanyar because many girls have an HPV infection at the age of approximately 15). F. Xavier Bosch Under (2007), synthesizing from numerous studies, shows that the prevalence of genital HPV infection is closely related to the increase of number of sexual partners in a lifetime and lowering the age of first sex intercourse. Our results showed that if the patients had two or more sexual partners at the time of research, the risk of HPV infection increased by 1.59 times (OR = 1.59; 95% CI: 0.99 to 2.56 ). There are similarities with the research of Stephanie Liu S (China: more than 2 partners, the ability of HPV infection increased by 2.61 times in women with STIs; Greenland-Denmark: 2-4 partners, the ability of HPV increased by 2.2 times, and 4.2 times for more than 5 partners; Italy: with 2 or more sexual partners, the prevalence of HPV infection increased by 2.5 times).

Many worldwide reports indicate that smoking is one of the factors that affects HPV infection and anogenital cancers. HPV infection prevalence in patients affected by drugs use including direct smoking or have a husband (wife) smoking is 47.2%, while the prevalence in not affected group is 30.6%. This difference was statistically significant with  $p = 0.0059$ , we find that if the object was smoking-affected, the prevalence of HPV infection increased to 2 times (OR = 2.03; 95% :

1.25 to 3.3). This result parallels with the Tran Thi Loi's study (tobacco increases the risk of HPV infection to 3 times (OR = 3.08;  $p = 0.02$ )). According to Carrie M. Nielson, HPV infection prevalence increases higher than 2,2 times when smoking over 10 cigarettes/day.

Although condom is an effective method of birth control and helps prevent transmission of STIs, but only 9.3% of patients in this study used frequently. HPV infection prevalence in groups using regularly condoms (male and male sexual partners of women) when intercourse is 21.4%, while in the groups did not using condoms or less, the prevalence is 38, 1%. Habit of using condom helps reduce the incidence of HPV infection by 2 times in group with regular use (OR = 2.26; CI: 0.89 -5.75). Our results are similar to Tran Thi Loi (OR = 2.28;  $p = 0.01$ ); Hai-Rim Shin (South Korea-2003) that the regular use of condoms help reduce the likelihood of women with HPV by 1.76 times; Rachel L. Winer (UK): the women whose partners use condoms during intercourse usually reduced by 70% the risk of HPV infection. Nevertheless, there are some studies did not find an association between the use of condom with HPV such as S. Stephanie Liu (2011), Rachel L. Winer (2012) or S. Franceschi et (2002). This is easy to explain that HPV is usually transmitted by skin-to-skin contact, so condoms may not protect against HPV when sexual contact is not intrusive. Even so, the use of condoms during sexual intercourse is extremely necessary for Vietnam society nowadays, helping control avoid pregnancy as well as preventing from STIs- favorable factor that increases HPV infection prevalence. Morgan Marks et al (2011) concluded that the use of oral contraceptives pills continuously over 6 years related to any type of HPV infection (OR = 1.88). It was explained that exogenous sex steroids hormones in birth control pills can affect HPV and host factors related to the clinical, preclinical in HPV and cervical cancer. Our results shows that the use of contraceptive pill increase the risk of HPV infection prevalence of 2.49 times, in line with the research of S. Stephanie Liu (China), Rachel L. Winer (US).

In addition, our study also find an association between HPV and oral sex type-genital (1.63 times), with the Simple Herpes and HPV virus

(up 2 times when HSV-2 infection). We did not find any association between HPV infection status with number of pregnancies, STIs infection history or *C. trachomatis* infection.

#### **4.3. The effect of cimetidine on prevention of relapsing genital warts**

In our study the number of treatments for genital warts by CO<sub>2</sub> laser in the intervention group and the control group are as follows: 1 times (50% - 64.52), 2 times (34.38% - 19.35%) and 3 times (15.63% - 16.13%). Thus, in two groups, approximately 50% of patients only take the procedure for wart once by CO<sub>2</sub> laser, the rest must carry out a second time even 3rd during the first 3 month with the duration between 2 combustions is 2 weeks. This result is lower than the studies of Le Huu (2007: 81.7%), Thai Nguyen Quy (2011- 70.05%), Azizjalali and Ghaffarpour (2009-2010: 100%). However, most of these studies evaluated situation only for 3 months, while our study monitoring recurrence after 3, 6 and 12 months. In our study, the results showed that CO<sub>2</sub> laser can not present its superior performance compared with other treatment methods such as some statements made. Treatment outcomes were assessed as good after only one CO<sub>2</sub> laser procedure without complications and without recurrence. On the other hand, this result could relate to the immune status of the patient. 3 months after the first treatment is the time of first taking cimetidine in intervention group. Thus better treatment outcomes in early time can express the reaction depending on initial immune of both groups. Therefore, we can not assess the effectiveness of cimetidine in the first 3 months.

On recurrence prevalence, Nguyen Quy Thai brings out 17.1% while Azizjalali và Ghaffarpour. After 6 months the intervention group did not have any relapsed patients and the control group had 9.68% of patients with new lesions. This shows that after taking cimetidine, immune status of the intervention group probably improved thanks to cimetidine which prevents T cell inhibition, increases the lympho creating activity and thus enhances the immune response through intermediate cell, which makes the body eliminate effectively HPV virus. However, after 12 months, both groups had fewer relapses with 3:13% (intervention group) and 3:23% (control group), this does not

exclude the possibility of re-infection with HPV, or without protective effect of cimetidine anymore. On the other hand, according to some authors, taking cimetidine should last for about 3 months, the ability of immune restoration are ensured. However, because of concerns that prolonged medication leads to patient's uncooperation, we specify cimetidine for 8 weeks, and in fact, we still have patients only taking about 4 weeks then auto stopping treatment with no recurrence.

However, we found that with patients taking cimetidine group associated with CO<sub>2</sub> laser procedure, the prevalence of recurrence is less than the group treated with CO<sub>2</sub> laser only. The observed differences do not highlight the role of anti genital warts recurrence of cimetidine. Michelle M. (2006) synthesized many research reports on the application of cimetidine in the usual rice and seed treatment for genital warts and recommended this medication because the efficacy of cimetidine was significantly higher than placebo. I. Franco's study (2000) on four children with genital and anal warts shows a good result, with 30-40mg cimetidine/kg/day: cleaning lesions and no recurrence for two years after treatment. The authors also found that cimetidine was the first choice in the treatment of genital and perianal warts in children when other methods are not appropriate for the application. Furthermore, studies show that 100% of patients taking cimetidine at doses 40 mg/kg/24h (highest oral dose of our patients is 2800mg/24h) during 8 weeks have no side effects - this is consistent with studies of Sabesin. According S.M. Sabesin, prolonged oral cimetidine doses over 5g/day can cause impotence and breast enlargement in men. So far, cimetidine may be a low-cost, readily available drugs with many studies which prove its role on immune harmonizing and recovering for viral skin diseases, immune diseases in general skin and warts crested chicken in particular. Therefore, in order to serve the patients who cannot afford expensive immunomodulatory drugs, cimetidine is probably a fairly appropriate option to help prevent the recurrence of warts crest chicken, which affects their quality of life. Nevertheless, the need for more research on the role of cimetidine in the treatment of genital warts in humans is essential.

## CONCLUSION

### 1. The prevalence of HPV infection and HPV types

- The prevalence of HPV infection was 36,54% (female is 17,27%, males is 19,27%).

- Single type: 64,55%, double types: 28,18% and multi-types (more than 3 types): 7,27%

- 12.7% in lower-risk HPV infection, 59.1% in high-risk HPV infection and 28.2% in both risk groups.

- HPV high-risk group had mainly 16, 18 (10.56%) and 58 (6.21%); most types in low-risk group were 11 (40.37%), 6 (17.39%).

### 2. The relationship between HPV infection and the risk factors.

Related HPV infection significantly in patients with sexually transmitted infections had the following risk factors: age of first sexual intercourse is less than 18, the number of partners or greater than 2, smoking habits, not used condom during intercourse, use contraception (female), genital-oral sex, HSV-2

### 3. Effect of cimetidine in relapse prevention of genital warts:

+ Recurrence prevalence:

- After 3 months: 18,75% in intervention group; 16,13% in control group.

- After 6 months: intervention group had no recurrence, the control group had 9.68% recurrence. Thus oral cimetidine improves immune status by preventing cells inhibit T cells, enhance lymphoproliferative activity.

- After 12 months: two groups had few relapses with 3,13% (intervention group) and 3,23% (control group), this does not exclude the possibility of re-infection with HPV, or without protective effect of cimetidine anymore.

+ 100% of patients taking cimetidine have no side effects.