



پروپوزال درخواست راه اندازی

برنامه ثبت بیماری‌ها/پیامدهای سلامت

مرکز توسعه و هماهنگی تحقیقات

معاونت تحقیقات و فناوری

عنوان برنامه ثبت:

ثبت موارد ویروس پاپیلومای انسانی: شناسایی ژنوتایپ‌های شایع و عوامل مرتبط (فاز I)

نام و نام خانوادگی درخواست کننده (درخواست کنندگان):

دکتر بهزاد خوانساری نژاد، دکتر سمیه نیک فر، دکتر شیما علوی، دکتر اشرف زمانی، دکتر مهدیه موندنی زاده، مسعود بهرامی

نام مرکز تحقیقاتی/بیمارستان / گروه / سازمان درخواست کننده:

مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی

نام دانشگاه/ دانشکده:

دانشگاه علوم پزشکی اراک

بخش اول: شناسنامه ثبت

عنوان برنامه ثبت:
ثبت موارد ویروس پاپیلومای انسانی: شناسایی ژنوتایپ‌های شایع و عوامل مرتبط (فاز I)
Title of Registry: Human Papillomavirus (HPV) Case Registry: Identification of Prevalent Genotypes and Associated Factors (Phase I)

مسوول اصلی ثبت: دکتر بهزاد خوانساری نژاد
سازمان/مرکز تحقیقاتی/بیمارستان/گروه: دانشگاه علوم پزشکی اراک، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی

دانشگاه/دانشکده: علوم پزشکی اراک
محیط کاری ثبت: آزمایشگاه ویروس شناسی

مدت زمان اجرا: یک سال (فاز یک)
بودجه درخواستی: ۶۵۰,۰۰۰,۰۰۰ ریال

اسامی اعضای کمیته راهبردی ثبت:
بهزاد خوانساری نژاد، سمیه نیک فر

خلاصه ضرورت اجرا و اهداف کاربردی ثبت: ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) شایع‌ترین عوامل بیماری‌زای منتقله از راه تماس جنسی است که نقش قطعی آن در ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان گردن رحم به اثبات رسیده است. در ایران نیز مطالعات پراکنده، وجود انواع پرخطر ویروس از جمله تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ را نشان داده‌اند، اما هنوز داده‌های جامع، ساختاریافته و ژنوتایپ‌های مبتنی بر ثبت مداوم برای تعیین الگوی شیوع ژنوتایپ‌ها، روندهای زمانی و عوامل خطر ساز در جمعیت‌های مختلف وجود ندارد. انتشار ویروس HPV در نقاط مختلف جهان یکسان نیست و سهم ژنوتایپ‌های پرخطر در ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان دهانه رحم تفاوت‌های معنی دار منطقه‌ای دارد. این تفاوت‌ها بر کارایی تست‌های تشخیصی، تفسیر نتایج مولکولی و انتخاب نوع واکسن اثر مستقیم دارد و WHO توصیه می‌کند سیاست‌های غربالگری و واکسیناسیون بر پایه داده‌های بومی هر کشور طراحی شوند. با توجه به نبود داده‌های منسجم در ایران، این مطالعه با هدف ایجاد یک رجیستری جامع برای تعیین الگوی ژنوتایپ‌های HPV و ارتباط آن با عوامل بالینی و اپیدمیولوژیک در جمعیت ایرانی انجام می‌شود تا راهنمایی علمی برای برنامه‌های غربالگری و پیشگیری ملی فراهم کند. ایجاد یک سیستم ثبت نظام‌مند برای پایش مداوم ژنوتایپ‌های HPV و متغیرهای مرتبط، زیرساختی ضروری برای تصمیم‌گیری‌های سلامت عمومی، به‌ویژه در زمینه برنامه‌ریزی واکسیناسیون، غربالگری و مداخلات پیشگیرانه است. همچنین تحلیل داده‌های ثبت

می‌تواند در طراحی الگوریتم‌های تشخیصی بومی، افزایش دقت غربالگری و کاهش هزینه‌های ناشی از اقدامات غیرضروری در نظام سلامت مؤثر باشد. با توجه به نبود چنین سامانه‌ای در کشور و اهمیت شناسایی زودهنگام الگوهای خطر، اجرای این مطالعه در قالب فاز اول ثبت، گامی بنیادین در جهت ارتقاء سلامت باروری زنان، پیشگیری از سرطان‌های وابسته به HPV و توسعه سیاست‌های مبتنی بر شواهد خواهد بود.

- بررسی همبستگی سیستماتیک بین یافته‌های آزمایشگاهی مختلف در تشخیص ضایعات مرتبط با HPV
- ارزیابی میزان تطابق بین نتایج پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی به منظور بهینه‌سازی پروتکل‌های تشخیصی
- تعیین الگوی ارتباطی بین ژنوتایپ‌های خاص HPV در سطح ملی (به ویژه تایپ‌های پرخطر ۱۶ و ۱۸) با درجه ضایعات سرویکال (CIN1-3)
- تحلیل ارزش تشخیصی هر یک از روش‌های آزمایشگاهی در پیش‌بینی پیشرفت بیماری و شناسایی نشانگرهای مولکولی و بالینی مؤثر در پیش‌آگهی بیماران
- دستیابی به یک مبنای علمی برای تدوین راهنمای بالینی دقیق‌تر ملی در غربالگری و مدیریت ضایعات پیش‌سرطانی مرتبط با HPV

خلاصه ساختار و روش اجرای ثبت:

این مطالعه به صورت یک سیستم ثبت طراحی شده که هدف آن شناسایی ژنوتایپ‌های شایع ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و عوامل مرتبط با آن در جمعیت مراجعه‌کننده به مراکز درمانی منتخب است. داده‌ها از طریق فرم‌های ثبت اختصاصی طراحی شده برای این طرح جمع‌آوری و در پرونده ثبت بیمار درج می‌شوند. این پرونده شامل اطلاعات دموگرافیک، بالینی، سبک زندگی، سوابق واکسیناسیون، یافته‌های معاینه فیزیکی، نتایج تست پاپ اسمیر، کولپوسکوپی، بیوپسی و آزمایش‌های HPV DNA خواهد بود. نمونه‌گیری توسط متخصص زنان یا ماما و طبق پروتکل‌های بالینی انجام می‌شود و نمونه‌ها در آزمایشگاه معتبر برای تعیین ژنوتایپ HPV تحلیل خواهند شد. تمامی داده‌ها با کد اختصاصی و بدون ذکر نام وارد بانک اطلاعاتی مرکزی ثبت شده و محرمانگی اطلاعات به‌طور کامل رعایت می‌شود.

ساختار اجرایی طرح شامل تیم علمی، مدیر ثبت، هماهنگ‌کنندگان مراکز، و تیم فناوری اطلاعات برای پایش داده‌هاست. نظارت کیفی مستمر، آموزش کاربران و ارزیابی دوره‌ای صحت ثبت‌ها در طول اجرای مطالعه انجام خواهد شد. در پایان، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای آماری تحلیل و برای طراحی راهبردهای غربالگری و پیشگیری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

بخش دوم: مشخصات مسوولین ثبت

- ۱- نام و نام خانوادگی مدیر اجرایی ثبت: دکتر بهزاد خوانساری نژاد
- ۲- رتبه علمی: دانشیار
- ۳- محل خدمت: دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی
- ۴- نشانی محل خدمت: میدان بسیج، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، معاونت تحقیقات و فناوری، اراک، ایران
- ۵- تلفن محل خدمت: ۰۸۶۳۳۸۳۸۳۱۹ شماره تلفن همراه: ۰۹۱۸۳۶۳۱۶۹۰
پست الکترونیک: b_khansarinejad@yahoo.com
- ۶- ضروری است رزومه علمی مسوول اصلی ثبت به پیوست این فرم به معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ارسال گردد. رزومه به پیوست تقدیم می گردد.

۷- مشخصات سایر اعضای کمیته راهبردی ثبت:

ردیف	نام و نام خانوادگی	تخصص/درجه علمی	دانشگاه/دانشکده/مرکز/گروه اصلی محل خدمت	آدرس و تلفن محل خدمت
۱	بهزاد خوانساری نژاد	ویروس شناسی	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۸۳۶۳۱۶۹۰ مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی
۲	سمیه نیک فر	انکولوژی زنان	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۲۵۴۰۸۰۲۳ مرکز آموزشی درمانی سینا رضایی آشتیانی اراک میدان بسیج
۳	شیما علوی	زنان و زایمان	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۲۴۴۰۰۸۸۷ مرکز آموزشی درمانی سینا رضایی آشتیانی اراک میدان بسیج
۴	اشرف زمانی	انکولوژی زنان	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۸۳۶۳۳۵۹۵ مرکز آموزشی درمانی سینا رضایی آشتیانی اراک میدان بسیج
۵	مهدیه موندنی زاده	پزشکی مولکولی	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۸۳۶۸۰۶۳۴ مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی
۶	مسعود بهرامی	اپیدمیولوژی	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۰۹۱۸۶۹۱۴۱۵۳ مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، معاونت تحقیقات و فناوری

بخش سوم: مشخصات کامل ثبت

۱- عنوان ثبت به فارسی:

ثبت موارد ویروس پاپیلومای انسانی: شناسایی ژنوتایپ‌های شایع و عوامل مرتبط (فاز I)

۲- عنوان ثبت به انگلیسی:

Human Papillomavirus (HPV) Case Registry: Identification of Prevalent Genotypes and Associated Factors (Phase I)

۳- نوع ثبت:

بیماری یا عارضه ☒ مواجهه خاص ☐ خدمات بهداشتی درمانی ☐ سایر پیامدهای سلامت ☐

توضیحات:

۴- گستره جغرافیایی ثبت:

تک مرکزی (پایلو) ☐ چند مرکزی-درون دانشگاهی ☒
چند مرکزی ۲-۵ دانشگاه ☐ چند مرکزی ۵-۱۰ دانشگاه ☐ چند مرکزی بیش از ۱۰ دانشگاه ☐

نام بیمارستان/بیمارستان‌ها: بیمارستان سینا رضایی آشتیانی، آزمایشگاه ویروس شناسی کلینیک امام رضا (ع)

نام دانشگاه/دانشگاه‌های همکار

دانشگاه علوم پزشکی اراک

۵- اهداف اصلی ثبت:

- بررسی همبستگی سیستماتیک بین یافته‌های آزمایشگاهی مختلف در تشخیص ضایعات مرتبط با HPV
- ارزیابی میزان تطابق بین نتایج پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی به منظور بهینه‌سازی پروتکل‌های تشخیصی
- تعیین الگوی ارتباطی بین ژنوتایپ‌های خاص HPV در سطح ملی (به ویژه تایپ‌های پرخطر ۱۶ و ۱۸) با درجه ضایعات سرویکال (CIN1-3)
- تحلیل ارزش تشخیصی هر یک از روش‌های آزمایشگاهی در پیش‌بینی پیشرفت بیماری و شناسایی نشانگرهای مولکولی و بالینی مؤثر در پیش‌آگهی بیماران
- دستیابی به یک مبنای علمی برای تدوین راهنمای بالینی دقیق‌تر ملی در غربالگری و مدیریت ضایعات پیش‌سرطانی مرتبط با HPV
- طراحی الگوریتم تشخیصی بهینه برای غربالگری ضایعات پیش‌سرطانی بر اساس ترکیب یافته‌های مولکولی و بالینی

۶- اهداف پژوهشی ثبت (تولید دانش):

- تعیین فراوانی ژنوتایپ‌های HPV
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب عوامل دموگرافیک
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب سابقه ابتلا به HPV یا بیماری‌های مرتبط

- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب فاکتورهای تولیدمثل و جنسی
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب وضعیت مصرف دخانیات و مشروبات الکلی
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب وضعیت واکسیناسیون
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب نتایج تست پاپ اسمیر
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب نتایج کولپوسکوپی
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب نتایج بیوپسی و پاتولوژی
- مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب نتایج آزمایشات HPV DNA
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با عوامل دموگرافیک
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با سابقه ابتلا به HPV یا بیماری‌های مرتبط
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با فاکتورهای تولیدمثل و جنسی
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با وضعیت مصرف دخانیات و مشروبات الکلی
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با وضعیت واکسیناسیون
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با نتایج تست پاپ اسمیر
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با نتایج کولپوسکوپی
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با نتایج بیوپسی و پاتولوژی
- تعیین ارتباط ژنوتایپ‌های HPV با نتایج آزمایشات HPV DNA
- تعیین میزان تطابق بین نتایج پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی در بیماران مبتلا به HPV و تعیین حساسیت و ویژگی هر روش
- تعیین ارتباط بین ژنوتایپ‌های پرخطر HPV (با تأکید بر تایپ‌های ۱۶ و ۱۸) با درجه ضایعات سرویکال (CIN1-3) و سرطان مهاجم

۷- اهداف مدیریتی ثبت:

- فراهم‌سازی داده‌های معتبر برای سیاست‌گذاری ملی در پیشگیری و کنترل HPV
- پایش روند اپیدمیولوژیک و تغییرات ژنوتیپی ویروس در کشور
- پشتیبانی از برنامه‌ریزی واکسیناسیون و غربالگری هدفمند
- کمک به تخصیص بهینه منابع در حوزه پیشگیری و تشخیص
- یکپارچه‌سازی داده‌ها با نظام‌های ثبت موجود و ارتقای نظام اطلاعات سلامت
- ارزیابی اثربخشی مداخلات سلامت عمومی مرتبط با HPV

۸- تعریف بیماری (یا رویداد بهداشتی) اصلی مورد ثبت (معیارهای ورود و خروج):

معیارهای ورود

تشخیص آزمایشگاهی مثبت HPV با روش PCR

سن ۱۸ و بالای ۱۸ سال

تمایل به مشارکت با امضای فرم رضایت‌نامه آگاهانه

معیارهای خروج

عدم تمایل به ادامه مشارکت در هر مرحله از مطالعه
داده‌های ناقص (عدم وجود نتایج آزمایشگاهی کلیدی مانند ژنوتایپ یا پاپ اسمیر)
تشخیص همزمان سایر سرطان‌های غیرمرتبط با HPV که ممکن است بر نتایج تأثیر بگذارند

جمعیت هدف ثبت

کلیه بیماران مبتلا به HPV با نتیجه PCR مثبت

۹- حجم نمونه:

در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به HPV با نتیجه PCR مثبت از تاریخ پس از دریافت کد اخلاق ثبت می‌شوند. منابع اطلاعاتی که داده‌های ثبت از آن‌ها جمع‌آوری می‌شود شامل آزمایشگاه‌های پاتولوژی و مولکولی و ویروس شناسی است. بر اساس اطلاعات موجود پیش بینی می‌شود به ازای هر سال تعداد موارد ثبت شده به ۱۵۰۰ نمونه برسد.

۱۰- زمینه (متولی) اجرای برنامه ثبت:

متولی اجرای این رجیستری دانشگاه علوم پزشکی اراک بوده و برنامه در قالب یک رجیستری مبتنی بر اطلاعات آزمایشگاه‌های ویروس شناسی و اطلاعات کلینیک زنان اجرا می‌شود. مسئولیت راهبری علمی و اجرایی با تیم رجیستری مستقر در دانشگاه بوده و جمع‌آوری داده‌ها با مشارکت مراکز درمانی، کلینیک‌ها و آزمایشگاه‌های همکار انجام خواهد شد. نظارت کلان بر برنامه با هماهنگی معاونت تحقیقات و فناوری صورت می‌گیرد.

۱۱- مراکز همکار:

بیمارستان سینا رضایی آشتیانی، آزمایشگاه جامع ویروس شناسی کلینیک امام رضا (ع) شهر اراک

۱۲- منابع اطلاعاتی که داده‌های ثبت از آن‌ها جمع‌آوری می‌شود:

آزمایشگاه‌های پاتولوژی و مولکولی و ویروس شناسی

۱۳- روش بیماریابی:

روش بیماریابی از طریق آزمایشگاه‌های پاتولوژی و مولکولی و ویروس شناسی خواهد بود. در واقع بیمارانی که مبتلا به HPV باشند و این ابتلا از طریق PCR تایید شده باشد وارد مطالعه می‌شوند و بیمارانی که قبلاً به شیوه زیر نمونه‌گیری شدند و اطلاعات آن‌ها موجود است ثبت می‌شوند. لذا شیوه گردآوری اطلاعات به صورت غیر فعال می‌باشد.

۱۴- نحوه پیگیری^۱ بیماران

¹ Follow-up

تمامی اطلاعات اولیه بیماران از طریق سامانه آزمایشگاه ثبت می شود و سپس جهت تکمیل چک لیست با بیماران تماس گرفته خواهد شد. در صورتی که نتایج آزمایش‌های بیمار (پاپ اسمیر، کولپوسکوپی، یا بیوپسی) موجود نباشد نیز از طریق تماس تلفنی از وی می‌خواهیم که این مدارک را در مراجعه بعدی خود همراه داشته باشد. پایش وضعیت بیماری از جمله عود ضایعات، پیشرفت به CIN یا سرطان و همچنین به‌روزرسانی اطلاعات رفتاری (تغییر در تعداد شرکای جنسی، وضعیت واکسیناسیون) بعد از یک سال از طریق تماس تلفنی و یا مراجعه حضوری پیگیری خواهد شد.

۱۵- روش اجراء ثبت، جمع‌آوری و تجزیه تحلیل اطلاعات و ارزیابی کیفیت اطلاعات

فرآیند ثبت از زمان تشخیص بیماری آغاز شده و شامل مراحل زیر است:

تشخیص بیماری و شناسایی بیماران (بیماریابی): جامعه هدف این ثبت، کلیه بیماران با تست PCR مثبت HPV هستند. بیماریابی به صورت فعال از طریق همکاری مستمر با آزمایشگاه‌های پاتولوژی، مولکولی و ویروس‌شناسی در سطح شهر اراک انجام می‌شود. کلیه آزمایشگاه‌ها موظف خواهند بود موارد مثبت را به تیم ثبت گزارش دهند. همچنین به صورت گذشته‌نگر، داده‌های بیمارانی که از یک سال پیش از شروع مطالعه تشخیص داده شده‌اند نیز پس از اخذ مجوزهای لازم، وارد ثبت خواهند شد.

ثبت اطلاعات اولیه و تکمیلی: پس از شناسایی بیمار و اخذ رضایت آگاهانه کتبی، اطلاعات اولیه دموگرافیک، بالینی و رفتاری از طریق مصاحبه ساختاریافته توسط کارشناسان آموزش‌دیده ثبت جمع‌آوری می‌شود. این اطلاعات با داده‌های پرونده پزشکی بیمار تطبیق داده خواهد شد. نتایج آزمایش‌های تشخیصی (PCR، ژنوتایپینگ، پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی) مستقیماً از گزارش‌های رسمی آزمایشگاه‌ها و پاتولوژی استخراج و در فرم‌های استاندارد ثبت می‌گردد. نمونه‌گیری برای تست HPV توسط متخصص زنان یا مامای آموزش‌دیده و مطابق پروتکل‌های بالینی انجام شده و نمونه‌ها برای تعیین ژنوتایپ به آزمایشگاه مرجع ارسال می‌شود.

ورود و مدیریت داده‌ها: تمامی داده‌ها پس از جمع‌آوری، در فرم‌های کاغذی یا الکترونیک ثبت و سپس توسط دو کارشناس مجزا به طور مستقل در پایگاه داده مرکزی (نرم‌افزار طراحی‌شده) وارد می‌شوند تا از صحت ورود اطلاعات اطمینان حاصل شود. هر بیمار دارای یک کد شناسایی منحصر به فرد بوده و اطلاعات هویتی وی از داده‌های بالینی جدا نگهداری می‌شود.

پیگیری بیماران: پیگیری بیماران در دو سطح انجام می‌شود:

پیگیری اولیه: جهت تکمیل اطلاعات ناقص (مانند نتایج آزمایش‌های قبلی) از طریق تماس تلفنی با بیمار یا مراجعه به پرونده وی انجام می‌شود.

پیگیری دوره‌ای: به منظور پایش روند بیماری، عود ضایعات، پیشرفت به CIN یا سرطان و به‌روزرسانی اطلاعات رفتاری (تغییر در تعداد شرکای جنسی، وضعیت واکسیناسیون)، بیماران یک سال پس از ثبت اولیه، مجدداً از طریق تماس تلفنی یا دعوت به مراجعه حضوری پیگیری خواهند شد.

تضمین کیفیت و ارزیابی کیفیت هر مجموعه داده‌ای، گامی بسیار مهم و غیر قابل انکار در جمع‌آوری آن است. در غیر اینصورت نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها قابل اعتماد نخواهند بود. برای داشتن یک داده‌ی با کیفیت، آموزش صحیح نحوه ورود اطلاعات، ارزیابی دقیق روند وارد سازی داده‌ها و در نهایت آنالیز صحیح داده‌ها یک ضرورت است. بر اساس همین اصل نحوه ارزیابی کلیه اطلاعاتی که باید در این برنامه ثبت جمع‌آوری شود در یک سند آموزشی، طراحی شده و به عنوان راهنما در اختیار کارشناسان ثبت قرار می‌گیرد. پس از آموزش کامل کارشناسان کلیه افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشته باشند وارد مطالعه شده و اطلاعات آن‌ها تکمیل می‌شود. به‌منظور اطمینان از صحت، دقت و کامل بودن داده‌های جمع‌آوری‌شده، اقدامات متعددی برای ارزیابی و ارتقای کیفیت ثبت اطلاعات در نظر گرفته شده است. نخست، تمامی پرسشنامه‌ها، فرم‌های ثبت داده و چک‌لیست‌های مورد استفاده، پیش از ورود به فاز اصلی مطالعه، در یک فاز پیش‌آزمون (Pilot) بر روی نمونه‌ای محدود (حدود ۱۰ درصد حجم نهایی نمونه) اجرا و اصلاح خواهند شد. پس از آن، کلیه پرسشنامه‌ها توسط افراد آموزش‌دیده و آشنا با اصول ثبت داده‌های بالینی و محرمانگی اطلاعات تکمیل می‌شوند و جلسات بازآموزی منظم برای تیم گردآوری داده‌ها برگزار خواهد شد. در

طول فرآیند گردآوری اطلاعات، کنترل‌های درون‌فرمی (در پرسشنامه‌های الکترونیک) و بررسی مضاعف توسط ناظر کیفی برای شناسایی داده‌های ناسازگار، ناقص یا مشکوک انجام خواهد شد. نمونه‌ها و نتایج آزمایشگاهی نیز توسط دو فرد مجزا ثبت شده و در صورت وجود مغایرت، مجدداً با منبع اصلی (گزارش آزمایشگاه یا پرونده بیمار) تطبیق داده می‌شود. همچنین برای ارزیابی اعتبار داده‌ها، از روش بررسی تصادفی مجدد ۱۰ تا ۱۵ درصد پرسشنامه‌ها توسط فرد سوم استفاده می‌گردد تا میزان توافق (inter-rater reliability) بررسی شود. داده‌ها در نهایت قبل از تحلیل آماری، وارد نرم‌افزار شده و پس از پاک‌سازی (Data Cleaning)، از نظر خطاهای ورودی، مقادیر پرت و تناقضات ساختاری بررسی می‌شوند. همه این مراحل تحت نظارت مستقیم تیم علمی پژوهش و مسئول کنترل کیفیت مستند خواهد بود.

برای حصول اطمینان از قابلیت اعتماد داده‌ها و نتایج حاصل از ثبت، سازوکارهای تضمین کیفیت در سه محور اصلی زیر طراحی و اجرا می‌شوند:

الف) تضمین کیفیت داده‌ها: کنترل دقت، کامل بودن و یکنواختی

- **پایلوت ابزارها:** تمامی پرسشنامه‌ها و فرم‌های جمع‌آوری داده، پیش از شروع مطالعه اصلی، در یک مطالعه پایلوت بر روی ۱۰٪ از حجم نمونه نهایی آزمایش و اصلاح خواهند شد.
- **کنترل کیفیت در لحظه ورود:** نرم‌افزار ثبت به گونه‌ای طراحی می‌شود که با تعریف قوانین اعتبارسنجی (Validation Rules) از ورود داده‌های ناقص، تکراری یا نامعتبر (مثلاً تاریخ‌های غیرمنطقی) جلوگیری کند.
- **بازبینی دوره‌ای:** ناظر کیفی موظف است به صورت هفتگی، ۱۰ درصد از داده‌های واردشده را به صورت تصادفی انتخاب کرده و با مستندات اصلی (فرم‌های کاغذی و گزارش‌های آزمایشگاه) مطابقت دهد. در صورت مشاهده خطای سیستماتیک، آموزش مجدد برای پرسنل مربوطه برگزار می‌شود.
- **بررسی تطابق: (Inter-rater reliability)** برای ارزیابی پایایی فرآیند جمع‌آوری داده، ۱۵ درصد از پرسشنامه‌ها توسط دو کارشناس مستقل تکمیل و میزان توافق بین آن‌ها (با استفاده از ضریب کاپا) سنجیده می‌شود.
- **پالایش داده‌ها: (Data Cleaning)** پیش از تحلیل نهایی، کل پایگاه داده از نظر داده‌های پرت، مقادیر گم‌شده و ناسازگاری‌های منطقی با استفاده از نرم‌افزار SPSS بررسی و پالایش می‌شود. تمامی مراحل پالایش مستندسازی خواهند شد.

ب) تضمین کیفیت فرآیندهای ثبت: استانداردسازی روش‌ها

- **تدوین دستورالعمل‌ها: (SOPs)** برای تمامی مراحل کار، از نحوه تماس با بیمار و اخذ رضایت گرفته تا روش نمونه‌گیری، تکمیل پرسشنامه، ورود داده‌ها و چگونگی پیگیری، دستورالعمل‌های مدون عملیاتی (Standard Operating Procedures) تهیه و در اختیار تمامی تیم اجرایی قرار می‌گیرد.

- **آموزش و بازآموزی پرسنل:** کلیه پرسنل درگیر در ثبت (کارشناسان ثبت، هماهنگ‌کنندگان مراکز، ناظران) پیش از شروع مطالعه، دوره آموزشی کاملی را بر اساس SOP ها می‌گذرانند. جلسات بازآموزی به صورت دوره‌های ۶ ماهه برای رفع اشکالات و به‌روزرسانی دانش تیم برگزار می‌شود.
- **هماهنگی بین مراکز:** برای اطمینان از یکنواختی داده‌ها در مراکز مختلف نمونه‌گیری، جلسات هماهنگی منظم با مسئولان آزمایشگاه‌ها و کلینیک‌های همکار برگزار و پروتکل‌های بالینی و نمونه‌گیری به آن‌ها ابلاغ می‌شود.

ج) تضمین کیفیت سیستم‌های رایانه‌ای: ایمنی، پایداری و صحت عملکرد

- **طراحی پایگاه داده:** نرم‌افزار ثبت توسط واحد فناوری اطلاعات دانشگاه با معماری امن و مقیاس‌پذیر طراحی خواهد شد. پایگاه داده به صورت روزانه بر روی سرورهای دانشگاه به صورت خودکار پشتیبان‌گیری (Backup) می‌شود.
- **امنیت و محرمانگی:** دسترسی به پایگاه داده بر اساس سطوح دسترسی تعریف‌شده (مدیر طرح، کارشناس ثبت، تحلیلگر) کنترل می‌شود. کلیه ارتباطات بین کاربران و سرور رمزنگاری می‌شود. اطلاعات هویتی بیماران (نام، نام خانوادگی، شماره ملی) در جدولی مجزا و با رمزگذاری قوی نگهداری شده و تنها با کد یکتای بیمار به داده‌های بالینی مرتبط می‌شود.
- **کنترل دسترسی:** ورود به نرم‌افزار تنها با نام کاربری و رمز عبور شخصی امکان‌پذیر است و تمامی تراکنش‌ها و تغییرات در پایگاه داده به همراه شناسه فرد ثبت‌کننده، در لاگ‌های سیستمی ذخیره می‌شود تا امکان ردیابی خطاها وجود داشته باشد.
- **نگهداری و پشتیبانی:** قرارداد پشتیبانی یک‌ساله با واحد IT منعقد می‌شود تا در صورت بروز هرگونه مشکل فنی (قطع سرور، باگ نرم‌افزاری)، در کوتاه‌ترین زمان ممکن رفع گردد.

۱۶ - مشخصات ابزار جمع‌آوری اطلاعات و نحوه جمع‌آوری آن:

برای گردآوری داده‌های پژوهش، از ترکیبی از روش‌های کمی شامل پرسشنامه، بررسی پرونده پزشکی و استخراج نتایج آزمایشگاهی استفاده خواهد شد. به‌منظور پوشش دقیق متغیرهای پژوهش، ابزارها به تفکیک نوع متغیر به شرح زیر تعریف می‌شوند:

متغیرهای دموگرافیک و اجتماعی: اطلاعاتی از جمله سن، جنس، قومیت، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات و شغل از طریق پرسشنامه ساختارمند که توسط پژوهشگر طراحی شده، جمع‌آوری می‌شود. این اطلاعات عمدتاً به‌صورت خوداظهاری توسط شرکت‌کنندگان هنگام ورود به مطالعه و پیش از نمونه‌گیری ثبت خواهد شد.

سابقه ابتلا به بیماری‌ها: سابقه ابتلا به HPV یا بیماری‌های مرتبط نظیر زگیل تناسلی، CIN و سرطان دهانه رحم، همچنین وضعیت باروری شامل تعداد زایمان، سقط، و بارداری فعلی از طریق بررسی پرونده پزشکی بیماران در مراکز درمانی استخراج می‌شود. در صورت عدم وجود

پرونده، این اطلاعات با استفاده از فرم مصاحبه بالینی نیمه ساختاریافته تکمیل خواهد شد. این فرم توسط کارکنان آموزش دیده و با رعایت محرمانگی اطلاعات تکمیل می‌شود.

فاکتورهای مربوط به عوامل تولیدمثل و جنسی: با سوال از فرد ثبت می‌شود.

متغیرهای مرتبط با واکسیناسیون: اطلاعات مربوط به وضعیت واکسیناسیون HPV شامل دریافت یا عدم دریافت واکسن، نوع واکسن (دو ظرفیتی، چهار ظرفیتی یا نه ظرفیتی) و تعداد دوز، ابتدا از طریق کارت واکسیناسیون رسمی شرکت کننده بررسی می‌شود. در صورت عدم دسترسی به کارت یا عدم وجود آن، اطلاعات با پرسش مستقیم و ثبت خوداظهاری جمع‌آوری خواهد شد.

متغیرهای آزمایشگاهی و پاتولوژیک: شناسایی ژنوتایپ‌های HPV با استفاده از تکنیک PCR و کیت‌های تعیین ژنوتایپ تجاری معتبر انجام می‌شود. نتایج تست پاپ اسمیر، کولپوسکوپی، بیوپسی و آزمایش‌های HPV DNA از طریق گزارش‌های رسمی پاتولوژی و آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی استخراج شده و در فرم‌های مخصوص ثبت داده‌ها وارد خواهد شد. در مجموع، تمامی داده‌ها در فرم‌های استاندارد ثبت می‌گردند و سپس در پایگاه داده نرم‌افزاری وارد شده و به منظور تحلیل آماری مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

داده‌های به دست آمده پس از ورود به نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تحلیل خواهند شد. در گام نخست، برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی شامل فراوانی، درصد، میانگین، انحراف معیار، میانه و دامنه استفاده خواهد شد. توزیع ژنوتایپ‌های مختلف ویروس HPV و ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان به صورت جداگانه گزارش می‌شود. برای تحلیل اهداف مقایسه‌ای مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های HPV بر حسب عوامل مختلف از آزمون‌های آماری کای دو (Chi-square) یا آزمون دقیق فیشر (Fisher's Exact Test) (برای مقایسه متغیرهای طبقه‌ای مانند وضعیت تاهل، قومیت، واکسیناسیون)، آزمون t مستقل یا Mann-Whitney U (در صورت نرمال نبودن داده‌ها برای متغیرهای کمی دو گروهی، آنالیز واریانس یک طرفه یا آزمون کروسکال-والیس برای متغیرهای کمی با بیش از دو گروه (مثلاً سطح تحصیلات یا تعداد زایمان) استفاده می‌شود. برای تحلیل ارتباط ژنوتایپ‌های پرخطر HPV (به ویژه نوع ۱۶ و ۱۸) با متغیرهای مستقل، از رگرسیون لجستیک دوتایی (Binary Logistic Regression) استفاده خواهد شد. در صورت چندمتغیره بودن مدل‌ها، متغیرهای مخدوش کننده (Confounding Variables) کنترل خواهند شد. نتایج به صورت نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش می‌شود. برای بررسی درجه تطابق و عملکرد تشخیصی آزمون‌های مختلف (پاپ اسمیر، کولپوسکوپی، بیوپسی) از آزمون کاپا (Cohen's Kappa) جهت سنجش توافق بین آزمون‌ها و محاسبه شاخص‌های حساسیت، ویژگی، ارزش پیش‌بینی مثبت و منفی با در نظر گرفتن PCR به عنوان مرجع طلایی استفاده می‌شود. سطح معنی‌داری آزمون‌ها در همه تحلیل‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته خواهد شد.

۱۷- پرسشنامه‌های اختصاصی:

به منظور گردآوری داده‌های استاندارد و یکسان از کلیه بیماران وارد شده به رجیستری، یک فرم گزارش مورد (Case Report Form) اختصاصی توسط تیم تحقیقاتی طراحی شده است. این CRF تمامی متغیرهای اصلی مندرج در پروتکل را پوشش داده و به صورت ساختاریافته شامل ۳۷ آیتم در هشت حیطه اصلی به شرح زیر تدوین یافته است:

۱. اطلاعات دموگرافیک: سن، وضعیت سکونت (شهری/روستایی)، سطح تحصیلات، وضعیت اشتغال و وضعیت تاهل.

۲. فاکتورهای تولیدمثل و جنسی: سن شروع فعالیت جنسی، تعداد شرکای جنسی در طول عمر، نحوه استفاده از کاندوم، سابقه بارداری، تعداد کل بارداری ها و تعداد زایمان ها.
 ۳. وضعیت بالینی دهانه رحم: تاریخ آخرین تست پاپاسمیر، محل انجام تست، نتیجه پاپاسمیر بر اساس سیستم Bethesda (شامل NILM, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC)، علت انجام کولپوسکوپی، نتیجه کولپوسکوپی و نتیجه بیوپسی و سرطان
 ۴. نتایج آزمایش HPV DNA: نتیجه کلی تست (مثبت/منفی)، ژنوتایپ(های) شناسایی شده، عدد Ct و نوع عفونت (تک ژنوتایپی یا چندژنوتایپی).
 ۵. فاکتورهای ایمنی و پزشکی: سابقه ابتلا به بیماری های مرتبط شامل زگیل تناسلی، بیماری التهابی لگن (PID)، تبخال تناسلی (HSV-2)، HIV، سیفلیس، کلامیدیا، سوزاک، هپاتیت B، سرطان های مرتبط با HPV، دیابت کنترل نشده و نیز مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی.
 ۶. وضعیت واکسیناسیون HPV: سابقه دریافت واکسن، تعداد دوزهای دریافتی، سن دریافت اولین دوز و نوع واکسن دریافتی (دوطرفیتی، چهارظرفیتی، ۹ ظرفیتی).
 ۷. وضعیت مصرف سیگار، دخانیات، الکل و مواد: الگوی مصرف سیگار (هرگز، قبلی، فعلی)، مواجهه با دود سیگار دیگران، الگوی مصرف قلیان، الگوی مصرف مشروبات الکلی، الگوی مصرف مواد مخدر و نوع مواد مخدر مصرفی.
 ۸. پیگیری و پیامدها: وضعیت درمان (LEEP، کونیزاسیون، جراحی، پاک شدگی، تداوم، پیشرفت) و تاریخ آخرین پیگیری.
- فرم مذکور بر اساس مرور متون معتبر و پروتکل های بین المللی مشابه طراحی شده است. تکمیل CRF برای هر بیمار در دو مرحله (ورود به مطالعه و پیگیری یک ساله) توسط کارشناسان آموزش دیده ثبت انجام می شود. لطفاً برای مشاهده نسخه کامل CRF به پیوست مراجعه شود.

۱۸- معاینات بالینی:

در این برنامه ثبت معاینات بالینی بر اساس پروتکل های استاندارد و توسط متخصصین زنان یا ماماها آموزش دیده به صورت روتین انجام شده است و نتایج آن ثبت می گردد. این معاینات در دو سطح صورت می گیرد:

۱. معاینه اولیه که این معاینه شامل موارد زیر است:

- معاینه عمومی: بررسی علائم ظاهری، علائم حیاتی و وضعیت عمومی بیمار.
- معاینه ناحیه تناسلی خارجی: بررسی وجود زگیل، ضایعات پوستی، زخم یا هرگونه توده در ناحیه ولو و پرینه.

- معاینه با اسپکولوم: بررسی کانال واژن و دهانه رحم از نظر وجود ترشحات غیرطبیعی، التهاب، زگیل، ضایعات قابل مشاهده، پولیپ یا توده.

- معاینه دو دستی (لمس): ارزیابی اندازه، شکل، قوام و تحرک رحم و بررسی وجود توده یا حساسیت در تخمدان‌ها و لگن.

۲. معاینات تکمیلی و پاراکلینیک (بر اساس اندیکاسیون)

بر اساس یافته‌های معاینه اولیه و نتایج آزمایش‌های قبلی، اقدامات زیر توسط متخصص انجام می‌شود:

- نمونه‌گیری برای تست: HPV DNA نمونه‌برداری از دهانه رحم با استفاده از سیتوبراش و در شرایط استریل انجام شده و نمونه جهت استخراج DNA و تعیین ژنوتایپ به آزمایشگاه مولکولی ارسال می‌گردد.

- تست پاپ‌اسمیر: در صورت لزوم و بر اساس پروتکل‌های بالینی، همزمان با نمونه‌گیری HPV، نمونه پاپ‌اسمیر نیز تهیه و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال می‌شود.

- کولپوسکوپی: در موارد زیر بیمار برای انجام کولپوسکوپی ارجاع داده می‌شود:

- نتیجه غیرطبیعی پاپ‌اسمیر

- تست HPV DNA مثبت (به ویژه برای ژنوتایپ‌های پرخطر ۱۶ و ۱۸)

- خونریزی غیرطبیعی

- ضایعات قابل مشاهده در معاینه

- پیگیری پس از درمان قبلی ضایعات دهانه رحم

در حین کولپوسکوپی، دهانه رحم با استفاده از اسید استیک و لوگول بررسی شده و هرگونه ناحیه غیرطبیعی از نظر شدت ضایعه (کم‌خطر، پرخطر، مشکوک به تهاجم) ثبت می‌گردد.

- بیوپسی: در صورت مشاهده نواحی غیرطبیعی در کولپوسکوپی، نمونه‌برداری هدفمند (بیوپسی) از ضایعات انجام شده و نمونه جهت بررسی هیستوپاتولوژی به آزمایشگاه ارسال می‌شود. نتیجه بیوپسی بر اساس سیستم CIN (CIN1، CIN2، CIN3) یا تشخیص سرطان طبقه‌بندی می‌شود.

مستندسازی یافته‌ها

کلیه یافته‌های حاصل از معاینات بالینی و اقدامات پاراکلینیک، بلافاصله در فرم CRF ثبت و در پایگاه داده وارد می‌شود. این مستندات شامل موارد زیر است:

- شرح حال بالینی کامل
- یافته‌های معاینه فیزیکی
- نتایج پاپ اسمیر
- نتایج کولپوسکوپی
- نتایج بیوپسی
- نتایج آزمایش HPV DNA و ژنوتایپینگ

۱۹- بیان مسئله و ضرورت اجرای ثبت:

سرطان سرویکس (گردن رحم) یکی از دلایل عمده‌ی مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان می‌باشد و بر اساس آن تخمین سازمان بهداشت جهانی (who) سالانه بیش از ۶۱۰ هزار مورد ابتلا و حدود ۳۵۰ هزار مورد فوتی در سرتاسر جهان رخ می‌دهد. (۱). اگرچه این سرطان بعنوان دومین سرطان اختصاصی بانوان در نظر گرفته می‌شود، اما در ۳۶ کشور که عمدتاً در آفریقا، امریکای جنوبی و آسیای جنوب شرقی قرار دارند، علت اصلی مرگ بواسطه سرطان است. عامل این سرطان در بیش از ۹۹ درصد موارد ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) است که گرایش به سلول‌های اپیتلیال پوست و مخاط دارد. بیش از دویست تیپ ژنتیکی (ژنوتایپ) از این ویروس وجود دارد. اغلب این ژنوتایپ‌ها به اپیتلیال پوست تمایل دارند و ایجاد زگیل‌های معمولی و زگیل کف پا می‌نمایند، که عمدتاً یک عارضه خوش‌خیم است و بجز مشکلات ظاهری و زیبایی و گاهی درد جزئی، آسیب‌های چندانی به فرد وارد نمی‌کنند. از سوی دیگر حدود ۵۰ ژنوتایپ از HPV قادرند سلول‌های اپیتلیال مخاطی از جمله مخاط مقعدی-تناسلی را آلوده کرده و گاهی ایجاد زگیل‌های تناسلی نمایند. خوشبختانه تکثیر این ویروس در اکثر افراد با ایجاد زگیل و بدخیمی همراه نیست و مکانیسم‌های سیستم ایمنی در عمده افراد طی مدت زمان حدود ۶ تا ۲۴ ماه ویروس را برای همیشه از بدن پاک می‌نماید. با اینحال در درصد کمتری از خانم‌های مبتلا به HPV ممکن است سرطان سرویکس ایجاد شود. همه تایپ‌های مخاطی HPV با سرطان مرتبط نیستند و عمده آنها کم خطر یا Low risk محسوب می‌شوند، از جمله شایع‌ترین تیپ‌های ایجاد کننده زگیل HPV-6 و HPV-11 هستند. در مقابل ۱۴ تایپ بعنوان پر خطر یا High risk محسوب می‌شوند که در صورت مزمن شدن می‌توانند منجر به بدخیمی شوند. ژنوتایپ‌های High risk شامل ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ می‌باشند. ژنوتایپ‌های ۱۶ و ۱۸ مسئول حدود ۷۰ درصد موارد سرطان سرویکس و High risk ترین ژنوتایپ‌ها هستند. در بسیاری از موارد ژنوتایپ‌های High risk می‌توانند بدون ایجاد زگیل منجر به نئوپلازی شوند. در ایران نیز این سرطان یکی از مهمترین چالش‌های سلامت زنان محسوب می‌شود (۲). شناسایی دقیق ژنوتایپ‌های پرخطر HPV از چندین جنبه حائز اهمیت حیاتی است. نخست آنکه تایپ‌های مختلف HPV دارای پتانسیل اونکوژنیک متفاوتی هستند، به طوری که تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ به تنهایی مسئول حدود ۷۰ درصد موارد سرطان دهانه رحم می‌باشند. این در حالی است که سایر تایپ‌های پرخطر مانند ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ نیز هر کدام سهم متفاوتی در ایجاد ضایعات بدخیم دارند. شناسایی دقیق این تایپ‌ها امکان ارزیابی دقیق‌تر خطر

پیشرفت بیماری و تصمیم‌گیری بالینی مناسب‌تر را فراهم می‌آورد. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه پیشگیری و تشخیص، فقدان یک سیستم ثبت ملی جامع برای پایش موارد HPV، مانع اصلی در تدوین راهبردهای مؤثر کنترل این عفونت در کشور محسوب می‌شود.

از منظر بالینی، شناسایی ژنوتایپ‌های پرخطر به ویژه در مواردی که در ادامه ذکر می‌شود اهمیت دارد: (۱) تعیین پروتکل‌های پیگیری و اینکه بیماران آلوده به تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ نیاز به پیگیری دقیق‌تر و کولپوسکوپی دارند، (۲) مدیریت ضایعات پیش‌سرطانی و ارتباط خاص بین برخی تایپ‌ها و پیشرفت سریع ضایعات و (۳) پیش‌آگهی بیماری و اینکه آلودگی همزمان به چند تایپ پرخطر ممکن است پیش‌آگهی بدتری داشته باشد (۳).

اپیدمیولوژی عفونت با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) در سطح جهان از نظر الگوهای شیوع، توزیع ژنوتایپ‌ها و سهم هر ژنوتایپ در بروز ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان دهانه رحم دارای تفاوت‌های معنادار جغرافیایی است. مطالعات چندمرکزی IARC و WHO نشان داده‌اند که اگرچه ژنوتایپ‌های ۱۶ و ۱۸ مسئول بیشترین نسبت موارد سرطان دهانه رحم در سطح دنیا هستند، اما سهم سایر ژنوتایپ‌ها در مناطق مختلف جهان می‌تواند به‌طور قابل توجهی متفاوت باشد. به‌عنوان مثال، در کشورهای آفریقایی، شیوع ژنوتایپ‌های ۳۵، ۴۵ و ۵۸ در ضایعات CIN2+ و حتی سرطان‌های مهاجم به‌طور معناداری بالاتر از میانگین جهانی گزارش شده و در برخی جمعیت‌ها، ژنوتایپ ۳۵ به‌عنوان دومین یا سومین عامل سرطان دهانه رحم شناسایی شده است (۴، ۵). در مقابل، در کشورهای آسیای شرقی، ژنوتایپ‌های ۵۲ و ۵۸ سهم بیشتری در پاتوژن ضایعات پیش‌سرطانی دارند (۶). این ناهمگونی ژنوتایپی پیامدهای مهمی در انتخاب روش‌های غربالگری، طراحی کیت‌های تشخیصی، تفسیر بالینی نتایج مولکولی و همچنین برنامه‌ریزی برای واکسیناسیون مبتنی بر شواهد دارد. سازمان جهانی بهداشت تأکید می‌کند که کشورها باید سیاست‌های غربالگری و انتخاب نوع واکسن HPV را بر مبنای داده‌های اپیدمیولوژی بومی تنظیم کنند، زیرا تفاوت‌های منطقه‌ای می‌تواند بر حساسیت، ویژگی و ارزش پیش‌بینی‌کننده تست‌های HPV و نیز پوشش مؤثر واکسن‌ها اثر مستقیم بگذارد (۷، ۸). به همین دلیل، ایجاد یک رجیستری جامع و دقیق از ژنوتایپ‌های HPV و ارتباط آن‌ها با عوامل خطر، نتایج سیتولوژیک، هیستوپاتولوژیک و وضعیت واکسیناسیون، بخش جدایی‌ناپذیر از استراتژی‌های مؤثر برای کنترل سرطان دهانه رحم در هر کشور محسوب می‌شود.

با توجه به اینکه در ایران داده‌های بومی دقیق و به‌روز از توزیع ژنوتایپ‌های HPV محدود، پراکنده و عمدتاً مطالعه‌محور است و تاکنون یک رجیستری ملی استاندارد وجود نداشته است، طراحی این مطالعه با هدف ایجاد یک پایگاه داده ساختاریافته برای تعیین الگوی ژنوتایپی HPV در زنان ایرانی و بررسی ارتباط آن با عوامل اپیدمیولوژیک، بالینی و پاتولوژیک انجام می‌شود. نتایج این رجیستری می‌تواند نقش مهمی در اصلاح برنامه غربالگری سرویکس، انتخاب تست‌های تشخیصی با بیشترین کارایی در جمعیت ایرانی، و تعیین اولویت‌های واکسیناسیون بر اساس شواهد بومی ایفا کند.

از دیدگاه بهداشت عمومی نیز، شناسایی ژنوتایپ‌های پرخطر امکان پایش اثربخشی واکسیناسیون (کاهش تایپ‌های ۱۸/۱۶ پس از واکسیناسیون)، شناسایی ظهور تایپ‌های جدید پرخطر و تدوین برنامه‌های غربالگری هدفمند را فراهم می‌کند. در سطح تحقیقاتی نیز، داده‌های ژنوتایپینگ پرخطر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، واکسن‌شناسی و تحقیقات پایه در زمینه مکانیسم‌های سرطان‌زایی را تشکیل می‌دهد. در ایران که برنامه واکسیناسیون همگانی برای HPV وجود ندارد، با اینحال از آنجا که واکسیناسیون شخصی در حال گسترش است و نیز به جهت تصمیم‌گیری برای شروع واکسیناسیون همگانی، پایش تغییرات الگوی ژنوتایپ‌های پرخطر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، چرا که ممکن است پس از کاهش تایپ‌های ۱۸/۱۶، تایپ‌های دیگر جایگزین شوند (۹، ۱۰).

مطالعات بین‌المللی نشان داده‌اند که ایجاد رجیستری‌های HPV می‌تواند نقش کلیدی در شناسایی الگوهای اپیدمیولوژیک، پایش اثربخشی برنامه‌های واکسیناسیون و بهینه‌سازی پروتکل‌های غربالگری ایفا کند (۱۱). در حالی که بسیاری از کشورها به چنین سیستم‌هایی مجهز شده‌اند، ایران هنوز فاقد یک بانک اطلاعاتی جامع برای ثبت موارد HPV است. این کمبود منجر به ناتوانی در تعیین دقیق توزیع ژنوتایپ‌های در گردش، شناسایی تغییرات الگوی اپیدمیولوژیک و ارزیابی تأثیر برنامه‌های مداخله‌ای شده است.

یکی از چالش‌های عمده در مدیریت HPV در ایران، ناهمگونی در روش‌های تشخیصی و عدم دسترسی برابر به تکنیک‌های دقیق ژنوتایپینگ در سطح کشور است (۱۲). در سطح آزمایشگاه‌های تشخیصی نیز روشهای متعدد استفاده میگردد، بدین نحو که برخی از آزمایشگاه‌های تشخیصی بالینی تنها قادر به تشخیص حضور یا عدم حضور ویروس بوده و توانایی تعیین تایپ را ندارند. برخی دیگر تست‌های ژنوتایپینگ را اجرا می‌کنند اما روش‌ها یکسان نیستند؛ گاهی از کیت‌های تجاری غیر استاندارد تا پنل‌های غیر یکسان مولتی‌پلکس یا سکونسینگ محدود استفاده میشود. حساسیت، ویژگی و محدوده ژنوتایپ‌های قابل شناسایی در مراکز مختلف بسیار متفاوت است و استاندارد ملی یا نظام اعتباربخشی برای کنترل کیفیت خارجی (EQA) در حوزه HPV وجود ندارد. این محدودیت‌ها، مقایسه داده‌ها را در سطح کشور دشوار مینماید و امکان پایش تغییرات ژنوتایپ‌های غالب و شناسایی ظهور تایپ‌های جدید را با مشکل مواجه کرده است.

با در نظر گرفتن این چالش‌ها، طراحی و استقرار یک رجیستری ملی HPV در ایران می‌تواند گام مهمی در ارتقای نظام سلامت کشور باشد. چنین سیستمی قادر خواهد بود داده‌های جامعی درباره توزیع ژنوتایپ‌ها، عوامل خطر مرتبط و پیامدهای بالینی جمع‌آوری کند. این اطلاعات ارزشمند می‌تواند مبنای علمی محکمی برای سیاست‌گذاری‌های آینده در زمینه پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت‌های HPV و عوارض مرتبط با آن فراهم آورد و در نهایت به کاهش بار سرطان‌های مرتبط با این ویروس در کشور منجر شود.

۲۰- بررسی متون سابقه و ثبت و نمونه ثبت‌های موفق در سایر کشورهای دنیا:

در مطالعه‌ای که توسط صالحی وزیری و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد توزیع ژنوتایپ‌های HPV در زنان ایرانی با درجات مختلف ضایعات دهانه رحم بررسی شد. در این مطالعه مقطعی از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳، در مجموع ۴۳۶ زن ایرانی با روش نمونه‌گیری در دسترس شرکت داده شدند. به طور دقیق، ۲۸۷ زن بدون ضایعه داخل اپی تلیالی یا بدخیمی، ۳۲ مورد با سلول‌های سنگفرشی غیرطبیعی با اهمیت نامشخص (ASCUS)، ۵۰ مورد با ضایعه داخل اپی تلیالی سنگفرشی درجه پایین (LSIL)، ۴۴ مورد با ضایعه داخل اپی تلیالی سنگفرشی درجه بالا (HSIL) و ۲۳ مورد با سرطان دهانه رحم در این بررسی ارزیابی شدند. ژنوتایپ‌های HPV با استفاده از آزمایش INNO-LiPA HPV Genotyping Extra تعیین شدند. نتایج نشان داد در کل، عفونت HPV در ۴۵/۴ درصد موارد تشخیص داده شد. شایع‌ترین ژنوتایپ پرخطر نوع ۱۶ (۳۲/۸ درصد) و پس از آن ۵۳ (۹/۱ درصد) بود. در بین ژنوتایپ‌های کم‌خطر نوع ۶ (۲۲/۲ درصد) و نوع ۴۴ (۶/۱ درصد) بیشترین شیوع را داشتند. نوع ۱۶ ژنوتایپ غالب در موارد سرطان دهانه رحم (۵۶/۵ درصد)، ASCUS (۳۴/۴ درصد) و HSIL (۳۴/۱ درصد) بود. نوع ۶ شایع‌ترین ژنوتایپ در موارد طبیعی (۹/۱ درصد) و بیماران LSIL (۱۸ درصد) بود. شیوع HPV مثبت در موارد با ضایعات درجه بالا (۶۴/۲ درصد) به طور معنی‌داری بیشتر از موارد طبیعی (۳۷/۳ درصد) بود ($P=0/033$). این مطالعه اطلاعات محکمی در مورد توزیع ژنوتایپ‌های HPV در بین زنان ایرانی با و بدون ضایعات دهانه رحم ارائه می‌دهد (۲).

در مطالعه‌ای که توسط Freire-Salinas و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد توزیع ژنوتایپ‌های HPV پس از اجرای برنامه واکسیناسیون با Cervarix® و Gardasil 4® در دو منطقه خودمختار اسپانیا بررسی شد تا تغییرات احتمالی در توزیع ژنوتایپ‌ها و اثر گلوله‌ای واکسیناسیون مورد بررسی قرار گیرد. این مطالعه یک مطالعه مقطعی بر روی ۴۵۳۶۲ نمونه جمع‌آوری شده در جوامع کانتابریا و آراگون در بازه زمانی ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۶ انجام شد. توزیع ژنوتایپ‌ها قبل و بعد از اجرای برنامه واکسیناسیون مقایسه شد. نتایج مطالعه نشان داد ژنوتایپ‌های ۶ و ۱۱ پس از معرفی واکسن کاهش معنی‌داری نشان دادند. اگرچه نوع ۱۶ کاهش یافته بود، اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مقابل، ژنوتایپ‌های ۳۱، ۵۲ و ۴۵ افزایش نشان دادند. در جمعیت مورد مطالعه، پدیده جایگزینی با ژنوتایپ‌های غیرواکسن مشاهده شد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که ادامه نظارت بر ژنوتایپ‌های در گردش برای شناسایی تغییرات زمانی ضروری است. این امر از طریق پایش نتایج ژنوتایپینگ در مدل جدید غربالگری دهانه رحم با استفاده از آزمایش اولیه DNA HPV تسهیل خواهد شد (۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط Poljak و همکاران در سال ۲۰۱۳ به شیوه مروری انجام شد بر روش‌های فعلی غربالگری سرطان دهانه رحم، وضعیت اجرای واکسیناسیون ضد HPV و داده‌های موجود درباره بار بیماری ناشی از عفونت HPV و توزیع نوع-خاص این ویروس در ۱۶ کشور اروپای مرکزی و شرقی ارائه شد: آلبانی، بوسنی و هرزگوین، بلغارستان، کرواسی، جمهوری چک، استونی، مجارستان، لتونی، لیتوانی، مونته‌نگرو، لهستان، رومانی، صربستان، اسلواکی، اسلوونی و جمهوری مقدونیه شمالی. با توجه به کمبود نسبی داده‌های منتشر شده، دو نظرسنجی دقیق در فاصله آگوست-اکتبر ۲۰۱۱ و ژانویه ۲۰۱۳ برای کسب اطلاعات مرتبط و به‌روز انجام شد. میانگین شیوع عفونت HPV در ۸۶۱۰ زن با سیتولوژی طبیعی دهانه رحم در این منطقه ۱۲/۶ درصد بود که در آن نوع ۱۶ شایع‌ترین نوع ویروس محسوب می‌شد. شیوع کلی DNA HPV در زنان با ضایعات درجه بالای دهانه رحم ۷۸/۱ درصد بود. DNA HPV در ۸۶/۶ درصد موارد سرطان دهانه رحم یافت شد و شیوع ترکیبی HPV16/18 در موارد مثبت HPV برابر با ۸۷/۵ درصد بود. شیوع کلی DNA HPV در زگیل‌های تناسلی و پاپیلوما‌ی حنجره به ترتیب ۹۴/۸ درصد و ۹۵/۲ درصد بود که در آن HPV6 و HPV11 شایع‌ترین انواع بودند. در این منطقه، غربالگری فرصت‌طلبانه و سازمان‌یافته دهانه رحم - عمدتاً مبتنی بر سیتولوژی معمولی - به ترتیب در ۹ و ۷ کشور انجام می‌شود که سن پیشنهادی شروع غربالگری از ۲۰ تا ۳۰ سال متغیر بوده و پوشش تخمینی آن از چند درصد تا بیش از ۷۰ درصد در نوسان است. حداقل یکی از واکسن‌های پیشگیری‌کننده فعلی HPV در تمام کشورهای اروپای مرکزی و شرقی به جز مونته‌نگرو ثبت شده است. تنها بلغارستان، جمهوری چک، مقدونیه شمالی، لتونی، رومانی و اسلوونی واکسیناسیون HPV را در برنامه ملی ایمن‌سازی خود ادغام کرده‌اند و در حال حاضر واکسیناسیون روتین را به صورت رایگان برای جمعیت هدف اولیه ارائه می‌دهند. دلایل کلیدی عدم اجرای واکسیناسیون HPV در برنامه ملی ایمن‌سازی، هزینه بالای واکسن و تصورات منفی عمومی است (۱۴).

در مطالعه‌ای که توسط Carozzi و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام شد تغییرات در توزیع HPV بین مناطق و گروه‌های سنی مختلف در ایتالیا و تأثیر واکسیناسیون بر شیوع آن بررسی شد. در این مطالعه ۳۷۳۶۷ زن ۲۵ تا ۶۰ ساله که در هشت منطقه مختلف در شمال و مرکز ایتالیا تحت غربالگری دهانه رحم قرار گرفتند، با استفاده از آزمایش هیبرید کپچر پرخطر (hr-HC2) از نظر عفونت HPV مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های مثبت hr-HC2 با استفاده از یک استراتژی یکپارچه پیشرفته ژنوتایپ

شدند. نتایج این مطالعه نشان داد انواع پرخطر HPV در ۷۹/۱ درصد از زنان HC2 مثبت شناسایی شد. نوع ۱۶ شایع‌ترین نوع بود و پس از آن به ترتیب ۳۱، ۱۸ و ۵۶ قرار داشتند. تغییرات آماری معنی‌داری در توزیع انواع HPV بین مراکز مختلف مشاهده شد. هیچ تفاوت کلی معنی‌داری در توزیع انواع HPV بین گروه‌های سنی ۲۵-۳۴، ۳۵-۴۴ و ۴۵-۶۰ سال مشاهده نشد. با در نظر گرفتن اثر حفاظتی متقاطع، به طور کلی ۵۷/۶ درصد از تمام عفونت‌های ناشی از انواع پرخطر HPV با واکسن دوگانه و ۴۹ درصد با واکسن چهارگانه قابل پیشگیری بود. تغییرات بین مراکز مختلف از نظر آماری معنی‌دار بود. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که تفاوت‌هایی در توزیع ژنوتایپ‌های HPV بین مراکز مختلف وجود دارد. اما این تفاوت‌ها در گروه‌های سنی مختلف دیده نشد. نتایج نشان می‌دهد که نسبت بالاتر CIN درجه بالا مرتبط با HPV16/18 در زنان جوان‌تر ممکن است ناشی از پیشرفت سریع‌تر بیماری باشد، نه عفونت زودرس با این انواع (۱۵).

در مطالعه‌ای که توسط مجرد و همکاران در سال ۲۰۲۵ انجام شد شیوع و توزیع ژنوتایپ‌های HPV در بین زنان و مردان گروه‌های سنی مختلف که به یک آزمایشگاه در ارومیه، ایران مراجعه کرده بودند بررسی شد. نمونه‌های ناحیه تناسلی از شرکت‌کنندگان در مطالعه جمع‌آوری شد. استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج Favorgen (تایوان) انجام شد و سپس ژنوتایپینگ به روش Real-Time PCR صورت گرفت. تعیین ژنوتایپ‌ها با استفاده از کیت ژنوتایپینگ HPV MehrVirus (ایران) انجام شد. همچنین، اطلاعات دموگرافیک شامل سن همراه با داده‌های ویرولوژیک مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بین سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۲، در مجموع ۴۴۷ نفر شامل مراجعه‌کنندگان ارجاعی و معمولی به آزمایشگاه مراجعه کردند که از این تعداد ۴۳۱ نفر زن و ۱۶ نفر مرد بودند. از این میان، ۱۹۵ نفر تست HPV مثبت داشتند که میزان شیوع کلی را ۴۳/۶ درصد نشان می‌داد. از بین موارد مثبت، ۹۰ نفر (۴۶/۲ درصد) به یک ژنوتایپ HPV و ۱۰۵ مورد (۵۳/۸ درصد) به چندین ژنوتایپ HPV آلوده بودند. شایع‌ترین ژنوتایپ‌های شناسایی شده به ترتیب نوع ۴۱ (۴۱ درصد)، ۱۶ (۱۵/۴ درصد)، ۵۶ (۱۰/۸ درصد) و ۹۰ (۱۰/۸ درصد) بودند. کم‌شیوع‌ترین ژنوتایپ، HPV-43 بود که تنها در ۵ مورد (۲/۶ درصد) شناسایی شد. همچنین، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داد که زنان زیر ۳۰ سال که نتیجه تست آن‌ها مثبت بود، عمدتاً به ژنوتایپ کم‌خطر (LR) آلوده بودند. این الگو در چهار مرد این گروه سنی نیز مشاهده شد که همگی به ژنوتایپ کم‌خطر آلوده بودند. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده حضور قابل‌توجه HPV در بین زنان و مردان مراجعه‌کننده به آزمایشگاه در ارومیه، به ویژه در افراد زیر ۳۰ سال بود. شناسایی HPV-6 و HPV-16 به عنوان شایع‌ترین ژنوتایپ‌ها، اهمیت راهبردهای مداخله‌ای خاص گروه سنی را برجسته می‌سازد. اگرچه برنامه‌های واکسیناسیون HPV-6 و HPV-16 را پوشش می‌دهند، اما HPV-56 در این برنامه‌ها گنجانده نشده است که این موضوع لزوم انجام غربالگری جامع و اقدامات پیشگیرانه برای مقابله با پیامدهای بلندمدت بیماری‌های مرتبط با HPV را نشان می‌دهد (۱۶).

در مطالعه‌ای که توسط مبینی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام شد شیوع ژنوتایپ‌های HPV در ۱۰،۲۶۶ نفر از جمعیت ایرانی (مردان و زنان) بر اساس گروه‌های سنی مختلف بررسی شد. نمونه‌ها از ناحیه آلت تناسلی و مقعد مردان و همچنین واژن و دهانه رحم زنان در بازه زمانی ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ جمع‌آوری شد. تشخیص HPV DNA با استفاده از پرایمرهای MY09 و MY11 در روش PCR انجام شد و برای تعیین ژنوتایپ از روش INNO-LiPA استفاده گردید. به منظور بررسی ارتباط بین عفونت HPV و سن، نمونه‌ها در ۴ گروه سنی (۱۳-۲۹، ۳۰-۴۴، ۴۵-۵۹ و ۶۰-۷۴ سال) دسته‌بندی شدند. به طور کلی، شایع‌ترین ژنوتایپ‌های

کم خطر HPV شناسایی شده در مردان و زنان به ترتیب HPV-6 (۷/۷۷ و ۳/۴۳ درصد) و HPV-11 (۷/۱۳ و ۴/۱۱ درصد) و شایع ترین ژنوتایپ‌های پرخطر HPV-16 (۵/۵ و ۶/۱۶ درصد) و HPV-52 (۲/۳ و ۶/۹ درصد) بودند. بیشترین بار عفونت HPV در محدوده سنی ۳۰ تا ۴۴ سال (۸/۵۱ درصد) با اوج شیوع در سنین ۳۰ تا ۳۲ سال مشاهده شد. هیچ ارتباط آماری معنی داری بین عفونت HPV و سن یافت نشد. این مطالعه تصویر اپیدمیولوژیک از ژنوتایپ‌های در گردش HPV در جمعیت ایرانی ارائه داد که می‌تواند در تدوین سیاست‌های آینده واکسیناسیون مفید باشد، اگرچه یافته‌های مربوط به ژنوتایپ‌های شایع در زنان با مطالعات قبلی گزارش شده در ایران ناهمخوانی داشت (۱۷).

- فلوچارت فرایند انجام طرح:

فرآیند اجرایی این طرح از دریافت کد اخلاق آغاز و با طی مراحل هماهنگی با مراکز، آموزش پرسنل، شناسایی بیماران، اخذ رضایت، ثبت داده‌ها در CRF، ورود اطلاعات در پایگاه داده، کنترل کیفیت، پیگیری یک‌ساله بیماران، پالایش داده‌ها، تحلیل آماری و نهایتاً گزارش دهی پایان می‌یابد. همچنین پروتکل و SOP طرح به پیوست ارائه می‌شود.

- ارزیابی سیستم از طریق:

ارزیابی کیفیت داده‌ها: از طریق سنجش صحت (با بازبینی تصادفی ۱۰ درصد داده‌ها)، کامل بودن (پایش داده‌های گمشده)، پایایی (محاسبه ضریب توافق بین ثبت‌کنندگان) و به‌هنگام بودن اطلاعات.

ارزیابی کیفیت فرآیندها: از طریق نظارت بر پایبندی به پروتکل‌های مدون، اجرای پایلوت اولیه و سنجش رضایت بیماران.

ارزیابی عملکرد سیستم نرم‌افزاری: از طریق بررسی امنیت (کنترل دسترسی و رمزگذاری)، پایداری سرور، انجام پشتیبان‌گیری روزانه و دریافت بازخورد از کاربران.

ارزیابی دستیابی به اهداف: از طریق محاسبه پوشش ثبت، تعداد و کیفیت خروجی‌های علمی و میزان تأثیرگذاری نتایج بر تصمیم‌گیری‌های بالینی و سیاست‌گذاری.

۲۱- ساختار مدیریتی ثبت (سمت افراد)

برای تضمین انسجام، هماهنگی و دقت در فرآیند ثبت اطلاعات، ساختار مدیریتی مشخصی برای این پروژه طراحی شده است. در راس این ساختار، مدیر طرح (اصلی) قرار دارد که مسئول نظارت کلان بر اجرای پروژه، تأیید نهایی ابزارها، پایش پیشرفت مراحل و حل چالش‌های اجرایی است. در سطح بعد، مسئول علمی ثبت قرار دارد که مسئول طراحی ابزارهای جمع‌آوری داده، آموزش تیم گردآوری، پایش علمی کیفیت داده‌ها و بازبینی منظم محتواست. مسئول فنی ثبت داده‌ها نیز وظیفه ایجاد، نگهداری و امنیت پایگاه داده، ورود اطلاعات و اجرای فرآیند پاک‌سازی داده‌ها (data cleaning) را بر عهده دارد. تیم جمع‌آوری داده متشکل از چند کارشناس ثبت (داوطلب یا نیروی پژوهشی آموزش‌دیده) است که به‌صورت حضوری یا تلفنی با شرکت‌کنندگان در تماس بوده و داده‌ها را طبق فرم‌های استاندارد جمع‌آوری می‌کنند. برای هر ۵ نیروی ثبت، یک ناظر میدانی اختصاص داده می‌شود که وظیفه بازبینی، صحت‌سنجی تصادفی، و گزارش تخلفات احتمالی را دارد. فلوچارت اجرایی مطالعه شامل مراحل غربالگری اولیه، اخذ رضایت، ثبت داده‌های دموگرافیک و بالینی، نمونه‌گیری، ورود نتایج آزمایشگاهی، بررسی کیفی و در نهایت تحلیل آماری است. این فلوچارت به‌صورت تصویری طراحی خواهد شد و به همه اعضای تیم آموزش داده می‌شود تا جریان یکپارچه‌ای در اجرای مراحل پروژه تضمین گردد. فرم کامل ساختار مدیریتی رجیستری پیوست می‌باشد.

۲۲- فلوچارت ساختار مدیریتی ثبت:



۲۳- در صورتیکه برنامه ثبت پیشنهادی در حال اجرا می باشد، اطلاعات زیر تکمیل گردد:

۲۴-۱- سابقه برنامه ثبت:

۲۴-۲- تعداد بیماران ثبت شده تا کنون:

۲۴-۳- تعداد گزارشات و مقالات به چاپ رسیده:

۲۴-۴- دلائل نیاز به حمایت معاونت تحقیقات و فناوری:

۲۴-۵- اصول محرمانگی، مالکیت و پروتکل انتشار داده ها:

- محرمانه ماندن و امنیت داده های بیمار تضمین می شود و در اختیار کسانی قرار می گیرد که حق دسترسی به داده ها را دارند.
- در صورتیکه داده ها به منظور تحقیقات پزشکی استفاده شوند اطلاعات هویتی بیماران حذف خواهند شد.
- محرمانگی داده ها، نه تنها اطلاعات هویت بیماران و فراهم کنندگان آنها را شامل می شود، بلکه سایر داده های قابل تشخیص که به صورت مستقیم یا غیر مستقیم در یک سامانه ثبت جمع آوری می گردد را نیز شامل می شود.
- اقدامات امنیتی چه از لحاظ فیزیکی و چه الکترونیکی برای داده های محرمانه در نظر گرفته می شود. این کار از طریق جدا نمودن اطلاعات هویتی و رمز گذاری آنها انجام خواهد گرفت.
- شرایط محرمانگی داده های مرتبط با اطلاعات هویتی، هم اطلاعات افراد متوفی همانند داده های سایر بیماران و هم اطلاعات افرادی که در قید حیات می باشند، را شامل خواهد بود.
- ثبت اطلاعات تشخیص هویت بیماران تنها در صورت لزوم و هنگامی که هیچ جایگزین دیگری وجود نداشته باشد انجام خواهد گرفت.
- تدابیری برای حصول اطمینان از اینکه کلیه کسانی که به اطلاعات شخصی بیمار دسترسی دارند اعم از بالینی و غیر بالینی از مسوولیت ها و تعهدات خود به محرمانه بودن اطلاعات آگاهی دارند، اتخاذ خواهد شد.

۲۵- ملاحظات اخلاقی:

کلیه ملاحظات مربوط به محرمانگی داده ها در بالاترین حد پیش بینی شده و آموزش لازم در این خصوص به کلیه پرسنل و رابطین ثبت داده خواهد شد. به پرسنل ثبت همچنین آموزش داده خواهد شد که کرامت انسانی، احترام و تمامیت جسمانی و روانی این شرکت کنندگان رعایت و حفاظت شود. داده های جمع آوری شده صرفاً بر اساس دستورالعمل اجرایی در اختیار افراد ذیصلاح قرار خواهد گرفت و در زمان ارائه گزارشات، هیچ اشاره ای به هویت بیماران نخواهد شد (گمنامی بیماران، رازداری و محرمانگی اطلاعات حفظ خواهد شد).

لازم به ذکر است که کلیه شرکت کنندگان آگاهانه و داوطلبانه در مطالعه شرکت خواهند کرد و به آنها در مورد اهداف و چگونگی اجرای طرح توضیح داده خواهد شد. همچنین از نظر محرمانه بودن اطلاعات به آنها اطمینان داده خواهد شد و امکان دسترسی آنان به نتایج نیز مورد تاکید قرار خواهد گرفت. سپس در صورت اعلام رضایت آنها (رضایت آگاهانه کتبی)، افراد وارد مطالعه خواهند شد.

مشارکت در این طرح، هیچ گونه هزینه اضافی و جانبی برای افراد در بر نخواهد داشت.

۲۶- مشکلات اجرایی در انجام ثبت و روش حل مشکلات:

با توجه به ماهیت چندوجهی این مطالعه، احتمال بروز برخی مشکلات اجرایی وجود دارد که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌شود:

۱. محدودیت در دسترسی به جمعیت هدف مناسب: در صورتی که نمونه‌گیری صرفاً از مراکز درمانی یا آزمایشگاهی خاص انجام شود، ممکن است ترکیب جمعیتی افراد شرکت‌کننده، نماینده‌ای واقعی از جمعیت عمومی نباشد و منجر به بروز سوگیری انتخاب شود. برای کاهش این مشکل، تلاش خواهد شد مراکز مختلف و متنوعی در فرآیند بیماریابی مشارکت داده شوند.
۲. محدودیت در تمایل افراد به شرکت در مطالعه: به دلیل ماهیت حساس اطلاعات مربوط به HPV، روابط جنسی یا ابتلا به بیماری‌های مقاربتی، برخی از افراد ممکن است از پاسخ‌گویی خودداری کنند یا داده‌ها را به‌طور ناقص ارائه دهند. برای کنترل این مشکل، آموزش مناسب به پرسشگران، اطمینان‌بخشی درباره محرمانگی اطلاعات و کسب رضایت آگاهانه کامل اجرا خواهد شد.
۳. نقص یا پراکندگی اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی: بخشی از اطلاعات مورد نیاز از طریق پرونده‌های پزشکی یا آزمایش‌های پیشین استخراج می‌شود که ممکن است ناقص، غیرهمه‌نگ یا با فرمت‌های مختلف باشد. جهت رفع این مساله، فرم‌های استاندارد استخراج اطلاعات طراحی و یکپارچه‌سازی داده‌ها با هماهنگی مراکز همکار انجام می‌شود.

مشکلات در هماهنگی بین تیم‌ها و مراکز همکار: به دلیل چندمرکزی بودن پروژه، احتمال ناهماهنگی در جمع‌آوری داده‌ها، نحوه ورود اطلاعات یا تفسیر نتایج وجود دارد. برای پیشگیری، جلسات توجیهی اولیه، دستورالعمل‌های اجرایی مدون، و پایش مستمر کیفی در سطوح مختلف پیش‌بینی شده است.

۲۷- فهرست منابعی که در بررسی متون استفاده شده است:

1. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2023;11(9):e1345-e62.
2. Salehi-Vaziri M, Sadeghi F, Hashemi FS, Haeri H, Bokharaei-Salim F, Monavari SH, et al. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Iranian Women According to the Severity of the Cervical Lesion. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(4):e24458.
3. Perkins RB, Legler A, Jansen E, Bernstein J, Pierre-Joseph N, Eun TJ, et al. Improving HPV Vaccination Rates: A Stepped-Wedge Randomized Trial. *Pediatrics*. 2020;146(1).
4. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003;88(1):63-73.
5. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
6. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International journal of cancer*. 2011;128(4):927-35.

7. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer. WHO; 2020.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 10: Cervical Cancer Screening. Lyon; 2005.
9. Johnston MD, Pell B, Pemberton J, Rubel DA. The Effect of Vaccination on the Competitive Advantage of Two Strains of an Infectious Disease. *Bull Math Biol.* 2025;87(2):19.
10. Mahroum N, Karaoglan BS, Ulucam ES, Shoenfeld Y. Vaccine-induced strain replacement: theory and real-life implications. *Future Microbiol.* 2024;19(11):1017-26.
11. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer C, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1083-95.
12. Pirani N, Jafari M, Bagherzadeh R, Keikhosravi M, Pirani H. Cervical Cancer Prevention, Its Challenges and Solutions in Iran and Worldwide: A Systematic Review. *Iran J Public Health.* 2023;52(11):2313-24.
13. Freire-Salinas J, Benito R, Azueta A, Gil J, Mendoza C, Nicolás M, et al. Genotype Distribution Change After Human Papillomavirus Vaccination in Two Autonomous Communities in Spain. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:633162.
14. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 7:H59-70.
15. Seraceni S, De Seta F, Colli C, Del Savio R, Pesel G, Zanin V, et al. High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent chlamydia trachomatis infection. *Infect Agent Cancer.* 2014;9:30.
16. Mojarrad S, Najmafshar M, Jahromi ZK, Salahi Ardekani O, Shahraki HR, Jalvand M, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in individuals referred to a laboratory in Urmia, Iran. *Infectious Agents and Cancer.* 2025;20(1):13.
17. Mobini Kesheh M, Keyvani H. The Prevalence of HPV Genotypes in Iranian Population: An Update. *Iran J Pathol.* 2019;14(3):197-205.

۲۸- جدول حداقل متغیرهای ضروری ثبت:

ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر		کمی		کیفی		تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه‌گیری	مقیاس
		مستقل	وابسته	پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه‌ای			
۱	ژنوتایپ HPV	*	*			*		ژنوتایپ ویروس بر اساس نتیجه آزمایش PCR و تعیین توالی با استفاده از کیت‌های تجاری معتبر، به صورت اسمی (مانند ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶، ۶۸ برای انواع پرخطر و ۶، ۱۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴ برای انواع کم‌خطر) ثبت می‌شود. همچنین نوع عفونت به صورت تک‌ژنوتایپی (یک نوع ویروس) یا چندژنوتایپی (چند نوع ویروس همزمان) طبقه‌بندی می‌گردد.	چک لیست	نوع ژنوتایپ
۲	عوامل دموگرافیک	*				*		این متغیرها از طریق پرسشنامه و مصاحبه با بیمار جمع‌آوری می‌شوند: سن (بر حسب سال)، جنس (زن/مرد)، وضعیت تأهل (مجرد، متأهل، مطلقه، بیوه)، سطح تحصیلات (بی‌سواد، ابتدایی، راهنمایی، دیپلم، لیسانس، فوق‌لیسانس و بالاتر)، شغل (خانه‌دار، کارمند، شغل موقت، آزاد)، محل سکونت (شهری/روستایی).	چک لیست	نوع جنس، سال سن...
۳	سابقه ابتلا به HPV	*				*		این متغیر بر اساس اطلاعات موجود در پرونده پزشکی بیمار یا گزارش‌های آزمایشگاهی قبلی و در صورت عدم وجود مستندات، بر اساس خوداظهاری بیمار ثبت می‌شود. شامل سابقه ابتلا قبلی (بله/خیر)، زمان تشخیص (تاریخ یا سال)، ژنوتایپ قبلی (در صورت وجود) و نوع درمان دریافتی.	چک لیست	خیر/بله
۴	سابقه بیماری‌های مقاربتی	*				*		این متغیر بر اساس بررسی پرونده پزشکی، نتایج آزمایشگاهی و یا خوداظهاری بیمار ثبت می‌شود. شامل سابقه ابتلا به بیماری‌های زیر (بله/خیر): تبخال تناسلی (HSV-2)، HIV، سیفلیس، کلامیدیا، سوزاک، هپاتیت B، بیماری التهابی لگن (PID).	چک لیست	ندارد/دارد
۵	وضعیت ایمنی	*				*		این متغیر بر اساس اطلاعات پرونده پزشکی و خوداظهاری بیمار ثبت می‌شود و شامل موارد زیر است: ابتلا به HIV (مثبت/منفی)، مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی (مانند کورتیکواستروئیدها، داروهای پس از پیوند اعضا) در طول ۶ ماه گذشته (بله/خیر)، ابتلا به دیابت کنترل‌نشده (بله/خیر)، بیماری‌های خودایمنی سیستمیک.	چک لیست	مصرف داروها، ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون ...
۶	وضعیت باروری	*				*		این اطلاعات از طریق مصاحبه با بیمار و یا بررسی پرونده پزشکی جمع‌آوری	چک لیست	خیر/بله

		می‌شود. شامل موارد: سابقه بارداری (بله/خیر)، تعداد کل بارداری‌ها (تعداد)، تعداد زایمان‌ها (تعداد)، تعداد سقط‌ها (تعداد)، سن اولین بارداری (سال)، وضعیت بارداری فعلی (باردار/غیرباردار).							
۷	فاکتورهای رفتاری	*	*						این اطلاعات از طریق مصاحبه اختصاصی با بیمار و با رعایت کامل محرمانگی جمع‌آوری می‌شود. شامل موارد: سن شروع فعالیت جنسی (سال)، تعداد شرکای جنسی در طول عمر (تعداد)، تعداد شرکای جنسی در سال گذشته (تعداد)، استفاده از کاندوم (همیشه، گاهی، هرگز).
۸	سبک زندگی	*	*						این متغیرها از طریق پرسشنامه و مصاحبه با بیمار ثبت می‌شوند و شامل: مصرف سیگار (هرگز، قبلی، فعلی)، مواجهه با دود سیگار دیگران (بله/خیر)، مصرف قلیان (هرگز، قبلی، فعلی)، مصرف مشروبات الکلی (هرگز، قبلی، فعلی)، مصرف مواد مخدر (هرگز، قبلی، فعلی) و در صورت مصرف، نوع ماده مصرفی (تریاک، هروئین، مرفین، شیشه، کراک، گل).
۹	وضعیت واکسیناسیون	*	*						اطلاعات واکسیناسیون ابتدا بر اساس کارت واکسیناسیون رسمی بیمار بررسی و در صورت عدم دسترسی، از طریق خوداظهاری ثبت می‌شود. شامل موارد: سابقه دریافت واکسن (بله/خیر، نمی‌دانم)، تعداد دوزهای دریافتی (یک، دو، سه، بیش از سه، نمی‌دانم)، سن دریافت اولین دوز (سال)، نوع واکسن (پاپیلوگارد دوزفیتی، پاپیلوگارد چهارظرفیتی، گارداسیل چهارظرفیتی، گارداسیل ۹ ظرفیتی، نمی‌دانم).
۱۰	تست‌های پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی	*	*						این نتایج مستقیماً از گزارش‌های رسمی آزمایشگاه پاتولوژی و یا پرونده پزشکی بیمار استخراج می‌شود: پاپ اسمیر: تاریخ انجام، محل انجام (دولتی/خصوصی)، نتیجه بر اساس سیستم ASC-H, ASC-US, Bethesda (NILM), HSIL, LSIL, AGC (کولپوسکوپی: علت انجام، نتیجه (طبیعی، ضایعه کم‌خطر، ضایعه پرخطر، مشکوک به تهاجم). بیوپسی: نتیجه هیستوپاتولوژی (CIN1, CIN2, CIN3, سرطان مهاجم).

۲۹- جدول زمانی مراحل اجرا و پیشرفت کار ثبت:

ردیف	نوع فعالیت	فرم مسئول	طول	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
۱	نگارش پیش نویس	مسعود بهرامی													
۲	جمع آوری اطلاعات	سمیه نیک فر، بهزاد خوانساری نژاد، شیما علوی، اشرف زمانی													
۳	تجزیه و تحلیل اطلاعات	مسعود بهرامی، مهدیه موندنی زاده													
۴	نگارش گزارش نهایی	کل مجریان و همکاران													

جمع کل: ۱۲ ماه

بخش چهارم: اطلاعات مربوط به هزینه‌های ثبت

۳۰- هزینه کارمندی (پرسنلی) با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه آن‌ها:

ردیف	نوع فعالیت	نام فرد یا افراد	رتبه علمی	تعداد افراد	ساعت نفر کار	کل رقم حق الزحمه برای هر ساعت/ریال	جمع کل
۱	ثبت اطلاعات	کارشناس ثبت	کارشناس	۱	۸۰۰	۵۰۰,۰۰۰	۴۰۰,۰۰۰,۰۰۰

۳۱- هزینه آزمایش‌ها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می‌گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمل (ریال)
ساخت پلت فرم و هزینه یک ساله پشتیبانی	مرکز IT اراک	۱	۲۵۰,۰۰۰,۰۰۰	۲۵۰,۰۰۰,۰۰۰

فهرست وسایل و موادی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:

۳۲- وسایل غیرمصرفی:

نام دستگاه	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل

۳۳- مواد مصرفی:

نام ماده	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد	قیمت کل

هزینه های دیگر

سایر موارد	سایر هزینه ها

جمع هزینه های طرح :

هزینه پرسنلی	۴۰۰,۰۰۰,۰۰۰	ریال
هزینه آزمایش ها و خدمات تخصصی	۲۵۰,۰۰۰,۰۰۰	
هزینه مواد و وسایل مصرفی	۰	
هزینه وسایل غیر مصرفی	۰	
هزینه های دیگر	۰	
جمع کل	۶۵۰,۰۰۰,۰۰۰	

مبلغ

۳-۴- منابع تأمین هزینه ها:

ردیف	نام موسسه یا سایر منابع تأمین مالی	میزان مشارکت	ملاحظات
۱	دانشگاه علوم پزشکی اراک	۱۰۰ درصد	
۲			
۳			
۴			
۵			

مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد و نحوه مصرف آن :

باقیمانده هزینه های طرح که تامین آن از معاونت تحقیقات وزارت بهداشت درخواست می شود :

.....ریال

بخش پنجم: ضmann

در این بخش میبایست کلیه پیوست‌های لازم در ارائه پروپزال حاضر اعم از نمونه فرم‌ها و دستورالعمل‌های مورد استفاده در برنامه ثبت، رزومه علمی مسئول اصلی ثبت، فرم رضایت آگاهانه شرکت‌کنندگان، فهرست گزارش‌ها و مقالات منتشرشده از منابع داده‌های برنامه ثبت در حال اجرا تا کنون و گواهی تأمین اعتبار مالی توسط مرکز، دانشگاه و یا سایر نهادها و سازمان‌ها الصاق گردد.

۱- نمونه فرم‌ها و دستورالعمل‌های مورد استفاده در ثبت

۲- دیتا دیکشنری

۳- رزومه علمی مسوول اصلی ثبت

۴- فرم رضایت آگاهانه در برنامه ثبت

۵- فهرست گزارشات و مقالات به چاپ رسیده از منابع داده‌های برنامه ثبت در حال اجرا تا کنون

۶- پروپوزال کنترل کیفی