

Familial Mediterranean Fever in Armenian women: Investigation of endocrine – related factors’ role in frequency and duration of paroxysms

A retrospective cohort study

Master of Public Health Integrating Experience Project

Research Grant Proposal Framework

by

Kristina Akopyan, MD, MPH Candidate

Advising team: Haroutune Armenian, MD, DrPH

Byron Crape, MSPH, PhD

Anahit Demirchyan, MD, MPH

College of Health Sciences
American University of Armenia

Yerevan, Armenia

2013

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	i
LIST OF ABBREVIATIONS	iii
ACKNOWLEDGEMENTS	iv
EXECUTIVE SUMMARY	v
INTRODUCTION	1
1. Literature review	1
<i>1.1 Disease description/ Historical overview</i>	1
<i>1.2 Prevalence/ Significance</i>	2
<i>1.3 Clinical description of FMF</i>	3
<i>1.4 Gene causing FMF</i>	4
<i>1.5 Atopic model of disease etiology</i>	4
<i>1.6 Etiopathogenesis of paroxysms and inflammation in FMF</i>	5
<i>1.7 Endocrinological model of attacks in women</i>	6
<i>1.8 Treatment</i>	8
2. Rationale for investigation	9
<i>2.1 Research questions</i>	10
3. Methodology	10
<i>3.1 Study design</i>	10
<i>3.2 Study population</i>	10
<i>3.3 Sample size</i>	11
<i>3.4 Data collection and study instrument</i>	13
<i>3.5 List of main variables</i>	14

3.6 Data Management and Analyses	15
4. Ethical considerations	15
5. Resources	15
5.1 Budget.....	16
5.2 Personnel.....	16
6. A case report	17
REFERENCES	19
TABLES	24
Table 1. Budget	24
Table 2. Activity schedule.....	25
APPENDICES	26
Appendix 1. Questionnaire (English version)	26
Appendix 2. Questionnaire (Armenian version).....	37
Appendix 3. An interview guide for a case report (English version)	48
Appendix 4. An interview guide for a case report (Armenian version).....	49
Appendix 5. Participant screening form (English version).....	50
Appendix 6. Participant screening form (Armenian version)	51
Appendix 7. Consent form (English version)	53
Appendix 8. Consent form (Armenian version).....	54
Appendix 9. Consent form for a case report (English version).....	56
Appendix 10. Consent form for a case report (Armenian version)	57

LIST OF ABBREVIATIONS

AUA	American University of Armenia
CMG	Center of Medical Genetics
FMF	Familial Mediterranean Fever
IRB	Institutional Review Board
IL	Interleukin
MEFV	Mediterranean Fever gene
OC	Oral contraceptives
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude to the great professors of my advising team: to Dr. Haroutune Armenian for strengthening my “power” as a “case” with his robust “control”, to Dr. Byron Crape for increasing my “odds” of success and to Dr. Anahit Demirchian for “adjusting” my thoughts to reality.

Also, I would like to thank the CHS-CHSR team for kindly hosting us in their exemplary academic environment.

EXECUTIVE SUMMARY

Familial Mediterranean fever (FMF) is a genetic disease predominantly affecting ethnic groups such as Armenians, Jews, Arabs and Turks. Signs of the disease are recurrent self-limited attacks of fever and polyserositis, considerably affecting quality of life of the diseased people. A life-threatening complication of the disease is amyloidosis. In affected regions, the prevalence of the disease and carrier rates among the population is high.

Although the genetic etiology of the disease is well established, various investigations indicate the influence of some non-genetic factors on the disease pathways. Further research on the influence of these factors could lead to improved management of FMF and reduction of frequency and severity of attacks. The proposed study aims to investigate the impact of endocrine changes (pregnancy, lactation periods, menstruation and oral contraceptive use) on the frequency and duration of FMF attacks in women.

The design of the proposed study is retrospective cohort. The study population includes women with genetically verified diagnosis of FMF in the age range 20-40 years. Participants who never were pregnant will constitute the first group of comparison (unexposed); those who have had pregnancy within the last three years with duration of at least 4 months or are at fourth month of pregnancy and over during the study will comprise the second group of comparison (exposed). The calculated sample size is 214 women.

The study team will conduct telephone interviews with participants. The study questionnaire includes 87 close-ended questions with the following sections: socio-demographic information, disease history, FMF treatment, reproductive health, disease course in the last six months and disease course during the pregnancy period in the last 3 years. The student investigator conducted a pilot study to pretest and improve the study protocol and the instrument. The main outcome variables of interest are FMF attacks' frequency and duration; adherence to treatment during pregnancy. The main explanatory variables of interest include: period of pregnancy, period of lactation, and oral contraceptive use.

Data collection will be followed by double entry and data cleaning. The study will use Chi-square test to compare categorical variables and t-test to compare continuous variables. Binary logistic regression and multiple logistic regressions will be utilized to control for confounders.

The estimated budget of the study is 2,014,070 AMD. The personnel of the study include project coordinator, data collection and entry staff. The anticipated duration is three months.

The Institutional Review Board (IRB)/ Committee on Human Research of the American University of Armenia approved the study protocols.

During the pilot study one of the participants reported complete symptomatic remission of regular monthly attacks during separate six-month and two three-month periods of oral contraceptive use prior to diagnosis of FMF. Along with a very limited number of similar reported cases in the literature, this case supports the hypothesis of the proposed study on the relation between female hormonal changes and the course and severity of FMF and is reported as part of this proposal.

INTRODUCTION

1. Literature review

1.1 Disease description/ Historical overview

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a genetic disorder with the autosomal-recessive type of inheritance, which is described mainly by recurrent, self-limited paroxysms of fever and polyserositis^{1,2}.

The specific characteristics of the paroxysms (attacks) were first described by Siegal in 1945; he defined the disease as an independent nosologic entity³. In 1951 Cattani and Mamou characterized renal complication as a cause of mortality in FMF patients⁴. The first description of menstruation as a coincident of attacks was given by Schwartz in 1960⁵. The daily treatment of FMF with colchicine was established by Goldfinger in 1972⁶.

In the nineteen-eighties, several case series were published that contributed to the knowledge of the prevalence, incidence, geographical distribution, possible etiological factors of FMF and the factors affecting disease manifestation and severity⁷⁻¹⁰.

The widespread name of the disease is Familial Mediterranean Fever. This name was suggested based on criteria of recurrent fever, Mediterranean basin localization of diseased people and inherited origin¹. Likewise there are several alternative names of the disease such as periodic fever, benign recurrent polyserositis¹¹, and familial paroxysmal polyserositis, which is more descriptive of the clinical manifestations and pathophysiology of the disease.

The genetic etiology of FMF, based on a mutation in the MEFV gene (official name – Mediterranean fever), was discovered by two independent groups of researchers in 1997^{2,12}.

This crucially important discovery became a corner-stone for the basis of new research for understanding the pathogenesis and prevention of the disease.

1.2 Prevalence/ Significance

The prevalence of FMF varies among different affected populations. For Jews, the prevalence rate is 100 cases per 100,000 population¹³, but depending on the ethnic group the prevalence varies between 1.37 cases per 100,000 (In Ashkenazi Jews) to 100-400 cases per 100,000 (for Sephardic Jews)^{14,15}. The FMF prevalence is 100 to 250 cases per 100,000 for Turks^{13,16}, 2.5 cases per 100,000 for Levant Arabs⁷. Data on the prevalence of FMF in Armenians obtained from different studies varies from 100 to 500 cases per 100,000 population^{7,17-19}. The disease prevalence is less in other affected populations such as Greeks, Italians, Persians, Moroccans, Algerians, Tunisians, Cypriots, Lebanese, Jordanians, Cretans and Japanese^{20,21}.

According to the only meta-analysis of FMF studies, including 14 different populations, the mean carrier rate (the rate of healthy individuals carrying the genetic mutation) is 0.186²⁰. The carrier rate for the Armenian population is 0.210, which is the third highest value among the 14 populations in the meta-analysis. The high rate of healthy carriers suggests Armenians was one of the founder populations for several “classical” mutations in MEFV gene²⁰. The most frequent MEFV mutation among carriers in the Armenian population is M694V. Among all affected populations, the frequency of this mutation is highest among carriers in the Armenian population as well²⁰.

With respect to the distribution of the mutations among FMF patients, the prevalence of M694V mutation is the highest in Jews, Syrians, Turks and Armenians respectively; the

prevalence of V726A mutation is the highest in Cypriots, Armenians, Arabs and Syrians respectively; M680I mutation is the highest in Armenians, Turks, Greeks and Tunisians respectively²⁰.

From a recent study in Armenia a majority of patients had two mutations (74.8%), with M694V being the most common mutation (50.6%) and the most common genotype was M694V/M694V (20.9%)²². The frequency of M694V/M694V in the group of patients with renal amyloidosis was significantly higher than the patients without complication²². This mutation has been previously associated with earlier disease onset, more severe symptoms²³ and often with amyloidosis²⁴⁻²⁸.

1.3 Clinical description of FMF

The clinical manifestation of the disease is in recurrent attacks of polyserositis and fever^{29,30}. Polyserositis manifests as isolated or combined peritonitis, synovitis and pleuritis^{29,31}. Disease signs vary in different populations, among individuals and can even change over a patient's lifetime³². However, peritonitis (which mimics acute abdomen) and fever are the most prevalent symptoms that occur in 90-95% of cases in different populations^{3,31-34}, next most frequent symptom is pleuritis³⁵.

The first manifestation of the disease in 80% of cases occurs in childhood and in 90% before 20 years old⁷. On average, attacks last 1-3 days, with average periodicity of attacks of one per month^{30,32,36}. Although attacks are sudden in nature, almost half of the patients describe a prior aura of the disease such as psychological uneasiness and discomfort. Several studies (among them a study in twins³⁷) showed that emotional, physical, physiological and environmental factors³⁸ precede and influence FMF exacerbation, multiplicity of clinical

symptoms and disease severity^{39,40}. Among those factors are emotional stress, menstruation, excessive/intense physical activity, high-fat diet, viral illness, tiredness, long-lasting standing, long-duration travel, trauma, starvation and extremes of temperature^{3,39-42}.

1.4 Gene causing FMF

Mutation in the MEFV gene is the basis of etiology of FMF^{2,12}. Molecular location of the MEFV gene is on chromosome 16p at position 13.3 and includes 10 exons³². There are more than 50 mutations that have been identified in MEFV gene³². The most frequent mutations are in exon 2 (E148Q) and 10 (M694V, M680I, M694I, V726A)⁴³. Among them - E148Q, M694V, V726A are the oldest and believed to be originated from Mesopotamia about 2500 years ago³². The MEFV gene is responsible for the pyrin (marennosine) protein formation⁴⁴. Some mutations includes deletion of part of the DNA from the MEFV gene, leading to abnormal pyrin production or more commonly replacing amino acid methionine with amino acid valin. This replacement occurs in the protein position 694 (M694V)⁴⁴.

It is notable to discuss the phenomenon of pseudodominant inheritance. It mimics the autosomal recessive gene as an autosomal dominant gene. The genotype-phenotype study in Armenian population suggests that FMF symptoms in some patients is associated with heterozygous mutations³⁵. Analyses of MEFV gene mutation of 200 pedigrees of diseased probands in Armenia revealed autosomal recessive mode of inheritance in 91.5% and pseudodominant mode of inheritance in 8.5% of all investigated patients²².

1.5 Atopic model of disease etiology

An atopic model of FMF etiology was proposed by H.K. Armenian⁴⁵. The main concept of the atopic model is that clinical expression of the disease is caused by the combination of the

genetic mutation and modifying factors, whereas disease exacerbation (paroxysms) occurs in the presence of the environmental precipitating factors. A variety of observations and investigations maintain the atopic model of the etiology of the disease^{21,25,43,46}, such as different disease course in twins with FMF³⁷; stress as a trigger to the attacks³⁹; change of the disease course within the same individual, also between individuals of the same family and the same allele mutation³⁸.

1.6 Etiopathogenesis of paroxysms and inflammation in FMF

Etiopathogenesis of the inflammation in FMF has been incompletely explored and explained. Several investigations have provided some reasonable interpretation but none of them have proposed an adequate explanation of the mechanism of inflammation.

As it was mentioned above, the product of MEFV gene is the protein pyrin expressed in granulocytes, monocytes and fibroblasts^{47,48}. Several studies have investigated pyrin localization and the main mechanism of contribution of its defective form to the inflammation during FMF paroxysm, but insomuch only the co-localization of pyrin with the actin cytoskeleton and a colchicine-like bind of microtubules were shown, which identified the pyrin role in inflammation^{44,49-51}. The pathogenesis of defective pyrin in inflammation during FMF paroxysms is still unclear.

A recent study showed that pyrin without mutation inhibits proinflammatory cytokine IL-1 β production by inactivating its converting enzyme caspase-1⁵². This inhibition is supported by SPRY (B30.2) domain of the pyrin. Notably, the majority of FMF associated mutations exist in this domain⁵². Mutated pyrin has decreased ability to inhibit caspase-1, which results in uncontrolled secretion of IL-1 β and to unregulated inflammation⁵². This could explain the pathogenesis of inflammation during FMF. This evidence is supported by successful treatment

of colchicine-resistant patients with Anakinra which binds IL-1 type 1 receptors by competitive inhibition, therefore blocking activity of IL-1 β ⁵⁰.

1.7 Endocrinological model of attacks in women

Several studies explored the role of the endocrine system in the pathogenesis of inflammation in FMF. Some of these studies looked at the relationship between FMF attacks and pregnancies and menstruation⁵³⁻⁵⁶.

In one of those studies⁵³, 62.5% of participants had absolute remission of the symptoms during pregnancies and for 15.0% attacks were alleviated. A total of 17.5% mentioned that their attacks even worsened. It is notable that only 10% of all participants continued using colchicine during pregnancies, thus patients did not receive treatment and consequently the attacks should have worsened. However, the results showed that more than half of the patients reported symptomatic remission⁵³.

Another study conducted in the pre-colchicine era looked at 15 pregnancies and lactation periods that followed⁵⁴. These periods were completely free from the paroxysms. The same effect was observed after treatment of these patients with estrogen or progesterone or both hormones. Using female sex hormones was considered as one of the effective treatments in the pre-colchicine era, which indirectly indicates the role of change in female sex hormones on disease⁵⁴.

A recent study conducted among women with FMF looked only on menstruation as a trigger for paroxysms⁵⁵. Seven percent of women reported that only menstruation triggered their paroxysms. Of those who reported menstruation as the only trigger for their paroxysms, 20%

had complete symptomatic remission after the usage of oral contraceptives⁵⁵ (though there is no information on the type of oral contraceptives used, whether they were estrogen/progesterone-containing or combined). In a study among Armenian patients, out of four women who used birth control pills two had complete symptomatic remission, while the remaining two reported no effect of oral contraceptive use on the occurrence of their attacks⁴¹. Another case study of a woman who reported an initiation of attacks 24 hours after menstruation showed complete symptomatic remission after combined oral contraceptive use⁵⁶. Two other studies reported that, respectively, 33.7% and 53.0% of the female patients reported that their attacks often occurred simultaneously with their menstruation^{40,53}. There are also some case reports that support the evidence of coincidence of menstruation and the FMF paroxysms^{39,41,42,56,57}.

Changes in the disease course during pregnancy, menstruation and oral contraceptive use observed in these studies could be attributable to the role of estrogen. Estrogen inhibits on IL-1 β activation of IL-6, which induces acute phase reactants^{55,58}. Thus, interrupting this process by estrogen could indirectly improve inflammation. This mechanism is similar to the effect of colchicine. The lower the concentration of estrogen in the tissues, the less colchicine-like effect it produces. A similar colchicine-like effect of estrogen is observed on the tubulin assembly⁵³. Of note, estrogen and colchicine are both metabolized in the liver by the same cytochrome P (CYP) 3A4^{40,59}. The smaller the concentration of estrogen in the body, the higher is the rate of colchicine metabolism and thus the increased likelihood of attacks.

Estrogen levels in women depend on their age, the phase of menstruation and pregnancy⁶⁰. The estrogen level reaches its peak at the age range of 30-39 and decreases in the postmenopausal period³⁶. As to the menstrual cycle, estrogen starts increasing during the early follicular stage (1-9 days of menstrual cycle) of it, reaches its first peak during ovulation (14-15

days of menstrual cycle), then, after a mild decrease the estrogen rises to its second peak in the mid-luteal stage (20-23 days of menstrual cycle), after which its levels drop dramatically at the end of menstrual cycle (27 - 28 days) and in the ischemic stage of menses (abruption of the blood supply due to contraction of the endometrial spiral arteries, which leads to the sloughing of functional layer of the endometrial tissue) ³⁶.

Regarding the pregnancy, the estrogen levels increase tremendously from physiological norm of 26-149 pg/ml for a pre-menopausal women (depending on menstrual cycle) to 2000 – 30000 pg/ml (depending on the week of gestation)⁶¹.

The physiological fluctuations of estrogen adequately explain results of the above mentioned studies and correspond to the mechanisms of estrogen actions.

1.8 Treatment

The treatment of FMF is in the prevention of paroxysms and complications of the disease⁵⁹. Colchicine remains as the principal drug for the treatment of FMF⁵⁰. Its effectiveness was showed in several placebo-control trials⁶²⁻⁶⁴. The main function of colchicine is in precluding polymerization of protein tubulin isoforms to form microtubules⁵⁹. The collapse of microtubular chain results in reduction of expression of adhesion molecules on neutrophils. It has also been shown that colchicine decreases the levels of inflammatory cytokins like IL-6, IL-8, TNF- α ^{32,59}.

According to the US Food and Drug Administration, colchicine pertains to the C class teratogenicity drugs meaning that only studies on the animals showed teratogenicity of the drug while there are no appropriate and well-designed studies on humans. Therefore colchicine could be prescribed to pregnant women only after weighting its possible benefits against possible

harmful effects⁶⁵. It was observed that some pregnant women refused to take colchicine referring to the caution note in the drug instruction, whereas some others continued its usage due to the fear that the severe symptoms of the disease would return³².

It is also worth mentioning that several studies among pregnant women who used colchicine during pregnancy failed to find any abnormalities in the fetus such as congenital malformations or chromosomal abnormalities in any higher rates than among general population. Moreover, previously proposed amniocentesis among these patients was withdrawn from clinical practice⁶⁶⁻⁶⁸.

2. Rationale for investigation

Though there has been substantial research on the genetic etiology of FMF, there has been a scarcity of follow up research on the disease causal pathways downstream. However, such research could lead to improved management and reduction of frequency and severity of attacks in FMF. The proposed study may contribute to the knowledge of endocrinological mechanisms in the pathogenesis of FMF by investigating the course of the disease during pregnancy. Additionally, this study may contribute to better understanding of the disease course in women and whether it is associated with lactation periods, menstruation, reduced fertility, oral contraceptive use, and adherence to prescribed or canceled treatment during pregnancy.

In summary, the concept of the “Atopic model”; the clinical variations of FMF between similar groups and within the same person, and endocrine-related changes of the disease course observed in several studies lead us to hypothesize that the course of disease varies with pregnancy status, lactation and oral contraceptive use. Given high prevalence of the disease

among the Armenian population, this study will make an important contribution in overseeing FMF as a public health problem in Armenia.

2.1 Research questions

1. Are there associations between pregnancy, lactation status, oral contraceptive use and FMF paroxysms' frequency and duration among reproductive age (20-40 years) women with FMF in Armenia?
2. Compared to out-of-pregnancy periods, are there differences in adherence to treatment during pregnancy periods among women in reproductive age (20-40 years) with FMF in Armenia?

3. Methodology

3.1 Study design

The study will utilize retrospective cohort design as more appropriate to address the study research questions in a reasonable time frame and with restricted resources. A two-group comparison survey will be conducted.

The study participants will be chosen from the database of the Center of Medical Genetics as the only center that provides genetic verification of the FMF diagnosis. Afterwards, the participants will be contacted to be introduced to the investigation, to get an oral consent and to arrange telephone interviews.

3.2 Study population

Target population: Women with FMF in the age range from 20-40 years, residents of Armenia.

Source population: Women with genetically verified diagnosis of FMF in the age range from 20-40 years, registered in the database of the Center of Medical Genetics, Armenia.

Eligible population: The inclusion criteria: women with genetically verified diagnosis of FMF, in their reproductive age (20-40 years), with available contact information, willingness to participate, fluency in Armenian and residents of Armenia.

The age range 20-40 years was selected as the operational definition of reproductive age in this study, because in Armenia the large majority of children are born during this period⁶⁹. Women will be asked to recall the disease course lifelong, and specifically during the recent 6 months. If they have had pregnancies during the last three years, they will be asked to recall the disease course during the most recent pregnancy as well. The rationale for choosing a three year recall period was the consideration of having enough number of pregnancy periods in the sample to address the study research questions, while trying to minimize the recall bias.

3.3 Sample size

We based the sample size calculations on the following speculations about the proportions of those in the two comparison groups who are free of FMF symptoms. Since the frequency of the attacks is substantially influenced by the treatment, following considerations were taken into account when estimating the proportions in the groups. As evidenced by a recent study, 82% of those diagnosed with FMF more than a week ago report that they ever took colchicine⁷⁰. According to another report, 75% of FMF patients ever treated with colchicines take it permanently as prescribed⁷¹. Thus, 61.5% (0.82×0.75) of all FMF patients adhere to colchicine treatment. It was demonstrated that among those adhering to colchicines treatment, at least 60% reach complete symptomatic remission^{31,72}. So, we can assume that ~40%

($0.615 \times 0.60 = 0.369 \sim 0.40$) of all patients diagnosed with FMF (at least a week ago) are in complete symptomatic remission.

According to the existing practice in Armenia, the prescription of colchicine is routinely continued during pregnancy. According to our study hypothesis, pregnancy itself contributes to the remission of FMF. If assuming that pregnant women in Armenia continue to adhere to colchicine treatment (although there is no data to confirm or reject this), and that pregnancy contributes to further increase in the number of cases in complete remission (according to our study hypothesis), we propose having a sample size able to detect a 20% difference between the two groups with 0.05 α error and 0.8 power. Thus, $p_1=0.6$; $p_2=0.4$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$.

The sample size calculation was based on a formula for two-sample comparison of proportions⁷³:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Where: n is appropriate sample size of each group; z is the value of the adequate significance level; P_1 -estimated proportion (larger) – 0.6¹, P_2 - estimated proportion (smaller) – 0.4. Type I error was specified as $\alpha=0.05$, power of the study as $1-\beta=0.80$.

$$n = \frac{(1.96\sqrt{2 \times 0.5 \times 0.5} + 0.84\sqrt{0.6 \times 0.4 + 0.4 \times 0.6})^2}{(0.6 - 0.2)^2} = 97$$

Adjustment for continuity was conducted based on the following formula⁷⁴:

¹ According to reported 62.5% reduction of the frequency of the attacks during pregnancies.

$$N = \frac{n}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{4}{n|P_2 - P_1|}} \right\}^2$$

Where N is the sample size adjusted for continuity correction; n is unadjusted sample size, P₁-estimated proportion (larger) – 0.6, P₂- estimated proportion (smaller) – 0.4.

$$N = \frac{97}{4} \left(1 + \frac{4}{97|0.6 - 0.4|} \right)^2 = 107$$

The calculations are also confirmed using Stata (version12.0) software. The final sample size was computed to be 107 in each comparison group.

3.4 Data collection and study instrument

Data collection will be performed after obtaining the permission from the Center of Medical Genetics, database will be sorted to meet the criteria for the source population. Afterwards, random selection will be applied to select the participants. As the database does not contain the contact information, the ID of each medical record will be retrieved to find the corresponding hard copy of the medical record and to obtain the contact information from there.

Next, participants will be contacted to be passed through the screening form, to get preliminary consent for participation and to arrange telephone interviews. According to the screening results by applying the screening form, participants will be assigned to the corresponding group. Women with FMF who never were pregnant will comprise our first group (unexposed). The second group of comparison (exposed) will consist of those women with FMF who had pregnancy with the duration of at least 4 months within the last three years or are currently pregnant for over four months.

The rationale for the selection of telephone interviewing mode was reaching better coverage throughout Armenia while assuring the correct application of complex questions, the accurate recording of the answers to open-ended questions and the appropriate sequence of delivery of the questionnaire. According to the pilot study, the mean duration of the interview is 17 minutes.

Interviewer-administered questionnaire will be used for the data collection. The student investigator framed the questionnaire. It involved questions adapted from the instruments used in several studies on FMF, women's reproductive health^{70,71,75} and questions that were developed by the investigator.

The questionnaire included 87 mainly close-ended questions and 6 sections: socio-demographic characteristics, disease history, FMF treatment, reproductive health, disease course in the last six months and disease course during the pregnancy period within the last 3 years. During the pilot study the instrument was pre-tested among six patients. Based on the pre-test results, some corrections were made to the instrument.

3.5 List of main variables

Dependent variables (outcome) for this study are – FMF paroxysms' frequency and duration (level of measurement – continuous) and adherence to the treatment during pregnancy (level of measurement – dichotomous).

Main independent (explanatory) variables are – period of pregnancy, period of lactation, oral contraceptive usage. We will control for the following variables: age of FMF onset, treatment received for FMF (ever usage, dose of usage, regular usage, and effectiveness), disease

course changes, treatment other than Colchicine during pregnancy, pregnancy complications, chronic health problems etc.

3.6 Data Management and Analyses

After the data collection, statistical software SPSS (version 17.0) will be used for double data entry and dataset cleaning by range checks and spot checks. STATA (version 12.0, StataCorp LP) statistical package will be used for analyses. Basic descriptive statistics (frequency, mean, median) will be used to characterize study participants. Categorical variables will be compared using chi-square test; continuous variables will be compared using t-test. Paired tests and conditional logistic regression analysis will be applied to compare the periods of pregnancy and non-pregnancy in the first group of comparison. The two independent groups will be analyzed through binary logistic regression, followed by multiple logistic regression in order to control for confounding and possible interactions. The results with the p-value less than 0.05 will be considered as statistically significant.

4. Ethical considerations

The study reviewed and approved by the Institutional Review Board (IRB)/ Committee on Human Research of the American University of Armenia. The data will be collected without identifiable information. Oral consent forms will be received from the participants. Only the study investigators will have an access to the obtained information as well as the database. The data safety will be assured by using password protection via “log Folder” program. Permission from the administration of CMG for the study implementation will be obtained.

5. Resources

5.1 Budget

To undertake the project described above total amount of 2,014,070 AMD required. The budget of the project is calculated based on estimated operational and administrative expenses. The majority of funds will be allocated to the salaries of the personnel; the calculations were done according to the average salaries of the personnel on corresponding positions and type of appointments in the international and non-governmental organizations performing in Armenian market.

The project coordinator will receive a salary on monthly bases, interviewers by number of completed interviews, and data enterers by hours of work. Cost of the office renting, supplies, communication means was based on the estimated existing prices and the anticipated duration of the project.

As data collection will be performed by interviewers conducting telephone interviews, the rented office will have 2 additional rooms for conducting interviews.

Itemized and detailed information on fund allocations are presented in Table 1.

5.2 Personnel

The personnel of the study will consist of a project coordinator that will be responsible for administrative activities, identification of the study population, training of data collection and entry personnel, data management, analyses and preparation of the final report.

Data collection and data entry personnel will be required to undergo training and to follow all pre-developed procedures and protocols. The study schedule details can be found in Table 2.

6. A case report

Within the frame of the conducted pilot study that aimed to pre-test the questionnaire and the study procedures, one of the participants a 35-years-old woman, who has never been pregnant reported complete symptomatic remission of the regular monthly symptoms of FMF (paroxysms) during six months of regular oral contraceptive use. The case was confirmed to have a V726A/M680I mutation. An in-depth semi-structured interview was conducted with this woman. The aim of the interview was to acquire details on the type, dosage, and duration of use of oral contraceptives and remission periods.

The first symptoms of FMF had been observed at the age of 11 years and occurred several days after menarche. The diagnosis of FMF was not made until after 21 years the first attack. The patient reported the abdominal type of FMF attack, which for her always coincided with the ovulation period (13th-14th day of the menstrual cycle). Ovulation periods were confirmed by a series of folliculometries that the patient had been consistently conducting for three years as a part of the diagnostic procedure to determine pain etiology. The patient used oral contraceptives (containing estrogen-ethinylestradiol) during three separate periods. The first period consisted of six months of regular OC use and the second and third periods consisted of three month periods of regular OC use. The patient reported complete symptomatic remission in all three periods. The patient had not experienced any other remission of the attacks before being prescribed colchicine. During the times the patient used oral contraception she was not using colchicine because she was not yet diagnosed with FMF. No other medications were reportedly used during this time periods.

Similar cases were mainly observed during the pre-colchicine era and in one of the recent studies that reported two of such cases^{13,41,54,55}. The observed case is the good example that supports the hypothesis of the proposed research.

REFERENCES

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* Aug 1967;43(2):227-253.
2. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* Sep 1997;17(1):25-31.
3. Siegal S. Familial Paroxysmal Polyserositis. Analysis of Fifty Cases. *Am J Med.* Jun 1964;36:893-918.
4. Cattan R, Mamou H. [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* Oct 5-12 1951;67(25-26):1104-1107.
5. Schwartz J. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. *Ann Intern Med.* Aug 1960;53:407-411.
6. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* Dec 21 1972;287(25):1302.
7. Armenian HK, Sha'ar KH. Epidemiologic observations in familial paroxysmal polyserositis. *Epidemiol Rev.* 1986;8:106-116.
8. Khachadurian AK, Armenian HK. The management of familial paroxysmal polyserositis (familial Mediterranean fever). Experience with low-fat diets and Clofibrate. *J Med Liban.* 1972;25(6):495-502.
9. Armenian HK, Khoury MJ. Age at onset of genetic diseases: an application for Sartwell's model of the distribution of incubation periods. *Am J Epidemiol.* May 1981;113(5):596-605.
10. Armenian HK, Khachadurian AK. Familial paroxysmal polyserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases. *J Med Liban.* 1973;26(6):605-614.
11. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet.* Mar 25 2006;367(9515):1016-1024.
12. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* Aug 22 1997;90(4):797-807.
13. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* Oct 15 2009;61(10):1447-1453.
14. Meyerhoff J. Familial Mediterranean Fever Nov 6, 2012; <http://emedicine.medscape.com/article/330284-overview>. Accessed 28 Nov, 2012.
15. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet.* Jan 30 1995;55(3):311-314.
16. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* Jan 2005;84(1):1-11.
17. Khachadurian AK, Armenian HK. Familial paroxysmal polyserositis (familial Mediterranean fever); incidence of amyloidosis and mode of inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10(4):62-66.
18. Armenian HK. Enrollment bias and variation in clinical manifestations: a review of consecutive cases of familial paroxysmal polyserositis. *J Chronic Dis.* 1983;36(2):209-212.
19. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News.* Mar 2008(156):105-111.

20. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet.* Nov 2008;72(Pt 6):752-761.
21. La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet.* Jan 2003;11(1):50-56.
22. Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* Feb 2005;4(1):113-116.
23. Ong F, Vakil H, Xue Y, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet.* Oct 5 2012.
24. Sevoyan MK, Sarkisian TF, Beglaryan AA, Shahsuvaryan GR, Armenian HK. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Med Princ Pract.* 2009;18(6):441-446.
25. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* Nov 2000;67(5):1136-1143.
26. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* Jul 1999;65(1):88-97.
27. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* Jan 1998;6(1):95-97.
28. Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene.* Jan 15 2012;492(1):285-289.
29. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* Jul 2003;162(7-8):449-454.
30. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean Fever. 1993.
31. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* Feb 28 1998;351(9103):659-664.
32. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med.* Mar 2011;13(3):263-269.
33. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev.* Nov 2012;12(1):31-37.
34. MONTAZERI A, PAHLAVANAZDEH H. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A STUDY OF 32 CASES. *Medical Journal Of The Islamic Republic Of Iran.* 1991;5(3):97-100.
35. Moradian MM, Sarkisian T, Ajrapetyan H, Avanesian N. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. *J Hum Genet.* Jun 2010;55(6):389-393.
36. Victor E. Beshay, Bruce R. Carr. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. December 21, 2011; <http://www.endotext.org/female/female3/femaleframe3.htm>. Accessed November 29, 2012.
37. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* Sep 15 1992;44(2):179-182.

38. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. Jan 10 2012;491(2):260-263.
39. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol*. May 15 2012;175(10):1054-1061.
40. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Jul 20 2012.
41. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. Nov 1974;53(6):453-462.
42. Duzgun N, Ates A, Tuna S. Regular abdominal pain and fever in each menstruation onset: an unusual menses-associated familial Mediterranean fever attacks and a favor result on colchicine treatment. *Rheumatol Int*. Jun 2006;26(8):760-761.
43. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. Jul 2001;9(7):473-483.
44. Cazeneuve C, Papin S, Jeru I, Duquesnoy P, Amselem S. Subcellular localisation of marenostriin/pyrin isoforms carrying the most common mutations involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J Med Genet*. Mar 2004;41(3):e24.
45. Armenian HK. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon. *Trop Geogr Med*. Jun 1982;34(2):183-187.
46. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. May 2000;105(5):E70.
47. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. May 15 2000;95(10):3223-3231.
48. Tidow N, Chen X, Muller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. Feb 15 2000;95(4):1451-1455.
49. Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol*. Feb 2009;144(3):279-302.
50. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. Sep 2009;146(5):467-478.
51. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 27 2006;103(26):9982-9987.
52. Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ*. Aug 2007;14(8):1457-1466.
53. Akar S, Soy Turk M, Onen F, Tunca M. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int*. May 2006;26(7):676-679.

54. Ehrenfeld EN, Polishuk WZ. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Isr J Med Sci*. Jan-Feb 1970;6(1):9-13.
55. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG*. Apr 2001;108(4):403-407.
56. Golden RL, Weigers EW, Meagher JG. Periodic fever and menses. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 15 1973;117(6):855-856.
57. Milano AM. Familial Mediterranean fever associated with menstruation. Efficacy of intermittent colchicine therapy. *Am J Gastroenterol*. Oct 1981;76(4):363-364.
58. Dotters-Katz S, Kuller J, Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv*. Jun 2012;67(6):357-364.
59. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. Jun 2010;48(5):407-414.
60. Marc A, Leon S. Ubnormal uterine bleeding. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; Dec 10, 2010.
61. Judith A. Nursing: Deciphering diagnostic tests. *Hormones*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Accessed December 4, 2012.
62. Peters RS, Lehman TJ, Schwabe AD. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J Med*. Jan 1983;138(1):43-46.
63. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. Dec 1974;81(6):792-794.
64. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. Oct 31 1974;291(18):932-934.
65. Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information. 7/2009; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf. Accessed December 4, 2012.
66. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Feb 2010;62(2):143-148.
67. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jun 10 2003;108(2):171-176.
68. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*. Oct-Dec 1992;28(3-4):245-246.
69. National Statistical Service MoH, ICF International. *Armenia Demographic and Health Survey 2010*2012.
70. Yenokyan G. *Triggers for Attacks in Familial Mediterranean Fever: Application of the CaseCrossover Design (Doctoral Thesis)*
71. Sevoyan M. *Evaluation of the effectiveness of colchicine therapy in preventing renal amyloidosis in patients with Familial Mediterranean Fever in Yerevan, Armenia [Master Thesis Project]*2005.
72. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. Aug 1998;28(1):48-59.
73. Aday LA. *Designing and conducting health surveys*1996.

74. Fleiss JL. Determining Sample Sizes Needed to Detect A Difference Between Two Proportions. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Second ed: John Wiley&Sons; 1981:42.
75. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. Aug 2005;35(1):57-64.

TABLES

Table 1. Budget

	<i>Budget Item</i>	<i>Type of appointment (Quantity)</i>	<i>Type of payment</i>	<i>Number of units</i>	<i>Amount in AMD</i>	<i>Total*</i>
I.	<i>Operational expenses</i>					
a	<u><i>Personnel</i></u>					
	Project coordinator	Full-time (1)	Fixed monthly	3	200,000	600,000
	Data collection personnel	Part-time (2)	Per complete interview	150	1,800	270,000
	Data entry personnel	Part-time (2)	Per hour	75	1,400	105,000
b	<u><i>Telephone(for interviews)</i></u>	-	Monthly	1	50,000	50,000
	Total					1,025,000
II.	<i>Administrative expenses</i>					
	Rent of the office	-	Fixed monthly	3	270,000	810,000
	Office supplies (paper, pencils, pen etc.)	-	-	1	50,000	50,000
c	<u><i>Communication</i></u>					
	Internet	-	Per month	3	15,000	45,000
	Telephone	-	Per month	3	3,000	9,000
	Postal services	-				
d	<u><i>Print</i></u>	-	Per sheet	1507	10	15,070
e	<u><i>Overhead</i></u>	-	Per month	3	20,000	60,000
	Total					989,070

	Grand Total*					2,014,07 0
--	---------------------	--	--	--	--	---------------

* Without counting the tax – 24.5% for the salaries less than 120,000AMD + 26% on proceeding amount of 120,000AMD

Table 2. Activity schedule

Project Implementation																								
	I month								II month								III month							
	1-15				16-30				1-15				16-31				1-15				16-30			
Notification to IRB committee about study renewal	■																							
Permission from the CMG		■																						
Study population identification			■	■																				
Questionnaires printing, preparation			■	■																				
Training of the interviewers				■																				
Data collection					■	■	■	■	■	■	■													
Data entry personnel training							■	■																
Data entry & cleaning								■	■	■	■	■	■	■										
Data Analyses																	■	■	■	■	■			
Preparation of the final report																					■	■	■	■

APPENDICES

Appendix 1. Questionnaire (English version)

QUESTIONNAIRE

Patient ID* __ / __ __ __

Start time of the interview (Hour)____(Minutes) ____

Date of the interview (day/month/year)_____

End time of the interview (Hour)____(Minutes) ____

* The coding for ID Number

Digit 1	FMF without never been pregnant (First group of comparison)	1
	FMF with pregnancy in last 3 years (Second group of comparison)	2
Digit 2-3-4	Respondent's number in the list	

Screening questions

1) Have you ever been pregnant?	<input type="checkbox"/> 1)Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q3
2) Have you had a pregnancy lasting at least 4 months in the last three years?	<input type="checkbox"/> 1)Yes <input type="checkbox"/> 2) No

I. Socio-demographic questions

3) Date of birth	_____ (day/month/year)
4) What is your completed educational level?	<input type="checkbox"/> 1) School (8 years or less) <input type="checkbox"/> 2) School (10 years) <input type="checkbox"/> 3) Professional technical (10-13) <input type="checkbox"/> 4) Institute/ University <input type="checkbox"/> 5) Post-graduate
5) Are you currently employed?	<input type="checkbox"/> 1) Employed <input type="checkbox"/> 2) Unemployed <input type="checkbox"/> 3) Student <input type="checkbox"/> 4) Other _____
6) What is your current marital status?	<input type="checkbox"/> 1) Single Go to Q 8

	<input type="checkbox"/> 2) Married <input type="checkbox"/> 3) Widowed <input type="checkbox"/> 4) Divorced
7) Year of your first marriage	____ _ (year)
8) How many household members do you have?	_____ member
9) On average, what are your household expenditures per month?	<input type="checkbox"/> 1) Less than 50,000 drams <input type="checkbox"/> 2) From 50,000 - 100,000 drams <input type="checkbox"/> 3) From 101,000 - 200,000 drams <input type="checkbox"/> 4) From 201,000 - 300,000 drams <input type="checkbox"/> 5) Above 300,000drams
10) Please, indicate any chronic health problem(s) that you have ever had, besides FMF? (Read the response options to the participant) (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Diabetes <input type="checkbox"/> 2) High blood pressure <input type="checkbox"/> 3) Heart disease <input type="checkbox"/> 4) Migraine <input type="checkbox"/> 5) Allergic diseases <input type="checkbox"/> 6) Psychological problems <input type="checkbox"/> 7) Lung disease (including asthma) <input type="checkbox"/> 8) Stomach/ intestine disease <input type="checkbox"/> 9) Cancer <input type="checkbox"/> 10) Eye/ vision problems <input type="checkbox"/> 11) Kidney problems <input type="checkbox"/> 12) Problems with joints/bones <input type="checkbox"/> 13) Other problems _____ <input type="checkbox"/> 14) No chronic health problems besides FMF

II. Disease history

Now, I am going to ask you questions about history of FMF and the symptoms that you have experienced.

11) How old were you when you first experienced FMF symptoms?	_____ years <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
12) When was the disease FMF first diagnosed by medical professional?	_____ (year) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
13) When was the disease FMF genetically verified?	_____ (year, specify mutation) <input type="checkbox"/> 0) No genetic verification
14) What were the first symptoms of FMF? (Read the response options to the participant) (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Abdominal pain <input type="checkbox"/> 2) Chest Pain <input type="checkbox"/> 3) Joint pain <input type="checkbox"/> 4) Skin Manifestation

	<input type="checkbox"/> 5) Fever _____ ⁰ C <input type="checkbox"/> 6) Kidney affection (amyloidosis) <input type="checkbox"/> 7) Other, please describe _____ <input type="checkbox"/> 99) Don't remember			
15) What kind of symptoms are added during the disease progression and when? (Read the response options to the participant) (Check all that apply)	1) Abdominal pain <input type="checkbox"/> 1a) Yes, 1b) at what age? _____ <input type="checkbox"/> 2) No 2) Chest Pain <input type="checkbox"/> 1a) Yes, 1b) at what age? _____ <input type="checkbox"/> 2) No 3) Joint pain <input type="checkbox"/> 1a) Yes, 1b) at what age? _____ <input type="checkbox"/> 2) No 4) Skin Manifestation <input type="checkbox"/> 1a) Yes, 1b) at what age? _____ <input type="checkbox"/> 2) No 5) Kidney affection (amyloidosis) <input type="checkbox"/> 1a) Yes, 1b) at what age? _____ <input type="checkbox"/> 2) No 6) Other, please describe _____ 7) No symptoms			
16) Before the diagnosis was made by medical professional what was the average frequency of the attacks?	_____(number of attacks per month) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember			
17) Before the diagnosis was made by medical professional what was the mean duration of the attacks?	_____days <input type="checkbox"/> 99) Don't remember			
18) Has the frequency of attacks ever changed connected to some specific events or changes in your life (other than treatment)?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q20 <input type="checkbox"/> 77) Don't know			
19) What were those events? _____ (Check all that apply in the table below. Then read the remaining appropriate response options to the participant) If Yes, ask what was the direction of the change? Then number of attacks and duration of attacks in proceeding months.				
Event	Yes/No	Change direction	Number of attacks (per month)	Duration of attacks (in days)
<input type="checkbox"/> 1) Marriage	<input type="checkbox"/> 1a) Yes <input type="checkbox"/> 1b) No Go to Q2	<input type="checkbox"/> 1d) Increase <input type="checkbox"/> 1e) Decrease	<input type="checkbox"/> 1f) _____	<input type="checkbox"/> 1g) _____

	<input type="checkbox"/> 1c) N/A Go to Q2			
<input type="checkbox"/> 2) Pregnancy	<input type="checkbox"/> 2a) Yes <input type="checkbox"/> 2b) No Go to Q3 <input type="checkbox"/> 2c) N/A Go to Q3	<input type="checkbox"/> 2d) Increase <input type="checkbox"/> 2e) Decrease	<input type="checkbox"/> 2f) _____	<input type="checkbox"/> 2g) _____
<input type="checkbox"/> 3) After child birth	<input type="checkbox"/> 3a) Yes <input type="checkbox"/> 3b) No Go to Q4 <input type="checkbox"/> 3c) N/A Go to Q4	<input type="checkbox"/> 3d) Increase <input type="checkbox"/> 3e) Decrease	<input type="checkbox"/> 3f) _____	<input type="checkbox"/> 3g) _____
<input type="checkbox"/> 4) Divorce	<input type="checkbox"/> 4a) Yes <input type="checkbox"/> 4b) No Go to Q5 <input type="checkbox"/> 4c) N/A Go to Q5	<input type="checkbox"/> 4d) Increase <input type="checkbox"/> 4e) Decrease	<input type="checkbox"/> 4f) _____	<input type="checkbox"/> 4g) _____
<input type="checkbox"/> 5) Loss of a loved one	<input type="checkbox"/> 5a) Yes <input type="checkbox"/> 5b) No Go to Q6 <input type="checkbox"/> 5c) N/A Go to Q6	<input type="checkbox"/> 5d) Increase <input type="checkbox"/> 5e) Decrease	<input type="checkbox"/> 5f) _____	<input type="checkbox"/> 5g) _____
<input type="checkbox"/> 6) Accident (describe _____)	<input type="checkbox"/> 6a) Yes <input type="checkbox"/> 6b) No Go to Q7 <input type="checkbox"/> 6c) N/A Go to Q7	<input type="checkbox"/> 6d) Increase <input type="checkbox"/> 6e) Decrease	<input type="checkbox"/> 6f) _____	<input type="checkbox"/> 6g) _____
<input type="checkbox"/> 7) When I was out of Armenia	<input type="checkbox"/> 7a) Yes <input type="checkbox"/> 7b) No Go to Q8 <input type="checkbox"/> 7c) Don't know Go to Q8	<input type="checkbox"/> 7d) Increase <input type="checkbox"/> 7e) Decrease	<input type="checkbox"/> 7f) _____	<input type="checkbox"/> 7g) _____
<input type="checkbox"/> 8) Other event _____ _____	<input type="checkbox"/> 8a) Yes <input type="checkbox"/> 8b) No Go to Q20 <input type="checkbox"/> 8c) N/A Go to Q20	<input type="checkbox"/> 8d) Increase <input type="checkbox"/> 8e) Decrease	<input type="checkbox"/> 8f) _____	<input type="checkbox"/> 8g) _____
20) Have you noticed any seasonal differences in the frequency of attacks?			<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q22 <input type="checkbox"/> 99) Don't remember	
21) In what season are your attacks more frequent? (Check all that apply)			<input type="checkbox"/> 1) Spring <input type="checkbox"/> 2) Summer <input type="checkbox"/> 3) Autumn <input type="checkbox"/> 4) Winter	
22) Was anyone of your relatives diagnosed with FMF?			<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q24 <input type="checkbox"/> 77) Don't know	
23) Who are those relatives?			_____	

III. FMF Treatment

Now, I would like to ask you questions about the treatment of FMF.

24) Have you ever received any treatment for FMF?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q36
24a) Have you ever received colchicine to prevent the attacks?	<input type="checkbox"/> 1) Yes

	<input type="checkbox"/> 2) No Go to Q36
25) What kind of treatment have you ever received to prevent the attacks? (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Colchicine <input type="checkbox"/> 2) Steroid anti - inflammatory drugs (like “Prednizolon”) <input type="checkbox"/> 3) Hormonal therapy <input type="checkbox"/> 4) Anakinra <input type="checkbox"/> 5) Other (specify) _____
26) What kind of treatment have you ever received during the attacks? (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Colchicine <input type="checkbox"/> 2) Painkillers (like “ Anal gin”) <input type="checkbox"/> 3) Non-steroid anti-inflammatory drugs (like “Voltaren”, “Aspirin”) <input type="checkbox"/> 4) Steroid anti-inflammatory drugs (like “Prednizolon”) <input type="checkbox"/> 5) Hormonal therapy <input type="checkbox"/> 6) Anakinra <input type="checkbox"/> 7) Other (specify) _____
27) Do you use Colchicine currently?	<input type="checkbox"/> 1) Yes Go to Q30 <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) Other (specify) _____
28) When did you stop using Colchicine?	_____ (year)
29) Why did you stop using Colchicine?	_____
30) At what dose do you currently take Colchicine?	_____ mg/day
31) At what age did you start using Colchicine?	_____ years <input type="checkbox"/> 99) Don’t remember
32) What was the dose of Colchicine, when it was first prescribed to you?	_____ mg/day <input type="checkbox"/> 99) Don’t remember
33) Have you changed the dose of Colchicine after you started to use it?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q35 <input type="checkbox"/> 99) Don’t remember
34) How many times have you changed the dose?	_____ <input type="checkbox"/> 99) Don’t remember
35) Have you ever interrupted the treatment with Colchicine?	<input type="checkbox"/> 1) Yes, interrupted <input type="checkbox"/> 1a) how many times? _____ <input type="checkbox"/> 1b) why? _____

	<input type="checkbox"/> 2) No
--	--------------------------------

IV. Reproductive Health

36) At what age did you have your menarche?	_____ years old <input type="checkbox"/> 0) Have never had <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
37) Have you had regular menstrual cycles for the most periods of your life? (Excluding times of pregnancy and breast feeding)	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
38) What is the length of your typical menstrual cycle? (when you are not pregnant or lactating)	_____ days
39) Have you ever noticed a pattern of occurrence of attacks 1-2 days before the onset of menses?	<input type="checkbox"/> 1) Yes 1a) Always 1b) Almost always 1c) Sometimes 1d) Rarely <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
40) Have you ever noticed a pattern of occurrence of attacks in the first day of menses?	<input type="checkbox"/> 1) Yes 1a) Always 1b) Almost always 1c) Sometimes 1d) Rarely <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
41) Have you ever used oral contraceptives?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q46
42) What was the maximum duration of your regular usage of oral contraceptives?	_____ months
43) During the period (maximum duration of regular usage of oral contraceptives) did you take Colchicine as usual?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No
44) During the period (maximum duration of regular usage of oral contraceptives) what was the average frequency of the attacks?	_____(number of attacks per month) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
45) During that period (maximum duration of regular usage of oral contraceptives) what was the average duration of the attacks?	_____ days <input type="checkbox"/> 99) Don't remember

46) Did you receive any treatment to help you get pregnant? (This	<input type="checkbox"/> 1) Yes
---	---------------------------------

may include infertility treatments such as fertility-enhancing drugs or assisted reproductive technology.)	<input type="checkbox"/> 2) No Go to Q48
47) What type of treatment was this? (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Fertility-enhancing drugs prescribed by a doctor. <input type="checkbox"/> 2) Artificial insemination or intrauterine insemination. <input type="checkbox"/> 4) Antibiotics <input type="checkbox"/> Anti-inflammatory drugs <input type="checkbox"/> 3) Other medical treatment (specify) _____ <input type="checkbox"/> 99) Don't remember

V. FMF course in the last six months

-Please, remember the course of FMF during the most recent year (when you were not pregnant or lactating). Comparison group _____

48) Did you have attacks during that time?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q54
49) Do you feel any of the following warning signs prior to an attack during that time? (Read the response options to the participant) (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Chills <input type="checkbox"/> 2) Local pain in humeral joints <input type="checkbox"/> 3) Muscle pain <input type="checkbox"/> 4) Diarrhea <input type="checkbox"/> 5) Constipation <input type="checkbox"/> 6) Meteorism <input type="checkbox"/> 7) Mood changes <input type="checkbox"/> 8) Other, specify _____ <input type="checkbox"/> 9) I don't feel any warning signs go to Q51
50) For the most recent attacks that you have, how long before an attack do you feel warning signs?	<input type="checkbox"/> 1) _____(hours)
51) What was the average frequency of attacks during that time?	_____(number of attacks per month) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
52) What was the mean duration of attacks during that time	____days <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
53) What symptoms did you have during these attacks?	<input type="checkbox"/> 1) Abdominal pain <input type="checkbox"/> 2) Chest Pain <input type="checkbox"/> 3) Joint pain <input type="checkbox"/> 4) Skin Manifestation <input type="checkbox"/> 5) Fever _____ °C

	<input type="checkbox"/> 6) Kidney affection (amyloidosis) <input type="checkbox"/> 7) Other, please describe _____ <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
54) Did you take Colchicine during that?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q58 <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
55) At what dose did you take Colchicine?	_____ mg/day
56) During that time did you take Colchicine regularly?	<input type="checkbox"/> 1) Regularly (Daily) Go to Q58 <input type="checkbox"/> 2) Irregularly <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
57) What was the reason of taking Colchicine irregularly?	_____
58) Have you received any other type of treatment during that time?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 1a) Specify _____ (drug type/duration/time) <input type="checkbox"/> 2) No
59) Did you experience any major stressful event (either negative or positive) during that time?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 1a) What event? _____ <input type="checkbox"/> 2) No
60) Did you smoke during that time (mention the period you are asking about)?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
61) Did you exercise during that time?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q63
62) What was the average daily duration (in minutes) of your physical exercise during that time?	_____ (minutes)
63) If you have not been pregnant, the reason was: (For the first group of comparison)	<input type="checkbox"/> 1) Never married <input type="checkbox"/> 2) You are infertile <input type="checkbox"/> 3) Your husband is infertile <input type="checkbox"/> 4) Did not want to have a baby <input type="checkbox"/> 9) Other _____ <input type="checkbox"/> 77) Don't know

VI. FMF course during the pregnancy period in the last 3 years (second group of comparison)

64) How many months ago the latest pregnancy lasting at least 4 months started?	_____ (months)
---	----------------

65a) What was the duration of that pregnancy?	_____ (months)
65b) Did you want to get pregnant that time?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) Other, specify _____
65c) How that pregnancy ended?	<input type="checkbox"/> 1) Still pregnant <input type="checkbox"/> 2) Full-term delivery <input type="checkbox"/> 3) Pre-term delivery <input type="checkbox"/> 4) Stillbirth <input type="checkbox"/> 5) Miscarriage (reason _____) <input type="checkbox"/> 6) Induced abortion (reason _____)

Please, remember the course of FMF during that pregnancy

66) Did you have attacks during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q72
67) Do you feel any of the following warning signs prior to an attack during that pregnancy? (Read the response options to the participant) (Check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1) Chills <input type="checkbox"/> 2) Local pain in humeral joints <input type="checkbox"/> 3) Muscle pain <input type="checkbox"/> 4) Diarrhea <input type="checkbox"/> 5) Constipation <input type="checkbox"/> 6) Meteorism <input type="checkbox"/> 7) Mood changes <input type="checkbox"/> 8) Other, specify _____ <input type="checkbox"/> 9) I don't feel any warning signs go to Q69
68) How long before an attack do you feel warning signs during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) _____ (hours)
69) What was the average frequency of attacks during that pregnancy?	_____ (number of attacks per month) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
70) What was the mean duration of attacks during that pregnancy?	_____ days <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
71) What symptoms did you have during these attacks?	<input type="checkbox"/> 1) Abdominal pain <input type="checkbox"/> 2) Chest Pain <input type="checkbox"/> 3) Joint pain <input type="checkbox"/> 4) Skin Manifestation <input type="checkbox"/> 5) Fever _____ °C <input type="checkbox"/> 6) Kidney affection (amyloidosis) <input type="checkbox"/> 7) Other, please describe

	<input type="checkbox"/> 99) Don't remember
72) Did you take Colchicine during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q76 <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
73) At what dose did you take Colchicine?	_____ mg/day
74) During the period of that pregnancy, did you take Colchicine regularly?	<input type="checkbox"/> 1) Regularly (Daily) Go to Q76 <input type="checkbox"/> 2) Irregularly <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
75) What was the reason of taking Colchicine irregularly?	_____
76) Did you have any pregnancy complications?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to Q78 <input type="checkbox"/> 99) Don't remember Go to Q78
77) What were those complications?	_____
78) Have you received any treatment other than Colchicine during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 1a) Specify _____ (drug type/duration/time) <input type="checkbox"/> 2) No
79) Did you experience any major stressful event (either negative or positive) during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 1a) What event? _____ <input type="checkbox"/> 2) No
80) Did you smoke during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
81) Did you exercise during that pregnancy?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to 83
82) What was the average daily duration (in minutes) of your physical exercise during that pregnancy?	_____ (minutes)
83) Have you breastfed after any of your pregnancies?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No Go to 87
83a) What was the longest period when you breastfed?	_____ (months)
84) During that breastfeeding period did you take Colchicine as usual?	<input type="checkbox"/> 1) Yes <input type="checkbox"/> 2) No
85) What was the average frequency of attacks during that breastfeeding period?	_____ (number of attacks per

	month) <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
86) What was the mean duration of attacks during that breastfeeding period?	_____ days <input type="checkbox"/> 99) Don't remember
87) How long had you tried to become pregnant with your first baby before you succeeded?	<input type="checkbox"/> 1) Became pregnant right away <input type="checkbox"/> 2) 1–2 months <input type="checkbox"/> 3) 3–5 months <input type="checkbox"/> 4) 6–12 months <input type="checkbox"/> 5) More than 12 months <input type="checkbox"/> 99) Don't remember

Thank you for your time!

Appendix 2. Questionnaire (Armenian version)

ՀԱՐՑԱԹԵՐԹԻՎ	
ՏԱՐԲԵՐԱԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ * __ / __ __ __	Հարցման սկիզբը. (Ժամ)_____ (րոպե)_____
Հարցման օր/ամիս/տարի _____	Հարցման ավարտը. (Ժամ)_____ (րոպե)_____

* Տարբերակման համարի ծածկագիր

Թիվ 1	ՊՀ երբևէ հղիություն չունեցած (համեմատության առաջին խումբ)	1
	ՊՀ հղիություն վերջին 3 տարում (համեմատության երկրորդ խումբ)	2
Թվեր 2-3-4	Հարցվողի համարը ցուցակում	

Սկրինինգ հարցեր

1) Դուք երբևէ հղիացե՞լ եք:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք Հ.3
2) Վերջին 3 տարիների ընթացքում ունեցե՞լ եք առնվազն 4 ամիս տևողությամբ հղիություն:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ

I. Ժողովրդագրական տվյալներ

3) Ձեր ծննդյան թիվը:	_____ (օր/ամիս/տարի)
4) Ինչ՞ կրթություն ունեք:	<input type="checkbox"/> 1) Դպրոց (8 տարի և քիչ) <input type="checkbox"/> 2) Դպրոց (10 տարի) <input type="checkbox"/> 3) Միջնակարգ մասնագիտական (10-13) <input type="checkbox"/> 4) Ինստիտուտ/Համալսարան <input type="checkbox"/> 5) Հետդիպլոմային
5) Դուք ներկայումս աշխատում ե՞ք:	<input type="checkbox"/> 1) Աշխատում եմ <input type="checkbox"/> 2) Չեմ աշխատում <input type="checkbox"/> 3) Ուսանող եմ <input type="checkbox"/> 4) Այլ _____
6) Ձեր ամուսնական կարգավիճակը ներկայումս:	<input type="checkbox"/> 1) Չամուսնացած Անցեք Հ.8

	<input type="checkbox"/> 2) Ամուսնացած <input type="checkbox"/> 3) Այրի <input type="checkbox"/> 4) Ամուսնալուծված
7) Ձեր առաջին ամուսնության տարին:	___ __ __ __ թ.
8) Քանի՞ հոգի է ապրում ձեր ընտանիքում (ներառյալ ձեզ):	_____
9) Միջինում, ամսական որքան գումար է ծախսում ձեր ընտանիքը:	<input type="checkbox"/> 1) 50,000 դրամից քիչ <input type="checkbox"/> 2) 50,000 - 100,000 դրամ <input type="checkbox"/> 3) 101,000 - 200,000 դրամ <input type="checkbox"/> 4) 201,000 - 300,000 դրամ <input type="checkbox"/> 5) Ավելի քան 300,000 դրամ
10) Խնդրում եմ նշեք, պարբերական հիվանդությունից բացի, ի՞նչ այլ խրոնիկ հիվանդություն(ներ) ունեք: (Կարդալ պատասխանները) (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 1) Շաքարախտ <input type="checkbox"/> 2) Արյան բարձր ճնշում <input type="checkbox"/> 3) Սրտի հիվանդություն <input type="checkbox"/> 4) Միգրեն <input type="checkbox"/> 5) Ալերգիկ հիվանդություններ <input type="checkbox"/> 6) Հոգեբանական խնդիրներ <input type="checkbox"/> 7) Թոքերի հիվանդություն (ներառյալ ասթմա) <input type="checkbox"/> 8) Ստամոքսի կամ աղիքների հիվանդություն <input type="checkbox"/> 9) Քաղցկեղ <input type="checkbox"/> 10) Աչքերի/ տեսողության խնդիրներ <input type="checkbox"/> 11) Երիկամների հիվանդություն <input type="checkbox"/> 12) Հոդերի կամ ոսկրերի հիվանդություն <input type="checkbox"/> 13) Այլ հիվանդություններ _____ <input type="checkbox"/> 14) Ոչ մի խրոնիկ հիվանդություն, բացի ՊՀ

II. ՊՀ պատմություն

Հիմա հարցերս կվերաբերվեն պարբերական հիվանդության պատմությանը և այն ախտանիշներին (հիվանդության նշաններին), որոնք դուք ունեցել եք:

11) Ո՞ր տարիքում եք ունեցել առաջին նոպան:	_____ տարեկանում <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
12) Ո՞ր տարիքում առաջին անգամ ձեզ մոտ ախտորոշվեց պարբերական հիվանդություն	_____ տարեկանում <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
13) Ե՞րբ պարբերական հիվանդությունը ձեզ մոտ	

<p>հաստատվեց գենետիկական քննությամբ:</p>	<p>_____ տարիք (նշեք մուտացիան _____)</p> <p><input type="checkbox"/> 0) Չի հաստատված գենետիկական քննությամբ</p>
<p>14) Որո՞նք էին պարբերական հիվանդության առաջին ախտանիշները:</p> <p>(Կարդալ պատասխանները) (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Ցավեր որովայնի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ցավեր կրծքավանդակի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 3) Հոդացավեր</p> <p><input type="checkbox"/> 4) Մաշկի ախտահարում կամ ցան</p> <p><input type="checkbox"/> 5) Տենդ _____ °C</p> <p><input type="checkbox"/> 6) Երիկամների ախտահարում (ամփոփող)</p> <p><input type="checkbox"/> 7) Այլ, նշեք _____</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>15) Հետագայում ի՞նչ ախտանիշներ ավելացան և ո՞ր տարիքում:</p> <p>(Կարդալ պատասխանները) (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)</p>	<p>1) Ցավեր որովայնի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 1a) Այո, 1b) ո՞ր տարիքում _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ</p> <p>2) Ցավեր կրծքավանդակի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 1a) Այո, 1b) ո՞ր տարիքում _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ</p> <p>3) Հոդացավեր</p> <p><input type="checkbox"/> 1a) Այո, 1b) ո՞ր տարիքում _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ</p> <p>4) Մաշկի ախտահարում / ցան</p> <p><input type="checkbox"/> 1a) Այո, 1b) ո՞ր տարիքում _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ</p> <p>5) Երիկամների ախտահարում (ամփոփող)</p> <p><input type="checkbox"/> 1a) Այո, 1b) ո՞ր տարիքում _____</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ</p> <p>6) Այլ, նշեք _____</p> <p>7) Ոչ մի ախտանիշ</p>
<p>16) Նախքան բժշկի կողմից ախտորոշվելը, միջինում ամսական քանի՞ նոպա էիք ունենում:</p>	<p>_____ (ամսական)</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>17) Նախքան բժշկի կողմից ախտորոշվելը, նոպան միջինում որքա՞ն էր տևում:</p>	<p>_____ օր</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>18) Երբևէ փոխվե՞լ է նոպաների հաճախականությունը՝ կապված ձեր կյանքում</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Այո</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ ԱՆՑԵՔ Հ.20</p>

տեղի ունեցած որևէ իրադարձության կամ փոփոխության հետ (բացի բուժումից):				
19) Որո՞նք էին այդ իրադարձությունները: Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները: Հետո կարդացեք մնացած պատասխանները մասնակցի համար: Եթե ԱՅՈ, տվեք փոփոխության վերաբերյալ հարցերը:				
Իրադարձություն	ԱՅՈ/ՈՉ	Ինչպե՞ս է փոխվել	Նոպաների քանակը (ամսական)	Նոպաների տևողությունը (օրերով)
Ամուսնություն	<input type="checkbox"/> 1a) Այո <input type="checkbox"/> 1b) Ոչ Անցեք 22 <input type="checkbox"/> 1c) Կիրառելի չէ Անցեք 22	<input type="checkbox"/> 1d) Աճել է <input type="checkbox"/> 1e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 1f) _____	<input type="checkbox"/> 1g) _____
Հղիություն	<input type="checkbox"/> 2a) Այո <input type="checkbox"/> 2b) Ոչ Անցեք 23 <input type="checkbox"/> 2c) Կիրառելի չէ Անցեք 23	<input type="checkbox"/> 2d) Աճել է <input type="checkbox"/> 2e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 2f) _____	<input type="checkbox"/> 2g) _____
Ծննդաբերությունից հետո	<input type="checkbox"/> 3a) Այո <input type="checkbox"/> 3b) Ոչ Անցեք 24 <input type="checkbox"/> 3c) Կիրառելի չէ Անցեք 24	<input type="checkbox"/> 3d) Աճել է <input type="checkbox"/> 3e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 3f) _____	<input type="checkbox"/> 3g) _____
Ամուսնալուծություն	<input type="checkbox"/> 4a) Այո <input type="checkbox"/> 4b) Ոչ Անցեք 25 <input type="checkbox"/> 4c) Կիրառելի չէ Անցեք 25	<input type="checkbox"/> 4d) Աճել է <input type="checkbox"/> 4e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 4f) _____	<input type="checkbox"/> 4g) _____
Միրելի մարդու կորուստ	<input type="checkbox"/> 5a) Այո <input type="checkbox"/> 5b) Ոչ Անցեք 26 <input type="checkbox"/> 5c) Կիրառելի չէ Անցեք 26	<input type="checkbox"/> 5d) Աճել է <input type="checkbox"/> 5e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 5f) _____	<input type="checkbox"/> 5g) _____
Դժբախտ պատահար (նկարագրեք _____)	<input type="checkbox"/> 6a) Այո <input type="checkbox"/> 6b) Ոչ Անցեք 27 <input type="checkbox"/> 6c) Կիրառելի չէ Անցեք 27	<input type="checkbox"/> 6d) Աճել է <input type="checkbox"/> 6e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 6f) _____	<input type="checkbox"/> 6g) _____
Երբ գտնվում եմ Հայաստանից դուրս	<input type="checkbox"/> 7a) Այո <input type="checkbox"/> 7b) Ոչ Անցեք 28 <input type="checkbox"/> 7c) Կիրառելի չէ Անցեք 28	<input type="checkbox"/> 7d) Աճել է <input type="checkbox"/> 7e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 7f) _____	<input type="checkbox"/> 7g) _____
Այլ իրադարձություն _____	<input type="checkbox"/> 8a) Այո <input type="checkbox"/> 8b) Ոչ Անցեք 220 <input type="checkbox"/> 8c) Կիրառելի չէ Անցեք 220	<input type="checkbox"/> 8d) Աճել է <input type="checkbox"/> 8e) Նվազել է	<input type="checkbox"/> 8f) _____	<input type="checkbox"/> 8g) _____
20) Նկատե՞լ եք, արդյոք, նոպաների հաճախականության փոփոխություն տարվա եղանակների հետ կապված:		<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք 2.22 <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում		
21) Տարվա ո՞ր եղանակի ընթացքում է նկատվում նոպաների առավելագույն հաճախականություն:		<input type="checkbox"/> 1) Գարուն <input type="checkbox"/> 2) Ամառ <input type="checkbox"/> 3) Աշուն		

(Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 4) Ձմեռ
22) Ձեր ազգականներից որևէ մեկի մոտ ախտորոշվե՞լ է պարբերական հիվանդություն:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք 2.24 <input type="checkbox"/> 77) Չգիտեմ
23) Նշեք Ձեր ազգակցական կապը նրա(նց) հետ:	_____

III. ՊՆ բուժման սկիզբ

Հիմա կցանկանայի հարցնել պարբերական հիվանդության բուժման մասին

24) Դուք երբևէ բուժում ստացե՞լ էք պարբերական հիվանդության համար:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցնել 2.36
24a) Երբևէ ստացե՞լ էք կոլիսիցին նոպաները կանխարգելելու համար կամ նոպայի ժամանակ:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցնել 2.36
25) Երբևէ ի՞նչ բուժում էք ստացել նոպաները կանխարգելելու համար: (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 1) Կոլիսիցին <input type="checkbox"/> 2) Հորմոնալ հակաբորբոքային միջոցներ (ստերոիդներ, օրինակ՝ պրեդնիզոլոն) <input type="checkbox"/> 3) Այլ հորմոնալ բուժում <input type="checkbox"/> 4) Անակինրա <input type="checkbox"/> 5) Այլ, նշեք _____
26) Երբևէ ի՞նչ բուժում էք ստացել նոպաների ժամանակ: (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 1) Կոլիսիցին <input type="checkbox"/> 2) Ցավազրկողներ (օրինակ՝ Անալգին) <input type="checkbox"/> 3) Ոչ հորմոնալ հակաբորբոքային միջոցներ (օրինակ՝ Վոլտարեն, Ասպիրին) <input type="checkbox"/> 4) Հորմոնալ հակաբորբոքային միջոցներ (ստերոիդներ, օրինակ՝ պրեդնիզոլոն) <input type="checkbox"/> 5) Հորմոնալ բուժում <input type="checkbox"/> 6) Անակինրա <input type="checkbox"/> 7) Այլ, նշեք _____
27) Դուք օգտագործու՞մ էք Կոլիսիցին ներկայումս:	<input type="checkbox"/> 1) Այո Անցեք 2.30 <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
28) Եր՞բ էք դադարեցրել Կոլիսիցինի օգտագործումը:	_____ (տարի)
29) Ինչու՞ էք դադարեցրել Կոլիսիցինի օգտագործումը:	_____
30) Ի՞նչ դեղաչափով/դոզայով էք ընդունում Կոլիսիցին ներկայումս:	_____ մգ/օր

41) Երբևէ օգտագործե՞լ եք հակաբեղմնավորիչ հաբեր:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցնել Հ.46
42) Առավելագույնը ինչքա՞ն ժամանակ եք կանոնավոր կերպով (ամեն օր) օգտագործել հակաբեղմնավորիչ հաբեր:	_____ ամիս
43) Այդ ընթացքում (կանոնավորապես հակաբեղմնավորիչ օգտագործելու ժամանակ) դուք ընդունու՞մ էիք կոլխիցին՝ ինչպես սովորաբար:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
44) Այդ ընթացքում (կանոնավորապես հակաբեղմնավորիչ օգտագործելու ժամանակ) միջինում ամսական քանի՞ նույա էիք ունենում:	_____(ամսական) <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
45) Այդ ընթացքում նույան միջինում որքա՞ն էր տևում:	_____օր <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
46) Դուք երբևէ ստացե՞լ եք որևէ բուժում, որը կօգնի ձեզ հղիանալ (Անպտղության բուժում, օրինակ՝ դեղորայք, արհեստական բեղմնավորում):	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք Հ.48
47) Ի՞նչ տիպի բուժում էր դա: (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 1) Բժշկի կողմից նշանակված բեղմնավորումը խթանող դեղորայք <input type="checkbox"/> 2) Արհեստական սերմնավորում <input type="checkbox"/> 3) Հակաբիոտիկներ <input type="checkbox"/> 4) Հակաբորբոքային բուժում <input type="checkbox"/> 5) Այլ բուժում (նշեք) _____ <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում

V. Պարբերական հիվանդության ընթացքը վերջին տարվա ընթացքում

(համեմատության խումբ _____):

-Խնդրում եմ վերհիշեք ՊՀ ընթացքը վերջին տարվա ընթացքում (երբ դուք հղի չէիք և կրծքով չէիք կերակրում):

48) Դուք ունեցե՞լ եք նույաներ այդ տարվա ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցնել 254
49) Այդ տարվա ընթացքում ունեցե՞լ եք արդյոք հետևյալ նախանշանները նույայից առաջ: (Կարդալ պատասխանները) (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)	<input type="checkbox"/> 1) Սարսուռ (դոդ) <input type="checkbox"/> 2) Ցավ ուսային հոդում <input type="checkbox"/> 3) Մկանային ցավ <input type="checkbox"/> 4) Փորլուծություն <input type="checkbox"/> 5) Փորկապություն <input type="checkbox"/> 6) Վքնածություն (որովայնի փքվածություն)

	<input type="checkbox"/> 7) Տրամադրության փոփոխություն <input type="checkbox"/> 8) Այլ, նշեք _____ <input type="checkbox"/> 9) Նախանշաններ չեմ ունենում Անցեք 2.51
50) Այդ տարվա ընթացքում նոպաների զարգացումից քանի՞ ժամ առաջ եք ունեցել նախանշանները:	_____ (ժամ)
51) Այդ տարվա ընթացքում միջինում ամսական քանի՞ նոպա էիք ունենում:	_____ (ամսական) <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
52) Այդ տարվա ընթացքում նոպան միջինում որքան՞ էր տևում:	<input type="checkbox"/> 1) _____ օր <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
53) Այդ նոպաների ժամանակ ի՞նչ ախտանիշներ եք ունեցել:	<input type="checkbox"/> 1) Ցավեր որովայնի շրջանում) <input type="checkbox"/> 2) Ցավեր կրծքավանդակի շրջանում) <input type="checkbox"/> 3) Հոդացավեր <input type="checkbox"/> 4) Մաշկի ախտահարում / ցան <input type="checkbox"/> 5) Տենդ _____ °C <input type="checkbox"/> 6) Այլ, նշեք _____ <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
54) Դուք օգտագործե՞լ եք Կոլխիցին այդ տարվա ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք 2.58 <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
55) Ի՞նչ դեղաչափով/դոզայով եք ընդունել Կոլխիցին այդ տարվա ընթացքում:	_____ մգ/օր
56) Այդ տարվա ընթացքում դուք այն կանոնավոր եք ընդունել:	<input type="checkbox"/> 1) Կանոնավոր (ամեն օր) Անցեք 2.58 <input type="checkbox"/> 2) Անկանոն <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
57) Ո՞րն էր կոլխիցինն անկանոն ընդունելու պատճառը:	_____
58) Այդ տարվա ընթացքում, կոլխիցինից բացի, դուք ստացե՞լ եք որևէ այլ դեղամիջոց:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 1a) Նշեք _____ (դեղը/տևողությունը/երբ) <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
59) Այդ տարվա ընթացքում ապրե՞լ եք որևէ (բացասական կամ դրական) մեծ ցնցում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 1a) Ի՞նչ ցնցում _____ <input type="checkbox"/> 2) Ոչ

60) Դուք ծխե՞լ եք այդ տարվա ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
61) Դուք մարմնամարզություն արե՞լ եք այդ տարվա ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք 2.63
62) Օրական քանի՞ րոպե՝ միջինում:	_____ (րոպե)
63) Ի՞նչն է ձեր չհղիանալու պատճառը:	<input type="checkbox"/> 1) Ամուսնացած չեմ եղել <input type="checkbox"/> 2) Չբերություն <input type="checkbox"/> 3) Չբերություն ամուսնու մոտ <input type="checkbox"/> 4) Չեմ ցանկացել երեխա ունենալ <input type="checkbox"/> 5) Այլ _____ <input type="checkbox"/> 77) Չգիտեմ

VI. Պարբերական հիվանդության ընթացքը վերջին 3 տարիներում ունեցած հղիության ժամանակ (համեմատության խումբ ___):

64) Կարո՞ղ եք ասել, թե վերջին անգամ ե՞րբ եք ունեցել հղիություն, որը տևել է առնվազն 4 ամիս (Քանի՞ ամիս առաջ):	_____ ամիս
65a) Քանի՞ ամիս է տևել այդ հղիությունը:	_____ ամիս
65b) Այդ հղիությունը ցանկալի՞ էր:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ <input type="checkbox"/> 3) Այլ, նշեք _____
65c) Ինչպե՞ս ավարտվեց այդ հղիությունը:	<input type="checkbox"/> 1) Դեռ հղի եմ <input type="checkbox"/> 2) Ժամկետային ծննդաբերություն <input type="checkbox"/> 3) Վաղաժամկետ ծննդաբերություն <input type="checkbox"/> 4) Մեռելաձնություն <input type="checkbox"/> 5) Վիժում (պատճառը _____) <input type="checkbox"/> 6) Արհեստական ընդհատում (պատճառը _____)

Խնդրում եմ, հիշեք պարբերական հիվանդության ընթացքն այդ հղիության ժամանակ:

66) Դուք ունեցե՞լ եք նոպաներ այդ հղիության ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք 2.72 <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
67) Այդ հղիության ընթացքում ունեցե՞լ եք արդյոք,	<input type="checkbox"/> 1) Սարսուռ (դղդ)

<p>հետևյալ նախանշաններից որևէ մեկը նույններից առաջ:</p> <p>(Կարդալ պատասխանները) (Նշեք բոլոր համապատասխանող տարբերակները)</p>	<p><input type="checkbox"/> 2) Ցավ ուսային հոդում</p> <p><input type="checkbox"/> 3) Մկանային ցավ</p> <p><input type="checkbox"/> 4) Փորլուծություն</p> <p><input type="checkbox"/> 5) Փորկապություն</p> <p><input type="checkbox"/> 6) Վքնածություն (որովայնի փքվածություն)</p> <p><input type="checkbox"/> 7) Տրամադրության փոփոխություն</p> <p><input type="checkbox"/> 8) Այլ, նշեք _____</p> <p><input type="checkbox"/> 9) Նախանշաններ չեմ ունենում Անցեք Հ.69</p>
<p>68) Այդ հղիության ընթացքում նույնների զարգացումից որքան ժամ առաջ եք ունեցել այդ նախանշանները:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) _____ (ժամ)</p>
<p>69) Այդ հղիության ընթացքում միջինում ամսական քանի նույն եք ունեցել:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) _____ (ամսական)</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>70) Այդ հղիության ընթացքում նույն միջինում որքան եր տևում:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) _____ օր</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>71) Այդ նույնների ժամանակ ի՞նչ ախտանիշներ եք ունեցել:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Ցավեր որովայնի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ցավեր կրծքավանդակի շրջանում</p> <p><input type="checkbox"/> 3) Հոդացավեր</p> <p><input type="checkbox"/> 4) Մաշկի ախտահարում / ցան</p> <p><input type="checkbox"/> 5) Տենդ _____ °C</p> <p><input type="checkbox"/> 6) Այլ, նշեք _____</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>72) Դուք օգտագործե՞լ եք Կոլխիցին այդ հղիության ընթացքում:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Այո</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք Հ.76</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>73) Ի՞նչ դեղաչափով/դոզայով եք ընդունել Կոլխիցին:</p>	<p>_____ մգ/օր</p>
<p>74) Այդ հղիության ընթացքում դուք կոլխիցինը կանոնավոր եք ընդունել:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Կանոնավոր (ամեն օր) Անցեք Հ.76</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Անկանոն</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում</p>
<p>75) Ո՞րն էր կոլխիցինի անկանոն ընդունելու պատճառը:</p>	<p>_____</p>
<p>76) Դուք ունեցե՞լ եք հղիության բարդություններ այդ հղիության ժամանակ:</p>	<p><input type="checkbox"/> 1) Այո</p> <p><input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք Հ.78</p> <p><input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում Անցեք Հ.78</p>

77) Որո՞նք էին այդ բարդությունները:	_____
78) Այդ հղիության ընթացքում, կոլիսիցինից բացի, դուք ստացել էք որևէ այլ դեղամիջոց:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 1a) Նշեք _____ (դեղը/տևողությունը/երբ) <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
79) Այդ հղիության ընթացքում ապրել էք որևէ մեծ ցնցում/սթրես (բացասական կամ դրական) :	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 1a) Պատճառը _____ <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
80) Դուք ծխել էք այդ հղիության ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
81) Դուք մարմնամարզությամբ զբաղվել էք այդ հղիության ընթացքում:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցեք Հ.83
82) Միջինում օրական քանի՞ րոպե եք զբաղվել մարմնամարզությամբ:	_____ (րոպե)
83) Դուք կրծքով կերակրել էք ձեր ծննդաբերություններից որևէ մեկից հետո:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ Անցնել Հ.87
83a) Քանի՞ ամիս է եղել կրծքով կերակրելու ամենատևական շրջանը:	_____ (ամիսներ)
84) Այդ շրջանում (կրծով կերակրելու ժամանակ) դուք ընդունում էիք կոլիսիցին՝ ինչպես սովորաբար:	<input type="checkbox"/> 1) Այո <input type="checkbox"/> 2) Ոչ
85) Այդ շրջանում (կրծքով կերակրելու ժամանակ) միջինում ամսական քանի՞ նոպա էիք ունենում:	_____ (ամսական) <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
86) Այդ շրջանում (կրծքով կերակրելու ժամանակ) նոպան միջինում որքա՞ն էր տևում:	_____ օր <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում
87) Սկսած այն պահից, երբ դուք ցանկանում էիք հղիանալ առաջին անգամ, որքա՞ն ժամանակ հետո հղիացաք:	<input type="checkbox"/> 1) Անմիջապես հղիացել եմ <input type="checkbox"/> 2) 1–2 ամիս <input type="checkbox"/> 3) 3–5 ամիս <input type="checkbox"/> 4) 6–12 ամիս <input type="checkbox"/> 5) Ավելի քան 12 ամիս <input type="checkbox"/> 99) Չեմ հիշում

Շնորհակալություն:

Appendix 3. An interview guide for a case report (English version)

American University of Armenia

College of Health Sciences

A case report

An in-depth, semi-structured interview guide

Introduction of the a case study purposes and consent form

1. Have you noticed some specific events occurred before the first or any of your attacks (or has the frequency of attacks change after specific events in your life)?
2. Please, recall all periods when you used oral contraceptives(when were those periods, did you use oral contraceptives regularly (as it was prescribed)?)?
3. Please, recall how long have you used oral contraceptives? What about the dose and type of oral contraceptive you used?
4. During the period (all periods that you used oral contraceptives) what other drugs did you use?
5. Please recall wheather you ever had other attacks free periods before you start using colchicine?
6. Is there anything about course of your disease that we did not discuss and you would like to add?

Appendix 4. An interview guide for a case report (Armenian version)

Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարան

Հանրային առողջապահության բաժին

Դեպքի ուսումնասիրություն

Չձևայնացված խորքային հարցազրույցի ուղեցույց

Համաձայնության ձևի և ուսումնասիրության մանրամասների ներկայացում:

1. Երբևէ նկատե՞լ եք, որ նոպաներից առաջ ձեր կյանքում տեղի ունենան որոշ իրադարձություններ/դեպքեր (կամ նոպաների հաճախականությունը փոխվել է որոշակի դեպքերի պատճառով):
2. Խնդրում եմ վերհիշեք այն բոլոր ժամանակները երբ Դուք օգտագործել եք հակաբեղմնառիչ հաբեր (ո՞ր ժամանակահատվածում էր դա, արդյոք օգտագործել եք այդ հակաբեղմնավորիչները կանոնավոր կերպով ` այնպես ինչպես նշանակված էր):
3. Խնդրում եմ վերհիշեք թե որքան երկար եք ընդունել այդ հակաբեղմնավորիչ հաբերը: Ի՞նչ դեղաչափով և ի՞նչ տիպի հակաբեղմնավորիչ հաբեր եք ընդունել:
4. Այդ ժամանակահատվածում (բոլոր այն ժամանակահատվածները երբ դուք օգտագործել եք հակաբեղմնավորիչ հաբեր) ի՞նչ այլ դեղորայք եք օգտագործել:
5. Խնդրում եմ վերհիշեք թե արդյոք դուք ունեցել եք առանց նոպաների ժամանակաշրջաններ մինչև կոլիսիցինի ընդունումը:
6. Կա՞ արդյոք որևէ մանրամասնություն Ձեր հիվանդության մասին, որ մենք այսօր չքննարկեցինք, և կցանկանայիք ավելացնել:

Appendix 5. Participant screening form (English version)

Script of an interviewer introduction to the participant:

Good morning/afternoon/evening. My name is Kristina. I am a physician and currently work on my master thesis as a graduate student in the College of Health Sciences, in American University of Armenia. My master thesis is dedicated to the investigation of the course of Familial Mediterranean Fever during pregnancy periods and out of pregnancy periods. I got your telephone number from the database of the Center of Medical Genetics. Could I ask a couple of questions to you to see if you can become a participant of this study? All the information that you may provide will be confidential.

- **If DOUBGHT**

*Try to explain more of objectives, try to find the reason for refusal and in very accurate and polite form convince to participate, by explaining study objectives and purpose. Talk about confidentiality and value of her answers for the survey. **WITHOUT ANY PERSISTENCE.***

- **If NO**

Thank participant for the time, ask the reason for refusal.

- **If YES**

Thank you

1. Have you ever been pregnant?

- **If YES** – go to questions 2
- **If NO** – thank the participant for the allocated time; arrange convenient time and place for face-to-face interview

2. Have you had a pregnancy during the last three years that lasted at least four months?

- **If YES** – arrange convenient time and place for face-to-face interview
- **If NO** – thank the participant for the allocated time

Appendix 6. Participant screening form (Armenian version)

Հետազոտվողի սկրինինգային ձև

Հարցազրուցավարի ներկայացման սցենար՝

Բարև Ձեզ: Իմ անունը Քրստինա է: Ես բժիշկ եմ, և որպես Հայաստանի ամերիկյան համալսարանի Հանրային առողջապահության բաժնի ուսանող իմ ավարտական թեզի շրջանակներում կատարում եմ հետազոտություն: Իմ ավարտական թեզը նվիրված է կանանց մոտ Պարբերական հիվանդության ընթացքին՝ հղիության շրջանում և հղիությունից դուրս: Ձեր հեռախոսահամարը վերցրել եմ բժշկական գենետիկայի կենտրոնի տվյալների բազայից: Կարո՞ղ եմ ձեզ մի քանի հարց տալ, որպեսզի հասկանամ արդյո՞ք կարող եք դառնալ այս հետազոտության մասնակից: Ձեր կողմից տրամադրված ինֆորմացիան կմնա անանուն:

- **Երկմտանքի դեպքում՝**

Բացատրելով հետազոտության իմաստը և նպատակները, զգուշորեն և քաղաքավարի փորձեք համոզել նրան մասնակցել հետազոտությանը: Նշեք անանունության մասին, և ինչ արժեք ունի նրա մասնակցությունը հետազոտության համար:

ԱՌԱՆՅ ՈՐԵՎԷ ՊԱՐՏԱԴՐԱՆՔԷ:

- Եթե **ՈՁ**

Շնորհակալություն հայտնել մասնակցին և պարզել մերժման պատճառը

- Եթե **ԱՅՈ**

Շնորհակալություն

1. Դուք երբևէ հղի եղե՞լ եք:

- *Եթե ԱՅՈ* – անցնել Հ. 2
- *Եթե ՈԶ* – շնորհակալություն հայտնել մասնակցին: Ձեռք բերել պայմանավորվածություն հարցազրույցի համար:

2. Վերջին 3 տարիների ընթացքում ունեցել էք առնվազն 4 ամիս տևողությամբ

հղիություն:

- *Եթե ԱՅՈ* – ձեռք բերել պայմանավորվածություն հարցազրույցի համար:
- *Եթե ՈԶ* – շնորհակալություն հայտնել մասնակցին:

Appendix 7. Consent form (English version)

American University of Armenia

Institutional Review Board #1/Committee on Human Research

Consent form

Hello, my name is Kristina. I am a physician and the graduate student of the Master of Public Health program of the College of Health Sciences at the American University of Armenia. Our department is conducting a study to investigate the course of Familial Mediterranean Fever in women: during pregnancy periods and out of pregnancy periods.

You have been selected to participate in this study because you are included in the database of the Center of Medical Genetics from where we extracted your contact information. You will be one of approximately 134 females who have been randomly selected from the database to participate in this project who either have pregnancy in the last three years or without ever being pregnant.

Your participation in this study is voluntary. There is no penalty if you refuse to participate in this study.

Your participation will involve face-to-face interview with the duration of 20 minutes. You can skip any questions you don't want to answer or even stop the interview.

Your participation in the study poses no risk for you. The information received from you and your medical records is important for the study. There is no direct benefit from the participation in this study, but your participation will contribute to better understanding of FMF course in women which could lead to improved management and reduction of frequency and severity of attacks in FMF.

The information provided by you and the data obtained from the medical records are fully confidential and will be used only for the study. Your name will not appear on the questionnaire. Only the general findings will be presented in the report. Your contact information will be destroyed upon the completion of data collection.

If you have any questions regarding this study you can contact the Principal Investigator Dr. Anahit Demirchyan at (37410) 51 25 92. If you feel you have not been treated fairly or think you have been hurt by joining the study you should contact Dr. Hripsime Martirosyan, the Human Subject Protection Administrator of the American University of Armenia (37410) 51 25 61.

Do you agree to participate? Thank you.

If yes, shall we continue?

Appendix 8. Consent form (Armenian version)

Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարան
Հանրային առողջապահության բաժին
Գիտահետազոտական էթիկայի թիվ 1 հանձնաժողով
Իրազեկ համաձայնության ձև

Բարև Ձեզ, իմ անունը Քրիստինա է: Ես բժիշկ եմ և այժմ սովորում եմ Հայաստանի ամերիկյան համալսարանում՝ Հանրային առողջապահության բաժնում: Մեր բաժինը ներկայումս իրականացնում է հետազոտություն, որի նպատակն է պարզել, թե ինչպես է ընթանում Պարբերական հիվանդությունը կանանց մոտ՝ հղիության շրջանում և հղիությունից դուրս:

Դուք հրավիրված եք մասնակցելու այս հետազոտությանը, քանի որ ընդգրկված եք Բժշկական գենետիկայի կենտրոնի տվյալների բազայում, որտեղից և ձեր կոնտակտային տվյալները վերցվել են: Դուք կլինեք տվյալների բազայից պատահականության սկզբունքով ընտրված 134 հետազոտությանը մասնակցող կանանցից մեկը, որը ունեցել է հղիություն վերջին 3 տարվա ընթացքում կամ երբևէ չի հղիացել:

Ձեր մասնակցությունն այս հետազոտությանը կամավոր է: Ձեզ ոչինչ չի սպառնում, եթե Դուք հրաժարվեք մասնակցել այս հետազոտությանը: Ձեր մասնակցությունը ներառում է 15 րոպե տևողությամբ հարցազրույց: Դուք կարող եք հրաժարվել պատասխանել ցանկացած հարցի կամ ցանկացած պահի ընդհատել հարցազրույցը:

Ձեր մասնակցությունը այս հետազոտությանը որևէ վտանգ չի ներկայացնում Ձեզ համար: Ձեր կողմից տրամադրված տվյալները, ինչպես նաև բժշկական տվյալները կարևոր են հետազոտության համար: Այս հարցազրույցին Ձեր մասնակցությունը չի ենթադրում որևէ ուղղակի շահ Ձեր համար, բայց Ձեր կողմից տրամադրված ինֆորմացիան կարող է օգնել հասկանալու պարբերական հիվանդության ընթացքը կանանց մոտ, ինչը կարող է նպաստել պարբերական հիվանդության ավելի արդյունավետ բուժմանը:

Ձեր կողմից տրամադրված տվյալները, ինչպես նաև բժշկական տվյալները գաղտնի են պահվելու և օգտագործվելու են միայն հետազոտության նպատակով: Ձեր անունը չի երևալու հարցաթերթիկի վրա և պահպանվելու է անանոնության սկզբունքը: Միայն ամփոփիչ արդյունքներն են ներկայացվելու հետազոտության գեկույցի մեջ: Ձեր կոնտակտային տվյալները կոչնչացվեն տվյալների հավաքագրումից անմիջապես հետո:

Այս հետազոտության վերաբերյալ հարցեր ունենալու դեպքում կարող եք կապ հաստատել հետազոտության համակարգողի՝ Անահիտ Դեմիրճյանի հետ, հետևյալ հեռախոսահամարով՝ (37410) 51 25 92: Եթե Դուք կարծում եք, որ այս հետազոտությանը մասնակցելու ընթացքում Ձեզ լավ չեն վերաբերվել կամ մասնակցությունը Ձեզ վնաս է պատճառել, կարող եք զանգահարել Հայաստանի ամերիկյան համալսարանի Էթիկայի հանձնաժողովի համակարգող՝ Հռիփսիմե Մարտիրոսյանին՝ (37410) 51 25 61 հեռախոսահամարով:

Համաձայն եք մասնակցել:

Շնորհակալություն: Կարո՞ղ ենք շարունակել:

Appendix 9. Consent form for a case report (English version)

American University of Armenia

Institutional Review Board #1/Committee on Human Research

Consent form

Hello, my name is Kristina. I am a physician and the graduate student of the Master of Public Health program of the College of Health Sciences at the American University of Armenia. Our department is conducting a study to investigate the course of Familial Mediterranean Fever in women: during pregnancy periods and out of pregnancy periods.

Once you have already participated in the interview and our research team found that the course of your disease presents special interest from the clinical and research prospective.

I would like to ask you to participate in a case study to share with us some additional details about course of your disease.

Your participation in this case study is voluntary. There is no penalty if you refuse to participate in this study.

Your participation will involve an interview with the duration of 15 minutes. You can skip any questions you don't want to answer or even stop the interview.

Your participation in the study poses no risk for you. The information received from you and your medical records is important for the study. There is no direct benefit from the participation in this study, but your participation will contribute to better understanding of FMF course in women which could lead to improved management and reduction of frequency and severity of attacks in FMF.

The information provided by you (in both interviews) and the data obtained from the medical records are fully confidential and will be used only for the study. Your name, contact information and other identifiable information will not appear on the questionnaire and final report.

Your contact information will be destroyed upon the completion of data collection.

If you have any questions regarding this study you can contact the Principal Investigator Dr. Anahit Demirchyan at (37410) 51 25 92. If you feel you have not been treated fairly or think you have been hurt by joining the study you should contact Dr. Hripsime Martirosyan, the Human Subject Protection Administrator of the American University of Armenia (37410) 51 25 61.

Do you agree to participate? Thank you.

If yes, shall we continue?

Appendix 10. Consent form for a case report (Armenian version)

Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարան
Հանրային առողջապահության բաժին
Գիտահետազոտական էթիկայի թիվ 1 հանձնաժողով
Իրազեկ համաձայնության ձև

Բարև Ձեզ, իմ անունը Քրիստինա է: Ես բժիշկ եմ և այժմ սովորում եմ Հայաստանի ամերիկյան համալսարանում՝ Հանրային առողջապահության բաժնում: Մեր բաժինը ներկայումս իրականացնում է հետազոտություն, որի նպատակն է պարզել, թե ինչպես է ընթանում Պարբերական հիվանդությունը կանանց մոտ՝ հղիության շրջանում և հղիությունից դուրս:

Դուք մեկ անգամ արդեն մասնակցել եք հարցազրույցի և ձեր հիվանդության ընթացքի մանրամասները հատուկ կլինիկական և գիտական հետաքրքրություն են առաջացրել մեր հետազոտական թիմում: Այդ իսկ պատճառով կցանկանայի Ձեզ հրավիրել մասնակցելու Ձեր հիվանդության դեպքի մանրամասն քննարկմանը:

Ձեր մասնակցությունն այս հետազոտությանը կամավոր է: Ձեզ ոչինչ չի սպառնում, եթե Դուք հրաժարվեք մասնակցել այս հետազոտությանը: Ձեր մասնակցությունը ներառում է 15 րոպե տևողությամբ հարցազրույց: Դուք կարող եք հրաժարվել պատասխանել ցանկացած հարցի կամ ցանկացած պահի ընդհատել հարցազրույցը:

Ձեր մասնակցությունը այս հետազոտությանը որևէ վտանգ չի ներկայացնում Ձեզ համար: Ձեր կողմից տրամադրված տվյալները, ինչպես նաև բժշկական տվյալները կարևոր են հետազոտության համար: Այս հարցազրույցին Ձեր մասնակցությունը չի ենթադրում որևէ ուղղակի շահ Ձեր համար, բայց Ձեր կողմից տրամադրված ինֆորմացիան կարող է օգնել հասկանալու պարբերական հիվանդության ընթացքը կանանց մոտ, ինչը կարող է նպաստել պարբերական հիվանդության ավելի արդյունավետ բուժմանը:

Երկու հարցազրույցների արդյունքում Ձեր կողմից տրամադրված տվյալները, ինչպես նաև բժշկական տվյալները գաղտնի են պահվելու և օգտագործվելու են միայն հետազոտության նպատակով: Ձեր անունը, կոնտակտային տվյալները չեն երևալու հարցաթերթիկի, վերջնական զեկույցի մեջ և պահպանվելու է անանոնության սկզբունքը: Ձեր կոնտակտային տվյալները կոչնչացվեն տվյալների հավաքագրումից անմիջապես հետո:

Այս հետազոտության վերաբերյալ հարցեր ունենալու դեպքում կարող եք կապ հաստատել հետազոտության համակարգողի՝ Անահիտ Դեմիրճյանի հետ, հետևյալ

հեռախոսահամարով՝ (37410) 51 25 92: Եթե Դուք կարծում եք, որ այս հետազոտությանը մասնակցելու ընթացքում Ձեզ լավ չեն վերաբերվել կամ մասնակցությունը Ձեզ վնաս է պատճառել, կարող եք զանգահարել Հայաստանի ամերիկյան համալսարանի Էթիկայի հանձնաժողովի համակարգող՝ Հռիփսիմե Մարտիրոսյանին՝ (37410) 51 25 61 հեռախոսահամարով:

Համաձայն եք մասնակցել:

Շնորհակալություն: Կարո՞ղ ենք շարունակել: