



# Eklem Hipermobiliteli Çocuklarda Korneanın Biyomekanik Özelliklerinin İncelenmesi ve Ön Segment Analizi

## Anterior Segment Analysis and Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Children with Joint Hypermobility

© Sadık Etka Bayramoğlu\*, © Nihat Sayın\*, © Dilbade Yıldız Ekinci\*\*, © Nuray Aktay Ayaz\*\*\*, © Mustafa Çakan\*\*\*\*

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Romatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Eklem hipermobilitesi (EH) olan çocuklar ile sağlıklı çocukların ön segment parametrelerini ve korneanın biyomekanik analizini karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel olgu kontrol çalışmasıdır. EH'li 25 çocuğun 50 gözü ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 37 sağlıklı çocuğun 74 gözünün refraktif, topografik ön segment ve korneanın biyomekanik ölçümleri karşılaştırıldı. Aksiyel uzunluk (AL) Nidek AL-Scan cihazı ile kompanse edilmiş göz içi basınç (GİB) (GİBkk), Goldmann aplanasyon tonometrisinin eşdeğeri olan GİB (GİBg), kornea direnç faktörü (KDF), ve kornea histerezi (KH) değerleri Reichert OCA cihazı ile ölçüldü. Merkezi kornea kalınlığı (MKK), ön kamara derinliği (ÖKD), K1-K2 değerleri, iris çapı, ön kamara hacmi (ÖKH) Sirius Topografi cihazı ile ölçüldü.

**Bulgular:** Yaş ortalaması EH grubunda  $10,56 \pm 4,03$  yıl, kontrol grubunda  $11,27 \pm 2,59$  yıl ( $p=0,23$ ) saptandı. Sferik eşdeğer, EH grubunda  $0,22 \pm 1,02$  diyoptri (D), kontrol grubunda  $-0,12 \pm 1,12$  D idi. MKK, EH grubunda  $23,01 \pm 0,82$  µm, kontrol grubunda  $23,17 \pm 0,82$  µm idi. Yaş, cinsiyet, GİB, GİBg, GİBkk, KH, KDF, AL, K1, K2, iris çapı, ÖKD ve ÖKH parametreleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Artmış eklem esnekliğine sebep olan EH'nin, korneanın biyomekanik parametreleri olan KDF, KH ve ön segmentin topografik parametreleri üzerinde anlamlı değişikliğe sebep olmadığı sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Kornea, eklem hipermobilitesi, oküler cevap analizörü

### Abstract

**Objectives:** To compare anterior segment parameters and biomechanical analysis of the cornea in children with joint hypermobility (JH) and healthy children.

**Materials and Methods:** Cross-sectional case-control study. Fifty eyes of 25 children with JH were compared with 74 eyes of 37 healthy age- and sex-matched controls in terms of refractive, anterior segment topographic, and corneal biomechanical measurements. Axial length (AL) was measured with a Nidek AL-Scan biometry device; corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann-correlated IOP (IOPg), corneal hysteresis (CH), and corneal resistance factor (CRF) were measured with a Reichert ocular response analyzer (ORA). Central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), K1/K2 values, iris diameter, and anterior chamber volume (ACV) were measured with a Sirius topography device.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sadık Etka Bayramoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 505 336 32 41 E-posta: sadiketka@windowslive.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9502-4368

**Geliş Tarihi/Received:** 05.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2019

**Cite this article as:** Bayramoğlu SE, Sayın N, Ekinci DY, Aktay Ayaz N, Çakan M. Anterior Segment Analysis and Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Children with Joint Hypermobility. Turk J Ophthalmol. 2020;50:71-74

**Results:** Mean age in the JH group was  $10.56 \pm 4.03$  years, while that of the control group was  $11.27 \pm 2.59$  years ( $p=0.23$ ). Spherical equivalent was  $-0.22 \pm 1.02$  diopter (D) in the JH group and  $-0.12 \pm 1.12$  D in the control group ( $p=0.60$ ); CCT was  $23.01 \pm 0.82$   $\mu$ m in the JH group and  $23.17 \pm 0.82$   $\mu$ m in the control group ( $p=0.33$ ). There were no significant differences between the two groups in terms of age, sex, IOP, IOPcc, IOPg, CH, CRF, AL, K1, K2, iris diameter, ACD, and ACV.

**Conclusion:** JH, which causes increased flexibility of the joints, was concluded not to cause a significant change in the corneal biomechanical markers of CRF and CH or in anterior segment topographic parameters.

**Keywords:** Cornea, joint hypermobility, ocular response analyzer

## Giriş

Eklem hipermobilitesi (EH) kişinin yaş, cinsiyet ve etnik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, eklemlerin normalden daha fazla esnekliğe sahip olmasıdır. Güncel romatoloji yaklaşımında EH tanısı Beighton skalası kullanılarak konmaktadır. Dört ve üzeri değerler, mobilitenin normalin üzerinde olduğu gösterir. Bu skala, omurga/kalça, dirsek, 5. metakarpal eklem, başparmak/elbileği ve dizi içeren 5 vücut bölgesinde elastikiyetin artıp artmadığını belirler.<sup>1</sup> Hiper mobil eklemler, Marfan sendromu, önceden Ehlers-Danlos sendromu (EDS) tip 3 olarak bilinen hiper mobil EDS, osteogenesis imperfecta (OI) ve eklem hiper mobilite sendromu (EHS) gibi kollajen liflerinde genetik değişiklikler ile ilişkili kalıtsal bağ dokusu hastalıklarının belirgin özelliğidir.<sup>2</sup> EH, basitçe eklem hareket açıklarının artması olmakla birlikte, EHS tanısı eklem ve kas-iskelet sistemi semptomlarına ek olarak sistemik bulgularla konmaktadır.<sup>1</sup>

EH çocuklarda daha yaygındır ve yaşla birlikte insidansı azalır.<sup>3</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda EH prevalansı %5-30 olarak bildirilmiştir.<sup>4,5,6,7,8</sup> Kornea, biyomekanik açıdan tip 1 kolajen lifleri içeren stromal tabakadan oluşur. Descemet membranı, daha yumuşak olan tip 4 kollajenden meydana gelir. Bu nedenle kornea, bağ dokusu hastalıklarında hedef dokulardan biridir.<sup>9,10,11</sup>

Eklem hiper mobilitesinin kornea elastikiyeti ve biyomekanikliği üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, EH hastalarında ön segment parametrelerinin araştırıldığı güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, EH'li çocukların kornea biyomekanikliği ve ön segment parametrelerini sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu kesitsel çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları ve Pediatrik Romatoloji Klinik'lerine başvuran 25 EH'li olgunun 50 gözü ve 37 sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu olgunun 74 gözü dahil edildi. Gruplar arasında refraksiyon, ön segment topografisi ve korneanın biyomekanik parametreleri karşılaştırıldı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin şartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı. Tüm çocukların yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm olgulara refraksiyon, biyomikroskopi ve fundus muayenesinden oluşan oftalmolojik muayene yapıldı. Refraksiyon kusurları dışında ek oküler hastalığı olan ve daha önce intraoküler cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

EH tanısı, Beighton skalasında 4 veya üzeri skor alan hastalara kondu (Tablo 1). Kontrol grubunun detaylı romatolojik muayenesi yapılmış ve Beighton skoru hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki olgularının hepsinde hesaplanan skor 4'ün altında çıkmıştır.

Kornea histerezisi (KH), kornea direnç faktörü (KDF), göz içi basıncı (GİB), korneal kompanse edilmiş GİB (GİBkk) ve Goldmann eşdeğeri GİB (GİBg) Reichert OCA cihazı (OCA, Reichert Oftalmik Araçlar, Buffalo, NY, ABD) ile ölçüldü. Tüm ölçümler deneyimli bir teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Her göz için dalga yapısı skoru 5'ten yüksek olan üç ölçüm yapıldı. İstatistiksel analiz için bu 3 ölçümün ortalaması hesaplandı.

Merkezi kornea kalınlığı (MKK), ön kamara derinliği (ÖKD), keratometri değerleri (K1-K2), iris çapı ve ön kamara hacmi (ÖKH) Sirius Topografi (Sirius®, Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) cihazı ile ölçüldü. Deneyimli bir teknisyen, her gözden 3 ölçüm yaptı ve istatistiksel analiz için en iyi hizalama ve fiksasyon değerine sahip veriler kullanıldı.

Aksiyel uzunluk (AL), Nidek AL-Scan (Nidek, Aichi, Japonya) biyometri cihazı ile ölçüldü.

Sferik eşdeğer (SE) Topcon KR 800 Otomatik Refraktometre (Topcon, Tokyo, Japonya) ile; GİB, Nidek NT 510 (Nidek, Aichi, Japonya) temassız tonometre ile ölçüldü.

Gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ) saniye cinsinden fluoresein boyamanın parçalanma zamanı olarak kaydedildi. İstatistiksel analizde üç ayrı GYKZ ölçümünün ortalaması kullanıldı. Gözyaşı yapımını değerlendirmek için, topikal %0,05 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon, Puurs, Belçika) damla damlatıldıktan sonra, alt göz kapağının lateral 1/3'lük bölümüne standart Schirmer test kağıdı yerleştirildi. Bazal sekresyon mm cinsinden ölçüldü ve ıslaklık çizgisi test kağıdı yerleştirildikten 5 dakika sonra değerlendirildi.

Alt göz kapağı gevşekliliği, alt göz kapağının gözden 10 mm'den fazla uzaklaştırılabilmesi ve normal nötr pozisyona

**Tablo 1. Dokuz puandan oluşan Beighton hiper mobilite skoru**

| Aşağıdakileri yapabilmek                                                                    | Sağ | Sol |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Beşinci metakarpofalangeal eklemi pasif olarak $\geq 90^\circ$ dorsofleksiyona getirebilmek | 1   | 1   |
| Başparmağını ipsilateral ön kolun volar bölgesine getirebilmek                              | 1   | 1   |
| Dirseği $\geq 10^\circ$ hiperekstansiyona getirebilmek                                      | 1   | 1   |
| Dizi $\geq 10^\circ$ hiperekstansiyona getirebilmek                                         | 1   | 1   |
| Dizleri bükmeden elleri yere düz bir şekilde koyabilmek                                     | 1   |     |
| Toplam                                                                                      | 9   |     |

dönmesinin normalden uzun sürmesi şeklinde tanımlandı. İç kantusun, dış kantusun üstünde olması antimongoloid eğiklik olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS Inc, PASW Statistics for Windows, Version, 24, Chicago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında (normal dağılım göstermeyen veriler için) Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için grupların karşılaştırılmasında, her göz için olgular arası varyasyonların etkisi göz önüne alınarak, genelleştirilmiş tahmin denklemi (GTH) analizleri yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

### Sonuçlar

Ortalama yaş, EH grubunda 10,6±4,0 yıl, kontrol grubunda ise 11,3±2,6 yıl olarak bulundu (p=0,39). EH grubunda 19 (%76,0) kadın, kontrol grubunda ise 28 (%75,6) kadın (p=0,97) vardı. Boy ve ağırlık açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,51, p=0,32). Beighton skoru medyan değerleri EH ve kontrol gruplarında sırasıyla 5 (aralık: 4-7) ve 2 (aralık: 0-3) idi. Aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu (p=0,001).

Sferik eşdeğer EH grubunda -0,22±1,02 diyoptri (D), kontrol grubunda ise -0,12±1,12 D (p=0,60) idi; MKK, EH grubunda 549,48±45,88 µm, ve kontrol grubunda 560,19±35,51 µm (p=0,118) olarak ölçüldü; aksiyel uzunluk ise EH grubunda 23,01±0,82 mm iken kontrol grubunda 23,17±0,82 mm bulundu (p=0,326). Korneanın biyomekanik parametreleri değerlendirildiğinde KH, EH grubunda 11,23±1,89, kontrol grubunda 11,52±2,06 (p=0,472) bulunurken, KDF EH grubunda 11,54±1,88 ve kontrol grubunda 12,1±2,07 (p=0,167) idi. GİB, GİBkk, ve GİBg açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). K1, K2, iris çapı, ÖKD ve ÖKH gibi ön segmentin topografik parametreleri EH ve kontrol grubu arasında benzer bulundu (Tablo 3).

Ortalama GYKZ EH grubunda 9,74±1,48 saniye ve kontrol grubunda 9,83±1,46 saniye idi (p=0,71). Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama Schirmer testi sonuçları sırasıyla 13,26±2,32 mm ve 14,04±2,16 mm idi (p=0,06).

EH grubunda 4 (%16,0) ve kontrol grubunda 2 (%5,4) çocukta alt göz kapağı gevşekliliği saptandı (p=0,07). EH grubunda 3 (%12,0) ve kontrol grubunda 2 (%5,4) çocukta antimongoloid eğiklik izlendi (p=0,20).

### Tartışma

Eklem hipermobilitesi, EHS, hiperobil EDS, OI ve Marfan sendromu gibi sendromlarda görülebilir. EH bir hastalık olarak kabul edilmemekte, ancak normalin bir varyasyonu olarak kabul edilmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, PubMed veri tabanında gelişmiş oküler görüntüleme sistemleri ile EH'li

çocuklarda ön segment yapılarının değerlendirildiği şu ana kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Buna karşın, bu nadir sendromlarda göz kapaklarında gevşeklilik, konjonktivoşalazis, keratoglobus, keratokonus, lens lüksasyonu, patolojik miyopi, anjiyoid çizgileri, skleral incelleme ve retina dekolmanı gibi patolojik oküler bulguların saptandığı bildirilmiştir.<sup>12,13,14,15,16</sup> Ayrıca, EHS, hiperobil EDS ve diğer EDS tiplerinde topografi ve konfokal mikroskopi görüntüleme yöntemleri ile ön segment analizi yapıldığını bildiren literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>13,17,18</sup> EH, bu nadir sendromların yaygın bir bulgusu olsa da, bu sendromlardaki oküler bulgular ile karşılaştırmak uygun değildir çünkü bunlar farklı klinik durumlardır. EH hakkındaki literatür araştırmalarımızda bir epidemiyolojik çalışmaya rastladık. Bu çalışmada oküler bulgular romatologlar tarafından saptanmış ve sorgulanmış olup, gelişmiş oküler cihazlarla görüntüleme yapılmamıştır.<sup>19</sup>

**Tablo 2. Temassız tonometre ve oküler yanıt analizörü ile ölçülen göz içi basıncı ve korneanın biyomekanik parametrelerinin karşılaştırılması**

|       | Eklem hipermobilitesi | Kontrol    | p değeri |
|-------|-----------------------|------------|----------|
| GİB   | 18,06±3,05            | 17,93±3,45 | 0,836    |
| GİBkk | 16,29±2,90            | 16,87±4,42 | 0,516    |
| GİBg  | 16,91±4,16            | 17,94±4,20 | 0,230    |
| KH    | 11,23±1,86            | 11,52±2,06 | 0,472    |
| KDF   | 11,54±1,88            | 12,10±2,07 | 0,167    |

GİB: Göz içi basıncı, GİBkk: Kornea kompanze GİB, GİBg: Goldmann eşdeğeri GİB, KH: Kornea histerezisi, KDF: Kornea direnç faktörü

**Tablo 3. KR 800 otomatik refraktometre, sirius topografi ve nidek AL scan biyometri cihazları ile ölçülen refraksiyon, topografik ve biyometrik parametreler**

|                                    | Eklem hipermobilitesi | Kontrol      | p değeri |
|------------------------------------|-----------------------|--------------|----------|
| Sferik eşdeğer, D Ortalama ± SS    | -0,22±1,02            | -0,12±1,12   | 0,640    |
| K1, D Ortalama ± SS                | 42,66±1,52            | 43,04±1,35   | 0,185    |
| K2, D Ortalama ± SS                | 43,63±1,50            | 44,00±1,36   | 0,198    |
| MKK, µm Ortalama ± SS              | 549,48±45,89          | 560,19±35,51 | 0,118    |
| İris çapı, mm Ortalama ± SS        | 12,23±0,45            | 12,31±0,47   | 0,359    |
| ÖKD, mm Ortalama ± SS              | 3,69±0,29             | 3,75±0,30    | 0,426    |
| ÖKH, mm <sup>3</sup> Ortalama ± SS | 169,58±21,74          | 159,45±33,23 | 0,071    |
| Aksiyel uzunluk, mm Ortalama ± SS  | 23,01±0,82            | 23,17±0,82   | 0,326    |

ÖKD: Ön kamara derinliği, ÖKH: Ön kamara hacmi, MKK: Merkezi kornea kalınlığı D: Diyoptri, K: Keratometri değeri, SS: Standart sapma

Türkiye'den yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 861 lise öğrencisi romatologlar tarafından değerlendirilmiş ve %11,7'sinde EH olduğu tespit edilmiştir.<sup>19</sup> EH'li çocuklar ile sağlıklı grup arasında göz kapağı gevşekliği, antimongoloid eğiklik ve miyopi sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>19</sup> Çalışmamızda ortalama SE, göz kapağı gevşekliği ve antimongoloid eğiklik sıklığının iki grup arasında farklı olmadığı gözlenmiştir. Seçkin ve ark.<sup>19</sup> tarafından yapılan çalışmada, miyopi sıklığının romatolog tarafından öğrencilere soru sorularak değerlendirildiğine dikkat çekmek isteriz. Literatürde EH insidansını gösteren diğer epidemiyolojik çalışmalarda, oküler bulgular dahil edilmemiştir.<sup>3,5,6,7,8</sup>

Çalışmamızın ana amacı, EH'li bireylerde korneanın biyomekanik ve topografik parametrelerinde, normal bireylere kıyasla bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır. Literatürde keratokonus ve EH arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma olmasına rağmen bu çalışmada keratokonus tanısı keratometri ve merkezi kornea kalınlığında inceleme, ön Fleischer halkası veya Vogt çizgileri gibi biyomikroskopik bulgulara dayanarak konmuştur.<sup>20</sup> Keratokonuslu hastalarda EH insidansının artmadığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ılımlı keratokonuslu MKK, KH ve KDF gibi biyomekanik parametreler ile korneanın topografik parametrelerinin etkilendiği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Gelişmiş ön segment görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen çalışmamızda, biyomekanik ve topografik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Bulgularımız EH'li çocuklarda keratokonus riskinin artmadığını bildiren Street ve ark.'larını<sup>20</sup> desteklemektedir.

Sağlıklı çocuklarda EH prevalansının yüksek (%30'a kadar) olduğunu bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla literatürde bu yaş grubunda EH'nin ön segment bulgularını inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. GTH modellemesi ile ön segment topografisi, korneanın biyomekanik özellikleri ve refraksiyon değerleri açısından EH'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdik. Bulgularımız EH'nin oftalmolojik açıdan önemli bir durum olmadığına işaret etmektedir, çünkü ön segment parametreleri normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha geniş yaş aralığı ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar şimdiye kadar yeterince araştırılmamış olan bu konuya katkıda bulunacaktır.

#### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı.

**Hasta Onayı:** Tüm çocukların yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.E.B., D.Y.E., N.A.A., M.Ç., Konsept: S.B.B., N.S., Dizayn: S.B.B., N.S., Veri Toplama veya İşleme: S.B.B., N.S., D.Y.E., N.A.A., M.Ç., Analiz veya

Yorumlama: S.B.B., Literatür Arama: S.B.B., N.S., D.Y.E., N.A.A., M.Ç., Yazan: S.E.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Fikree A, Aziz Q, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39:419-430.
2. Malfait F, Hakim A, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology.* 2006; 45:502-507.
3. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973; 32:413-418.
4. Murray K, Woo P. Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology.* 2001; 40:489-491.
5. Harreby M, Nygaard B, Jessen T, Larsen E, Storr-Paulsen A, Lindahl A, Fisker I, Laegaard E. Risk factors for low back pain in a cohort of 1389 Danish school children: an epidemiologic study. *Eur Spine J.* 1999;8:444-450.
6. El-Garf A, Mahmoud G, Mahgoub E. Hypermobility among Egyptian children: prevalence and features. *J Rheumatol.* 1998;25:1003-1005.
7. Rikken-Bultman DG, Wellink L, van Dongen PW. Hypermobility in two Dutch school populations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;73:189-192.
8. Subramanyam V, Janaki K. Joint hypermobility in south Indian children. *Indian Pediatr.* 1996;33:771-771.
9. Fratzl P, Daxer A. Structural transformation of collagen fibrils in corneal stroma during drying. An x-ray scattering study. *Biophys J.* 1993;64:1210-1214.
10. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007;52 Suppl 2:S109-114.
11. Patel SJ, Lundy DC. Ocular manifestations of autoimmune disease. *Am Fam Physician.* 2002; 66:991-998.
12. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea.* 1993;12:54-59.
13. Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, Mariani I, Grammatico P, Camerota F. Ocular features in joint hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:593-600.e591.
14. Green W, Friedman-Kien A, Banfield W. Angioid streaks in Ehlers-Danlos syndrome. *Arc Ophthalmol.* 1966;76:197-204.
15. Segev F, Héon E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, Rootman DS, Whitaker-Menezes D, Chervoneva I, Birk DE. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:565-573.
16. Whitaker JK, Alexander P, Chau DY, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:47.
17. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, Taylor H, Bell J, Calver D, Fogelman I, Child A, Jackson G, Chambers JB, Grahame R. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35:861-866.
18. Bravo JE, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54:515-523.
19. Seçkin Ü, Tur BS, Yılmaz Ö, Yağcı İ, Bodur H, Arasıl T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005;25:260-263.
20. Street DA, Vinokur ET, Waring GO, Pollak SJ, Clements SD, Perkins JV. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology.* 1991;98:170-176.
21. Fontes BM, Ambrósio R, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology.* 2010;117:673-679.