

Association between Acute Corneal Hydrops in patients with Keratoconus and Mitral Valve Prolapse

Rabbanikhah Z, MD; Javadi MA, MD; Aghdaie A, MD; Yaseri M, MSc; Yahyapour, F, MD; Katibeh M, MD

Purpose: To investigate the association between acute corneal hydrops in patients with keratoconus (KCN) and mitral valve prolapse (MVP).

Methods: This case-control study included KCN patients with corneal hydrops who were referred to Labbafinejad Medical Center or a collaborating private clinic from March 2006 to March 2008 as the case group. The control group included age- and sex-matched individuals who were selected from patients without any ophthalmic diseases among clients of the same medical centers. Patients with history of eye trauma, corneal degenerative diseases, rheumatic fever, Marfan syndrome, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus were excluded. The size of the control group was four times that of the case group to increase the power of the study. All subjects were referred for cardiac examination and underwent two-dimensional M-mode and color Doppler echocardiography. Proloff's criteria were used for diagnosis of MVP. Fisher exact test and logistic regression were used to compare these two groups.

Results: Overall, 160 patients (32 cases and 128 controls) with mean age of 31.0 ± 13.2 were studied. Prevalence of MVP was 65.6% in the case group and 9% in controls ($P < 0.001$). Patients with hydrops had an odds ratio of 26.7 for having MVP (95% confidence interval, 9.5-75.2). Age- and sex-adjusted analysis revealed a higher correlation between the two conditions in the case group.

Conclusion: There seems to be a correlation between corneal hydrops secondary to KCN and MVP suggesting the need for cardiovascular evaluation in these patients to assess mitral valve status.

- Bina J Ophthalmol 2009; 14 (2): 150-154.

همراهی هیدروپس ناشی از قوز قرنیه و پرولاپس دریچه میترال

دکتر زهرا ربانی‌خواه^۱، دکتر محمدعلی جوادی^۲، دکتر عبدالحمید عقداپی^۳، مهدی یاسری^۴، دکتر فاطمه یحیی‌پور^۵ و دکتر مرضیه کتیبه^۶

هدف: این مطالعه با هدف بررسی همراهی هیدروپس ناشی از قوز قرنیه و پرولاپس دریچه میترال (MVP) صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: ساختار این تحقیق مورد-شاهدی است؛ گروه مورد بیماران مبتلا به هیدروپس حاد ناشی از قوز قرنیه بودند که طی سال ۸۶-۱۳۸۵ به بیمارستان لبافی‌نژاد و یک مطب خصوصی مراجعه کردند. گروه شاهد افراد هم‌سان از نظر سن و جنس بوده که به همان بیمارستان مراجعه داشتند و مبتلا به بیماری چشمی نبودند. معیار خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل سابقه ضربه به چشم، کدورت یا بیماری‌های دژنراتیو قرنیه، تب روماتیسمی، سندرم مارفان، آرتريت روماتوئید و لوپوس بود. با توجه به تعداد کم افراد در گروه مورد، جهت افزایش توان مطالعه تعداد نمونه در گروه شاهد چهار برابر گروه مورد انتخاب شد. برای همه شرکت کنندگان در مطالعه معاینه قلبی، اکوکاردیوگرافی دو بعدی M-mode و اکوی داپلر رنگی انجام شد. بیماران مبتلا به MVP، براساس معیارهای اصلی پرلوف (Perloff) مشخص شدند و نسبت آن‌ها در دو گروه با استفاده از آزمون‌های دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۶۰ نفر (۳۲ فرد مبتلا به هیدروپس و ۱۲۸ فرد شاهد) با میانگین سنی 31.0 ± 13.2 سال در این مطالعه وارد شدند. فراوانی MVP در گروه مورد ۶۵/۶ درصد و در گروه شاهد ۹ درصد بود ($P < 0.001$) و افراد مبتلا به هیدروپس ۲۶/۷ بار (حدود اطمینان ۹۵ درصد: ۹/۵-۷۵/۲) شانس بیشتری از نظر ابتلا به MVP نسبت به گروه شاهد داشتند. بررسی بیماران به تفکیک جنس و گروه سنی نیز بیانگر همراهی بیشتر در دو بیماری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بود.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده از این مطالعه موید همراهی بالای هیدروپس ناشی از قوز قرنیه و MVP می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود در این افراد، بررسی‌های قلبی- عروقی به منظور ارزیابی وضعیت دریچه میترال صورت پذیرد تا در موارد ضروری، پیش‌گیری از آندوکاردیت به عمل آید.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۷؛ دوره ۱۴، شماره ۲: ۱۵۴-۱۵۰.

• پاسخ‌گو: دکتر زهرا ربانی‌خواه (e-mail: labbafi@hotmail.com)

- ۱- استادیار- چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۲- استادیار- چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۳- استادیار - متخصص قلب و عروق - دانشگاه آزاد اسلامی
 - ۴- کارشناس ارشد آمار- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۵- متخصص داخلی- بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد
 - ۶- استادیار- متخصص پزشکی اجتماعی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- تهران- پاسداران- خیابان امیر ابراهیمی- نبش بوستان نهم- پلاک ۵- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

قوز قرنیه یک بیماری با منشا ناشناخته (ایدیوپاتیک)، غیر التهابی و پیشرونده قرنیه با نازکی در مرکز یا محیط است که به طور معمول در سنین بلوغ ظاهر می‌شود و در اغلب موارد دوطرفه می‌باشد. شیوع این عارضه بین ۵۰ تا ۲۳۰ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت افراد طبیعی گزارش شده است^{۱-۳}. قوز قرنیه همراه با بعضی از اختلالات سیستمیک مانند آتویپی، پرولاپس دریچه میترال (MVP)، سندرم داون و انعطاف بیش از حد مفاصل دیده می‌شود، اما علت اصلی آن هنوز ناشناخته است^۴. هیدروپس قرنیه ناشی از پارگی در لایه دسمه است که منجر به ادم در استرومای قرنیه می‌شود. هیدروپس در ۵٪ موارد قوز قرنیه دیده می‌شود و اغلب سبب بدتر شدن دید می‌گردد. درصد بالایی از این چشم‌ها نیاز به پیوند قرنیه خواهند داشت^۴.

MVP یک اختلال در بافت همبند لت‌ها، کورداها و حلقه دریچه میترال است که می‌تواند با علایم کلینیکی و یا با استفاده از اکوکاردیوگرافی مشخص شود^۵.

بیماری‌های چشمی همراه با MVP شامل قوز قرنیه، افتالموپلژی خارجی پیش‌رونده مزمن (Chronic Progressive External Ophthalmoplegia) و انسدادهای عروقی شبکیه ثانویه به آمبولی (Retinal arteriolar emboli) می‌باشند؛ مورد آخر منجر به کاهش دید ناگهانی راجعه در این بیماران می‌شود^{۶،۷}. هم‌چنین عوارض قلبی از قبیل نارسایی دریچه میترال، انسدادهای آمبولیک مغزی و ریوی، آندوکاردیت عفونی، و مرگ ناگهانی می‌تواند در افراد مبتلا به این عارضه رخ دهد^{۸،۹}.

شیوع MVP بین ۰/۶ تا ۱۰ درصد در جمعیت عادی بر اساس

روش تشخیصی مورد استفاده، معیارهای تشخیصی به کار رفته و جمعیت مورد مطالعه، متفاوت است^{۱۰-۱۴}. در مطالعات مختلف شیوع MVP در افراد مبتلا به قوز قرنیه بالاتر از جمعیت عادی گزارش شده است^{۱۵-۱۷}، اما تاکنون مطالعه‌ای در زمینه تعیین شیوع MVP در بیماران مبتلا به هیدروپس ناشی از قوز قرنیه منتشر نگردیده است؛ از دیگر سو، از آنجا که هیدروپس نیز به احتمال زیاد به علت تغییراتی در بافت همبند بروز می‌نماید، این فرضیه مطرح می‌شود که احتمال دارد شیوع MVP در این بیماران بالاتر از سایر افراد باشد؛ لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی فرضیه فوق طراحی شده است.

روش پژوهش

این تحقیق به روش مورد-شاهدی صورت گرفت و کلیه بیماران مبتلا به قوز قرنیه که از ابتدای سال ۱۳۸۵ تا انتهای سال ۱۳۸۶ دچار هیدروپس حاد قرنیه شده و به بیمارستان لبافی‌نژاد و یک کلینیک خصوصی مراجعه کردند، به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند. تشخیص هیدروپس توسط یک نفر متخصص سگمان قدامی، براساس معاینه بالینی و با مشاهده پارگی در لایه دسمه و اندوتلیوم و وجود ادم در لایه استرومای قرنیه (منطقه برجسته مشخص در قرنیه با نمای گرد اسفنجی) داده می‌شد^{۱۸}. گروه شاهد افراد هم‌سان از نظر سن و جنس بوده که به همان بیمارستان مراجعه داشتند و مبتلا به بیماری چشمی نبودند. معیار خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل سابقه ضربه به چشم، کدورت یا بیماری‌های دژنراتیو قرنیه، تب روماتیسمی، سندرم مارفان، آرتريت روماتوئید و لوپوس بود.

بود که در گروه مورد، $29/0 \pm 12/4$ (۶۱-۱۷) سال و در گروه شاهد $13/4 \pm 31/5$ (۶۵-۱۵) سال بود ($P = 0/35$). در این مطالعه، ۱۱۲ مرد و ۴۸ زن شرکت داشتند که در گروه مورد، ۲۴ مرد و ۸ زن و در گروه شاهد ۸۸ مرد و ۴۰ زن مورد ارزیابی قرار گرفتند، دو گروه از نظر توزیع جنسی اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P = 0/49$). وضعیت دو گروه از نظر ابتلا به MVP در جدول (۱) ارائه شده است، براساس یافته‌های این جدول فراوانی MVP در گروه مورد $65/6$ درصد و در گروه شاهد $7/0$ درصد می‌باشد ($P < 0/001$).

جدول ۱- فراوانی MVP در دو گروه مورد و شاهد

	تعداد مورد (درصد)	تعداد شاهد (درصد)
MVP+	۲۱ (۶۵/۶)	۹ (۷/۰)
MVP-	۱۱ (۳۴/۴)	۱۱۹ (۹۳/۰)
کل	۳۲ (۱۰۰)	۱۲۸ (۱۰۰)

شانس ابتلا به MVP (Odds Ratio) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد در زیرگروه‌های سنی و جنسی مختلف در جدول (۲) ارائه شده است. بر این اساس، فراوانی و نسبت شانس ابتلا به MVP در همه زیرگروه‌های سنی و جنسی، در گروه مورد نسبت به گروه شاهد به صورت معنی‌داری بیش‌تر است و شانس ابتلا به MVP، در زنان جوان‌تر از ۳۰ سال مبتلا به هیدروپس بالاتر از سایر رده‌های سنی و جنسی است.

پس از تطبیق دادن اثرات سن و جنس به صورت هم‌زمان به وسیله آزمون لجستیک رگرسیون، نسب شانس برای ابتلا به MVP معادل $26/7$ (حدود اطمینان ۹۵ درصد: $9/5-75/2$ و $P < 0/001$) محاسبه گردید.

با توجه به یافته‌های جدول (۲)، نحوه توزیع MVP در سنین مختلف در گروه مورد ($P = 0/45$) یکسان بوده و اختلافی بین زیرگروه‌های سنی مختلف از نظر فراوانی ابتلا به MVP مشاهده نمی‌گردد، در گروه شاهد نیز این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد ($P = 0/99$). هم‌چنین از نظر توزیع فراوانی ابتلا به MVP بین دو جنس در گروه مورد ($P = 0/99$) و گروه شاهد ($P = 0/27$) اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نمی‌شود.

هر دو گروه جهت انجام معاینات قلبی و اکوکاردیوگرافی به متخصص قلب و عروق ارجاع می‌شدند. پس از انجام معاینه قلبی، اکوکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی دوبعدی به صورت M-mode و سپس داپلر رنگی با استفاده از دستگاه Esaote SIM 7000 Challenge (Esaote, Florence, Italy) صورت می‌گرفت و در صورت وجود دست کم یکی از معیارهای اصلی پرلوف بیمار مبتلا به MVP تلقی می‌شد. این معیارها عبارتند از: ۱- شنیدن کلیک میانه تا پایان سیستولی (mid to late) و سوفل پایان سیستولی یا صدای ووپ (Whoop) به تنهایی یا به صورت همراه، در نوک قلب ۲- جابجایی واضح لتهای دریچه میترال به سمت بالا در سیستول به صورتی که نقطه رزنانس دریچه میترال در اکوکاردیوگرافی (coaptation) در سطح حلقه دریچه و یا بالاتر قرار گیرد ۳- جابجایی خفیف تا متوسط لتهای دریچه میترال به سمت بالا در سیستول، همراه با پارگی طناب‌های وتری، نارسایی میترال و یا اتساع حلقه دریچه ۴- جابجایی خفیف تا متوسط لتهای دریچه میترال به سمت بالا در سیستول، همراه با کلیک واضح میانه تا پایان سیستولی در نوک قلب، سوفل تمام سیستولی یا پایان سیستولی در نوک قلب در افراد جوان و یا صدای ووپ در اواخر سیستول.

برای به دست آوردن توانی به اندازه ۹۰ درصد و سطح معنی‌داری 5% با در نظر گرفتن شیوع MVP 6% در افراد عادی و با فرض شیوع ۵ برابری آن در افراد مبتلا به هیدروپس، حجم نمونه ۴۹ مورد محاسبه گردید. به دلیل شیوع کم هیدروپس قرنیه، جهت افزایش توان مطالعه، تعداد نمونه در گروه شاهد چهار برابر گروه مورد انتخاب شد، در این وضعیت حداقل حجم نمونه موثر، ۳۰ نفر در گروه مورد و ۱۲۰ نفر در گروه شاهد در نظر گرفته شد. نسبت مبتلایان به MVP در دو گروه با استفاده از آزمون‌های آماری دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۲ بیمار مبتلا به هیدروپس به عنوان گروه

مورد، با ۱۲۸ فرد غیر مبتلا به قوز قرنیه به عنوان گروه شاهد مقایسه شدند. متوسط سن افراد مورد مطالعه، $31/0 \pm 13/2$ سال

جدول ۲: نسبت شانس ابتلا به MVP در گروه‌های مورد و شاهد به تفکیک سن و جنس

P- value	نسب شانس (OR)	گروه				متغیر
		شاهد		مورد		
		MVP-	MVP+	MVP-	MVP+	
						سن
۰/۰۰۱*	۳۶/۰	۲۴(۹۲/۳)	۲(۷/۷)	۲ (۲۵/۰)	۶(۷۵/۰)	۲۰ >
<۰/۰۰۱*	۳۵/۳	۴۷(۹۲/۲)	۴(۷/۸)	۳(۲۵/۰)	۹(۷۵/۰)	۲۰-۳۰
۰/۰۰۱*	۱۶/۰	۴۸(۹۴/۱)	۳(۵/۹)	۶(۵۰/۰)	۶(۵۰/۰)	۳۰ <
						جنس
<۰/۰۰۱*	۲۰/۰	۸۰(۹۰/۹)	۸(۹/۱)	۸(۳۳/۳)	۱۶(۶۶/۷)	مرد
<۰/۰۰۱*	۶۵/۰	۳۹(۹۷/۵)	۱(۲/۵)	۳(۳۷/۵)	۵(۶۲/۵)	زن
<۰/۰۰۱†	۲۶/۷	۱۱۹(۹۳/۰)	۹(۷/۰)	۱۱ (۳۴/۴)	۲۱ (۶۵/۶)	کل

*: بر اساس آزمون دقیق فیشر

†: بر اساس آزمون لجستیک رگرسیون

است که با مطالعات قبلی در این زمینه مطابقت دارد. این فراوانی در مطالعه جوادی و همکاران^{۱۵} ۶/۶ درصد، Beardsley و همکاران^{۱۷} ۱۳ درصد و Sharif^{۱۶} ۷ درصد، گزارش شده است. هم‌چنین این میزان با مطالعات قبلی در زمینه بررسی شیوع MVP در جامعه (۰/۶ تا ۱۰ درصد) هم‌خوانی دارد^{۱۴}. هم‌چنین در این مطالعه اختلافی در بین رده‌های سنی از نظر ابتلا MVP وجود ندارد که مشابه مطالعه Theal^{۱۴} و Street^{۱۹} است.

هیدروپس قریه بیش‌تر در مردان جوان با اکتازی پیشرفته دیده می‌شود^۴ و نتایج مطالعه حاضر تایید کننده این مساله است، میانگین سن افراد مورد بررسی در گروه مورد ۲۹/۰±۱۲/۴ سال بوده و ۶۶/۶ درصد آنان را مردان تشکیل می‌دهند.

در مطالعات مورد-شاهدی، مشابه مطالعه حاضر بهتر است با استفاده از اندازه‌گیری فراوانی مواجهه یا بیماری خاص در دو گروه، نسبت شانس محاسبه گردد. در مطالعه حاضر نسبت شانس ابتلا به MVP در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، ۲۶/۷ به دست آمد که نشان می‌دهد بیماران مبتلا به هیدروپس شانس بیش‌تری برای ابتلا به MVP دارند و بیان‌گر همراهی این دو پدیده است.

MVP شایع‌ترین وضعیت قلبی است که فرد را مستعد اندوکاردیت عفونی می‌کند، هم‌چنین مهم‌ترین علت ایزوله نارسایی دریچه میترال می‌باشد، که نیاز به جراحی دارد^{۱۰}. با آن که در

بحث

در مطالعه حاضر ۶۵/۶ درصد افراد مبتلا به هیدروپس ناشی از قوز قریه به صورت هم‌زمان مبتلا به MVP نیز بودند. این میزان فراوانی، بالاتر از شیوع MVP در افراد عادی^{۱۷-۱۸} و در مبتلایان به قوز قریه^{۱۷-۱۵} است.

در مطالعه جوادی^{۱۵}، Beardsley^{۱۷} و Sharif^{۱۶} شیوع MVP در بیماران مبتلا به قوز قریه به ترتیب ۲۲/۶، ۳۸ و ۵۸ درصد گزارش شده است؛ در دو مطالعه اول افراد مورد بررسی، بیماران مبتلا به شدت‌های مختلف قوز قریه بوده که به کلینیک مراجعه می‌کردند، اما در مطالعه Sharif بیماران مبتلا به قوز قریه شدید که نیاز به پیوند قریه داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. البته در هیچ‌یک از این مطالعات، بیماران از نظر هیدروپس قریه بررسی نشدند، با این وجود از آن‌جا که هیدروپس قریه در فرم‌های پیشرفته‌تر قوز قریه دیده می‌شود و درصد بالایی از بیماران مبتلا به هیدروپس نیاز به پیوند دارند، به احتمال زیاد تعدادی از بیماران شرکت کننده در مطالعه Sharif مبتلا به هیدروپس بوده و در نتیجه میزان شیوع MVP در این مطالعه بیش‌تر از دو مطالعه قبلی است، لذا شاید بتوان نتیجه گرفت، افراد مبتلا به قوز قریه که دچار هیدروپس می‌شوند، بیش از سایر مبتلایان به قوز قریه مبتلا به MVP هستند. فراوانی MVP در افراد گروه کنترل در مطالعه حاضر ۶/۰ درصد

با توجه به مطالعاتی که حاکی از همراهی MVP و بیماری‌های نسج همبند هستند^{۲۱،۲۲}، در مطالعه حاضر جهت کنترل عوامل مخدوش کننده، افرادی که سابقه بیماری‌های نسج همبند داشتند، وارد مطالعه نشدند. با این وجود همراهی بالایی بین ابتلا به هیدروپس و MVP ملاحظه گردید، که فرضیه منشا مشترک این دو بیماری را مطرح می‌نماید، البته جهت اثبات این فرض، باید مطالعات گسترده‌تری صورت پذیرد؛ بررسی‌های بیش‌تر در این خصوص می‌تواند راهکاری جهت شناسایی علت هیدروپس باشد.

مورد نیاز به پیش‌گیری از اندوکاردیت عفونی در بیماران مبتلا به MVP اختلاف نظر وجود دارد، با این وجود توصیه می‌شود برای کلیه مردان بالای ۴۵ سال و نیز در بیماران مبتلا به MVP همراه با نارسایی دریچه میترال و بیماران مبتلا به استتال میگزوماتوز دریچه میترال در هر سنی، پیش‌گیری از اندوکاردیت عفونی صورت پذیرد^{۲۳}، بنابراین لازم است بیماران مبتلا به هیدروپس ناشی از قوز قرنیه، از نظر ابتلا به MVP و دریافت پروفیلاکسی اندوکاردیت به متخصص قلب و عروق ارجاع شوند.

منابع

- Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Basic and clinical science course, American Academy of ophthalmology, External disease and cornea. LEO San Francisco; 2004: 295-341.
- Rabinowitz Sy. Major review of keratoconus. *Sur Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
- Javadi MA. Keratoconus. *Bina J Ophthalmol* 1998;4:330-342.
- Arffa RC. Grayson's Disease of the cornea, fourth edition, Mosby, United State of America; 1997: 449-454.
- Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of MVP. *Am J Cardiol* 1986; 7: 1124.
- Seelenfreund MH, silverstone BZ, Hirsch I, Rosemann D. Mitral valve prolapse (Barlow's syndrome) and retinal emboli. *MPS ophthalmol* 1988;11:119-121.
- Lichter H, Loya NEI, sagie A. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129:667-668.
- Libby P, Bonow RO, Mann DL and Zipes DP. Brunwald's heart disease. Eighth Edition, Saunder's, United State of America; 2008, chapter 62 (Valvular heart disease) and 63 (Infective endocarditis): 1625-1735.
- Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole Wilson Ph. HURST'S the heart. 12th Edition, Mc Graw Hill, China; 2007, chapter 76 (Mitral valve regurgitation including the mitral valve prolapsed): 1731-1756.
- Sutton M.J, weyman AE. Mitral valve prolapse prevalence and complication. *Circulation* 2002;106:1305-1312.
- Devereux RB, Jones EC. Roman MJ, Howard BV, Fabsitz RR, Liu JE, et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indian: the strong heart study. *AM J med* 2001; 111:679-685.
- Oladapo OO, Falase AO. Prevalence of mitral valve prolapse in healthy adult Nigerians as diagnosed by echocardiography. *Afr J Med Sci* 2001;30:13-16.
- Rosas-Munire E, Valenzuela- Flores AG, Valenzuela- Flores AA. Mitral valves prolapse. A review. *Cir Cir* 2004; 72:415-420.
- Theal M, Sleik K, Anand S, Yi Q, Yusuf S, Lonn E. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *Can J Cardiol* 2004; 20:511-515.
- Javadi MA, Seadat H, Jafarinasab MR, Rafati N, Yousefi Z, Farahani A, et al. Association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Iran J Ophthalmic Res* 2007; 2:15-18.
- Sharif KW, Casey TA., Coltart J. Prevalence of mitral valve prolapse in Keratoconus patients. *J R SOC Med* 1992; 85:446-448.
- Beardsley TL, Foulks GN. An association of Keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology* 1982; 89:35-37.
- Leibowitz HM, Waring GO, Corneal disorders, 2th edition, Saunders, Philadelphia, 1998; chapter 12: 349-374.
- Street DA, Vinokar 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.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, ferrieri P and et al. Prevention of Bacterial Endocarditis. *Circulation* 1997; 96:358-366.
- Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers- Danles Syndrome Type VI. *Cornea* 1993; 12:54-59.
- Skoumal M, Haberhauer G, Mayr H. Concomitant disease in primary joint hypermobility syndrome. *Med Klin (Munich)* 2004; 99:585-590.