

REHABILITASI MEDIK PADA SINDROM EHLERS-DANLOS

Ivan A. Chandra
Engeline Angliadi

Bagian Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: ivanchandra2001@gmail.com

Abstract: Ehlers-Danlos syndrome is a group of inherited connective tissue disorders that manifests as hypermobility joint, hyperextensibility of the skin, and tissue fragility. There are 6 variants of this syndrome as follows: hypermobility, classic, vascular, kyphoscoliosis, athroclasia, and dermatosparaxis. The clinical manifestation of Ehlers-Danlos syndrome is often related to joint and skin. However, it rarely manifests as fragility or rupture of artery, scoliosis, and mitral valve disorder. The diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome is based on clinical findings, family history with this syndrome, and additional tests inter alia DNA test. The management of Ehlers-Danlos syndrome could be medication, surgery, and rehabilitation. This rehabilitation is focused on increasing the joint stability, prohibiting for excessive burden to weight bearing joints, and using modified device to support activities of daily living without worsening the symptoms as well as supporting the psychological and medical social aspects of the patient.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, joint hypermobility, comprehensive rehabilitation

Abstrak: Sindrom Ehlers-Danlos (SED) adalah sekelompok gangguan pada jaringan penyambung yang bersifat diturunkan dan bermanifestasi sebagai hipermobilitas sendi, hiperekstensibilitas kulit, dan kerapuhan jaringan. Terdapat 6 jenis SED yaitu: hipermobilitas, klasik, vaskuler, kifoskoliosis, artrokalasia, dan dermatosparaksis. Manifestasi klinis SED sering berkaitan dengan sendi dan kulit. Manifestasi lain yang lebih jarang ditemukan antara lain kerapuhan atau ruptur pembuluh darah arteri, skoliosis, serta gangguan katup mitral. Diagnosis SED ditegakkan berdasarkan penemuan klinis, riwayat keluarga dengan SED, serta pemeriksaan penunjang antara lain tes DNA. Penanganan SED terdiri dari medikasi, operasi, dan rehabilitasi. Penanganan rehabilitasi difokuskan pada peningkatan stabilitas sendi, pencegahan beban berlebih pada sendi yang *weight bearing*, serta penggunaan modifikasi alat untuk membantu aktifitas sehari-hari tanpa memperberat gejala. Selain itu, rehabilitasi medik juga berperan penting terhadap aspek psikologik maupun sosial medik pasien SED.

Kata kunci: sindroma Ehlers-Danlos, hipermobilitas sendi, rehabilitasi komprehensif

Sindrom Ehlers-Danlos (SED) adalah sekelompok gangguan pada jaringan penyambung yang bersifat diturunkan dan bermanifestasi sebagai hipermobilitas sendi, hiperekstensibilitas kulit, dan kerapuhan jaringan.¹ SED diklasifikasikan atas 6 jenis berdasarkan tanda dan gejalanya yaitu jenis hipermobilitas, klasik, vaskuler, kifoskoliosis, artrokalasia, dan dermatosparaksis.^{1,2}

Manifestasi klinis SED sering berkaitan dengan masalah pada sendi dan kulit. Pada sendi dapat ditemukan hipermobilitas sendi, sendi yang tidak stabil dan cenderung mengalami dislokasi atau subluksasi, nyeri sendi, serta onset dini dari osteoarthritis.^{1,2} Masalah kulit dapat berupa hiperekstensibilitas, kulit seperti beludru, kulit rapuh yang mudah mengalami memar, serta penyembuhan

luka yang buruk. Manifestasi lain yang lebih jarang ditemukan antara lain kerapuhan atau ruptur pembuluh darah arteri, skoliosis saat lahir, tonus otot yang buruk, serta gangguan katup mitral.³

Diagnosis SED ditegakkan berdasarkan penemuan klinis pasien dan riwayat keluarga yang mengalami SED. Selain itu dapat pula dilakukan pemeriksaan lainnya seperti tes DNA dan pengukuran rasio *pyridinium cross-links*.² Penanganan SED terdiri dari medikasi, operasi, dan rehabilitasi. Medikasi yang diberikan ditujukan untuk mengatasi masalah yang terjadi, seperti analgesik untuk nyeri, relaksan otot untuk spasme miofasial, serta desmopressin dan vitamin C untuk meningkatkan sintesis kolagen serta penyembuhan luka.^{4,5} Tindakan operasi diperlukan bila penderita mengalami gangguan seperti dislokasi panggul.² Rehabilitasi difokuskan pada peningkatan stabilitas sendi, pencegahan beban berlebih pada sendi yang *weight bearing*, serta modifikasi alat untuk membantu aktifitas sehari-hari tanpa memperberat gejala. Selain itu, rehabilitasi medik juga berperan penting terhadap aspek psikologik maupun sosial medik pasien SED.

DEFINISI

Menurut Beighton et al., SED adalah sekelompok gangguan jaringan penyambung yang bersifat diturunkan dengan karakteristik hipermobilitas, hiperekstensibilitas kulit, dan kerapuhan jaringan.¹ Parapia dan Jackson mengemukakan bahwa SED adalah sekelompok gangguan jaringan penyambung yang bersifat diturunkan dengan karakteristik biosintesis abnormal dari kolagen yang memengaruhi kulit, ligamen, sendi, pembuluh darah, serta organ-organ lainnya.³

EPIDEMIOLOGI

Menurut Pyeritz, SED diperkirakan mengenai 1 dari 5000 populasi di dunia.⁶ Steinmann mengemukakan bahwa angka kejadian SED lebih tinggi pada populasi

orang berkulit hitam.⁷ SED ditemukan sama banyak pada laki-laki dan perempuan. Umumnya, kasus SED diturunkan secara autosomal dominan, namun pola resesif *X-linked* dan autosomal resesif juga sudah mulai dikemukakan.⁸ Sekitar 90% dari kasus SED merupakan jenis klasik dan hipermobilitas;² jenis vaskuler terjadi sekitar 3-10% dari semua kasus SED;² sedangkan jenis kifoskoliosis, artrokalasia, dan dermatosparaksis sangat jarang ditemukan.⁹

KLASIFIKASI

Sebelum tahun 1997, SED dibagi menjadi 11 varian. Pada tahun 1997, disepakati klasifikasi *The Villefranche Nosology* yang membagi SED menjadi 6 jenis berdasarkan keparahan gejala klinis, pola penurunan (*inheritance*), serta defek biokimia dan molekuler.^{1,2}

PATOGENESIS

Patogenesis SED disebabkan oleh karena mutasi spesifik pada gen untuk biosintesis kolagen.¹⁰ Kolagen merupakan protein matriks ekstrasel yang esensial untuk perkembangan, organogenesis, perlekatan sel, agregasi trombosit, dan menghasilkan *tensile strength* jaringan penyambung pada tulang, kulit, ligamen, dan tendon. Protein kolagen merupakan molekul homo atau heterotrimerik dengan *triple-helical domains*. Adanya glisin pada setiap posisi ketiga dari setiap rantai sangat diperlukan untuk formasi kolagen yang stabil.²

Molekul prekursor kolagen yaitu prokolagen menginisiasi biosintesis kolagen di dalam fibroblas. Prokolagen ini menyebarkan serta mengikat rantai karbon terhadap bagian akhir molekul, dan melalui berbagai modifikasi enzimatik, *triple-helix* akan terbentuk. Sampai saat ini, terdapat 28 tipe kolagen yang telah diidentifikasi. SED melibatkan kolagen tipe I, III, dan V.²

Kolagen tipe I merupakan jenis kolagen yang terdistribusi banyak di tubuh. Mutasi yang mengakibatkan abnormalitas

struktural kolagen tipe I akan menghasilkan SED tipe artrokalasia. Mutasi yang mengakibatkan abnormalitas pada proses pembuatan kolagen akan menghasilkan kifoskoliosis atau dermatosparaksis. Pada bentuk kifoskoliosis terdapat defisiensi aktivitas pada *collagen – modifying enzyme lysyl hydroxylase-1*, sedangkan pada jenis dermatosparaksis, mutasi melibatkan enzim *procollagen- N- proteinase*.¹¹

Kolagen tipe III merupakan komponen esensial pada banyak jaringan penyambung antara lain pada pembuluh darah, saluran cerna, rahim, dan kulit. Mutasi pada kolagen tipe III berakibat SED jenis vaskuler sedangkan mutasi kolagen tipe V akan mengakibatkan 50% dari jenis klasik SED. Pada kasus yang jarang, mutasi yang mengakibatkan substitusi glisin pada rantai prokolagen dari kolagen tipe I juga diidentifikasi sebagai penyebab SED jenis klasik.¹¹

Zweers et al. mendemonstrasikan bahwa defisiensi tenascin-X (TNX) juga berkontribusi terhadap terjadinya SED. TNX adalah matriks protein ekstrasel besar yang berkaitan dengan fibril kolagen dan berfungsi untuk memelihara homeostasis matriks ekstrasel. Defisiensi TNX ini berkaitan dengan fragmentasi serat elastis, reduksi kolagen, serta kegagalan fibroblas untuk secara tepat menyimpan kolagen tipe I.¹⁰

DIAGNOSIS

Diagnosis SED terutama ditegakkan

berdasarkan anamnesis dan penemuan klinis. Gejala umum yang dikeluhkan penderita berupa mudah memar, kerapuhan jaringan penyambung, hiperekstensibilitas kulit, penyembuhan luka yang lambat, disertai dengan jaringan parut atrofik dan hipermobilitas sendi.^{1,12}

Keluhan utama pada SED umumnya ialah mudah memar. Perdarahan gusi saat menyikat gigi atau perdarahan hebat setelah trauma kecil juga sering dijumpai pada pasien SED.^{8,11} Studi hematologik seperti hitung trombosit, waktu perdarahan, dan waktu pembekuan biasanya normal. Tes Rumpel-Leede dapat positif yang menunjukkan kerapuhan kapiler.¹³

Hiperekstensibilitas kulit perlu diperiksa pada tempat netral seperti pada permukaan punggung lengan bawah. Untuk menentukan terjadinya hiperekstensibilitas, kulit ditarik ke atas sampai pemeriksa dapat merasakan tahanan. Penilaian pada anak-anak lebih sulit mengingat banyaknya jumlah lemak subkutan.¹¹ Kerapuhan jaringan yang terjadi pada SED mengakibatkan mudah terpisahnya kulit setelah trauma kecil. Area yang cenderung rapuh ialah lutut, siku, dahi, dan dagu. Luka robek umumnya akan lambat sekali menyembuh. Jaringan parut atrofik yang lebar (*cigarette-paper scars*) juga merupakan manifestasi kerapuhan jaringan.^{7,8}

Hipermobilitas sendi pada SED dapat menyerang sendi-sendi kecil dan besar (Gambar 1). Untuk penilaian hal tersebut dapat digunakan skala Beighton (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria Beighton²

The nine-point Beighton hypermobility score (Ref. 9) One point may be gained for each side for maneuvers 1-4 so that the hypermobility score will have maximum of nine points if all are positive. A score of 4/9 indicates widespread hypermobility.

Ability	Left	Right
Passively dorsiflex the fifth metacarpophalangeal joint to 90°	1	1
Oppose the thumb to the volar aspect of the ipsilateral forearm	1	1
Hyperextend the elbow to 10°	1	1
Hyperextend the knee to 10°	1	1
Place hands flat on the floor without bending knees	1	
Max possible score:	9	



Gambar 1. Contoh hipermobilitas sendi pada penderita SED. Sumber: Parapia LA, Jackson C, 2008.³

Nilai $\geq 4/9$ menunjukkan adanya hipermobilitas sendi yang berisiko terjadinya dislokasi sendi, tersering ialah sendi bahu, panggul, dan lutut. Hipermobilitas sendi juga berakibat pada nyeri muskuloskeletal kronis dan membuat onset dini penyakit sendi degeneratif.²

PENATALAKSANAAN

Sampai saat ini, SED belum dapat disembuhkan. Penatalaksanaan SED terdiri dari: medikasi, rehabilitasi medik, dan operasi. Obat-obat yang dapat diberikan antara lain vitamin C, desmopressin, analgetik, dan relaksan otot. Tindakan pembedahan dilakukan pada pasien SED dengan komplikasi seperti dislokasi panggul atau skoliosis berat.

Rehabilitasi medik berperan penting pada SED baik dalam aspek edukasi, manajemen nyeri, penanganan hipermobilitas, maupun depresi. Dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi berperan penting dalam memberikan edukasi dan menentukan program penanganan yang melibatkan tim rehabilitasi yaitu fisioterapi, okupasi terapi, ortotik prostetik, psikologi, dan sosial medik. Komunikasi yang baik dari setiap subunit akan sangat membantu meningkatkan kualitas hidup penderita SED.

Edukasi yang dapat diberikan antara lain:¹⁴

- Menghindari aktivitas berat yang memberi beban pada sendi-sendi yang lemah, seperti mengangkat barang berat

- Menghindari aktivitas yang membuat hiperekstensi sendi seperti peregangan yang berlebihan
- Menghindari olahraga yang banyak kontak fisik, seperti: sepak bola atau basket
- Menggunakan tabir surya bila terpapar sinar matahari untuk mengurangi penuaan dini pada kulit
- Mengingat untuk menggunakan *assistive device* dalam aktivitas sehari-hari untuk mengurangi stres pada sendi-sendi
- Melakukan *check-up* yang rutin dengan dokter di bidang vaskuler terutama untuk SED vaskuler
- Melakukan kontrol ke bagian lain sesuai dengan masalah kesehatan, misalnya bila terdapat prolaps uteri, maka pasien perlu dirawat oleh Bagian Kebidanan dan Kandungan.

Pada terapi fisik, tidak terdapat protokol khusus untuk SED. Semua latihan tergantung dari kondisi yang dialami penderita SED. Fokus terapi yaitu untuk meningkatkan stabilitas sendi melalui latihan dengan beban ringan namun berepetisi tinggi.¹⁴ Latihan aerobik seperti berjalan, bersepeda, atau berenang juga diperlukan untuk meningkatkan tonus otot agar dapat mencegah dislokasi atau subluksasi sendi. Latihan aerobik juga dapat berfungsi mengurangi nyeri sendi dan otot yang kronis berkaitan dengan SED.⁵ Peregangan juga dapat dilakukan bila terjadi spasme otot dan kekakuan sendi. Pada rehabilitasi paru, terapis fisik dapat melakukan latihan pernapasan untuk menguatkan diafragma. Latihan ini dapat membantu mengurangi kelelahan yang mungkin terjadi akibat insufisiensi otot pernapasan akibat SED. Latihan napas diafragmatik dikerjakan dengan menarik napas dalam sambil mencembungkan abdomen yang dilanjutkan dengan membuang napas sambil mengempiskan abdomen.¹⁵ Bila penderita SED memerlukan *chest tapotage* atau *chest vibration*, maka tindakan ini tidak boleh

dikerjakan dengan terlalu agresif mengingat adanya kerapuhan jaringan.

Penanganan pada terapi okupasi ditujukan terhadap modifikasi lingkungan serta peningkatan kemampuan fungsional. Modifikasi lingkungan yang dapat dikerjakan antara lain mengatur ulang perabot yang ada di rumah penderita untuk menghindari risiko cedera atau terjatuh yang dapat berakibat fraktur dan dislokasi. Sebagai contoh ialah: menghindari peletakan barang-barang yang terlalu tinggi sehingga sulit dijangkau; juga menambah rel atau pegangan terutama pada area yang menanjak agar penderita tidak mudah terjatuh.

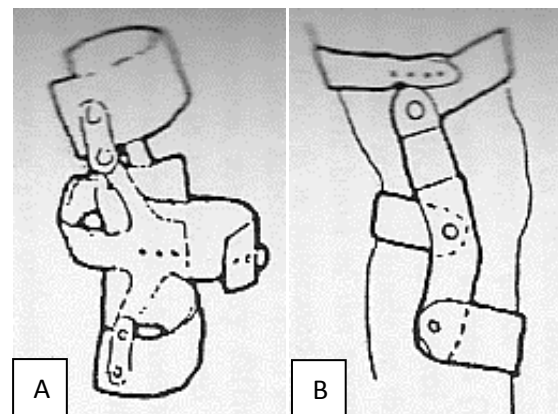
Peningkatan kemampuan fungsional penderita SED dapat dikerjakan dengan adaptasi ergonomik untuk tugas-tugas di rumah, sekolah, atau pekerjaan agar pasien tidak mudah lelah.¹⁶ Untuk mengatasi kelelahan ini perlu dilakukan modifikasi alat-alat atau pengaturan ulang benda-benda di rumah agar tidak banyak menguras tenaga. Sebagai contoh ialah: pengaturan kursi yang ergonomis agar penderita tidak berada dalam posisi kifosis atau hiperlordosis; juga dapat digunakan *assistive device* seperti *utensil holders* untuk membantu penderita menulis maupun makan tanpa menggunakan sendi-sendi tangan secara berlebihan.

Pada ortotik prostetik, penggunaan *brace* diperlukan untuk mencegah terjadinya subluksasi maupun dislokasi sendi. Selain itu, pada pasca operasi reposisi sendi, *brace* sangat bermanfaat agar kejadian dislokasi tersebut tidak berulang. Secara umum, sendi-sendi yang sering mengalami subluksasi atau dislokasi ialah sendi bahu, sendi panggul, dan sendi lutut. Untuk masalah sendi bahu dapat digunakan *shoulder* atau *arm sling*. Alat ini digunakan pada penderita SED dengan nyeri bahu atau subluksasi bahu untuk melindungi bahu dari pergerakan yang terasa sangat nyeri. Alat ini juga dapat digunakan untuk membantu penyembuhan jaringan dengan imobilisasi dan mencegah peregangan bahu yang berlebihan. Terdapat beberapa jenis *shoulder* atau *arm sling* yang dapat

digunakan yaitu: *single strap sling*, *multistrap sling*, *vertical arm sling*, dan *arm abduction sling*.¹⁷

Untuk masalah panggul, dapat diberikan ortosis panggul. Ortosis ini terdiri dari sendi panggul dan pita pelvis dengan palang pada sendi panggul yang berakhir pada *cuff* paha. *Cuff* paha dapat diperpanjang sampai kondilus femoral medial agar menyediakan tahanan tambahan untuk adduksi dan rotasi internal. Alat ini dapat digunakan setelah *hip arthroplasty* untuk mencegah dislokasi panggul dengan membatasi pergerakan adduksi dan fleksi sendi panggul.¹⁷

Dislokasi lutut pada SED tidak bisa diprediksi. Lutut bisa mengalami dislokasi pada bidang sagital, frontal, maupun aksial-rotasional. Selain itu, patela lutut juga dapat mengalami dislokasi. Untuk mengontrol pada bidang sagital dapat dipertimbangkan penggunaan *Swedish knee cage* dan *three-way knee stabilizer* (Gambar 2). Untuk bidang frontal dapat digunakan *traditional metal-leather knee orthosis*, *Canadian Arthritis and Rheumatism Society University of British Columbia (CARS-UBC) knee orthosis*, serta *supra-condylar knee orthosis*. Untuk bidang aksial-rotasional dapat digunakan *Lenox-Hill derotation orthosis* dan *Lerman multi-ligamentous knee control orthosis* sedangkan untuk masalah patela dapat dipertimbangkan *infrapatellar (Cho-Pat) strap knee orthosis* dan *Palumbo knee orthosis*.¹⁷



Gambar 2. A: *Swedish knee cage*. B: *Three-way knee stabilizer*. Sumber: Tan J. dan Sheila H, 1998.¹⁷

Untuk SED jenis kifoskoliosis dapat dipertimbangkan penggunaan *thoracolumbosacral orthosis* (TLSO) atau *cervicothoracolumbosacral orthosis* (CTLSO) yang disesuaikan dengan kondisi pasien. Jenis TLSO yang dapat digunakan antara lain *Jewett*, *Cruciform anterior spinal hyperextension* (CASH), dan *Boston* sedangkan untuk CTLSO dapat digunakan *Milwaukee brace*.¹⁷

Pada aspek psikologis, penderita SED berpotensi mengalami depresi mengingat kondisi yang memang belum bisa disembuhkan. Pendekatan psikologis sangat penting untuk memotivasi penderita dalam menjalankan aktivitas sehari-harinya. Jenis psikoterapi yang dapat diberikan ialah *cognitive behavior therapy* (CBT) yang membantu penderita memahami pikiran dan perasaan yang memengaruhi perilaku. Umumnya, para penderita SED memiliki pernyataan negatif di dalam pikirannya tentang penyakit yang dihadapinya. Penderita tidak mampu meredakan hal ini sehingga psikolog perlu merubah pemikiran yang negatif seperti pernyataan "Saya tidak mampu melakukannya lagi", menjadi pemikiran yang lebih positif seperti "Saya pernah membereskan masalah ini dan saya mampu melakukannya lagi". Diharapkan melalui perubahan pikiran ini, penderita SED tetap bisa menikmati hidupnya dengan baik.¹⁸

Pada aspek sosial medik, penderita SED dapat berhadapan dengan masalah sosial dan cenderung sulit bergaul karena kelainan yang dimilikinya. Saat di sekolah, teman-teman sangat mungkin mengejek atau mengucilkannya. Ketika memasuki dunia kerja, penderita juga mengalami kesulitan dalam melakukan pekerjaannya terutama saat menggunakan tangan. Kesemua kondisi ini memerlukan perhatian khusus dari bagian sosial medik. Petugas sosial medik perlu datang mengunjungi sekolah atau tempat kerja untuk memberitahu kondisi serta kekurangan tersebut kepada guru atau pemimpin perusahaan agar mereka dapat memahami dan menempatkan penderita pada aktifitas yang proporsional. Sebagai contoh: saat di

sekolah, guru dapat memberikan pelajaran olahraga yang tidak membuat penderita terlampau banyak berlari, atau saat bekerja, penderita dapat ditempatkan pada bagian yang tidak terlampau banyak menggunakan aktifitas tangan.¹⁹

SIMPULAN

Sindrom Ehler-Danlos (SED) merupakan sekelompok gangguan pada jaringan penyambung yang bersifat diturunkan. Patogenesis SED disebabkan oleh karena mutasi spesifik pada gen untuk biosintesis kolagen. Penanganan rehabilitasi pada SED difokuskan pada peningkatan stabilitas sendi, pencegahan beban berlebih pada sendi yang *weight bearing*, serta penggunaan modifikasi alat untuk membantu aktifitas sehari-hari tanpa memperberat gejala. Selain itu, rehabilitasi medik juga memperhatikan aspek psikologik maupun sosial medik pasien SED. Dalam hal ini, Dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi berperan penting dalam memberikan edukasi dan menentukan program penanganan yang melibatkan tim rehabilitasi yaitu fisioterapi, okupasi terapi, ortotik prostetik, psikologi, dan sosial medik. Komunikasi yang baik dari setiap subunit akan sangat membantu meningkatkan kualitas hidup penderita SED.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ.** Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics*. 1998;77:31-7.
2. **Johnston BA, Occhipinti KE, Baluch A, Kaye AD.** Ehlers-Danlos Syndrome: Complications and solutions concerning anesthetic management. *M.E.J. Anesth*. 2006;18(6):1171-84.
3. **Parapia LA, Jackson C.** Ehlers-Danlos Syndrome-A historical review. *British Journal of Haematology*. 2008;141(1):32-5.

4. **Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A.** Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* 2010;12(10):597-605.
5. **Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al.** Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet.* 2012;158A(8):2055-70.
6. **Pyeritz RE.** Ehlers-Danlos syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2004;342:730-2.
7. **Steinmann B.** The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce P, Steinmann B, eds. *Connective Tissue and its Heritable Disorders (Second Edition).* New York: Wiley - Liss Inc, 1993; p.351.
8. **Hollister DW.** Heritable disorders of connective tissue: Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrics. Clin. North. Am.* 1978;25(3):575-91.
9. **Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Anderson-Noriner J.** Ehlers-Danlos focusing on oral symptoms: A questionnaire study. *Orthod Craniofacial Res.* 2004;7:178-85.
10. **Zweers MC, Dean WB, van Kuppevelt TH, Bristow J, Schalkwijk J.** Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with Tenascin-X mutations. *Clinical Genetics.* 2005;67:330-4.
11. **Paepe AD, Malfait F.** Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *British Journal of Haematology.* 2004;127:491-500.
12. **Brighthouse D, Guard B.** Anaesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *British Journal of Anaesthesia.* 1992; 69:517-9.
13. **Miller J, Katz RL.** Muscle diseases. In: Katz J, Kadis (editors). *Anesthesia and Uncommon Diseases.* Philadelphia: Saunders, 1973; p.146.
14. **Levy HP.** Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adams MP. *GeneReviews.* Seattle: University of Washington; 2007.
15. **Rakel D.** Breathing exercises. In: *Rakel D. Integrative Medicine.* Philadelphia: W.B Saunders, 2003; p.693-6.
16. **Occupational Therapy Department of Rehabilitation Services.** Standard of Care: Ehlers-Danlos Syndrome. The Brigham and Women's Hospital, Inc. 2009.
17. **Tan J, Sheila H.** *Practical Manual of Physical Medicine and Rehabilitation.* Missouri: Mosby, 1998; p.198-216.
18. **Cherry K.** What is cognitive behavior therapy? [homepage on the Internet]. 2012 [cited 2013 Jan 14]. Available from: <http://psychology.about.com/od/psychotherapy/a/cbt.htm>.
19. **Robinow M.** Ehlers - Danlos syndrome [homepage on the Internet]. 2012 [cited 2013 Jan 14]. Available from: <http://www.orthop.washington.edu/?q=patient-care/articles/arthritis/ehlers-danlos-syndrome.html>.