

# Marfan sendromunda kardiyovasküler tutulum ve tedavi

## *Cardiovascular manifestations and treatment in Marfan syndrome*

Dr. Vedat Erentuğ, Dr. Adil Polat, Dr. Kaan Kırallı, Dr. Esat Akıncı, Dr. Cevat Yakut

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

### ÖZET

İlk kez 1896'da Antoine Marfan tarafından tariflenen Marfan sendromu, kardiyovasküler, iskelet ve oküler anormalliklerle karakterize bağ doku bozukluğu sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalık fibrillin sentezinin bozulmasına yol açan bir mutasyonla ilişkili olup genel olarak 15. kromozomdaki FBN-1 genine bağlanmıştır. Ghent Kriterleri tanıda kullanılmaktadır. Aorta disseksiyonu ve rüptürüne neden olan proksimal aortanın ilerleyen dilatasyonu hastalığın tipik özelliğidir. Aorta anevrizması ve beklenmeyen anevrizma rüptürü, bu sendromun önemini artıran hayati tehdit edici özelliğidir. Yaşam süresinin uzaması kardiyovasküler patoloji komplikasyonlarının kontrol veya önlenmesine bağlıdır. En sık kardiyovasküler tutulum mitral kapaktadır. Mitral kapaktaki başlıca patolojik bulgular annuler dilatasyon, yaprakçık ve kordalarda fibromiksomatöz değişiklikler, kordaların uzaması, rüptür ve kalsiyum birikimidir. Prolapsus hastaların %80'inde mevcuttur. Uygun zamanlama ile elektif koşullarda yapılan cerrahinin yaşam süresine olumlu katkısı vardır. Disseksiyon ve anevrizma nedeniyle cerrahi girişimde bulunulan hastaların takibinde aortanın farklı bölgelerinden gelişebilecek anevrizma ve disseksiyonun tespit edilebilmesi için düzenli aralıklarla yapılacak görüntüleme çalışmaları önemlidir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 46-52*)

**Anahtar kelimeler:** Marfan sendromu, kardiyovasküler tutulum

### ABSTRACT

Marfan syndrome is a dominantly inherited connective tissue disease characterized by cardiovascular, skeletal and ocular manifestations which was firstly described by Antoine Marfan in 1896. The underlying disorder is a mutation, which impairs fibrillin synthesis and is associated with the FBN-1 gene on the 15th chromosome. Ghent Nosology is used for diagnosis. The progressive dilatation of the proximal aorta leading to dissection and rupture is the typical feature of the disease. Aortic aneurysm and aortic rupture are the lethal complications of the disorder. Increased life expectancy depends on the control and the prevention of the cardiovascular complications. The most frequent cardiovascular manifestation is the mitral valve involvement. The principal pathologic findings on the mitral valve are annular dilatation, fibromyxomatous changes of the leaflets and chordae, elongation and rupture of chordae and deposition of calcium. Prolapsus occurs in 80% of the cases. Elective surgery with optimal timing is associated with increased survival. In the follow-up of patients after surgery for aortic aneurysm and dissection, serial imaging studies in order to detect a new onset aneurysm or dissection on different sites of the aorta are essential. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 46-52*)

**Key words:** Marfan syndrome, cardiovascular involvement

### Giriş

Marfan sendromu (MS), kardiyovasküler, iskelet sistemi ve oküler anormalliklerle karakterize bağ doku bozukluğu sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. İnsidansı 100000'de 4 ila 17 arasında değişmektedir (1). Aorta disseksiyonu (AD) ve rüptürüne neden olan proksimal aortanın ilerleyen dilatasyonu hastalığın tipik özelliğidir. Aorta anevrizması ve beklenmeyen anevrizma rüptürü, bu sendromun önemini artıran ve hayati tehdit edici özelliğidir. Bu hastalıktaki tedavi edilmemiş kardiyovasküler komplikasyonlar hayatın ilk 4 dekatındaki ölüm nedenidir. Yaşam süresinin uzaması kardiyovasküler patoloji komplikasyonlarının kontrol veya önlenmesine bağlıdır.

### Tarihçe

İlk olarak 1896'da Antoine Marfan tarafından, 5 yaşındaki bir hastada tanımlanmış (2), hastada uzun kemikler ve parmaklarda-

ki dikkat çekici uzunluk daha sonra 1914'te araknodaktili ve ilişkili lens dislokasyonunun bildirilmesiyle önem kazanmıştır (3). Helen Taussig'in 1943'te iki hastanın aorta rüptürü nedeniyle kaybedildiğini bildiren yazısından sonra eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonlar 1955'te McKusick tarafından yayınlanmıştır (2,4).

### Etyoloji

Hastalık fibrillin sentezinin bozulmasına yol açan bir mutasyonla ilişkilidir. Başlıca 15. kromozomdaki bir mutasyon saptanmış ve ilişkili FBN-1 genini etkileyen 125'ten fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların yaklaşık %75'i kalıtsal iken, %25'i sporadik olarak oluşmaktadır (5). Hastalık genel olarak 15. kromozomdaki FBN-1 geniyle ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, bir ailede 3. kromozomda bilinmeyen bir gen ile ilgili MS da bildirilmiştir (6).

Marfan sendromunda hayatta kalımı etkileyen başlıca komplikasyonlar kardiyovasküler sisteme aittir. Hastalar, dissek-

siyon ve rüptür de dahil olmak üzere aorta kök genişlemesi sonucu kısılmış bir sağkalıma sahiplerdir. Uygun zamanlama ile elektif koşullarda yapılan cerrahinin yaşam süresine olumlu katkısı birçok yayında gösterilmiştir (3).

## Patofizyoloji

Normal aorta, yaşla beraber genişler ve sertleşir. Bu değişiklikler, herhangi bir yaştaki Marfan sendromu hastası için daha belirgindir (6). Hastalık, esas olarak fibrillin-1 molekülünü etkilemektedir.

Fibrillin-1, 350-kDa ağırlığında, sisteinden zengin bir glikoproteindir. Yapısındaki sistein sayesinde kalsiyum bağlama kapasitesi fazladır. Fibrillin-1 polimerleri agrege olarak oluşturdukları mikrofibriller yapı sayesinde elastik liflerin oluşmasına katkıda bulunur. Elastinin aksine, mikrofibrillerin esnek bir yapısı vardır. Bu nedenle, elastik lamellanın mikrofibrilleri aortanın genişlemesini sınırlarlar. Elastinden yoksun bu mikrofibriller yapı, oluşturdukları lamellar yapıları birbirine bağlayarak tek bir kontraksiyon ünitesi gibi hareket etmelerini sağladığı gibi intimanın endotel tabakasını altındaki elastik tabakaya bağlar (7).

Marfan sendromundaki fenotip-genotip ilişkisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, mutasyonların, baskın olarak mikrofibrillerin birleşmesini etkiledikleri düşünülmektedir (7). Fibrillin-1'in, elastin oluşumundan çok, doku homeostazının sağlanmasında etkili olduğunu gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (7). Hastalığa neden olan mekanizmalar arasında azalmış fibrillin-1 sentezi ve genin merkezi bölgesindeki (ne-

onatal bölge) ekzonların mutasyonları sayılabilir. Bu farklılık, ciddi neonatal Marfan'dan izole ektopi kordise kadar değişebilen klinik spektrumu da açıklar (6). Yaklaşık tüm mutasyonların aileye özel olduğu görülmektedir (3). Çok çeşitli mutasyonlar ile fenotip arasındaki ilişki yetersiz olup, kliniği hastaya özel başka risk faktörleri belirler. Genotip ile fenotip arasındaki zayıf korelasyona tek istisna, ölümcül seyreden neonatal MS'dur.

Tedavi planını ve prognozu etkileyen faktörlerden biri olan aort yetersizliği (AY) de tartışma yaratan bir konudur. Modelleme ile yapılan bir çalışma, AY nedeni olarak aort kökündeki gelişmeye ikincil olarak gelişen koaptasyonun azalışının yanı sıra yaprakçıkların üzerindeki artmış stres ve gerilmenin önemini de göstermiştir (8). Aort kökündeki anormal genişleme, kökteki stresin beklenmedik bir şekilde yaprakçıklara iletilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Az miktarda genişlemelerde bu şekilde adaptasyon sağlanabilmesine rağmen, ileri derecede genişleme olduğu durumlarda kapak üzerine binen yük artmakta ve dejeneratif değişiklikler oluşmaktadır. Bunun yanı sıra, genel normal görünümüne kapağın immünohistokimyasal incelemesi, kapaktaki mikrofibriller yapıdaki anomaliyi ortaya koymaktadır (9).

Aort kökü haricinde en sık eşlik eden kardiyak bozukluk mitral kapak tutulumudur (10). Mitral kapaktaki başlıca patolojik bulgular annüler dilatasyon, yaprakçık ve kordalarda fibromiksomatöz değişiklikler, kordaların uzaması, rüptürü ve kalsiyum birikimidir (10). Hastaların % 60 ile 80'inde mitral kapak prolapsusu (MKP) mevcuttur ve bunun sebebi sıklıkla kordaların uzamasıdır (10).

Tablo 1. Ghent kriterleri\*

	MAJÖR KRİTERLER	MINÖR KRİTERLER
<b>ISKELET SİSTEMİ</b>	Pektus karinatum Pektus ekskavatum (cerrahi) Anormal kol mesafesi/uzunluk oranı Bilek, başparmak işareti Artmış skolyoz ve spondilolitezis Azalmış dirsek ekstansiyonu Mediyal malleolusun mediyal çıkığı Asetabuler protrüzyon	Pektus ekskavatum (orta) Hiper mobil eklemler Çok sayıda diş ile yüksek damak Tipik yüz görünümü - - - -
<b>OKÜLER SİSTEM</b>	- -	Artmış globe uzunluğu İris ve siliyer adale hipoplazisi
<b>KARDİYOVASKÜLER SİSTEM</b>	Assandan aort dilatasyonu±AY Valsalva sinüs tutulumu Tip A disseksiyonu -	MKP ± MY Pulmoner arterin dilatasyonu ± pulmoner darlık (<40 yaş) Kalsifiye mitral annulus (<40 yaş) Abdominal veya desandan aortada anevrizma/disseksiyon (<50 yaş)
<b>PULMONER SİSTEM</b>	- -	Spontan pnömotoraks Apikal blebler
<b>DERİ</b>	-	Stria (gebelik ±)
<b>DURA</b>	- Dural ektazi	Tekrarlayan ve insizyonel herniasyon -
<b>GENETİK</b>	Fibrillin-1 mutasyonu, DNA haplotipinin kalıtımı ailesel Marfan ile ilişkilidir.	-

\*: 6. kaynaktan BMJ Publishing Group izniyle basılmıştır.

AY: aort yetersizliği, MKP: mitral kapak prolapsusu, MY: mitral yetersizliği

## Tanı

Hastalığın tanısı için 1986'dan 1996'ya kadar olan dönemde Berlin Nozolojisi kullanılmış, 1996'da kriterler gözden geçirilerek bugün de kullanılan Ghent kriterleri oluşturulmuştur (3). Ghent Kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Marfan sendromu tanısı için sistemlerin en az ikisinde majör bulgular olmalı ve üçüncü bir sistem de tutulmuş olmalıdır.

Hasta değerlendirilirken ayrıntılı hikaye, aile öyküsü ve fizik muayene yapılır. Klinik değerlendirme, oftalmolojik muayene ve transtorasik ekokardiyografiye de mutlaka kapsmalıdır. Akılda tutulması gereken bir diğer nokta, özellikle kardiyotorasik indeksi normal sınırlar içinde olan olgularda, frontal planda çekilen röntgen ile Marfan hastalarında sol midkardiyak bölgede konturda görülen genişlemedir (11). Bu bulgu, assandan aorta anevrizması tanısı açısından önem taşır. Hastalarda skolyoz ve asetabuler protrüzyon gelişmesi yaşla ilişkilidir (6). Yaşa bağlı olarak, eğer Marfan tanısı için gerekliyse, radyolojik inceleme yapılabilir. Benzer şekilde, dural ektazi için pelvisin manyetik rezonans incelemesi de ancak tanı için gerekliliğinde endikedir (6).

Genç yaştaki MS hastaları ayrı bir önem göstermektedirler. Bu hastalığın tanısı erken yaşta konulabilirse, takip altına alınacak kişinin en uygun zamanlama ile yapılacak bir operasyondan en fazla faydayı sağlayacağı çalışmalarla da gösterilmiştir. Ancak, genç yaşta, MS bazı tanısız sorunlar taşır. Hastalığın patolojisinde de belirttiğimiz gibi, hastalık bir protein disfonksiyonudur, yani fonksiyonel bir bozukluktur. Bu da hastalığın, ancak bu bozukluğun açtığı sorunlar sonrasında karşımıza gelebilmesi demektir. Hastalar, bazen aorta rüptürüne kadar tamamen asemptomatik olabilirler. Çocukluk döneminde ise komplikasyonlar çok nadiren görülür (12). Aile hikayesi, iskelet sistemi anomalileri ve oftalmolojik bulgular ile risk grubu olarak kendilerine danışılan 250 hastalık bir popülasyonu inceleyen bir merkez, bunlardan yalnızca 71'ine kesin olarak MS tanısının konabildiğini, 104'ünde ise kesin olarak MS tanısının ekarte edildiği bildirmiştir (13).

Genç yaştaki hastalarda, aorta genişliğinin değerlendirilmesi de özellik arz eder. Normal olarak aortanın sinotübüler bileşkesi üzerinden yapılan ölçümlerde, 30'lu yaşlardan 60'lı yaşlara doğru artan bir ortalama çap bildirilmiştir (14). Aortanın annuler çapı yaş, vücut yüzey alanı, boy ve ağırlık ile doğrusal ilişkili bulunmuştur (14). Doğumda sadece birkaç milimetre olan annulus 60'lı yaşlarda 25 milimetreye ulaşır (14). Yine de hastaların ilk annuler boyutları ile büyüme hızı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (13). Seri ekokardiyografik ölçümlerle takip edilen hastalarda, aorta çapında yılda %5'in üzerinde artış olması aorta ile ilgili komplikasyonların gelişmesi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (13). Aort kökünün sinüs Valsalva seviyesindeki çaplarının iki farklı ekokardiyografik yöntemle ölçülmesi sonucu farklı sonuçlar alınabileceğini değerlendiren çalışmalardan birinde, klinik olarak geçerli bir fark bulunamamıştır (15). Marfan sendromu nedeniyle şüphelenilen çocuklarda aort kök genişliği değişkenliği normal popülasyondan daha farklı olup, farklı bir nomogram ile değerlendirilmeleri daha uygundur (15).

Hastalığın diğer bulguları olmadan saptanan tipik aort kökü için "form fruste" denmektedir (3). Hastalığın her ailede farklı seyrettiğinin anlaşılmasından sonra, bu durum anlamlı değerlendirilmeye başlanmıştır. Aksi şekilde, belirgin iskelet anomalileri olan bazı Marfan ailelerinde aort kökü normal olup AD'na rastlanamamıştır (3). Hastalığın ele alınışında, artan bilgi ve tecrübeyle iki farklı grup karşımıza çıkmaktadır: Fibrillin-1 anomalisi tes-

pit edilen ve marfanoid vücut yapısı olan hastalar. Bu iki gruptaki hastalar her zaman örtüşmemektedirler. Hastalığın annulo-aortik ektazi başlığıyla gruplandırılması önerisi ise gerçek annulus yokluğu ve MS'nun esas olarak aortanın sinüslerini etkilemesi nedeniyle kabul görmemiştir (3). Kardiyak cerrahi açısından ise, yaklaşımı belirleyen başlıca faktörler aorta kökünün büyüklüğü ve morfolojisi, AY ve sonuçları ile eşlik eden mitral kapak yahut diğer aorta patolojileridir. Nitekim son dönemde aort ve mitral kapağa müdahale yanında giderek artan sayıda reoperasyonlar bildirilmektedir (16). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (6) Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Klinik Özellikler

### A. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Tedavi edilmemiş kardiyovasküler komponentler bu hastalıkta hayatın ilk 4 dekatındaki ölüm nedenidir. Yaşam süresinin uzaması kardiyovasküler patoloji komplikasyonlarının kontrol veya önlenmesine bağlıdır. Marfan sendromlu hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebebi aort kök genişlemesidir. Genel olarak aort kök genişliği, 5 cm'ye ulaştıktan sonra genişleme hızı da artar (2). Aortanın disseksiyon ve rüptür riski arttığı için profilaktik cerrahi girişim önerilmektedir. Cerrahi sonrası hastaların uzun dönem takip edildiği 130 hastayı kapsayan bir çalışmada, disseksiyon nedeniyle acil olarak ameliyat edilen hastalarda belirgin bir genişleme olmadığı bildirilmiştir (17). Bu gruptaki hastalarda lens subluksasyonu daha az görülmüş olup, bunun hastaların tarama çalışmalarında gözden kaçmasında sebep olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aort yetersizliği ise genişleyen aort köküne ikincil gelişen bir komplikasyondur.

Aorta patolojilerine ek olarak en sık görülen kardiyak tutulum mitral kapaktır. Marfan sendromu hastalarının yaklaşık olarak %80'inde mitral kapak hastalığı olduğu ve bunun çocuk yaşlarda progresyon gösterdiği ve aortun tutulumundan önce geldiği bildirilmiştir (10).

Aort kökündeki patoloji ve cerrahi ile artan sağkalım sonucunda diğer aorta ile ilgili sorunlar da an sıklıkta görülmeye başlamıştır. Özellikle ilk ameliyatında AD olan hastalarda reoperasyon ihtiyacı daha da fazla olmaktadır. İlk operasyonda rezeke edilmeden bırakılan aorta segmentinin anevrizmal gelişim gösterdiği bildirilmiştir (18,19).

Bunların yanında, nadir olarak da koroner, aksiller, subklaviyan arter anevrizmaları bildirilmiştir (20). Marfan sendromu ile intrakraniyel anevrizma varlığının ilişkisi uzun süre klinisyenleri meşgul etmiş bir konudur. Değişik grupların çalışmaları ve otopsi serilerinden elde edilen bulgulara dayanılarak böyle bir ilişki

**Tablo 2. Ayırıcı tanı (3,6).**

Lujan Fryns Sendromu
Shprintzen Goldberg Sendromu
Homosistinüri
Beals Sendromu (KKA)
MASS Sendromu
Torasik iskelet anomalileri ile beraber görülen MKP
Otozomal dominant ektopia lentis
Ehlers-Danlos Sendromu
Stickler Sendromu

MKP: Mitral Kapak Prolapsusu

KKA: Konjenital Kontraktürel Araknodaktili

için yeterince kanıt olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (21). Marfan sendromunda gelişen nörovasküler olaylar daha çok iskemik kökenli olup, hastaların çoğunluğunda yüksek riskli bir kardiyak emboli odağı saptanabilmektedir (22).

### B. Diğer sistemler

Marfan sendromu tanısı halen değişik sistemlere ait minör ve majör bulgulara bağlıdır. Bu bulgular başlangıç ve şiddetleri itibarıyla, özellikle pediatrik yaş grubunda değişiklik gösterebilirler (15). Sıklıkla bulgular doğumda görülmeyip çocuklukta ve adölesan döneminde gelişir. İnfantil Marfan olarak bilinen sporadik bir formunda ise bulgular daha erken yaşlarda çıkar ve klinik olarak daha ağır seyredir. İnfantil Marfan sendromunda tipik olarak bollaşmış ve gevşek deri görünümü, araknodaktili ve amfizem görülür. İskelet sistemi bulguları araknodaktili, vücut üst ve alt segmentlerinin oranında azalma (<0.86) ve Tablo 1'de belirtilen başlıca 8 bulgudur. Bunların 4 veya daha fazlasının bulunması tanı için gereklidir (6). Majör göz bulgusu lens dislokasyonu olup, miyopi gibi daha özgül olmayan bulgular, göz tutulumu olarak değerlendirilmektedir (6).

Marfan hastalarında sıklıkla gözden kaçırılan pulmoner tutulum ciddi sorunlara yol açabilmektedir. İntrasek pulmoner nedenler haricinde fibrillin disfonksiyonuna nedeniyle gelişen miyopatiye ikincil gelişen pulmoner yetmezlik olguları bildirilmiştir (23). Hastaların yaşam kalitesini etkileyen bir diğer faktör ise uyku apnesidir. Yüksek damak (24) ve diğer bazı mekanik nedenlerle görülen uyku apnesi, esas olarak artmış nazal havayolu direncine bağlı olarak gelişir (25,26).

## Tedavi

### Marfan sendromlu hastaya yaklaşım

Tanı, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde ilk aşamadır. Marfan sendromu tanısı konulmuş hastaların organ tutulumu yönünden araştırılması kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve yaşam süresinin uzatılması için mutlak şarttır. Hastalarda aile taraması yapılması zorunludur. Tanı konulan hastalarda en önemli olay izlem olup gelişebilecek komplikasyonlar erken tanı ve tedavi ile önlenmektedir.

### A. Medikal Tedavi

Marfan sendromlu hastaların takibinde operasyon öncesi, hatta operasyon sonrası dönemde de devam edecek şekilde beta-bloker kullanımı önerilmektedir. Propranolol, atenolol veya metoprolol ile aorta distansibilitesinin arttığı, aorta sertliğinin ve nabız dalga hızının azaldığı bildirilmiştir. Beta-blokajdan en fazla fayda gören hasta grubu küçük çaplı aortası olanlar ile genç hastalardır. Kalsiyum kanal antagonistleri ve anjiyotenzin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile benzer fayda sağlanamamıştır (6).

Fizik aktivite olarak düşük ve orta dereceli aktivite seviyeleri uygundur. Muhtemel bir lens dislokasyonuna imkan vermemek için çarpışma olasılığı bulunan spor türlerinden (futbol, basketbol, binicilik vb) kaçınılması uygundur. Marfan hastalarında pnömotoraks riskini artırdığı için tüplü dalma yapmaktan ve izometrik egzersizlerden kaçınmaları önerilebilir (3,6).

Marfan hastalarıyla ilgili önemli bir diğer husus da gebeliktir. Biküspid aort kapak hastalığı ile Marfan sendromu hastalarında artmış aort kök genişliği Tip A AD için anlamlı bir risk faktörüdür (27). Aort disseksiyonu ve rüptürünü gebelik esnasında arttıran olası sebepler Tablo 3'te özetlenmiştir. Gebeliğin yüksek morbidite ile seyri nedeniyle bu hastaların yakın takibi çok önemlidir.

Antikoagülasyon rejimleri için Marfan hastalarına özel bir öneri bulunmamaktadır. St Jude ve ATS kapaklar için, izole aort kapak replasmanlarında olduğu gibi 2-2.5 arası bir INR seviyesinin yeterli olduğu ve INR'in 2'nin altına düşmemesi gerektiği bildirilmektedir (9). Kompozit kapaklı konduit implantasyonu yapılan hastalarda, izole aort kapak replasmanına göre daha az tromboemboli bildirilmesine rağmen özellikle pediatrik hasta grubunda tek başına antitrombosit ajanlarla idame denemelerinde alınan sonuçlar hiç de yüz güldürücü olmamıştır (9,28). Antitrombosit ajan kullanımı zorunlu olmamakla beraber, kullanılacaksa, günlük 75 mg.lık doz yeterlidir.

## Cerrahi Tedavi

Kalp damar cerrahisindeki gelişmeler Marfan sendromunun doğal seyrinde önemli değişiklikler oluşturmuştur. Bentall DeBono tarafından 1968 yılında aort kökü ve assandan aortanın kompozit greft ile değiştirilmesi, koroner arterlerin reimplantasyonunu bildirmeleri gerek MS gerekse aort kökü ve assandan aortayı ilgilendiren patolojilerin tedavisindeki en önemli adım olmuştur (1). Günümüzde assandan aorta ve aort kapağın kompozit greft ile replasmanı ve koroner arterlerin reimplantasyonu aort kökü anevrizması MS'nun tedavisinde altın standarttır. Gerek operatif gerekse geç dönemde oluşan komplikasyonları azaltmak için tekniğin modifikasyonları geliştirilmiştir. Aorta disseksiyonu ile sonuçlanabilen aort kök genişlemesi, sıklıkla, sinüs Valsalvada başlar. Bu patolojik bulgu, erken ve radikal cerrahi ile daha iyi bir sağkalım sağlanabileceğini düşündürmektedir (6). Aort kök genişliği 5.5-6 cm'ye ulaştığında cerrahi önerilmektedir (2). Çocuklarda ve ailesinde AD ve rüptürü hikayesi olan hastalarda ise tercihen daha erken bir dönemde, aort kökü 5 cm iken operasyona alınmalıdır. Diğer operasyon endikasyonları da akut ve kronik AD, ciddi AY, seri ekokardiyografik ölçümlerde giderek artan dilatasyon ve aort kök çapının normal aortadan iki kat veya daha fazla olması olarak özetlenebilir (2).

Assandan aortada oluşan disseksiyon acil cerrahi için bir endikasyon oluşturur (3). Cerrahi sırasında, bu hastaların intimalarında, önceden geçirilmiş ve spontan iyileşmiş intimal yırtıklara ait skarlar bulunabilir (3).

Cerrahi planlanırken anahtar sorulardan biri zamanlama ile ilgilidir. Aorta genişledikçe riskin arttığı bilinmektedir. Altı cm üzerindeki anevrizmalarda, %10 rüptür riski olduğu bildirilmiştir (3). Bu riskin, cerrahi mortaliteyi aştığı durumlar için cerrahi iyi bir alternatif olarak görünmektedir. Hastalara uygun bir öneride bulunmak açısından cerrahi mortalite yanında izleyen yıllarda yalancı anevrizma gelişimi, koroner anastomotik problemler, anti-koagülan ilişkili kanama, kapak trombozu ve enfektif endokardit gibi nedenler de göz önüne alınmalıdır (3). Anevrizmanın büyüme hızı, hastanın aile hikayesi de operasyonun zamanlamasında önemli birer faktördür. Marfan sendromunda, aort kökünde yıllık

**Tablo 3. Gebelikte aort disseksiyonunu ve rüptürünü arttıran faktörler**

Aortada elastin ve kolajen depolanmasının östrojen tarafından inhibisyonu
Hiperdinamik, hipervolemik fizyoloji
Gestasyonel hipertansiyon
Preeklampsi
Önceden var olan kalp hastalığı

(6. kaynaktan BMJ Publishing Group izniyle basılmıştır)



%5'in üzerindeki bir artış komplikasyon riskini 4.1 kat artırmaktadır (29). Seri ölçümün yanı sıra ilk ölçümde geniş bulunan aorta için yaş, boy, ağırlık ve eşlik eden morbidite ile korelasyon kuran bir risk formülasyonu bildirilmiştir (29).

Marfan sendromu olan hastalarda, AY iyi değerlendirilmelidir. Aort yetersizliği için kabul edilen operasyon endikasyonları MS hastaları için de geçerlidir. Bu hastalarda aort kökü de muhtemelen genişlemiş olacağı için, bir kök replasmanı tercih edilen işlem olabilir. Sonuç olarak cerrahi tedavi tercih edilirken göz önüne alınan başlıca faktörler aort kök patolojisi, AY'nın ciddiyeti ve sol ventrikül disfonksiyonudur (19).

Marfan sendromunda aort kökü genişlemesi nedeniyle cerrahi planlanan hastalarda ideal yaklaşım tüm anormal dokuyu çıkararak gelişebilecek yeni bir anevrizma veya AD olasılığını en aza indirmektir (30). Standart olarak uygulanan işlem kompozit greft ile aort kökü replasmanıdır (19). Operasyon sırasında, arkus replasmanı planlanmıyorsa orta dereceli hipotermi yeterli koruma sağlar. Kliniğimizde aort kök replasmanında annulusun geometrik ve fizyolojik şekline en uygun etekli Bentall de Bono prosedürünü tercih edilmektedir (31,32).

Son yıllarda giderek popülaritesi artan bir diğer yaklaşım da kapak koruyucu operasyonlardır. Özellikle çocuklar ve genç erişkinler gibi gruplarda, antikoagülasyon kullanımını zorunlu kılan mekanik kapak implantasyonuna alternatif olarak bu yöntemler geliştirilmiştir. Bu yaş grubunda biyoprotez dejenerasyonunun da hızlı olması, rekonstrüktif cerrahi tercih edilen seçenek durumuna getirmiştir. Özellikle Yacoub ve David, serilerinde, Marfan hastalarında aldıkları iyi sonuçları bildirmişlerdir (33). David, aort sinüslerinin 50 mm çapa ulaştığında, yaprakçıklar normal ise kapağın korunduğu cerrahi yaklaşımları önermektedir (33). Marfan hastalarında, her ne kadar patoloji sinüsleri etkilese de, bir miktar annuloaortik ektazi de mevcuttur. Bu da, sinüslerin yaprakçıklar üzerinde stresi azaltıcı etkinliğini bozar (33). Operasyonun erken yapılması, yaprakçık hasarından önce müdahale şansı sağlamaktadır ki bu da operasyonun başarısını belirleyen önemli bir faktördür.

Aorta dilatasyonunun assandan aortun ötesini, arkus ve desandan aortayı etkilediği durumlarda; etkilenmiş olan tüm aortun rezeksiyonu önerilmektedir (2). Genişlemiş segmentin 6 cm.yi geçtiği durumlarda ya da takip altındaki hastada 5-5.5 cm.ye ulaşan anevrizmalar için operasyon önerilir (3). Aortada boylu boyunca genişleme olduğunda medikal takip öneren görüşler vardır (3). Prognozu iyi olmayan desandan AD akut da disseksiyona ve hastaya bağlı faktörler beraber değerlendirilerek operasyon kararı alınmalıdır (34). Borst tarafından ilk olarak önerilen bu iki aşamalı aorta replasmanının ilk evresinde "elephant trunk" prosedürü uygulanır. İkinci evre, hastanın derlenmesi ardından planlanır. Torakoabdominal insizyonla desandan aorta ve anevrizmatik aorta segmentine ulaşılır. Desandan torasik aorta açılarak, ilk operasyonda serbest halde bırakılan greft serbest ucuna greft proksimal anastomozu yapılır (2). İnterkostal arterler, adacıklar halinde grefte anastomoz edilir. Operasyon, zorlu bir prosedürdür ve belli başlı riskler taşımaktadır. Desandan aorta üzerindeki işlemlerde, cerrahın başlıca korkusu paraplejidir. Cerrahinin genişliğine bağlı olarak %5 ila %20 arasında değişen oranlarda parapleji bildirilmektedir (3). Riskler anatomik ve fizyolojik sebeplere bağlıdır. Anatomik sebeplerin omuriliğin beslenmesinin bozulmasına neden olan interkostal arterler ile ilgilidir. Fizyolojik olarak, uzamış aorta kros-klemp süresi ile ilişkili sorunlar paraplejiye sebep olabilir (3). Distal perfüzyon ve parsiyel bypass tekniği

gibi yöntemler ile iskemi süresi kısıtlanabilir. Hastanemizde MS tanısıyla izlenen olgularda uygulanan aşamalı cerrahi ile iyi sonuçlar alınmış, mortalite ve parapleji gözlenmemiştir (35). Assandan, arkus ve desandan aorta tamirinde önerilen bir başka teknik de tek evreli "önce arkus" tekniğidir (2). Özellikle subklaviyan arter orijini sonrası, aorta çapı 4.5-5 cm ve üzerinde olan ve abdominal aortaya kadar tutulumu olmayan anevrizmalarda önerilmektedir. Derin hipotermik sirkulatuar arrest (DHSA) kullanılarak yapılan operasyonda, öncelikle arkus elemanlarının bulunduğu adacık greft üzerine anastomoz edilerek, bir yan greft üzerinden serebral perfüzyon başlatılır. Hipotermik düşük akım perfüzyon ile distal anastomoz tamamlandıktan sonra ısınma esnasında proksimal anastomoz tamamlanır (2). Arkus replasmanı için, gelişen nöroprotektif mekanizmalara rağmen, %9 ile %34 arasında nörolojik yaralanma insidansı verilmektedir (36). Derin hipotermik sirkulatuar arrestin yanısıra, retrograd serebral perfüzyon ve orta dereceli hipotermi ile selektif serebral perfüzyon kullanımları da değişik serilerde bildirilmektedir (37).

Marfan hastasında tespit edilen MKP, mitral yetersizliğinin diğer sebeplerinden biri gibi değerlendirilir (3). Aort kapak ya da kök hastalığı ile beraber görüldüğünde ise, operasyonun optimal zamanlamasını yapmak güçtür. Zamanlama, aort cerrahisi ile eş zamanlı planlanabilir (3). Aort yetersizliği 2 derece veya üzerinde olan olgularda cerrahi önerilmekte olup rekonstrüktif cerrahi altta yatan hastalık nedeniyle tartışma konusudur (10).

## Genetik Tedavi ve Danışmanlık

Hastalığın kalıtsal yönü açısından genetik danışma verilmelidir. Gen tedavisi şu aşamada fazla umut verici değildir. Fonksiyonel bozukluk ve mekanizması hatırlanırsa, gen tedavisi için en uygun zamanın fetal dönem olduğu düşünülmektedir (9). Marfan sendromu olmadan fibrillin-1 geni mutasyonu ile gelişen torasik aorta anevrizmaları bildirilmiştir (38). İzole olarak, otozomal dominant kalıtımı olan bu ailesel torasik aorta anevrizmaları MS spektrumunda yer almamaktadır.

## Takip

Marfan sendromlu hastalarda hastalığın karakteristik özellikleri nedeniyle birden fazla operasyon sıklığıdır. Disseksiyon ve anevrizma nedeniyle cerrahi girişimde bulunulan hastaların takibinde aortanın tomografi ile düzenli aralıklarla takibi gelişebilecek vasküler komplikasyonları azaltmak için çok önemlidir (35). Ailede erken yaşta ölüm, disseksiyon ve gebelik durumlarında takip araları daha kısa olmalıdır.

Mitral ve aort yetersizliklerinin seyri için telegrafi, ekokardiyografi, tomografi gibi tetkikler eşliğinde 6 aylık periyotlarla izlem gereklidir. Kapak replasmanı yapılmış hastalarda antikoagülasyonun aylık takibi gereklidir. Endokardit profilaksisi gereklidir.

## Sonuçlar

Pediyatrik yaş grubunda takibe alınan hastalarda, mitral kapak anomalileri daha sıklıkla görülmektedir (39). İlk olarak mitral kapak prolapsusu tanısı alan ve medikal olarak izlenen hastalar incelendiğinde, mitral ve aort kapaklarda yetersizlik gelişiminin en çabuk ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en yüksek olduğu grup sporadik kadın MS hastaları olmuştur (39). En iyi prognoz ise ailesel olan erkek MS hastalarında görülmüştür.

## Sağkalım

Tedavi edilmediği takdirde, kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle MS hastaları için beklenen yaşam süresi 30 ila 40 yıl arasında verilmektedirken, özellikle Bentall de Bono prosedürünün de kullanılmasıyla bu süre, son yıllarda 70'li yaşlara kadar uzamıştır (19). Yüz doksan iki Marfan hastasının izleminden elde edilen verilerle oluşturulan sağkalım eğrileri ve veri analizi ile sağkalım medyan kümülatif olasılığı 61 yıl olarak hesaplanmıştır (40). Koroner anevrizma oluşumunun gözlenmediğini bildiren Westaby ve ark., Bentall prosedürü modifikasyonlarının güvenli ve öngörülen iyi sonuçlarını bildirmektedirler (41).

Marfan hastasında aort kök replasmanı yapılmış olan seride erken mortalite %6.1, elektif vakalarda %2.6 ve acil girişimlerde %11 iken, erken sağkalım %88-98.7, geç sağkalım %75-96.2 oranlarında bildirilmiştir (4,16,28). Kliniğimizde 34 Marfan hastasının aort kök replasmanı sonrası takiplerinde 12 yıllık sağkalım ve aort ile ilgili komplikasyon gelişme oranları sırasıyla %92.3 ve %86.4 olarak belirlenmiştir (19).

Aortanın kapsamlı rekonstrüksiyonu ikiden fazla aorta segmentinin rekonstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır (40). Hastaların %25.7'sinde geniş rekonstrüksiyon yapılmış olup erken sağkalım %88.5, geç sağkalım %81.7 olarak verilmiştir (42). İki evreli cerrahi için ilk ve ikinci operasyonlarda sırasıyla %5.1 ve %6.2 mortalite oranları verilirken, mortalitede çoğunlukla iki operasyon arası dönemde gelişen rüptür nedendir (2). Hastalarda ikinci operasyon ihtiyacını azaltması açısından DeBakey Tip I disseksiyonu olan hastalarda total arkus replasmanı önerilmektedir (43). Kendi deneyimiz Tip A AD'daki, sonucu etkileyen ana fak-

**Tablo 4. Operasyon sonrası komplikasyonlar (4,10,16,18-21,28,33,35,40-42,47)**

<b>ERKEN:</b>
Parapleji
Tromboembolizm
Parsiyel kapak trombüsü
Serebral emboli
Endokardit
Kanama
Pnömoni
Respiratuar yetmezlik
Perikardiyal efüzyon/tamponad
Sol reküren larenjeyal sinir hasarı
Komplet atriyoventriküler blok
Aritmi
Geçici renal yetersizlik
Derin sternal infeksiyon
<b>GEÇ:</b>
Tromboemboli
Koroner dehisens (geç)
Psödo/gerçek anevrizma
Aortik rüptür/anevrizma/disseksiyon
Protez kapak endokarditi

**Tablo 5. Reoperasyon endikasyonları (4,9,16,18-20,28,29,35,40-43,46,47)**

Kompozit kapaklı greft distalinde anevrizma/disseksiyon
Yalancı anevrizma
Enfektif endokardit
İlerleyen kapak yetersizliği
Kapak disfonksiyonu
Greft infeksiyonu
Koroner dehisens

törün radikal cerrahinin uygulanmasından çok, operasyonun hemodinamik stabilite ve sistem komplikasyonları gelişmeden yapılması olduğu yönündedir(44).

Mitral kapağa müdahale edilen olgularda, kapak replasmanının yanısıra büyük çoğunlukta rekonstrüktif yaklaşımlar tercih edilmektedir. Aort kök replasmanı ile eş zamanlı olarak mitral kapak tamiri ilk tercih olarak görülmektedir (9,47). Aort kök replasmanı ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilen mitral kapak cerrahisi operatif mortaliteyi artırmamakla birlikte geç dönem mortalite için olumsuz prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (10). Hastanemizde mitral kapak cerrahisi uygulanan 9 hastanın 6'sına kapak apereyini koruyacak şekilde kapak replasmanı, 3'üne de mitral annuloplasti ve kordal kısaltma prosedürü uygulanmıştır. Hastalarda operatif mortalite olmamış, 4.5 yıllık takiplerinde NYHA sınıf I veya II seviyesinde fonksiyonel kapasiteleri olduğu tespit edilmiştir (10).

Mortalite için risk faktörleri NYHA sınıfı, erkek cinsiyet, acil cerrahi olarak özetlenebilir (4). Yeni bir cerrahi için risk faktörü olarak ise ilk cerrahi sırasında akut veya kronik AD varlığı, hipertansiyon, sigara kullanımı insidansları anlamlı bulunmuştur (40). Operasyon sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 4.'te özetlenmiştir.

## Kapak Koruma Yöntemlerinin Sonuçları

Kapak koruyucu operasyonların öncülerinden olan David, 5 yıl operasyon ihtiyacı olmama oranını aort kök ve assandan aorta anevrizmaları için sırasıyla %99 ve %97 olarak bildirmiştir. Beş yıllık sağkalımın değerlendirilmesinde, MS hastalarının, MS olmayan gruba göre anlamlı derecede iyi prognozu olduğu bildirilmektedir (33). Akut tip A AD'da kapak koruyucu cerrahi sonuçlarını bildiren, 123 hastanın değerlendirildiği bir başka seride 30 gün, 1 ve 6 yıllık sağkalım oranları ise %85, %79 ve %69 olarak bildirilmiştir (34). Karck ve ark., 123 Marfan hastasında uygulanan kompozit kapaklı greft ve kapak koruyucu operasyonları karşılaştırdıkları çalışmada, 5 yıllık sağkalım ve operasyon ihtiyacı arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedirler (46).

## Yeni Gelişen Vasküler Olaylar

Tip A AD nedeniyle ameliyat olan hastalarda proksimal reoperasyon riski, MS ile değil AY varlığı ile ilişkili bulunmuştur (47). Geç dönem sonuçlarını etkileyen faktörler arasında aortanın klemplenmesinden kaçınılması, disseksiyon olan segmentin rezeksiyonu ve distal anastomoz sonrası antegrad perfüzyon bulunmaktadır (48). Reoperasyonlar yüksek mortalite ve morbiditesi olan zorlu işlemlerdir. Bu nedenle, endikasyon doğru koyulmalı ve infeksiyonu engellemek için gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Reoperasyon endikasyonları Tablo 5'te verilmiştir. Aorta replasmanı yapılan hastalarda, buton için bırakılan nativ aorta dokusundan gelişen anevrizmalar da bildirilmiştir (18). Aortanın dallarda (subklaviyan, karotis, vb.) gelişen anevrizmalarda endovasküler stent implantasyonu son dönemde gelişen alternatif tedavi yöntemlerinden biridir (49).

## Teşekkür

**Bu derlemeyi hazırlarken bize çok faydalı olan ve basılması için gerekli iznin alınmasında gösterdiği yardım ve incelikten dolayı Dr. John Dean'e ve Heart dergisi'nden Stephanie Watkins ve Carol Torselli'ye teşekkür etmeyi bir borç biliriz.**

**Kaynaklar**

- Galla JD, Griep RB. Surgical management of aortic and cardiac manifestations of Marfan syndrome. In: Franco KL, Verrier ED editors. *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*. 1st ed. London: B.C. Decker; 1999. p.270-9.
- Doty JR, Cameron DE. Surgery for Marfan syndrome. In: Franco KL, Verrier ED, editors. *Advanced Therapy In Cardiac Surgery*. 2nd ed. London: B.C. Decker Inc; 2003. p.304-11.
- Treasure T. Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart* 2000; 84: 674-8.
- Baumgartner WA, Cameron DE, Redmond M, et al. Operative management of Marfan syndrome: the Johns Hopkins experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1859-60.
- Milewicz DM, Michael K, Fisher N et al. Fibrillin-1 (FBN-1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94: 2708-11.
- Dean JCS. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002; 88: 97-103.
- Ramirez F, Pereira L. Mutations of extracellular matrix components in vascular disease. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1857-8.
- Allen KJG, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Mechanisms of aortic valve incompetence: finite-element modeling of Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 946-54.
- Ergin MA, Baumgartner WA, Kouchoukos NT, Ramirez F, Westaby S. Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1868-70.
- Bozbuga N, Erentuğ V, Kirali K et al. Surgical management of mitral regurgitation in patients with Marfan syndrome. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 717-21.
- Matsuyama S, Ootaki M, Iwata Y, et al. Left midcardiac border of frontal chest radiographs of patients with annulo-aortic ectasia. *Radiat Med*. 1997; 15: 367-73.
- Bozbuga NU, Erentuğ V, Şişmanoğlu, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome during childhood: A case report with ascending aortic aneurysm. *Med Bull İstanbul* 2003; 36: 20-4.
- Groenink M, Rozendaal L, Naeff MSJ, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart* 1998; 80: 163-9.
- Del Rio M, Liotta D. Anatomic and functional aspects of the aorta. In: Liotta D, Del Rio M, Cooley DA, Cabrol C, Griep RB, Bonser RS, Kato M, editors. *Diseases of the Aorta*. 1st ed. Buenos Aires: Domingo Liotta Foundation Medical; 2001. pp.1-22.
- Rozendaal L, Groenink M, Naeff MSJ, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart* 1998; 79: 69-72.
- Coselli JS, LeMaire SA, Buket S. Marfan syndrome: the variability and outcome of operative management. *J Vasc Surg* 1995; 21: 432-43.
- Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JPG, et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999; 82: 499-504.
- Ingu A, Ando M, Okita Y, et al. Redo operation for thoracoaortic aneurysm after entire aortic replacement. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1766-7.
- Kirali K, Erentuğ V, Rabuş MB, et al. Extensive aortic surgery in Marfan syndrome: 16-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003; 11: 337-41.
- Nawa S, Ikeda E, Ichihara S, et al. A true aneurysm of axillary-subclavian artery with cystic media necrosis: an unusual manifestation of Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 562-4.
- Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan Syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke* 1999; 30: 1632-6.
- Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002; 33: 680.
- Behan WM, Longman C, Petty RK, et al. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 633-8.
- Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P, De Backer W, Wauters EF. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin Genet* 2001; 60: 360-5.
- Cistulli PA, Richards GN, Palmisano RG, et al. Influence of maxillary constriction on nasal resistance and sleep apnea severity in patients with Marfan's syndrome. *Chest*. 1996; 110: 1184-8.
- Rigante D, Segni G, Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bulbous dysplasia. *Respiration* 2001; 68: 621-4.
- Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 309-14.
- Alexiou C, Langley SM, Charlesworth P, et al. Aortic root replacement in patients with Marfan syndrome: The Southampton experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1502-8.
- Codecasa R, Mariani MA, D'Alfonso A, et al. Current indications for elective surgical treatment of dilated ascending aorta: a new formula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1528-30.
- Kirali K, Yakut N, Güler M, et al. Surgical treatment of siblings with Marfan syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 138-41.
- Yakut C. A new modified Bentall procedure: the flanged technique. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 2050-2.
- Kirali K, Mansuroğlu D, Ömeroğlu SN, et al. Five years experience in aortic root replacement with the flanged composite graft. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1130-7.
- David TE, Armstrong S, Ivanov J, et al. Results of aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 39-46.
- Umafia JP, Lai DT, Mitchell RS, et al. Is medical therapy still the optimal treatment strategy for patients with acute type B aortic dissections? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 896-910.
- Akıncı E, Erentuğ E, Erdoğan HB, Bozbuga N, Erkinç A. Marfan sendromuna bağlı progresif aort anevrizmasında aşamalı cerrahi tedavi; olgu sunumu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 85-8.
- Cooley DA. Aortic arch repair. In: Liotta D, del Rio M, Cooley DA, Cabrol C, Griep RB, Bonser RS, Kato M, editors. *Diseases of the Aorta*. 1st ed. Buenos Aires: Domingo Liotta Foundation Medical; 2001. p313-20.
- Nishimura M, Ohtake S, Sawa Y, et al. Selective antegrade cerebral perfusion for thoracic aneurysms involving aortic arch. In: Liotta D, del Rio M, Cooley DA, Cabrol C, Griep RB, Bonser RS, Kato M, editors. *Diseases of the Aorta*. 1st ed. Buenos Aires. Domingo Liotta Foundation Medical; 2001. p419-26.
- Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94: 2708-11.
- Van Karnebeek CDM, Naeff MSJ, Mulder BJM, et al. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 129-37.
- Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, et al. Marfan Syndrome: long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; 91: 728-33.
- Westaby S, Katsumata T, Vaccari G. Aortic root replacement with coronary button reimplantation: low-risk and predictable outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 259-65.
- Niinami H, Aomi S, Tagusari O, et al. Extensive aortic reconstruction for aortic aneurysms in Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1864-7.
- Kazui T, Yamashita K, Terada H, et al. Late reoperation for proximal aortic and arch complications after previous composite graft replacement in Marfan patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1203-7.
- Kirali K, Mansuroğlu D, Rabuş MB, et al. Does conservative surgical approach improve early and late outcome in patients with acute type A aortic dissection? *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 23-30.
- Gott VL, Pyeritz RE, Cameron DE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 100 patients. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 38-45.
- Karck M, Kallenbach K, Hagl C, et al. Aortic root surgery in Marfan syndrome: comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 391-8.
- Kirsch M, Soustelle C, Houël R, et al. Risk factor analysis for proximal and distal reoperations after surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 318-25.
- Ceviz M, Ünlü Y, Bect N, et al. Aortic arch replacement in acute dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 586-7.
- Fleck TM, Hutschala D, Tschernich H, et al. Stent graft placement of the thoracoabdominal aorta in a patient with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1541-3.