

Original Article

OPŠTA ANESTEZIJA KOD ADOLESCENTKINJE SA MARFANOVIM SINDROMOM I DILATACIJOM AORTE – PRIKAZ SLUČAJA (MARFANOV SINDROM: ANESTEZIOLOŠKA RAZMATRANJA)

Igor Krunić¹, Ana Mandraš¹, Zoran Paunović¹, Stanko Miličković², Vesna Stevanović¹, Slađana Vasiljević¹

¹Institut za majku i dete dr Vukan Čupić

²Institut za ortopediju "Banjica"

Sažetak

Uvod: Marfanov sindrom je genetski determinisana bolest vezivnog tkiva koja se ispoljava u detinjstvu i perzistira do adultnog doba. Fenotipske karakteristike bolesti su različite a kao najznačajnija karakteristika izdvaja se dilatacija ascendentne aorte. Ruptura ili disekcija aorte tokom anestezije je komplikacija koja povećava rizik za perioperativne komplikacije i smrtni ishod. **Prikaz slučaja:** U ovom radu je prikazan perioperativni tok adolescentkinje sa graničnom dilatacijom korena aorte, Valsalvinih sinusa i ascendentne aorte tokom opšte anestezije za korekciju deformiteta kičme. Cilj preoperativne pripreme je bio identifikacija svih karakteristika bolesti koje povećavaju rizik za nastanak komplikacija dok je izabrana tehnika anestezije bazirana na upotrebi opioida imala za cilj da obezbedi hemodinamsku stabilnost. Protektivna strategija ventilacije pluća je prevenirala nastanak pneumotoraksa, atelektaza i poremećaja gasne razmene. Pažljiva priprema za velike gubitke krvi upotrebom kolektora je omogućila spašavanje polovine intreoperativno izgubljenog volumena krvi. Perioperativni tok je protekao bez komplikacija. **Zaključak:** Pacijenti sa Marfanovim sindromom su pacijenti svih uzrasnih grupa. Često zahtevaju različite hirurške intervencije. Bez obzira na vrstu hirurgije cilj svake anestezije i preoperativne pripreme je prevencija očekivanih komplikacija.

Cljučne reči: opšta anestezija; Marfanov sindrom; dilatacija aorte

Summary

Introduction: Marfan syndrome is autosomal dominant connective tissue disorder. It becomes evident in childhood and persists through adulthood. Phenotype characteristics of disease are very different. Aortic dilatation stands out as one the most important. Rupture or dissection of aorta during anesthesia is a serious complication that increases the risk for perioperative complications and mortality rate. **Case report:** We described perioperative course in adolescent with borderline dilatation ascending aorta and aortic root as well as dilatation of sinuses of Valsalva during general anesthesia for spine deformity surgical correction. The aim of preoperative preparation was to identify all features of disease that increase risk for complications while chosen opioid based anesthesia technique aimed to preserve hemodynamic stability. Lung protective ventilation strategy prevented pneumothorax, atelectasis and other respiratory complications. Careful preparation for major blood losses using cell saver enabled saving half of intraoperative lost blood volume which was returned to patient. Whole perioperative course was uneventful. **Conclusion:** Patients with Marfan syndrome can be found in every age group. They often require different surgical procedures. Regardless of surgery, aim of every anesthesia and preoperative preparation is to prevent predictable complications.

Key words: general anesthesia, Marfan syndrome, aortic root dilatation

Uvod

Marfanov sindrom (MFS) je autozomno dominantna multisistemska bolest u čijoj osnovi je mutacija FBN1 gena koji kodira fibrilin. Fibrilin je glikoprotein koji formira ekstracelularni mikrofibrile, esencijalne za nastanak normalnog vezivnog tkiva i održavanje homeostaze tkiva sekvenciranjem i skladištenjem faktora rasta beta (TGFβ). Prisustvo patološkog fibrilina dovodi do

izmenjenog vezivnog tkiva u celom telu sa sledstveno šarenolikom kliničkom prezentacijom bolesti. Incidenca bolesti se kreće, u zavisnosti od autora od 1-3 na 3000 - 5000 rođenih. Marfanov sindrom je praćen oštećenjem sistema organa različitog stepena.¹ Ova procena zavisi dosta od karakteristika bolesti (tabela 1).² Mutacije FBN1 gena daju je veoma različit fenotipski spektar, od klasičnih karakteristika koje se prezentuju u detinjstvu ili odraslom dobu, do teške forme MFS koja se ispo-

Tabela 1: Kliničke manifestacije Marfanovog sindroma⁵

Muskuloskeletni sistem (minimalno četiri čine major kriterijume) ^α
Major kriterijumi
Pectus carinatum
Pectus excavatum (za operaciju)
Redukovan odnos gornji/donji segment ili odnos raširene ruke i visina > 1.05
Znak „zgloba“ i „palca“
Skolioza >20° ili spondilolisteza
Redukovana ekstenzija u laktu (<170°)
Medijalna dispozicija medijalnog maleolusa koja formira pes planus
Protruzija acetabuluma bilo kog stepena
Minor kriterijumi
Pectus ekskavatum (umeren)
Hipermobilnost zglobova
Gotsko nepce sa malpozicijom zubima
Facijalna dismorfija (dolichocefalija, malarna hipoplazija, enoftalmos, retrognacija, nisko položene palpebralne fisure)
Oči^β
Major kriterijumi
Ektopija sočiva
Minor kriterijumi
Abnormalno zaravnjena kornea
Velika aksijalna dužina jabučice
Hipoplazija irisa ili cilijarnog mišića (otežana mioza)
Kardiovaskularni sistem^γ
Major kriterijumi
Dilatacija scedentne aorte sa ili bez regurgitacija i uključujući najmanje Valsalvine sinuse
Disekcija ascendentne aorte
Minor kriterijumi
Prolaps mitralne valvule sa ili bez regurgijacije
Dilatacije plućne arterija u odsustvu valvularne ili stenize grana plućne arterije kod mlađih od 40 godina
Kalcifikacija mitralnog anulusa kod mlađih od 40 godina
Dilatacija ili disekcija descendentne torakalne ili abdominalne aorte kod mlađih od 50 godina
Respiratorni sistem^δ
Major kriterijumi – nema
Minor kriterijumi
Spontani pneumotoraks
Apikalne bule
Koža i potkožno tkivo^ε
Major kriterijumi – nema
Minor kriterijumi
Strije (nastale bez provokacije)
Rekrentne herinije
Nervni sistem
Major kriterijumi
Lumboskarlana duralna ektažija
Minor kriterijumi – nema
Genetika
Major kriterijumi (jedan od)
Roditelj, dete, brat/sestra koji imaju neki od dijagnostičkih kriterijuma nezavisno
Potvrđena mutacija FBN1 gena
Prisustvo halotipa FBN1 mutacije, nasleđeno poreklom, dokazan da je nedvosmisleno udružena sa Marfanosvim sindromom u porodici
Minor kriterijumi - nema

α-minimalno 2 major ili 1 major i dva minor kriterijuma ;β-minimalno 2 kriterijuma;γ-samo 1 minor kriterijum je dovoljan; δ-1 minor kriterijum; ε- 1 minor kriterijum

ljava u neonatalnom uzrastu. Postavljanje sumnje i dijagnoze je „olakšano“ u situaciji pozitivne porodične anamneze (majka, otac, rođeni brat/sestra) dok je se problematika usložnjava kod pacijenata sa novonastalim mutacijama čiji procenat nije mali i iznosi 25%. Kako se neke fenotipske karakteristike ispoljavaju tokom rasta i razvoja, deca i adolescenti mogu da se klasifikuju kao suspektan MFS i tada zahtevaju redovno praćenje od strane pedijatra. Diferencijalna dijagnoza uzima u obzir sledeće sindrome: sindrom prolapsa mitralne valvule, MASS fenotip, familijarna ektopija sočiva, Shprintzen-Goldberg sindrom, Weil-Machesani sindrom, Loeys-Dietz sindrom, kongenitalna kontraktarna arahnodaktilija, Ehlers-Danlos sindrom (vaskularna i kifoskoliotična forma), homocistinuria, Stikler sindrom i fragilni X sindrom.^{2,3} Klinička dijagnoza se postavlja na osnovu jasnih kriterijuma (tabela 2) i potvrđuje genetskim ispitivanjima.⁴ Klasične

kliničke manifestacije MFS obuhvataju okularne (dislokacija sočiva, miopija), kardiovaskularne (dilatacija aorte sa regurgitacijom, prolaps mitralne valvule sa regurgitacijom) i muskuloskeletne abnormalnosti (preterani rast dugih kostiju, skolioza, kifoza, protruzija acetabuluma). Pacijenti mogu imati spontane pneumotorakse, lezije kože kao što su strije i promene na centralnom nervnom sistemu kao što je duralna ektazija.⁴ Kardiovaskularne manifestacije, naročito dilatacija proksimalnog segmenta ascendentne aorte povećavaju rizik za mortalitet ovih pacijenata. Strukturne abnormalnosti i poremećena homeostaza mikrofibrilarnog matriksa dovode do vaskularnog remodelovanja koje se karakteriše elastolizom i nenormalnim interakcijama ćelijskog matriksa što predstavlja osnovu fenotipskih karakteristika aorte pacijenata sa MFS.⁵ Ruptura ili disekcija aorte povećava mortalitet za 50%.⁶ Preveniranje komplikacija predstavlja veliki

Tabela 2: Revidirani Ghent kriterijumi za postavljanje dijagnoze Marfanovog sindroma²

<i>Definitivna dijagnoza MFS (jedan od kriterijuma)</i>
Koren aorte ≥ 2 z skor i ektopija očnog sočiva
Koren aorte ≥ 2 z skor i FBN1 mutacija
Aortic root ≥ 2 z score and systemic score ≥ 7
Ektopija sočiva i FBN1 mutacija poznata da je udružena sa MFs
Pozitivna porodična anamneza na MFS i ektopija sočiva
Pozitivna porodična anamneza na MFS i sistemski skor ≥ 7
Pozitivna porodična anamneza na MFS i koren aorte ≥ 3 z skor kod mlađih od 20 godina ili ≥ 2 z skor kod starijih od 20 godina
<i>Potencijalna dijagnoza MFS</i>
FBN1 mutacija sa koranom aorte z score < 3 kod mlađih od 20 godina

izazov za anesteziologa. U ovom radu biće prodiskutovan klinički slučaj kod adolescentkinje sa MFS i dilatacijom aorte koja je bila u opštoj anesteziji zbog posteriorne spondilodeze Th4-L4 spinalnih segmenata.

Pikaz slučaja

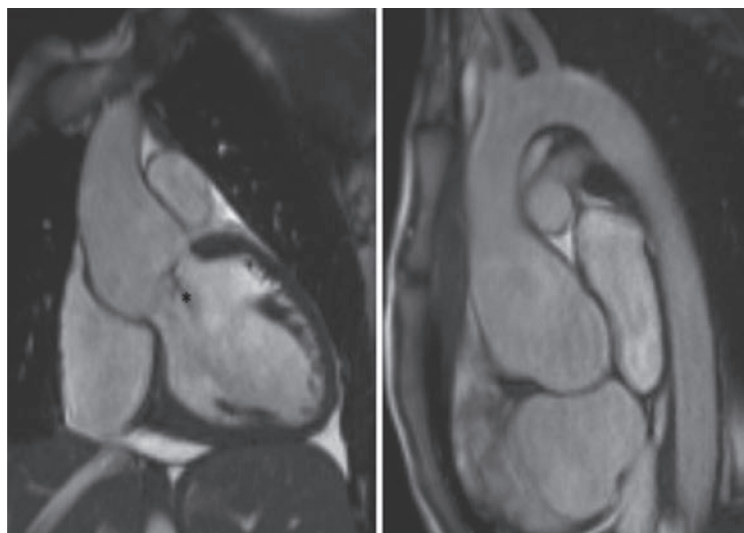
Informisani pristanak roditelja je dobijen odmah po prijemu u našu ustanovu. Naš pacijent je bila sedamnaestogodišnja devojka, TM 65 kg, TV 183 cm, sa dokazanom mutacijom u FBN1 genu. Dijagnoza MFS je postavljena dve godine pre

planirane ortopedске intervencije. Do tada je bila bez tegoba, bavila se aktivno odbojkom i pratila se kod kardiologa zbog prolapsa mitralne valvule sa opisanim regurgitacionom frakcijom od + 0,5 u četvrtoj godini života. Bila je jednom u opštoj anesteziji, takođe u našoj ustanovi, zbog operacije krajnika u 4. godini života. Ortopedu se javila zbog „krive kičme“ po nalogu sportskog lekara. Radigrafijom je ustanovljena kifoskolioza sa lumbalnom i torkalanom krivinom 62° i 42° prema Kob (engl. Cobb) klasifikaciji i postavljena sumnja na MFS kao i indikacija za operaciju. Posledični

kardiološki pregled je potvrdio promene aorte i levog srca a genetski izolat je pokazao mutaciju u FBN1 genu. Magnetna rezonanca srca je potvrdila kardiološki nalaz i konkluzivna je za MFS (Slika 1). Dve godine je praćena dinamika progresije bolesti uz terapiju lorsatanom i presololom. Na preoperativnom anesteziološkom pregledu isključene su vidljive kraniofacijalne malformacije kao

i malpozicija zuba i vilice, Malampati skor je bio I. Preoperativni ehokardiografski pregled je pokazao dijastolnu disfunkciju levog srca (EDD Z skor +5.1), dilatacija ascendentne aorte (Z scor do +6.6) sa hemodinamski značajnom aortnom insuficijencijom (AR +2-3) i prolapsom mitralne valvule sa mitralnom regurgitacijom (MR +1). Tokom trinesatogodišnjeg perioda, kod naše pacijentkinje

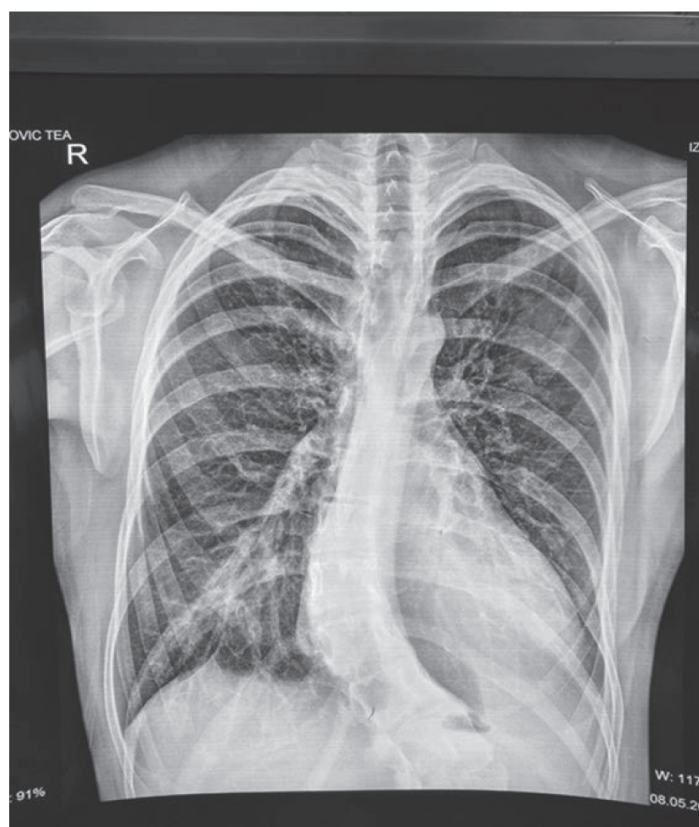
Slika 1. Magnetna rezonanca srca



*Magnetna rezonanca srca na kojoj se vidi dilatacija korena aorte, Valsalvinih sinusa I ascendentne aorte sa srednjim mlazom regurgitacije na aortnoj valvuli

se regurgitaciona frakcija na mitralnoj valvuli pogoršala od + 0.5 do + 1. Preoperativni dvadesetčetvoročasovni EKG zapis je potvrdio sinusni ritam, prosečne srčane frekvence 54/min sa poremećajem ritma po tipu polimorfni ekstrasistola, dominantno u formi bigemijina. Preoperativna radiografija pluća pokazala je samo desnostrane pleuralne adhezije bez znakova emfizema ili efuzije (Slika 2). Preoperativno spiromertijsko ispitivanje je pokazalo normlanu plućnu funkciju. Ostale biohemijske analize su bile potpuno uredne. Lična terapija lorsatanom i metoprololom je nastavljena do dana operacije. Premedicirana je midazolamom 2 mg iv. Po postavljanju neinvazivnog hemodinamskog monitoringa registrovane su ventrikularne ekstrasistole po tipu bigeminije, očekivani nalaz na osnovu preoperativnog EKG-a. Nakon postavljanja bispektralnog indeksa monitoringa i preoksigenacije (inspiratorna frakcija kiseonika 80%) pacijentkinja je uvedena u opštu anesteziju. Uvod u anesteziju je bio intravenski: lidokain 60 mg, propofol 130 mg, fentanil 200 mcg iv uz kontinuiranu infuziju

fentanila (300 mcg/ml, 5-7 ml/h). Nakon pozitivne potvrde neometane manuelne ventilacije maskom dat je rokuronijum 1,2 mg/kg. Direktna laringoskopija je izvedena krivom (Macintosh) špatulom broj 3, evidentiran Kormack Lehan (Cormack Lehan) vizualizacioni stepen 1 i intubacija izvedna u prvom pokušaju tubusom broj 7.0. U skladu sa protektivnom strategijom ventilacije inicijalni parametri na ventilatoru su bili: Vt 7 ml/kg, respiratorna frekvencija 14, insipratorna frakcija kiseonika 40% i pozitivni end ekspiratorni pritisak 5, povećan do 7 cmH₂O nakon uspostavljanja invazivnog hemodinamskog monitoringa. Nakon uvod kanulirana je desna radijalna arterija i desna jugularna vena, postavljen urinarni kateter i pacijentkinja nameštena u pronaciju sa pažljivim pozicioniranjem glave kako bi se izbegla kompresija očiju. Pre reza je data traneksamična kiselina i cefazolin. Zbog očekivanih gubitaka krvi izvršene su pripreme za intraoperativnu autotransfuziju. Održavanje anestezije je obezbeđeno fentanilom (300 µg/ml; 5-7 ml/h) i sevofluranom 1-1,5 vol

Slika 2. Preoperativna radiografija pluća

% uz boluse midazolama na svakih 90 minuta. Operacija je trajala 360 minuta. BIS vrednosti su se kretale između 42-50, TA prosečan 95/60/57 mmHg, puls 57/min uz održavanje sinusnog ritma sve vreme operacije a diureza je bila 1,3ml/kg/h. Sve vreme operacije su ventilacija i oksigenacija, procenjene pomoću gasnih analiza, bile u fiziološkom opsegu, kao i vrednosti laktata (0.9 – 2.1). Ukupni gubitak krvi je bio 1253 ml. Autotransfuzijom pomoću kolektora (engl cell saver) vraćeno je 785 ml krvi tokom operacije. Po završetku intervencije ekstubirana je u operacionoj sali i prebačena u jedinicu intenzivnog lečenja. Dvanaest sati nakon operacije započeta je tromboporifilaksa niskomolekularnim heparinom. Per os unos je započet 5 sati nakon operacije. Kontrola bola postignuta je kombinacijom morfina i ketoprofena. Dva dana nakon operacije je prevedena na odeljenje a nakon 6 dana optuštena kući.

Diskusija

Iako progresiju MFS prati pad kvaliteta života, pacijenti kod kojih se dijagnoza postavi na vreme imaju uglavnom normalan životni vek.⁷ Kod naše

pacijentkinja je definitivna dijagnoza MFS postavljena izolacijom mutacije u FBN1 genu u četrnaestoj godini života kada je, pored prolapsa mitralne valvule, postao evidentan deformitet kičme a potom i dokazana dilatacija aorte. Indikacija za operativno lečenje deformiteta je postavljena odmah dok je odlučeno da se progresija promena na aorti prati redovnim kardiološkim pregledima. Prvi zahtev kod pacijenata sa MFS koji kreira anesteziološki plan odnosi se na postojanje karniofacijalnih malformacija koje mogu otežati uspotavljanje disajnog puta kao što su retrognacija i malpozijica zuba, gotsko nepce i luksacija temporomandibularnog zgloba. U našem slučaju ove odlike sindroma nisu postojale te je intubacija traheje izvedena bez komplikacija. Bez obzira, odlučili smo da oprema za zbrinjavanje potencijalno otežanog disajnog puta bude spremna. Drugi izazov vezan je za respiratorni sistem. Usled deformiteta grudnog koša pacijenti sa MFS mogu imati poremećaj plućne funkcije po tipu restrikcije. Dominantan deformitet je kifoskolioza koju uglavnom prati poremećaj plućne funkcije kada je krivina preko 70 ° prema Kobu mada se pad forsiranog vitalnog kapaciteta može zabeležiti i kod skoliozičnih uglova oko 55°.⁸

Takođe, usled postojanja abnormalnih mikrofibrila i elastičnih vlakana gubitak elasticiteta u svim strukturama disajnog sistema je izvestan te pacijenti mogu imati lako kolapsibilne disajne puteve na svim nivoima grananja a treba očekivati i gubitak integriteta zida alveola kao i emfizematozne morfološke abnormalnosti. Distalni acinarni emfizem (paraseptalni emfizem) je najčešći tip koji se viđa u MFS. Prisustvo emfizematoznih bula predisponira nastanak pneumotoraksa kod jedne desetine pacijenata. U literaturi se mogu naći i podaci o udruženosti MFS sa hipereaktivnim disajnim putem i veoma retko sa intersticijalnom fibrozom i brohnektazijama.⁸ Zato se preoperativno proverava postojanje poremećaja plućne funkcije. Tumačenje spirometrijskih testova u MFS se izvodi uz korekciju prema koeficijentu „raspon ruku/visina“ koji je kod obolelih od MFS veći od 1,05. Naša pacijentkinja je imala normalnu funkciju pluća a radiografijom pluća je isključeno postojanje emfizema. U skladu sa plućnom patohistologijom, rizicima od nastanka intraoperativnog pneumotoraksa kao i protokolima naše bolnice, tokom opšte anestezije primenjena je protektivna strategija ventilacije. Rezultat ovakve strategije je bila normalna gasna razmena tokom cele operacije, ekstubacija odmah po završenoj operaciji i odsustvo atelektaze i pneumotoraksa na kontrolnoj postoperativnoj radiografiji pluća. Kao posebna pretnja kod obolelih od MFS izdvaja se potencijalna disekcija i/ili ruptura aorte. Naime, usled nenormalne aktivnosti TGF β i metaloproteza poremećena je homeostaza celularnog matriksa i na nivou kardiovaskularnog sistema. Posledična fenotipska manifestacija je dilatacija proksimalne ascedentne aorte, proksimalna dilatacija plućne arterije, zadebljanje i prolaps jedne ili obe atriioventrikularne valvule sa ili bez regurgitacije, kalcifikacija mitralnoga anulusa i retko dilatativna kardiomiopatija bez kritične valvularne disfunkcije.⁶ Kod mlađe dece, za razliku od odraslih, dominantan nalaz može biti insuficijencija mitralne valvule, toliko kritična da dovede do kongestivne srčane insuficijencije, plućne hipertenzije i smrtnog ishoda u ranom detinjstvu.⁶ Kardiovaskularne manifestacije bolesti su se kod naše pacijentkinje prikazale u ranom detinjstvu prolapsom mitralne valvule da bi deset godina kasnije progredirale do dilatacije aorte. Dilatacija aorte progredira vremenom i postaje

evidentna do osamnaeste godine života. Kod nedijagnostikovanih pacijenata, smrtnost usled rupture nastaje najčešće do četrdesete godine i iznosi oko 50%. Progresija dilatacije se prati periodično (obavezno godišnjom ehosonografijom a prema indikacijama rade se CT angiografija ili NMR), kvantifikuje se pomoću Z skora u skladu sa nomogramima.⁹ Na osnovu veličine i brzine dilatacije aorte, insuficijencije aortne valvule i pozitivne porodične anamneze o disekciji donosi se odluka o hirurškom lečenju.¹⁰ Kod naše pacijentkinje je dilatacija aorte progredirala tokom dve godine praćenja a preoperativno je bila 49mm (Z skor 6,7) na bulbusu i 39,8 mm (Z skor 6,65) na ascedentnoj aorti. U momentu pisanja ovog rada, odnosno 8 meseci nakon spinalne hirurgije, dilatacija bulbusa kod naše pacijentkinje je veća za 3 mm, aortna regurgitacija se pogoršala i ona je postala kandidat za kardiohirurško lečenje. Rizik za intreoperativnu disekciju ili rupturu aorte kod ovih pacijenata je visok te je glavni anesteziološki cilj prevencija oscilacija krvnog pritiska i pulsa. Kako intubacija traheje može da dovede do hemodinamskih oscilacija trebalo bi da se izvede pažljivo u dovoljno dubokoj anesteziji. U cilju prevencije tahikardije i hipertenzije tokom intubacije, pored propofola i fentanila na uvodu u anesteziju, devojčica je dobila i bolus od 1,5mg/kg lidokaina pre intubacije, metod koji se pokazao efikasan u prevenciji hemodinamskih oscilacija izazvanih direktnom laringoskopijom.^{11,12} U literaturi su opisane različite tehnike anestezije a mi smo se odlučili za kombinaciju fentanila, midazolama i sveoflurana, farmakoloških agenasa sa dobro poznatim farmakodinamskim profilom, za postizanje uske kontrole pritiska na donjim granicama fizioloških vrednosti. Iskoristili smo dobro utvrđene prednosti tehnike opioidne anestezije u održavanju kardiovaskularne stabilnosti kod onih pacijenata kod kojih je uska kontrola hemodinamike imperativ.¹³ Umerene doze fentanila (7 mcg/kg/h) i sevoflurana (1,5 vol%) bile su dovoljne da atenuiraju odgovor na hirurški stres, obezbede dovoljnu dubinu anestezije (prosečan BIS 45) i održer perfuzioni pritisak oko 60 mmHg. Kako se kod velikih ortopedskih operacija očekuju značajni gubici krvi, kontrola hemostaze i nadoknada volumena u cilju održavanja perfuzije je neizostvan deo anesteziološkog plana. Mi smo autotransfuzijom (eng cell saver) obezbedili 785 ml autologe krvi kao i

primena antifibrinolitika traneksamične kiseline intra i postoperativno. Ova strategija se pokazala u našem slučaju kao dobar izbor imajući u vidu da su postoperativne vrednosti hemoglobina bile 10 g/dl a nismo imali komplikacije u vidu postoperativnog krvarenja. Treba napomenuti da se kod pacijenata sa MFS često, kao karakteristika sindroma, javlja „sleep apnea“ te pažljivo treba titrirati opioide da ne dođe do respiratorne depresije i odlaganja ekstubacije. Naša pacijentkinja nije imala preoperativno apnoične krize tako da nismo očekivali ovu vrstu komplikacija.

Zaključak

Pacijenti sa MFS uglavnom normalan životni vek ukoliko se dijagnoza postavi na vreme. Rano postavljanje sumnje u dečijem uzrastu, praćenje, razvoj hirurških tehnika i usavršavanje tehnika anestezije ukazuje na multidisciplinarni pristup u lečenju pacijenata sa MFS. Pozitivan efekat na kardiovaskularnu stabilnost koju nosi opioidna anestezija je prepoznat osamdesetih godina dvadesetog veka. Osim kod kardiohirurških operacije, tehnika opioidne anestezije je našla svoju primenu u svim anesteziološkim scenarijima koji zahtevaju maksimalnu intraoperativnu kardiovaskularnu stabilnost. Kod pacijenata sa MFS i dilatacijom aorte predstavlja siguran izbor za intraoperativnu kontrolu hemodinamike.

Literatura:

1. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337–9.

2. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366 (9501):1965–1976.

3. Rybczynski M, Bernhardt AM, Rehder U et al. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(24):3157–3166

4. Tinkle BT, Saal HM, COMMITTEE ON GENETICS et al. Health Supervision for Children With Marfan Syndrome. *Pediatrics* 2013;132(4):1059-1073

5. Castellano JM, Kovacic JC, Sanz J, Fuster V. Are we ignoring the dilated thoracic aorta? *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254:164-174.

6. Castellano JM, Silvay G, Castillo JG. Marfan Syndrome: Clinical, Surgical and Anesthetic Considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(3):260-71

7. Vanem TT, Rand-Hendriksen S, Brunborg C, Geiran OR, Roe C. Health-related quality of life in Marfan syndrome: a 10-year follow-up. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:376-384

8. Tun MH, Borg B, Godfrey M, . Respiratory manifestations of Marfan syndrome: a narrative Review. *J Thorac Dis* 2021;13(10):6012-6025

9. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Mystery of the Z-Score. *Aorta* 2016;4(4):124-130

10. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*. 2022;80 (24) e223–e393

11. Mostafa HM, Ibrahim RA, Hasanin A, Helmy NY, Mahrous AAN. Intravenous lidocaine for attenuation of pressor response after endotracheal intubation. A randomized, double-blinded dose-finding study. *Egyptian journal of anesthesia* 2023;39(1):241-248

12. Clivio S., Putzu A., Tramèr MR. Intravenous Lidocaine for the Prevention of Cough: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia and Analgesia*, 129(5):1249-1255

13. Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, Naik A et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 2019;57:57-62

Datum prijema rada: 12.03.2024.; Prva ispravka rukopisa: 18.06.2024.; Rad prihvaćen: 06.07.2024.