

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA SINDROM MARFAN

Imraatul Husniah¹

¹ Program Studi Profesi Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandarlampung, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Marfan merupakan kelainan genetik jaringan ikat, bersifat autosomal dominan, dan disebabkan oleh mutasi pada gen *fibrillin-1 gene* (FNB1). Prevalensi sindrom Marfan yaitu 2-3 per 10.000 penduduk. Rasio perbandingan penderita antara laki-laki dan perempuan adalah sama. Sekitar 75% pasien mempunyai riwayat keluarga menderita penyakit ini. Gejala yang timbul sangat kompleks, meliputi gejala pada sistem kardiovaskular, okular, skeletal, pulmonal, dan kulit. Dilatasi *root* aorta merupakan penyebab utama yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit sindrom Marfan. Diagnosis sindrom Marfan ditetapkan berdasarkan kriteria diagnostik *Ghent nasology*, untuk pasien dengan atau tanpa riwayat keluarga. Umumnya kriteria ini dilihat dari aneurisma/diseksi aorta dan ektopia lentis. Selain itu juga terdapat kriteria sistemik sebagai alat diagnostik untuk manifestasi klinis pada sistem organ lain. Diperlukan adanya monitoring pada pasien sindrom marfan untuk mengontrol keabnormalitasan pada aorta. Monitoring penyakit biasanya dilakukan dengan ekokardiografi, *computed tomography* (CT) dan *cardiovascular magnetic resonance* (CMR). Terapi pada sindrom Marfan terbagi atas terapi medis dan pembedahan. Terapi medis yang digunakan yaitu penghambat β , *Angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEi), *selective angiotensin II type I receptor blockers* (ARB), dan doksisisiklin. Terapi pembedahan meliputi operasi *root* aorta, operasi stabilisasi untuk skoliosis, dan ekstraksi diafragma iris dan lensa untuk manajemen terapi okular.

Kata kunci: Sindrom Marfan, FNB1, *Root* aorta, Ektopia lentis

ABSTRACT

Marfan syndrome is a connective tissue disorder, autosomal dominant and caused by mutation of fibrillin-1 gene (FNB1). Prevalence is 2-3 per 10.000. No gender differences. Approximately 75% of patients have a family background of this disease. The clinical manifestation is complex, included abnormalities in cardiovascular, ocular, skeletal, pulmonal and skin. Dilatation in the aortic root is the main cause of morbidity and mortality in this disease. Diagnosis of Marfan syndrome set based on Ghent nasology diagnostic criteria, for the patient with or without family history. More weight will be given to the two cardinal features of Marfan syndrome: aortic root aneurysm/dissection and ectopia lentis. There is also systemic criteria for diagnosed the other clinical manifestation. The monitoring of patients with Marfan syndrome should undergo an echocardiographic, computed tomography (CT) and cardiovascular magnetic resonance (CMR). The therapy of Marfan syndrome is using both medical and surgery. The medical therapy is using a β blockers, Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), selective angiotensin II type I receptor blockers (ARB), and doxycycline. Meanwhile the surgery included root aortic surgery, scoliosis stabilization surgery, and diaphragma extraction of iris and lense for the ocular therapy.



Keywords: Marfan syndrome, FBN1, Aortic root, Ectopia lentis

1. PENDAHULUAN

Sindrom Marfan merupakan suatu kelainan jaringan ikat yang disebabkan oleh mutasi pada gen FBN1 dimana gen tersebut terdapat pada kromosom 15q21 yang mengkode fibrilin-1, suatu glikoprotein pada matriks ekstraseluler.^[1]

Sindrom marfan pertama kali ditemukan pada tahun 1896 oleh dokter anak Antoine Bernard-Jean Marfan. Sejak saat itu, suatu abnormalitas yang melibatkan sistem kardiovaskular, okular, skeletal, pulmonal, dan kulit dideskripsikan sebagai sindrom marfan.^[2]

Prevalensi sindrom marfan yaitu 2-3 per 10.000 penduduk dan 25-30% adalah suatu mutasi baru. Rasio perbandingan penderita antara laki-laki dan perempuan adalah sama. Sekitar 75% pasien mempunyai riwayat keluarga menderita penyakit tersebut. Berdasarkan data catatan medis Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHK), tercatat 39 kasus sindrom Marfan pada tahun 2006-2012, dan 6 kasus diantaranya dilakukan operasi katup aorta.^[1,3,4]

2. PEMBAHASAN

Sindrom Marfan merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal dominan, ditandai dengan fenotip yang heterogen. Sebagian besar kasus sindrom Marfan disebabkan oleh mutasi pada gen *fibrilin-1 gene* (FBN1). FBN1 merupakan gen yang terdiri dari 65 exon dan terletak di kromosom 15q-21. Fibrilin-1 merupakan matriks glikoprotein yang berisi serabut elastis. Terdapat >3000 mutasi yang telah diidentifikasi berhubungan dengan sindrom Marfan, di mana kebanyakan pasien mempunyai riwayat keluarga menderita penyakit tersebut. Namun sekitar 10% dari mutasi FBN1 tidak diturunkan melalui keluarga. Pada kurang dari 10% pasien dengan fenotip yang tidak khas, tidak terdapat mutasi pada gen FBN1, hal tersebut diduga terjadi karena delesi alel komplit maupun perubahan regulasi pada gen FBN1.^[5,6]

Meskipun terdapat perkembangan dalam pemahaman tentang genetika sindrom marfan, mekanisme molekuler yang mengarah pada pengembangan fenotip belum sepenuhnya dijelaskan. Fibrilin merupakan bahan utama dalam pembentukan mikrofibril. Mikrofibril merupakan komponen struktural dari ligamen suspensorium pada lensa mata dan juga merupakan substrat elastin pada aorta dan jaringan ikat lainnya. Mutasi pada gen FBN1 diyakini menyebabkan kelemahan struktural pada dinding aorta, dan kemudian menyebabkan dilatasi *root* aorta dan perubahan histologi. Kelemahan tersebut disebabkan karena molekul fibrilin-1 yang abnormal disintesis dan dikontrol oleh alel yang bermutasi, yang kemudian mengganggu pembentukan polimer fibrilin sehingga mikrofibril dari matriks ekstraseluler menjadi abnormal.^{2,7}

Sindrom Marfan melibatkan abnormalitas pada sistem kardiovaskular, okular, skeletal, pulmonal, dan kulit. Pada kelainan sistem kardiovaskular, 60-80% penderita sindrom Marfan mengalami dilatasi *root* aorta, di mana hal ini merupakan penyebab utama yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit tersebut. Dilatasi aorta dapat menyebabkan diseksi aorta dan atau disfungsi dari katup aorta. *Root* aorta mengalami dilatasi jika diameternya lebih dari 2 Z-score. Diameter *root* aorta dapat ditentukan melalui ekokardiografi transtorakal dan juga *magnetic resonance imaging* (MRI) jika terdapat deformitas dada.^{2,8,9,10}

Bagian yang paling sering terkena dampak dari sindrom Marfan yaitu katup atrioventrikular, terutama pada katup mitral. Terjadi penebalan, prolaps, dan regurgitasi pada katup. Pada aorta torakal dan abdominal, juga sering terjadi keabnormalitasan, mulai dari kekakuan sampai aneurisma aorta. Sekitar 50-60% pasien dewasa dan 50% pasien anak-anak dengan sindrom Marfan mengalami aneurisma aorta.^{8,11,12}



Manifestasi klinis pada mata yang sering ditemui pada pasien sindrom Marfan yaitu ektopia lentis. Hal ini dapat ditemukan pada sekitar 50-80% pasien sindrom Marfan. Gejala klinisnya berupa pandangan kabur, diplopia monokular, maupun nyeri orbita. Manifestasi klinis lainnya yaitu miopia (40% dari penderita sindrom Marfan), *iris transillumination defect* (ITD), strabismus (11,7%), dan glaukoma sudut terbuka.^[13,14]

Pada sistem skeletal, manifestasi klinis yang paling sering terjadi yaitu pertumbuhan tulang panjang yang disproporsional, sehingga menyebabkan deformitas dada anterior (*pectus carinatum*) dan dada posterior (*pectus excavatum*), pertumbuhan lengan dan kaki yang berlebih, dan araknodaktil. Manifestasi klinis yang lain meliputi kelemahan sendi, protusio asetabuli, dan skoliosis.^[11,15]

Skoliosis torakolumbar yang progresif dan *pectus excavatum* dapat menyebabkan penyakit paru restriktif. Emfisema dengan atau tanpa bula dapat menyebabkan pneumotoraks spontan, di mana hal ini diderita oleh 4-15% pasien sindrom Marfan. Dua per tiga dari pasien sindrom Marfan mengalami striae atrofise. Dibandingkan penyakit dengan kelainan jaringan ikat yang lain, pasien sindrom Marfan mempunyai tekstur dan elastisitas kulit yang normal.^[11]

Pada Ghent nosologi yang direvisi tahun 2010, kriteria diagnostik baru telah ditetapkan untuk pasien dengan atau tanpa riwayat keluarga yang didiagnosis sindrom Marfan. Bila tidak terdapat riwayat keluarga dengan sindrom Marfan, diagnosis bisa ditegakkan dengan 4 skenario yang berbeda:

1. Apabila terdapat dilatasi/diseksi *root* aorta dan ektopia lentis diagnosis sindrom Marfan dapat ditegakkan, terlepas dari ada atau tidaknya tanda-tanda sistemik kecuali terdapat hal yang menunjukkan *Sphrintzen-Goldberg syndrome* (SGS), *Loeys-Dietz syndrome* (LDS) atau bentuk vaskular dari Ehlers Danlos *syndrome* (vEDS).^[16]
2. Apabila terdapat dilatasi/diseksi *root* aorta dan mutasi FBN1 cukup untuk menegakkan diagnosis jika tidak terdapat ektopia lentis.^[16]
3. Apabila terdapat dilatasi/diseksi *root* aorta tetapi tidak terdapat ektopia

lentis dan status FBN1 masih belum diketahui atau negatif, diagnosis sindrom Marfan dikonfirmasi oleh adanya temuan sistemik lainnya (≥ 7 poin, sesuai dengan sistem skor yang baru). Akan tetapi, tanda-tanda yang mengesankan adanya SGS, LDS atau vEDS harus disingkirkan dan pemeriksaan genetik alternatif yang sesuai (TGFBR1/2, biokimia kolagen, COL3A1, pemeriksaan genetik lainnya yang relevan ketika diindikasikan) harus dilakukan.^[16]

4. Apabila terdapat ektopia lentis tetapi tidak terdapat *aortic root dilatation*/diseksi, identifikasi mutasi FBN1 diperlukan sebelum mendiagnosis sindrom Marfan. Bila mutasi FBN 1 tidak berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, pasien diklasifikasikan sebagai sindrom ektopia lentis.^[16]

Pada pasien yang terdapat riwayat keluarga sindrom Marfan, diagnosis bisa ditegakkan bila terdapat ektopia lentis, atau skor sistemik ≥ 7 atau *aortic root dilatation* dengan $Z \geq 2$ pada dewasa (≥ 20 tahun) atau $Z \geq 3$ pada seseorang berusia kurang dari 20 tahun.^[16]

Spesifisitas dan penggunaan untuk diagnostik dari manifestasi klinis pada sistem-sistem organ lainnya dievaluasi secara kritis oleh pendapat para ahli dan literatur yang ada. Beberapa manifestasi klinis dari kriteria minor pada Ghent nosology yang lama dihapuskan, tetapi kebanyakan dari tanda-tanda sistemik tetap terdapat pada kriteria sistemik.^[16]

Tiga poin ditetapkan untuk kombinasi *thumb* dan *wrist signs*. *Thumb sign* dikatakan positif bila seluruh tulang falang distal dari jempol yang diadduksi melebihi batas ulnar dari telapak tangan dengan bantuan atau tidak dibantu oleh pasien atau pemeriksa untuk mencapai adduksi yang maksimal. *Wrist sign* dikatakan positif bila ujung dari jempol menutup seluruh bagian dari kuku jari kelingking ketika kedua jari tersebut melingkari pergelangan tangan kontralateral. Bila hanya ada salah satu dari kedua pemeriksaan di atas, maka ditetapkan 1 poin.^[16]

Dua poin ditetapkan untuk manifestasi sistemik spesifik lainnya yakni deformitas dada anterior, deformitas kaki bagian belakang, pneumothoraks spontan, *dural ectasia*,



dan protrusi asetabulum. Pada sindrom Marfan, *pectus carinatum* diyakini lebih spesifik dibanding *pectus excavatum* dan ditetapkan 2 poin. *Pectus excavatum* atau dinding dada asimetris ditetapkan 1 poin. *Hindfoot valgus* (2 poin) dikombinasi dengan abduksi *forefoot* dan penurunan dari *midfoot* (yang dahulu dikatakan sebagai rotasi medial dari malleolus medialis) harus dievaluasi dari pandangan anterior-posterior. Pemeriksa harus membedakan hal ini dari 'flat foot' tanpa *hindfoot valgus* yang significant (1 poin). Setiap pneumothoraks yang terjadi secara spontan tetap merupakan gambaran diagnostik. Untuk deteksi ektasia dura lumbosakral, tidak ada metode yang lebih disukai (*CT* atau *MRI*) atau secara seragam dikatakan pada literatur dan kebijakan lokal. Ektasia dura bersifat sensitif tetapi bukan merupakan tanda yang spesifik untuk sindrom Marfan dan tidak lagi dikatakan setara dengan dislokasi lensa atau dilatasi *aortic root*. Ektasia dura sering terlihat pada LDS dan telah dideskripsikan pada mutasi yang terbukti vEDS. Protrusio acetabulum bisa dideteksi dengan menggunakan *x-ray*, *CT* atau *MRI*. Pada *x-ray* pelvis AP, protrusio medial dari asetabulum yang sekurang-kurangnya 3 mm melebihi garis *ilio-ischial* (Kohler) merupakan suatu hal diagnostik. Kriteria pada *CT* atau *MRI* belum ditetapkan, tetapi melibatkan hilangnya bentuk normal yakni bentuk oval pada inlet pelvis setinggi asetabulum.^[16]

Satu poin ditetapkan pada delapan manifestasi klinis lainnya, satu pada sistem kardiovaskular (prolaps katup mitral), mata (miopi, ≥ 3 Dioptri), dan 6 gambaran dari sistem organ lainnya. Hal ini tidak spesifik pada sindrom Marfan dan bisa terlihat pada kelainan jaringan ikat lainnya atau variasi normal pada populasi.^[16]

Satu poin untuk kombinasi manifestasi klinis antara penurunan rasio segmen atas dan segmen bawah tubuh (untuk Kaukasian $< 0,85$; belum ada data pengukuran untuk orang Asia) dan peningkatan rasio tangan dibentangkan dengan tinggi badan (untuk dewasa $> 1,05$) disertai dengan tidak adanya skoliosis yang bermakna. Pada orang Asia insidensi dari peningkatan rasio tangan dibentangkan dengan tinggi badan pada sindrom Marfan lebih rendah. Segmen bawah

didefinisikan sebagai jarak dari puncak simfisis pubis ke lantai saat berdiri, dan segmen atas adalah tinggi dikurangi segmen bawah. Satu poin untuk skoliosis atau kifosis thorakolumbal. Ekstensi siku dikatakan menurun bila sudut antara lengan atas dan lengan bawah kurang dari 170° . Satu poin juga ditetapkan pada karakteristik wajah bila pasien memiliki 3 dari 5 karakteristik wajah yang tipikal yakni *dolichocephaly*, *enophthalmos*, fisura palpebra yang miring dan ke bawah, *retrognathia* dan malar hipoplasia. Striae dikatakan suatu gambaran diagnostik yang bermakna jika letaknya pada daerah yang tidak umum seperti punggung bagian tengah, regio lumbal, lengan atas, axilaris dan paha, serta tidak berhubungan dengan perubahan berat badan yang mencolok atau hamil. Satu poin juga ditetapkan untuk prolaps katup mitral.^[16]

Skor maksimum dari semua manifestasi klinik kriteria sistemik tersebut yaitu 20, di mana skor ≥ 7 mengindikasikan adanya keterlibatan sistemik; rasio segmen atas/segmen bawah. Untuk lebih jelasnya, kriteria sistemik dari sindrom Marfan dirangkum dalam tabel 1.^[16]

Monitoring pada pasien sindrom Marfan perlu dilakukan untuk mengontrol keabnormalitasan pada aorta. Semua pasien sindrom Marfan disarankan melakukan pemeriksaan ekokardiografi untuk mengevaluasi diameter *root* aorta dan mengetahui perkembangan dilatasi aorta. *Computed tomography* (CT) dan *cardiovascular magnetic resonance* (CMR) dapat memberi gambaran terhadap aorta. CT digunakan untuk mengevaluasi aorta dan arteri koroner, dan untuk diagnosis diseksi aorta. CMR dapat memberikan penilaian terhadap aorta secara detail, kelainan katup, dan ukuran ventrikel.^[1,8,17]

Terapi medis dan bedah telah meningkatkan angka harapan hidup pasien hingga 60-70 tahun. Penghambat β dapat mengurangi kecepatan dilatasi aorta dan meningkatkan kelangsungan hidup pada orang dewasa. Penghambat β mengurangi stres pada dinding aorta karena efek inotropik dan konotropik negatifnya. Penghambat β direkomendasikan untuk pasien dengan dilatasi aorta < 4 cm. *Angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEi) dan *selective angiotensin II type I receptor*



blockers (ARB) dapat menjadi alternatif pengobatan menggantikan penghambat

β. ACEi dapat mengontrol tekanan darah dan mengurangi kekakuan pada

Tabel 1. Skor sistemik diagnosis sindrom Marfan.

Kelainan Sistemik	Skor
<i>Wrist dan thumb signs</i>	3
Deformitas <i>pectus carinatum</i> - <i>Pectus excavatum</i> atau dada asimetris (1)	2
Deformitas kaki bagian belakang	2
Pneumothoraks spontan	2
<i>Dural ectasia</i>	2
Protrusi asetabulum	2
Penurunan rasio segmen atas dan segmen bawah tubuh disertai tidak adanya skoliosis yang bermakna	1
Skoliosis dan kifosis torakolumbar	1
Penurunan ekstensi siku	1
Karakteristik wajah yang tipikal (3/5) yakni <i>dolichocephaly</i> , <i>enophthalmos</i> , fisura palpebra yang miring dan kebawah, <i>retrognathia</i> dan malar hipoplasia.	1
Striae	1
Miopia >3 Dioptri	1
Prolaps katup mitral	1

dinding aorta. Angiotensin II dapat mengikat *type 1* (AT1) *receptors*. Di dinding aorta, angiotensin II mengikat *type 1* (AT1) *receptors* dan menstimulasi proliferasi dari sel otot halus, fibrosis, meningkatkan ekspresi dari matriks metalloprotease (MMP) 2 dan MMP-9, dan mengurangi apoptosis. Doksisisiklin telah terbukti memiliki peran yang menguntungkan dalam pengurangan kadar MMP-2 dan -9 dan fragmentasi elastin pada dinding aorta pada model sindrom marfan di hewan. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa doksisisiklin dapat mengurangi dilatasi *root* aorta dan memperbaiki kekakuan dinding aorta.^[1,8,17,18]

Untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien sindrom Marfan, disarankan untuk melakukan operasi *root* aorta dan *ascending* aorta. Indikasi operasi aorta pada sindrom marfan yaitu bila diameter maksimal dari *root aorta*: (1) >50mm, (2) 46-50mm dengan riwayat keluarga dengan diseksi aorta atau dilatasi progresif >2mm/tahun yang dikonfirmasi dengan pengukuran berkala atau regurgitasi aortik/mitral berat, atau sedang merencanakan kehamilan.^[1,17]

Terapi untuk skoliosis biasanya yaitu operasi stabilisasi. *Pectus excavatum* atau *incavatum* kebanyakan merupakan masalah kosmetik, dan

menjadi alasan yang cukup untuk diadakannya operasi. Untuk manajemen terapi okular pada pasien sindrom Marfan bervariasi mulai dari koreksi optikal dengan lensa kontak sampai terapi operasi seperti ekstraksi diafragma iris dan lensa. Operasi diperlukan pada pasien dengan subluksasi lensa yang progresif, katarak, lensa instabil, dan *retinal detachment*.¹¹

3. SIMPULAN

Sindrom Marfan merupakan suatu kelainan genetik jaringan ikat dan disebabkan karena adanya mutasi gen. Gejala yang timbul sangat kompleks, meliputi gejala pada sistem kardiovaskular, okular, skeletal, pulmonal, dan kulit. Diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria diagnostik *Ghent nosology*. Diperlukan adanya monitoring pada pasien sindrom Marfan untuk mengontrol keabnormalitasan aorta dengan menggunakan ekokardiografi, CT, dan MCT. Terapi sindrom Marfan terdiri dari terapi medis dan pembedahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, Haan F, Deanfield JE, Galie N., et al. *ESC Guidelines for the management of grown-up*



- congenital heart disease (new version 2010)*. European Heart Journal. 2010; 31:2915-57.
2. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. *Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis*. Nature Reviews Cardiology. 2010; 7(5):256-65.
 3. Groth KA, Hove H, Folkestad L, Kasper K, Gaustadnes M, Vejlstrop N, et al. *Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome*. Orphaet Journal of Rare Disease. 2015; 10(153):1-10.
 4. Mahavira A, Siswanto BB. *Diagnosis and management of marfan syndrome*. Jurnal Kardiologi Indonesia. 2013; 34(2):105-12.
 5. Pyeritt RE. *Etiology and pathogenesis of the marfan syndrome: Current understanding*. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2017; 6(6): 595-8.
 6. Xiao Y, Liu X, Guo X, Liu L, Jiang L, Wang Q, et al. *A novel FBN1 mutation causes autosomal dominant marfan syndrome*. Molecular Medicine Report. 2017; 16:7321-28.
 7. Defendi GL. *Genetics of marfan syndrome*. 2019. 29 Agustus 2019. <<https://emedicine.medscape.com/article/946315-overview#a4>>.
 8. Isekame Y, Gati S, Antonio J, Bastiaenen R, Seshasai SR, Anne C. *Cardiovascular management of adults with marfan syndrome*. European Cardiology Review. 2016; 11(2):102-10.
 9. Grewal N, Groot AC. *Pathogenesis of aortic wall complications in marfan syndrome*. Cardiovascular Pathology. 2018; 33(1):62-9.
 10. Radke RM, Baumgartner H. *Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update*. Heart. 2014; 100(17):1382–91.
 11. Jessurun CA, Debby AM, Franken R. *An update on the pathophysiology, treatment, and genetics of Marfan syndrome*. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2016; 4(6):605-12.
 12. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. *Marfan syndrome: Current perspectives*. 2016. 9:55-65.
 13. Waduthantri S. *Okular manifestations of Marfan syndrome*. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University. 2017; 10(2):118-9.
 14. Gehle P, Georgen B, Pilger D, Ruokoznen P, Robinson PN, Salchow DJ. *Biometric and structural ocular manifestations of Marfan syndrome*. Public Library of Science. 2017; 12(9):1-12.
 15. Kaissi AA, Zwettler E, Ganger R, Schreiner S, Klauhofer K, Grill F. *Muskuloskeletal abnormalities in patients with marfan syndrome*. Clin Med Insight Arthritis Muskuloskeletal Disorder. 2013; 6:1-9.
 16. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Becker J, Devereux RB, et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med Genet. 2010; 47:476-85.
 17. Canadas V, Vilacosta Isidre, Bruna I, Valentin F. *Marfan syndrome part 2: Treatment and management of patients*. Nature Reviews Cardiology. 2010; 7(5):266-76.
 18. Cui J, Lee L, Sheng X, Chu F, Gibson CP, Aydinian T, et al. *In vivo characterization of doxycycline-mediated protection of aortic function and structure in a mouse model of Marfan syndrome-associated aortic aneurysm*. Nature Scientific Reports. 2019; 9(2071):1-17

