

สูตร T-formula สำหรับประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดเกินในเด็กแรกเกิด (T-formula for Assessment Severity of Patent Ductus Arteriosus in Newborn Group)

อุเทน บุญมี^{1*} พญ.ปริมพัชร ไวยวงค์สกุล²
Uthen Bunmee^{1*} Parimmaphatra Waithayawongsakul²

บทคัดย่อ

การประเมินภาวะหลอดเลือดเกิน (Patent ductus arteriosus; PDA) ด้วยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiography) ยังไม่มีสูตรเฉพาะ มีเพียงวิธีการเดิมที่ใช้การวัดขนาดของ PDA เทียบกับขนาดของลิ้นหัวใจเอออดิก บ้างก็ใช้การวัดขนาดของ PDA ร่วมกับการสังเกตขนาดของหัวใจห้องบนซ้าย (Left Atrium; LA) แต่บ่อยครั้งที่ค่าขนาด PDA กับ LA ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันทำให้ยากต่อการแปลผลและประเมิน ซึ่งหากตัดหรือแยกประเมินก็อาจเกิดความไม่ครอบคลุมในพารามิเตอร์ที่สำคัญ จึงได้สร้างสูตรใหม่ที่ครอบคลุมพารามิเตอร์และสะดวกต่อการแปลผล คือ สูตร T-formula = $(PDA\ size_{mm} + LA/Ao\ ratio) / LVOT_{mm}$ ภายใต้การวิจัยแบบ Descriptive study เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสูตรใหม่เทียบกับวิธีการเดิมด้วย Spearman 's correlation หาค่าความไวและความจำเพาะสำหรับกำหนดจุดตัด (Cutpoint) และสร้างตารางเทียบค่าระดับความรุนแรง เมื่อทบทวนค่าพารามิเตอร์ที่จำเป็นย้อนหลังจากฐานข้อมูลผลตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ช่วงปี พ.ศ. 2559 - 2560 ในประชากรตัวอย่างเด็กแรกเกิดชาวไทยที่ไม่มีโรคหัวใจชนิดอื่นร่วม จำนวน 32 ราย อายุ 2.7 ± 1.9 วัน คำนวณค่า T-formula เทียบกับการคำนวณตามหลักการของวิธีการตรวจเดิม พบว่า T-formula มีความสัมพันธ์กับการตรวจเดิมในระดับมากที่สุด ($r_s=0.97$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) และที่ระดับ T-formula 0.75 จะให้ค่าความไวและความจำเพาะสูงสุดเท่ากับ 100 เปอร์เซ็นต์ จึงถือเป็นจุด Cutpoint ที่บ่งชี้ถึงภาวะ PDA ที่ต้องได้รับการรักษา โดยเด็กแรกเกิดทั่วไปที่ไม่มีภาวะ PDA จะมีค่า T-formula 0.20 - 0.30 ด้วยค่าความสัมพันธ์ในระดับสูงมากและมีค่า Cutpoint ชัดเจน ทั้งยังมีตารางเทียบระดับความรุนแรงที่สามารถแปลผลตัวเลขแล้วระบุระดับเป็น ปกติ น้อย ปานกลาง มากได้ ทำให้สูตร T-formula มีความสะดวกและมีประโยชน์สำหรับเลือกนำไปใช้ในทางคลินิก

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดเกิน การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ เด็กแรกเกิด

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Division of Pediatric Cardiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

* Corresponding author E-mail: Utan_bunmee@hotmail.com

Abstract

An echocardiogram is a standard diagnostic tool for children with patent ductus arteriosus (PDA). In current practice, a hemodynamic significant PDA is defined as a PDA with left atrium-to-aortic valve diameter ratio (LA/Ao ratio) greater than 1.4. In some cases, we found the severity of disease, PDA size and left atrial size were not correlated. By observation, we would like to propose a simple formula called T-formula [T-formula = (PDA size_{mm} + LA/Ao ratio)/LVOT_{mm}]. The clinical and echocardiographic data of 32 neonates since 2016-2017 were reviewed. The mean age was 2.7 ± 1.9 days. This descriptive study used Spearman's correlation, and showed sensitivity and specificity of cut point. In the result, The correlation coefficient showed extremely strong correlation ($r_s=0.97$). With the cut point of T-formula ≥ 0.75 , the sensitivity and specificity was 100% for significantly severe PDA (Normal 0.2 - 0.3). This T-formula is a simplified formula which included more parameter than the conventional method. With higher sensitivity and specificity, we proposed that this formula could be benefit in clinical practice.

Keywords: Patent Ductus Arteriosus, PDA, Echocardiography, Newborn

หลักการและเหตุผล

ภาวะหลอดเลือดหัวใจเกิน หรือ ภาวะหลอดเลือดเกิน (Patent ductus arteriosus; PDA) คือภาวะที่หลอดเลือดหัวใจ Ductus arteriosus ไม่ปิดไปตามกระบวนการธรรมชาติ โดยหลอดเลือดนี้เคยเป็นเส้นทางสำคัญที่จะลำเลียงเลือดจากมารดาไปสู่ทารกในครรภ์ ด้วยกระบวนการเปลี่ยนแปลงความดันและกลไกทางเคมีเมื่อแรกคลอดหลอดเลือดนี้จะถูกปิดไปโดยธรรมชาติ แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่หลอดเลือดนี้ไม่ได้ถูกปิดไป หรือปิดอย่างไม่สมบูรณ์ เช่น ทารกคลอดก่อนกำหนด เป็นต้น ซึ่งหากไม่ได้รับการประเมินหรือให้การรักษาอาจก่อให้เกิดภาวะเลือดไปปอดมาก (Congestion) หรือบางรายที่มีหลอดเลือดเกินขนาดใหญ่ที่ไม่ได้รับการรักษาเมื่ออายุมากขึ้นอาจส่งผลให้เกิดภาวะความดันในปอดสูงได้ (Pulmonary Hypertension) การรักษาประกอบด้วย การให้ยาที่มีผลกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดเกิน (Medical closure) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในผู้ป่วยทารกแรกเกิด วิธีใส่อุปกรณ์ปิดผ่านสายสวน

(Transcatheter closure) และวิธีการผ่าตัด (Surgical closure) ซึ่งแพทย์จะพิจารณาเลือกใช้วิธีรักษาตามลักษณะข้อบ่งชี้ (Abadir et al., 2009; Lai et. al, 2006; Slaughter et al., 2017) โดยการตรวจประเมินความรุนแรงในปัจจุบัน นอกจากการตรวจร่างกายฟังเสียงปอดของหัวใจแล้ว ยังใช้วิธีที่เป็นมาตรฐานคือการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiography; Echo) เนื่องจากมีความปลอดภัย และมีค่าใช้จ่ายไม่สูงมาก ผลที่ได้สามารถระบุขนาด รูปร่าง และวัดความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดเกินได้

เนื่องจากการตรวจประเมินภาวะหลอดเลือดเกิน (Patent ductus arteriosus; PDA) ด้วย Echocardiography ยังไม่มีสูตรเฉพาะแต่นิยมใช้การวัดขนาดของ PDA เทียบ Aortic valve บางแห่งใช้การวัดขนาด PDA ร่วมกับการสังเกตขนาดของหัวใจห้องบนซ้าย (Left Atrium; LA) (Alagarsamy et al., 2005; Silverman et al., 1974; Toyoshima et al., 2014) ซึ่งบ่อยครั้งที่ค่า PDA size กับ LA ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันทำให้ยากต่อการแปลผลและ

วินิจฉัย ซึ่งหากตัดหรือแยกประเมนก็อาจเกิดความไม่ครอบคลุมในพารามิเตอร์สำคัญ จึงสร้างสูตรการวัดใหม่ให้ครอบคลุมพารามิเตอร์ที่จำเป็นสำหรับแปลผลวินิจฉัยความรุนแรงของโรคหลอดเลือดเกินในเด็ก

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสูตร T-formula กับวิธีการตรวจเดิม และเพื่อหาค่า Sensitivity กับ Specificity เพื่อกำหนดค่า Cutpoint สร้างตารางเทียบค่า

วิธีการศึกษา

แนวคิด : สร้างสูตรการวัดใหม่ที่สัมพันธ์กับวิธีการเดิม ครอบคลุมพารามิเตอร์จำเป็น และสะดวกต่อการแปลผล ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดเกินในเด็ก จาก Echocardiography คือ

สูตร T-formula = (PDA size_{mm} + LA/Ao ratio) / LVOT_{mm}

โดย LVOT; Left ventricular outflow tract, LA; Left atrium, Ao; Aortic valve, PDA; Patent ductus arteriosus) เทียบกับวิธีการเดิม คือ PDA size เทียบกับขนาด Aortic valve หากมากกว่าร้อยละ 50 หรือ 0.5 จะบ่งบอกว่ามีขนาดใหญ่

รูปแบบการศึกษา : Descriptive study

กลุ่มตัวอย่าง : ศึกษาข้อมูลพารามิเตอร์ย้อนหลังจากฐานข้อมูลผลตรวจ Echo เด็ก ในตัวอย่างประชากรเด็กแรกเกิดที่มีภาวะหลอดเลือดเกิน 32 ราย ซึ่งคลอดใน รพ. รามาธิบดี และได้รับการตรวจ Echo จากสาขาวิชาโรคหัวใจ ภา.กุมารเวชศาสตร์ ช่วงเดือน ม.ค. 2559 –ธ.ค. 2560 งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมวิจัยในคน จากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2561/265 เมื่อวันที่ 8 มิ.ย. 2561

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) : เด็กแรกเกิดอายุ < 10 วัน ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiography; Echo) มีผลตรวจและภาพ Digital

Imaging and Communications in Medicine ; DICOM จากฐานข้อมูลของสาขาวิชา และต้องมีภาวะ PDA ที่ปราศจากโรคหัวใจชนิดอื่น ยกเว้น Patent Foramen ovale; PFO และภาวะ Tricuspid regurgitation; TR
เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) : มีค่าพารามิเตอร์จำเป็นไม่ครบถ้วน โดยจะต้องประกอบด้วย PDA size, LA/Ao ratio, LVOT size และ Aortic valve size (โดย PDA; Patent ductus arteriosus, LA/Ao; Ratio of Left atrium /Aortic , LVOT; Left ventricular outflow tract)
วิธีศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 32 ราย ถูกนำค่าพารามิเตอร์ที่ศึกษา ย้อนหลังแทนลงในสูตร T – formula และวิธีการวัดเดิม หรือสูตรเดิม จากนั้นนำค่าที่ได้ทั้งสองวิธีมาทดสอบความสัมพันธ์ หาค่าความไวความจำเพาะเพื่อหา Cutpoint และสร้างตารางเปรียบเทียบระดับความรุนแรง

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลอายุและน้ำหนักของกลุ่มตัวอย่าง ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ภายใต้รูปแบบ Mean ± SD ศึกษาความสัมพันธ์ของ T-formula กับการประเมินในแบบเดิม จากกลุ่มตัวอย่างที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ ด้วยสหสัมพันธ์ของ Spearman's correlation โดยยอมรับค่าความสัมพันธ์จากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r_s) ที่เข้าใกล้ 1 ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.01$ ประเมินระดับความสัมพันธ์ด้วยสเกลของ Hinkle DE และคณะ (ตารางที่ 2)

หา Sensitivity กับ Specificity ด้วย Crosstab Descriptive statistic จากโปรแกรม SPSS ในกลุ่มตัวอย่าง 32 ราย และหา Cutpoint ที่ 100% ของความไวและความจำเพาะ พร้อมทั้งสร้างตารางเพื่อใช้เทียบค่าแปลผล

ผลการศึกษา

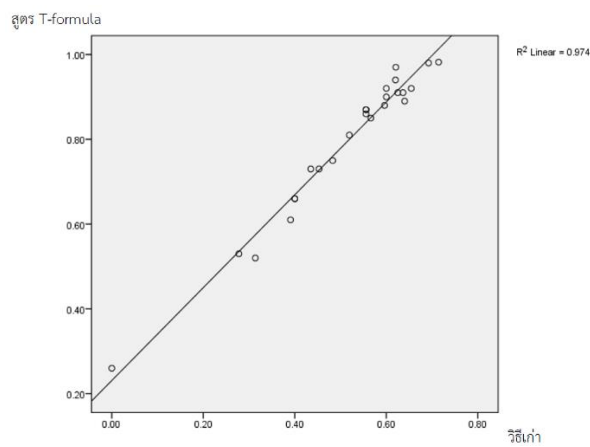
ผู้ป่วยเด็กแรกเกิดที่ถูกศึกษาข้อมูลย้อนหลังทั้งสิ้น 32 ราย น้ำหนัก 1.8 ± 0.3 กิโลกรัม อายุ 2.7 ± 1.9 วัน ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจพบว่า มีภาวะหลอดเลือดเกิน (PDA) โดยไม่มีโรคหัวใจชนิดอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด ถูกนำมาศึกษา

พารามิเตอร์ย้อนหลังเพื่อแทนค่าลงในสูตร T-formula และ
 วิธีการวัดแบบเดิม ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลพบว่า

กระจายตัวแบบไม่ปกติ และหาความสัมพันธ์ด้วยสหสัมพันธ์
 ของ Spearman 's correlation (ตารางที่ 1 และ รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบสหสัมพันธ์ของสูตร T-formula และวิธีการตรวจเดิมด้วย Spearman 's correlation

	สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r_s)	Sig.
T-formula และวิธีเดิม (N = 32)	0.97	< 0.01



รูปที่ 1 ภาพแสดงความสัมพันธ์ของค่าที่ได้จากการใช้ T-formula และวิธีเก่า

ตารางที่ 2 Sensitivity (ความไว) และ Specificity (ความจำเพาะ) ของ T- formula

T - formula	Sensitivity	Specificity
0.55	62.5%	100%
0.65	75.0%	100%
0.75	100%	100%
0.85	100%	93.8%

ตารางที่ 3 ตารางแปลผล T- formula ที่ระดับความรุนแรงต่างๆ ของ PDA ในเด็กแรกเกิด

LVOT (mm.)	PDA (mm.)	LA/Ao	T-formula	Scale cutpoint Value	Age group		
5	5	1.5	0.90	0.75 +	0 - 7 Days		
5	2	1.4	0.68	0.51 - 0.74			
5	1	1.3	0.46	0.31 - 0.50			
5	0	1.2	0.24	0.20 - 0.30			
				ปกติ	น้อย	ปานกลาง	มาก

สรุปผล

T-formula มีความสัมพันธ์กับการตรวจเดิมในระดับมากที่สุด ($r_s=0.97$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) และที่ระดับ T-formula 0.75 จะให้ค่าความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) สูงที่สุดเท่ากับ 100 เปอร์เซ็นต์ จึงถือเป็นจุด Cutpoint ที่บ่งชี้ถึงภาวะ PDA ที่ต้องได้รับการรักษา (ตารางที่ 2) โดยเด็กแรกเกิดทั่วไปที่ไม่มีภาวะ PDA จะมีค่า T-formula 0.20 - 0.30 (ตารางที่ 3)

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่าเด็กแรกเกิดทั่วไปที่ไม่มีภาวะ PDA จะมีค่า T-formula 0.20 - 0.30 หากมีความรุนแรงในระดับน้อย (Mild) จะมีค่า 0.31-0.50 หากมีความรุนแรงในระดับปานกลาง (Moderate) จะมีค่า 0.51 - 0.74 และหากมีระดับความรุนแรงในระดับมาก (Severe) จะมีค่า 0.75 ขึ้นไป

จากการศึกษาของ Lester และคณะ (1979) แสดงการวัดค่า LA/Ao ที่มีโอกาสเกิดความผิดปกติได้จากองศาการวางหัวตรวจ ทั้งนี้เพราะลักษณะทางกายวิภาคของหัวใจห้อง LA และ Aortic มีความเหลื่อมล้ำกัน ไม่ได้อยู่ซ้อนทับกันในแนวหน้าหลัง เมื่อใช้เครื่องมือ M-mode จาก Echocardiography เข้ามาตัดทำให้จุดกึ่งกลางที่กว้างที่สุดของทั้งสองไม่ใช่จุดเดียวกัน กล่าวคือในตำแหน่งที่กว้างที่สุดของ LA ไม่ใช่จุดที่กว้างที่สุดของ Aortic การวัดค่า LA/Ao จึงต้องระมัดระวัง อย่างไรก็ตามขนาดของหัวใจห้อง LA ยังคงมีความสำคัญต่อการประเมินความรุนแรง เพราะปริมาณเลือดที่ไหลผ่านหลอดเลือดไปสู่อุดจะกลับเข้าสู่หัวใจอีกครั้งทางห้อง LA ทำให้หัวใจห้องนี้มีขนาดใหญ่กว่าปกติซึ่งภาวะนี้ยังสามารถเห็นได้จากภาพเอกซเรย์ทรวงอกด้วย โดยความผิดปกติจากการวัด LA/Ao ratio มีโอกาสพบได้น้อยกว่าความผิดปกติจากการใช้ Doppler mode เนื่องจากความถูกต้องขึ้นกับองศาของ Echo Beam ที่ขนานกับทิศทางไหลของเลือด (Iwashima & Ishikawa,

2014; Schwarz et al, 2016) การศึกษาครั้งนี้จึงไม่นำวิธีการตรวจที่เกี่ยวกับ Doppler มาใช้

การพิจารณาสังรักษาด้วยการวัดขนาดของหลอดเลือดเกิน (PDA size) เพียงอย่างเดียว ยังพบว่ามีความเสี่ยงต่อความผิดพลาดเพราะถึงแม้บางครั้ง PDA ที่วัดจาก Color Doppler จะมีขนาดเล็ก แต่ด้วยรูปร่างลักษณะพยาธิสภาพของหลอดเลือดเกินที่มีหลากหลาย อาทิ รูปทรงสอบ (Cone shape) รูปทรงกระบอก (Tubular shape) และรูปทรงคดเคี้ยว (Sigmoid shape) เป็นต้น (Buchanan, 2001) ทำให้การวัดขนาดทำได้ยากขึ้น ทั้งในมุมมอง Parasternal axis มุมมอง PDA axis และ มุมมอง Suprasternal axis นอกจากนี้ยังพบว่าการมีภาวะความดันในปอดสูงส่งผลให้เลือดที่เคยไหลกลับจากฝั่งซ้ายไปสู่ฝั่งขวาเปลี่ยนทิศทางการไหลจากฝั่งขวาไปสู่ฝั่งซ้าย (Khositseth & Wanitkun, 2012) ซึ่งกรณีนี้ขนาดของหลอดเลือดเกินอาจสังเกตจาก Color Doppler ได้ยาก ทำให้มีโอกาสที่จะวัดค่าได้น้อยกว่าความเป็นจริง จึงจำเป็นที่จะต้องสังเกตสิ่งอื่นๆ ประกอบด้วย (Arlettaz, 2017) ดังนั้นประสิทธิภาพของการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจจึงขึ้นกับประสบการณ์และทักษะของผู้ตรวจเป็นสำคัญ

อย่างไรก็ตามควรใช้สูตรนี้ร่วมกับการสังเกตอาการและการตรวจร่างกายเสมอ และการนำ T-formula ไปใช้ต้องปราศจากการมีพยาธิสภาพที่ Mitral valve เพราะอาจส่งผลต่อขนาด LA และต้องปราศจากการมีพยาธิสภาพใด ๆ ที่ส่งผลต่อขนาด LVOT

ประโยชน์ที่ได้รับ

ด้วยลักษณะการตรวจวัดที่ครอบคลุมพารามิเตอร์สำคัญ และจากผลการวิจัยที่มีความสัมพันธ์ในระดับมากที่สุดโดยมีค่า Cutpoint ชัดเจน ทั้งยังมีตารางเทียบระดับความรุนแรงที่สามารถแปลผลตัวเลขแล้วระบุเป็นระดับปกติ น้อย ปานกลาง มากได้ ทำให้สูตร T-formula มีความสะดวกและมีประโยชน์สำหรับนำไปใช้ในทางคลินิก ขจัดปัญหาพารามิเตอร์ต่างๆ มีความขัดแย้งหรือผลตรวจไม่ไป

ในทิศทางเดียวกัน สามารถนำไปใช้เป็นองค์ความรู้ในการปฏิบัติงานประจำได้

ข้อเสนอแนะ

สูตร T-formula มีข้อจำกัด คือ ไม่ควรใช้ในรายที่มีพยาธิสภาพซึ่งส่งผลต่อขนาดของ Left Atrium และ LVOT เช่น ภาวะ Aortic และ Mitral ตีบหรือรั่วอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก, ภาวะ Hypoplastic Left Heart syndrome เป็นต้น และในด้านการพิจารณาเพื่อให้การรักษายังคงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจร่างกายและตรวจอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณการสนับสนุนด้านอุปกรณ์จากบริษัทฟิลิปส์ อิเล็กทรอนิกส์ (ประเทศไทย) จำกัด และเอื้อเฟื้อข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาโดย ผศ.นพ.สุเทพ วาณิชยกุล หัวหน้าสาขาวิชาโรคหัวใจ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ข้อมูลด้านสถิติโดย ดร.ศศิมา สายทอง สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

Abadir, S., Boudjemline, Y., Rey, C., Petit, J., Sassolas, F., Acar, P., . . . Chantepie, A. (2009). Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: percutaneous closure or surgery? *Archives of cardiovascular diseases, 102*(6-7), 533-540.

Alagarsamy, S., Chhabra, M., Gudavalli, M., Nadroo, A. M., Sutija, V. G., & Yugrakh, D. (2005). Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing

PDA in preterm infants. *Journal of perinatal medicine, 33*(2), 161-164.

Arlettaz, R. (2017). Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Frontiers in pediatrics, 5*, 147.

Buchanan, J. W. (2001). Patent ductus arteriosus morphology, pathogenesis, types and treatment. *Journal of Veterinary Cardiology, 3*(1), 7-16.

Iwashima, S., & Ishikawa, T. (2014). Quantitative, noninvasive assessment of patent ductus arteriosus shunt flow by measuring proximal isovelocity surface area on color Doppler imaging. *Circulation Journal, CJ-14-0229*.

Khositseth, A., & Wanitkun, S. (2012). Patent ductus arteriosus associated with pulmonary hypertension and desaturation. *Cardiology journal, 19*(5), 543-546.

Lai, W. W., Geva, T., Shirali, G. S., Frommelt, P. C., Humes, R. A., Brook, M. M., . . . Rychik, J. (2006). Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography, 19*(12), 1413-1430.

Lester, L. A., Vitullo, D., Sodt, P., Hutcheon, N., & Arcilla, R. (1979). An evaluation of the left atrial/aortic root ratio in children with ventricular septal defect. *Circulation, 60*(2), 364-372.

Schwarz, C. E., Preusche, A., Baden, W., Poets, C. F., & Franz, A. R. (2016). Repeatability of

echocardiographic parameters to evaluate the hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. *BMC pediatrics*, 16(1), 18.

Silverman, N. H., Lewis, A. B., Heymann, M. A., & Rudolph, A. M. (1974). Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation*, 50(4), 821-825.

Slaughter, J. L., Reagan, P. B., Newman, T. B., & Klebanoff, M. A. (2017). Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *JAMA pediatrics*, 171(3), e164354-e164354.

Toyoshima, K., Masutani, S., Senzaki, H., Kawataki, M., & Itani, Y. (2014). Left atrial volume is superior to the ratio of the left atrium to aorta diameter for assessment of the severity of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Circulation Journal*, 78(7), 1701-1709.