

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

อุเทน บุญมี<sup>1\*</sup> พญ.ปริมพัชร ไวยางวงศ์สกุล<sup>2</sup>  
Uthen Bunmee<sup>1\*</sup> Parimmaphatra Waithayawongsakul<sup>2</sup>

### 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 =  $(\text{PDA size}_{\text{mm}} + \text{LA/Ao ratio}) / \text{LVOT}_{\text{mm}}$  ภายใต้การวิจัยแบบ Descriptive study เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสูตรใหม่เทียบกับวิธีการเดิมด้วย Spearman 's correlation หาค่าความไวและความจำเพาะสำหรับกำหนดจุดตัด (Cutpoint) และสร้างตารางเทียบค่าระดับความรุนแรง เมื่อทบทวนค่าพารามิเตอร์ที่จำเป็นย้อนหลังจากฐานข้อมูลผลตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ช่วงปี พ.ศ. 2559 - 2560 ในประชากรตัวอย่างเด็กแรกเกิดชาวไทยที่ไม่มีโรคหัวใจชนิดอื่นร่วม จำนวน 32 ราย อายุ  $2.7 \pm 1.9$  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

## 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<sub>mm</sub> + LA/Ao ratio)/LVOT<sub>mm</sub>]. The clinical and echocardiographic data of 32 neonates since 2016-2017 were reviewed. The mean age was  $2.7 \pm 1.9$  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  $\geq 0.75$ , 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 นอกจากการตรวจร่างกายฟังเสียงฟูของหัวใจแล้ว ยังใช้วิธีที่เป็นมาตรฐานคือการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiography; Echo) เนื่องจากมีความปลอดภัยและมีค่าใช้จ่ายไม่สูงมาก 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

$$\text{สูตร T-formula} = (\text{PDA size}_{\text{mm}} + \text{LA/Ao ratio}) / \text{LVOT}_{\text{mm}}$$

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 ถูกนำค่าพารามิเตอร์ที่ศึกษาย้อนหลังแทนลงในสูตร T – formula และวิธีการวัดเดิม หรือสูตรเดิม จากนั้นนำค่าที่ได้ทั้งสองวิธีมาทดสอบความสัมพันธ์ หาค่าความไวความจำเพาะเพื่อหา Cutpoint และสร้างตารางเปรียบเทียบระดับความรุนแรง

### การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลอายุและน้ำหนักของกลุ่มตัวอย่าง ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ภายใต้รูปแบบ Mean  $\pm$  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

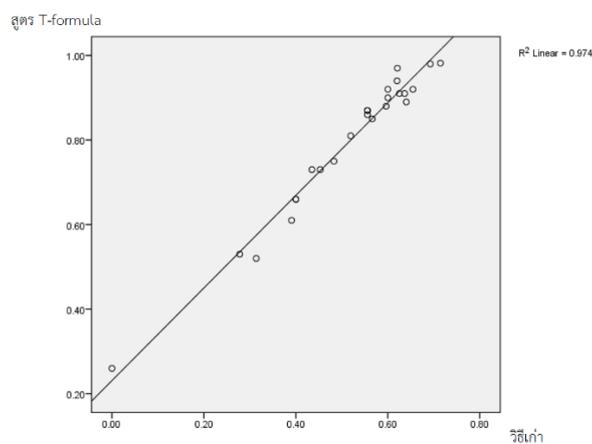
ผู้ป่วยเด็กแรกเกิดที่ถูกศึกษาข้อมูลย้อนหลังทั้งสิ้น 32 ราย น้ำหนัก  $1.8 \pm 0.3$  กิโลกรัม อายุ  $2.7 \pm 1.9$  วัน ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจพบว่ามีภาวะหลอดเลือดเกิน (PDA) โดยไม่มีโรคหัวใจชนิดอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด ถูกนำมาศึกษา

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 ที่มีโอกาสเกิดความผิดพลาดได้จากองศาการวางหัวตรวจ 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 โดยความผิดพลาดจากการวัด LA/Ao ratio มีโอกาสพบได้น้อยกว่าความผิดพลาดจากการใช้ 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 นอกจากนี้ยังพบว่ากรณีภาวะความดันในปอดสูงส่งผลให้เลือดที่เคยไหลกลับจากฝั่งซ้ายไปสู่ฝั่งขวาเปลี่ยนทิศทางการไหลจากฝั่งขวาไปสู่ฝั่งซ้าย (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.