



## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ และ  
ประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยเด็กหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ

**Tetralogy of Fallot**

โดย รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชนา ศิลป์วิไลรัตน์ และคณะ

มิถุนายน 2553

## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ  
และประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยเด็กหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ

### Tetralogy of Fallot

ผู้วิจัย

สังกัด

- |                                                 |                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชนา ศิลป์ไธรัตน์    | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. อาจารย์ดอกเตอร์จตุพร วงศ์สาธิตกุล            | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงแรกขวัญ สิทธิวงศ์กุล  | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงยุพดา พงษ์พรต         | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 5. ศาสตราจารย์ดอกเตอร์นายแพทย์นิพนธ์ ฉัตรทิพากร | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุน  
การวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ 1	2
Abstract 1	3
บทคัดย่อ 2	4
Abstract 2	6
Executive summary	7
Study 1: Effects of left ventricular function on the cardiopulmonary response to exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot	11
Introduction	12
Methods	13
Results	15
Discussion	19
References	21
Study 2: Heart rate variability and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot	25
Introduction	26
Methods	27
Results	29
Discussion	33
References	35
ผลผลิตที่ได้จากโครงการ	38
ภาคผนวก 1 Manuscript 1	39
ภาคผนวก 2 Manuscript 2	54
ภาคผนวก 3 บทความสำหรับการเผยแพร่	68

## บทคัดย่อ 1

### ผลของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ Tetralogy of Fallot

**วัตถุประสงค์** ปัจจุบันการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจเป็นการตรวจการทำงานของหัวใจ การใช้ออกซิเจนสูงสุดเป็นปัจจัยทำนายต่อการตายในผู้ป่วยผู้ใหญ่หลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot การศึกษาเพื่อการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจตัวใดที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ออกซิเจนสูงสุด

**วิธีการ** ศึกษาในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot 30 ราย ได้รับการตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกาย และการตรวจเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจเพื่อดูการทำงานทั้งการบีบตัวและการคลายตัวของหัวใจ

**ผลการศึกษา** พบว่าผู้ป่วย 30 ราย เป็นเพศชาย 19 ราย เพศหญิง 11 ราย อายุเฉลี่ย 16 ปี (ตั้งแต่ 9 ปี ถึง 25 ปี) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการผ่าตัด 6 ปี (ตั้งแต่ 2 ปี ถึง 14 ปี) ประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยของ  $\dot{V}O_{2peak}$   $33 \pm 9$  mL/kg/min จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจพบว่ามีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (diastolic left ventricular dysfunction) ของผู้ป่วยลดลง 23 ราย โดยได้จำแนกผู้ป่วยตามการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ มีจำนวน 7 คน อายุมัธยฐาน 12 ปี กลุ่มที่ 2 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 2 มีจำนวน 15 คน อายุมัธยฐาน 15 ปี และ กลุ่มที่ 3 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 3 และ 4 มีจำนวน 8 คน อายุมัธยฐาน 18 ปี พบว่าค่า  $\dot{V}O_{2peak}$  และ  $\dot{V}O_{2AT}$  ในผู้ป่วยกลุ่ม 1 ที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติมีค่ามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3 ที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความเร็วของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงการคลายตัวมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_2$ )  $r=0.51$  ( $p=0.005$ )

**สรุป** การทำงานช่วงการคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติมีความสัมพันธ์กับการใช้ออกซิเจนสูงสุด ดังนั้นควรจะตรวจการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot

**คำสำคัญ** หัวใจห้องล่างซ้าย การทำงานช่วงการคลายตัวของหัวใจ ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot

## Abstract 1

### Effects of Left Ventricular Function on the Cardiopulmonary Response to Exercise in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot

**Background:** Tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate ventricular function. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) has been demonstrated as a predictor for death in adults with repaired tetralogy of Fallot (TOF). The aim of this study was to determine which Doppler parameters correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with repaired TOF.

**Methods:** Thirty patients with TOF underwent for total correction were studied. Echocardiography and exercise test were performed. Doppler echocardiogram and tissue Doppler imaging were performed to evaluate systolic and diastolic ventricular function.

**Results:** In thirty patients with repaired TOF (median age 14 years, range 9 to 25 years), 11 patients (37%) were female. Seven patients (median age 12 years) had normal diastolic left ventricular function, whereas the rest of the patients were classified as diastolic dysfunction grade II (median age 15 years, n=15) and III&IV (median age 18 years, n=8). The oxygen uptake at anaerobic threshold ( $\dot{V}O_{2AT}$ ) and peak exercise in patients with diastolic left ventricular function was significantly lower than that in those with normal diastolic function. Also,  $\dot{V}O_{2AT}$  and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic dysfunction grade III&IV were significantly lower than that in those with diastolic dysfunction grade II. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio was significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusion:** Diastolic left ventricular dysfunction is correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ . Diastolic left ventricular function should be a routine echocardiographic assessment in patients with repaired TOF.

**KEYWORDS:** Left ventricle; diastolic function; exercise; repaired tetralogy of Fallot

## บทคัดย่อ 2

### การเต้นของหัวใจที่แปรปรวน และประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ Tetralogy of Fallot

**วัตถุประสงค์** การเต้นของหัวใจที่แปรปรวนเป็นการตรวจการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติภาวะการเต้นหัวใจผิดปกติและการตายเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot การใช้ออกซิเจนสูงสุดเป็นปัจจัยทำนายต่อการตายในผู้ป่วยผู้ใหญ่หลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ศึกษาเพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน และประสิทธิภาพการออกกำลังกาย

**วิธีการ** ศึกษาในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot 30 ราย ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การตรวจเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมงในช่วงเริ่มศึกษาและ 1 ปี เพื่อเพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน และประสิทธิภาพการออกกำลังกาย

**ผลการศึกษา** พบว่าผู้ป่วย 30 ราย เป็นเพศชาย 19 ราย เพศหญิง 11 ราย อายุเฉลี่ย 16 ปี (ตั้งแต่ 9 ปี ถึง 25 ปี) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการผ่าตัด 6 ปี (ตั้งแต่ 2 ปี ถึง 14 ปี) พบว่าการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน ในส่วนของ frequency domain ทั้ง low และ high frequency มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_{2peak}$ )  $r=0.56$  ( $p=0.0013$ ) และ  $r=0.44$  ( $p=0.016$ ) ตามลำดับ หลังจากนั้นได้ติดตามผู้ป่วยประมาณ 1 ปีโดยเฉลี่ย (ตั้งแต่ 5 เดือน ถึง 20 เดือน) พบว่าผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้าย ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย heart rate variability และผลการตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือดทั้งสองครั้งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน ในส่วนของ frequency domain ทั้ง low และ high frequency ยังคงมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_2$ )  $r=0.43$  ( $p=0.03$ ) และ  $r=0.52$  ( $p=0.007$ ) ตามลำดับ นอกจากนี้ความเร็วของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงการคลายตัวมีความสัมพันธ์กับการใช้ออกซิเจนสูงสุด  $r=0.51$  ( $p=0.005$ )

**สรุป** การเต้นของหัวใจที่แปรปรวนมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายการทำงานในช่วงเริ่มศึกษาและ 1 ปี ช่วงการคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติมีความสัมพันธ์กับการใช้ออกซิเจนสูงสุด ดังนั้นการเต้นของหัวใจที่แปรปรวนและการคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ น่าจะเป็นสาเหตุของประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลงในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot

**คำสำคัญ** การเต้นของหัวใจที่แปรปรวน    ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย    ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด  
โรคหัวใจ tetralogy of Fallot

## Abstract 2

### Heart Rate Variability and Exercise Capacity in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot

**Background:** Heart rate variability (HRV) has been used as a reliable method to detect autonomic nervous system activity. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death have been devastating complications in patients after repaired tetralogy of Fallot (TOF). Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) has been a predictor for death in adults with repaired TOF. We sought to study the correlation between HRV and exercise capacity.

**Methods:** Thirty patients (F/M=11/19) with tetralogy of Fallot underwent for total correction were studied. Electrocardiography, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were performed at entry and at one year follow-up. HRV analysis including frequency domain and time domain was obtained from 24 hour Holter monitoring. Relationship between HRV analysis and exercise capacity was evaluated during a year follow-up.

**Results:** Median age was 14 years (range 9 to 25 years). Median follow-up time was 11.6 months (range 5.3 to 20.2 months). Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up, peak oxygen uptake and HRV analysis were not different from those at entry. However, low and high frequency domain heart rate variability still significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively). Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** Heart rate variability has a significant correlation with peak oxygen uptake at entry and at one year follow-up. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was correlated with the  $\dot{V}O_{2peak}$ . Impaired cardiovascular autonomic control and diastolic left ventricular dysfunction may be responsible for exercise intolerance in patients with repaired tetralogy of Fallot. Long term follow-up for exercise test, and a 24 hour Holter monitoring is warranted.

**KEYWORDS:** Heart rate variability; exercise capacity; repaired tetralogy of Fallot



## Executive Summary

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

Tetralogy of Fallot เป็นโรคหัวใจที่พบบ่อยที่สุดในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว โดยพบประมาณร้อยละ 4-9 ของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทั้งหมด โรคหัวใจชนิดนี้มีความผิดปกติของหัวใจ 4 อย่าง คือ มีผนังหัวใจห้องล่างรั่ว (ventricular septal defect, VSD) เส้นเลือดใหญ่เปิดคดล่อม (overriding aorta) ทางออกของหัวใจห้องล่างขวาตีบ (right ventricular outflow tract obstruction) และหัวใจห้องล่างขวาโต (right ventricular hypertrophy) การรักษาจะต้องผ่าตัดเท่านั้น (total correction) โดยการผ่าตัดทางออกของหัวใจห้องล่างขวาที่ตีบให้โล่ง (infundibulectomy) และปิดผนังหัวใจห้องล่างที่รั่ว (VSD closure) ปัญหาที่อาจพบได้หลังการผ่าตัดหัวใจ เช่น มีลิ้นหัวใจตีบ (pulmonary stenosis) ลิ้นหัวใจรั่ว (pulmonary regurgitation) หัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว (right ventricular failure) หัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) และอาจเสียชีวิตฉับพลันได้ (sudden death) ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการผิดปกติ (asymptomatic) แต่จากการตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกาย (exercise test) พบว่ามีการทำงานของหัวใจและปอดลดลงประมาณร้อยละ 10-30 ของคนปกติ เป็นผลจากความผิดปกติของหัวใจที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัด ภาวะของ pulmonary regurgitation พบบ่อยมากหลังการผ่าตัดทำให้หัวใจห้องล่างขวาโต และมีการทำงานลดลง (right ventricular dysfunction) ผู้ป่วยมีอาการหัวใจล้มเหลวตามมา

ในประเทศไทย ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ยังมีจำกัด นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้อาจมีความแตกต่างจากต่างประเทศเนื่องจากมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ การดำรงชีวิต ความรุนแรงของโรค อายุที่ได้รับการวินิจฉัยและการผ่าตัด ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษานี้โดยเน้นที่การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจ จะตรวจการทำงานของหัวใจทั้ง systolic และ diastolic function นอกจากนี้ยังตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ (tissue Doppler echocardiography) ซึ่งเป็นการตรวจแบบใหม่ที่มีความละเอียดมากขึ้นในการตรวจการทำงานของหัวใจ ผู้วิจัยยังมีความสนใจที่จะศึกษา cardiac marker คือ Pro brain natriuretic peptide (Pro-BNP) ซึ่งเป็นสาร neurohormone หลังจากหัวใจห้องล่างจากผลของการมี volume และ pressure overload ของหัวใจห้องล่างขวา มีความไวมากในการตรวจการทำงานของหัวใจที่ลดลง (ventricular dysfunction) จึงเป็นที่น่าสนใจว่า cardiac marker นี้จะมีความไวในการตรวจการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot และสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายหรือไม่ นอกจากนี้ ผู้วิจัยสนใจศึกษาการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน (heart rate variability) จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง (holter monitoring) เนื่องจากผู้ป่วยโรคหัวใจ tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัดที่เสียชีวิตฉับพลันมักเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ventricular tachycardia ข้อมูล

เหล่านี้จะเป็นหลักฐานสำคัญทางการแพทย์ เพื่อใช้อ้างอิงประกอบการพิจารณากำหนดแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ในประเทศไทยต่อไป

### วัตถุประสงค์

เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจ tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ

เพื่อให้ทราบถึงคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiographic parameter) ตัวใดที่มีความไวต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง

### วิธีทดลอง

รูปแบบการวิจัยเป็น Prospective cohort study โดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จำนวนประมาณ 30 คน ข้อมูลพื้นฐานที่ต้องการเก็บ เช่น อายุตอนวินิจฉัย อายุขณะผ่าตัด เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง การผ่าตัดหัวใจมาก่อน surgical procedure, cardiopulmonary bypass time ส่วนข้อมูลจาก cardiac catheterization เช่น right ventricular to left ventricular pressure ratio, pulmonary artery size และ coronary abnormality

นัดผู้ป่วยมาเจาะเลือดเพื่อวัดระดับของ BNP และทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง (holter monitoring) การตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกาย และการตรวจเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจ (echocardiography) โดยนัดผู้ป่วยมาตรวจ 2 ครั้งห่างกัน 6 เดือน การตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกาย การทดสอบจะใช้ความหนักในการทดสอบที่ระดับสูงสุด (maximal exercise stress test) ในขณะที่ทำการทดสอบ expired gas จะถูกนำมาวิเคราะห์ค่า  $\dot{V}O_2$  และ carbondioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ) โดยใช้ breath by breath technique ข้อมูลที่ต้องการในขณะพักและออกกำลังกาย คือ อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) พร้อมทั้ง ECG ความดันโลหิต (blood pressure) Rating of perceived exertion (RPE) ค่า  $\dot{V}O_2$  และ  $\dot{V}CO_2$

### ผลการทดลอง

ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย 30 ราย เป็นเพศชาย 19 ราย เพศหญิง 11 ราย อายุเฉลี่ย 16 ปี (ตั้งแต่ 9 ปี ถึง 25 ปี) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการผ่าตัด 6 ปี (ตั้งแต่ 2 ปี ถึง 14 ปี) ทุกคนไม่มีอาการเหนื่อย (Functional class I) ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot มีประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยของ  $\dot{V}O_{2peak}$   $33 \pm 9$  mL/kg/min จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจพบว่ามีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (diastolic left

ventricular dysfunction) ของผู้ป่วยลดลง 23 ราย โดยได้จำแนกผู้ป่วยตามการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (normal diastolic left ventricular function) มีจำนวน 7 คน อายุมัธยฐาน 12 ปี กลุ่มที่ 2 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 2 (diastolic left ventricular dysfunction grade II) มีจำนวน 15 คน อายุมัธยฐาน 15 ปี และ กลุ่มที่ 3 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 3 และ 4 มีจำนวน 8 คนอายุมัธยฐาน 18 ปี พบว่าค่า  $\dot{V}O_{2peak}$  และ  $\dot{V}O_{2AT}$  ในผู้ป่วยกลุ่ม 1 ที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติมีค่ามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3 ที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (diastolic left ventricular function) มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_2$ )  $r=0.4$  ( $p=0.03$ )

จากการตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือดได้ค่าเฉลี่ย 198 (pg/mL) จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจ tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด คือ เพศหญิง ระดับค่า Pro-BNP ในเลือดที่สูง และ ค่า early myocardial velocity ของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ต่ำ นอกจากนี้การตรวจการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน (heart rate variability) ทาง การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง (holter monitoring) พบว่ามี heart rate variability ลดลง จากการวิเคราะห์พบว่า heart rate variability ในส่วนของ frequency domain ทั้ง low และ high frequency มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_{2peak}$ )  $r=0.56$  ( $p=0.0013$ ) และ  $r=0.44$  ( $p=0.016$ ) ตามลำดับ

หลังจากนั้นได้ติดตามผู้ป่วยประมาณ 1 ปีโดยเฉลี่ย (ตั้งแต่ 5 เดือน ถึง 20 เดือน) โดยทำการตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกาย การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือด การตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง จากการวิเคราะห์พบว่า ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้าย ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย heart rate variability และผลการตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือดทั้งสองครั้งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตาม heart rate variability ในส่วนของ frequency domain ทั้ง low และ high frequency ยังคงมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_2$ )  $r=0.43$  ( $p=0.03$ ) และ  $r=0.52$  ( $p=0.007$ ) ตามลำดับ

### สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot มีประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยของ  $\dot{V}O_{2peak}$   $33 \pm 9$  mL/kg/min จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจพบว่ามีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (diastolic left ventricular dysfunction) ของผู้ป่วยลดลง 23 ราย โดยได้จำแนกผู้ป่วยตามการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (normal diastolic left

ventricular function) มีจำนวน 7 คน อายุมัธยฐาน 12 ปี กลุ่มที่ 2 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 2 (diastolic left ventricular dysfunction grade II) มีจำนวน 15 คน อายุมัธยฐาน 15 ปี และ กลุ่มที่ 3 มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติระดับ 3 และ 4 มีจำนวน 8 คน อายุมัธยฐาน 18 ปี พบว่าค่า  $\dot{V}O_{2peak}$  และ  $\dot{V}O_{2AT}$  ในผู้ป่วยกลุ่ม 1 ที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติมีค่ามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3 ที่การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือดได้ค่าเฉลี่ย 198 (pg/mL) จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจ tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด คือ เพศหญิง ระดับค่า Pro-BNP ในเลือดที่สูง และ ค่า early myocardial velocity ของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ต่ำ นอกจากนี้การตรวจการเต้นของหัวใจที่แปรปรวน (heart rate variability) ทาง การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง (holter monitoring) พบว่ามี heart rate variability ลดลง จากการวิเคราะห์พบว่า heart rate variability ในส่วนของ frequency domain ทั้ง low และ high frequency มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_{2peak}$ )  $r=0.56$  ( $p=0.0013$ ) และ  $r=0.44$  ( $p=0.016$ ) ตามลำดับ

จากการรายงานอื่นพบว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายเสียจากภาวะที่หัวใจห้องล่างขวาโตเป็นตัว predictor ต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกาย ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) ซึ่งการวิจัยนี้สนับสนุนรายงานนี้ว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (diastolic left ventricular dysfunction) ของผู้ป่วยลดลงมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง ( $\dot{V}O_{2peak}$ )

การศึกษาอื่นพบว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาเสียมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แต่อย่างไรก็ตามบางรายงานพบว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาไม่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) ในผู้ป่วยเด็กวัยรุ่น (adolescents) การวิจัยนี้สนับสนุนรายงานนี้ว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular dysfunction) ของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น

## **Study 1**

**Effects of Left Ventricular Function on the Cardiopulmonary Response to  
Exercise in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot**

## Introduction

Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common form of cyanotic congenital heart disease occurring in 4-9% of all congenital heart defects.<sup>1</sup> TOF is comprised of the four cardiac findings: large ventricular septal defect (VSD), overriding of the aorta, right ventricular outflow tract obstruction, and right ventricular hypertrophy. The surgical goal is to achieve adequate complete relief of right ventricular outflow obstruction with closure of the VSD. Surgical repair can be performed with low mortality rate and good long-term outcome.<sup>2-11</sup> Nevertheless, the surgical repair leaves the patient with some degree of hemodynamic abnormalities due to residual pulmonary stenosis, pulmonary regurgitation, or myocardial dysfunction. These abnormalities cause no clinical symptom in the majority of patients. However, the careful assessment of exercise capacity demonstrates cardiopulmonary abnormality in some patients.<sup>12-19</sup> Patients repaired at an older age or those followed for a longer time tended to be the most limited.<sup>13</sup> Patients with branch pulmonary stenosis,<sup>14</sup> significant pulmonary regurgitation,<sup>15-21</sup> and left<sup>22-23</sup> or right ventricular dysfunction<sup>24-28</sup> have reduced exercise capacity. New echocardiographic techniques may be promising for early diagnosis of right and left ventricular dysfunction. Tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate early myocardial dysfunction. In some patients with myocardial dysfunction, diastolic ventricular dysfunction preceded the onset of systolic impairment.<sup>29</sup> Therefore, in the present study, conventional pulse wave Doppler and tissue Doppler echocardiography were evaluated in patients with repaired TOF. We hypothesized that pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging patterns of diastolic ventricular dysfunction are correlated with exercise intolerance in patients with TOF after a complete repair.

## Methods

### Study Patients

We prospectively studied 30 patients with TOF who underwent surgery for total correction at Chiang Mai University Hospital. Echocardiography, electrocardiography, and exercise test were performed. The study protocol was reviewed and approved by the Chiang Mai University Review Board. All patients or parents had consented to research participation.

### Doppler Echocardiography

Doppler echocardiographic examinations were performed using Philips Sonos 7500. Doppler echocardiogram and tissue Doppler imaging were performed to evaluate systolic and diastolic ventricular function. Echocardiographic data included left ventricular fractional shortening, pulse wave Doppler assessment of mitral and pulmonary venous flows, and tissue Doppler imaging. Pulse wave Doppler of mitral valve flow measured peak early ventricular filling velocity (E), peak atrial contraction velocity (A), A wave duration, and deceleration time. Pulse wave Doppler of pulmonary venous flow were systolic forward flow velocity, diastolic forward flow velocity, atrial reversal flow velocity, and atrial reversal flow duration. Tissue Doppler imaging signal was obtained from an apical four-chamber view at the right ventricular free wall, ventricular septum, and left ventricular free wall. Tissue Doppler imaging variables included systolic myocardial velocity (Sm), early diastolic myocardial velocity (Em), and late diastolic myocardial velocity (Am). Myocardial performance index was calculated by the atrioventricular valve closing to opening time minus ventricular ejection time and divided by the ejection time. Diastolic left ventricular dysfunction was graded according to pulse wave Doppler of mitral and pulmonary venous flows and tissue Doppler imaging.<sup>30</sup>

### Exercise Test

Exercise test was performed on an electric cycle ergometer. All patients performed a maximal exercise test with a 2-minute incremental bicycle protocol with a work load increment of 20 Watts for female and 25 Watts for male. Electrocardiogram, oxygen saturation, and blood pressure were monitored. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ), and respiratory exchange ratio (RER) were measured by using breath-by-breath technique. The test was terminated according to ACSM guidelines.<sup>31</sup>

**Statistical Analysis**

All statistical calculations were assessed using commercially available software. Comparison of  $\dot{V}O_2$  peak between groups of diastolic ventricular dysfunction was performed using Wilcoxon rank sum. Linear regression analysis was used to assess the correlation between the Doppler parameters and the  $\dot{V}O_2$  peak. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.



## Results

Thirty patients with repaired TOF were studied (median age 14 years, range 9 to 25 years). Eleven patients (37%) were female. Seven patients (median age 12 years) had normal diastolic left ventricular function, 15 patients (median age 15 years) had diastolic dysfunction grade II, and 8 patients (median age 18 years) had diastolic dysfunction grade III&IV. Baseline clinical characteristics were compared in Table 1. The patients with normal diastolic function were younger and younger at operation than the other groups. The patients with diastolic dysfunction grade III&IV had more body surface area and more females than the other groups. However, follow-up time, previous modified Blalock-Taussig shunt, heart rate, and blood pressure were not statistically different among these three groups.

### Exercise parameters

Observed exercise values stratified by diastolic left ventricular function were summarized in Table 2. The oxygen uptake at anaerobic threshold ( $\dot{V}O_{2AT}$ ) and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic left ventricular function was significantly lower than that in those with normal diastolic function. Also,  $\dot{V}O_{2AT}$  and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic function grade III&IV were significantly lower than that in those with diastolic function grade II (Figure 1). However, heart rate, oxygen pulse,  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , and RER were not significantly different among these three groups.

### Relationship of Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Data to Peak oxygen uptake

Results of the relationship between the Doppler data and peak oxygen uptake are graphically displayed in Figure 2. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the peak oxygen uptake ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ). Right ventricular echocardiographic parameters including myocardial performance index, fractional area change, and tissue Doppler were not significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ .

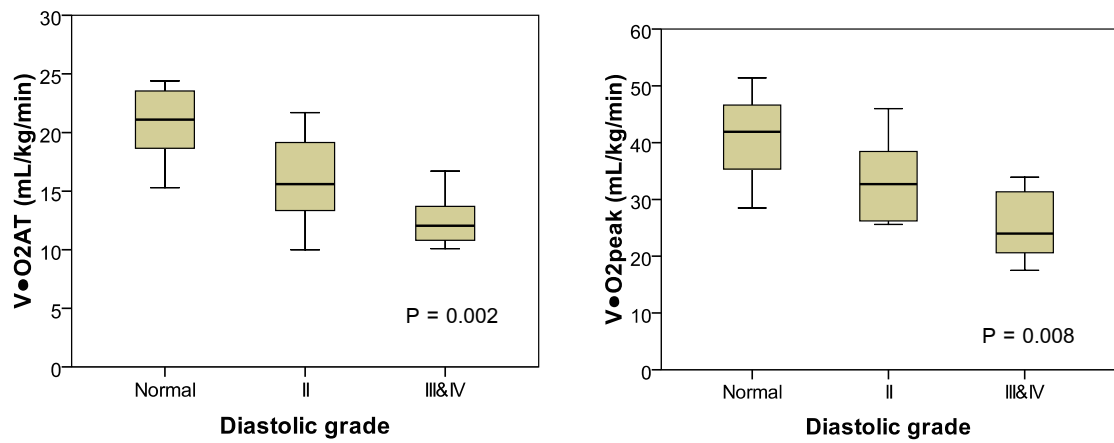
**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients according to diastolic left ventricular dysfunction (N=30).

	Normal (N=7)	Diastolic dysfunction grade II (N=15)	Diastolic dysfunction grade III&IV (N=8)	P value
Age (years)	12 ± 2	16 ± 4	18 ± 6	0.02
Age at operation (years)	4 ± 1	6 ± 2	8 ± 5	0.04
Follow-up time (years)	8 ± 1	10 ± 3	10 ± 4	0.20
Female, N (%)	1 (14%)	4 (27%)	6 (75%)	0.03
Previous surgery, N (%)	2 (29%)	2 (13%)	2 (25%)	0.65
BSA (m <sup>2</sup> )	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.02
Heart rate at rest (beats/min)	75 ± 10	77 ± 11	84 ± 13	0.40
Systolic BP (mmHg)	98 ± 7	110 ± 14	106 ± 13	0.09
Diastolic BP (mmHg)	59 ± 8	69 ± 13	63 ± 12	0.14

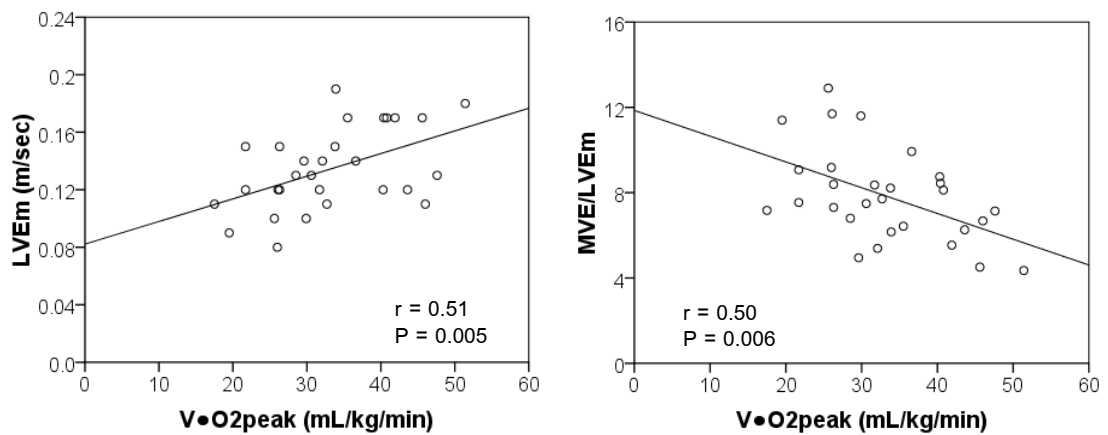
**Table 2.** Comparison of the exercise data stratified by diastolic left ventricular function.

Parameters	Diastolic dysfunction	Rest	Exercise	
			Anaerobic threshold	Peak
Heart rate (beats/min)	Normal	86 ± 15	108 ± 10	164 ± 16
	Grade II	85 ± 12	99 ± 14	164 ± 13
	Grade III&IV	89 ± 11	102 ± 11	153 ± 12
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	Normal	11 ± 2	21 ± 4	41 ± 9
	Grade II	8 ± 2*	16 ± 4*	33 ± 7*
	Grade III&IV	8 ± 1*	12 ± 2*#	25 ± 6*#
Oxygen pulse (mL/min/beats)	Normal	3.9 ± 1.3	6.0 ± 1.6	7.6 ± 1.6
	Grade II	4.0 ± 1.1	7.1 ± 2.4	8.8 ± 3.4
	Grade III&IV	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.1	7.7 ± 2.5
Minute ventilation (L/min)	Normal	10 ± 2	19 ± 4	42 ± 8
	Grade II	11 ± 3	19 ± 6	47 ± 16
	Grade III&IV	12 ± 3	15 ± 3	39 ± 14
$\dot{V}_E/CO_2$	Normal	38 ± 4	33 ± 5	32 ± 6
	Grade II	36 ± 5	29 ± 5	27 ± 4
	Grade III&IV	40 ± 6	33 ± 5	29 ± 6
Respiratory exchange ratio	Normal	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1
	Grade II	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1
	Grade III&IV	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.2

\* p<0.05 vs. normal diastolic function; # p<0.05 for grade II vs. grade III&IV.  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake;  $\dot{V}_E/CO_2$ : minute ventilation and carbon dioxide production ratio.



**Figure 1.** Graphic display comparing the peak oxygen uptake according to grade of diastolic left ventricular function dysfunction.  $\dot{V}O_{2AT}$ : oxygen uptake at anaerobic threshold;  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake.



**Figure 2.** Linear regression analysis comparing the pulse wave Doppler and tissue Doppler data and peak oxygen uptake in patients with repaired tetralogy of Fallot. LVE m, left ventricular free wall early diastolic myocardial velocity; MVE/LVE m, mitral valve early ventricular filling velocity to left ventricular early diastolic myocardial velocity ratio;  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake.

## Discussion

The present study supports our hypothesis that pulse wave Doppler and tissue Doppler patterns of diastolic left ventricular dysfunction correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ .  $\dot{V}O_{2\text{AT}}$  and  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with repaired TOF who have diastolic left ventricular dysfunction was significantly lower than that in those with normal diastolic left ventricular function. Furthermore,  $\dot{V}O_{2\text{AT}}$  and  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with diastolic dysfunction grade III&IV was significantly lower than that in those with diastolic dysfunction grade II. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was significantly correlated to  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio also correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . In fact, decreased early diastolic myocardial velocity and increased early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio are characteristics of diastolic left ventricular dysfunction with increased ventricular end-diastolic pressure and increased left atrial pressure.

Cheung *et al.* reported that global left ventricular deformation due to right ventricular dilation was an independent predictor of  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with repaired TOF.<sup>32</sup> The present study supported this finding that diastolic left ventricular dysfunction was correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Norozi *et al.*<sup>33</sup> and Samman *et al.*<sup>34</sup> reported that biventricular dysfunction was associated with diminished exercise capacity.  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  was correlated with left ventricular Tei index.<sup>33-34</sup> In fact, Tei index has been shown as an echocardiographic parameter of global systolic and diastolic ventricular function.<sup>35</sup>

Several studies demonstrated right ventricular dysfunction was associated with decreased exercise capacity in adult patients after repaired TOF.<sup>24-25</sup> However, Cheung *et al.* reported right ventricular function including myocardial performance index, ejection fraction, and tricuspid annular velocity was not a predictor of  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in adolescents after repaired TOF.<sup>36</sup> Our findings in the present study supported their finding that right ventricular function in children and adolescents was not correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Right ventricular function in children and adolescents may be still reserved for pressure and volume overload.

The diastolic grading system provides a semi-quantitative approach to classify the severity of ventricular function using mitral valve flow, pulmonary venous flow, and tissue Doppler imaging.<sup>30</sup> Ommen *et al.* demonstrated that the combined parameter of E/Em provided a better estimate of left ventricular filling pressure than other variables.<sup>37</sup> In the

present study, the grade of diastolic left ventricular function was correlated to  $\dot{V}O_2\text{peak}$ . Also, Doppler variables of diastolic dysfunction including left ventricular early diastolic myocardial velocity and increased E/Em ratio were significantly correlated with  $\dot{V}O_2\text{peak}$ .

There is a limitation in our study for evaluation of right ventricular function using echocardiography. Magnetic resonance imaging is the gold standard for evaluation of right ventricular function, but this method is expensive. However, tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate right ventricular dysfunction.<sup>24</sup> Long-term study of the echocardiographic assessment for systolic and diastolic ventricular function in a large number of patients with repaired TOF including older ages is warranted.

Left ventricular early diastolic myocardial velocity and peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio were significantly correlated to  $\dot{V}O_2\text{peak}$ . Diastolic left ventricular dysfunction could be responsible for exercise intolerance. Diastolic left ventricular function should be a routine part of the echocardiographic assessment in patients with repaired TOF.

## References

1. Siwik ES, Patel CR, Zahka KG. Tetralogy of Fallot. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Moss and Adam's heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult, 6<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams&Wilkins pp 880-902.
2. Horneffer PJ, Zahka KG, Rowe SA, Manolio TA, Gott VL, Reitz BA, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in childhood. *Ann Thorac Surg* 1990;50:179-83.
3. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
4. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S592-6.
5. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, Holz J, McCue C, Ward KE. A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention. *Ann Thorac Surg* 1998;66:506-11.
6. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100:II157-61.
7. Caspi J, Zalstein E, Zucker N, Applebaum A, Harrison LH Jr, Munfakh NA, et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1344-8.
8. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2000;232:508-14.
9. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
10. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
11. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life: late results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:133-8.

12. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, et al. Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-5.
13. Strieder DJ, Aziz K, Zaver AG, Fellows KE. Exercise tolerance after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1975;19:397-405.
14. Rhodes J, Dave A, Pulling MC, Geggel RL, Marx GR, Fulton DR, et al. Effect of pulmonary artery stenoses on the cardiopulmonary response to exercise following repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1998;81:1217-9.
15. Wessel HU, Cunningham WJ, Paul MH, Bastanier CK, Muster AJ, Idriss FS, et al. Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:582-93.
16. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:461-6.
17. Norgard G, Bjorkhaug A, Vik-Mo H. Effects of impaired lung function and pulmonary regurgitation on maximal exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 1992;13:1380-6.
18. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 1992;67:470-3.
19. Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Holmgren A, Bjork VO. Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:416-26.
20. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1827-35.
21. Giardini A, Specchia S, Coutsoumbas G, Donti A, Formigari R, Fattori R, et al. Impact of pulmonary regurgitation and right ventricular dysfunction on oxygen uptake recovery kinetics in repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Heart Fail* 2006;8:736-43.
22. Mocellin R, Bastanier C, Hofacker W, Buhlmeyer K. Exercise performance in children and adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiol* 1976;4:367-74.



23. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995;92:II250-5.
24. Salehian O, Burwash IG, Chan KL, Beauchesne LM. Tricuspid annular systolic velocity predicts maximal oxygen consumption during exercise in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:342-6.
25. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monroe JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. *Am J Cardiol* 1998;81:1378-82.
26. Gatzoulis MA, Norgard G, Redington AN. Biventricular long axis function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 1998;19:128-32.
27. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:863-9.
28. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B, Russo MG, Ascione L, Scherillo M, et al. Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2004;94:213-20.
29. Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta-thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:47-51.
30. Silvilairat S, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue Doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:368-72.
31. American College of Sports Medicine, editor. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 106.
32. Cheung EW, Liang XC, Lam WW, Cheung YF. Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2009;104:1264-70.
33. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97:1377-82.

34. Samman A, Schwerzmann M, Balint OH, Tanous D, Redington A, Granton J, et al. Exercise capacity and biventricular function in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2008;156:100-5.
35. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
36. Cheung EW, Lam WW, Chiu CS, Chau AK, Cheung SC, Cheung YF. Plasma brain natriuretic peptide levels, right ventricular volume overload and exercise capacity in adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2007;121:155-62.
37. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.

## **Study 2**

### **Heart Rate Variability and Exercise Capacity in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot**

## Introduction

Surgical repair of tetralogy of Fallot (TOF) can be performed with low mortality rate and excellent long-term outcome.<sup>1-10</sup> However, some hemodynamic abnormalities can be found after surgery including residual pulmonary stenosis, pulmonary regurgitation, or myocardial dysfunction. The majority of patients have no symptom due to these abnormalities. However, the evaluation of exercise capacity reveals cardiopulmonary compromise in some patients with repaired TOF.<sup>11-18</sup> Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) has been an independent predictor of death in adults with repaired TOF.<sup>19</sup> Heart rate variability (HRV) has been used as a reliable method to detect autonomic nervous system activity.<sup>20</sup> Ventricular tachycardia, progressive heart failure, and sudden cardiac death have been the late complications in the long term.<sup>21-24</sup> Reduced HRV is a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction, and chronic heart failure.<sup>25-26</sup> Patients with TOF after complete repair have reduction of HRV.<sup>27-30</sup> To our knowledge, no previous studies of HRV have correlated with exercise capacity in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. The early recognition of patients at greater risk for exercise intolerance and increased morbidity is of clinical relevance for refinement in management. Therefore, in the present study, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were evaluated in patients with repaired TOF. We hypothesized that heart rate variability is correlated with exercise intolerance in patients with TOF after surgical repair.

## **Methods**

### **Study Patients**

We prospectively studied 30 patients with TOF who have undergone for total correction at Chiang Mai University Hospital. Electrocardiography, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were performed at entry and at one year follow-up. Relationship between HRV analysis and exercise capacity was evaluated during a year follow-up. The study protocol was reviewed and approved by the Chiang Mai University Review Board. All patients or parents had consented to research participation.

### **HRV analysis**

Twenty-four-hour ECG was recorded for HRV analysis. The recordings were reviewed and corrected before the HRV was determined by the analysis software. HRV analysis includes frequency domain and time domain. Frequency-domain HRV parameters were low-frequency power (LF), high-frequency power (HF), and the LF/HF ratio. Time domain HRV parameters include the standard deviation of all normal sinus R-R intervals in the entire 24-h recording (SDNN), and the standard deviation of all average normal sinus R-R intervals for all 5-min segment in the 24-h recordings (SDANN).

### **Exercise Test**

Exercise test was performed on an electric cycle ergometer. All patients performed a maximal exercise test with a 2-minute incremental bicycle protocol with a work load increment of 20 Watts for female and 25 Watts for male. Electrocardiogram, oxygen saturation, and blood pressure were monitored. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ), and respiratory exchange ratio (RER) were determined by using breath-by-breath technique. The test was terminated according to ACSM guidelines.<sup>31</sup>

### **Doppler Echocardiography**

Doppler echocardiographic examinations were performed using Philips Sonos 7500. Echocardiographic data included left ventricular fractional shortening, pulse wave Doppler assessment of tricuspid valve and mitral valve, and tissue Doppler imaging. Tissue Doppler imaging signal was obtained from an apical four-chamber view at the right ventricular free wall, ventricular septum, and left ventricular free wall. Tissue Doppler imaging variables included systolic myocardial velocity (Sm), early diastolic myocardial velocity (Em), and late diastolic myocardial velocity (Am). Myocardial performance index was calculated by the

atrioventricular valve closing to opening time minus ventricular ejection time and divided by the ejection time.

### **Statistical Analysis**

All statistical calculations were assessed using commercially available software. Linear regression analysis was used to assess the correlation between HRV and the  $\dot{V}O_{2peak}$ . Comparison of parameters between at entry and at one-year follow-up was performed using Wilcoxon rank sum. Multiple linear regression analysis was used for predictive model of peak oxygen uptake. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

Thirty patients with repaired TOF were studied (median age 14 years, range 9 to 25 years). Eleven patients (37%) were female. Median follow-up time was 11.6 months (range 5.3 to 20.2 months). Baseline characteristics were reported in Table 1. Median time from surgical repair of tetralogy of Fallot to exercise test was 9 years (range 2 to 16 years). Six patients had previous modified Blalock-Taussig shunt. Right ventricular outflow tract reconstruction with transannular patch was performed in 14 patients (47%). Echocardiography, exercise test, and HRV analysis at entry and at one-year follow-up were compared in Table 2. Echocardiographic parameter, peak oxygen uptake and HRV analysis were not different during one-year follow-up.

### Relationship of heart rate variability to peak oxygen uptake

Results of the relationship between the heart rate variability and  $\dot{V}O_{2peak}$  are graphically displayed in Figure 1. Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up,  $\dot{V}O_{2peak}$  and HRV analysis were not different from those at entry. However, low and high frequency domain heart rate variability still significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  at one-year follow-up ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively).

### Relationship of pulse wave Doppler and tissue Doppler data to peak oxygen uptake

Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

### Predictors for peak oxygen uptake

Using multiple regression analysis, female, reduced heart rate variability, and increased peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) were associated with decreased  $\dot{V}O_{2peak}$ .

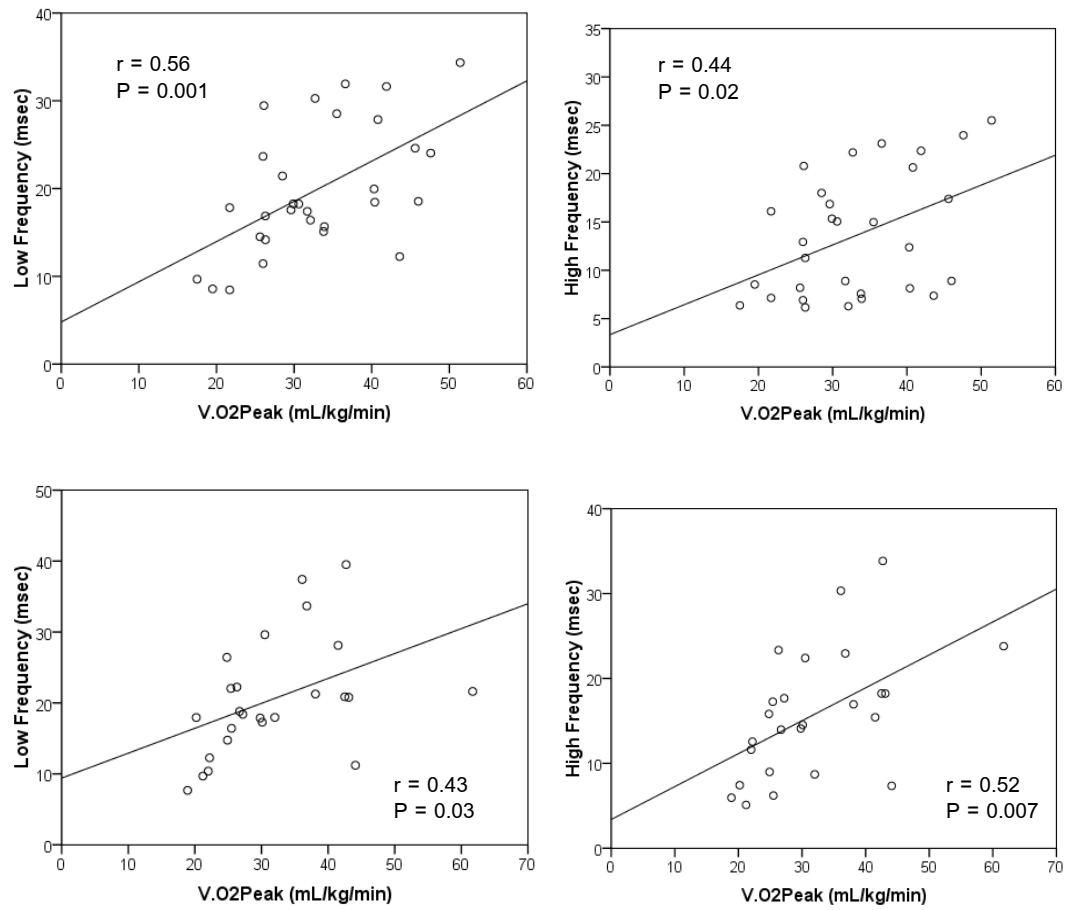
**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of patients with repaired tetralogy of Fallot (N=30).

	TOF patients at entry (mean $\pm$ SD)
Age (year)	15.8 $\pm$ 4.4
Age at operation (year)	6.3 $\pm$ 3.0
Follow-up time from operation (year)	9.5 $\pm$ 3.0
Female (N, %)	11 (37%)
BSA (m <sup>2</sup> )	1.3 $\pm$ 0.2
Heart rate at rest (beats/min)	78 $\pm$ 11
Systolic BP (mmHg)	106 $\pm$ 13
Diastolic BP (mmHg)	65 $\pm$ 12
Previous Blalock-Taussig shunt (N, %)	6 (20%)
Transannular patch (N, %)	14 (47%)
QRS duration (msec)	138 $\pm$ 25
Pro-BNP	198 $\pm$ 178



**Table 2.** Echocardiography, exercise test, and heart rate variability at entry and at one-year follow-up in patients with repaired tetralogy of Fallot.

Parameter	At entry	At one year	P value
Echocardiography			
LVEF (%)	57 ± 9	60 ± 8	NS
LVSm (m/sec)	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	NS
LVE <sub>m</sub> (m/sec)	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.03	NS
LVA <sub>m</sub> (m/sec)	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	NS
RVFAC (%)	51 ± 7	53 ± 5	NS
RVSm (m/sec)	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02	NS
RVE <sub>m</sub> (m/sec)	0.11 ± 0.03	0.12 ± 0.04	NS
RVA <sub>m</sub> (m/sec)	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.18	NS
Exercise test (peak)			
Heart rate (bpm)	162 ± 14	160 ± 12	NS
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	33 ± 9	31 ± 10	NS
Minute ventilation (L/min)	44 ± 14	43 ± 11	NS
VE/CO <sub>2</sub>	29 ± 5	29 ± 5	NS
Gas exchange ratio	1.14 ± 0.13	1.13 ± 0.16	NS
Time domain			
SDNN (msec)	132 ± 30	139 ± 46	NS
SDANN (msec)	122 ± 31	128 ± 49	NS
Frequency domain			
Low frequency (ms <sup>2</sup> )	20 ± 7	21 ± 8	NS
High frequency (ms <sup>2</sup> )	14 ± 6	16 ± 7	NS
LF/HF ratio	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.4	NS



**Figure 1.** Linear regression analysis between heart rate variability and peak oxygen uptake at entry (upper) and at one-year follow-up (lower) in patients with repaired tetralogy of Fallot.  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake

## Discussion

The present study supports our hypothesis that heart rate variability is correlated with exercise intolerance in patients with repaired TOF. Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up, low and high frequency domain heart rate variability still significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  at one-year follow-up ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively). Furthermore, left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ). In fact, decreased early diastolic myocardial velocity and increased early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio are characteristics of diastolic left ventricular dysfunction. Female, reduced heart rate variability, and increased peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio were associated with decreased  $\dot{V}O_{2peak}$ .

Several studies reported that adolescent and adult patients with repaired TOF had reduced HRV.<sup>27-30</sup> Reduced HRV is a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction, and chronic heart failure.<sup>25-26</sup> To our knowledge, no previous studies of HRV have correlated with exercise capacity in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. Peak oxygen uptake has been an independent predictor of death in adults with repaired TOF.<sup>19</sup> The present study found that low and high frequency domain HRV significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  at entry and at one-year follow-up.

McLeod *et al*,<sup>27</sup> and Davos *et al*<sup>30</sup> reported that reduced HRV was associated with widening of the QRS complex which had been identified as a risk factor for sustained ventricular tachycardia and sudden death.<sup>32</sup> Folino *et al*,<sup>28</sup> and Butera *et al*<sup>29</sup> reported that patients with ventricular tachycardia had reduced HRV. The present study cannot find the association between HRV and the QRS duration in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. No ventricular tachycardia has been found in the 24-hour Holter monitoring since patients in the present study were younger age than those in previous studies.

Cheung *et al*. reported impaired global left ventricular deformation due to right ventricular dilation was an independent predictor of  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with repaired TOF.<sup>33</sup> The present study supported this finding that diastolic left ventricular dysfunction

was correlated with  $\dot{V}O_2$ peak. Therefore, reduced heart rate variability and diastolic left ventricular dysfunction may responsible for exercise intolerance.

Heart rate variability has a significant correlation with peak oxygen uptake at entry and at one year follow-up. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was correlated with the  $\dot{V}O_2$ peak. Impaired cardiovascular autonomic control and diastolic left ventricular dysfunction may be responsible for exercise intolerance in patients with repaired tetralogy of Fallot. Long term follow-up for exercise test, echocardiography, and a 24 hour Holter monitoring is warranted.

## References

1. Horneffer PJ, Zahka KG, Rowe SA, Manolio TA, Gott VL, Reitz BA, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in childhood. *Ann Thorac Surg* 1990;50:179-83.
2. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
3. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S592-6.
4. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, Holz J, McCue C, Ward KE. A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention. *Ann Thorac Surg* 1998;66:506-11.
5. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100:II157-61.
6. Caspi J, Zalstein E, Zucker N, Applebaum A, Harrison LH Jr, Munfakh NA, et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1344-8.
7. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2000;232:508-14.
8. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
9. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
10. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life: late results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:133-8.
11. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, et al. Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-5.

12. Strieder DJ, Aziz K, Zaver AG, Fellows KE. Exercise tolerance after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1975;19:397-405.
13. Rhodes J, Dave A, Pulling MC, Geggel RL, Marx GR, Fulton DR, et al. Effect of pulmonary artery stenoses on the cardiopulmonary response to exercise following repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1998;81:1217-9.
14. Wessel HU, Cunningham WJ, Paul MH, Bastanier CK, Muster AJ, Idriss FS, et al. Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:582-93.
15. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:461-6.
16. Norgard G, Bjorkhaug A, Vik-Mo H. Effects of impaired lung function and pulmonary regurgitation on maximal exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 1992;13:1380-6.
17. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 1992;67:470-3.
18. Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Holmgren A, Bjork VO. Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:416-26.
19. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, Coutsoumbas G, Gargiulo G, Donti A, et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;99:1462-7.
20. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
21. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1374-83.
22. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1368-73.

23. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-81.
24. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593–599.
25. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
26. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
27. McLeod KA, Hillis WS, Houston AB, Wilson N, Trainer A, Neilson J, et al. Reduced heart rate variability following repair of tetralogy of Fallot. *Heart*. 1999 Jun;81(6):656-60.
28. Folino AF, Russo G, Bauce B, Mazzotti E, Daliento L. Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2004;148:985-9.
29. Butera G, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J, Chessa M, Bossone E, et al. Patients operated for tetralogy of fallot and with non-sustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability. *Herz* 2004;29:304-9.
30. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, Francis D, Davies LC, Kilner PJ, e al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002;106:l69-75.
31. American College of Sports Medicine, editor. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 106.
32. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-7.
33. Cheung EW, Liang XC, Lam WW, Cheung YF. Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2009;104:1264-70.

## ผลผลิตที่ได้จากโครงการ

### **1. Manuscript 1:**

Silvilairat S, Wongsathikun J, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Chattipakorn N. Effects of left ventricular function on the cardiopulmonary response to exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot

### **2. Manuscript 2:**

Silvilairat S, Wongsathikun J, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Chattipakorn N. Heart rate variability and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot



## ภาคผนวก 1

### **Manuscript 1:**

Silvilairat S, Wongsathikun J, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Chattipakorn N.  
Effects of left ventricular function on the cardiopulmonary response to exercise in  
patients with repaired tetralogy of Fallot

# **Effects of Left Ventricular Function on the Cardiopulmonary Response to Exercise in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot**

Suchaya Silvilairat, M.D.

Jatuporn Wongsathikun, Ph.D.\*

Rekwan Sittiwangkul, M.D.

Yupada Pongprot, M.D.

Nipon Chattipakorn, M.D., Ph.D.#

.

Department of Pediatrics, Department of Physical Therapy\*, Cardiac Electrophysiology  
Research and Training Center<sup>#</sup>, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang  
Mai, Thailand

Running Head: Exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot

Address for Correspondence: Suchaya Silvilairat, M.D.

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chiang Mai University

Chiang Mai, 50200 Thailand

Telephone: 6689-761-2855

Fax: 6653-94-6461

E-mail: [ssamana@med.cmu.ac.th](mailto:ssamana@med.cmu.ac.th)

## ABSTRACT

**Objective:** Tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate ventricular function. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) has been demonstrated as a predictor for death in adults with repaired tetralogy of Fallot (TOF). The aim of this study was to determine which Doppler parameters correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with repaired TOF.

**Method and Results:** Doppler echocardiogram, tissue Doppler imaging, and exercise test were performed in thirty patients with TOF after surgical repair. In thirty patients with repaired TOF (median age 14 years, range 9 to 25 years), 11 patients (37%) were female. Seven patients (median age 12 years) had normal diastolic left ventricular function, whereas the rest of the patients were classified as diastolic dysfunction grade II (median age 15 years, n=15) and III&IV (median age 18 years, n=8). The oxygen uptake at anaerobic threshold ( $\dot{V}O_{2\text{AT}}$ ) and peak exercise in patients with diastolic left ventricular dysfunction was significantly lower than that in those with normal diastolic function. Also,  $\dot{V}O_{2\text{AT}}$  and  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with diastolic dysfunction grade III&IV were significantly lower than that in those with diastolic dysfunction grade II. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio was significantly correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusion:** Diastolic left ventricular dysfunction is correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Diastolic left ventricular function should be a routine echocardiographic assessment in patients with repaired TOF.

**KEYWORDS:** Left ventricular diastolic function; exercise; repaired tetralogy of Fallot

## **INTRODUCTION**

Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common form of cyanotic congenital heart disease occurring in 4-9% of all congenital heart defects.<sup>1</sup> TOF is comprised of the four cardiac findings: large ventricular septal defect (VSD), overriding of the aorta, right ventricular outflow tract obstruction, and right ventricular hypertrophy. The surgical goal is to achieve adequate complete relief of right ventricular outflow obstruction with closure of the VSD. Surgical repair can be performed with low mortality rate and good long-term outcome.<sup>2-11</sup> Nevertheless, the surgical repair leaves the patient with some degree of hemodynamic abnormalities due to residual pulmonary stenosis, pulmonary regurgitation, or myocardial dysfunction. These abnormalities cause no clinical symptom in the majority of patients. However, the careful assessment of exercise capacity demonstrates cardiopulmonary abnormality in some patients.<sup>12-19</sup> Patients repaired at an older age or those followed for a longer time tended to be the most limited.<sup>13</sup> Patients with branch pulmonary stenosis,<sup>14</sup> significant pulmonary regurgitation,<sup>15-21</sup> and left<sup>22-23</sup> or right ventricular dysfunction<sup>24-28</sup> have reduced exercise capacity. New echocardiographic techniques may be promising for early diagnosis of right and left ventricular dysfunction. Tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate early myocardial dysfunction. In some patients with myocardial dysfunction, diastolic ventricular dysfunction preceded the onset of systolic impairment.<sup>29</sup> Therefore, in the present study, conventional pulse wave Doppler and tissue Doppler echocardiography were evaluated in patients with repaired TOF. We hypothesized that pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging patterns of diastolic ventricular dysfunction are correlated with exercise intolerance in patients with TOF after a complete repair.

## **METHODS**

### **Study Patients**

We prospectively studied 30 patients with TOF who underwent surgery for total correction at Chiang Mai University Hospital. Echocardiography, electrocardiography, and exercise test were performed. The study protocol was reviewed and approved by the Chiang Mai University Review Board. All patients or parents had consented to research participation.

## **Doppler Echocardiography**

Doppler echocardiographic examinations were performed using Philips Sonos 7500. Doppler echocardiogram and tissue Doppler imaging were performed to evaluate systolic and diastolic ventricular function. Echocardiographic data included left ventricular fractional shortening, pulse wave Doppler assessment of mitral and pulmonary venous flows, and tissue Doppler imaging. Pulse wave Doppler of mitral valve flow measured peak early ventricular filling velocity (E), peak atrial contraction velocity (A), A wave duration, and deceleration time. Pulse wave Doppler of pulmonary venous flow were systolic forward flow velocity, diastolic forward flow velocity, atrial reversal flow velocity, and atrial reversal flow duration. Tissue Doppler imaging signal was obtained from an apical four-chamber view at the right ventricular free wall, ventricular septum, and left ventricular free wall. Tissue Doppler imaging variables included systolic myocardial velocity (Sm), early diastolic myocardial velocity (Em), and late diastolic myocardial velocity (Am). Myocardial performance index was calculated by the atrioventricular valve closing to opening time minus ventricular ejection time and divided by the ejection time. Diastolic left ventricular dysfunction was graded according to pulse wave Doppler of mitral and pulmonary venous flows and tissue Doppler imaging.<sup>30</sup>

## **Exercise Test**

Exercise test was performed on an electric cycle ergometer. All patients performed a maximal exercise test with a 2-minute incremental bicycle protocol with a work load increment of 20 Watts for female and 25 Watts for male. Electrocardiogram, oxygen saturation, and blood pressure were monitored. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ), and respiratory exchange ratio (RER) were measured by using breath-by-breath technique. The test was terminated according to ACSM guidelines.<sup>31</sup>

## **Statistical Analysis**

All statistical calculations were assessed using commercially available software. Comparison of  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  between groups of diastolic ventricular dysfunction was performed using Wilcoxon rank sum. Linear regression analysis was used to assess the correlation between the Doppler parameters and the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Thirty patients with repaired TOF were studied (median age 14 years, range 9 to 25 years). Eleven patients (37%) were female. Seven patients (median age 12 years) had normal diastolic left ventricular function, 15 patients (median age 15 years) had diastolic dysfunction grade II, and 8 patients (median age 18 years) had diastolic dysfunction grade III&IV. Baseline clinical characteristics were compared in Table 1. The patients with normal diastolic function were younger and younger at operation than the other groups. The patients with diastolic dysfunction grade III&IV had more body surface area and more females than the other groups. However, follow-up time, previous modified Blalock-Taussig shunt, heart rate, and blood pressure were not statistically different among these three groups.

### Exercise parameters

Observed exercise values stratified by diastolic left ventricular function were summarized in Table 2. The oxygen uptake at anaerobic threshold ( $\dot{V}O_{2AT}$ ) and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic left ventricular function was significantly lower than that in those with normal diastolic function. Also,  $\dot{V}O_{2AT}$  and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic function grade III&IV were significantly lower than that in those with diastolic function grade II (Figure 1). However, heart rate, oxygen pulse,  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , and RER were not significantly different among these three groups.

### Relationship of Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Data to Peak oxygen uptake

Results of the relationship between the Doppler data and peak oxygen uptake are graphically displayed in Figure 2. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the peak oxygen uptake ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio ( $E/Em$ ) significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ). Right ventricular echocardiographic parameters including myocardial performance index, fractional area change, and tissue Doppler were not significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ .

## DISCUSSION

The present study supports our hypothesis that pulse wave Doppler and tissue Doppler patterns of diastolic left ventricular dysfunction correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ .  $\dot{V}O_{2AT}$  and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with repaired TOF who have diastolic left ventricular

dysfunction was significantly lower than that in those with normal diastolic left ventricular function. Furthermore,  $\dot{V}O_{2AT}$  and  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with diastolic dysfunction grade III&IV was significantly lower than that in those with diastolic dysfunction grade II. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was significantly correlated to  $\dot{V}O_{2peak}$ . Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio also correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ . In fact, decreased early diastolic myocardial velocity and increased early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio are characteristics of diastolic left ventricular dysfunction with increased ventricular end-diastolic pressure and increased left atrial pressure.

Cheung *et al.* reported that global left ventricular deformation due to right ventricular dilation was an independent predictor of  $\dot{V}O_{2peak}$  in patients with repaired TOF.<sup>32</sup> The present study supported this finding that diastolic left ventricular dysfunction was correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ . Norozi *et al.*<sup>33</sup> and Samman *et al.*<sup>34</sup> reported that biventricular dysfunction was associated with diminished exercise capacity.  $\dot{V}O_{2peak}$  was correlated with left ventricular Tei index.<sup>33-34</sup> In fact, Tei index has been shown as an echocardiographic parameter of global systolic and diastolic ventricular function.<sup>35</sup>

Several studies demonstrated right ventricular dysfunction was associated with decreased exercise capacity in adult patients after repaired TOF.<sup>24-25</sup> However, Cheung *et al.* reported right ventricular function including myocardial performance index, ejection fraction, and tricuspid annular velocity was not a predictor of  $\dot{V}O_{2peak}$  in adolescents after repaired TOF.<sup>36</sup> Our findings in the present study supported their finding that right ventricular function in children and adolescents was not correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ . Right ventricular function in children and adolescents may be still reserved for pressure and volume overload.

The diastolic grading system provides a semi-quantitative approach to classify the severity of ventricular function using mitral valve flow, pulmonary venous flow, and tissue Doppler imaging.<sup>30</sup> Ommen *et al.* demonstrated that the combined parameter of E/Em provided a better estimate of left ventricular filling pressure than other variables.<sup>37</sup> In the present study, the grade of diastolic left ventricular function was correlated to  $\dot{V}O_{2peak}$ . Also, Doppler variables of diastolic dysfunction including left ventricular early diastolic myocardial velocity and increased E/Em ratio were significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$ .

There is a limitation in our study for evaluation of right ventricular function using echocardiography. Magnetic resonance imaging is the gold standard for evaluation of right ventricular function, but this method is expensive. However, tissue Doppler imaging has been recently used to evaluate right ventricular dysfunction.<sup>24</sup> Long-term study of the echocardiographic assessment for systolic and diastolic ventricular function in a large number of patients with repaired TOF including older ages is warranted.

## **CONCLUSIONS**

Left ventricular early diastolic myocardial velocity and peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio were significantly correlated to  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Diastolic left ventricular dysfunction could be responsible for exercise intolerance. Diastolic left ventricular function should be a routine part of the echocardiographic assessment in patients with repaired TOF.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was supported by the Thailand Research Fund grants (MRG5180103).



## REFERENCES

1. Siwik ES, Patel CR, Zahka KG. Tetralogy of Fallot. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Moss and Adam's heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult, 6<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams&Wilkins pp 880-902.
2. Horneffer PJ, Zahka KG, Rowe SA, Manolio TA, Gott VL, Reitz BA, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in childhood. *Ann Thorac Surg* 1990;50:179-83.
3. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
4. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S592-6.
5. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, Holz J, McCue C, Ward KE. A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention. *Ann Thorac Surg* 1998;66:506-11.
6. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100:II157-61.
7. Caspi J, Zalstein E, Zucker N, Applebaum A, Harrison LH Jr, Munfakh NA, et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1344-8.
8. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2000;232:508-14.
9. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
10. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
11. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life: late results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:133-8.

12. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, et al. Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-5.
13. Strieder DJ, Aziz K, Zaver AG, Fellows KE. Exercise tolerance after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1975;19:397-405.
14. Rhodes J, Dave A, Pulling MC, Geggel RL, Marx GR, Fulton DR, et al. Effect of pulmonary artery stenoses on the cardiopulmonary response to exercise following repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1998;81:1217-9.
15. Wessel HU, Cunningham WJ, Paul MH, Bastanier CK, Muster AJ, Idriss FS, et al. Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:582-93.
16. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:461-6.
17. Norgard G, Bjorkhaug A, Vik-Mo H. Effects of impaired lung function and pulmonary regurgitation on maximal exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 1992;13:1380-6.
18. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 1992;67:470-3.
19. Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Holmgren A, Bjork VO. Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:416-26.
20. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1827-35.
21. Giardini A, Specchia S, Coutsoumbas G, Donti A, Formigari R, Fattori R, et al. Impact of pulmonary regurgitation and right ventricular dysfunction on oxygen uptake recovery kinetics in repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Heart Fail* 2006;8:736-43.
22. Mocellin R, Bastanier C, Hofacker W, Buhlmeyer K. Exercise performance in children and adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiol* 1976;4:367-74.

23. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995;92:II250-5.
24. Salehian O, Burwash IG, Chan KL, Beauchesne LM. Tricuspid annular systolic velocity predicts maximal oxygen consumption during exercise in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:342-6.
25. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. *Am J Cardiol* 1998;81:1378-82.
26. Gatzoulis MA, Norgard G, Redington AN. Biventricular long axis function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 1998;19:128-32.
27. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:863-9.
28. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B, Russo MG, Ascione L, Scherillo M, et al. Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2004;94:213-20.
29. Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta-thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:47-51.
30. Silvilairat S, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Charoenkwan P, Phornphutkul C. Tissue Doppler echocardiography reliably reflects severity of iron overload in pediatric patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:368-72.
31. American College of Sports Medicine, editor. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 106.
32. Cheung EW, Liang XC, Lam WW, Cheung YF. Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2009;104:1264-70.
33. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97:1377-82.

34. Samman A, Schwerzmann M, Balint OH, Tanous D, Redington A, Granton J, et al. Exercise capacity and biventricular function in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2008;156:100-5.
35. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
36. Cheung EW, Lam WW, Chiu CS, Chau AK, Cheung SC, Cheung YF. Plasma brain natriuretic peptide levels, right ventricular volume overload and exercise capacity in adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2007;121:155-62.
37. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.

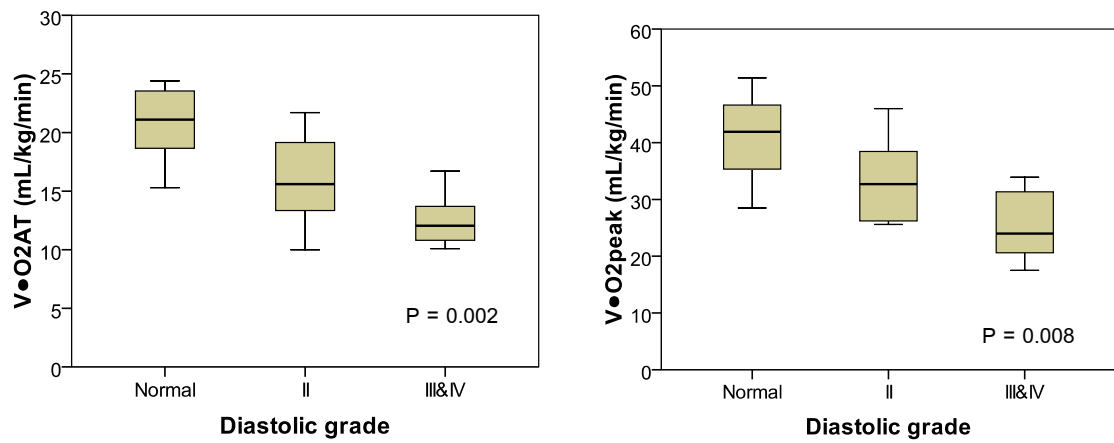
**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients according to diastolic left ventricular dysfunction (N=30).

	Normal (N=7)	Diastolic dysfunction grade II (N=15)	Diastolic dysfunction grade III&IV (N=8)	P value
Age (years)	12 ± 2	16 ± 4	18 ± 6	0.02
Age at operation (years)	4 ± 1	6 ± 2	8 ± 5	0.04
Follow-up time (years)	8 ± 1	10 ± 3	10 ± 4	0.20
Female, N (%)	1 (14%)	4 (27%)	6 (75%)	0.03
Previous surgery, N (%)	2 (29%)	2 (13%)	2 (25%)	0.65
BSA (m <sup>2</sup> )	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.02
Heart rate at rest (beats/min)	75 ± 10 98 ± 7	77 ± 11 110 ± 14	84 ± 13 106 ± 13	0.40 0.09
Systolic BP (mmHg)	59 ± 8	69 ± 13	63 ± 12	0.14
Diastolic BP (mmHg)				

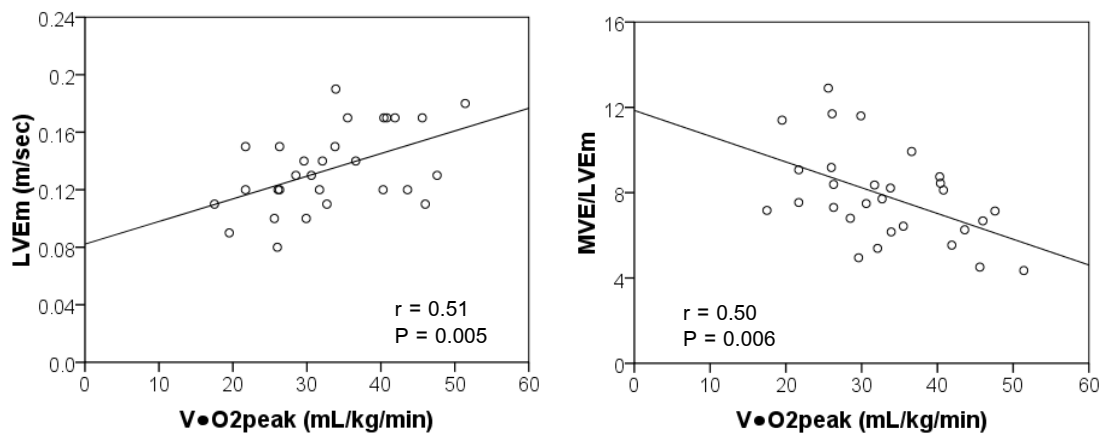
**Table 2.** Comparison of the exercise data stratified by diastolic left ventricular function.

Parameters	Diastolic dysfunction	Rest	Exercise	
			Anaerobic threshold	Peak
Heart rate (beats/min)	Normal	86 ± 15	108 ± 10	164 ± 16
	Grade II	85 ± 12	99 ± 14	164 ± 13
	Grade III&IV	89 ± 11	102 ± 11	153 ± 12
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	Normal	11 ± 2	21 ± 4	41 ± 9
	Grade II	8 ± 2*	16 ± 4*	33 ± 7*
	Grade III&IV	8 ± 1*	12 ± 2*#	25 ± 6*#
Oxygen pulse (mL/min/beats)	Normal	3.9 ± 1.3	6.0 ± 1.6	7.6 ± 1.6
	Grade II	4.0 ± 1.1	7.1 ± 2.4	8.8 ± 3.4
	Grade III&IV	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.1	7.7 ± 2.5
Minute ventilation (L/min)	Normal	10 ± 2	19 ± 4	42 ± 8
	Grade II	11 ± 3	19 ± 6	47 ± 16
	Grade III&IV	12 ± 3	15 ± 3	39 ± 14
$\dot{V}_E/CO_2$	Normal	38 ± 4	33 ± 5	32 ± 6
	Grade II	36 ± 5	29 ± 5	27 ± 4
	Grade III&IV	40 ± 6	33 ± 5	29 ± 6
Respiratory exchange ratio	Normal	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1
	Grade II	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1
	Grade III&IV	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.2

\* p<0.05 vs. normal diastolic function; # p<0.05 for grade II vs. grade III&IV.  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake;  $\dot{V}_E/CO_2$ : minute ventilation and carbon dioxide production ratio.



**Figure 1.** Graphic display comparing the peak oxygen uptake according to grade of diastolic left ventricular function dysfunction.  $\dot{V}O_{2AT}$ : oxygen uptake at anaerobic threshold;  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake.



**Figure 2.** Linear regression analysis comparing the pulse wave Doppler and tissue Doppler data and peak oxygen uptake in patients with repaired tetralogy of Fallot. LVE m, left ventricular free wall early diastolic myocardial velocity; MVE/LVE m, mitral valve early ventricular filling velocity to left ventricular early diastolic myocardial velocity ratio;  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake.

## ภาคผนวก 2

### **Manuscript 2:**

Silvilairat S, Wongsathikun J, Sittiwangkul R, Pongprot Y, Chattipakorn N.  
Heart rate variability and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of  
Fallot



# **Heart Rate Variability and Exercise Capacity in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot**

Suchaya Silvilairat, M.D.

Jatuporn Wongsathikun, Ph.D.\*

Rekwan Sittiwangkul, M.D.

Yupada Pongprot, M.D.

Nipon Chattipakorn, M.D., Ph.D.#

.

Department of Pediatrics, Department of Physical Therapy\*, Cardiac Electrophysiology  
Research and Training Center<sup>#</sup>, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang  
Mai, Thailand

Running Head: Exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot

Address for Correspondence: Suchaya Silvilairat, M.D.

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chiang Mai University

Chiang Mai, 50200 Thailand

Telephone: 6689-761-2855

Fax: 6653-94-6461

E-mail: [ssamana@med.cmu.ac.th](mailto:ssamana@med.cmu.ac.th)

## ABSTRACT

**Background:** Heart rate variability (HRV) has been used as a reliable method to detect autonomic nervous system activity. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death have been devastating complications in patients after repaired tetralogy of Fallot (TOF). Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) has been a predictor for death in adults with repaired TOF. We sought to study the correlation between HRV and exercise capacity.

**Methods:** Thirty patients (F/M=11/19) with tetralogy of Fallot underwent for total correction were studied. Electrocardiography, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were performed at entry and at one year follow-up. HRV analysis including frequency domain and time domain was obtained from 24 hour Holter monitoring. Relationship between HRV analysis and exercise capacity was evaluated during a year follow-up.

**Results:** Median age was 14 years (range 9 to 25 years). Median follow-up time was 11.6 months (range 5.3 to 20.2 months). Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up, peak oxygen uptake and HRV analysis were not different from those at entry. However, low and high frequency domain heart rate variability still significantly correlated with peak oxygen uptake ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively). Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** Heart rate variability has a significant correlation with peak oxygen uptake at entry and at one year follow-up. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was correlated with the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Impaired cardiovascular autonomic control and diastolic left ventricular dysfunction may be responsible for exercise intolerance in patients with repaired tetralogy of Fallot. Long term follow-up for exercise test, and a 24 hour Holter monitoring is warranted.

**KEYWORDS:** Heart rate variability; exercise capacity; repaired tetralogy of Fallot

## **INTRODUCTION**

Surgical repair of tetralogy of Fallot (TOF) can be performed with low mortality rate and excellent long-term outcome.<sup>1-10</sup> However, some hemodynamic abnormalities can be found after surgery including residual pulmonary stenosis, pulmonary regurgitation, or myocardial dysfunction. The majority of patients have no symptom due to these abnormalities. However, the evaluation of exercise capacity reveals cardiopulmonary compromise in some patients with repaired TOF.<sup>11-18</sup> Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) has been an independent predictor of death in adults with repaired TOF.<sup>19</sup> Heart rate variability (HRV) has been used as a reliable method to detect autonomic nervous system activity.<sup>20</sup> Ventricular tachycardia, progressive heart failure, and sudden cardiac death have been the late complications in the long term.<sup>21-24</sup> Reduced HRV is a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction, and chronic heart failure.<sup>25-26</sup> Patients with TOF after complete repair have reduction of HRV.<sup>27-30</sup> To our knowledge, no previous studies of HRV have correlated with exercise capacity in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. The early recognition of patients at greater risk for exercise intolerance and increased morbidity is of clinical relevance for refinement in management. Therefore, in the present study, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were evaluated in patients with repaired TOF. We hypothesized that heart rate variability is correlated with exercise intolerance in patients with TOF after surgical repair.

## **METHODS**

### **Study Patients**

We prospectively studied 30 patients with TOF who have undergone for total correction at Chiang Mai University Hospital. Electrocardiography, echocardiography, exercise test and a 24 hour Holter ECG were performed at entry and at one year follow-up. Relationship between HRV analysis and exercise capacity was evaluated during a year follow-up. The study protocol was reviewed and approved by the Chiang Mai University Review Board. All patients or parents had consented to research participation.

### **HRV analysis**

Twenty-four-hour ECG was recorded for HRV analysis. The recordings were reviewed and corrected before the HRV was determined by the analysis software. HRV analysis includes frequency domain and time domain. Frequency-domain HRV

parameters were low-frequency power (LF), high-frequency power (HF), and the LF/HF ratio. Time domain HRV parameters include the standard deviation of all normal sinus R-R intervals in the entire 24-h recording (SDNN), and the standard deviation of all average normal sinus R-R intervals for all 5-min segment in the 24-h recordings (SDANN).

### **Exercise Test**

Exercise test was performed on an electric cycle ergometer. All patients performed a maximal exercise test with a 2-minute incremental bicycle protocol with a work load increment of 20 Watts for female and 25 Watts for male. Electrocardiogram, oxygen saturation, and blood pressure were monitored. Peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ), and respiratory exchange ratio (RER) were determined by using breath-by-breath technique. The test was terminated according to ACSM guidelines.<sup>31</sup>

### **Doppler Echocardiography**

Doppler echocardiographic examinations were performed using Philips Sonos 7500. Echocardiographic data included left ventricular fractional shortening, pulse wave Doppler assessment of tricuspid valve and mitral valve, and tissue Doppler imaging. Tissue Doppler imaging signal was obtained from an apical four-chamber view at the right ventricular free wall, ventricular septum, and left ventricular free wall. Tissue Doppler imaging variables included systolic myocardial velocity (Sm), early diastolic myocardial velocity (Em), and late diastolic myocardial velocity (Am). Myocardial performance index was calculated by the atrioventricular valve closing to opening time minus ventricular ejection time and divided by the ejection time.

### **Statistical Analysis**

All statistical calculations were assessed using commercially available software. Linear regression analysis was used to assess the correlation between HRV and the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Comparison of parameters between at entry and at one-year follow-up was performed using Wilcoxon rank sum. Multiple linear regression analysis was used for predictive model of peak oxygen uptake. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Thirty patients with repaired TOF were studied (median age 14 years, range 9 to 25 years). Eleven patients (37%) were female. Median follow-up time was 11.6 months (range 5.3 to 20.2 months). Baseline characteristics were reported in Table 1. Median time from surgical repair of tetralogy of Fallot to exercise test was 9 years (range 2 to 16 years). Six patients had previous modified Blalock-Taussig shunt. Right ventricular outflow tract reconstruction with transannular patch was performed in 14 patients (47%). Echocardiography, exercise test, and HRV analysis at entry and at one-year follow-up were compared in Table 2. Echocardiographic parameter, peak oxygen uptake and HRV analysis were not different during one-year follow-up.

### Relationship of heart rate variability to peak oxygen uptake

Results of the relationship between the heart rate variability and  $\dot{V}O_{2peak}$  are graphically displayed in Figure 1. Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up,  $\dot{V}O_{2peak}$  and HRV analysis were not different from those at entry. However, low and high frequency domain heart rate variability still significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  at one-year follow-up ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively).

### Relationship of pulse wave Doppler and tissue Doppler data to peak oxygen uptake

Left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ).

### Predictors for peak oxygen uptake

Using multiple regression analysis, female, reduced heart rate variability, and increased peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) were associated with decreased  $\dot{V}O_{2peak}$ .

## DISCUSSION

The present study supports our hypothesis that heart rate variability is correlated with exercise intolerance in patients with repaired TOF. Low and high frequency domain heart rate variability significantly correlated with  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $r=0.56$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.44$ ,  $p=0.02$ , respectively). After one year follow-up, low and high frequency domain heart

rate variability still significantly correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  at one-year follow-up ( $r=0.43$ ,  $p=0.03$ ;  $r=0.52$ ,  $p=0.007$ , respectively). Furthermore, left ventricular early diastolic myocardial velocity was most closely correlated to the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.005$ ). Peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio (E/Em) significantly correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ ). In fact, decreased early diastolic myocardial velocity and increased early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio are characteristics of diastolic left ventricular dysfunction. Female, reduced heart rate variability, and increased peak early ventricular filling velocity to early diastolic myocardial velocity ratio were associated with decreased  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ .

Several studies reported that adolescent and adult patients with repaired TOF had reduced HRV.<sup>27-30</sup> Reduced HRV is a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction, and chronic heart failure.<sup>25-26</sup> To our knowledge, no previous studies of HRV have correlated with exercise capacity in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. Peak oxygen uptake has been an independent predictor of death in adults with repaired TOF.<sup>19</sup> The present study found that low and high frequency domain HRV significantly correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  at entry and at one-year follow-up.

McLeod *et al*,<sup>27</sup> and Davos *et al*<sup>30</sup> reported that reduced HRV was associated with widening of the QRS complex which had been identified as a risk factor for sustained ventricular tachycardia and sudden death.<sup>32</sup> Folino *et al*,<sup>28</sup> and Butera *et al*<sup>29</sup> reported that patients with ventricular tachycardia had reduced HRV. The present study cannot find the association between HRV and the QRS duration in pediatric and adolescent patients with repaired TOF. No ventricular tachycardia has been found in the 24-hour Holter monitoring since patients in the present study were younger age than those in previous studies.

Cheung *et al*. reported impaired global left ventricular deformation due to right ventricular dilation was an independent predictor of  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in patients with repaired TOF.<sup>33</sup> The present study supported this finding that diastolic left ventricular dysfunction was correlated with  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . Therefore, reduced heart rate variability and diastolic left ventricular dysfunction may responsible for exercise intolerance.

## **CONCLUSIONS**

Heart rate variability has a significant correlation with peak oxygen uptake at entry and at one year follow-up. Left ventricular early diastolic myocardial velocity was correlated with the  $\dot{V}O_2$  peak. Impaired cardiovascular autonomic control and diastolic left ventricular dysfunction may be responsible for exercise intolerance in patients with repaired tetralogy of Fallot. Long term follow-up for exercise test, echocardiography, and a 24 hour Holter monitoring is warranted.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was supported by the Thailand Research Fund grants (MRG5180103).

## REFERENCES

1. Horneffer PJ, Zahka KG, Rowe SA, Manolio TA, Gott VL, Reitz BA, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in childhood. *Ann Thorac Surg* 1990;50:179-83.
2. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
3. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S592-6.
4. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, Holz J, McCue C, Ward KE. A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention. *Ann Thorac Surg* 1998;66:506-11.
5. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100:II157-61.
6. Caspi J, Zalstein E, Zucker N, Applebaum A, Harrison LH Jr, Munfakh NA, et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1344-8.
7. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2000;232:508-14.
8. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
9. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
10. Cobanoglu A, Schultz JM. Total correction of tetralogy of Fallot in the first year of life: late results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:133-8.
11. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, et al. Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-5.
12. Strieder DJ, Aziz K, Zaver AG, Fellows KE. Exercise tolerance after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1975;19:397-405.



13. Rhodes J, Dave A, Pulling MC, Geggel RL, Marx GR, Fulton DR, et al. Effect of pulmonary artery stenoses on the cardiopulmonary response to exercise following repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1998;81:1217-9.
14. Wessel HU, Cunningham WJ, Paul MH, Bastanier CK, Muster AJ, Idriss FS, et al. Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:582-93.
15. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:461-6.
16. Norgard G, Bjorkhaug A, Vik-Mo H. Effects of impaired lung function and pulmonary regurgitation on maximal exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 1992;13:1380-6.
17. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 1992;67:470-3.
18. Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Holmgren A, Bjork VO. Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:416-26.
19. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, Coutsoumbas G, Gargiulo G, Donti A, et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;99:1462-7.
20. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
21. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1374-83.
22. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1368-73.

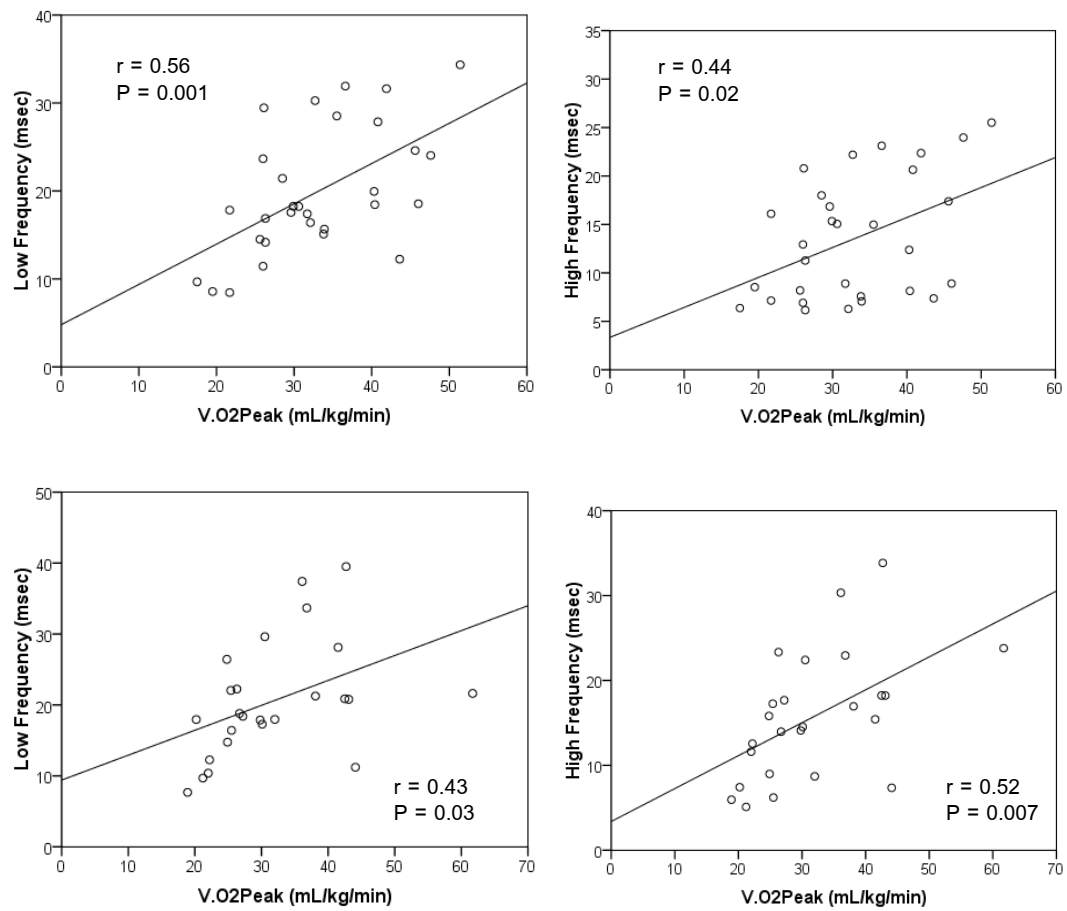
23. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-81.
24. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593–599.
25. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
26. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
27. McLeod KA, Hillis WS, Houston AB, Wilson N, Trainer A, Neilson J, et al. Reduced heart rate variability following repair of tetralogy of Fallot. *Heart*. 1999 Jun;81(6):656-60.
28. Folino AF, Russo G, Bauce B, Mazzotti E, Daliento L. Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2004;148:985-9.
29. Butera G, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J, Chessa M, Bossone E, et al. Patients operated for tetralogy of fallot and with non-sustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability. *Herz* 2004;29:304-9.
30. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, Francis D, Davies LC, Kilner PJ, e al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002;106:I69-75.
31. American College of Sports Medicine, editor. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 106.
32. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-7.
33. Cheung EW, Liang XC, Lam WW, Cheung YF. Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2009;104:1264-70.

**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of patients with repaired tetralogy of Fallot (N=30).

	TOF patients at entry (mean $\pm$ SD)
Age (year)	15.8 $\pm$ 4.4
Age at operation (year)	6.3 $\pm$ 3.0
Follow-up time from operation (year)	9.5 $\pm$ 3.0
Female (N, %)	11 (37%)
BSA (m <sup>2</sup> )	1.3 $\pm$ 0.2
Heart rate at rest (beats/min)	78 $\pm$ 11
Systolic BP (mmHg)	106 $\pm$ 13
Diastolic BP (mmHg)	65 $\pm$ 12
Previous Blalock-Taussig shunt (N, %)	6 (20%)
Transannular patch (N, %)	14 (47%)
QRS duration (msec)	138 $\pm$ 25
Pro-BNP	198 $\pm$ 178

**Table 2.** Echocardiography, exercise test, and heart rate variability at entry and at one-year follow-up in patients with repaired tetralogy of Fallot.

Parameter	At entry	At one year	P value
Echocardiography			
LVEF (%)	57 ± 9	60 ± 8	NS
LVS <sub>m</sub> (m/sec)	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	NS
LVE <sub>m</sub> (m/sec)	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.03	NS
LVA <sub>m</sub> (m/sec)	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	NS
RVFAC (%)	51 ± 7	53 ± 5	NS
RVS <sub>m</sub> (m/sec)	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02	NS
RVE <sub>m</sub> (m/sec)	0.11 ± 0.03	0.12 ± 0.04	NS
RVA <sub>m</sub> (m/sec)	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.18	NS
Exercise test (peak)			
Heart rate (bpm)	162 ± 14	160 ± 12	NS
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	33 ± 9	31 ± 10	NS
Minute ventilation (L/min)	44 ± 14	43 ± 11	NS
VE/CO <sub>2</sub>	29 ± 5	29 ± 5	NS
Gas exchange ratio	1.14 ± 0.13	1.13 ± 0.16	NS
Time domain			
SDNN (msec)	132 ± 30	139 ± 46	NS
SDANN (msec)	122 ± 31	128 ± 49	NS
Frequency domain			
Low frequency (ms <sup>2</sup> )	20 ± 7	21 ± 8	NS
High frequency (ms <sup>2</sup> )	14 ± 6	16 ± 7	NS
LF/HF ratio	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.4	NS



**Figure 1.** Linear regression analysis between heart rate variability and peak oxygen uptake at entry (upper) and at one-year follow-up (lower) in patients with repaired tetralogy of Fallot.  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake

### **ภาคผนวก 3**

#### **บทความสำหรับการเผยแพร่**

## ผลการวิจัย

โครงการ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของเนื้อเยื่อหัวใจ และประสิทธิภาพการออกกำลังกาย  
ภายในผู้ป่วยเด็กหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ Tetralogy of Fallot  
สนับสนุนโดย สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

Tetralogy of Fallot เป็นโรคหัวใจที่พบบ่อยที่สุดในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว โดยพบประมาณร้อยละ 4-9 ของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทั้งหมด โรคหัวใจชนิดนี้มีความผิดปกติของหัวใจ 4 อย่าง คือ มีผนังหัวใจห้องล่างรั่ว เส้นเลือดใหญ่เปิดค่อม ทางออกของหัวใจห้องล่างขวาตีบ และหัวใจห้องล่างขวาโต การรักษาจะต้องผ่าตัดเท่านั้น ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจส่วนใหญ่มักจะไม่มีการผิดปกติ แต่จากการตรวจประสิทธิภาพการออกกำลังกายพบว่ามีการทำงานของหัวใจและปอดลดลงเป็นผลจากความผิดปกติของหัวใจที่เหลืออยู่หลังการผ่าตัด

ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ Tetralogy of Fallot ที่ไม่มีอาการ ตรวจพบมีประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยของการใช้ออกซิเจนสูงสุด  $33 \pm 9$  มล/กก/นาที่ จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจพบว่ามีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายช่วงการคลายตัวของผู้ป่วยลดลง 23 รายในทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 77 โดยพบว่าความเร็วของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงการคลายตัวมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย นอกจากนี้พบว่าการเต้นของหัวใจที่แปรปรวนมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกายด้วย หลังจากนั้นได้ติดตามผู้ป่วยประมาณ 1 ปีโดยเฉลี่ยพบว่าผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจของการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้าย ประสิทธิภาพการออกกำลังกาย การเต้นของหัวใจที่แปรปรวน และผลการตรวจระดับ Pro-BNP ในเลือดทั้งสองครั้งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการเต้นของหัวใจที่แปรปรวนยังคงมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการออกกำลังกาย จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการออกกำลังกายลดลงในผู้ป่วยโรคหัวใจ tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด คือ เพศหญิง ระดับค่า Pro-BNP ในเลือดที่สูง การเต้นของหัวใจแปรปรวนที่ลดลง และความเร็วของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงการคลายตัวที่ต่ำลง

ดังนั้นการเต้นของหัวใจที่แปรปรวนและการคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติน่าจะเป็นสาเหตุของประสิทธิภาพการออกกำลังกายที่ลดลง ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ควรได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจเป็นระยะ ถ้าพบมีความผิดปกติอาจให้การรักษาโดยยาหรือการผ่าตัดของความผิดปกติของหัวใจที่เหลืออยู่ อาจทำให้ประสิทธิภาพการออกกำลังกายดีขึ้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเป็นหลักฐานสำคัญทางการแพทย์ เพื่อใช้อ้างอิงประกอบการพิจารณากำหนดแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจ tetralogy of Fallot ในประเทศไทยต่อไป