.

Uzun Süreli Dayanıklılık Egzersizi, Pulmoner Ven Miyokard Kılıfı Hücrelerinde Yeniden Yapılanmaya Yol Açarak Atriyal Fibrilasyona Yatkın Aritmojenik Bir Atriyal Substrat Geliştirir

Dr. Mustafa Doğduş

Uzun Süreli Dayanıklılık Egzersizi, Pulmoner Ven Miyokard Kılıfı Hücrelerinde Yeniden Yapılanmaya Yol Açarak Atriyal Fibrilasyona Yatkın Aritmojenik Bir Atriyal Substrat Geliştirir

Endurance Exercise Remodels Pulmonary Vein Sleeve Myocytes And Promotes A Proarrhythmic Atrial Substrate

Dr. Mustafa Doğduş

Giriş ve Amaç
Dayanıklılık sporcularında atriyal fibrilasyon (AF) riski artmıştır. Pulmoner ven izolasyonunun (PVI) bu hasta grubunda etkili olması, pulmoner venlerde (PV) yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenmenin rol oynadığını düşündürmektedir; ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, dayanıklılık antrenmanının pulmoner ven miyokard kılıflarında ve pulmoner ven-sol atriyum (PV-LA) bileşkesinde yeniden şekillenmeye neden olarak PV kaynaklı tetikleyicileri ve AF gelişimine elverişli bir substratı artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Yöntemler Köpek ve fare dayanıklılık egzersizi modellerinde; in vivo PV-LA haritalama, *ex vivo* PV elektrofizyolojik incelemeleri, hücre içi aksiyon potansiyeli kayıtları ve makine öğrenmesi ile sınıflandırma, histolojik analizler, toplu RNA dizileme (RNA-seq) ve hücre altı çözünürlükte mekânsal transkriptomik incelemeler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular daha sonra insan pulmoner ven kardiyomiyositleri ve üç boyutlu insan sol atriyumunu temsil eden biyofiziksel bilgisayar modellerine entegre edilmiştir.

Bulgular
Egzersiz antrenmanı, “sporcu kalbi” fenotipine yol açmış ve AF indüklenebilirliğini artırmıştır. İn vivo incelemelerde antrenman uygulanan hayvanlarda PV-LA iletiminde yavaşlama ve rotasyonel elektriksel aktivitede artış saptanmıştır. Ex vivo çalışmalarda ise β-adrenerjik uyarı ile ortaya çıkan spontan elektriksel aktivitenin arttığı, burst aktivitesinin uzadığı ve pacemaker-benzeri aksiyon potansiyellerinin oranının yükseldiği gösterilmiştir. Mekânsal transkriptomik analizler, pulmoner venlerde farklı miyosit alt popülasyonlarını ortaya koymuş; egzersizle birlikte Hcn4, Cacna1d ve Cacna1g gen ekspresyonlarının arttığı (otomatisiteyi artıran değişiklikler), Scn5a ve Gja1 ekspresyonlarının azaldığı (iletimi yavaşlatan değişiklikler) ve TNF-α ile IL-6 gibi profibrotik/proinflamatuvar sinyal yollarının aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fibroblast sayısında artış ve ekstraselüler matriks birikimi gözlenmiştir. Bilgisayar simülasyonlarında bu değişiklikler, daha hızlı spontan PV aktivitesi ve sürdürülebilir re-entry mekanizmalarını yeniden oluşturmuştur.

Sonuç
Dayanıklılık egzersizi, pulmoner venler ve PV-LA bileşkesinde birbirini tamamlayan elektriksel, yapısal ve inflamatuvar yeniden şekillenmelere neden olarak hem AF’yi başlatabilecek tetikleyicileri hem de AF’nin sürdürülmesini kolaylaştıran bir substratı oluşturur. Bu bulgular, sporcularda görülen AF’de pulmoner ven hedefli tedavilerin neden etkili olduğunu açıklamakta ve özellikle HCN4 ile ilişkili otomatisite ile TNF-α aracılı inflamatuvar sinyal yollarını gelecekte değiştirilebilir tedavi hedefleri olarak öne çıkarmaktadır.

Yorum
Bu çalışmanın temel bulgusu, uzun süreli dayanıklılık egzersizinin pulmoner ven (PV) miyositleri ile pulmoner ven-sol atriyum (PV-LA) bileşkesinde hem elektriksel hem de yapısal yeniden şekillenmeye yol açarak atriyal fibrilasyon (AF) gelişimine uygun bir ortam oluşturduğunu göstermesidir. Köpek ve fare modellerinde egzersiz sonrası PV otomatisitesinin arttığı, pacemaker-benzeri aksiyon potansiyellerinin daha sık görüldüğü ve PV-LA bölgesinde iletim yavaşlamasının geliştiği gösterilmiştir. İnsan atriyumunu taklit eden bilgisayar modellerinde de bu değişiklikler PV kaynaklı tetikleyici aktivitenin ve yeniden giriş (re-entry) oluşumunun kolaylaştığını doğrulamıştır. Yazarlar, sporcularda AF'nin genellikle artmış vagal tonus ile açıklanmasına rağmen kendi modellerinde bunun yeterli bir açıklama olmadığını vurgulamaktadır. Otonom blokaj deneylerinde parasempatik veya sempatik tonusta belirgin bir artış saptanmamış, buna karşılık intrinsik kalp hızında azalma gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmada AF yatkınlığının temel mekanizmasının otonom sinir sistemi değişikliklerinden çok PV ve PV-LA bölgesindeki intrinsik elektriksel yeniden şekillenme olduğu öne sürülmektedir. Özellikle HCN kanallarının ve diğer pacemaker ile ilişkili iyon kanallarının artmış ekspresyonu, PV kaynaklı ektopik aktiviteyi açıklayabilecek önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir.

Bir diğer önemli sonuç, PV-LA bileşkesinde gelişen fibrozis ve inflamasyonun aritmojenik substrat oluşumuna katkı sağlamasıdır. Egzersiz sonrasında Scn5a ve Gja1 ekspresyonunun azalması iletim hızını düşürürken, fibroblast artışı ve ekstraselüler matriks birikimi iletim heterojenitesini artırmıştır. Ayrıca TNF-α, IL-6 ve diğer inflamatuvar yolakların aktivasyonu, yalnızca yapısal değil aynı zamanda elektriksel yeniden şekillenmenin de önemli bir parçası olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular, sporcularda pulmoner ven izolasyonunun neden etkili olduğunu açıklarken, HCN kanalları ve TNF-α ilişkili inflamatuvar yolakların gelecekte farmakolojik hedefler olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın bazı önemli

kısıtlılıkları bulunmaktadır. Oncelikle sonuçlar farklı hayvan türlerinden elde edildiği için türler arası farklılıkların etkisi tamamen dışlanamamaktadır. Araştırma özellikle PV ve PV-LA bölgesine odaklanmış olup, AF ile ilişkili daha yaygın sağ ve sol atriyal yeniden şekillenme ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Ayrıca elde edilen bulguların insan sporculara doğrudan genellenmesi mümkün değildir; çünkü insanlarda AF gelişimi onlarca yıllık egzersiz maruziyetinin sonucudur. Mekanistik bulguların büyük kısmı mRNA düzeyindeki değişikliklere dayandığından, iyon akımlarının doğrudan ölçümleri gelecekteki çalışmalarla doğrulanmalıdır. Son olarak araştırmada egzersiz dozunun etkisi veya egzersizin azaltılması/durdurulmasının (detraining) bu değişiklikleri geri çevirip çevirmediği değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, dayanıklılık sporcularında atriyal fibrilasyon riskinin yalnızca atriyal dilatasyon veya artmış vagal tonus ile açıklanamayacağını, bunun yerine pulmoner venler ve pulmoner ven-sol atriyum bileşkesinde gelişen özgül elektriksel, yapısal ve inflamatuvar yeniden şekillenmenin AF için hem tetikleyici hem de substrat oluşturduğunu güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle HCN4 ve Cav1.3 aracılı artmış otomatisite, iletim yavaşlaması, fibrozis ve inflamasyonun birlikte bulunması, sporcularda AF'nin neden sıklıkla pulmoner ven kaynaklı olduğunu ve pulmoner ven izolasyonunun neden etkili bir tedavi olduğunu mekanistik olarak açıklamaktadır.

Çalışmanın en önemli katkısı, ilk kez çok katmanlı elektrofizyolojik, transkriptomik ve bilgisayar modelleme verilerini bir araya getirerek egzersize bağlı AF'nin patofizyolojisini pulmoner ven merkezli bir çerçevede tanımlaması ve gelecekte HCN kanalları ile TNF-α ilişkili inflamatuvar yolakların koruyucu veya tedavi edici hedefler olabileceğine işaret etmesidir. Bununla birlikte, sonuçlar henüz hayvan modellerine dayandığından, insan sporcularında doğrulanması gereken güçlü fakat henüz kesinleşmemiş translasyonel bir mekanistik hipotez olarak değerlendirilmelidir.

Kaynak

Soattin L, Topal L, Tikhomirov R et al. Endurance exercise remodels pulmonary vein sleeve myocytes and promotes a proarrhythmic atrial substrate. Eur Heart J. 2026 May 25: ehag358. doi: 10.1093/eurheartj/ehag358 Endurance exercise remodels pulmonary vein sleeve myocytes and promotes a proarrhythmic atrial substrate | European Heart Journal | Oxford Academic