

کوپتین یک بیومارکر جدید

● رامتین اوجی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ramtinoji7678@gmail.com



● دکتر فریبا نباتچیان

دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکترای
بیوشیمی بالینی

fnabatchian@yahoo.com



چکیده

هورمون بر روی بافت‌ها و اندام‌های دیگر نیز شناسایی شده است.

copeptin: گلیکوپروتئین دارای ۳۹ اسید آمینه می‌باشد و در c-ترمینال pre-pro AVP واقع شده است. عملکرد اصلی آن در خون ناشناخته باقی مانده است. میزان نرمال آن 1.7-11.25 pmol/L می‌باشد که در مردان نسبت به زنان بیشتر است و غلظت آن به سن و فیلتراسیون گلومرولی جز در افراد مبتلا به AMI بستگی ندارد.

به دلیل این که کوپتین به مقدار مساوی با AVP به داخل خون ترشح می‌شود؛ میزان آن مقدار تولید AVP را منعکس می‌کند. از آنجایی که نیمه عمر آن نسبت به AVP بالاتر است می‌تواند به عنوان جایگزینی برای اندازه گیری AVP باشد. (۱)

واژه‌های کلیدی: کوپتین، وازوپرسین

مقدمه

نیاز به تشخیص سریع تر، ارزیابی بهتر صحت پیش‌آگهی و تصمیمات درمانی در بیماری‌های مختلف، با تحقیق و بررسی بیومارکرهای جدید مرتبط است. در مورد برخی از بیماری‌ها، تشخیص و پیش‌آگهی می‌تواند بسیار وقت گیر و طاقت فرسا باشد. به همین دلیل است که به بیومارکرهای جدیدی نیاز است که تصمیمات درمانی سریع تر و ارزیابی پیش‌آگهی دهنده بهتری را ایجاد کنند.

هر عاملی که تعادل هموستاتیک بدن را به هم بریزد به عنوان فاکتور استرس تلقی می‌گردد. هر استرسی که محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال را تحریک کند؛ باعث افزایش AVP (arginine vasopressin) می‌شود.

AVP یک پپتید ۹ آمینو اسیدی است که دارای ساختار حلقوی می‌باشد و از پیش پیشساز AVP مشتق می‌شود. Pre-pro AVP پرو هورمونی است که توسط هسته‌های فوق بصری (supraoptic) هیپوتالاموس سنتز می‌شود و از طریق آکسون‌های هیپوتالاموس داخل وزیکول‌هایی به هیپوفیز خلفی (نوروهیپوفیز) منتقل می‌شود.

این پرو هورمون در طی انتقال آکسونی به نوروهیپوفیز توسط آبشار آنزیمی متشکل از ۴ آنزیم تجزیه می‌شود:

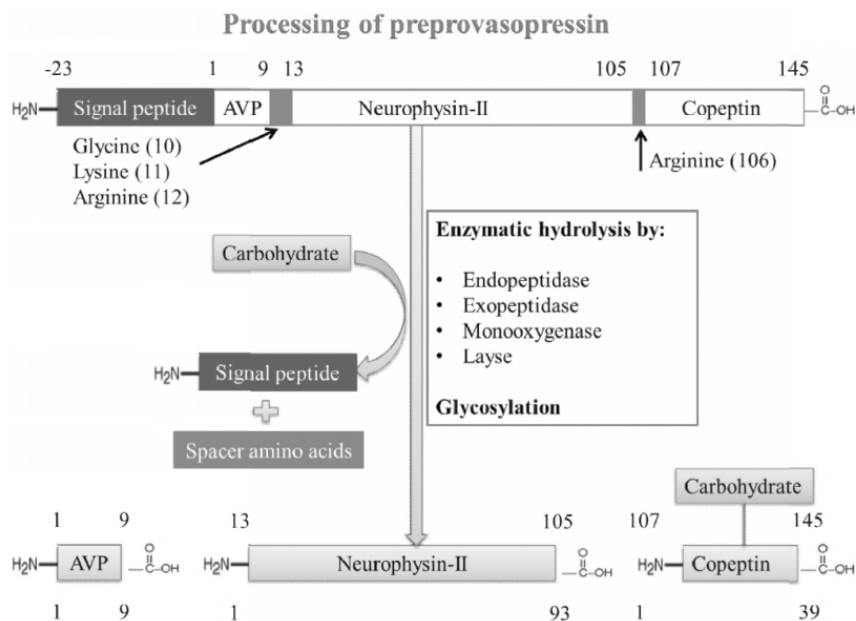
1-AVP, 2-نوروفیزین II, 3-copeptin, 4-سیگنال پپتید

AVP: این هورمون مهم‌ترین هورمون در تنظیم تعادل اسموتیک بدن به واسطه تنظیم میزان باز جذب آب از کلیه‌ها می‌باشد.

محرک‌های اصلی ترشح این هورمون دهیدراسیون یا افزایش اسمولاریته سرم و کاهش جریان خون می‌باشند. درد، استرس، خواب و عوامل شیمیایی مانند کاتکول آمین‌ها و آنژیوتانسین II محرک‌های دیگر ترشح این هورمون می‌باشند.

این هورمون دارای سه نوع گیرنده v1a, v1b, v2 می‌باشد. شناخته شده ترین اندام‌های هدف این هورمون کلیه‌ها و عضلات صاف عروق می‌باشند اما گیرنده‌های این





شمایی از پردازش مولکول پره پرو وازوپرسین

۱- اندوپپتیداز، ۲- اگزوپپتیداز، ۳- مونواکسیژناز و ۴- لیاژ می‌باشد که به ترتیب در طی انتقال آکسون عمل می‌کنند (۱).

کوپپتین همراه با وازوپرسین به مقدار مساوی به داخل گردش خون آزاد می‌شود پس افزایش یا کاهش وازوپرسین می‌تواند باعث کاهش یا افزایش مقادیر کوپپتین شود. مقادیر نرمال آن در گردش خون در داوطلبان سالم $4/2 \text{ pmol/L}$ گزارش شده است (۱) که این مقدار در مردان بالاتر از زنان است اما تفاوت فاحشی در افزایش آن هنگام تغییرات اسمولاریتی و حجم خون بین مردان و زنان وجود ندارد. عملکرد کلیوی بر روی غلظت آن در مردان سالم تأثیر می‌گذارد اما در زنان قابل توجه نمی‌باشد. در افراد سالم ارتباطی بین کوپپتین با سن و GFR (glomerular filtration rate) یافت نشده است. کوپپتین همچنین نقش مهمی در پروتئولیز AVP دارد اما نقش آن در گردش خون هنوز ناشناخته است (۳). اندازه گیری دقیق غلظت AVP در پلاسما مشکل است و تحت خطاهای پره آنالیتیکال و آنالیتیکال می‌باشد. AVP دارای نیمه عمر بیولوژیکی بسیار کمی (تقریباً ۳

کوپپتین، یک گلیکوپپتید ۳۹ اسید آمینه ای است که دارای وزن مولکولی ۵ کیلو دالتون و هسته غنی از لوسین می‌باشد. ژن کنترل کننده بیان آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰ واقع شده است. این پپتید در C- ترمینال پیش ساز وازوپرسین قرار گرفته است. pre-pro AVP (arginine vasopressin) یک پروتئین پیش ساز است که از سیگنال پپتید، وازوپرسین، نوروفیزین II و کوپپتین تشکیل شده است.

بعد از ترجمه، کوپپتین از سومین اگزون از سه اگزون کد کننده AVP, pre-pro, mRNA همراه با ۱۷ آمینو اسید از C- ترمینال نوروفیزین II مشتق می‌شود. دو اگزون دیگر به سیگنال پپتید، AVP و بقیه نوروفیزین II ترجمه می‌شود. به دنبال ترجمه mRNA پره پرو وازوپرسین ۱۶۸ اسید آمینه ای که پپتید اصلی می‌باشد ساخته می‌شود. این پپتید به سیگنال پپتید ۲۳ اسید آمینه ای، AVP ۹ اسید آمینه ای، نوروفیزین II غنی از سیستئین با ۹۳ اسید آمینه و کوپپتین ۳۹ اسید آمینه ای تجزیه می‌شود. فرآیند تجزیه این پپتید توسط آبشار آنزیمی متشکل از ۴ آنزیم هیدرولیتیک شامل:

شود. اندازه کوچک AVP چالشی جهت شناسایی آن توسط روش ساندویچ الایزا می باشد. تمامی موارد ذکر شده در عدم اندازه گیری روتین AVP در کار بالینی مؤثر هستند.

بر خلاف AVP کوپپتین در EDTA پایدار است و پلاسما در دمای اتاق تا ۱۴ روز قابل اندازه گیری است؛ این در حالی است که در سیترات و هپارین کوپپتین پلاسما برای ۷ روز پایدار است. شناسایی آن به روش های پیچیده و استخراج نیازی ندارد و به آسانی می تواند در محیط خارج از بدن به وسیله کمی لومینسانس به جای AVP اندازه گیری شود. این روش ها به حداقل میزان پلاسما نیاز دارد و کل زمان برای کامل شدن آنالیز بین ۳۰-۲۰ دقیقه می باشد. بر اساس این حقایق، کوپپتین برای اندازه گیری های روتین به جای AVP مناسب است (۲) (۳).

دقیقه) می باشد و غالباً به واسطه فیلتراسیون کلیوی دفع می شود. مقادیر آن در پلاسما در مقادیر معمول بسیار کم است و حتی بهترین روش ها نمی توانند وازوپرسین را در مقادیر بسیار کم فیزیولوژیکی اندازه گیری کنند. غلظت آن در ادرار چندین مرتبه بیشتر از خون می باشد؛ اما نرخ ترشح آن به درستی غلظت آن را در ادرار منعکس نمی کند؛ به دلیل این که عمدتاً به وسیله ترشح اسموتیک تحت تأثیر قرار می گیرد. علاوه بر مشکل نیمه عمر بیش از ۹۰ درصد AVP در گردش خون به پلاکت ها متصل شده و لذا اندازه گیری صحیح آن مشکل است. عدم پاکسازی کامل پلاکت ها از نمونه های پلاسما یا نگهداری طولانی مدت نمونه های خون می تواند با افزایش کاذب مقادیر AVP مرتبط باشد. AVP در پلاسمای کاملاً جدا شده و سرم نیز ناپایدار است حتی زمانی که در دمای ۲۰- نگهداری

Copeptin	AVP
sandwich immunoassay	radioimmunoassay
sensitivity – 2.25 pmol/L	sensitivity – 0.5 pg/ml (0.2 µU/ml)
CV < 20%	CV – 17%
precise measurement in a range of 2.25–1215 pmol/L	sample volume - 1 ml or less
assay linearity at analyte dilutions up to 1:32	complex preanalytic procedures including peptide extraction

برخی از متدولوژی های شناسایی برای تست های AVP و کوپپتین

حتی استرس ملایم تا متوسط با آزاد سازی آن ارتباط دارد. بالعکس کاهش مقادیر کوپپتین در بیماران با دیابت بی مزه، هیپوناترمی و دیگر وضعیت های مرتبط با کاهش غلظت وازوپرسین دیده می شود (۳).

کوپپتین و بیماری های قلبی

کوپپتین و AMI (acute myocardial infarction)
AMI یک دلیل اصلی مرگ در کشورهای صنعتی می باشد. شیوع آن در کشورهای جهان سوم هم به طور یکنواختی در حال افزایش است (۳). روش های اصلی تشخیص AMI، الکتروکاردیوگرافی (ECG) و اندازه گیری مقادیر سرمی تروپونین قلبی (TnT) می باشد. TnT از مابقی بیومارکر ها مانند میوگلوبین، CK-MB،

کوپپتین به عنوان مارکر تشخیصی و پیش آگهی دهنده

در شرایط استرس زا مانند بیماری، ارتباط بین اسمولاریته پلاسما و وازوپرسین به علت این که وازوپرسین به همراه CRH (corticotropin releasing hormone) باعث آزاد سازی ACTH (adrenocorticotropin hormone) و به دنبال آن آزاد سازی کورتیزول می شود به هم می خورد. برای آنالیز مستقیم استرس اندازه گیری وازوپرسین یا CRH مهم می باشد (۳)؛ اگر چه اندازه گیری این دو در گردش خون به دلیل ترشح ضربانی، ناپایداری به خصوص در دمای اتاق و کلیانس کوتاه مدت از پلاسما مشکل می باشد (۱). بنابراین کوپپتین به عنوان یه هورمون قابل اعتماد و جایگزین برای درک سطوح استرس می باشد که

میلوپراکسیداز و پروتئین متصل شونده به اسید چرب قلبی (heart fatty-acid binding protein) برتر است (۱). با وجود متدها و بیومارکرها رد کردن تشخیص AMI همچنان سخت می‌باشد. الکتروکاردیوگرافی کمک کمی در رد کردن AMI می‌تواند بکند زیرا در یک چهارم تا یک سوم از بیماران با AMI تغییرات قابل توجهی در ECG در حضور ایسکمی حاد قلبی در حال پیشرفت دیده نمی‌شود، اگر چه ECG برای شناسایی بیماران با افزایش طول قطعه St لازم است (۱). بیومارکرها های معمول قلبی مانند TnT و CK-MB قادر به کنار گذاشتن سریع بیماران پذیرش شده در بیمارستان با علائم پیشنهاد دهنده AMI نیستند. این امر با این حقیقت در ارتباط است که غلظت آن‌ها در طی ساعات اولیه پس از AMI افزایش نمی‌یابد. پس رد کردن AMI نیازمند مانیتورینگ بیماران طی دوره ۶ تا ۹ ساعته و نمونه‌های خونی پشت سر هم برای اندازه گیری غلظت cTnT می‌باشد (۵) (۳).

برای افزایش صحت شناسایی AMI تروپونین قلبی با حساسیت بالا (hs-cTnT) گسترش یافت که اجازه اندازه گیری غلظت‌های تا ده برابر کمتر را می‌دهد؛ اگر چه با وجود توانایی تشخیص زود هنگام AMI هنوز یک فاصله "troponin-blind" بعد از شروع درد قفسه سینه وجود دارد که با آزاد سازی تاخیری تروپونین همراه است. هر موجودی که تحت استرس داخلی مانند AMI قرار بگیرد؛ سیستم AVP غیر وابسته به نکرور سلول‌های قلبی فعال می‌شود. همچنین پر شدن ناکافی بطن چپ که توسط AMI ایجاد شده است بارورسپتور های قلب را تحریک می‌کند یا باعث تخریب آن می‌شود که متعاقباً به ترشح AVP و کوپیتین منجر می‌گردد. بعد از شروع درد قفسه سینه کوپیتین در طی ۳-۴ ساعت بالا می‌رود؛ در ۲۴ ساعت اول به مقدار پیک خود می‌رسد و در طی روز دوم به آرامی شروع به کاهش می‌کند تا به مقدار ثابت طی روز ۳-۵ برسد. از نظر جنبه پاتوفیزیولوژیکی کاهش غلظت کوپیتین یک روز بعد از ایسکمی میوکارد ممکن است تطبیق استرس نوروهورمونی به واسطه فعال سازی سیستم AVP را نشان دهد. کاهش غلظت کوپیتین ممکن است همچنین به علت توقف یا حداقل کاهش درد قفسه

سینه بعد از شروع AMI باشد. کوپیتین زمانی افزایش پیدا می‌کند که بقیه بیومارکرها هنوز غیر قابل شناسایی‌اند. CK-MB، TnT و hs-cTnT بعد از ۱۴ ساعت به پیک خود می‌رسند و آهسته تر به مقادیر نرمال خود باز می‌گردند (۱). کوپیتین نسبت به cTnT و میوگلوبین در شناسایی AMI طی ۳ ساعت اولیه حساسیت بیشتری دارد. حساسیت کوپیتین ۷۵/۲٪ و cTnT ۴۳٪ می‌باشد؛ اگر چه در تشخیص نهایی کوپیتین نمی‌تواند جایگزین cTnT شود اما می‌تواند باعث به کار بردن تصمیمات بالینی زودتر شود. ترکیب کوپیتین و cTnT باعث افزایش صحت تشخیصی در مقایسه با cTnT تنها می‌شود که به حساسیت ۸۵/۱٪ در طی ۳ ساعت اولیه پس از درد قفسه سینه می‌رسد (۱).

استراتژی استفاده از بیومارکرها بیشتر برای تعیین پیامد بعد از AMI یک مزیت است؛ زیرا مسیرهای پاتولوژیکی مختلف را شامل می‌شود و می‌تواند به مقصود پیش آگهی دهنده باشد. در یک سوم بیماران که علائم مشابه AMI دارند به واسطه اندازه گیری ترکیبی کوپیتین و AMI، cTnT می‌تواند کنار گذاشته شود (۳).

غلظت کوپیتین به طور قابل توجهی در بیماران با شک به ACS (acute coronary syndrome) اما با تشخیص نهایی AMI در مقایسه با بیماران با شک به ACS اما تشخیص‌های نهایی دیگر بالاتر است. این تشخیص‌های نهایی دیگر می‌تواند آنژین ناپایدار یا دیگر بیماری‌های قلبی و غیر قلبی عامل درد قفسه سینه باشد (۶). بیماران با آنژین ناپایدار، غلظت کوپیتین مشابهی در مقایسه با سایر علل درد قفسه سینه دارند. پس ایسکمی تا زمانی که منجر به نکرور نشود؛ نمی‌تواند باعث افزایش بیشتر ترشح کوپیتین در سایر علل درد قفسه سینه شود. همچنین کوپیتین نمی‌تواند بین بیماران با آنژین ناپایدار و بیماران با درد قفسه سینه غیر ایسکمیک تبعیض قائل شود (۳).

❑ کوپیتین و نارسایی قلبی (heart failure)

نارسایی قلبی یک سندرم پیچیده بالینی به عنوان مرحله انتهایی تمامی انواع بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. نرخ مرگ و میر بسیار بالاست؛ حدود ۵۰ درصد بیماران با

تشخیص نارسایی قلبی در طی ۵ سال می‌میرند. نارسایی قلبی توسط فعال سازی نوروهورمون های متعدد شناسایی می‌شود. اخیراً نوروهورمون های متعددی به عنوان بیومارکر برای تشخیص، پیش آگهی و مدیریت HF (heart failure) به کار می‌رود. پپتید ناتریوریتیک مغزی (BNP) و NT-proBNP دو بیومارکر مطالعه و ارزیابی شده برای HF می‌باشند و برای تشخیص آن توصیه می‌شوند. BNP به طور اولیه از pre pro BNP سنتز می‌شود که به pro BNP شکسته شده و سپس به BNP فعال بیولوژیکی و NT-pro BNP غیر فعال تبدیل می‌شود. BNP به طور اولیه از بطن های قلب در پاسخ به افزایش حجم و فشار خون سنتز و باعث گشاد شدن عروق، دفع نمک و آب می‌شود (۱). با وجود این بیومارکر ها بالای ۵۰٪ درصد بیماران با HF تشخیص داده نمی‌شوند؛ پس تشخیص این بیماری یک چالش بزرگ باقی مانده است (۳).

دیده شده است که در بیماران مبتلا به HF غلظت AVP افزایش می‌یابد. ترشح AVP در پاسخ به افزایش اسمولاریته ساخته می‌شود اما در بیماران مبتلا به HF با وجود کاهش اسمولاریتی مقدار AVP بالا می‌باشد. توضیحات مختلفی برای این افزایش وجود دارد: ۱- آزاد سازی AVP عمدتاً توسط کاهش برون ده قلبی تحریک می‌شود، ۲- پر شدن ناکافی شریان‌ها که با بارورسپتور های سینوس کاروتید و قوس آئورت در ارتباط است، ۳- بعضی مطالعات نشان داده است که هیپوناترمی که در بیماران مبتلا به HF وجود دارد می‌تواند آزاد سازی AVP را تحریک کند، ۴- در نارسایی قلبی غلظت آنژیوتانسین حتی با وجود مصرف مهار کننده‌های ACE (angiotensin converting enzyme) افزایش می‌یابد که می‌تواند باعث افزایش آزاد سازی AVP شود. (۱) (۲).

AVP همچنان در پاتوفیزیولوژی HF نقش ایفا می‌کند. AVP به واسطه گیرنده V1a باعث افزایش سنتز پروتئین میوسیت ها، گسترش هیپرتروفی میوکارد، کاهش انقباض پذیری عضلات و همچنین افزایش فیبروبلاست های قلبی می‌شود؛ لذا فیبروز قلبی را افزایش می‌دهد. غلظت بالای کوپتین که افزایش AVP را منعکس می‌کند؛ پیش

آگهی بدی را برای بیماران مبتلا به HF پیش بینی می‌کند. کوپتین یک شاخص پیش بینی کننده مناسب برای مرگ یا HF در طی ۶۰ روز است و به تقسیم بیماران به گروه‌های با ریسک پایین، متوسط و بالا کمک می‌کند. کوپتین نه تنها در پیش آگهی کوتاه مدت بلکه برای شناسایی بیماران با ریسک طولانی مدت مهم می‌باشد. افزایش غلظت کوپتین در بیماران سالمند دارای علائم نارسایی قلبی با افزایش ریسک مرگ و میر پس از پایش ۱۳ ساله ارتباط دارد. کوپتین ارزش تشخیصی برابری در مقایسه با NT-pro BNP در تمامی موارد مرگ و میر دارد. یک مطالعه بیان کرده است که اندازه گیری ترکیبی کوپتین، hs-cTnT و NT-pro BNP اطلاعات پیش آگهی دهنده بهتری روی مرگ و میر در مقایسه با اندازه گیری تنهای هر کدام فراهم می‌کند. (۳)

❑ کوپتین و جراحی قلبی

در جراحی قلب کوپتین و AVP به طور پراکنده مطالعه شده‌اند. مطالعات قبلی روی آن‌ها نشان داده است که افزایش زود هنگام آن‌ها در طی جراحی بای پس قلبی ریوی رخ می‌دهد. در یک مطالعه نشان داده شده است که بدون در نظر گرفتن روال و نحوه جراحی قلب در تمامی بیماران، کوپتین عموماً در زمان پس از جراحی یا هنگام ورود به ICU (intensive care unit) میزان حداکثری را داشت و بعد از جراحی غلظت آن پس از ۳-۴ روز به مقدار نرمال بازگشت. (۱)

❑ کوپتین و بیماری‌های سیستم عصبی

کوپتین و آسیب مغزی تروماتیک (TBI) (traumatic brain injury) یک عامل مرتبط با مرگ و ناتوانی دائمی به خصوص در بالغین جوان می‌باشد. علیرغم پیشرفت‌های اخیر در مدیریت TBI در مراقبت‌های حیاتی، مرگ و میر در این بیماران بالا می‌باشد. سن بیمار، شدت جراحی اولیه و همچنین تصاویر رادیولوژیکی براساس داده‌های بالینی به عنوان مارکر های پیش آگهی مستقل برای بقا بعد از TBI در نظر گرفته می‌شوند؛

اگر چه این فاکتورهای بالینی گاهی اوقات ناکارآمد می‌باشند. اندازه گیری اولیه مارکر های بیولوژیکی می‌توانند پیش بینی بهتری از بیمار فراهم سازد و اهداف امید بخشی را از مداخله درمانی ایجاد کند (۱).

کوپیتین به طور مستقیم می‌تواند عملکرد داخل مغزی را منعکس کند و به گردش خون سیستمیک به واسطه توانایی عبور از سد خونی مغزی وارد شود. به علاوه مطالعات تجربی قبلی نشان داده است که وازوپرسین در تشکیل ادم مغزی و در آسیب ایسکمیک عصبی می‌تواند نقش داشته باشد به طوری که بلاکینگ گیرنده‌های AVP ادم مغزی را در موش‌های مدل دارای آسیب ایسکمیک و تروماتیک کاهش می‌دهد. یک ارتباط قابل توجهی بین کوپیتین با نتایج ضعیف بالینی بعد از TBI در مطالعات مشاهده شده که برای فاکتورهای پیش آگهی مهمی مانند: سن، جنس و شدت جراحات اولیه تنظیم شده است. این نتایج یک احتمالی را پیشنهاد می‌کند که مقادیر بالاتر کوپیتین یک فاکتور پیش آگهی مستقل برای مرگ و میر و نتایج عملکردی نامساعد به دنبال TBI می‌باشد. (۱۲)

□ کوپیتین و سکنه مغزی ایسکمیک

سکنه مغزی دومین عامل رایج مرگ بعد از بیماری ایسکمی قلبی می‌باشد. اولین واکنش فیزیولوژیک به ایسکمی مغزی فعال کردن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز آدرنال (HPA) می‌باشد. AVP در گسترش ادم مغزی ایسکمیک و وازواسپاسم مغزی نقش مهمی دارد. در یک مطالعه مشاهده شد که میزان AVP در افراد با تشخیص ایسکمی مغزی نسبت به افراد سالم و سکنه مغزی بیشتر است و همچنین افرادی که نقایص نورولوژیکی جدید دارند AVP بالاتری نسبت به بقیه دارند.

در مطالعه دیگر کوپیتین را به عنوان یک بیومارکر مجزا و قوی در شناسایی مرگ و میر و نتایج عملکردی سکنه مغزی شناسایی کرده است (۱).

□ کوپیتین و خونریزی داخل مغزی (ICH)

نرخ مرگ و میر آن در مقایسه با سکنه مغزی بیشتر

است. فاکتورهایی مثل گستردگی حجم خونریزی، ادم و فشار خون بالای پایدار با پیش آگهی ضعیفی همراه هستند (۱). در ICH تشکیل ادم مغزی با پیامدهای نامساعد همراه است. نشان داده شده است که بلاک گیرنده‌های AVP ادم مغزی را کاهش می‌دهد؛ پس اندازه گیری غلظت کوپیتین می‌تواند وجود یا گسترش ادم مغزی را نشان دهد و به شناسایی بیماران با ریسک ادم مغزی کمک کند. همچنین بعد از ICH غلظت کوپیتین در گردش خون به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که می‌تواند شدت خونریزی را نشان دهد یا پیامدهای بالینی طولانی مدت را پیش بینی کند. کوپیتین همچنین می‌تواند به شناسایی بیماران با ریسک زوال نورولوژیکی زود هنگام کمک کند و با حجم همتوم ارتباط دارد (۳). سایر بیومارکر ها (d-dimer, گلوتامات و پروتئین s100b) نیز می‌توانند در بیماران با ICH توسط راه‌های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت زوال مغزی زود هنگام و مرگ و میر را پیش بینی کنند. بنابراین توصیه می‌شود که ارزیابی‌های پیش آگهی دهنده و تصمیم گیری‌های در مورد مدیریت ICH برپایه پارامترهای مختلفی انجام گیرد که کوپیتین به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی دهنده جدید همراه با سایر بیومارکر ها استفاده شد (۱).

□ کوپیتین و خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH)

خونریزی زیر عنکبوتی (subarachnoid hemorrhage) اکثراً در اثر پارگی آنوریسم اتفاق می‌افتد و نرخ مرگ و میر بالا و از دست رفتن سال‌های سودمند زندگی را نتیجه می‌دهد. وضعیت نورولوژیکی بعد از خونریزی اولیه یک فاکتور پیش آگهی دهنده مهم برای پیامد می‌باشد.

WFNS (world federation of neurological surgeons sub arachnoid hemorrhage scale)

یک سیستم درجه بندی صحیح برای پیش بینی پیش آگهی بعد از SAH می‌باشد. با این وجود بعضی اوقات ارزیابی وضعیت نورولوژیکی می‌تواند به دلیل کاهش هوشیاری مشکل باشد؛ از این رو یک بیومارکر که آسیب بافتی را منعکس کند و در خون قابل اندازه گیری باشد می‌تواند برای مانیتورینگ بالینی مفید باشد.

کوپیتین که با غلظت یکسانی همراه با AVP آزاد می‌شود؛ پس در مقایسه با افراد سالم افزایش پیدا می‌کند. غلظت کوپیتین در بیماران با پنومونی اکتسابی از جامعه (CAP)، پنومونی اکتسابی از ونتیلاتور (VAP) و بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) اندازه‌گیری شد و نشان داده شده که در این بیماری‌ها با افزایش شدت بیماری غلظت کوپیتین نیز افزایش می‌یابد. در بیماران مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه غلظت کوپیتین از همه بالاتر بود.

در پنومونی اکتسابی از جامعه کوپیتین تنها بیومارکر مستقلی است که این بیماری را پیش‌بینی می‌کند و ممکن است اطلاعات تکمیلی را در مورد شدت بیماری فراهم کند؛ همچنین کوپیتین ممکن است در شناسایی بیماران با ریسک مرگ پایین کمک کند. این فاکتور به دلیل این که مستقل از سن می‌باشد می‌تواند در بیماران جوان با پنومونی اکتسابی از جامعه پیش‌بینی کننده باشد. با وجود ارزش بالای پیش‌آگهی دهنده، کوپیتین اطلاعات کمی در مورد اتیولوژی پنومونی به علت همپوشانی مقادیر آن در بیماران با اتیولوژی‌های مختلف می‌دهد. در یک مطالعه گزارش شده است که از نظر بالینی در نظر گرفتن مصرف آنتی‌بیوتیک برای شرح صحیح غلظت کوپیتین مانند سایر بیومارکرها از نظر بالینی مهم است؛ زیرا بیمارانی که آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند در مقایسه با بیمارانی که قبل از پذیرش در بیمارستان آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده‌اند؛ غلظت کوپیتین پایین‌تری دارند (۳).

□ کوپیتین و بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD)

در COPD هورمون AVP اثر منقبض‌کنندگی عروق را دارد. در کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت این پاسخ سازگاری قلبی عروقی را در طی افزایش غلظت AVP راحت‌تر می‌کند. AVP افزایش یافته فعال‌سازی ناکافی گیرنده V1 را بعد از هیپوکسی پیش‌رونده جبران می‌کند. همچنین در نظر گرفته شده است که در افزایش فشار خون ریوی AVP یک اثر منفی بی‌رویه را روی بطن راست ایجاد می‌کند و پاسخ انقباض عروق ریوی را در

MBP (main basic protein)

GFAP (glial fibrillary astrocyte protein)

s100B protein، NSE (neuron-specific enolase)

و پروتئین‌های پروتئین‌های اختصاصی سلولی هستند که عمدتاً توسط نورون‌های و یا سلول‌های گلیا در سیستم عصب مرکزی بعد از آسیب هموراژیک آزاد می‌شوند. شواهد جمع شده نشان می‌دهد که مقادیر این بیومارکرها در گردش خون محیطی می‌توانند گستره اولیه آسیب مغزی را منعکس کنند. کوپیتین بیومارکری است که با شدت و پیامد بالینی بعد از aSAH ارتباط دارد. در یک مطالعه نشان داده شده است که عملکرد پیش‌آگهی‌دهنده بیومارکرهای اشاره شده در بالا مشابه با امتیاز GCS (Glasgow coma scale) در شدت آسیب مغزی تروماتیک و همچنین مشابه امتیاز مقیاس national institute of health stroke در خونریزی‌های خود به خودی مغزی می‌باشد. به غیر از غلظت کوپیتین، غلظت سایر بیومارکرها به طور قابل توجهی ارزش پیش‌آگهی‌دهنده امتیاز GCS و national institute of health stroke را افزایش نمی‌دهند. در این مطالعه به این نتیجه پی‌برده شد که افزایش مقادیر پلاسمایی کوپیتین و سایر بیومارکرها ارزش پیش‌بینی کننده یکسانی در مقایسه با امتیازهای WFNS برای وازواسپاسم علامت‌دار مغزی و پیامد ضعیف ۶ ماهه بعد از aSAH دارند. مقادیر پلاسمایی کوپیتین، اما نه سایر بیومارکرها، به طور قابل ملاحظه‌ای ارزش پیش‌بینی کننده امتیازات WFNS را افزایش می‌دهد که کوپیتین را به عنوان یک بیومارکر پیش‌بینی کننده بالقوه برای aSAH نشان می‌دهد (۱).

□ کوپیتین و بیماری‌های ریوی

کوپیتین و عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی

در عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی تغییرات تبادل گازی باعث تغییر در سیستم AVP می‌شود. اندوتوکسین‌ها و سایتوکاین‌های فاز حاد (مانند IL-1، IL-6 و TNF-a) که در طی عفونت تنفسی حضور دارند می‌توانند باعث آزادسازی AVP شوند.



جبران نشده (ADHF) در مقایسه با بیماران با سایر تشخیص‌های ایجاد کننده دیس پنه حاد بیشتر است. همچنین در این مطالعه غلظت کوپپتین در بیمارانی که فوت کردند در مقایسه با بیمارانی که در ۳۰ روز بدون توجه به وجود ADHF بقا یافتند؛ به طور قابل توجهی بالاتر بود. پس کوپپتین می‌تواند یک بیومارکر پیش آگهی دهنده امید بخش برای مرگ و میر کوتاه مدت در بیماران مبتلا به دیس پنه حاد و ADHF باشد (۱).

❑ کوپپتین و خونریزی گوارشی

خونریزی حاد گوارشی می‌تواند در علائم بالینی از خونریزی آشکار تا مبهم متغیر باشد. خونریزی می‌تواند کل دستگاه گوارش را مانند پانکراس، کبد و مجاری صفراوی را شامل شود. شیوع آن در بزرگسالان ۱۷۰ نفر به ازای هر صد هزار نفر می‌باشد و می‌تواند در گروه سنی رخ دهد اما در سنین ۴۰ تا ۷۰ سالگی (متوسط ۵۹ سال) و در مردان شایع تر می‌باشد. مرگ و میر مرتبط با خونریزی گوارشی بیشتر در سنین بالای ۶۰ سال مرتبط می‌باشد. تشخیص زودرس بیماری و به خصوص زمان مداخله اندوسکوپی باید تأثیر مثبتی روی مرگ و میر داشته باشد و به جلوگیری از عوارض مشاهده شده به هنگام پایش بیماری کمک کند.

ابزارهای تشخیصی سنتی مانند درناژ نازوگاستریک، ارزیابی فیزیکی و تاریخچه بالینی در تشخیص خونریزی گوارشی اهمیت دارد. با وجود تمام تشخیص‌های مدرن و مدل‌های درمانی، مرگ و میر خونریزی‌های گوارشی حدود ۱۰٪ می‌باشد. استفاده از بیومارکرهای جدید به اضافه روش‌های تشخیصی مرسوم ممکن است به پزشک در تشخیص و پایش خونریزی گوارشی کمک کند. با وجود افزایش مصرف داروهای NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs) خونریزی‌های مرتبط با اولسر پپتیک در دهه گذشته کاهش یافته است. خونریزی‌های گوارشی مرتبط با بابدخمی تقریباً ۱٪ تمامی موارد خونریزی‌های دستگاه گوارش را شامل می‌شود. در یک مطالعه که از بیماران مراجعه کننده به اورژانس با استفراغ خونی، مدفوع

اندوتوکسمی افزایش می‌دهد. این افزایش کوپپتین و AVP می‌تواند با پیامد ضعیف بالینی در COPD مرتبط باشد (۱).

در مقایسه با CRP (c-reactive protein) و پروکلسیتونین، کوپپتین پیش بینی کننده بهتری در طی تشدید COPD می‌باشد. کوپپتین افزایش یافته یک پیامد نهایی را در بیماران با COPD تشدید شونده حاد پیش بینی می‌کند و بدون در نظر گرفتن سن، وجود همزمان بیماری دیگر، هایپوکسی یا اختلالات عملکردی ریوی، به عنوان یک ریسک فاکتور برای نارسایی بالینی طولانی مدت به کار می‌رود.

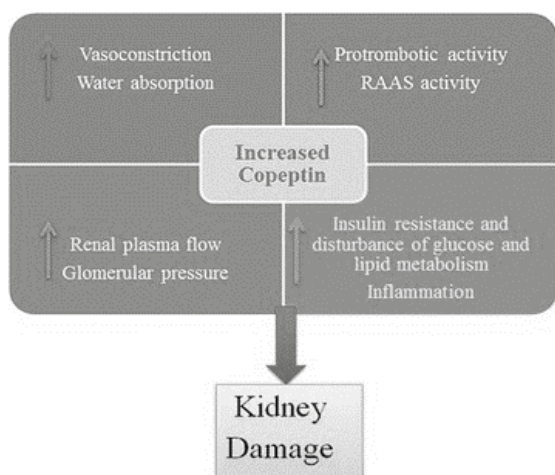
گزارش شده که غلظت کوپپتین در بیماران با برونشیت حاد و COPD تشدید شونده در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است و تفاوتی در غلظت کوپپتین در برونشیت حاد و COPD تشدید شونده وجود ندارد. در برونشیت حاد و COPD تشدید شونده تنها افزایش ملایمی در غلظت کوپپتین وجود دارد که عفونت موضعی را منعکس می‌کند (۳).

❑ کوپپتین و دیس پنه (Dyspnea)

دیس پنه حاد یک وضعیت بالینی رایج مواجهه شده در سرویس‌های اورژانس می‌باشد (۱). شناسایی بیماران دیس پنیک در بالاترین ریسک برای پیامد نامساعد مشکل است؛ زیرا دیس پنه حاد اغلب در ارتباط با دلایل مختلف مانند علل قلبی-ریوی و التهابی اتفاق می‌افتد. در این بیماران افزایش آزاد سازی کوپپتین ممکن است به سه علت اتفاق بیافتد: اولاً، AVP آزاد شده در نارسایی قلبی عمدتاً به واسطه پر شدن ناکافی شریان‌ها که بارورسپتورهای سینوس کاروتید و قوس آئورت را فعال می‌کند؛ تحریک می‌شود. ثانیاً، در COPD حاد AVP اثرات تنگ‌کنندگی عروق را دارد که توسط هیپوکسی القا می‌شود. نهایتاً کوپپتین به طور قابل توجهی در عفونت‌های باکتریایی و وضعیت‌های وابسته به تب افزایش می‌یابد (۳).

در یک مطالعه اشاره شده است که غلظت کوپپتین به طور قابل توجهی در بیماران با نارسایی قلبی حاد

احتمالاً توضیحی برای افزایش غلظت کوپپتین به دلیل این که افزایش غلظت آن می‌تواند اسمولاریته پلاسما را کم کند (که مرتبط با کاهش غلظت آن است) نمی‌باشد (۳).



مکانیسم بالقوه افزایش کوپپتین با توجه به کاهش عملکرد کلیوی

RAAS: renin angiotensin aldosterone system

کوپپتین و هیپوناترمی (hyponatremia)

هیپوناترمی رایج‌ترین اختلال الکترولیتی که در بیشتر از ۳۰٪ بیماران بیمارستان رخ می‌دهد و به ندرت کشنده است؛ اما یک وضعیت اورژانسی و نیازمند درمان اورژانسی برای جلوگیری از ادم مغزی می‌باشد. هیپوناترمی با کاهش سدیم سرم به کمتر از ۱۳۵ mmol/L (مقادیر نرمال آزمایشگاهی ۱۳۵-۱۴۵) تعریف می‌شود و ممکن است با توجه به شدت بیوشیمیایی (ملازم بین ۱۳۰-۱۳۴ mmol/L، متوسط ۱۲۵-۱۲۹ mmol/L، حاد کمتر از ۱۲۵ mmol/L) یا زمان آن (بیشتر از ۴۸ ساعت مزمن و کمتر از ۴۸ ساعت حاد) تقسیم بندی شود (۱).

افتراق بیماران با سندرم ترشح نامناسب هورمون ضدادراری (SIADH) از بیماران با هیپوناترمی یک چالش تشخیصی می‌باشد. اندازه گیری غلظت کوپپتین با این که مقادیر میانگین کوپپتین در بیماران با هیپوناترمی در مقایسه با بیماران با SIADH بالاتر است؛ به اندازه کافی برای افتراق این دو وضعیت به دلیل همپوشانی مقادیر کوپپتین، قابل

خونی یا سیاه چندین نمونه در فاصله‌های مختلف بعد از پذیرش در بیمارستان گرفته شد. از نظر اتیولوژیکی مقادیر کوپپتین در بیماران با پپتیک اولسر در مقایسه با بیماران با خونریزی‌های دیگر گوارشی بالاتر بود؛ اگر چه این تفاوت از نظر آماری قابل توجه نبود. همچنین کوپپتین برای شناسایی شدت خونریزی، محل خونریزی، اتیولوژی و مرگ و میر ناکافی تشخیص داده شد؛ اگر چه می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های آندوسکوپی و بستری شدن بیماران مشکوک به خونریزی گوارشی استفاده شود (۱).

کوپپتین و بیماری کلیوی

کوپپتین ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease) کوپپتین با بیماری کلیوی پلی کیستیک اتوزوم غالب (ADPKD) مرتبط می‌باشد. رایج‌ترین بیماری کلیوی ارثی می‌باشد که در بیشتر موارد علت آن موتاسیون در ژن PKD1 و PKD2 که پروتئین polycystin را کد می‌کنند می‌باشد. این بیماری به وسیله تشکیل پیش رونده کیست در هر دو کلیه مشخص می‌شود. شیوع آن ۴۰۰ نفر در ازای هر ۱۰۰۰ نفر تولد می‌باشد. درمان‌های حال حاضر نمی‌تواند از تشکیل کیست و نارسایی کلیوی جلوگیری کند. AVP به گیرنده‌های V2 در توبول‌های دیستال و لوله‌های جمع‌آوری ادرار متصل شده و باز جذب آب و تولید cAMP را افزایش می‌دهد. cAMP نقش مهمی را در تحریک رشد کیست در کلیه ایفا می‌کند. چون کوپپتین به مقدار مساوی با AVP در گردش خون آزاد می‌شود؛ اندازه‌گیری آن می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در مورد شدت ADPKD فراهم سازد. غلظت‌های بالاتر کوپپتین با ضعف عملکرد کلیوی، کاهش جریان مؤثر خون کلیوی، کلیه‌های بزرگ‌تر و آلبومینوریا مرتبط می‌باشد. کوپپتین با اسمولاریته پلاسما در ارتباط می‌باشد اما با حجم، اسمولاریتی و دوره کم ترشح شده در ادرار ۲۴ ساعته در ارتباط نمی‌باشد و این ارتباطات در جنس مرد و زن یکسان بوده و غیروابسته به سن و مصرف دیورتیک‌ها می‌باشد. در افراد با GFR (glomerular filtration rate) پایین‌تر این حقیقت که کوپپتین کمتر توسط کلیه‌های دفع می‌شود؛

اعتماد نمی‌باشد. اگر چه اثبات شده است که نسبت کوپپتین به سدیم ادرار از نظر تشخیصی بسیار مفید است. این نسبت می‌تواند در تشخیص افتراقی هیپوناترمی نورمولمیک ($\text{ratio} \leq 30 \text{pmol/mmol}$) در SIADH از هیپوناترمی هیپوولمیک ($\text{ratio} > 30 \text{pmol/mmol}$) استفاده شود (۱). غلظت بالاتر کوپپتین در بیماران با هیپوناترمی در طی نارسایی مزمن کلیوی در مقایسه با بیماران با آسیب گوارشی دیده شده است؛ که این ممکن است با دلایل مختلفی از جمله فعال سازی سیستم AVP در بیماران با نقص عملکرد کلیوی، فراوانی گیرنده‌های AVP در توبول‌های کلیوی و این حقیقت که کوپپتین توسط کلیه‌ها دفع می‌شود؛ مرتبط باشد. اندازه‌گیری کوپپتین در بیماران با بیماری حاد به نظر می‌رسد که اطلاعات کمی در مورد عدم تعادل سدیم در بدن به دلیل غلظت مشابه در سایر اتیولوژی‌های عدم تعادل سدیم، فراهم می‌کند (۲۰).

□ کوپپتین، سپسیس و شوک سپتیک

سپسیس وضعیتی است که به طور حاد پیشرفت می‌کند و حیات را به خصوص در بیماران با سن بالا و بیماران دارای نقص ایمنی تهدید می‌کند (۱). AVP و کوپپتین در سپسیس و شوک سپتیک نیز افزایش می‌یابند. در یک مطالعه گزارش شده است که غلظت AVP در بیماران با سپسیس در مقایسه با بیماران با عفونت غیر سیستمیک بالاتر است. ترشح AVP می‌تواند توسط واسطه‌های التهابی مانند IL-1, TNF-a و بقیه فاکتورها مانند اسیدوز، درد، هیپوکسی یا استرس‌های نورواندوکرینی افزایش یابد. در این مطالعه غلظت AVP در بیماران با سپسیس بدون شوک یا با شوک و یا بین بیمارانی که بقا یافته‌اند و بیمارانی که فوت کردند؛ تفاوتی وجود نداشت. در شوک سپتیک به علت کاهش پر شدگی وریدی همچنین کاهش فشار شریانی انتظار می‌رود که ترشح AVP تحریک شود. اگر چه در طی سپسیس حاد و بدو در شوک سپتیک، سیستم AVP تقریباً غیر عملکردی است و نقص نسبی AVP با عدم توانایی فراهم کردن تون عروقی در شوک سپتیک همکاری می‌کند. مکانیسم‌های مطرح شده برای سپسیس احتمالی با اختلال عملکرد سیستم AVP شامل اختلال عملکرد مسیرهای

آوران اتونوم و تولید ناکافی AVP با برآیند تخلیه ذخایر در نوروهیپوفیز ارتباط دارد. در بیماران با سپسیس حاد AVP پلاسما با اسمولاریته سرم، PH شریانی، فشار نسبی اکسیژن و لاکتات شریانی ارتباط دارد؛ در حالی که در بیماران با شوک سپتیک تنها با اسمولاریته سرم ارتباط دارد (۱). اگر چه یک ارتباط عمده بین کوپپتین و AVP در بیماری‌های مختلف وجود دارد؛ ارتباط آن‌ها در سپسیس حاد و شوک سپتیک کمتر است. التهاب می‌تواند با ارتباط بین AVP و کوپپتین تداخل ایجاد کند. بر خلاف AVP که مقادیر آن در بیمارانی که با وجود سپسیس نجات یافته‌اند در مقایسه آن‌هایی که فوت کرده‌اند تفاوتی ندارد؛ کوپپتین در بیمارانی که فوت کرده‌اند در مقایسه با آن‌هایی که نجات یافته‌اند بالاتر است؛ که این امر پیشنهاد می‌دهد که کوپپتین می‌تواند یک بیومارکر پیش‌آگهی‌دهنده در سپسیس باشد (۳).

□ کوپپتین و شوک وازودیلاتوری (vasodilatory)

شوکی که به معنای کاهش اکسیژن رسانی به بافت توسط خون حامل اکسیژن می‌باشد. شوک وازودیلاتوری در نتیجه گشاد شدن عروق و یا کاهش مقاومت عروقی رخ می‌دهد. غلظت کوپپتین پلاسما در بیماران با شوک وازودیلاتوری حاد افزایش می‌یابد. این افزایش، شدت بیماری، شیوع بالاتر عوارض و ریسک بیشتر مرگ را نشان می‌دهد. در طی درمان با AVP افزون، غلظت کوپپتین کاهش می‌یابد که سرکوب سیستم AVP درون زاد را پیشنهاد می‌کند. کوپپتین بالای قبل از درمان و مقدار کاهش کوپپتین در طی درمان با AVP افزون با شدت بیماری و مرگ و میر در ارتباط است (۱).

□ کوپپتین، دیابت شیرین و سندرم متابولیک

فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در استرس روانی مزمن یکی از واسطه‌های مرتبط با دیابت شیرین، چاقی و سندرم متابولیک می‌باشد. AVP مستقیماً ترشح کورتیزول را به واسطه گیرنده V1a تحریک می‌کند که با ترشح انسولین تداخل دارد و ترشح گلوکاگون و گلیکوژنولیز را تحریک می‌کند. این فرآیند متعاقباً با

دیابت شیرین و چاقی شکمی را در طی یک پایش طولانی مدت ۱۵/۸ ساله پیش بینی می کند. در قدم اول ارتباط بین کوپپتین و شیوع دیابت شیرین غیر وابسته به شیوع چاقی شکمی می باشد و بالعکس. پس ممکن است AVP مستقلاً باعث دو مسیر متفاوت مرتبط با دیابت شیرین و چاقی شکمی شود. با این وجود، این احتمال وجود دارد که افزایش اولیه AVP به واسطه انباشت چربی شکمی با گسترش دیابت شیرین ارتباط داشته باشد (۱).

نتیجه گیری

کوپپتین به عنوان یک بیومارکر جدید می تواند برای تشخیص بیماری های مختلف و پیش بینی پیامدهای عملکردی باشد. به دلیل این که برای یک بیماری خاص اختصاصی نمی باشد، می تواند به عنوان یک بیومارکر فرعی در کنار بیومارکرهای اختصاصی به کار رود که ممکن است صحت تشخیص را افزایش داده و به کلینیسین ها برای تشخیص بهتر کمک کند. اگرچه کوپپتین هنوز ناکامل است و مطالعات بیشتری برای اثبات کاربرد بالینی آن مورد نیاز است.

افزایش قند خون همراه است. همچنین AVP به واسطه فعال سازی گیرنده V1b روی سلول های کرومافینی مدولای آدرنال، ترشح اپی نفرین افزایش می دهد که در گسترش هیپرگلیسمی در طی گلیکوژنولیز همکاری می کند. AVP افزایش یافته، در نتیجه مقاومت AVP به گیرنده V1a ممکن است در مقاومت انسولینی و گسترش دیابت شیرین به واسطه تحریک گیرنده V1b نقش داشته باشد. بنابراین کوپپتین می تواند یک بیومارکر جدید بالقوه مقاومت انسولینی و دیابت شیرین باشد.

کوپپتین همچنین با اجزای مختلف سندرم متابولیک شامل چاقی، دیس لیپیدمی، افزایش غلظت تری گلیسیریدها و کاهش HDL ارتباط دارد. ارتباط کوپپتین با غلظت های بالاتر تری گلیسیرید ممکن است ثانویه به افزایش سنتز تری گلیسیرید مرتبط با گلوکوکورتیکوئید ها، اپی نفرین و گلوکاگون آزاد شده تحت استرس باشد (که همگی توسط AVP تنظیم می شود) (۱).

در یک مطالعه گزارش شده است که غلظت کوپپتین شیوع

References

- 1- Yilman, M., et al. (2015). "Copeptin: a diagnostic factor for critical patients." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(16): 3030-3036.
- 2- Hernández-Romero, D., et al. (2012). "High-sensitivity troponin T and copeptin in non-St acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hstnT and copeptin in non-StEACS." *The Scientific World Journal* 2012.
- 3- Ray, P., et al. (2012). "Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease." *The American journal of emergency medicine* 30(3): 440-448.
- 4- Gu, Y. L., et al. (2011). "Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction." *Clinical research in cardiology* 100(12): 1069-1076.
- 5- Keller, T., et al. (2010). "Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction." *Journal of the American College of Cardiology* 55(19): 2096-2106.
- 6- Zhong, Y., et al. (2017). "Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis." *Clinica Chimica Acta* 475: 36-43.
- 7- Enhörning, S., et al. (2010). "Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus." *Circulation* 121(19): 2102-2108.
- 8- Alehagen, U., et al. (2011). "Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure." *Jama* 305(20): 2088-2095.



- 9- Holm, J., et al. (2018). "Copeptin release in cardiac surgery—a new biomarker to identify risk patients?" *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 32(1): 245-250.
- 10- Choi, K.-S., et al. (2017). "Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies." *The American journal of emergency medicine* 35(10): 1444-1450.
- 11- Zweifel, C., et al. (2010). "Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage." *BMC neurology* 10(1): 34.
- 12- Zheng, Y.-K., et al. (2017). "Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Clinica Chimica Acta* 475: 64-69.
- 13- Krüger, S., et al. (2009). "C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia—influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ." *Journal of antimicrobial chemotherapy* 64(1): 159-162.
- 14- Potocki, M., et al. (2010). "Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea." *Critical care* 14(6): R213.
- 15- Salt, Ö., et al. (2017). "Plasma copeptin levels in the patients with gastrointestinal bleeding." *The American journal of emergency medicine* 35(10): 1440-1443.
- 16- Fogarty, J. and C. Loughrey (2017). "Hyponatraemia in Hospitalised Adults: a Guide for the Junior Doctor." *The Ulster medical journal* 86(2): 84.
- 17- Fenske, W., et al. (2009). "Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94(1): 123-129.
- 18- Jochberger, S., et al. (2009). "The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock." *Critical care medicine* 37(2): 476-482.
- 19- Torgersen, C., et al. (2010). "Plasma copeptin levels before and during exogenous arginine vasopressin infusion in patients with advanced vasodilatory shock." *Minerva anesthesiologica* 76(11): 905-912.
- 20- Saleem, U., et al. (2009). "Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94(7): 2558-2564.
- 21- Enhörning, S., et al. (2013). "Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort." *International journal of obesity* 37(4): 598.