ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN THÀNH CÔNG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Huế - 2019

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học:

1. **PGS. TS. LÊ THỊ BÍCH THUẬN**
2. **PGS. TS. LÊ CHUYỂN**

Phản biện 1: PGS. TS. NGUYỄN MINH HIỆN

Phản biện 2: PGS. TS. HOÀNG THỊ THU HƯƠNG

Phản biện 3: PGS. TS. PHẠM ĐÌNH ĐÀI

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc: …….giờ……. ngày…… tháng…. Năm 2019

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu – Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tai biến mạch máu não là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3, tàn phế đứng hàng thứ 1. Ở bệnh nhân tai biến mạch máu não vấn đề tìm kiếm các yếu tố tiên lượng, phân tầng nguy cơ là rất quan trọng. Tiên lượng chính xác giúp cho các bác sĩ đưa ra quyết định liên quan đến chiến lược điều trị cho bệnh nhân tai biến mạch máu não ở giai đoạn cấp.

Vasopressin một chất chỉ điểm sinh học được phóng thích từ vùng dưới đồi và dự trữ ở thùy sau tuyến yên. Vasopressin được tiết ra khi có các kích thích như hạ huyết áp, thiếu oxy, tăng áp lực thẩm thấu máu, đột quỵ não cấp,.... Vasopressin trong huyết tương không bền vững, dễ phân hủy trong tuần hoàn và nửa đời sinh học ngắn nên việc định lượng khó thực hiện. Copeptin là phân đoạn cuối C của tiền chất arginine vasopressin (proAVP) và được phóng thích cùng vasopressin trong suốt quá trình chuyển hóa của tiền chất. Copeptin có tính ổn định hơn và dễ dàng đo được trong huyết thanh và huyết tương là chất đại diện để đánh giá nồng độ vasopressin. Copeptin là minh chứng cho sự tồn tại tương đương, tham gia trực tiếp vào quá trình bệnh lý đột quỵ đó là vasopressin. Ở bệnh nhân đột quỵ nồng độ copeptin tăng sớm trong huyết thanh và mức độ tăng tương quan thuận với tình trạng nặng nề của bệnh nên có giá trị cao trong tiên lượng bệnh. Thật vậy, nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ copeptin tăng một cách có ý nghĩa, tương quan với mức kết quả hồi phục kém và tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não, xuất huyết não.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về copeptin trên bệnh nhân tai biến mạch máu não. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài ***"Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp"***.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Xác định nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp, theo thể nhồi máu não và xuất huyết não.

2.2. Đánh giá giá trị tiên lượng của copeptin và mối tương quan với thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương não, hs-CRP, fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

3.1. Ý nghĩa khoa học

3.1.1. Copeptin là chất đại diện cho vasopressin, minh chứng cho sự tồn tại tương đương được tiết ra khi có tổn thương nhồi máu não, xuất huyết não. Copeptin đóng vai trò là chất chỉ điểm sinh học trong hỗ trợ chẩn đoán khi kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, giúp theo dõi và tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não, xuất huyết não. Vì vậy, việc định lượng nồng độ copeptin có ý nghĩa khoa học cao góp phần tiên lượng bệnh nhân tốt hơn.

3.1.2. Trong giai đoạn cấp của nhồi máu não, xuất huyết não ở những nơi phương tiện chẩn đoán hình ảnh chưa được đầy đủ, hoặc khi chẩn đoán hình ảnh chưa rõ thì định lượng copeptin có thể xét nghiệm nhiều lần sẽ giúp theo dõi và tiên lượng bệnh.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

3.2.1. Đề tài có đóng góp cho thực tiễn vì copeptin là chất chỉ điểm sinh học có thể làm sớm, xét nghiệm nhiều lần góp phần trong theo dõi và tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não.

3.2.2. Nồng độ copeptin tăng góp phần trong tiên lượng diễn tiến tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

3.2.3. Nồng độ copeptin có tương quan với các yếu tố cận lâm sàng như thể tích tổn thương não, glucose máu, hs-CRP,.. và tương quan với mức độ nặng trên lâm sàng thông qua các thang điểm Glasgow, thang điểm đột quỵ của Viện Sức Khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS).

4. Đóng góp của luận án

Là luận án đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

Xét nghiệm copeptin trong giai đoạn cấp góp phần hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng bệnh giúp cho việc lên kế hoạch điều trị, chăm sóc bệnh nhân tai biến mạch máu não được tốt hơn.

- Cấu trúc của luận án: Gồm 136 trang: Đặt vấn đề 4 trang, tổng quan tài liệu 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang, kết quả nghiên cứu 36 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 45 bảng, 26 biểu đồ, 2 sơ đồ, 7 hình, 147 tài liệu tham khảo: 31 tài liệu tiếng Việt, 116 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SINH LÝ BỆNH TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

1.1.1. Nhồi máu não

Hai cơ chế cơ bản tham gia vào quá trình NMN là cơ chế nghẽn mạch và cơ chế huyết động học.

1.1.2. Xuất huyết não

Có hai thuyết chính về cơ chế bệnh sinh của xuất huyết não: Thuyết vỡ túi phồng động mạch vi thể của Charcot và Bouchard và thuyết xuyên mạch của Rouchoux.

1.2. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

1.2.1. Yếu tố tiên lượng trong nhồi máu não

Mức độ nghiêm trọng của tổn thương thần kinh, tuổi, thể tích vùng nhồi máu, vị trí nhồi máu, cơ chế của đột quỵ, sự kết hợp các bệnh khác ở bệnh nhân trước đột quỵ, biến chứng đột quỵ

1.2.2. Yếu tố tiên lượng trong xuất huyết não

Tiên lượng phụ thuộc vào các yếu tố: tuổi > 65 tuổi, thang điểm Glasgow thấp, rối loạn thần kinh thực vật nặng, thân nhiệt cao > 38^0C, liệt vận động lan xuống chi dưới, kích thước ổ xuất huyết lớn, cấu trúc đường giữa lệch hơn 1cm, chảy máu vào não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính lần đầu là những yếu tố được xem là tiên đoán tử vong cao.

1.2.3. Chất chỉ điểm sinh học trong tiên lượng tai biến mạch máu não

Các chất chỉ điểm sinh học đã được nghiên cứu nhiều trong đột quỵ như: MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9), fibronectin tế bào, protein S100β, NSE, Protein phản ứng C, PAI-1 và TNFα ,..Hiện nay nhiều nghiên cứu cho thấy copeptin có giá trị tiên đoán cho kết cục và tử vong ở bệnh nhân đột quỵ cấp.

1.3. COPEPTIN CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

1.3.1. Giới thiệu về copeptin

Copeptin là một một peptide có 39 acid amin được glycosyl hóa với đoạn lõi giàu leucine. Trọng lượng phân tử của nó là 4021 daltons. Copeptin, phần cuối C của của "sơ-tiền" vasopressin (preprovasopressin), được tiết cùng với AVP từ vùng dưới đồi khi có kích thích tiết AVP. Copeptin được phóng thích vào tuần hoàn máu cùng với AVP với tỷ lệ ngang bằng nhau và copeptin bền vững hơn AVP.

1.3.2. Chức năng sinh lý của AVP/copeptin

AVP tác dụng tại tế bào thông qua ba thụ thể là: thụ thể V1a được tìm thấy ở cơ trơn mạch máu và liên quan đến tác dụng co giãn mạch và điều hòa huyết áp. Thụ thể V1b còn gọi là thụ thể AV3R có ở các tế bào đặc biệt ở thùy trước tuyến yên, nơi chúng kích thích tiết ACTH thông qua sự kích hoạt của hormon giải phóng hormon hướng thượng thận (CRH). Thụ thể V2 có ở thận có vai trò trong hấp thu nước cho thấy AVP một hormone quan trọng trong cân bằng nội môi. Thụ thể V1a và V1b tìm thấy trong não.

Copeptin/AVP là những peptid thần kinh nội tiết đối với stress

Năm 2008, Katan, M. và cs đã báo cáo mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa copeptin huyết tương và mức độ stress cá nhân.

Copeptin là chất đại diện cho AVP

AVP, copeptin được phóng thích từ một tiền chất lớn với tỷ lệ 1:1. Copeptin bền vững hơn AVP. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có mối tương quan chặt giữa copeptin và AVP. Copeptin là chất chỉ điểm đại diện cho phóng thích AVP.

1.3.3. Cơ chế sinh lý bệnh của copeptin trong đột quỵ

Đột quỵ thiếu máu não cấp kèm với tổn thương não cấp, tăng stress oxy hóa, các biến cố chuyển hóa dẫn đến chết tế bào thần kinh. Đột quỵ thiếu máu não cấp kích hoạt chuỗi phản ứng trong hệ thần kinh trung ương và trục Dưới đồi – Tuyến yên – Thượng thận dẫn đến tăng lượng vasopressin/copeptin.

Vasopressin và điều hòa mạch

Các thụ thể vasopressin được phân bố rộng khắp trong não, chúng hiện diện ở tế bào thần kinh và tế bào hình sao những vị trí này gợi ý vasopressin tham gia điều hòa sức đề kháng mạch máu trong tuần hoàn não và cân bằng nội môi trong não.

Vasopressin và cân bằng nước/ điện giải

Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng vasopressin tham gia vào điều hòa sinh lý của cân bằng nước/ ion trong não.

Dựa vào dữ liệu ảnh hưởng kích thích của vasopressin lên quá trình vận chuyển nước qua hàng rào máu não nhiều nghiên cứu đã tiến hành để tìm ra ức chế quá trình tổng hợp vasopressin cải thiện phù não sau đột quỵ, xuất huyết khoang dưới nhện hoặc chấn thương não. Vai trò của vasopressin trong bệnh lý não sau thiếu máu não được chứng minh bởi các biểu hiện tăng mRNA đối với vasopressin và nồng độ AVP trong huyết

tương tăng lên sau thiếu máu não thực nghiệm. Và nồng độ copeptin tăng lên cũng được báo cáo ở bệnh nhân đột quỵ. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng AVP làm trầm trọng thêm chứng phù não ở bệnh nhân thiếu máu não cấp và sự trầm trọng này có thể giảm bớt bởi chất ức chế sự phóng thích AVP. Hơn nữa tế bào não giảm phù đã được quan sát sau khi cho chất đối kháng thụ thể V1a. Vậy vasopressin là một trong những yếu tố tham gia vào quá trình phù tế bào sau đột quỵ .

Như vậy, AVP/copeptin tăng trong đột quỵ là do phản ứng stress thông qua trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận. AVP/copeptin tăng thông qua thụ thể V1 gây tổn thương phù tế bào hình sao, tổn thương hàng rào máu não làm phù não.

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

Alemam, A. I. và cs (2016) nghiên cứu trên bệnh nhân NMN cho thấy có mối tương quan cao có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình của nồng độ copeptin và mức độ nặng của NMN ($p<0,001$), kích thước ổ nhồi máu ($p<0,001$). Kết cục thuận lợi của NMN là ở điểm cắt copeptin < 21,5 ng/mL. kết luận nồng độ copeptin huyết thanh có thể giúp tiên lượng mức độ nặng của NMN và kết cục chức năng. Dong, X. và cs (2013) nhận thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ copeptin huyết tương với điểm NIHSS ($r =0,733$, $p< 0,01$). Nồng độ copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập với tử vong trong 1 tuần [OR = 1,013 (95% CI: 1,003–1,023); p = 0,009]. Zhang, X. và cs (2012) nồng độ copeptin huyết tương trung bình ở bệnh nhân XHN cao hơn so với nhóm chứng (24,3 ± 12,4 pmol/L so với 5,4 ± 1,6 pmol/L; $p < 0,001$). Nồng độ copeptin huyết tương tăng là một yếu tố tiên đoán độc lập kết cục bất lợi, tử vong trong 1 năm và suy giảm chức năng thần kinh sớm sau XHN. Dong, X. Q. và cs (2011) nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích ổ xuất huyết ($r = 0,552$, $p < 0,000$). Nồng độ copeptin tăng cao liên quan đến tử vong trong 1 tuần. Nồng độ copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong trong 1 tuần (OR = 1,013, 95% CI, 1,003-1,023; $p<0,001$).

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng

2.2.1. Nhóm bệnh

Gồm 92 trường hợp tai biến mạch máu não giai đoạn cấp (48 trường hợp nhồi máu não và 44 trường hợp xuất huyết não) nhập viện tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2017. Đồng ý tham gia nghiên cứu và thỏa mãn các tiêu chí loại trừ: TBMMN qua giai đoạn cấp, xuất huyết khoang dưới nhện, chấn thương sọ não, bệnh thần kinh có trước (Parkinson, Huntington, rối loạn co giật), bệnh tự miễn có hoặc không dùng liệu pháp ức chế miễn dịch, suy thận mạn, xơ gan, bệnh phổi mạn, phụ nữ mang thai, đang sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông, thuốc corticosteroids, hội chứng tăng tiết ADH bất thường, suy tim mạn, bệnh tim thiếu máu cục bộ, đái tháo nhạt.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 64 người chứng tương đồng về tuổi, giới so với nhóm bệnh, đến khám kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế. Không mắc các bệnh nằm trong tiêu chí loại trừ nêu trên và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Cắt ngang mô tả, có so sánh đối chiếu với nhóm chứng.

Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho một chỉ số trung bình tính ra $n > 47$ bệnh nhân NMN và $n > 41$ bệnh nhân XHN. Chúng tôi chọn nhóm bệnh 92 bệnh nhân ($n = 48$ bệnh nhân NMN, 44 bệnh nhân XHN) và nhóm chứng 64 trường hợp.

2.2.3. Khám lâm sàng

Bệnh nhân tai biến mạch máu não được tiến hành khám nghiên cứu qua hai thời điểm. Khi bệnh nhân vào viện đánh giá thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS, xét nghiệm nồng độ copeptin, glucose máu, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu máu. Bảy ngày sau vào viện đánh giá thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS, xét nghiệm nồng độ copeptin

Đánh giá mức độ nặng đột quỵ qua thang điểm đột quỵ của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), chia thành hai nhóm: nhẹ và vừa (< 15 điểm), nặng và rất nặng (≥ 15 điểm).

2.2.4. Đánh giá thể tích tổn thương não qua chụp não cắt lớp vi tính

Bệnh nhân được chụp trên máy SOMATOM Scope do hãng Siemens của Đức và kết quả được đọc bởi các bác sỹ khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2.5. Xét nghiệm công thức máu, hs-CRP, fibrinogen tại Khoa Xét Nghiệm Huyết học, Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2.6. Xét nghiệm sinh hóa: Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2.7. Định lượng copeptin huyết thanh với bộ kít thử Enzyme Immunoassay Kit của Phonenix Pharmaceuticals (Hoa Kỳ) bằng phương pháp kỹ thuật miễn dịch enzym (Enzyme Immunoassay) tại Bộ môn Sinh lý bệnh Miễn dịch Trường Đại học Y Dược Huế.

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Tất cả các dữ liệu được đưa vào máy vi tính, xử lý trên phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) ấn bản 20.0.

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong suốt quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có thể rút ra khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do nào. Thông tin cá nhân của các đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật hoàn toàn, chỉ có người nghiên cứu mới có thể tiếp cận.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm của nhóm nhồi máu não

Bảng 3.1. Đặc điểm của nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng

Các yếu tố	Nhồi máu não (n = 48)	Nhóm chứng (n = 64)	p
Nam (n,%)	25 (52,1%)	34 (53,1%)	>0,05
Nữ (n,%)	23 (47,9%)	30 (46,9%)	>0,05
Tuổi TB chung (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	68,96 ± 10,03	66,02 ± 5,68	>0,05
Tuổi TB ở Nam (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	68,68 ± 9,37	66,32 ± 5,17	>0,05
Tuổi TB ở Nữ (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	69,26 ± 10,91	65,67 ± 6,27	>0,05

Có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm NMN và nhóm chứng.

3.1.2. Đặc điểm của nhóm xuất huyết não

Bảng 3.2. Đặc điểm của nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng

Các yếu tố	Xuất huyết não (n = 44)	Nhóm chứng (n = 64)	p
Nam (n,%)	24 (54,5%)	34 (53,1%)	>0,05
Nữ (n,%)	20 (45,5%)	30 (46,9%)	>0,05
Tuổi TB chung (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	65,61 ± 13,82	66,02 ± 5,68	>0,05
Tuổi TB ở Nam (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	68 ± 11,43	66,32 ± 5,17	>0,05
Tuổi TB ở Nữ (năm) ($\overline{X}$ ± SD)	62,75 ± 16,08	65,67 ± 6,27	>0,05

Có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm XHN và nhóm chứng.

3.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.3. Nồng độ copeptin huyết thanh ở nhóm bệnh so với nhóm chứng

Copeptin vào viện (pmol/L)	Nhồi máu não (n = 48) (1)	Xuất huyết não (n = 44) (2)	Nhóm chứng (n = 64) (3)
Trung bình ± SD	11,21 ± 5,32	9,69 ± 6,46	4,5 ± 2,2
Trung vị (tứ phân vị)	11,1 (7,32 – 14,73)	8 (3,87 – 13,92)	3,17 (2,6 – 6,54)
p	(1) và (3) < **0,001**; (2) và (3) < **0,001**; (1) và (2) > 0,05		

Nồng độ copeptin huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin huyết thanh không khác biệt giữa hai nhóm NMN và XHN.

Bảng 3.4. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện so với bảy ngày sau vào viện

Copeptin (pmol/L) \ **Nhóm bệnh**		**Nhồi máu não (n = 48)**	**Xuất huyết não (n = 44)**
Trung bình ± SD	Vào viện	11,21 ± 5,32	9,69 ± 6,46
	Bảy ngày sau vào viện	9,26 ± 5,19	6,62 ± 5,12
Trung vị (tứ phân vị)	Vào viện	11,1 (7,32 – 14,73)	8 (3,87 – 13,92)
	Bảy ngày sau vào viện	9,85 (4,68-12,38)	3,68 (2,98 – 8,38)
p		**< 0,001**	**< 0,001**

Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân NMN và XHN vào viện cao hơn bảy ngày sau vào viện có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng

Copeptin vào viện theo giới (pmol/L)	**Nhồi máu não**		**Nhóm chứng**	
	Nam (n= 25) (1)	**Nữ (n = 23) (2)**	**Nam (n= 34) (3)**	**Nữ (n = 30) (4)**
Trung bình ± SD	10,71 ± 5,14	11,74 ± 5,58	4,40 ± 2,18	4,59 ± 2,27
Trung vị (tứ phân vị)	10,5 (6,76 – 14,65)	13,2 (7,36 – 16,71)	3,07 (2,57 – 6,6)	3,33 (2,63 – 6,65)
p	(1) và (3) < **0,001**; (2) và (4) < **0,001**; (1) và (2) > 0,05; (3) và (4) > 0,05			

Nồng độ copeptin huyết thanh của nam và nữ ở nhóm NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin huyết thanh ở nam và nữ trong nhóm NMN và nhóm chứng không có sự khác biệt.

Bảng 3.6. Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng

Copeptin vào viện theo giới (pmol/L)	Xuất huyết não		Nhóm chứng	
	Nam (n = 24) (1)	Nữ (n = 20) (2)	Nam (n= 34) (3)	Nữ (n = 30) (4)
Trung bình ± SD	10,39 ± 6,84	8,85 ± 6,04	4,40 ± 2,18	4,59 ± 2,27
Trung vị (tứ phân vị)	8,39 (4,4 – 17,74)	7,14 (3,6 – 13,88)	3,07 (2,57 – 6,6)	3,33 (2,63 – 6,65)
p	(1) và (3) < **0,001**; (2) và (4) < **0,01**; (1) và (2) > 0,05; (3) và (4) > 0,05			

Nồng độ copeptin huyết thanh của nam và nữ ở nhóm XHN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin huyết thanh ở nam và nữ trong nhóm XHN và nhóm chứng không có sự khác biệt.

3.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA COPEPTIN VỚI THỂ TÍCH TỔN THƯƠNG NÃO, THANG ĐIỂM NIHSS, THANG ĐIỂM GLASGOW, hs-CRP, FIBRINOGEN, GLUCOSE MÁU, HbA1c, BẠCH CẦU

3.3.1. Nồng độ copeptin huyết thanh với mức độ nặng lâm sàng qua thang điểm NIHSS

Bảng 3.7. Liên quan nồng độ copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân tai biến máu não

Copeptin vào viện (pmol/L)	Nhồi máu não bảy ngày sau vào viện		Xuất huyết não bảy ngày sau vào viện	
	NIHSS < 15 điểm (n= 37)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 11)	NIHSS < 15 điểm (n= 36)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 8)
Trung bình ± SD	9,51 ± 4,46	16,92 ± 3,86	7,61 ± 4,46	19,02 ± 5,94
Trung vị (tứ phân vị)	9,7 (5,95 – 13,00)	15,34 (13,80 – 21,50)	6,10 (3,69 – 11,35)	20,27 (15,30 – 23,17)
p	< **0,001**		< **0,001**	

Nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân có lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm NMN và XHN.

3.3.2. Nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Bảng 3.8. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não theo thang điểm NIHSS

Thông số	Diện tích	95% CI	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,78	0,62 - 0,95	13,25	81,8	75,7	< **0,01**
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	0,78	0,63 - 0,92	8	90,9	51,4	< **0,01**

Điểm cắt nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân NMN: điểm cắt copeptin vào viện ≥ 13,25 pmol/L, Se = 81,8% và Sp 75,7% và điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện ≥ 8 pmol/L, Se = 90,9% và Sp = 51,4%.

Bảng 3.9. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não theo thang điểm NIHSS

Thông số	Diện tích	95% CI	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,83	0,70 - 0,97	13,91	66,7	90,6	< **0,001**
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	0,75	0,52 - 0,98	8,72	62,5	86,1	< **0,05**

Điểm cắt nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân XHN: điểm cắt copeptin vào viện ≥ 13,91 pmol/L, Se = 66,7% và Sp = 90,6% và điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện ≥ 8,72 pmol/L, Se = 62,5% và Sp = 86,1%.

3.3.3. Giá trị tiên lượng của copeptin với mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp

3.3.3.1. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Bảng 3.10. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	β	Sai số chuẩn	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	**0,442**	**0,112**	**< 0,001**
Thể tích tổn thương não (cm^3)	0,031	0,03	> 0,05
Hằng số	5,176		

Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng (theo thang điểm NIHSS) lúc vào viện ở bệnh nhân NMN.

Bảng 3.11. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	β	Sai số chuẩn	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	**0,515**	**0,181**	**< 0,01**
Thể tích tổn thương não (cm^3)	0,094	0,068	> 0,05
Hằng số	4,064		

Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng (theo thang điểm NIHSS) lúc vào viện ở nhóm XHN.

3.3.3.2. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Bảng 3.12. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	OR	95% (CI)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	**1,493**	**1,093 – 2,040**	**< 0,05**
Thể tích tổn thương não (cm^3)	1,058	0,996 – 1,125	> 0,05
Bạch cầu (x 10^9/L)	1,253	0,654 – 2,399	> 0,05
Đánh giá thống kê mô hình: Giá trị tiên lượng nặng dự đoán đúng 89,6% Kiểm định Hosmer và Lemeshow với χ^2 = 1,401, df = 8, p > 0,05			

Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não với OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05.

Bảng 3.13. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	OR	95% (CI)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	**1,419**	**1,048 – 1,921**	**< 0,05**
Thể tích tổn thương não (cm^3)	1,013	0,94 – 1,091	> 0,05
Đánh giá thống kê mô hình: Giá trị tiên lượng nặng dự đoán đúng 89,6% Kiểm định Hosmer và Lemeshow với χ^2 = 1,401, df = 8, p > 0,05			

Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với diễn tiến nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não với OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, p < 0,05).

3.3.4. Tương quan giữa copeptin với thể tích tổn thương não, thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, hs-CRP, Fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu

3.3.4.1. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não

Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ copeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não

Copeptin vào viện (pmol/L) / **Các yếu tố**	**Hệ số r**	**p**	**Phương trình tương quan tuyến tính**
Thể tích tổn thương não (cm^3)	0,301	**<0,05**	y = 1,132x + 1,316
Thang điểm Glasgow vào viện	-0,649	**<0,001**	y = – 0,185x + 15,572
Thang điểm NIHSS vào viện	0,550	**<0,001**	y = 0,477x + 5,217
Glucose máu (mmol/L)	0,467	**<0,01**	y = 0,191x + 4,432
hs-CRP (mg/L)	0,467	**<0,01**	y = 1,839x - 8,151
Fibrinogen (g/L)	0,287	**<0,05**	y = 0,067x + 2,858
Bạch cầu (x 10^9/L)	0,463	**<0,01**	y = 0,233x + 5,887

Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở bệnh nhân NMN tương quan thuận với thể tích tổn thương não, điểm NIHSS, glucose máu, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow.

3.3.4.2. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các yếu tố tiên lượng khác ở bệnh nhân xuất huyết não

Bảng 3.15. Tương quan giữa nồng độ copeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não

Copeptin vào viện (pmol/L) / Các yếu tố	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thể tích tổn thương não (cm^3)	0,749	**<0,001**	y = 2x – 4,635
Thang điểm Glasgow vào viện	-0,712	**<0,001**	y = – 0,217x + 15,53
Thang điểm NIHSS vào viện	0,666	**<0,001**	y = 0,702x + 3,63
Glucose máu (mmol/L)	0,367	**<0,05**	y = 0,061x + 5,485
HbA1c (%)	0,375	**< 0,05**	y = 0,031x + 5,429

Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở bệnh nhân XHN tương quan thuận giữa với thể tích tổn thương não, điểm NIHSS, glucose máu, và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow.

3.3.4.3. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS, Glasgow bảy ngày sau vào viện

Bảng 3.16. Mối tương quan giữa nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow bảy ngày sau vào viện

Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L) / Thang điểm NIHSS, Glasgow bảy ngày sau vào viện	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thang điểm NIHSS ở bệnh nhân NMN	0,416	**<0,01**	y = 0,611x + 5,41
Thang điểm NIHSS ở bệnh nhân XHN	0,700	**<0,001**	y = 0,881x + 4,009
Thang điểm Glasgow ở bệnh nhân NMN	- 0,501	**<0,001**	y = - 0,192x + 15,379
Thang điểm Glasgow ở bệnh nhân XHN	- 0,689	**<0,001**	y = - 0,266x + 15,651

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân NMN, XHN. Nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân NMN, XHN.

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới giữa hai nhóm bệnh và chứng

Trong nghiên cứu này nhóm bệnh nhân NMN có độ tuổi trung bình 68,96 ± 10,03 tuổi (nam chiếm 52,1%, nữ chiếm 47,9%). Ở nhóm bệnh XHN có độ tuổi trung bình 65,61 ± 13,82 (nữ chiếm 45,5%, nam chiếm 54,5%), có sự tương đồng về tuổi giới giữa nhóm NMN và XHN với nhóm chứng (p>0,05) (bảng 3.1, bảng 3.2). Wei, Z. J. và cs (2014) nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN có trung vị của tuổi là 69 (IQR: 59 – 81) trong đó nữ chiếm 46,9%.

4.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.3 cho thấy trung vị nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm NMN [11,1 pmol/L (IQR; 7,32 – 14,73)], XHN [8 pmol/L (IQR; 3,87 – 13,92)] đều cao hơn nhóm chứng [3,17 pmol/L (IQR; 2,6 – 6,54)] có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nồng độ copeptin không có sự khác biệt giữa nhóm NMN và XHN.

Zhang, J. L. và cs (2013) ghi nhận nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN 12,4 pmol/L (IQR: 6,4 – 22,8) cao hơn nhóm chứng 3,9 pmol/L (IQR: 3,6 – 9,5), p < 0,0001. Zhang, X. và cs (2012) nhận thấy kết quả nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân XHN 24,3 ± 12,4 pmol/L (giới hạn, 8,8 – 54,8 pmol/L) cao hơn so với nhóm chứng 5,4 ± 1,6 pmol/L (giới hạn, 3,3 – 8,3 pmol/L); p < 0,001. Aksu, F. và cs (2016) nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN là 5,49 ng/dL (IQR: 4,73-6,96), XHN là 4,5 ng/dL (IQR: 3,04-9,77), đều cao hơn nhóm chứng với nồng độ copeptin là 2 ng/dL (IQR: 1,57-2,5) có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Tuy nhiên các tác giả chưa ghi nhận sự khác nhau nồng độ copeptin giữa các nhóm. Sarfo, F. S. và cs (2018) thì nồng độ copeptin của bệnh nhân NMN 26,3 ± 7,4 pmol/L và ở bệnh nhân XHN 20,7 ± 6,8 pmol/L đều cao hơn nhóm chứng 6,6 ± 10,7 pmol/L có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001). Và các tác giả cũng nhận thấy nồng độ copeptin giữa nhóm NMN và XHN khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,08).

Trong nghiên cứu này nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện đều cao hơn lúc vào viện có ý nghĩa thống kê (bảng 3.4).

Dong, X. Q. và cs (2011) nhận thấy nồng độ copeptin tăng cao trong 24 giờ đầu sau đó giảm dần ở ngày thứ bảy nhưng luôn cao hơn nhóm chứng. Zeng, X. và cs (2016) phân tích nồng độ copeptin trên 185 bệnh nhân NMN cấp. Nồng độ copeptin đạt đỉnh ở ngày đầu (so với ngày thứ 2 đến thứ 5, $p < 0,001$) và giảm dần đến bình nguyên ở ngày thứ 3 đến thứ 5.

Chúng tôi nhận thấy nồng độ copeptin không có sự khác biệt giữa hai giới ở nhóm NMN, XHN, nhóm chứng. Nồng độ copeptin theo giới ở nhóm NMN, XHN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (bảng 3.5, bảng 3.6).

Wei, Z. J. và cs (2014) nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN nhận thấy nồng độ copeptin ở hai giới không có sự khác biệt ($p = 0,563$) [134]. Morgenthaler, N. G. và cs (2007) trung vị nồng độ copeptin nhóm chứng là 4,1 pmol/L (IQR: 1 – 13,8). Nồng độ copeptin trong nhóm chứng không khác nhau giữa hai giới và không có liên hệ với tuổi.

4.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

4.3.1. Nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Theo bảng 3.8 nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng bệnh nhân NMN. Điểm cắt copeptin vào viện ≥ 13,25 pmol/L (Se = 81,8%, Sp 75,7%) và điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện ≥ 8 pmol/L (Se = 90,9%, Sp = 51,4%).

Zhang, J. L. và cs cho rằng diện tích dưới đường cong của copeptin [AUC = 0,75 (95% CI; 0,70 – 0,80)] có khả năng phân biệt mức động nặng của bệnh NMN cao hơn protein phản ứng C, fibrinogen. Theo tác giả John, K. và cs (2017) nghiên cứu ở bệnh nhân NMN cấp ghi nhận giá trị điểm cắt copeptin 8,3 ng/mL có độ nhạy 77,8%, độ đặc hiệu 78,6%, diện tích dưới đường cong 0,843 trong tiên đoán kết cục kém.

Theo bảng 3.9 nồng độ copeptin tiên lượng mức độ nặng của bệnh nhân XHN. Điểm cắt copeptin vào viện ≥ 13,91 pmol/L (Se = 66,7%, Sp = 90,6%) và điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện ≥ 8,72 pmol/L (Se = 62,5%, Sp = 86,1%).

Zhang, X. và cs nghiên cứu 89 bệnh nhân XHN cùng với 50 người chứng. Các tác giả nhận thấy điểm cắt giá trị copeptin > 26,3 pmol/L thì AUC = 0,848 (95% CI; 0,756 – 0,915), độ nhạy 81,8% (95% CI; 59,7 – 94,7), độ đặc hiệu 73,1% (95% CI; 60,9 – 83,2) trong tiên đoán suy giảm chức năng thần kinh sớm ở bệnh nhân XHN (Suy giảm chức năng thần kinh sớm được nhóm nghiên cứu xác định điểm NIHSS tăng ≥ 4 điểm tại thời điểm 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng). Dong, X. Q. và cs (2011) nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN đánh giá giá trị tiên đoán của copeptin với kết cục tử vong trong một tuần. Nồng độ copeptin > 577,5 pg/mL tiên đoán tử vong trong 1 tuần với độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 72,2% (AUC = 0,873; 95% CI, 0,784 – 0,935).

4.3.2. Giá trị tiên lượng của copeptin với mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp

4.3.2.1. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở nhóm nhồi máu não

Phân tích hồi qui đa biến cho thấy copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân NMN khi vào viện (bảng 3.10).

Trong một nghiên cứu thuần tập đa trung tâm, các tác giả đã đo nồng độ copeptin trong vòng 24 giờ kể từ khi triệu chứng khởi phát của 783 bệnh nhân NMN cấp. Kết quả nồng độ copeptin cao hơn 10 lần là yếu tố tiên đoán độc lập đối với kết cục bất lợi, tử vong và các biến chứng. Alemam, A. I. và cs (2016) nghiên cứu 55 bệnh nhân NMN cấp nhập viện trong vòng 24 giờ khi khởi phát NMN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng theo mức độ nặng của NMN qua thang điểm NIHSS có ý nghĩa thống kê.

4.3.2.2. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở nhóm xuất huyết não

Theo bảng 3.11 phân tích hồi qui đa biến cho thấy copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở nhóm XHN.

Nghiên cứu 40 bệnh nhân nhập viện trong vòng 72 giờ sau XHN. Zweifel, C. và cs nhận thấy copeptin ở những bệnh nhân tử vong trong 30 ngày cao hơn những bệnh nhân còn sống. Diện tích dưới

đường cong tiên lượng tử vong của copeptin là 0,88 (95% CI: 0,75 - 1,00).

4.3.2.3. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện ở nhóm nhồi máu não

Theo bảng 3.7 nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân NMN có lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê. Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não bảy ngày sau vào viện với OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05 (bảng 3.12).

Xu, Q. và cs (2017) tiến hành một phân tích gộp từ 6 nghiên cứu tổng số 1976 bệnh nhân NMN cấp. Những bệnh nhân có kết cục kém và tử vong thì có nồng độ copeptin cao tại thời điểm nhập viện (p < 0,0001). Bệnh nhân có nồng độ copeptin cao thì tử vong do mọi nguyên nhân tăng (OR = 4,16; 95% CI: 2,77 – 6,25) và kết cục chức năng kém (OR = 2,56; 95% CI: 1,97 – 3,32). Jiao, L. và cs tiến hành phân tích trên 1773 bệnh nhân NMN cấp kết quả copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng kém sau NMN cấp (OR = 2,52; 95% CI: 1,84 – 3,19). Phân tích 5 nghiên cứu với 1704 bệnh nhân NMN kết quả cho thấy copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong (OR = 2,70; 95% CI: 1,87 – 3,53).

4.3.2.4. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện ở nhóm xuất huyết não

Theo bảng 3.7 nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân XHN có lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê. Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với diễn tiến nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân XHN bảy ngày sau vào viện với OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, p < 0,05) (bảng 3.13).

Dong, X. Q. và cs (2011) nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN kết luận copeptin là yếu tố tiên đoán tử vong trong 1 tuần với OR = 1,013 (95% CI: 1,003–1,023; p = 0,009). Nồng độ copeptin ở nhóm bệnh tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân còn sống có ý nghĩa thống kê [741,6 ng/mL (IQR: 622,1 – 899,2) so với 382,9 ng/mL (IQR: 323,1 – 613,5), p < 0,0001]. Jiao, L. và cs (2015) phân tích trên 520 bệnh

nhân XHN cấp kết quả copeptin cũng là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng kém sau XHN (OR = 1,18; 95% CI: 1,04 – 1,32). Một phân tích gộp tiến hành trên 2746 bệnh nhân đột quỵ cấp. Choi, K. S. và cs (2015) kết luận nồng độ copeptin tăng có liên quan đến kết cục bất lợi và tử vong sau đột quỵ cấp (OR = 1,77; 95% CI: 1,44 – 2,19 và OR = 3,90; 95% CI: 3,07 – 4,95).

4.4. TƯƠNG QUAN GIỮA COPEPTIN VỚI THỂ TÍCH TỔN THƯƠNG NÃO, THANG ĐIỂM NIHSS, THANG ĐIỂM GLASGOW, hs-CRP, FIBRINOGEN, GLUCOSE MÁU, HbA1c, BẠCH CẦU

4.4.1. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não

Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện tương quan thuận với thể tích tổn thương não ở bệnh nhân NMN ($r = 0,301$, $p < 0,05$), xuất huyết não ($r = 0,749$, $p < 0,001$) (bảng 3.14, bảng 3.15).

Alemam, A. I. và cs (2016) kết luận nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích tổn thương NMN ($p < 0,001$). Zhang, J. L. và cs (2013) thấy rằng nồng độ copeptin tăng theo thể tích tổn thương não.

Zweifel, C. và cs (2010) nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN với $r = 0,32$ ($p < 0,05$). Zhang, A. và cs (2013) nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN ($r = 0,61$; $p = 0,0001$). Wei, Z. J. và cs (2014) nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r = 0,462$, $p < 0,001$). Dong, X. Q. và cs (2011) nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN. Nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN ($r = 0,552$; $p < 0,0001$).

4.4.2. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở nhóm nhồi máu não

Ở bệnh nhân NMN có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với điểm NIHSS và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ở cả hai thời điểm vào viện và bảy ngày sau vào viện (bảng 3.14, bảng 3.16).

Nghiên cứu 60 bệnh nhân NMN John, K. và cs (2017) nhận thấy mối tương quan thuận cao giữa nồng độ copeptin và thang điểm

NIHSS (r = 0,61, p < 0,05). Nghiên cứu 126 bệnh nhân TBMMN cấp, các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (r = - 0,313, p < 0,001). Zhang, J. L. và cs (2013) nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với điểm NIHSS (r = 0,866, p < 0,001). Nghiên cứu 125 bệnh nhân NMN cấp Dong, X. và cs (2013) nhận thấy có sự tương quan thuận giữa nồng độ copeptin với thang điểm NIHSS (r = 0,733, p < 0,01).

Theo bảng 3.14 nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở bệnh nhân NMN có mối giữa tương quan thuận với glucose máu (r = 0,467, p < 0,01), hs-CRP (r = 0,467, p < 0,01), fibrinogen (r = 0,287, p < 0,05), bạch cầu (r = 0,463, p < 0,01).

Nghiên cứu 247 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 bị NMN cấp lần đầu. Wang, C. B. và cs có kết quả nồng độ copeptin tương quan thuận với đường huyết đói (p = 0,003), HbA1c (p < 0,001) và BMI (p = 0,001).

4.4.3. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở nhóm xuất huyết não

Nồng độ copeptin huyết thanh tương quan thuận với điểm NIHSS, tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân XHN khi vào viện và bảy ngày sau vào viện (bảng 3.15, bảng 3.16).

Aksu, F. và cs nghiên cứu 126 bệnh nhân TBMMN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thang điểm NIHSS (r = 0,365, p = 0,009). Dong, X. Q. và cs (2011) nghiên cứu ở bệnh nhân XHN cấp. Các tác giả ghi nhận nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (r = - 0,557; p < 0,0001). Zhang, A. và cs (2013) nhận thấy nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (r = - 0,79, p = 0,0001). Zweifel, C. và cs (2010) nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (r = - 0,35, p < 0,05). Wei, Z. J. và cs (2014) nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (r = - 0,346, p < 0,001).

Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN với glucose máu (r = 0,367; p < 0,05) (bảng 3.15).

Nghiên cứu 40 bệnh nhân XHN nhập viện trong vòng 72 giờ sau triệu chứng khởi phát các tác giả ghi nhận nồng độ copeptin tương quan thuận với glucose máu ($r = 0,53$, $p = 0,0008$). Nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN và nhóm chứng 30 người, Dong, X. Q. và cs nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với glucose máu ($r = 0,257$, $p = 0,017$).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 48 bệnh nhân nhồi máu não, 44 bệnh nhân xuất huyết não và 64 trường hợp chứng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2017, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh ở nhóm bệnh: nhồi máu não vào viện là 11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73), xuất huyết não là 8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) đều cao hơn so với nhóm chứng là 3,17 pmol/L (IQR: 2,6 – 6,54), p < 0,001.

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh vào viện cao hơn bảy ngày sau vào viện: ở nhóm nhồi máu não [11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73) so với 9,85 pmol/L (IQR: 4,68-12,38), p < 0,001], xuất huyết não [8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) so với 3,68 pmol/L (IQR: 2,98 – 8,38), p < 0,001].

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh vào viện giữa nam và nữ không khác biệt: ở nhóm nhồi máu não [10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) so với 13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71), p > 0,05], xuất huyết não [8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) so với 7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88), p > 0,05].

-Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh khi vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não cao hơn nhóm chứng: nam [10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) so với 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), p< 0,001] và nữ [13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71) so với 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), p < 0,001].

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh khi vào viện theo giới ở nhóm xuất huyết não cao hơn nhóm chứng: Nam [8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) so với 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), p< 0,001] và nữ [7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88) so với 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), p < 0,01].

2. Đánh giá giá trị tiên lượng của copeptin và mối tương quan với thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương não, hs-CRP, fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu.

- Giá trị tiên lượng nặng nhồi máu não: ngày vào viện với điểm cắt copeptin là 13,25 pmol/L (độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 75,7%,

AUC = 0,78), bảy ngày sau vào viện với điểm cắt copeptin là 8 pmol/L (độ nhạy 90,9% và độ đặc hiệu 51,4%, AUC = 0,78).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não khi vào viện ($\beta = 0,442$, $p < 0,001$).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não bảy ngày sau vào viện [OR = 1,493 (95% KTC: 1,093 – 2,040), $p < 0,05$].

- Giá trị tiên lượng nặng xuất huyết não: ngày vào viện với điểm cắt copeptin là 13,91 pmol/L (độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 90,6%, AUC = 0,83), bảy ngày sau vào viện với điểm cắt copeptin là 8,72 pmol/L (độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 86,1%, AUC = 0,75).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng ở bệnh nhân xuất huyết não khi vào viện ($\beta = 0,515$, $p < 0,01$).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng ở bệnh nhân xuất huyết não bảy ngày sau vào viện [OR = 1,419 (95% KTC: 1,048 – 1,921), $p < 0,05$].

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não khi vào viện: tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r = 0,301$; $p < 0,05$), điểm NIHSS ($r = 0,550$; $p < 0,001$), glucose máu ($r = 0,467$; $p < 0,01$), hs-CRP ($r = 0,467$; $p < 0,01$), fibrinogen ($r = 0,287$; $p < 0,05$), bạch cầu ($r = 0,463$ với $p < 0,01$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,649$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não: tương quan thuận với điểm NIHSS ($r = 0,416$; $p < 0,01$), tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,501$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân xuất huyết não khi vào viện: tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r = 0,749$; $p < 0,001$), điểm NIHSS ($r = 0,666$; $p < 0,001$), glucose máu ($r = 0,367$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,375$; $p < 0,05$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,712$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não: tương quan thuận với điểm NIHSS ($r = 0,700$; $p < 0,001$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,689$; $p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Cần có thêm những công trình nghiên cứu thuần tập với cỡ mẫu lớn, thời gian nghiên cứu kéo dài để có những nhận định chính xác vai trò của copeptin trong tiên lượng tai biến mạch máu não.

2. Việc định lượng nồng độ copeptin huyết thanh là cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán, đặc biệt góp phần theo dõi và tiên lượng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp. Phối hợp đánh giá nồng độ copeptin và các yếu tố khác như thể tích tổn thương não, glucose máu, HbA1c, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu sẽ góp phần tiên lượng bệnh tốt hơn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Thành Công, Lê Chuyển, Lê Thị Bích Thuận, Phan Thị Minh Phương (2017), "Copeptin – Dấu ấn sinh học mới và vai trò trong tiên lượng nhồi máu não cấp." *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, số tháng 4/2017, Hội nghị Nội khoa toàn quốc lần thứ X, tại Huế, tr.45-54.
2. Nguyễn Thành Công, Lê Thị Bích Thuận, Lê Chuyển, Phan Thị Minh Phương (2017), "Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp." *Tạp chí Y Dược học*, tập 7 (05), 10-2017, Hội nghị Khoa học Sau đại học lần thứ 9, tr.156-163.
3. Nguyễn Thành Công, Lê Chuyển, Lê Thị Bích Thuận, Phan Thị Minh Phương (2017), "Giá trị copeptin trong tiên lượng nhồi máu não cấp." *Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108*, số đặc biệt tháng 10/2017, Hội nghị Khoa học Đột quỵ và Thần kinh toàn quốc lần thứ 7, tại Hà Nội, tr.173-179.
4. Nguyễn Thành Công, Lê Thị Bích Thuận, Lê Chuyển, Phan Thị Minh Phương (2018), "Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp." *Tạp chí Nội Tiết Đái Tháo Đường*, số 29/2018, Kỷ yếu Hội nghị Nội Tiết – Đái Tháo Đường – Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI, tại Đà Nẵng, tr.743-750.

HUE UNIVERSITY

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

NGUYEN THANH CONG

RESEARCH IN SERUM COPEPTIN CONCENTRATION IN PREDICTING CLINICAL OUTCOMES FOR ACUTE STROKE PATIENTS

THESIS OF DOCTOR OF MEDICINE

HUE - 2019

The thesis is completed at

HUE UNIVERSITY - UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

Scientific supervisor:

1. **ASSOC. PROF. DR. LE THI BICH THUAN**
2. **ASSOC. PROF. DR. LE CHUYEN**

Reviewer 1: ASSOC. PROF. DR. NGUYEN MINH HIEN

Reviewer 2: ASSOC. PROF. DR. HOANG THI THU HUONG

Reviewer 3: ASSOC. PROF. DR. PHAM DINH DAI

The thesis was defended at the council granting the thesis at the Hue University level

At……., day……..month……..year…….

The doctoral thesis can be achieved at the following libraries:

- National library of Vietnam
- Learning Resource Center – Hue University
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

1. Problem statements

Stroke is the first most common disease cause of disability and third most common cause of death worldwide. Searching for prognostic factors and risk stratification are very important. A good prognostic outcome to help doctors make decisions regarding treatment strategies for acute stroke patients.

Arginine vasopressin (AVP), a biomarker, produced by hypothalamic neurons, is stored and released from the posterior pituitary gland following different stimuli such as hypotension, hypoxia, hyperosmolarity, acute stroke,... Measurement of AVP level has limitations due to its short biological half-life and instability. Copeptin is the C-terminal portion of provasopressin, and released with vasopressin during the metabolism of the precursor. Copeptin is a more stable peptide and easily measured in serum and plasma, is a representative agent for assessing vasopressin levels. Copeptin, which is the evidence for the equivalent existence, directly involved in stroke pathology is vasopressin. In stroke patients, copeptin levels increased significantly in serum early and increased levels correlated with the serious disease status so it had high value in prognosis. Indeed, many studies have shown that copeptin was significantly associated with mortality and with a poor functional outcome in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage patients.

In Vietnam, there has been no study carrying out research into the copeptin concentration in stroke. Therefore, we study the subject "***Research in serum copeptin concentration in predicting clinical outcomes for acute stroke patients***"

2. Objectives

2.1. Determine serum copeptin concentration in acute stroke patients (ischemic stroke and intracerebral hemorrhage).

2.2. Evaluate the prognostic value of copeptin to predict in clinical outcome of acute stroke patients and correlation between copeptin with size of cerebral injury, using NIHSS scale, Glasgow scale, hs-CRP, Fibrinogen, blood glucose, HbA1c, white blood cell counts.

3. Scientific and practical meaning

3.1. Scientific meaning

3.1.1. Copeptin reflects AVP concentration and can be used as a replacement biomarker of AVP release. It is directly involved in stroke pathology. Copeptin is released in acute stroke patients. Copeptin, which is a biomarker, plays a supporting role in diagnosis of neuroimaging results in acute stroke patients, this helps observe and make accurate prognosis in acute stroke patients. Thus, measurement of copeptin has importantly scientific meaning to contribute prognosis in acute stroke patients.

3.1.2. The diagnosis of acute stroke patients at where the facilities and capacity has till had some restrictions of neuroimaging technique, it is mostly difficult to diagnose acute stroke with unclear images. Therefore, determination of copeptin in serum can be tested many times, this has extremely useful contribution towards diagnosis, prognosis.

3.2. Practical meaning

3.2.1. This thesis contributes practical meaning because copeptin can be measured in acute phase of stroke and performed several times. Thence, it considerably helps in diagnosis, prognosis in stroke patients.

3.2.2. Increased levels of copeptin contribute prognosis of disease progress in acute stroke patients.

3.2.3. Copeptin levels have correlation with other factors as size of cerebral injury, blood glucose, hs-CRP,… severity of stroke by Glasgow scale, NIHSS scale.

4. Contribution of the thesis

This thesis has been the first study conducted in Vietnam about copeptin in acute stroke patients.

Measurement of copeptin in acute stroke patients plays valuable contribution to help diagnosis, observation, prognosis, and helps doctors have better scheduled therapy.

- **Structure of the thesis:** the thesis consists of 136 pages including 4 pages of introduction, 32 pages of literature review, 26 pages subjects and methods, 36 pages of research results, 35 pages of discussion, 2 pages of conclusion and 1 pages recommendations. There are 45 tables, 26 charts, 2 diagrams, 7 figures, 147 references with 31 Vietnamese and 116 English references in the thesis.

Chapter 1
LITERATURE REVIEW

1.1. PATHOPHYSIOLOGY OF STROKE

1.1.1. Ischemic stroke

The two main pathology of ischemic strokes are arterial occlusion or stenosis (Thrombosis, embolism) and systemic hypoperfusion.

1.1.2. Intracerebral hemorrhage

There are two main pathology of spontaneous intracerebral hemorrhage, which are Charcot and Bouchard' theory attributed bleeding to rupture at points of dilatation in the walls of small arterioles and Rouchoux' theory.

1.2. THE PROGNOSTIC FACTORS OF ACTE STROKE

1.2.1. The prognostic factors of ischemic stroke

The prognostic factors of ischemic stroke consist of neurologic severity, age, neuroimaging, infarct volume, infarct location, other imaging findings, ischemic stroke mechanism, the association with pre-stroke comorbidities and complications of stroke.

1.2.2. The prognostic factors of intracerebral hemorrhage

Factors which have been consistently identified as prediction of a high mortality rate comprise as follows: Age > 65 years old, body temperature > 38^0C, a low score on the Glasgow Coma Scale, a large volume of the hematoma, and the presence of ventricular blood on the initial CT scan.

1.2.3. Biomarkers in predicting for stroke

Biomarkers were previously applied in stroke studies including: MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9), Cellular-fibronectin, S100β proteins, NSE, Human C-reactive protein, PAI-1, TNFα ,… In addition, a recent study has showed the important role of copeptin in predicting outcome and mortality of acute stroke.

1.3. COPEPTIN- A BIOMARKER IN STROKE

1.3.1. Introduction

Copeptin is a glycosylated 39 amino acid long peptide with leucine rich core segment. Its molecular weight is 4021 daltons. Copeptin, a C-terminal part of pre-provasopressin, the precursor of Arginine Vasopressin (AVP), is released together in stoichiometric pattern

from the hypothalamus upon stimulation of AVP release. Copeptin is more stable than AVP itself and it is released in a 1:1 ratio to AVP.

1.3.2. Physiological functions of AVP/copeptin

AVP produces its cellular effects through interaction with its three G-protein coupled receptors. The V1a receptor is predominantly found in vascular smooth muscle, it involves in the control of vasoconstrictor effects and blood pressure regulation. V1b receptors (also named AV3R) are primarily located on specialized cells, called corticotrophs, in the anterior pituitary gland, where they stimulate the release of adrenocorticotropic hormone (ACTH) synergistically with corticotropin releasing hormone (CRH). V1a and V1b receptors are found in the brain. The V2 receptor expressed on kidney cells is responsible for water reabsorption, hence it is assumed that AVP an important hormone in hemostasis.

Copeptin/AVP as neuroendocrine peptides of stress

In 2008, Katan, M. and his colleagues reported significant positive correlation between plasma copeptin and individual stress level.

Copeptin is surrogate marker for AVP

AVP is derived together with three other peptides from a larger precursor peptide. One of these peptides, namely copeptin, is more stable than AVP and is released in a 1:1 ratio to AVP. The close relationship between copeptin and mature AVP is further confirmed by the good correlation between these two peptides. Being taken together, these observations confirm that copeptin behaves like AVP and could serve as a surrogate marker for AVP release.

1.3.3. Pathophysiology of copeptin in stroke

An acute ischemic thromboembolic stroke is coupled with acute brain injury, increased oxidative stress, and a complex cascade of metabolic events leading to neuronal cell death. Acute brain ischemia also activates a complex sequence of events in the central nervous system and the hypothalamic– pituitary–adrenal axis, this leads to increase in vasopressin/copeptin levels.

Vasopressin and vascular regulation

Vasopressin receptors are widely distributed throughout the brain. They are present in neurons, astrocytes and their perivascular processes, blood vessel endothelial and smooth muscle cells, and the choroid plexus. These locations suggest that vasopressin may

participate in regulating vascular resistance in the cerebral circulation and water homeostasis in the brain.

Vasopressin and water homeostasis

Several studies have demonstrated that vasopressin participates in the physiological regulation of ion/water homeostasis in the brain.

Based on the data on the stimulatory effect of vasopressin on water transfer through the blood brain barrier, many experimental studies were performed to find out whether inhibition of vasopressin synthesis ameliorates brain edema following stroke, subarachnoid hemorrhage or brain trauma. Possible participation of vasopressin in brain pathology following ischemia was supported by the observations of the increased expression of mRNA for vasopressin and increased plasma concentration of AVP following experimental ischemia. The increased AVP plasma levels also have been reported in stroke patients. It has been shown that administration of AVP exacerbates acute ischemic brain edema and this exacerbation can be reduced by the inhibition of released AVP. Moreover, attenuation of brain swelling was observed following administration of V1a. Vasopressin is one of the factors participating in vasogenic edema and cellular swelling after stroke.

Thus, levels of vasopressin/copeptin are increased in acute stroke due to stress reaction through the hypothalamic– pituitary–adrenal axis. The increased AVP/copeptin plasma levels by V1a receptor in stroke patients causes blood brain barrier injury, vasogenic edema and cellular swelling.

1.4. RESEARCH ON COPEPTIN IN STROKE PATIENTS

A study by Alemam, A. I. *et al.* (2016) on ischemic stroke patients, the results showed high statistically significant correlation between the mean values of copeptin concentration and severity of stroke on admission ($p < 0,001$), and the size of the infarction ($p < 0,001$). The favorable outcome of the stroke was with cutoff point of copeptin below 21,5 ng/mL. Therefore, it is concluded that serum copeptin may help in the prediction of severity of ischemic stroke and functional outcome. Another study by Dong, X. Q. *et al.* on 86 ICH patients showed that there was a good correlation between levels of plasma copeptin and NIHSS score ($r = 0,733$, $p < 0,01$). The plasma copeptin level was an independent predictor for 1-week mortality [OR = 1,013 (95% CI: 1,003–1,023); $p = 0,009$]. According to the study of Zhang, X. *et al.* (2012), the mean of plasma copeptin

levels in patients was statistically higher than that in healthy controls (24,3 ± 12,4 pmol/L versus 5,4 ± 1,6 pmol/L; p < 0,001). The plasma copeptin levels are considered as an independent predictor for 1-year mortality, 1-year unfavorable outcome (modified Rankin Scale score > 2) and early neurological deterioration (Early neurological deterioration was defined as the increase of ≥4 points in the NIHSS score at 24h from symptoms onset). Furthermore, Dong, X. Q. *et al.* (2011) showed that significant correlation between baseline plasma copeptin level and hematoma volume (r = 0,552; p < 0,0001). Higher baseline plasma copeptin level was associated with 1-week mortality. Baseline plasma copeptin level as the independent predictors for 1-week mortality (OR = 1,013, 95% CI, 1,003-1,023; p<0,001).

In Vietnam, so far there has been no study conducting research in copeptin concentration in stroke patients.

Chapter 2
SUBJECTS AND METHODS

2.1. SUBJECTS

Research subjects were 18 years of age and older include: patients' group and control group.

2.2.1. Patients' group

Include 92 acute stroke patients (48 ischemic stroke patients and 44 intracerebral hemorrhage patients) hospitalized at the Department of Internal Medicine Cardiology, Intensive Care Unit of Hue University Hospital from September 2015 to December 2017 and voluntarily participated in the research were recruited . Exclusion criteria were stroke through the acute stage, subarachnoid hemorrhage, head trauma, other central nervous system diseases (Parkinson's disease, Huntington's disease, seizure disorder), autoimmune diseases with or without immunosuppressive therapy, renal insufficiency, liver cirrhosis, lung disease, pregnant women, using antiplatelet or anticoagulant medication, using corticosteroids, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, heart failure, co-existent ischemic heart disease, diabetes insipidus.

2.1.2. Control group

Include a control group - 64 people who were the same age, sex as patients' group, examined health at Hue University Hospital. They did not have the diseases included in the exclusion criteria mentioned above and agreed to participate in the research.

2.2. METHODS

Cross-sectional descriptive, comparative with the control group.

A sample size of > 88 participants (n > 47 ischemic stroke patients and n > 41 intracerebral hemorrhage patients) was recruited based on the formula of sample size calculation estimating an average. We selected 92 patients with the disease group (n = 48 ischemic stroke patients and n = 44 intracerebral hemorrhage patients) and the control group were 64 cases.

2.2.3. Clinical variables

Clinical status and severity of disease were assessed on admission and on the seventh day after admission. On admission: the Glasgow Coma Scale (GCS) score and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score were assessed on patients. The

blood glucose, HbA1c, hs-CRP, fibrinogen, white blood cell counts, serum copeptin levels were measured. On the seventh day after admission: the GCS score and the NIHSS score were assessed. Serum copeptin levels were measured.

Assess the severity of stroke through scale stroke of National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS, it was divided into two groups: mild to moderate (<15 scores), severe and very severe (≥ 15 scores).

2.2.4. Size of cerebral injury was assessed with the computed brain tomography

Performed on SOMATOM Scope (Siemens, Germany) and the results were concluded by doctors at the Department of Medical Imaging of Hue University Hospital.

2.2.5. Measurement of white blood cell counts, hs-CRP, fibrinogen Performed at the Department of Hematology of Hue University Hospital.

2.2.6. Measurement of blood glucose, HbA1c Performed at the Department of Biochemistry of Hue University Hopital.

2.2.7. Determination of copeptin in serum

The concentration of copeptin in serum was analyzed by Enzyme Immunoassay using Enzyme Immunoassay Kit purchased from Phoenix Pharmaceuticals (Burlingame, CA, USA). Performed at the Department of Immunology and Pathophysiology of Hue University Hospital.

2.3. DATA COLLECTION METHOD

The questionaire was designed and collected information was recorded. Data were analyzed by using SPSS (Statistical Package for Social Science) 20.0 software.

2.4. ETHICAL CONSIDERATION

The study was approved by Scientific Council and Ethics Council of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University Hopital. Patients and/ or patients' families were fully informed and agreed to take part in the research, committed to cooperate throughout the research. Patients may withdraw from the research for any reason. The personal information of the research subjects is completely confidential, only the researcher can access.

Chapter 3
RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF STUDY SUBJECTS

3.1.1. Characteristics of ischemic stroke patients

Table 3.1. Characteristics of ischemic stroke patients and control group

Factors	Ischemic stroke (n = 48)	Control group (n = 64)	p
Male (n,%)	25 (52,1%)	34 (53,1%)	>0,05
Female (n,%)	23 (47,9%)	30 (46,9%)	>0,05
Mean age (year) ($\overline{X}$ ±SD)	68,96±10,03	66,02±5,68	>0,05
Mean age of male (year) ($\overline{X}$ ±SD)	68,68±9,37	66,32±5,17	>0,05
Mean age of female (year) ($\overline{X}$ ±SD)	69,26±10,91	65,67±6,27	>0,05

There are similarities in age, sex between the Ischemic stroke group and the control group.

3.1.2. Characteristics of intracerebral hemorrhage patients

Table 3.2. Characteristics of intracerebral hemorrhage patients and control group

Factors	Intracerebral hemorrhage (n = 44)	Control group (n = 64)	p
Male (n,%)	24 (54,5%)	34 (53,1%)	>0,05
Female (n,%)	20 (45,5%)	30 (46,9%)	>0,05
Mean age (year) ($\overline{X}$ ±SD)	65,61±13,82	66,02±5,68	>0,05
Mean age of male (year) ($\overline{X}$ ±SD)	68±11,43	66,32±5,17	>0,05
Mean age of female (year) ($\overline{X}$ ±SD)	62,75±16,08	65,67±6,27	>0,05

There are similarities in age, sex between the intracerebral hemorrhage group and the control group.

3.2. SERUM COPEPTIN CONCENTRATION OF STUDY SUBJECTS

Table 3.3. Serum copeptin concentration in stroke patients and control group

Copeptin admisson (pmol/L)	**Ischemic stroke (1) (n = 48)**	**Intracerebral hemorrhage (2) (n = 44)**	**Control group (3) (n = 64)**
Mean±SD	11,21±5,32	9,69±6,46	4,5±2,2
Median (IQR)	11,1 (7,32–14,73)	8 (3,87–13,92)	3,17 (2,6–6,54)
p	**(**1) & (3) **< 0,001**; (2) & (3) **< 0,001**; (1) & (2) > 0,05		

Serum copeptin concentration in stroke patients on admission was significantly higher than that in control group. However, serum copeptin concentration in stroke patients was not significantly different between the IS and ICH. (IS: ischemic stroke, ICH: intracerebral hemorrhage, IQR: Interquartile range)

Table 3.4. The serum copeptin concentration on admission and on the seventh day after admission

Copeptin (pmol/L) / **Stroke patients**		**Ischemic stroke (n = 48)**	**Intracerebral hemorrhage (n = 44)**
Mean±SD	Admission	11,21±5,32	9,69±6,46
	The seventh day after admission	9,26±5,19	6,62±5,12
Median (IQR)	Admission	11,1 (7,32–14,73)	8 (3,87–13,92)
	The seventh day after admission	9,85 (4,68-12,38)	3,68 (2,98–8,38)
p		**< 0,001**	**< 0,001**

The serum copeptin concentration of the CI and ICH on admission was significantly higher than that on the seventh day after admission.

Bảng 3.5. The serum copeptin concentration on male and female in the ischemic stroke patients and control group

Copeptin admission (pmol/L)	Ischemic stroke		Control group	
	Male (1) (n= 25)	Female (2) (n = 23)	Male (3) (n= 34)	Female (4) (n = 30)
Mean±SD	10,71±5,14	11,74±5,58	4,40±2,18	4,59±2,27
Median (IQR)	10,5 (6,76–14,65)	13,2 (7,36–16,71)	3,07 (2,57–6,6)	3,33 (2,63–6,65)
p	(1) & (3) < **0,001**; (2) & (4) < **0,001**; (1) & (2) > 0,05; (3) & (4) > 0,05			

The serum copeptin concentration of male and female in the ischemic stroke patients was higher than that of control group with statistical significance. There was no significant difference of serum copeptin concentration between male and female in the ischemic stroke and control group.

Table 3.6. The serum copeptin concentration on male and female in the intracerebral hemorrhage patients and control group

Copeptin admission (pmol/L)	Intracerebral hemorrhage		Control group	
	Male (1) (n = 24)	Female (2) (n = 20)	Male (3) (n= 34)	Female (4) (n = 30)
Mean±SD	10,39±6,84	8,85±6,04	4,40±2,18	4,59±2,27
Median (IQR)	8,39 (4,4–17,74)	7,14 (3,6–13,88)	3,07 (2,57–6,6)	3,33 (2,63–6,65)
p	(1) & (3) < **0,001**; (2) & (4) < **0,01**; (1) & (2) > 0,05; (3) & (4) > 0,05			

The serum copeptin concentration of male and female in the intracerebral hemorrhage was higher than that of control group with statistical significance. There was no significant difference of serum copeptin concentration between male and female in the intracerebral hemorrhage and control group.

3.3. ROLE OF COPEPTIN IN PROGNOSIS CLINICAL OUTCOMES FOR ACUTE STROKE PATIENTS AND CORRELATION BETWEEN COPEPTIN WITH SIZE OF CEREBRAL INJURY, NIHSS SCALE, GLASGOW SCALE, hs-CRP, FIBRINOGEN, BLOOD GLUCOSE, HbA1c, WHITE BLOOD CELL COUNTS

3.3.1. The serum copeptin concentration in clinical severity of stroke (using NIHSS)

Table 3.7. The serum copeptin concentration on admission in clinical severity of stroke on the seventh day after admission

Copeptin admission (pmol/L)	**Ischemic stroke** on the seventh day after admission		**Intracerebral hemorrhage** on the seventh day after admission	
	NIHSS < 15 score (n= 37)	**NIHSS ≥ 15 score (n = 11)**	**NIHSS < 15 score (n= 36)**	**NIHSS ≥ 15 score (n = 8)**
Mean±SD	9,51±4,46	16,92±3,86	7,61±4,46	19,02±5,94
Median (IQR)	9,7 (5,95–13,00)	15,34 (13,80–21,50)	6,10 (3,69–11,35)	20,27 (15,30–23,17)
p	**< 0,001**		**< 0,001**	

The serum copeptin levels on admission in clinical severity of stroke on the seventh day after admission were significantly higher than that in mild of stroke on seven days after admission.

3.3.2. The serum copeptin levels predicting severity outcomes for acute stroke patients

Table 3.8. Cut-off value of copeptin admission predicting severity (using NHSS) outcomes for acute ischemic stroke

Factor	AUC	95% CI	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	p
Copeptin admission (pmol/L)	0,78	0,62-0,95	13,25	81,8	75,7	**<0,01**
Copeptin on the seventh day after admission (pmol/L)	0,78	0,63-0,92	8	90,9	51,4	**<0,01**

Copeptin levels predicting severity outcomes for acute IS. Cut-off value of copeptin admission ≥ 13,25 pmol/L (Se = 81,8%, Sp 75,7%) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8 pmol/L (Se = 90,9%, Sp = 51,4%)

Table 3.9. The cut-off value of copeptin concentration on admission in predicting severity of acute intracerebral hemorrhage patients (using NIHSS)

Factor	AUC	95% CI	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	p
Copeptin on admission (pmol/L)	0,83	0,70-0,97	13,91	66,7	90,6	**<0,001**
Copeptin on the seventh day after admission (pmol/L)	0,75	0,52-0,98	8,72	62,5	86,1	**<0,05**

Copeptin levels predict severity outcomes for acute ICH. Cut-off value of copeptin at admission ≥ 13,91 pmol/L (Se = 66,7%, Sp = 90,6%) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8,72 pmol/L (Se = 62,5%, Sp = 86,1%)

3.3.3. Prognostic value of copeptin in clinical severity of acute stroke patients

3.3.3.1. Prognostic value of copeptin on admission in clinical severity (using NIHSS) of stroke patients on admission

Table 3.10. Multivariate regression analysis of related factors to predict clinical severity of ischemic stroke patients (using NIHSS) on admission

Factor	β	SE	P
Copeptin admission (pmol/L)	**0,442**	**0,112**	**< 0,001**
Infartc volume (cm^3)	0,031	0,03	> 0,05
Constant	5,176		

A multivariate analysis identified serum copeptin level on admission as an independent predictor for severity of IS (using NIHSS).

Table 3.11. Multivariate regression analysis of related factors to predict clinical severity of intracerebral hemorrhage patients (using NIHSS) on admission

Factor	β	SE	p
Copeptin admission (pmol/L)	**0,515**	**0,181**	**< 0,01**
Hematoma volume (cm^3)	0,094	0,068	> 0,05
Constant	4,064		

A multivariate analysis identified serum copeptin level on admission as an independent predictor for severity of ICH (using NIHSS) on admission.

3.3.3.2. Prognostic value of copeptin on admission in clinical severity of stroke patients (using NIHSS) on the seventh day after admission

Table 3.12. Multivariate logistic regression models analysis of factors to predict clinical severity of ischemic stroke patients (using NIHSS) on the seventh day after admission

Factor	OR	95% (CI)	p
Copeptin admission (pmol/L)	**1,493**	**1,093 – 2,040**	**< 0,05**
Infartc volume (cm^3)	1,058	0,996 – 1,125	> 0,05
White blood cell counts (x 10^9/L)	1,253	0,654 – 2,399	> 0,05
Evaluate, statistics model: Corrected priority value expected 89,6%: Hosmer and Lemeshow: χ^2 = 1,401, df = 8, p > 0,05			

Multivariate analysis showed serum copeptin level on admission was an independent predictor for clinical severity of ischemic stroke patients on the seventh day after admission OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05.

Table 3.13. Multivariate logistic regression models analysis of factors to predict clinical severity of intracerebral hemorrhage patients (using NIHSS) on the seventh day after admission

Factor	OR	95% (CI)	p
Copeptin admission (pmol/L)	**1,419**	**1,048 – 1,921**	**< 0,05**
Hematoma volume (cm^3)	1,013	0,94 – 1,091	> 0,05
Evaluate, statistics model: Corrected priority value expected 89,6%: Hosmer and Lemeshow: χ^2 = 1,401, df = 8, p > 0,05			

Multivariate analysis showed serum copeptin level on admission was an independent predictor for clinical severity of ICH on the seventh day after admission OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, p < 0,05).

3.3.4. Correlation between copeptin with size of cerebral injury, NIHSS scale, Glasgow scale, hs-CRP, Fibrinogen, blood glucose, HbA1c, white blood cell counts

3.3.4.1. Correlation between serum copeptin levels on admission with other prognostic factors in ischemic stroke patients

Table 3.14. Baseline clinical and laboratory factors correlated with serum copeptin levels on admission in ischemic stroke patients

Copeptin admission (pmol/L) / **Factors**	**r**	**p**	**Linear correlation equations**
Infartc volume (cm^3)	0,301	**<0,05**	y = 1,132x+1,316
Glasgow scale on admission	-0,649	**<0,001**	y = –0,185x+15,572
NIHSS scale on admission	0,550	**<0,001**	y = 0,477x+5,217
Blood glucose (mmol/L)	0,467	**<0,01**	y = 0,191x+4,432
hs-CRP (mg/L)	0,467	**<0,01**	y = 1,839x-8,151
Fibrinogen (g/L)	0,287	**<0,05**	y = 0,067x+2,858
White blood cell counts (x 10^9/L)	0,463	**<0,01**	y = 0,233x+5,887

In IS patients on admission, serum copeptin correlated positively with infartc volume, NIHSS scale, blood glucose, fibrinogen, white blood cell counts whereas copeptin correlated negatively with Glasgow scale

3.3.4.2. Correlation between serum copeptin levels on admission with other prognostic factor in intracerebral hemorrhage patients

Table 3.15. Baseline clinical and laboratory factors correlated with serum copeptin levels on admission in intracerebral hemorrhage patients

Copeptin admission (pmol/L) / **Factors**	**r**	**p**	**Linear correlation equations**
Hematoma volume (cm^3)	0,749	**<0,001**	y = 2x–4,635
Glasgow scale on admission	-0,712	**<0,001**	y = –0,217x+15,53
NIHSS scale on admission	0,666	**<0,001**	y = 0,702x+3,63
Blood glucose (mmol/L)	0,367	**<0,05**	y = 0,061x+5,485
HbA1c (%)	0,375	**< 0,05**	y = 0,031x+5,429

In ICH patients on admission, serum copeptin correlated positively with with hematoma volume, NIHSS scale, blood glucose, HbA1c whereas copeptin correlated negatively with Glasgow scale

3.3.4.3. Correlation between serum copeptin levels on the seventh day after admission with NIHSS scale, Glasgow scale

Table 3.16. Correlation between serum copeptin levels on the seventh day after admission with NIHSS scale, Glasgow scale

Copeptin on the seventh day after admission (pmol/L) / **NIHSS scale, Glasgow scale on the seventh day after admission**	**r**	**p**	**Linear correlation equations**
NIHSS scale in IS patients	0,416	**<0,01**	y = 0,611x+5,41
NIHSS scale in ICH patients	0,700	**<0,001**	y = 0,881x+4,009
Glasgow scale in IS patients	-0,501	**<0,001**	y = -0,192x+15,379
Glasgow scale in ICH patients	-0,689	**<0,001**	y = -0,266x+15,651

In stroke patients on the seventh day after admission, serum copeptin correlated positively with NIHSS scale, whereas copeptin correlated negatively with Glasgow scale.

Chapter 4
DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS OF STUDY SUBJECTS

In this study, the mean age in ischemic stroke (IS) was 68,96 ± 10,03 years (male 52,1%, female 47,9%). The mean age in intracerebral hemorrhage (ICH) was 65,61 ± 13,82 years (male 54,5%, female 45,5%). There was similarities in age, sex between the patients' group and the control group (p>0,05) (Table 3.1, table 3.2). As the study of Wei, Z. J. *et a.l* (2014), 271 patients were diagnosed as acute ICH, with the median age of patients being 69 (IQR 59–81), in which females accounted for 46,9 %.

4.2. SERUM COPEPTIN CONCENTRATION OF STUDY SUBJECTS

Admission median serum copeptin concentration in IS patients [11,1 pmol/L (IQR; 7,32 – 14,73)], ICH [8 pmol/L (IQR; 3,87 – 13,92)] were statistically higher than that in healthy controls [3,17 pmol/L (IQR; 2,6 – 6,54)]. But the serum level of copeptin is not different between CI and ICH group (Table 3.3).

Based on a study by Zhang, J. L. *et al.* (2013), the results showed that there was a significant difference in median plasma copeptin levels between acute ischemic stroke patients and control cases [12,4 pmol/L (IQR: 6,4 – 22,8) vs 3,9 pmol/L (IQR: 3,6 – 9,5), respectively, p < 0,0001]. According to the study of Zhang, X. *et al.* (2012), the mean plasma copeptin level in ICH patients was statistically higher than that in healthy controls (24,3 ± 12,4 pmol/L [range, 8,8–54,8 pmol/L] versus 5,4 ± 1,6 pmol/L [range, 3,3–8,3 pmol/L]; p < 0,001). Aksu, F. *et al.* (2016), copeptin levels in patients with IS [5,49 ng/dL (IQR: 4,73-6,96)], ICH [4,5 ng/dL (IQR: 3,04-9,77)] are significantly higher than healthy volunteers [2 ng/dL (IQR: 1,57-2,5)]. However, in spite of the high levels of copeptin, no statistically significant difference was found between IS and ICH. Sarfo, F. S. *et al.* (2018), copeptin levels in patients with IS [26,3 ± 7,4 pmol/L], ICH [20,7 ± 6,8 pmol/L] are significantly higher than control cases [6,6 ± 10,7 pmol/L]. Copeptin was marginally higher among IS subjects compared with ICH, with mean ± SD measurement of 26,3 ± 7,4 pmol/L versus 20,7 ± 6,8 pmol/L, p = 0,08.

In our study, the serum copeptin concentration on admission was significantly higher than that on the seventh day after admission in stroke patients (table 3.4).

Dong, X. Q. *et al.* (2011) showed that, after ICH, plasma copeptin level in patients increased during the 6-h period immediately, and peaked in 24 h, then decreased gradually, but always substantially higher than that in healthy controls during the 7-day period. Zeng, X. *et al.* (2016): Analysis of the time course of plasma copeptin levels showed significant changes with the day of sampling, with the levels peaking on day 1 ($p<0,001$; compared with days 2 to 5) and falling to a plateau by days 3 to 5.

Based on the result of study, there was no significant difference in copeptin levels between male and female in IS, ICH, control group. The serum copeptin concentration of male and female in the stroke patients was significantly higher than that of control group (table 3.5 and table 3.6).

Wei, Z. J. *et al.* (2014) conducted the study of 271 ICH patients. There was no difference in the levels of plasma copeptin in the sexes ($p = 0,563$). Acocording to the study of Morgenthaler, N. G. *et al.* (2007), median copeptin level in healthy controls was 4,1 pmol/L (IQR: 1 – 13,8). There was no significant difference of copeptin levels between men and women and no correlation with age.

4.3. ROLE OF COPEPTIN IN PREDICTING CLINICAL OUTCOMES FOR ACUTE STROKE PATIENTS

4.3.1. Copeptin levels in plasma predicting severity outcomes for acute stroke

Copeptin levels in plasma was able to predict severity outcomes for acute IS, with cut-off value of copeptin admission ≥ 13,25 pmol/L (Se = 81,8%, Sp 75,7%) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8 pmol/L (Se = 90,9%, Sp = 51,4%) (table 3.8).

Zhang, J. L. *et al.* showed that the AUC of 0,75 (95% CI; 0,70 – 0,80), copeptine can used to differentiate the severity of acute IS, with a significantly greater discriminatory ability as compared with C-reactive protein, fibrinogen. A study by John, K. *et al.* (2017) on 60 acute IS patients, a cut-off copeptin value of 8,3 ng/ml showed a sensitivity of 77,8%, specificity of 78,6% and AUC of 0,843 in predicting poor outcomes.

Copeptin concentration in plasma was able to predict severity outcomes for acute ICH, with cut-off value of copeptin admission ≥ 13,91 pmol/L (Se = 66,7%, Sp = 90,6%) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8,72 pmol/L (Se = 62,5%, Sp = 86,1%) (table 3.9).

Zhang, X. *et al.* studied 89 ICH patients and 50 healthy controls. A cut-off copeptin value of > 26,3 pmol/L showed a sensitivity of 81,8% (95% CI; 59,7 – 94,7), specificity of 73,1% (95% CI; 60,9 – 83,2) and AUC of 0,848 (95% CI; 0,756–0,915) in predicting early neurological deterioration (Early neurological deterioration was defined as the increase of ≥4 points in the NIHSS score at 24 h from symptoms onset). A study by Dong, X. Q. *et al.* (2011) presented that plasma copeptin level >577,5 pg/mL predicted 1-week mortality with 87,5% sensitivity and 72,2% specificity (AUC = 0,873; 95% CI, 0,784 – 0,935).

4.3.2. Prognostic value of copeptin for predicting clinical severity of acute stroke patients

4.3.2.1. Prognostic value of copeptin on admission for predicting clinical severity of ischemic stroke (using NIHSS) on admission

A multivariate analysis identified serum copeptin level on admission as an independent predictor for severity of IS (by NIHSS) on admission (table 3.10).

In this prospective, multicenter, cohort study, De Marchis, G. M. *et al.* measured copeptin in the emergency room within 24 hours from symptom onset in 783 patients with acute ischemic stroke. The results showed that in multivariate analysis, higher copeptin (10-fold) independently predicted unfavorable outcome, mortality, and complications. A study by Alemam, A. I. *et al.* was conducted on 55 patients ischemic cerebral stroke admitted to Neurology Department, Menofyia University within 24 hours of the onset of ischemic stroke. The results showed high statistically significant correlation between the mean value of copeptin level and severity of stroke (by NIHSS) on admission.

4.3.2.2. Prognostic value of copeptin on admission for predicting clinical severity of intracerebral hemorrhage (using NIHSS) on admission

A multivariate analysis identified serum copeptin level on admission as an independent predictor for severity of ICH (by NIHSS) on admission (table 3.11).

In 40 consecutive patients who were admitted to the hospital within 72 hours after a spontaneous ICH. According to Zweifel, C. copeptin levels were higher in patients who died within 30 days than in 30-day survivors. For the prediction of death, receiver operating-characteristics analysis revealed an area under the curve (AUC) for copeptin of 0,88 (95% CI: 0,75 - 1,00).

4.3.2.3. Prognostic value of copeptin on admission for predicting clinical severity of ischemic stroke (using NIHSS) on the seventh day after admission

In this study, the serum copeptin levels on admission in clinical severity of ischemic stroke on the seventh day after admission were significantly higher than that in mild of ischemic stroke on seven days after admission (table 3.7). A multivariate analysis showed serum copeptin level on admission was an independent predictor for clinical severity of ischemic stroke patients on the seventh day after admission [OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05] (table 3.12).

A meta-analysis by Xu, Q. *et al.* (2017) from 6 studies were total of 1976 acute IS patients. Patients with poor outcomes and nonsurvivors had a higher copeptin level at admission (p < 0,0001). Elevation in plasma copeptin level carried a higher risk of all-cause mortality (OR = 4,16; 95% CI: 2,77 – 6,25) and poor functional outcome (OR = 2,56; 95% CI: 1,97 – 3,32) after acute ischemic stroke. The meta-analysis by Jiao, L. *et al.* from the 11 studies (n =1773) showed that copeptin is an independent prognostic marker of poor outcome (OR = 2,52; 95% CI: 1,84 – 3,19). Five studies (n=1704) evaluated the prognostic value of copeptin in patients with acute ischemic stroke. The results showed that copeptin was an independent predictor of mortality (OR = 2,70; 95% CI: 1,87 – 3,53).

4.3.2.4. Prognostic value of copeptin on admission for predicting clinical severity of intracerebral hemorrhage (using NIHSS) on the seventh day after admission

According to table 3.7, copeptin levels on admission in clinical severity of ICH on the seventh day after admission were significantly higher than that in mild of ICH on the seventh day after admission. A multivariate analysis showed serum copeptin level on admission was an independent predictor for clinical severity of ICH on seven after days admission with OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, p < 0,05) (table 3.13).

A study by Dong, X. Q. *et al.* (2011) on 86 ICH patients showed that plasma copeptin level was an independent predictor for 1-week mortality with OR = 1,013 (95% CI: 1,003–1,023; p = 0,009. With patients who died in a week, the copeptin levels on admission were significantly higher than that of survivors [741,6 ng/mL (IQR: 622,1 – 899,2) versus 382,9 ng/mL (IQR: 323,1 – 613,5), p < 0,0001]. Meta-analysis of four studies (n=520) involving patients with ICH indicates that copeptin is also an independent predictor of poor

outcome (OR = 1,18; 95% CI: 1,04 – 1,32) (Jiao, L. *et al.*). In Choi, K. S.' meta-analyses (including 2,746 patients), elevated plasma copeptin level was associated with an increased risk of unfavorable outcome and mortality after stroke (OR = 1,77; 95% CI: 1,44 – 2,19 and OR = 3,90; 95% CI: 3,07 – 4,95, respectively).

4.4. CORRELATION BETWEEN COPEPTIN WITH SIZE OF CEREBRAL INJURY, NIHSS SCALE, GLASGOW SCALE, hs-CRP, FIBRINOGEN, BLOOD GLUCOSE, HbA1C and WHITE BLOOD CELL COUNTS

4.4.1. Correlation between serum copeptin levels on admission with the size of cerebral injury in stroke patients

Our study showed that serum copeptin had a significantly statistical correlation with the size of cerebral injury (IS: $r = 0,301$, $p < 0,05$), (ICH: $r = 0,749$, $p < 0,001$) (table 3.14, table 3.15).

The Alemam, A. I. results showed high statistically significant correlation between the mean value of copeptin level and the size of the infarction ($p < 0,001$). Zhang, J. L. *et al.* (2013) found that copeptin concentration increased with the size of the infarction.

Zweifel, C. *et al.* (2010) showed that copeptin correlated furthermore with ICH volume ($r = 0,32$, $p < 0,05$). A study by Zhang, A. *et al.* on 120 ICH patients showed that copeptin correlated positively with hematoma volume ($r = 0,61$; $p = 0,0001$). Additionally, Wei, Z. J. *et al.* showed that copeptin level correlated positively with hematoma volume ($r = 0,462$, $p < 0,001$). Also, Dong, X. Q. *et al.* (2011) showed that significant correlation emerged between baseline plasma copeptin level and hematoma volume ($r = 0,552$; $p < 0,0001$).

4.4.2. Baseline clinical and laboratory factors correlated with serum copeptin levels on admission in ischemic stroke

In patients with IS, there was a positive correlation between serum copeptin concentration on admission with NIHSS score and correlated negatively with Glasgow score at both admission and on the seventh day after admission (table 3.14, table 3.16).

A study by John, K. *et al.* on 60 IS patients proved that there was a highly significant correlation between copeptin values and NIHSS scores ($r = 0,61$, $p < 0,05$). According to a study on 126 acute stroke, results showed that a significant negative correlation was found between copeptin levels and GCS ($r = - 0,313$, $p < 0,001$). In addition, Zhang, J. L. *et al.* found that there was a modest correlation between levels of plasma copeptin and NIHSS score ($r =$

0,866, p < 0,001). Also, Dong, X. *et al.* showed that there was a good correlation between levels of plasma copeptin and NIHSS score (r = 0,733, p < 0,01).

According to table 3.14 there was positive correlation between copeptin levels in ischemic stroke with blood glucose (r = 0,467, p < 0,01), hs-CRP (r = 0,467, p < 0,01), fibrinogen (r = 0,287, p < 0,05), white blood cell counts (r = 0,463, p < 0,01).

Wang, C. B. *et al.* recorded 247 stroke patients with type 2 diabetes mellitus. There was a significant correlation between levels of plasma copeptin and fasting blood glucose (p = 0,003), HbA1c (p < 0,001) and BMI (p = 0,001).

4.4.3. Baseline clinical and laboratory factors correlated with serum copeptin levels on admission in intracerebral hemorrhage

According to table 3.15 and table 3.16, serum copeptin in ICH patients on admission and on the seventh day after admission correlated positively with NIHSS score, whereas copeptin correlated negatively with GCS score.

Aksu, F. *et al.* was found significantly positive correlation between copeptin levels with the NIHSS scores (r = 0,365, p = 0,009) in 126 stroke patients. Dong, X. Q. *et al.* defined that in ICH patients the serum copeptin correlated negatively with GCS scores (r = - 0,557; p < 0,0001). Also, Zhang, A. *et al.* found that in ICH patients, the serum copeptin correlated negatively with GCS scores (r = - 0,79, p = 0,0001). Additionally, Zweifel, C. *et al.* and Wei, Z. J. *et al*. showed that in ICH patients the serum copeptin correlated negatively with GCS scores (r = - 0,35, p < 0,05 and r = - 0,346, p < 0,001, respectively).

In this study, we showed that there was positive correlation between levels of plasma copeptin and fasting blood glucose (r = 0,367; p < 0,05), HbA1c (r = 0,375, p < 0,05) in ICH patients (table 3.15).

A study in 40 consecutive patients who were admitted to the hospital within 72 hours after a spontaneous ICH. Results: Copeptin correlated with blood glucose (r = 0,53, p = 0,0008). Also, a study by Dong, X. Q. *et al.* on thirty healthy controls and 86 patients with acute ICH showed that serum copeptin levels correlated with blood glucose (r = 0,257, p = 0,017).

CONCLUSIONS

Our study was conducted at Hue University Hopital from September 2015 to December 2017 comprising 156 subjects including 48 ischemic stroke patients, 44 intracerebral hemorrhage patients and 64 healthy people enrolled in group of control. The conclusions of the study are as follows:

1. The serum copeptin concentration in stroke patients

- Median values of serum copeptin concentration in stroke patients on admission of ischemic stroke patients and intracerebral hemorrhage patients were 11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73) and 8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) respectively, which were significantly higher than median value in control group 3,17 pmol/L (IQR: 2,6 – 6,54), $p < 0,001$.

- Median values of serum copeptin concentration on admission were significantly higher in comparison with median values on the seventh day after admission in stroke patients in both groups: Ischemic stroke [11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73) versus 9,85 pmol/L (IQR: 4,68-12,38), $p < 0,001$], intracerebral hemorrhage [8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) versus 3,68 pmol/L (IQR: 2,98 – 8,38), $p < 0,001$].

- There was no significant difference of copeptin levels on admission between male and female groups in stroke patients: Ischemic stroke [10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) versus 13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71), $p > 0,05$], intracerebral hemorrhage [8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) versus 7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88), $p > 0,05$].

- Median of serum copeptin concentration in male and female on admission in ischemic stroke patients were significantly higher than that in control group [Male: 10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) versus 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), $p < 0,001$ and female 13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71) versus 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), $p < 0,001$].

- Median of serum copeptin concentration in male and female in intracerebral hemorrhage patients were significantly higher than that in control group [Male: 8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) versus 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), $p < 0,001$ and female: 7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88) versus 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), $p < 0,01$].

2. Prognostic value of copeptin to predict in clinical severity of acute stroke patients and correlation between copeptin with size of cerebral injury, NIHSS scale, Glasgow scale, hs-CRP, Fibrinogen, blood glucose, HbA1c, white blood cell counts

- Copeptin levels were applied to predict severity outcomes of acute ischemic stroke: Cut-off value of copeptin on admission ≥ 13,25 pmol/L (Se = 81,8%, Sp 75,7%, AUC = 0,78) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8 pmol/L (Se = 90,9%, Sp = 51,4%, AUC = 0,78).

- The serum copeptin concentration on admission was an independent predictor for severity of ischemic stroke on admission (β = 0,442, p < 0,001).

- The serum copeptin concentration on admission was an independent predictor for clinical severity of ischemic stroke on the seventh day after admission [OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05].

- Copeptin levels were also used to predict severity outcomes for acute intracerebral hemorrhage: Cut-off value of copeptin on admission ≥ 13,91 pmol/L (Se = 66,7%, Sp = 90,6%, AUC = 0,83) and cut-off value of copeptin on the seventh day after admission ≥ 8,72 pmol/L (Se = 62,5%, Sp = 86,1%, AUC = 0,75).

- The serum copeptin concentration on admission was an independent predictor for severity of intracerebral hemorrhage on admission (β = 0,515, p < 0,01).

- The serum copeptin concentration on admission was an independent predictor for clinical severity of intracerebral hemorrhage on the seventh day after admission [OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921), p < 0,05].

- The levels of serum copeptin in ischemic stroke patients on admission had positive correlation with infarct volume (r = 0,301; p < 0,05), NIHSS score (r = 0,550; p < 0,001), blood glucose (r = 0,467; p < 0,01), fibrinogen (r = 0,287; p < 0,05), white blood cell counts (r = 0,463 với p < 0,01) and had negative correlation with Glasgow score (r = - 0,649; p < 0,001).

- The levels of serum copeptin in ischemic stroke patients on the seventh day after admission had positive correlation with NIHSS

score (r = 0,416; p < 0,01) and negative correlation with Glasgow score (r = - 0,501; p < 0,001).

- Serum copeptin levels on admission in intracerebral hemorrhage patients had positive correlation with hematoma volume (r = 0,749; p < 0,001), NIHSS score (r = 0,666; p < 0,001), blood glucose (r = 0,367; p < 0,05), HbA1c (r = 0,375; p < 0,05) and negative correlation with Glasgow score (r = - 0,712; p < 0,001).

- Serum copeptin on the seventh day after admission in intracerebral hemorrhage patients had positive correlation NIHSS score (r = 0,700 với p < 0,001) and negative correlation with Glasgow score (r = - 0,689; p < 0,001).

RECOMMENDATIONS

From our findings, we have several recommendations:

1. It is very necessary to have more and more studies conducted like large-scale cohorts of long-term studies in order to have accurate assessment of the role of copeptin in predicting outcomes for acute stroke.

2. The measurement of serum copeptin levels is crucial to help diagnosis, observe, predict outcome in acute stroke pantients. The measurement of copeptin levels together with other clinical parameters (i.e. size of cerebral injury, blood glucose, HbA1c, hs-CRP, fibrinogen, white blood cell counts) allow to improve prognostic accuracy in stroke subjects in the future.

LIST OF PUBLISHED ARTICLES

1. Nguyen Thanh Cong, Le Chuyen, Le Thi Bich Thuan, Phan Thi Minh Phuong (2017), "Copeptin – new biomarker and role of copeptin in predicting clinical outcomes for acute ischemic stroke patients." *Internal Medicine Journal of Vietnam*, No. 4/2017, The 10th Scientific Congress of Vietnam Internal Medicine Association, Hue, pp.45-54.
2. Nguyen Thanh Cong, Le Chuyen, Le Thi Bich Thuan, Phan Thi Minh Phuong (2017), "Research in serum copeptin concentration in the acute stroke patients." *Journal of Medicine and Pharmacy*, Volume 07 (05), October-2017, pp.156-163.
3. Nguyen Thanh Cong, Le Chuyen, Le Thi Bich Thuan, Phan Thi Minh Phuong (2017), "Role of copeptin in predicting clinical outcomes for acute ischemic stroke patients." *Journal of 108 – Clinical Medicine and Pharmacy*, Volume 12- special Issue 10/2017, The 7th National Conference on Stroke and Neurology, Hanoi, pp.173-179.
4. Nguyen Thanh Cong, Le Chuyen, Le Thi Bich Thuan, Phan Thi Minh Phuong (2018), "Study of serum copeptin concentration in the patients acute intracerebral hemorrhage." *Journal of Endocrinology & Diabetes*, Volume 29/2018, pp.743-750.