تحقیقی

دارای رتبه علمی - پژوهشی از کمیسیون
نشریات علوم پزشکی کشور

غلظت فرم محلول گیرنده فاکتور رشد هپاتوسیت در مایع مغزی- نخاعی و سرم بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی

نیلوفر خوشدل راد
دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

فرهاد مشایخی
دکترا،دانشیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

ابراهیم میرزاجانی
دکترا، استادیار مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

نویسنده مسئول: فرهاد مشایخی
تلفن : 01313233647
پست الکترونیک: mashayekhi@guilan.ac.ir
آدرس : رشت ، دانشگاه گیلان ، دانشکده علوم گروه زیست شناسی

وصول مقاله: 90/12/20
اصلاح نهایی: 91/1/19
پذیرش مقاله:91/2/4

چکیده

زمینه و هدف *: c-Met یک پروتوانکوژن است که گیرنده فاکتور رشد هپاتوسیت را بیان می کند. این گیرنده دارای فعالیت پروتئین کینازی بوده و در رشد و نمو جنینی، ترمیم زخم و سرطان نقش مهمی بازی می کند. بسیاری از پروتئین های سرتاسری غشاء طی فرایند پروتئولیز از سطح سلولها جدا می شوند که به این حالت ریزش جایگاه خارجی می گویند. ریزش در حالتهای طبیعی رخ داده و در حالتهای بیماری ممکن است تغییر کند. در میان گیرنده های زیادی که متحمل ریزش جایگاه خارج سیتوپلاسمی می شوند می توان به c-Met اشاره کرد. هدف از این مطالعه، تعیین غلظت c-Met محلول در مایع مغزی- نخاعی و سرم بیماران مبتلا به مننژیت ویروسی و باکتریایی بوده است.*

روش بررسی: *تعداد 75 نمونه مایع مغزی- نخاعی و سرم از بیماران با مننژیت باکتریایی و 71 نمونه با مننژیت ویروسی و 82 نمونه کنترل در این مطالعه استفاده شد. غلظت c-Met محلول با روش الایزا اندازه گیری شد.*

یافته‌ها*: مقدار c-Met محلول در مایع مغزی – نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی، ویروسی و گروه کنترل به ترتیب 5/50 ±83/91 ، 4/71 ±80/41 و 3/39 ±22/66 محاسبه شد و مقدار آن در سرم بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی، ویروسی و گروه کنترل به ترتیب 25/87 ±561/58 ، 34/34 ±550/50 و 18/55 ±256/25 محاسبه شد. نتایج نشان داد که افزایش قابل ملاحظه ای در بیان c-Met محلول در مایع مغزی - نخاعی و سرم بیماران مبتلا به مننژیت در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد که این تفاوت معنی دار است.*

نتیجه گیری *این نتایج نشان می دهد که c-Met محلول ترکیب ثابتی در سرم و مایع مغزی- نخاعی انسان است که در موارد مننژیت هم در سرم و هم در مایع مغزی نخاعی افزایش معنی داری نشان می دهد ولی نمی توان از آن برای تمایز مننژیت باکتریائی از ویروسی استفاده نمود.*

واژه های کلیدی *: c-Met محلول، مایع مغزی- نخاعی، سرم، مننژیت*

آدرس مقاله:
خوشدل راد ن، مشایخی ف، میرزاجانی ا" غلظت فرم محلول گیرنده فاکتور رشد هپاتوسیت در مایع مغزی- نخاعی و سرم بیماران مبتلابه مننژیت باکتریایی و ویروسی". مجله علوم آزمایشگاهی بهار و تابستان ، 1391دوره ششم(شماره1) :6-1

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

مننژیت های باکتریایی و ویروسی از عفونتهای شایع سیستم عصبی مرکزی هستند که در آن التهاب پرده های اطراف مغز و نخاع رخ داده و لذا عنکبوتیه ، نرم شامه و مایع مغزی– نخاعی در این بیماری درگیر هستند (1). دو نوع مننژیت باکتریایی و ویروسی وجود دارد که نوع باکتریایی بخصوص برای کودکان کشنده تر است. از نظر کلینیکی نیز دو نوع مننژیت حاد و مزمن وجود دارد. مهمترین علائم بیماری شامل تب ، بی قراری و حالت تهوع است. این علائم توسط افراد بالغ بطور معمول جدی گرفته نمی شوند (2). مهمترین علائم بیماری مننژیت در کودکان شامل ناتوانی در خوردن غذا، تهوع و برجسته شدن ملاج می باشد. مننژیت حاد توسط هموفیلوس انفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه و نایسریا مننژیتدیس ایجاد شده ولی مننژیت مزمن توسط عامل مولد بیماری سل ، قارچ ها ، سیفلیس و هیستوپلاسموز ایجاد می شود (3).

مننژیت باکتریایی بسیار شدید بوده و از عفونتهای ویروسی کشنده تر است و معلولیت های بیشتری را حتی پس از درمان در افراد مبتلا ایجاد می کند. در سالهای اخیر علی الرغم پیشرفت در تولید آنتی بیوتیک ها و داروها، 20٪ از مبتلایان به مننژیت باکتریایی می میرند (4). عفونتهای ویروسی سیستم عصبی مرکزی بسیار شایعتر بوده ولی آمار دقیقی از افراد مبتلا به آن وجود ندارد (5).

بررسی بیوشیمیایی و سیتولوژیک مایع مغزی-نخاعی و سرم می تواند اطلاعات زیادی در خصوص تشخیص بیماران مشکوک به مننژیت بدهد. مایع مغزی-نخاعی توسط شبکه کوروئید واقع در بطن های اول تا چهارم و همچنین پارانشیم مغز ترشح می شود. این مایع حاوی پروتئین های مختلف بخصوص انواع فاکتورهای رشد و فاکتورهای نوروتروفیک می باشد که در بیماری های نورولوژیکی غلظت آنها تغییر می کند. در سالهای اخیر مطالعات زیادی جهت یافتن نشانگرهای پروتئینی در مایع مغزی و نخاعی، سرم و بقیه مایعات بیولوژیکی بدن انجام شده است. با توجه به اینکه این مایع در مجاورت فضای خارج سلولی و پارانشیم مغز قرار دارد لذا تغییرات مولکولی ، بیوشیمیایی و پروتئین های مغز می تواند باعث تغییرات در محتوای پروتئین این مایع شده و لذا بررسی پروتئین های این مایع ممکن است منجر به کشف نشانگرهایی جهت تشخیص بیماری های نورولوژیک گردد (6).

یکی از پروتئین ها در مایع مغزی نخاعی ، فاکتور رشد هپاتوسیت (Hepatocyte growth factor= HGF) است. HGF دارای دو زنجیره آلفا و بتا است که توسط پیوندهای دی سولفید به یکدیگر متصلند. گیرنده این فاکتور c-Met نام دارد که یک پروتوانکوژن و پروتئین سرتاسری غشائ سلول می باشد. HGF باعث پیشبرد ترمیم در سیستم عصبی شده و به عنوان فاکتور تروفیک برای نورونهای سیستم عصبی مرکزی عمل می کند (7 ، 8). همچنین HGF در ترمیم بافت کورتکس مغز موشهای مبتلا به هیدروسفالی نقش دارد (9). بنابراین بنظر می رسد که سیگنال HGF/c-Met در پشتیبانی و ترمیم سیستم عصبی نقش دارد.

بسیاری از گیرنده های سرتاسری غشاء نظیر c-Met در نتیجه پروتئولیز و به فرم محلول از غشاء لیپیدی جدا می شوند. پروتئازهایی که باعث ایجاد فرمهای محلول پروتئین های غشایی می شوند ، سکرتازها (Secretases) هستند که اغلب متالوپروتئینازها یا سرین پروتئینازها هستند. فرم محلول گیرنده ها، کوچکتر بوده و شامل بخش های خارج سلولی گیرنده می باشد که قادر است با میل ترکیبی پایین تر به لیگاند متصل شود (10). فرم محلول (Soluble- c-Met = s-c- c-Met) (Met قادر است فعالیت Met را طی مکانیسم های وابسته به HGF یا مستقل از آن مهار کند زیرا s-c-Met قادر است از اتصال HGF به Met جلوگیری کرده و یا از دیمر شدن و فعالیت گیرنده Met جلوگیری کند (11).

با توجه به اینکه سیگنال HGF/c-Met نقش مهمی در ترمیم نورونها و نوروگلیا داشته و HGF به عنوان فاکتور نوروتروفیک در سیستم عصبی مرکزی عمل کرده و در پاسخ به التهاب مغز و منژ نقش کلیدی در بقاء نورونها دارد (12،

Archive of SID

www.SID.ir

13) و همچنین تغییرات در غلظت HGF و s-c-Met در سرم در برخی از بیماری ها نظیر مالتیپل اسکلروزیس، آدنومای هیپوفیز انسانی و پارکینسون دیده شده است (17-14)، در این تحقیق به بررسی غلظت c-Met محلول در مایع مغزی – نخاعی و سرم بیماران مبتلا به منتژیت باکتریایی و ویروسی پرداخته شده است.

روش بررسی

الف) بیماران : این مطالعه در طی 15 ماه و از مهر 1389 تا آذر 1390 انجام شد. تعداد 75 کودک مبتلا به منتژیت باکتریایی و 71 کودک مبتلا به منتژیت ویروسی مورد مطالعه قرار گرفت. گروه کنترل نیز شامل 82 نمونه مایع مغزی-نخاعی و سرم از کودکان سالم می باشد. تشخیص بیماران مبتلا به منتژیت بر اساس بررسی تاریخچه ، معاینات بالینی، یافته های آزمایشگاهی مایع مغزی- نخاعی انجام شد. تشخیص بیماران مبتلا به منتژیت باکتریایی از منتژیت ویروسی بر اساس نتایج حاصل از کشت میکروبی مایع مغزی-نخاعی و ویژگی های بیوشیمیایی از قبیل تغییرات میزان قند و پروتئین و تغییرات سیتولوژیکی تعیین گردید. گروه کنترل با عدم وجود سلولهای التهابی در مایع مغزی- نخاعی انتخاب شدند. مایع مغزی-نخاعی توسط پزشک متخصص و از طریق نخاع (Lumbar puncture) گرفته شد. این نمونه ها در زیر میکروسکپ بررسی و فاقد سلولهای نوروایپتلیوم یا گلبولهای قرمز بودند. نمونه هایی که با خون مخلوط شده بود مورد استفاده قرار نگرفت. سپس نمونه های مایع مغزی- نخایی برای پنج دقیقه (10000 دور در دقیقه) سانتریفوژ شده و محلول بالایی بلا فاصله جدا و در دمای 70- درجه سانتی گراد فریز شدند. نمونه های سرم نیز تا هنگام استفاده به همراه نمونه های مایع مغزی- نخاعی در فریزر 70- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

ب) بررسی غلظت c-Met محلول در سرم و مایع مغزی-نخاعی

غلظت c-Met محلول در مایع مغزی- نخاعی و سرم با روش ELISA اندازه گیری شد. به تعداد تست مورد نظر، چاهک از بسته کیت که در یخچال نگه داری می شد خارج گردید. 100 میکرو لیتر از استاندارد یا نمونه مورد نظر را به هر چاهک اضافه کرده و روی چاهک ها را با پوشانیده و برای دو ساعت در دمای اتاق انکوباسیون شد. محتویات چاهک ها را خارج کرده و سپس با ریختن 400 میکرو لیتر از بافر شستشو در هر چاهک و خارج کردن دوباره محتویات چاهک شستشو داده شد. این عمل برای دو بار دیگر نیز تکرار شد (در مجموع سه بار). پس از آخرین شستشو چاهک ها را برعکس بر روی یک دستمال کاغذی قرار داده و به آرامی بر پشت چاهک ها ضربه می زنیم تا آخرین قطرات باقی مانده نیز خارج شود. 200 میکرو لیتر از آنتی بادیc-Met محلول را به هر چاهک اضافه کرده و روی چاهک ها را پوشانیده و برای دو ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند.سپس نمونه ها برای سه بار شستشو داده شدند. 200 میکرو لیتر از محلول سوبسترا به هر چاهک اضافه گردید. چاهک ها در این مرحله برای 25 دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. 50 میکرو لیتر از محلول متوقف کننده به هر چاهک اضافه گردید. سپس چاهک ها را در دستگاه الایزا ریدر قرار داده و در جذب نوری در 450 nm بررسی گردید. با توجه به جذب نوری استاندارد ها و جذب نوری نمونه ها غلظت c-Met محلول محاسبه شد.

آنالیز آماری: تمام نتایج ارائه شده بصورت Mean±SEM محاسبه شد. آنالیز آماری با استفاده از student's t-test انجام و $P \leq 0/05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

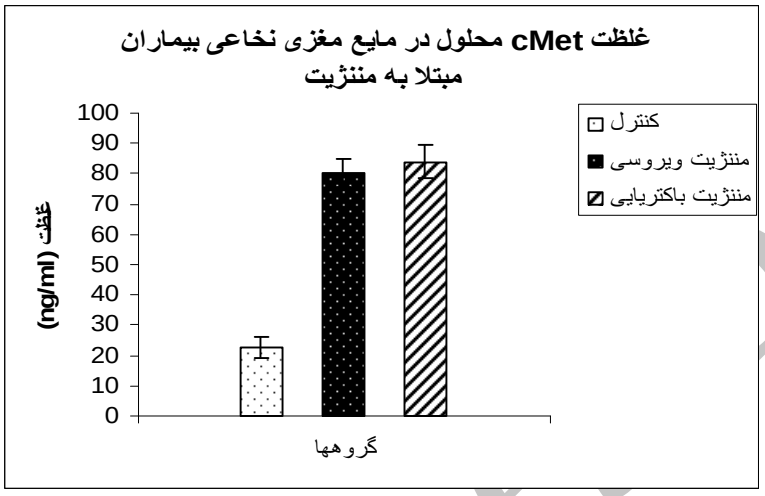
بررسی غلظت غلظت c-Met محلول در مایع مغزی-نخاعی و سرم

غلظت c-Met محلول در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت باکتریایی و ویروسی بیشتر از میزان آن در گروه کنترل بود. مقدارc-Met محلول در مایع مغزی – نخاعی در بیماران مبتلا به منتژیت باکتریایی، ویروسی و گروه کنترل به ترتیب 5/50 ±83/91 ، 4/71 ±80/41 و 3/39 ±22/66 محاسبه شد. آنالیز آماری نشان داد که اختلاف بین گروه مبتلا به منتژیت باکتریایی و ویروسی معنی دار نبوده ($P=0.1$) ولی اختلاف بین گروه مبتلا به منتژیت باکتریایی یا منتژیت ویروسی با گروه کنترل معنی دار است ($P<0.0001$) (شکل 1).

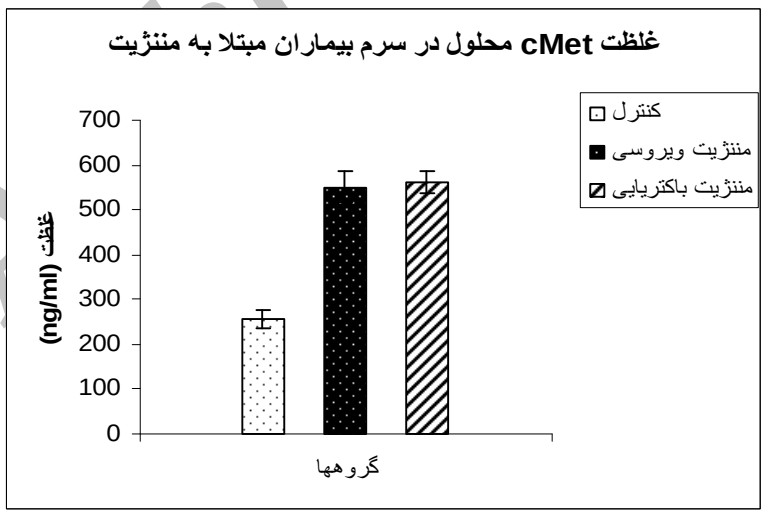
Archive of SID

www.SID.ir

غلظت c-Met محلول در سرم بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی نیز بیشتر از میزان آن در گروه کنترل بود. مقدار c-Met محلول در سرم در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی، ویروسی و گروه کنترل به ترتیب 25/87 ±561/58 ، 34/34 ±550/50 و 18/55 ±256/25 محاسبه شد. آنالیز آماری نشان داد که اختلاف بین گروه مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی معنی دار نبوده (P=0.38) ولی اختلاف غلظت s-c-Met در سرم بین گروه مبتلا به مننژیت باکتریایی یا مننژیت ویروسی با گروه کنترل معنی دار است (P<0.001) (شکل 2).



شکل 1) غلظت cMet محلول در مایع مغزی-نخاعی افراد گروه کنترل و بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی. میزان cMet محلول در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی یا ویروسی بطور معنی داری بیشتر از آن در گروه کنترل است (P<0.0001). در حالی که تفاوت معنی داری بین غلظت cMet محلول در مایع مغزی-نخاعی در بین گروه بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی مشاهده نشد (P=0.1).



شکل 2) غلظت cMet محلول در سرم افراد گروه کنترل و بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی. میزان cMet محلول در سرم بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی یا ویروسی بطور معنی داری بیشتر از آن در گروه کنترل است (P<0.0001). در حالی که تفاوت معنی داری بین غلظت cMet محلول در بین گروه بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی و ویروسی مشاهده نشد (P=0.38).

www.SID.ir

بحث

در این تحقیق نشان داده شد که غلظت c-Met محلول (Soluble-c-Met=s-c-Met) در مایع مغزی– نخاعی و سرم بیماران مبتلا به منتژیت باکتریایی و ویروسی بطور معنی داری از میزان آن در افراد گروه کنترل بیشتر است. منتژیت بیماری است که عامل مرگ و میر درانسان و بخصوص در کودکان حتی در کشورهای پیشرفته است (18). تشخیص به موقع و درمان زود هنگام بیماری منتژیت می تواند به کاهش مرگ و میر کمک کند. علائم بالینی به همراه بررسی سیتولوژیکی و پروتئین های مایع مغزی– نخاعی می تواند به تشخیص به موقع بیماری کمک نموده ولی در برخی موارد تشخیص بیماری بسیار سخت است (19). نشانگرهای مولکولی زیادی جهت تشخیص زود هنگام بیماری منتژیت مورد مطالعه قرار گرفته است ولی هیچیک از آنها بطور کامل قابل اعتماد نیستند.

در مراحل اولیه در بیماری منتژیت میانجی های التهابی باعث خیز (Edema) در مغز و افزایش فشار داخل جمجمه ای می شود (20). درک سیگنال ها و مکانیسم هایی که باعث شروع تکثیر و بقاء نورونها در مغز می شود می تواند به درمان اختلالات نورولوژیکی نظیر منتژیت کمک کند.

یکی از عوامل مهم در فرآیند های التهابی مغز و ترمیم سیستم عصبی مرکزی ، سیگنال HGF/c-Met می باشد. اگر چه مکانیسم دقیق وجود HGF در مایع مغزی– نخاعی بطور دقیق شناسایی نشده است ولی پیشنهاد شده است که HGF در پاسخ به آسیب مغزی و همچنین در فرآیندهای ترمیمی و رشد و نموی تولید می شود (21و22). افزایش غلظت HGF در مایع مغزی– نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت نیز دیده شده است (23-25).

HGF یک سیتوکاین است که با فعال کردن گیرنده خود یعنی c-Met اعمال خود را انجام می دهد. در مطالعات دیگر نشان داده شده که گلبولهای سفید c-Met تولید می کنند که این امر پیشنهاد می کند که سیگنال HGF/c-Met ممکن است به طور مستقیم بر پاسخ های گلبولهای سفید در التهاب نقش داشته باشد (26).

ریزش c-Met در انواع مختلفی از سلولهای ثابت شده است و لذا فرم محلول c-Met در مایعات زیستی نظیر سرم و مایع مغزی-نخاعی وجود دارد. از طرف دیگر نشان داده است که HGF باعث افزایش ریزش c-Met از غشاهای سلولی می شود (27). در این مطالعه نشان داده شد که غلظت S-c-Met در سرم و مایع مغزی – نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت در مقایسه با افراد گروه کنترل افزایش معنی داری دارد. با توجه به اینکه در مطالعات متعدد نشان داده شد که غلظت HGF در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت افزایش می یابد (23، 25) و از طرف دیگر HGF باعث افزایش ریزش c-Met می شود لذا در این تحقیق افزایش غلظت S-c-Met در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت ممکن است به دلیل افزایش غلظت HGF در این بیماران باشد. به طور خلاصه ، افزایش بیان S-c-Met در سرم و مایع مغزی – نخاعی بیماران مبتلا به منتژیت نشان می دهد که مسیر سیگنالی S-c-Met , HGF/c-Met ممکن است در پاتوفیزیولوژی بیماری منتژیت نقش داشته باشد. این نتایج ارتباط بین s-c-Met و منتژیت را نشان می دهد. همچنین با توجه به اینکه s-c-Met در تمام نمونه های سرم و مایع مغزی – نخاعی مشاهده شد لذا می توان نتیجه گرفت s-c-Met ترکیب ثابت سرم و مایع مغزی – نخاعی انسان می باشد. همچنین نتیجه گیری میشود که با اندازه گیری s-c-Met می توان به تشخیص به موقع بیماری منتژیت کمک کرد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه گیلان به جهت پشتیبانی مالی قدردانی می نماییم. از دکتر نوری و دکتر سمائی بیمارستان شهید رجائی و امام سجاد جهت کمک در انجام الیزا و نمونه ها تشکر می کنیم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Mace SE. *Acute bacterial meningitis.* Emerg Med Clin North Am. 2008; 26(2):281-317.

2. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. *The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis.* Clin Infect Dis. 2002; 35(1):46-52.

3. Wilhelm C, Ellner JJ. *Chronic meningitis. Neurol Clin.* 1986; 4(1):115-41.

4. Sigurdardottir ST, Vidarsson G, Gudnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, Jonsson S, et al. *Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid*. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16(7):667-74.

5. Big C, Reineck LA, Aronoff DM. *Viral infections of the central nervous system: a case-based review*. Clin Med Res. 2009; 7(4):142-6.

6. Mashayekhi F, Salehi Z. *Expression of leukemia inhibitory factor in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.* J Clin Neurosci. 2011; 18(7):951-4.

7. Tönges L, Ostendorf T, Lamballe F, Genestine M, Dono R, Koch JC, et al. Hepatocyte growth factor protects retinal ganglion cells by increasing neuronal survival and axonal regeneration in vitro and in vivo. J Neurochem. 2011; 117(5):892-903.

8. Esaki S, Kitoh J, Katsumi S, Goshima F, Kimura H, Safwat M, et al. *Hepatocyte growth factor incorporated into herpes simplex virus vector accelerates facial nerve regeneration after crush injury*. Gene Ther. 2011; 18(11):1063-9.

9. Chu SH, Feng DF, Ma YB, Zhang H, Zhu ZA, Li ZQ, et al. *Expression of HGF and VEGF in the cerebral tissue of adult rats with chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage.* Mol Med Report. 2011;4(5):785-91.

10. Körholz D, Nussbaum P, Pafferath B, Mauz-Körholz C, Hempel L, Burdach S. *Activation of protein kinase C induces de novo synthesis of the soluble interleukin-6 receptor in human B cells.* Scand J Immunol. 1994; 40(5):515-20.

11. Michieli P, Mazzone M, Basilico C, Cavassa S, Sottile A, Naldini L, Comoglio PM.*Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor*. Cancer Cell. 2004; 6(1):61-73.

12. Shimamura M, Sato N, Sata M, Wakayama K, Ogihara T, Morishita R. *Expression of hepatocyte growth factor and c-Met after spinal cord injury in rats.* Brain Res. 2007; 1151:188-94.

13. Honda S, Kagoshima M, Wanaka A, Tohyama M, Matsumoto K, Nakamura T. *Localization and functional coupling of HGF and c-Met/HGF receptor in rat brain: implication as neurotrophic factor*. Brain Res Mol Brain Res. 1995; 32(2):197-210.

14. Hou XZ, Liu W, Fan HT, Liu B, Pang B, Xin T, et al. *Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in human pituitary adenomas.* Neuro Oncol. 2010; 12(8):799-803.

15. Salehi Z, Rajaei F. *Expression of hepatocyte growth factor in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease.* J Clin Neurosci. 2010; 17(12):1553-6.

16. Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Leone MA, Naldi P, Molinari R, et al. *The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barré syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Cytokine. 2010; 51(2):138-43.

17. Wader KF, Fagerli UM, Holt RU, Stordal B, Børset M, Sundan A, et al. *Elevated serum concentrations of activated hepatocyte growth factor activator in patients with multiple myeloma.* Eur J Haematol. 2008; 81(5):380-3.

18. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. *Bacterial meningitis in neonates and children*. Infect Dis Clin North Am. 1990; 4(4):623-44.

19. Lindquist L, Linné T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. *Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988; 7(3):374-80.

20. Ashwal S, Perkin RM, Thompson JR, Schneider S, Tomasi LG. Bacterial meningitis in children: current concepts of neurologic management. Curr Probl Pediatr. 1994; 24(8):267-84.

21. Jung W, Castren E, Odenthal M, Vande Woude GF, Ishii T, Dienes HP, et al. *Expression and functional interaction of hepatocyte growth factor-scatter factor and its receptor c-met in mammalian brain.* J Cell Biol. 1994; 126(2):485-94.

22. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude GF, et al. *Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product*. Science. 1991; 251(4995):802-4.

23. Nayeri F, Nilsson I, Hagberg L, Brudin L, Roberg M, Söderström C, et al. *Hepatocyte growth factor levels in cerebrospinal fluid: a comparison between acute bacterial and nonbacterial meningitis.* J Infect Dis. 2000; 181(6):2092-4.

24. Sy CL, Tsai HC, Wann SR, Lee SS, Liu YC, Chen YS. *Cerebrospinal fluid hepatocyte growth factor level in meningitis. J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 41(4):301-6.

25. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Denk A, Kilic SS. *Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with hepatitis B and meningitis. J Infect.* 2004; 49(3):229-35.

26. Moransard M, Sawitzky M, Fontana A, Suter T. *Expression of the HGF receptor c-met by macrophages in experimental autoimmune encephalomyelitis.* Glia. 2010; 58(5):559-71.

27. Heiz M, Grünberg J, Schubiger PA, Novak-Hofer I. *Hepatocyte growth factor-induced ectodomain shedding of cell adhesion molecule L1: role of the L1 cytoplasmic domain.* J Biol Chem. 2004; 279(30):31149-56.

Archive of SID

www.SID.ir