

# Malign Plevral Efüzyonlarda Leptin: Yeni Bir Markır Olabilir mi?

*Leptin In Malign Pleural Efusions: May Be A New Marker?*

Serap Duru<sup>1</sup>, Zeynep Sönmez<sup>2</sup>, Yasemin Saygıdeğer<sup>1</sup>, Alper Dilli<sup>3</sup>, Günnur Dikmen<sup>4</sup>,  
Özlem Sever<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Sadık Ardıç<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Afyon Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Afyon

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Bazı malign ve benign hastalıklar plevral efüzyona yol açabilir. Bu çalışmada, malign ve malign olmayan plevral efüzyonlarda, serum ve plevral sıvıda leptin düzeyleri arasındaki farkı araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya yaş ortalaması ve vücut kitle indeksi (VKI) benzer olan malign (n=20), malign olmayan plevral efüzyonlu (n=20) hastalar ve sigara içmeyen sağlıklı bireyler (n=20, kontrol grubu) alındı. Çalışmaya alınan 3 grupta serumda leptin, plevral efüzyonlu hasta gruplarında ise plevral sıvıda leptin düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Malign plevral efüzyonlu hasta grubunda hem kontrol hem de malign olmayan plevral efüzyonlu hasta grubuna göre serum ve plevral sıvı leptin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Kadın ve erkek hastalar arasında plevral sıvı leptin düzeyleri arasında farklılık bulunmazken (p=0.097), serum leptin düzeyinin kadın hastalarda daha yüksek (p<0.001) olduğu görüldü.

**Sonuç:** Serum ve plevral sıvı leptin düzeyinin artması, malign plevral efüzyonlarda leptinin kullanılabilir yeni bir markır olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: **Leptin, malignite, plevral efüzyon**

**Objective:** The pleural effusions may be caused by malignant or benign diseases. In this study, it was aimed to determine the serum and pleural leptin levels in non-malignant and malignant pleural effusions.

**Methods:** Patients with non-malignant (n=20) and malignant pleural effusions (n=20), and healthy control group (n=20) were included in this cross-sectional study. The age and body mass index (BMI) were comparative between study groups. The serum leptin levels in all subjects and pleural effusions leptin level in patients with pleural effusion were determined. Leptin levels were compared in terms of study groups and gender of subjects.

**Results:** The leptin levels in serum and pleural effusions in group with malignant pleural effusion were significantly higher than both the non-malignant effusion and control groups (p<0.001). While there was no statistically significant difference between male and female patients in terms of pleural effusions leptin levels (p=0.097), serum leptin level of the female patients was significantly higher than the male patients (p<0.001).

**Conclusion:** Increased serum and pleural effusions leptin levels in malignant pleural effusions shows that leptin is a useful new marker.

Key Words: **Leptin, malignancy, pleural effusion**

Plevral efüzyon, plevral boşlukta anormal sıvı birikimi ile karakterize olup birçok hastalıkta oluşabilir. Bu nedenle plevral efüzyona bir hastalık olarak değil, hastalıkların neden olduğu bir bulgu olarak yaklaşmak daha uygundur (1). İlk tanımlandığı 1972 yılından bu yana Light kriterleri, plevral efüzyonların eksüda-transüda ayırımında halen günümüzde yaygın olarak kullanılan

ve duyarlılığı yüksek olan standart bir yöntemdir (2). Plevral efüzyonun değerlendirilmesinde inflamatuvar belirteçlerin kullanımı ve bu belirteçlerin prognozla ilişkisi konusunda az sayıda çalışma mevcuttur (3-5). Malign plevral efüzyonlara, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile tanı konmaktadır. Ayrıntılı patolojik ince-

Başvuru tarihi: 19.12.2010 • Kabul tarihi: 18.10.2011

İletişim

Uzm. Dr. Serap Duru  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara  
Tel : 0 312 5962776  
Fax : 0 312 3186690  
E-Posta Adresi: akcalis@hotmail.com

lemelere rağmen %20 olguda plevral efüzyon nedeni bulunamamaktadır. Karşılaşılan tanılarda zorluklar özellikle malign plevral efüzyon oluşum nedenlerinin araştırılmasında yeni tümör belirteçlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tümör belirteci veya kombinasyonu malign plevral efüzyonlu hastalara daha erken tanı konmasını sağlayabilir ve tedavi başarısını arttırabilir.

Leptin 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur, molekül ağırlığı 16 kDa'dır (6). Leptin, OB geni tarafından kodlanır. OB geni, sıçanlarda 6. kromozomda, insanlarda ise 7. kromozomun uzun kolundadır (7q31 bölgesinde) (7). Leptin özellikle adipoz dokuda üretilen çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bir hormondur (8-11). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obesite gelişmesini engellemektir (9,12). Leptinin birçok organ sistemi üzerinde etkileri vardır (13). Cinsel gelişim (14), üreme (15), hematopoez (16), immunité (17), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (18), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (9), anjiyogenez (19) ve osteogenezis üzerinde (20) önemli rolleri olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada, malign ve malign olmayan plevral efüzyonlarda serumdaki leptin düzeylerinin sağlıklı bireylerin serum leptin düzeyi ile karşılaştırması yapıldı. Ayrıca malign ve malign olmayan plevral efüzyonlardaki leptin düzeylerinin farkı ve leptinin kullanılabilir bir markır olarak değeri araştırıldı.

## Yöntemler

### Hastalar

Çalışmaya, Ekim-Aralık 2009 tarihleri arasında göğüs hastalıkları kliniğine başvuran 25-75 yaş arası, klinik ve radyolojik olarak plevral efüzyonu olan 40 hasta ve benzer yaş grubundaki gönüllü 20 sağlıklı kontrol grubu

alındı. Malign ve malign olmayan plevral efüzyonlu hasta gruplarının her birinde bulunan 20 hastanın 10'u kadın 10'u erkek idi. Kontrol grubuna ise sigara içmeyen 20 sağlıklı birey (erkek/kadın:15/5) alındı. Diyabetes mellitus ve diğer endokrin sistem hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, morbid obezite, gebelik öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, semptomları, risk faktörleri, ek hastalıkları, fizik muayene, laboratuvar değerleri, elektrokardiyografi, eko-kardiyografi, akciğer grafileri, kan gazı analizi, gerektiğinde toraks bilgisayarlı tomografileri bulguları ayrıntılı bir şekilde incelendi. Fizik muayene ve radyolojik inceleme sonucu plevral efüzyonu olan hastalara torasentez yapıldı. Alınan plevra sıvılarında rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler yapıldı. Plevral sıvısı eksüda niteliğinde ve hücre sayımında lenfosit ağırlıklı olan hastaların hepsine plevral iğne biyopsisi uygulandı. Ayrıca hastaların tanıya yönelik olarak gerektiğinde lenf bezi ince iğne aspirasyon biyopsisi, transtorakal iğne aspirasyon biyopsisi, bronkoskopi ile bronş biyopsisi, bronş lavajı ve balgam sitolojisi değerlendirildi. Malignite kaynaklı plevral efüzyon tanısı için plevral sıvısı ve/veya plevra biyopsisi örneklerinde malign hücrelerin görülmesi koşulu arandı.

### Serum Leptin düzeyi

Çalışmadaki hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında serumda leptin düzeyini ölçmek için, sabah aç karnına 10 cc venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum ve plazma ayrılarak serumlar -20 °C de saklandı. Alınan 20 cc plevral mayi örnekleri de 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip -20 °C saklandı.

Serum ve plevral sıvıdaki leptin seviyesi, Elisa yöntemi ile *The DRG® Leptin Enzyme Immunoassay* Kiti (DRG International, Inc. USA, EIA 2395) kullanılarak ölçüldü. Hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireyler çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve hasta

onam formu alındı. Çalışma Etik Kurul tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin son versiyonu ve yerel yasal gerekliliklere uygun olarak yürütüldü.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Araştırma grupları arasında ortanca değerleri yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiğine göre anlamlı farkın görülmesi halinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. Cinsiyet grupları arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında leptin üzerinde malign ve malign olmayan plevral efüzyonlu gruplarının istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin devam edip etmediği çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelendi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunu yaş ortalaması ve vücut kitle indeksi (VKİ,  $\text{kg/m}^2$ ) benzerdi. Malign olmayan plevral efüzyonlu grubun yaş ortalaması  $56.8 \pm 3.4$ , malign plevral efüzyonlu grubun  $55.0 \pm 1.6$ , kontrol grubunun ise  $52.6 \pm 2.2$  idi. Hasta ve kontrol grubunun VKİ, düşük veya normal sınırlardaydı. Malign olmayan plevral efüzyonlu grubun VKİ  $24.40 \pm 4.08$ , malign plevral efüzyonlu grubun  $23.4 \pm 5.1$ , kontrol grubunun ise  $25.1 \pm 4.21$  olarak bulundu. Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 1'de

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

Değişkenler	Malign olmayan (n=20)	Malign (n=20)	Kontrol (n=20)
Yaş (yıl)	56.8±3.4	55.0±1.6	52.6±2.2
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/10	10/10	15/5
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24.40±4.08	23.4±.51	25.1±4.2
Tanı	Kronik kalp yetmezliği (n=14) Kronik böbrek yetmezliği (n=6)	Adenokarsinom (n=9) Epidermoid karsinom (n=1)	-

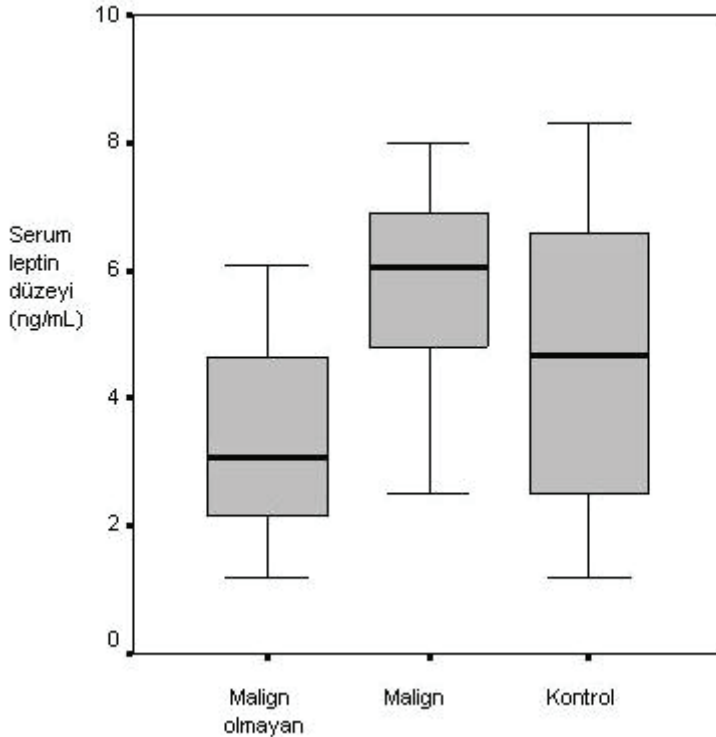
**Tablo 2:** Malign olmayan, malign plevral efüzyonlu gruplar ve kontrol grubunda leptin değerleri

Değişkenler	Malign olmayan grup	Malign grup	Kontrol	p*
Serum leptin düzeyi (ng/mL)	3.1 (1.2-6.1)a	6.1 (2.5-8.0)	4.7 (1.2-8.3)b,c	<0.001
Plevral efüzyon leptin düzeyi (ng/mL)	4.2 (2.0-8.0)	8.9 (2.5-11.1)	-	<0.001

\* Kruskal Wallis testi, a malign olmayan ve malign plevral efüzyon karşılaştırması için p<0.001; bMalign olmayan plevral efüzyon ve kontrol grubu için p=0.018; cMalign plevral efüzyon ve kontrol grubu için p=0.041.

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarında serum leptin düzeyi için regresyon analizi sonuçları.

Model değişkenleri	Bağıntı katsayısı (B)	%95 güven aralığı	Standart hata	p
Yaş	-0.004	-0.013-0.005	0.004	0.345
Cinsiyet	0.738	0.578-0.897	0.080	<0.001
Malign olmayan plevral efüzyon	-0.191	-0.429-0.048	0.119	0.114
Malign plevral efüzyon	0.371	0.139-0.603	0.116	0.002

**Şekil 1:** Malign olmayan, malign plevral efüzyonlu gruplar ile kontrol grubunda serum leptin düzeyleri

gösterildi. Malign olmayan plevral efüzyonlu grupta 14 hastada (%70) kronik kalp yetmezliği, 6'sında (%30) kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Malign plevral efüzyonlu grupta tanı uygulanan video eşliğinde torakoskopik cerrahi, Cope plevra biyopsisi ile histopatolojik olarak konuldu. Malign plevral efüzyonlu grupta 9 hastada (%45) adenokarsinom, 11 hastada ise (%55) epidermoid karsinom saptandı.

Serum leptin düzeyi malign olmayan, malign plevral efüzyon ve kontrol grubu için sırasıyla 3.1 ng/mL, 6.1 ng/mL ve 4.7 ng/mL bulundu (p<0.001) (Tablo 2). Malign olmayan plevral efüzyonlu gruptaki hastaların serum leptin düzeyi hem malign plevral efüzyonlu hastalara göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi (p<0.001, p=0.018). Ayrıca, kontrol grubunun serum leptin düzeyi malign plevral efüzyonlu hastalara göre daha düşük idi (p=0.041). Malign olmayan plevral efüzyonlu gruptaki hastaların plevral sıvı leptin düzeyi malign plevral efüzyonlu gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi (4.2 ng/mL, 8.9 ng/mL, p<0.001) (Tablo II, Şekil I).

Yaş, cinsiyet, malign olmayan ve malign plevral efüzyonlu gruptaki hastaların serum leptin değeri üzerinde etkilerinin değerlendirildiği regresyon analizinde, kadın cinsiyet ve malign plevral sıvı varlığının serum leptin düzeyini anlamlı olarak arttığı, ancak yaş ve malign olmayan plevral efüzyon varlığının serum leptin düzeyi üzerinde etkisi olmadığı görüldü (Tablo 3).

## Tartışma

Malign plevral efüzyonun bilinen en önemli sebeplerinden birisi akciğer kanseridir. Bu çalışmada günümüzde önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini devam ettiren akciğer kanserli hastalarda leptinin serum ve plevral efüzyon değerlerinin malign olmayan plevral efüzyonlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile farklılıkları incelendi. Yapılan çalışmalarda leptinin OB-R reseptörü üzerinden etki ettiği ve bu reseptörün beyin, plasenta, pankreas, adrenal bez, hematopoetik hücreler, karaciğer, akciğer ve kalbin de içinde yer aldığı pek çok dokuda bulunduğu gösterilmiştir (21-24). Bu durumda yüksek serum leptin düzeylerinin ilgili dokularda bulunan reseptörü üzerinden etki ederek kanser gelişiminde etkisi olabileceği öngörülmüştür (25,26). Akciğer kanserinde serum leptin seviyeleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda

leptinin serum düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 66 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada ve 132 sağlıklı gönüllünün serum leptin düzeyleri karşılaştırılmış ve serum leptin düzeyinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (27). Diğer bir çalışmada ise 140 hasta ve 342 sağlıklı gönüllüde leptin geni olarak tanımlanmış LEP-2548 G/A polimorfizmi incelenmiş ve AA taşıyıcılı kişilerin akciğer kanseri gelişimi açısından riskli olabileceği, bu riskin sigara içimi ile arttığı bildirilmiştir (28). Çalışmamızda da malign plevral efüzyonlu hastalarda leptin düzeyinin hem serum hem de plevral sıvıda yüksek çıkması leptinin inflamasyonda ve belki de tümörün patogeneziinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, malign plevral efüzyonlarda leptin düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlayamadık. Diğer taraftan tüberküloz ve tüberküloz dışı nedenli plevral efüzyonlu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda tüberküloz plörezili grupta leptin daha düşük seviyede tespit edilmiş, ancak adenozeaminaz kadar tanı koydurucu bir değeri olduğu saptanmamıştır (29,30).

Serum leptin seviyeleri obez hastalarda cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif kolerasyon

kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir. Yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda da serum leptin seviyesi kadın hasta grubunda belirgin düzeyde yüksek çıkmıştır ( $p<0.001$ ).

## Çalışmanın kısıtlılıkları

Göğüs hastalıkları kliniğimize başvuran hastaların çoğunda ek hastalıklar mevcuttu. Bu nedenle hasta sayısı arttırılamaması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edildi.

## Sonuç

Multisistemik etkileri olan leptinin serum ve plevra düzeyi malign plevral efüzyonlarda artmaktadır. Kanserlerde metabolik, nöroendokrin ve diğer sistemlerdeki bozukluklar tam olarak bilinmemektedir. Plevral efüzyonda leptin ölçümü inflamatuvar süreçte ve belki de karsinogeneziinde non-malign nitelikteki plevral efüzyonlardan ayırımına yardımcı bir markır olabilir. Sonuçta leptinin karsinogeneziindeki rolü ve malign plevral efüzyonlarda tanısal değerinin kesinleştirilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Gürkök S, Genç O. Malignant pleural effusion. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2: 37-41.
2. Light RW. Pleural effusion. N Eng J Med 2002; 346: 1971-7.
3. Yokoyama A, Maruyama M, Ito K. Interleukin 6 activity in pleural effusion. Chest 1992; 102: 1055-9.
4. Kiropoulos TS, Kostikos K, Oikonomidi S. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. Respir Med 2007; 101: 910-8.
5. Bunatova K, Obermajer N, Kotyza J, et al. Levels of cathepsin S and H in pleural fluids of inflammatory and neoplastic origin. Int J Biol Markers 2009; 24:47-21.
6. Iwagava K, Numata Y, Katsuura G. Structure-function studies of human leptin. J Biol Chem, 1998; 273: 35245-9.
7. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD, et al. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. J Biol Chem 1996; 271: 3971-4.
8. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.
9. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995; 269: 540-3.
10. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatments. Nature 1997; 389 : 374-7.

11. Ergün A. Adipose tissue and the adipocyte: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 412-20.
12. Ergün A. Leptin. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19: 130-6.
13. Emral R. Adiponectin and other cytokines: medical education. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 409-20.
14. Magni P, Vettor Pagano C, Calcagno A, et al. Expression of a leptin receptor in immortalised gonadotropin-releasing hormone secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140: 1581-5.
15. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-20.
16. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, et al. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-80 .
17. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T cell immune response and reverses starvation induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
18. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66.
19. Bado A, Lévassieur S, Le Marchand-Brustel Y, et al. The Stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
20. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, et al. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 2-12.
21. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11073-8.
22. Briscoe CP, Hanif S, Arch CR, et al. Leptin receptor long form signalling in a human liver cell line. *Cytokine* 2001; 14: 225-9.
23. Ciof JA, Shaffer AW, Zupancic TJ. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Not Med* 1996; 2: 585-9.
24. Glassow A, Haidan A, Hilbers U, et al. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4459-66.
25. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Expression pattern of leptin and leptin receptor (ob-r) in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5517-22.
26. Caldefie-Chezet F. Leptin: a proliferative factor of breast cancer? Study on human ductal carcinoma. Biochemical and biophysical research communications. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 737-41.
27. Terzidis A. Elevated serum leptin levels: a risk factor for non small cell lung cancer? *Oncology* 2009; 76: 19-25.
28. Riberio R. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1188-93.
29. Çelik G, Kaya A, Poyraz B. Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1437-42.
30. Prabha C, Supriya P, Das SD, et al. Leptin response in patients with tuberculous pleuritis. *Indian J Med Res* 2008; 128: 721-7.
31. McConway MG, Johnson D, Kelly A, et al. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717-23.