

5-HT_{2A} Reseptör Geni-1438G/A ve 102T/C Polimorfizminin İritabl Bağırsak Sendromuyla İlişkisi

THE RELATION OF 5-HT_{2A} RECEPTOR GENE 1438G/A AND 102T/C POLYMORPHISM WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Cengiz PATA*, Emin ERDAL**, Mahmut ÖZKAYA***, Aziz YAZAR*, Handan ÇAMDEVİREN***, Kerem SEZER*, Oğuz ULU*****

- * Yrd.Doç.Dr, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,
** Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
*** Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
**** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoistatistik AD,
***** Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, MERSİN

Özet

Amaç: İritabl Bağırsak Sendromu (IBS) gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi bulgularıyla seyreden kronik karın ağrısının ön planda olduğu bir hastalıktır. 5HT₂ reseptörlerinin bazı nöropsikiyatrik hastalıkların oluşumundan ve bağırsakta artmış ağrı algılanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda 5-HT_{2A} reseptör geninin 102 T/C ve-1438 promoter bölgesinde G-A baz polimorfizminin varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı IBS'li olgularda 5-HT_{2A} gen polimorfizminin rolünü belirlemektir.

Materyal metod : Çalışma 54 IBS'li ve 91 sağlıklı olgu üzerinde yapıldı. Polimorfizmi içeren 468-bp (G→A) ve 342-bp(T→C) DNA fragmanı PCR kullanılarak çalışıldı.

Bulgular : IBS'li olgularda 102T/C geni homozigot C aleli (%22.2; OR: 7.89, p=0.04) ve-1438G/A promoter bölgesi homozigot G alelinin (%37; OR: 0.089, p=0.01) belirgin sık olduğu, C/C aleli tespit edilen 12 olgunun 11'inde G/G alelinin de mevcut olduğu görüldü.

Sonuç: 102 T/C geni homozigot C aleli ve/veya-1438G/A promoter bölgesi homozigot G aleli varlığının kişilerde IBS'ye yüksek yakalanma riski oluşturduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: IBS, serotonin, Polimorfizm, 5-HT_{2A}

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:76-81

Summary

Background : Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a disease which has a lot of symptoms of gastrointestinal system and central nervous system and chronic abdominal pain is one of the main symptom of this disease. It was thought that there are strong correlation between 5HT₂ receptor gen polymorphism and some neuropsychiatric disorders and this receptor are responsible for hyperalgesic process of the gut. Recently a silent polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene was identified which is defined by an T to C transition at position 102 and a novel G to A base change at position-1438 of the promoter region has been detected which is in very strong linkage disequilibrium with the 102 T/C polymorphism of 5-HT_{2A}. The aim of this study was to investigate that there were any association between 5-HT_{2A} gen polymorphism and IBS.

Materials and methods : 54 patients with IBS and healthy 91 person were taken in the study.PCR was used to amplify a 468-bp (G→A) and 342-bp(T→C) fragment of genomic DNA containing the polymorphism.

Results : It was shown that there were high incidence of 102T/C gen homozigot C allel (%22.2; OR: 7.89, p=0.04) and -1438G/A promoter region homozigot G allel (%37; OR: 0.089, p=0.01) in patients with IBS and eleven of the 12 IBS patients which had C/C allele get G/G allel at the same time.

Conclusion : In conclusion if the person has 102T/C gen homozigot C allel and/or-1438G/A promoter region homozigot G allel, it suggest that he/she has a high risk of IBS

Key Words: IBS, serotonin, Polymorphism, 5-HT_{2A}

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:76-81

İritabl Bağırsak Sendromu (IBS) fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekte olup beyin ve bağırsakta çok farklı klinik görünümle karşımıza çıkabilen

karmaşık bir hastalıktır. Hastalarda kronik karın ağrısı belirgin olup sıklıkla artmış ağrı algılanmasının bu kliniğe neden olduğu kabul

edilmektedir (1-2). Öte yandan İBS'li hastalarda bağırsaktaki semptomlara ek olarak artmış sıklıkta somatoform bozukluklar (%12-32), major depresyon (%21-61), anksiyete bozuklukları (%19-%61), sosyal fobi (%15-%50), panik bozukluğu (15-%50), obsesiv kompulsif bozukluk, şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği bildirilmiştir (3-5).

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) santral sinir sistemi ve bağırsakta serotonerjik yolların çalışmasının düzenlenmesinde anahtar molekül olup bu maddenin bir çok nöropsikiyatrik hastalığın ve İBS'nin fizyopatolojisinde etkinliği halen araştırılmaktadır.(6-8).Tanımlanmış bir çok 5HT reseptörü olup her reseptör sistemi ayrı etkileşim yolağına sahiptir (9,10). 5HT2A reseptörleri beyinde daha çok korteks, kaudat nukleus ve ileumda belirgin olmak üzere tüm bağırsaklarda mevcuttur (11). Serotoninle ilgili genlerden bir kısmı 13q14-21 kromozom üzerine yerleşmiştir (12,13). 5-HT2A reseptör etkileşimi reseptörle birleşik G proteini ve bu protein aracılığıyla fosfolipaz C aktivasyonu ile sağlanır (14). 5-HT2A promoter bölgesi reseptör sayısını etkileyerek fonksiyonunu yerine getirmekte olup son yıllarda 5HT2A reseptör geninde 102T/C ve-1438. promoter G-A baz bölgesinde polimorfizm varlığı tanımlanmıştır (15). 102T/C polimorfizmi protein sıralamasında değişikliğe yol açmaz ancak, bu gen polimorfizmiyle majör depresiv hastalıklar, fibromiyalji, şizofreni gibi ana psikiyatrik hastalıklar arasında sıkı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ek olarak 5-HT2A promoter bölgesinin -1438G/A polimorfizmi anoreksia nervoza, alkol bağımlılığı, obsesiv kompulsif bozukluk, mevsimsel duygulanım bozukluğu gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16-18).Öte yandan İBS'li olguların 1/3'ünde ağrı şikayetinin ön planda olduğu bilinen bir gerçektir. Tokunga ve arkadaşlarının bağırsakta ağrı algılanmasında ki en etkili serotonin reseptörünün 5HT2A olduğunu göstermesi İBS fizyopatolojisinde bu reseptörlerin önemini tekrar arttırmıştır (19).

Bu çalışmanın amacı 5 HT2A gen 102 T/C ve -1438G/A promoter bölgesinin polimorfizminin İBS'de rolünü belirlemektir.

Materyal ve Metod

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Kasım 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğimize başvuran 54 İBS hastası (28 erkek ve 26 kadın;ortalama yaş 45.81±12.24, 18- 73), ve 91 sağlıklı gönüllü(48 erkek ve 43 kadın;ortalama yaş, 41± 8.91, 19-68) dahil edilmiştir. İBS hastalarının 6 aydan uzun süredir Roma I kriterlerine sahip olması ön koşul olarak kabul edildi(20). Ek kronik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Her iki grubun ayrıntılı fizik muayenesi, biyokimyasal tetkikleri yapıldı; yaş, cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kaydedildi.

Moleküler Analiz

Hastalardan venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplerde toplandı ve örneklerden Miller ve arkadaşlarının metoduna göre DNA elde edildi (13). -1438 G/A promoter bölge polimorfizmi ve 102T → C transpozisyonu daha önceden Ogilvie ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi çalışıldı (21). 5-HT2A geni -1438 pozisyonunda T → C ve G→A polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile belirlendi. Polimorfizmi içeren 468-bp (G→A) ve 342-bp(T → C) genomik DNA komponenti PCR kullanılarak düzenlendi. Sonuç olarak sırasıyla, -1438 G/A ve 102T/C polimorfizmi aşağıdan, 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3', yukardan, 5'-AACCAACTTATTTCTACCAC-3' ve 5-HT2A-F 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' (önden) 5-HT2A-R 5'-CTGCAGCTTTTTCTCTAGGG-3' (tersten) olarak belirlendi. PCR testi kullanılırken her bir 20 pmol -1438 G/A primeri veya 102T/C polimorfizmini belirlemek için 25 µl hacimde 50 ng DNA ile, 200 µm dNTPs ve (NH₄)₂SO₄ (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ile tamponlayıcı olarak olarak 1.5 mM MgCl₂ ve 1.25 U Taq polimeraz kullanıldı. (MBI Fermentas). Düzenleme otomatik termal çevirici cihazı kullanılarak yapıldı (Techne Genius, Cambridge, England). Başlangıç denatürasyonu için iki dakika sırasıyla 95°C de 30 saniye 35 siklus, 61°C'de 45 s, genişleme için 72°C'de 45 s ve son genişleme için 7 dakika 72°C izlenerek PCR çalışması yerine getirildi. PCR ürünlerinin sonuçları 37°C'de 10 U Msp I (MBI

Fermentas) kullanılarak 14 saatlik sindirimle sınırlandırıldı. Sindirim ürünleri 0.5µg/ml ethidium bromide içeren 2.5 % agaroz jel kullanılarak 20-30 dakikada 120V' da çözüldü.

Her bir jel alanı için A 100 bp DNA Ladder (MBI Fermentas) standart hacimlerde kullanıldı. Jel Elektroforezis Gösterme Sistemi (Vilber Lourmat, France) olan UV ışığı kullanılarak çalışma jeli meydana getirildi. -1438G aleli 244-bp ve 224-bp olmak üzere iki fragmandan meydana gelmektedir ve bu alel 468-bp PCR ürünlerinin kesimiyle oluşturuldu. 102 T /C-aleli (TCC nücleotid sırası) ise 215 ve 126-bp' lik iki fragmandan oluşmaktadır ve 342-bp PCR ürününün kesimi sonucunda oluşturuldu. Genotipleme birbirinden bağımsız vakalarla ilgili bilgisi olmayan iki kişi tarafından skorlama yapılarak gerçekleştirildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi için Spearman Korelasyon testi, Student-t testi hasta ve kontrol grubundan oluşturulan modelde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatiksel anlamlı olarak p değerinin 0.05 in altında olması kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak birbirinden farksız olduğu görüldü.

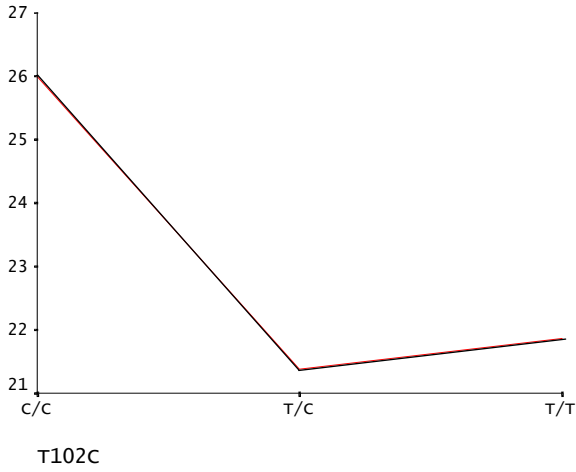
(p>0.05). IBS' li olguların VKİ'leri ortalama 24±2.8 olarak hesaplanırken kontrol grubu VKİ'leri ortalaması 22±3.7 olarak hesaplandı ve iki grup VKİ'leri arasında istatiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05). IBS'li olguların 12 sinde (%22.2) homozigot C/C aleli, 15'inde (%27.8) homozigot T/T aleli, 27'sinde (%50) heterozigot T/C aleli tespit edilirken bu aleller kontrol grubunda sırasıyla 19 (%20), 24 (%25.3) ve 52 (%54.7) olarak bulundu .Hasta ve kontrol grupları genotiplerinden oluşturulan lojistik regresyon analizi modeli üzerinde yapılan değerlendirme de IBS'li olgularda C/C alelinin (T/T aleli referans alındığında) kontrol grubundan istatiksel anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirlendi (OR: 7.89, p=0.04) (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla promoter bölgenin 1438 G aleli homozigot bulunma sıklığı 20 (%37) ve 24(%24.2), A aleli homozigot bulunma sıklığı 10 (%18.5) ve 27 (%27.3), G/A aleli heterozigot bulunma sıklığı ise 24 (%24.2) ve 48(%48.5) olarak bulunurken aynı modelde yapılan istatiksel analiz sonunda G homozigot alelinin IBS'li olgularda bulunma sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı fazla olduğu görüldü (OR: 0.089, p=0.01) (Tablo 2). İritabl Bağırsak Sendromlu olguların VKİ değerleri ile genotipleme arasında korelasyon a-

Tablo 1. 5-HT_{2A} Reseptör Geni HT 102T/C Bölgesi Polimorfizmi

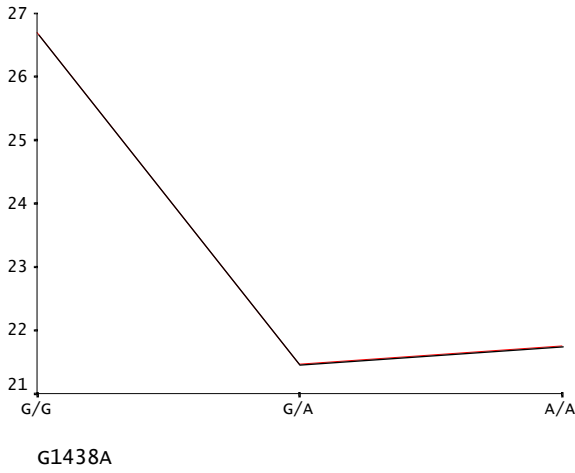
Genotip	Iritabl Bağırsak Sendromu (no:54)	Kontrol (no:95)	Odds oranı (OR)	p
C/C	12 (%22.2)	19 (%20.0)	7.89	0.04
T/C	27(%50.0)	52(%54.7)	2.73	0.16
T/T (referans düzey)	15(%27.8)	24(%25.3)	-	-

Tablo 2. 5-HT_{2A} Reseptör Geni -1438 GA Bölgesi Polimorfizmi

Genotip	Iritabl Bağırsak Sendromu (no:54)	Kontrol (no:99)	Odds Oranı (OR)	p
A/A	10 (%18.5)	27(%27.3)	0.089	0.01
G/A	24 (%24.2)	48(%48.5)	0.24	0.052
G/G (referans düzey)	20(%37.0)	24(%24.2)	-	-



Şekil 1. VKİ ve 102T/C gen polimorfizmi arasındaki ilişki



Şekil 2. VKİ ve -1438G/A gen polimorfizmi arasındaki korelasyon

nalizi yapıldığında C/C ve G/G alelleri ile VKİ arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r=0.39, p=0.004$; $r=0.38, p=0.03$) (Şekil 1-2). Kontrol grubu olgularının VKİ'lerinin genotiplerle ilişkisi değerlendirildiğinde ise C/C alleli ile VKİ arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r=0.34, p=0.04$). Olguların onbirinde C/C aleli ve G/G alelinin beraber olduğu görülürken diğer olgularda bu homozigot aleller karşılığında heterozigot aleller bulunmakta olduğu görüldü. C/C aleli ve G/G alelinin birlikte olduğu onbir olgu VKİ'leri ortalaması ($27.11 \pm 1.05 \text{ kg/m}^2$) diğer olguların BMI ortalaması ($21.62 \pm 2.02 \text{ kg/m}^2$) ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p=0.04$).

Tartışma

Yapılan çalışmalara rağmen 5HT2A geni polimorfizmini oluşturan alellerin biyokimyasal ve klinik anlamı yeterince bilinmemektedir. Ancak çeşitli hastalıklarda birbirinden bağımsız olarak serotonin metabolizmasındaki değişiklikler ve 5HT2A gen polimorfizmi tanımlanmıştır. Depresyonda, anksiyete bozukluklarında, fibromyaljiada, şizofrenide 102T/C homozigot C alelinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir. (22-26). Öte yandan çeşitli çalışmacılar tarafından -1438G/A promoter bölgesi A alelinin düşük kalori alımıyla ve anoreksia nervozayla birlikteliği gösterilmiştir (27-29). Yine Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada -1438G/G alelinin alkol bağımlılığı oluşumunda rolü olabileceğini bildirmişlerdir (30). Bu gen polimorfizminin obezite oluşumundaki yeri ise tartışmalı olup Hinney ve arkadaşları ilişkisi olmadığını belirtirken (31) bazı çalışmacılar G/G homozigot alelinin kilo alımını kolaylaştırıcı etki yaratabileceğini bildirmişlerdir (32).

Çalışmamız sonuçlarına göre IBS'li olgularda 102T/C geni homozigot C aleli ve -1438G/A promoter bölgesi homozigot G alelinin IBS'li hastalarda ki sıklığının sağlıklı olgulardan anlamlı olarak fazla olduğu ve bu iki polimorfizmin varlığında VKİ değerinde artış olduğu bulundu. Bu sonuçlar C/C ve/veya G/G homozigot alellerinin varlığında IBS ve obezite oluşma sıklığının arttığını ima etmektedir. Öte yandan C/C homozigot aleli varlığında depresyon, anksiyete bozuklukları, fibromyaljia gibi nöropsikiyatrik hastalıkların sıklığının arttığı göz önüne alınırsa, IBS'li hastalarda C/C aleli varlığının bu hastalığın psikiyatrik temelleriyle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarında serotonerjik etkinin yetersizliğinin rolü olduğu bilinmektedir. Yine serotonin beyinde tokluk hissi oluşumunu sağlayan bir mediatör olup eksikliğinde obezite oluşumu beklenir (33). Bu bilgiler göz önüne alınırsa C/C ve/veya G/G homozigot alellerinin serotonin azalmış aktivitesiyle ilgili olabileceğini düşünülebilir. C/C aleli ve G/G aleli görülen IBS'li olguların VKİ'lerinin artma eğiliminde olması düşüncemizi destekleyici bir sonuç olarak görünmektedir.

Sonuç olarak 102T/C geni homozigot C aleli ve -1438G/A promoter bölgesi homozigot G alelinin varlığı IBS oluşumunda yüksek risk taşıyan genlerdir. Aynı zamanda bu iki gen polimorfizminin obezite için artmış risk oluşturduğu düşünülebilir. Bu çalışma, nöropsikiyatrik eşlik eden hastalıkların birlikteliğini belirlemek için uygun skalaların kullanılmaması ve olguların ağrı skorlamasının yapılmamasına rağmen IBS'li olgularda 5HT2A gen polimorfizmiyle ilgili ilk çalışma olup ileride konuyla ilgili gelişmelere temel oluşturabilir.

KAYNAKLAR

- Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease. Olden KW, Schuster MM. Irritable Bowel Syndrome. Saunders Company Philadelphia, 1998, 6th Edition, 1536-47.
- Mayer EA., Gebharth GF. Basics and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994; 107: 271-93.
- Latimer PR. Biofeedback and behavioral approaches to disorders of the gastrointestinal tract. Psychother Psychosom 1981;36:200-12.
- Blanchard EB, Scharff L, Schwarz SP, Suls JM, Barlow DH. The role of anxiety and depression in the irritable bowel syndrome. Behav Res Ther 1990;28:401-5.
- Schwarz SP, Taylor AE, Scharff L, Blanchard EB. Behaviorally treated irritable bowel syndrome patients: a four-year follow-up. Behav Res Ther 1990;28:331-5.
- Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. Neurogenetics 2000; 3: 35-40.
- MaassenVanDenBrink A, Vergouwe MN, Ophoff RA, Saxena PR, Ferrari MD, Frants RR. 5-HT1B receptor polymorphism and clinical response to sumatriptan. Headache 1998; 38: 288-91.
- Yilmaz M, Erdal ME, Herken H, Cataloluk O, Barlas O, Bayazit YA. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. J Neurol Sci 2001; 186:27-30.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev 1994; 46: 157-203.
- Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PP, Martin GR. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT1B and 5-HT1D receptor subtypes. Trends Pharmacol Sci 1996; 17: 103-5.
- Kim D.Y, Camilleri M. Serotonin: A mediator of the Brain-Gut Connection. The Am J Gastroenterol 2000; 95: 2698-09.
- Sparkes RS, Lan N, Klisak I, Mohandas T, Diep A, Kojis T, et al. Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. Genomics 1991; 9: 461-5.
- Miller SA, Dykes, DD, and Polesky. HF A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells Nucleic Acids Research 1988; 16: 1215.
- Conn PJ, Senders-Bush E, Hoffman BJ, Hartig PR. A unique serotonin receptor in choroid plexus is linked to phosphatidylinositol turnover. Proc Natl Acad Sci 1986; 83, 4086-8.
- Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, et al. Evidence for association between polymorphism in the promoter and coding regions of the 5HT2A receptor gene and response to clozapine. Mol Psychiatry 1998; 3, 61-6.
- Enoch MA, Goldman D, Barnett R, Sher L, Mazzanti CM, Rosenthal NE. Association between seasonal affective disorder and the 5HT2A promotor polymorphism, -1438G/A. Mol Psychiatry 1999; 4, 89-92.
- Enoch MA, Kaye W, Rotondo A, Greenberg B, Murphy D, Goldman D. 5HT2A promotor polymorphism -1438 G/A; anorexia nervosa, and obsessive compulsive disorder. Lancet 1998; 351, 1785-6.
- Blairy S, Massat I, Staner L, Le Bon O, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, et al. 5-HT2a receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait. Am J Med Genet 2000; 96: 360-4.
- Tokunga A, Saika M, Senba E. 5-HT2A receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. Pain 1998; 76: 349-55.
- Thompson W, Creed F, Drossman D. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gastroenterol Int 1992;5:75-91.
- Ogilvie AD, Russel MB, Dhall P. Altered allelic distribution of the serotonin gene in migraine without aura and migraine with aura. Cephalalgia 1998;18:23-6.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, The Brain and Behaviour. Mass publishing, 1998; 97-122.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M et al. The T102C Polymorphism of the 5-HT2A-Receptor Gene in Fibromyalgia. Neurobiol Dis 1996;433-9.
- Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravidran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. Am J Med Genet 2000; 96: 56-60.
- Fehr C, Scheleicher A, Szegedi A, Angheliescu I, Klawe C, Hiemke C, et al. Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorder and narcolepsy. Biol Psychiatry 2001, 25; 965-82.
- Williams J, Spurlock G, Mc Guffin P. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. Lancet 1996; 347: 1830-32.
- Aubert R, Betouille D, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. 5 HT2A receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people. Mol Psychiatry 2001;6:9-10.

28. Nshiguchi N, Matsushita S, Suziki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorder in Japanese patients. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 123-8.
 29. Martinelli I, Mainini E, Mazzi C. Effect of the 5-hydroxytryptophan on the secretion of PRL, GH, TSH and cortisol in obesity. *Endocrinol* 1992; 17: 121-6.
 30. Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, Kimura M, Yoshino A, Higuchi S. Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1999;4:85-8.
 31. 5HT2A receptor gene polymorphisms, anorexia nervosa, and obesity. Hinney A, Ziegler A, Nöthen M, Remschmidt H, Hebebrand J. *Lancet* 1997;350:1324-5.
 32. Cortical(3H) ketanserin binding and 5-HT2A receptor mediated behavioral responses in obese Zucker rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;50:309-12.
 33. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. Leibowitz SF, Alexander JT. *Biol Psychiatry* 1998;44:851-64.
-

Geliş Tarihi: 07.01.2002

Yazışma Adresi: Dr. Cengiz PATA
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Zeytinlibahçe Caddesi
Eski Otogar Yanı 33070, MERSİN
ozpata@yahoo.com