

Obesitas dan hubungannya dengan polimorfisme gena promoter 5-HT_{2A}, tekanan darah, profil lipid, kadar glukosa, dan malondialdehid

Obesity was associated with polymorphism of promoter 5-HT_{2A} receptor gene, blood pressure, lipid profiles, levels of blood glucose and malondialdehyde

Pramudji Hastuti¹, Nur Anisah², Johan Iswara Siagian³, Kautsar Prastudia Eko Binuko³, Aidil Adhla³

ABSTRACT

Background: Obesity among adults has risen significantly in the world-cutting across all ages, racial and ethnic groups and gender. The 5-HT_{2A} receptor is crucially involved in regulation of body weight and the appetite. Disturbances in the distribution and or gene regulation of the postsynaptic 5-HT_{2A} receptor are implicated in the pathophysiology of conditions such as obesity, coronary heart disease, high blood pressure, diabetes, stroke dan some cancers.

Objective: To test the association between obesity with polymorphism of promoter -1438G→A 5-HT_{2A} receptor gene, blood pressure, lipid profiles, levels of blood glucose and malondialdehyde (MDA).

Method: This cross-sectional study included thirty six unrelated obese young people (BMI ≥ 30) recruited from populations in Yogyakarta and 36 controls with age matched with BMI ≤ 25. Statistical differences between blood pressure, lipid profiles, glucose and MDA levels were assessed by t-test and genotypes by Chi square test.

Results: There were no significant difference in blood pressure lipid profile, level of glucose and MDA in obese group compared with control ($p > 0,05$). Allele A and G frequency in obese group 25% and 75% respectively, and controls 22.2% and 77.8% respectively, and no significant difference in all two groups, but G allele had higher risk to obese than A allele.

Conclusion: These data indicated G allele was mild risk factor for obesity.

KEY WORDS obesity, blood pressure, lipid profiles, 5-HT_{2A} receptor

ABSTRAK

Latar belakang: Obesitas pada orang dewasa meningkat secara signifikan di dunia, tidak memandang umur, kelompok ras, dan etnik maupun jenis kelamin. Seseorang dengan berat badan lebih, cenderung mempunyai tipe reseptor serotonin tertentu di otaknya yang dinamakan reseptor 5-HT_{2A}. Hubungan ini menunjukkan bahwa reseptor 5-HT_{2A} sangat berperan dalam mengatur berat badan dan reseptor tersebut harus dikendalikan sebagai pengatur nafsu makan. Terjadinya gangguan dalam distribusi dan atau pengaturan gena reseptor 5-HT_{2A} post-sinaptik berakibat pada berbagai kondisi patofisiologi termasuk obesitas, penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, diabetes, stroke, dan berbagai kanker.

Tujuan: Untuk menguji hubungan antara obesitas dengan tekanan darah, profil lipid, kadar glukosa dan malondialdehid (MDA) darah, dan polimorfisme gena promoter -1438G/A reseptor 5-HT_{2A}.

Metode: Penelitian potong lintang ini memeriksa 36 orang obes (BMI ≥ 30) diambil dari populasi anak muda di Yogyakarta dan 36 kontrol (BMI ≤ 25) dengan umur dan jenis kelamin yang hampir sama. Tekanan darah, profil lipid, kadar glukosa, dan MDA dibandingkan antara orang obes dan kontrol dengan t-tes, sedangkan genotip dan alel G dan A antara orang obes dan kontrol diuji dengan Chi square.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna antara tekanan darah, profil lipid, kadar glukosa, dan MDA darah antara subjek obes dengan kontrol ($p > 0,05$). Namun orang obes cenderung mempunyai kadar trigliserida lebih tinggi dibanding kontrol, dan mempunyai risiko tekanan darah sistolik lebih tinggi dibanding kontrol. Frekuensi alel A dan G pada orang obes masing-masing 25% dan 75%, sedang pada kontrol masing-masing 22,2% dan 77,8%, dan tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok yang diperiksa, namun pembawa alel G mempunyai risiko lebih tinggi untuk menjadi obes dibandingkan pembawa alel A.

Kesimpulan: Pembawa alel G mempunyai risiko ringan menjadi obesitas.

KATA KUNCI: Obesitas, tekanan darah, profil lipid, reseptor 5-HT_{2A}

PENDAHULUAN

Obesitas pada orang dewasa meningkat hampir di semua negara dan hal ini berakibat pada naiknya risiko berbagai penyakit dan kondisi kesehatan termasuk penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, diabetes,

¹ Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Jl. Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta 55281, e-mail: hpramudji@yahoo.com

² Bagian Histologi Dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Jl. Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

³ Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Jl. Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

stroke, dan beberapa kanker (1,2,3). Di Indonesia sebanyak 20,18% penduduk dewasa di atas usia 25 tahun menderita obesitas dan dari tahun ke tahun kecenderungan ini semakin meningkat (4).

Obesitas dapat terjadi karena interaksi antara multi gena, faktor lingkungan, dan kebiasaan hidup (2). Lebih dari 100 gena diperkirakan menentukan berat badan. Gena-gena ini bekerja terutama melalui sistem saraf pusat, dengan mempengaruhi aspek masukan makanan dan pengeluaran energi (5,6). Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) mempengaruhi berbagai kerja fisiologis mamalia, sampai aktivitas yang diperantarai oleh saraf sentral termasuk nafsu makan (7). Serotonin dilepaskan ke berbagai tempat di hipotalamus, mempengaruhi masukan makanan (8) melalui beberapa reseptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, dan 5-HT_{2C} (9).

Gen reseptor 5-HT_{2A} terletak pada kromosom 13q14–q21 dan mengandung 2 intron, dengan regio pengode sepanjang 1,4 kb. Sejauh ini, semua produk *splicing ribonucleic acid* (RNA) khusus dari reseptor 5-HT_{2A} mengode protein inaktif secara farmakologis menghasilkan RNA varian dengan insersi dan menghasilkan *frame shift* menjadi kodon henti prematur. Transkripsi ini mengode protein terpotong nonfungsional yang terpotong pada regio transmembran keempat. Sampai sekarang diketahui terdapat 9 polimorfisme pada region promoter reseptor 5-HT_{2A} (7). Genotip AA pada polimorfisme promoter gena 5-HT_{2A} dihubungkan dengan naiknya ekspresi reseptor dan pengikatannya (10).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan obesitas dengan peran polimorfisme gena promoter 5-HT_{2A}, tekanan darah, profil lipid, kadar glukosa, dan kadar malondialdehid pada orang dewasa di Yogyakarta.

BAHAN DAN METODE

Subjek penelitian adalah orang dewasa sehat berumur antara 20-30 tahun, dengan indeks massa tubuh (IMT) lebih dari atau sama dengan 30 untuk mewakili kelompok obes dan IMT kurang dari atau sama dengan 25 untuk mewakili kelompok tidak obes masing-masing sebanyak 36 orang. Besar sampel dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi suatu populasi (11), dengan asumsi n adalah jumlah sampel minimal, z adalah taraf kepercayaan 95% (1,96), p adalah proporsi orang obes dengan IMT lebih dari 30 di Yogyakarta yaitu sebesar 2%, dan d adalah presisi (0,05) maka sampel minimal adalah 30 orang.

Darah puasa minimal 10 jam diambil dari setiap subjek yang dilakukan oleh tim peneliti, kemudian diperiksa profil lipid *low density lipoprotein-cholesterol* (LDL-C), *high density lipoprotein-cholesterol* (HDL-C), trigliserida, dan kolesterol dengan *kit Dyasis*, kadar malondialdehid (MDA) diperiksa dengan metoda tiobarbiturat, kadar gula darah diperiksa dengan *strip glucosure* di Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran UGM, sedangkan pemeriksaan

polimorfisme promoter gena 5-HT_{2A} dilakukan oleh tim peneliti dengan metode Rosmond (12).

Metode Rosmond yaitu menentukan polimorfisme genotipe 5-HT_{2A}-1438G/A dengan PCR dengan primer: 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' dan 5'-AACCAACTTATTTCTACCAC-3'. Kondisi PCR awal denaturasi pada suhu 94°C selama 3 menit, diikuti dengan denaturasi pada suhu 94°C selama 15 detik, *annealing* 55°C selama 15 detik, dan ekstensi pada suhu 72°C selama 30 detik sebanyak 35 siklus, dan ekstensi akhir 10 menit pada suhu 72°C. Primer mengamplifikasi produk 468 bp. Hasil PCR didigesti pada suhu 37°C semalam dengan 5 U enzim restriksi *MspI*. Alel -1438G terpotong pada fragmen 244-bp dan 224-bp, sedangkan alel -1438A tidak terpotong. Fragmen dipisahkan dengan gel agarose 2%.

Frekuensi alel masing-masing gena dan alel dihitung dan dibandingkan antara kelompok obes dan tidak obes dengan *chi square* dan dihitung OR (*Odds Ratio*). Data profil lipid, kadar glukosa darah, dan MDA dibandingkan antara subjek obes dan subjek yang tidak obes menggunakan *t-test*. Dinyatakan berbeda bermakna jika mempunyai p kurang dari 0,05.

Dikelompokkan tekanan darah tinggi jika tekanan sistolik lebih dari atau sama dengan 100 mmHg dan diastolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg. Dikelompokkan pada dislipidemia jika kadar kolesterol lebih dari atau sama dengan 200 mg/dL, HDL kurang dari atau sama dengan 40 mg/dL, trigliserida lebih dari atau sama dengan 150 mg/dL, dan LDL lebih dari atau sama dengan 130 mg/dL. Kadar MDA tinggi jika kadarnya lebih dari atau sama dengan 0,7 mg/dL dan kadar gula darah puasa tinggi jika kadarnya lebih dari atau sama dengan 126 mg/dL.

HASIL

Pada penelitian ini subjek yang diperiksa sebanyak 36 obes dan 36 tidak obes. **Tabel 1** menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada berat badan dan IMT ($p < 0,05$).

Pada **Tabel 2** tampak bahwa rata-rata tekanan darah dan kadar trigliserida pada kelompok obes lebih tinggi dibanding yang tidak obes, namun kadar glukosa, kolesterol, LDL-C dan MDA lebih tinggi pada kelompok tidak obes dibanding kelompok obes, dan kadar HDL-C pada kelompok obes lebih tinggi dibanding kelompok tidak obes walaupun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 3 menunjukkan perbandingan prevalensi hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia antara kelompok obes dan tidak obes, tampak orang obes mempunyai risiko kadar trigliseridanya 1,38 kali lebih tinggi dibanding orang yang tidak obes. Kadar glukosa darah, MDA, dan profil lipid selain kadar trigliserida pada kelompok obes mempunyai OR kurang dari 1 artinya obesitas bukan merupakan

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

	Obes (n=36)	Tidak obes (n=36)	p
Jenis kelamin	30 (41,7%)	31 (43,1%)	0,75
Laki-laki			
Perempuan	6 (8,3%)	5 (6,9%)	0,74
Umur (tahun)	20 ± 1,52	20 ± 3,025	0,70
Tinggi badan (cm)	165,82 ± 9,93	168,63 ± 7,38	0,45
Berat badan (kg)	95,2 ± 12,14	61,4 ± 8,36	0,009
IMT (kg/m ²)	35,13 ± 3,60	21,56 ± 2,35	0,001
Perbandingan lingkar perut dan pinggang	1,0588 ± 0,083	1,074 ± 0,064	0,40

Keterangan: IMT= Indeks Massa Tubuh

faktor risiko meningkatnya kadar glukosa darah, MDA, kolesterol, maupun LDL-C, dan turunnya kadar HDL-C. Tekanan darah pada kedua kelompok tersebut semuanya dalam batas normal kecuali 1 orang dari kelompok obes mempunyai tekanan darah sistolik tinggi.

Gambar 1 menunjukkan hasil *polymerase chain reaction* (PCR) gena 5-HT_{2A} setelah dipotong dengan enzim MspI menunjukkan pita 468 bp adalah genotip A dan pita 244 dan 224 adalah genotip G. Pada penelitian ini hanya ditemukan 1 subjek dari kelompok obes dengan genotip GG dan tidak ditemukan genotip GG pada kelompok tidak

obes. Oleh karena frekuensi genotip GG yang ditemukan pada penelitian ini hanya 1 sehingga pada penelitian ini genotip AA dikelompokkan sebagai pembawa genotip A dan genotip AG+GG dikelompokkan sebagai pembawa genotip G. Pada kelompok obes pembawa genotip A dan G masing-masing adalah 52,8% dan 47,2%, sedangkan kelompok tidak obes frekuensi pembawa genotip A dan G masing-masing sebesar 55,6% dan 44,4% (**Tabel 4**).

Dengan analisis statistik *chi square*, pembawa genotip A dan G antara kelompok obes dan tidak obes tidak berbeda bermakna, dengan OR pembawa genotip G sebesar 1,12 yang berarti pembawa genotip G mempunyai risiko mengalami obes 1,12 kali lebih besar dibanding pembawa genotip A. Jika dilihat dari pembawa alel A dan G pada kelompok obes masing-masing sebesar 75% dan 25%, sedangkan pada kelompok tidak obes pembawa alel A dan G masing-masing sebesar 77,8% dan 22,2%. Pembawa alel G mempunyai risiko menjadi obes lebih besar 1,17 kali dibanding pembawa alel A. Hal ini menunjukkan bahwa pembawa genotip dan alel G mempunyai risiko lebih besar untuk menjadi obes namun risiko ini lemah.

Frekuensi gena ini jika dibandingkan dengan populasi lain tampak pada **Tabel 5**. Dari **Tabel 5** tampak

Tabel 2. Tekanan darah, kadar glukosa puasa, profil lipid, dan kadar MDA pada kelompok obes dan tidak obes

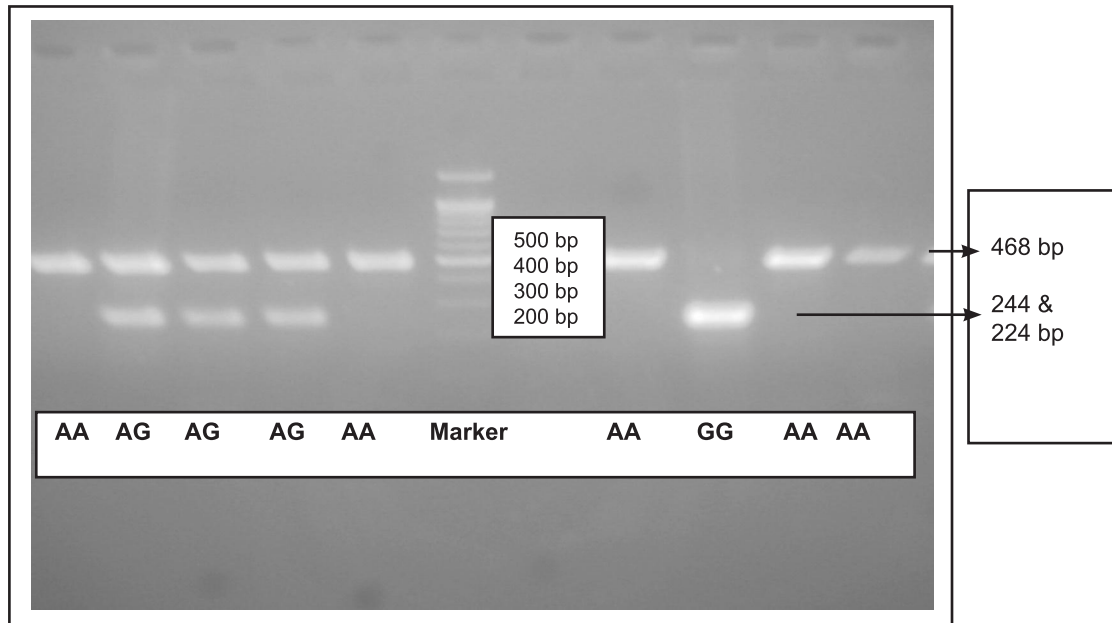
	Obes (n = 36)	Tidak obes (n = 36)	p
Tekanan darah sistolik (mmHg)	120,58 ± 10,33	110,53 ± 9,67	0,69
Tekanan darah diastolik (mmHg)	83,08 ± 8,01	74,74 ± 9,19	0,44
Glukosa puasa (mg/dL)	110,67 ± 14,307	113,28 ± 12,058	0,46
Kolesterol total (mg/dL)	157,91 ± 33,811	167,79 ± 40,663	0,43
HDL-C (mg/dL)	56,43 ± 12,136	47,90 ± 10,833	0,43
Trigliserida (mg/dL)	112,53 ± 60,026	61,95 ± 33,625	0,60
LDL-C (mg/dL)	78,97 ± 32,33	107,50 ± 39,70	0,71
MDA (mg/dL)	0,537 ± 0,224	0,657 ± 0,265	0,29

Keterangan: HDL-C = *High Density Lipoprotein-Cholesterol*
LDL-C = *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*
MDA = malondialdehid

Tabel 3. Jumlah subjek yang mempunyai tekanan darah, kadar glukosa puasa, profil lipid, dan kadar MDA abnormal pada kelompok obes dan tidak obes

	Obes (n = 36)	Tidak obes (n = 36)	OR	CI (95%)
Tekanan darah sistolik (≥140 mmHg)	1	0	-	-
Tekanan darah diastolik (≥100 mmHg)	0	0	-	-
Glukosa puasa (>120 mg/dL)	3	7	0,38	0,07-1,84
Kolesterol total (≥200 mg/dL)	3	7	0,38	0,07-1,84
HDL-C (≤40 mg/dL)	3	8	0,32	0,06-1,51
Trigliserida (≥150 mg/dL)	4	3	1,38	0,23-8,56
LDL-C (≥130 mg/dL)	3	10	0,24	0,05-1,08
MDA (≥0,7 mg/dL)	6	13	0,35	0,05-1,08

Keterangan: HDL-C = *High Density Lipoprotein-Cholesterol*
LDL-C = *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*
MDA = malondialdehid



Gambar 1. Hasil amplifikasi DNA 5-HT_{2A} setelah direstriksi dengan MspI

Tabel 4. Genotip dan alel 5-HT_{2A} pada kelompok obes dan tidak obes

	Obes (n=36)	Tidak obes (n=36)	OR	CI (95%)
Genotip				
AA	19 (52,8%)	20 (55,6%)	0,89	0,32 – 2,51
AG	16 (44,4%)	16 (44,4%)	1,00	0,36-2,81
GG	1 (2,8%)	-	-	-
Pembawa genotip				
A	19 (52,8%)	20 (55,6%)	0,89	0,32 – 2,51
G	17 (47,2%)	16 (44,4%)	1,12	0,40 – 3,14
Alel				
A	54 (75%)	56 (77,8%)	0,89	0,37-1,98
G	18 (25%)	16 (22,2%)	1,17	0,50-2,70

Tabel 5. Perbedaan frekuensi genotip 5HT_{2A} pada beberapa populasi

Populasi	Obes		Tidak obes		OR (CI95%)	Referensi
	A	G	A	G		
Yogyakarta	52,8%	47,2%	55,6%	44,4%	1,12 (0,40-3,14)	Hasil penelitian
Swedia	39%	61%				11
Mesir	25%	75%	52,2%	47,8%	3,3 (1,7-6,1)	10
Cina	35%	65%	32%	68%	0,87 (0,47-1,64)	13

genotip 5HT_{2A} pada populasi yang berbeda mempunyai frekuensi berbeda, dan peran genotip ini terhadap risiko terjadinya obesitas juga berbeda.

BAHASAN

Dari hasil penelitian ini, tampak tekanan darah dan kadar trigliserida pada kelompok obes mempunyai rata-rata lebih besar dibanding kelompok tidak obes walaupun tidak berbeda bermakna. Pada penelitian ini sebagian besar subjek adalah anak muda, sehingga perlu diwaspadai karena walaupun pengaruh gena ini kecil untuk menjadi obes namun dengan adanya tekanan darah dan kadar trigliserida

yang tinggi akan berpengaruh terhadap timbulnya penyakit metabolik sebagai penyakit multifaktorial.

Terjadinya timbunan lemak menyebabkan meningkatnya stres oksidan sebagai mekanisme patogenik utama sindroma metabolik yang dihubungkan dengan obesitas. Timbunan lemak berhubungan dengan stres oksidatif sistemik baik pada percobaan mencit maupun manusia. Produksi stres oksidan reaktif (ROS) naik pada jaringan adiposa mencit obes, dihubungkan dengan meningkatnya ekspresi oksidase *nicotinic adenine dinucleotide phosphat hydrogen* (NADPH) dan turunnya ekspresi enzim-enzim antioksidan. Pada sel adiposa yang dikultur, naiknya kadar asam lemak menaikkan stres

oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidase, dan stres oksidatif disebabkan oleh produksi disregulasi adipositokin (hormon yang berasal dari lemak termasuk adiponektin, inhibitor-1 aktivator plasminogen, IL-6 dan protein-1 kemotaktik monosit, TNF-alfa, resistin, dan leptin) yang berperan dalam sindroma metabolik termasuk hipertensi dan aterosklerosis (2,14).

Gena promotor -1436A/G 5-HT_{2A} pada populasi Swedia (12) menunjukkan pembawa genotip G berhubungan dengan obesitas namun tidak berhubungan dengan kadar leptin, kadar insulin, glukosa, dan profil lipid. Mungkin kecepatan produksi abnormal gena 5HT_{2A} menyebabkan perkembangan obesitas abdominal karena patofisiologinya melibatkan faktor stres yang menyebabkan ketidakstabilan sistem *adrenal-pituitary-hypothalamus-serotonin* yang berhubungan dengan gena reseptor serotonin.

Penelitian di Belgium pada tahun 2002 (7) yang meneliti tentang gena promotor 5-HT_{2A} pada orang obes dibanding kontrol, tidak menunjukkan adanya perbedaan frekuensi alel A dan G dibanding kontrol. Sedangkan peneliti lain menunjukkan bahwa polimorfisme genotip AA promotor gena 5-HT_{2A} dihubungkan dengan naiknya ekspresi reseptor dan pengikatannya. Rata-rata masukan energi, protein, lemak, dan karbohidrat per hari lebih tinggi pada pembawa genotip AG dan GG dibanding pembawa gena AA dan alel G yang merupakan faktor risiko terjadinya obesitas (10). Polimorfisme gena promotor 5HT_{2A} berhubungan dengan masukan makanan dan energi pada anak muda yang menunjukkan bahwa sistem serotonergik sebagai determinan penyebab konsumsi makanan dan kebiasaan makan yang berbeda (15), demikian juga hasilnya pada anak muda di Spanyol (16), dan obesitas menaikkan ekspresi gena reseptor 5HT_{2A}, sedangkan inaktivasi farmakologis 5HT_{2A} menghambat nafsu makan (17).

Genotip AA berhubungan dengan lebih rendahnya masukan energi dibanding genotip GG dan AG, karena adanya peran sistem serotonergik sebagai determinan masukan makanan (18). Pada orang obes, frekuensi alel A lebih rendah dibanding alel G namun tidak berhubungan dengan berat badan dan IMT. Terdapat pengaruh genetik masukan protein, lemak, dan karbohidrat, namun tidak ada perbedaan pada masukan energi total. Alel -1438G dihubungkan dengan obesitas abdominal (14). Sedangkan pada penderita *anoreksia nervosa* dan *bulimia nervosa* menunjukkan adanya hubungan alel A dengan timbulnya penyakit (19).

Hubungan antara diveritas genetik 5HT_{2A} -1438 A lebih besar daripada G dengan lemak tubuh total, distribusi lemak, dan karakteristik klinik menunjukkan laki-laki *overweight* atau obes pembawa alel G berhubungan dengan naiknya *body mass index* (BMI), lingkar perut, dan perbandingan lingkar pinggang/perut namun tidak berbeda bermakna pada perempuan (7).

KESIMPULAN DAN SARAN

Orang obes cenderung mempunyai kadar trigliserida lebih tinggi dan mempunyai faktor risiko tekanan darah sistolik lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak obes. Pembawa alel G pada gena promotor -1438A/G reseptor 5-HT_{2A} mempunyai risiko menjadi obes 1,17 kali lebih besar dibanding pembawa alel A.

Pembawa alel G gena promotor 5-HT_{2A} mengonsumsi lipid sedikit lebih rendah dari *Recommended Dietary Allowance* (RDA) atau lebih banyak mengonsumsi sayur dan buah untuk mempertahankan berat badan dan mengurangi faktor risiko terjadinya sindrom metabolik.

RUJUKAN

1. Erritzoe D, Frokjaer VG, Arfan H, Haugbol S, Pinborg H, Svarer C, Paulson OB, Knudsen GM. Overweight associated with increased serotonin 2A receptor binding in humans, is being overweight all in the brain?. *Neurobiol Res SNM's 53rd Annual Meeting*; 2006 June 3-7; San Diego, AS.
2. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Ichihiro S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752-61.
3. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epid Rev Adv* 2007; 29(1): 49-61.
4. Hossain P, Bisher K, Meguid El Nahas. Obesity and diabetes mellitus in the developing world- a growing challenge. *New England J Med* 2007; 356: 213-15.
5. Leibel RL. Energy in, energy out, and the effects of obesity-related genes. *New England J Med* 2008; 359(24): 2603-04.
6. Chaouloff F, Coupry I, Baudrie V. Cortical [3H] ketanserin binding and 5-HT_{2A} receptor-mediated behavior responses in obese Zucker rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50(2): 309-12.
7. Audenaert K, Laere KV, Dumont F, Vervaet M, Goethals I, Slegers G, Mertens J, van Heeringen C, Dierckx RA. Decreased 5-HT_{2A} receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med* 2002; 44(2): 163-9.
8. Haahr MT, Erritzoe D, Lindqvist D, Baare W, Hojgaard L, Almdal T, Knudsen GM. Obesity is associated with increased odd ratio of 5-HT_{2A} receptor binding and decreased serotonin transporter binding in humans: a pilot study. *NeuroImage* 2008; 41(2): T152.
9. Park S, Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. Increased binding at 5-HT(1A), 5-HT(1B), and 5-HT(2A) receptor and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. *Brain-Res* 1999; 847(1): 90-7.
10. Hemimi NS, Abd El Salam MM, Mahmoud Khalil M, El Din Ahmad HMG. Association between 5-HT receptor

- odd ratio gene promoter polymorphism and obesity. *The FACEB Journal* 2010; 24(1): 502-1
11. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*, Ed.4. Sastroasmoro S, Ismail S, editor. Yogyakarta: CV Sagung Seto; 2011.
 12. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. 5-HT_{2A} receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol. *Obesity research* 2002; 10: 585-9.
 13. Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2005; 90(5): 2653-58.
 14. Ying S, Liu XM, Sun YM, Pan SH. Genetic polymorphism c.1438A>G of the 5-HT_{2A} receptor gene promoter polymorphism is associated with abdominal obesity in Chinese Northern Han population. *Mol Biol Rep* 2009; 36(1): 91-9.
 15. Santos JL, Ochoa MC, Patino A, Azcona C, Martinez JA, Marti A. No evidence of association between the serotonin 2A receptor -1438G/A promoter polymorphism and childhood obesity in a Spanish population: a case-parent study and a matched case-control study. *Nutr Neurosci* 2005; 8(4): 207-11.
 16. Herbeth B, Aubry R, Fumeronf, Aubert R, Cailotto F, Siest G, Visvikis-Siest S. Polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and food intakes in children and adolescents: the stanislas family study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 467-70.
 17. Nonogaki K, Nozue K, Oka Y. Increased hypothalamic 5-HT_{2A} receptor gene expression and effects of pharmacologic 5-HT_{2A} receptor inactivation in obese ay mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351(4): 1078-82.
 18. Aubert R, Betoulle D, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people. *Intern J Obes* 2000; 24(7): 920-4.
 19. Ricca V, Nacmias B, Cellini E, Di Bernardo M, Rotella CM, Sorbi S. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism and eating disorders. *Neurosci Lett* 2002; 323(2): 105-8.