

# Gastrointestinal Fizyopatoloji

Filiz AKYÜZ, Kadir DEMİR

*Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji B.D., İstanbul*

Gastrointestinal sistem (GİS) ağızdan anüse kadar glandüler organlarla (tükrük bezleri, pankreas ve karaciğer) birlikte çalışan içi boş bir lümeninden oluşur. Gıdaların alımı ile birlikte GİS'in en önemli fizyolojik işlevi motilite, sekresyon, sindirim, emilim ve eliminasyondur. Bu işlevlerin senkronize çalışabilmesi için pek çok faktörün etkili olduğu karmaşık kontrol mekanizmaları vardır. Başlıca kontrol mekanizmaları endokrin, parakrin ve nöral sistemlerden oluşur.

Endokrin regülasyon GİS'de bulunan duyarlı hücrelerden (enteroendokrin hücreler) salınan peptid veya peptid olmayan hormonların kan yolu ile hedef hücrede etki göstermesidir. Enteroendokrin hücrelerden salınan sekretuar ürünler mekanik (gerilme vb) ve kimyasal (asid, osmolarite, besin) uyarılara cevap olarak salgılanırlar. Gastrin en güzel örneğidir, parasempatik aktivasyon ile antrumda bulunan enteroendokrin hücrelerden salınır ve mide asid salgılanmasını artırır. Kolesistokinin ince barsaktan salgılanır ve pankreas enzimlerinin lümenine akmasını sağlar. Sekretin tüm ince barsaklarda S hücrelerinden salgılanan bir peptiddir, en önemli etkisi safra ve pankreas kanallarından bikarbonat sekresyonunu uyarmasıdır. Parakrin regülasyon kimyasal *messenger*'in veya düzenleyici peptidin GİS'deki komşu hücrelere etkisi ile gerçekleşir. Histamin en önemli parakrin medyatördür. Histamin midede depolanır, enterokromafin hücrelerden salınır ve paryetal hücrelerden asid salınmasına neden olur. Somatostatinde antral mukozadan aside cevap olarak salınır ve gastrin salınımı inhibe eder.

GİS aynı zamanda ekstrensek ve interensek sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Ekstrensek sinir sistemi otonom sistemin parçasıdır ve traktus dışındadır. Hem parasempatik hem sempatik innervasyon vardır. Parasempatik innervasyonun büyük oranı vagus ile olmaktadır. Distal kolonda ve anorektal bölgede ise pelvik sinirlerle gerçekleşir. İntrensek sinir sistemi ise duvar içindeki myenterik (Aurbach peksusu) ve submukozal (Meisner) plexuslardan oluşur. Enterik sinir sistemi afferent, internöral ve efferent nöronlardan oluşur, bu yapı kısmen santral sinir sistemi tarafından kontrol edilse de, esas olarak kendi içinde kısa refleks arkaları ile fonksiyon gösterir. GİS'de pek çok hormon enterik sistemdeki nöronlarda bulunmuştur. Bu peptid ve hormonlar beyin-barsak peptidleri olarak adlandırılırlar. Innervasyonun intrensek ve ekstrensek sistemi beyin-barsak aksı olarak nitelendirilir.

Gastrointestinal sistem tarafından gıdaların alınması ile lümen içindeki içerik vagal uyarı ile santral sistemi harekete geçirir, ayrıca pek çok hümorale faktör de etkilidir. Kolesistokinin, glukagon benzeri peptid, ghrelin ve peptid YY gibi enteroendokrin hücreden salınan peptidlerin gıda alımını azalttıkları gösterilmiştir. En iyi gösterilmiş doyma sinyalinin kolesistokinin olduğu. Glukagon benzeri peptidde distal ince barsaktan salgılanır ve hipotalamusta arkuat nükleusa etki ederek doyum sağlar. Ghrelin midedeki endokrin hücrelerden salınır ve gıda alımını sağlar. Açlıkta artar, yemekle birlikte azalır. Daha pek çok kompleks sinyaller gıda alımını düzenler (yağ dokusundan salınan adinopektin, visfatin, resistin, leptin vb).

Gıdaların alınması ile birlikte gastrointestinal traktusta, kompleks mekanizmalar ile gıdaların sindirimi, emilimi ve eliminasyonu başlar. Mide sekresyon kapasitesi ile kompleks bir organdır. Hidroklorik asit (HCl), başlıca gastrin sekresyon olmasına karşın, midede ayrıca pepsinojen, mukus, bikarbonat, intrinsek faktör, prostaglandinler ile yukarıda bahsedilen düzenleyici peptidler ve kimyasal *mesajcılar* bulunur.

Mide anatomik (fundus, korpus, antrum) ve fonksiyonel (oksintik ve pilorik bezler) olarak bölümlere ayrılır. Oksintik bölüm veya paryetal hücreler %80'ini oluşturur (fundus ve korpusta). Pilorik bezler ise antrumda daha çok G hücreleri veya gastrin sekrete eden hücrelerden oluşur (%20). Oksintik bezlerde enterokromafin benzeri hücre, mukoz hücreler, esas hücreler ve D hücreleri bulunur. Pilorik bezlerde Enterokromafin hücreler, D hücreleri ve G hücreleri bulunur. Nöroendokrin hücreler %1'ini oluşturur. Enterokromafin hücreler atriyal natriüretik peptid (ANP), serotonin ve adrenomedullin içerir. Enterokromafin benzeri hücreler histamin, D hücreleri somatostatin ve amilin, A veya Gr hücreleri ghrelin ve obestatin içerirler.

Asid sekresyonunun regülasyonu 2 aşamada sağlanır.

- Suprasellüler
- Sellüler

Paryetal hücrelerden başlıca gastrin, histamin ve asetilkolin asid salınımını sağlar. İnhibe edenler ise somatostatin, büyüme hormonları ve prostaglandinlerdir. Son yıllarda paryetal hücrede keşfedilen hidrojen-potasyum-uyarılan

adenozin trifosfataz bir başka tanımlama ile proton pompası (Şekil 1) ve Nobel ödülü kazanan H.pylori buluşu asid-peptik ülser hastalıklarına yaklaşımı değiştirmiştir.

Asid sekresyon hızı oksintik mukozada infeksiyon (H.pylori gibi) veya atrofik gastrit olmadıkça çok fazla değişken değildir. Asid proteinlerin sindirimi ve demir, kalsiyum ve B12 vitamini emilimini sağlar, aynı zamanda bakteriyel aşırı gelişimi ve enterik infeksiyonları önler. Asid mukozal defans mekanizmalarının üzerine çıktığı zaman ülser gelişir.

Uyarılmamış istirahat halindeki inaktif pompa sitoplasmik tubul içindedir (Şekil 1). Uyarılması ile birlikte (gıda

alımı ile gastrin, histamin ve Ach reseptörleri aktive eder) H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesi apikal plasma membranı ile füzyona uğrar. Proton pompa inhibitörleri (PPI) zayıf baz bileşiklerdir (pKa 4-5), asid ortamda protone (iyonize form) formda olduğundan membranlardan geçemez. pH <4 birikirler, ortam pH'sı onların pKa değerine geldiğinde (gıda alımı) yarısı nonprotone (iyonize olmayan form) yarısı protone halde olacaktır. Kanda (pH 7.4) PPI esas olarak nonprotone olup hücre membranlarından geçer. Paryetal hücrelerde ise (pH<1) PPI'ların >99 protone haldedir ve hücre içine hapsolür. Bu nedenle PPI'ların etkin olması için yemekten (sabah kahvaltısı veya gerekirse akşam yemeği) 30 dk-1 saat önce alınması gerekmektedir. Etkisiz olmasının en önemli nedenlerinden biri yemekle ilişkisiz alınması veya yatarken alınmasıdır.

Akut H.pylori infeksiyonunda, pılorik bezlerde D hücrelerinden somatostatin sentezini artırarak gastrin salınımını azaltır, dolayısı ile asid salgısının azalmasına neden olur. Buna karşın kronik H.pylori infeksiyonunda ise gastritin lokalizasyonuna göre asid salgısının etkilenmesi değişiktir. Eğer infeksiyon yaygın ve pangastrit mevcut ise, oksintik bezlerin etkilenmesi ile asid salınımı azalabilir, oysa antral gastritte somatostatinin azalması, hiper-gastrinemi ile birlikte asid salınımı artabilir. Pangastritli hastalarda asid salınımında azalmaya bağlı olarak reflü semptomları ve komplikasyonları (Barrett gibi) daha az görülür ve H. pylori infeksiyonu reflüden kişiyi koruyabilir. Bu durumda H.pylori eradikasyonu sonrasında asid salgılanmasında artış reflü semptomlarının ortaya çıkmasına veya artmasına neden olabilir.<sup>4-5</sup> Bunun yanı sıra antral gastritte H pylori eradikasyonu artan asid salınımında azalma ile reflü semptomlarının azalması veya kaybolmasına neden olabilir. H.pylori eradikasyonu ile alt özofagus sfinkterinde basınçta azalma olmasına rağmen reflü semptomlarının artmadığı gösterilmiştir. Bu konuda henüz netleşmiş bir konsensus yoktur.

Beyin barsak aksı santral sinir sistemi ve gastrointestinal traktustaki enterik sinir sisteminin birbirleri ile

**Tablo 1: Malabsorpsiyon Nedenleri**

**Mide hastalıkları**

- Otoimmün gastrit
- Atrofik gastrit
- Mide rezeksiyonu

**Pankreas hastalıkları**

- Kronik pankreatit
- Kistik fibroz
- Konjenital enzim eksiklikleri
- Pankreas tümörleri
- Karaciğer hastalıkları
- Safra asidi sentez ve transport bozuklukları
- Siroz, PSK, PBS

**Barsak hastalıkları**

- Amiloidoz
- Otoimmün enteropati
- Çölyak hastalığı
- Kollejenöz sprue
- Crohn hastalığı
- Hipogammaglobulinemi
- Fistüller
- IPSID (İmmunoproliferatif small intestinal disease)
- İnfeksiyonlar (tbc, giardiya,Whipple)
- İntestinal iskemi
- İntestinal lenfoma
- Mastositoz
- Radyasyon enteriti

**Nöroendokrin tümörler**

- Karsinoid
- Gastrinoma
- Glukagonoma
- Somatostatinoma

**Lenfatik hastalıklar**

- İntestinal lenfanjiyektazi
- Travma

**Kardiyak ve vasküler hastalıklar**

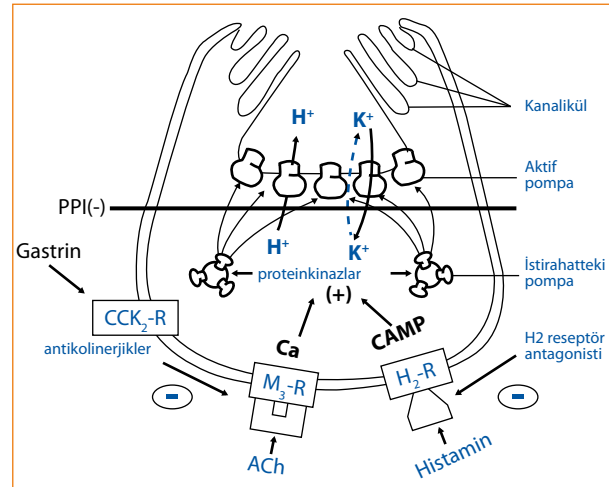
- Konjestif kalp yetersizliği
- Konstriktif perikardit
- Portal hipertansiyon

**Endokrin hastalıklar**

- Addison
- Otoimmün poliglanduler sendrom
- DM, Hipertiroidi

**Sistemik hastalıklar**

- Nörofibromatozis tip 1, SLE, skleroderma



**Şekil 1: Paryetal hücredeki proton pompası; asid sekresyonu ile paryetal hücredeki reseptörler uyarılır ve proteinkinaz aktivasyonu ile istirahat halindeki pompa lümen kanaliküller aracılığı ile hidrojen sekrete eder.<sup>2</sup>**

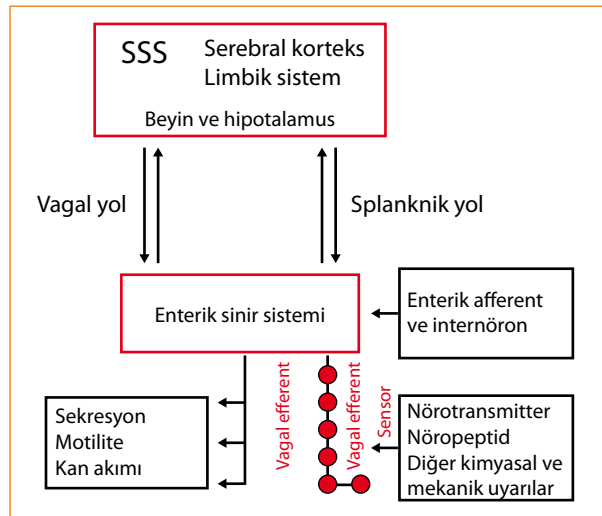
olan bağlantılarından oluşur. Beyin barsak aksında 2 ana yol vardır. Parasempatik-kolinerjik sistem (vagal, sakral sinir trunkusu) ve sempatik-noradrenerjik sinir sistemi (splanknik). Afferent uyarılma GİS'de lümen içi kimyasal uyarılar, duvar gerilmesi ve inflamasyon ile olmaktadır (Şekil 2). Efferent cevap sindirimin sefalik fazında gerçekleşir. Pek çok fonksiyonel GİS hastalıklarının patogenezi beyin-barsak aksı sistemi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Hatta örtüşen (irritabl barsak sendromu + reflü hastalığı, fonksiyonel dispepsi + irritabl barsak sendromu vb) fonksiyonel hastalıkların altında yatan patofizyoloji bu ilişki ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Gıda alımının kontrolü ve doyma bu akstaki peptid ve hormonlarla sağlanmaktadır. Lateral hipotalamustaki beslenme merkezi ile ventromediyal hipotalamustaki doyma merkezi tarafından kontrol edilir. Balonla yapılan gastrik distansiyon yeme merkezini inhibe eder. Yemek yeme bu merkezi geçici olarak inhibe eder. Yağlı ve karbonhidratlı besinlerden sonra salınan kolesistokinin pankreas enzim sekresyonu, safra sekresyonu ve safra kesesi kontraksiyonu ve safra boşalması; mide boşalmasının inhibisyonu, mide sekresyonunun inhibisyonu yanında yeme merkezini inhibe ederek gıda alımını durdurur. Bunu da vago-vagal refleksi ile gerçekleştirir. Oxyntomedullin (OXM) gıda alımından sonra distal ince barsak endokrin hücrelerden salınan ve anoreksijenik bir peptiddir. IV infüzyonları açlığı hızlı bir şekilde durdurduğu görülmüştür. Mekanizması belli değildir. Yukarıda da bahsedildiği gibi ghrelin'in açlıkta kan düzeyi artar, gıda alımı ile azalır. Yemek alımında esas rol oynadığı ve motilin benzeri etki gösterdiği gösterilmiştir.

Özet olarak gastrointestinal sistem, karmaşık, kompleks ve henüz aydınlatılmamış pek çok fonksiyonu olan bir sistemdir. Bugün için fonksiyonel dediğimiz pek çok hastalığın gelecekte fizyopatolojisi daha net aydınlanacaktır.

## Malabsorpsiyon Sendromları

Malabsorpsiyon sendromları denilince tüm bu sistemdeki lümen içi, mukozaya ait ve mukoza sonrası (vasküler,



**Şekil 2:** Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemi arasındaki 2 taraflı nöronal uyarılar.<sup>7</sup>

lenfatik) sistemdeki patolojilere bağlı gelişen hastalıklar aklı gelir (Tablo 1). Normalde karbonhidratlar, yağlar, proteinler, az miktarda mineral ve vitaminler vücudun yakıt kaynaklarıdır. Yakıt kaynaklarının sindirimi hidrolizle gerçekleşir. Hidroliz, karbonhidratlar için polisakkarit ve disakkaritlerin monosakkaritlere ayrışma, yağlar için trigliseritlerin gliserol ve yağ asitlerine ayrışma, proteinler için aminoasitlere ayrışma suretiyle gerçekleşir. Tüm sindirim enzimleri protein yapısındadır. Emilim, aktif taşıma ve difüzyon mekanizmalarıyla gerçekleşir. İnce barsak günlük birkaç kilogram karbonhidrat, 500 gram yağ, 700 gram protein ve 20 litreden fazla su emilimi yapacak kapasiteye sahiptir. Kalın bağırsakta sıvı ve elektrolit emilimi devam eder; besin emilimi yapılmaz.<sup>8,9</sup>

**Karbonhidratlar:** Diyet yoluyla alınan karbonhidratın üç ana kaynağı sükröz, laktöz ve nişastadır. Karbonhidratların sindirimi ağızda başlar. Parotis bezinden salınan amilaz vasıflı pityalin enzimi, nişastayı maltoz ve küçük glukoz polimerlerine hidroliz eder. Besin içeriği ağızda çok kısa süre kaldığı için az miktarda hidroliz gerçekleşebilir. Midenin korpus ve fundus bölgelerinde karbonhidrat sindirimi, gastrik sekresyona bağlı düşük pH'nın tükrük kaynaklı amilaz aktivitesini baskılamasına dek devam eder. Bu zamana kadar nişasta içeriğinin yaklaşık 1/3 ü hidrolize uğrayarak maltoza dönüşmüş olur. Duodenuma ulaşan pankreatik sekresyondaki yüksek amilaz içeriği nedeniyle duodenum nişasta sindiriminin en çok yapıldığı yerdir. Amilaz, neredeyse tüm nişasta moleküllerini maltoz ve küçük glukoz polimerlerine hidrolize eder. İnce barsak enterositlerindeki mikrovillusların fırçası kenarları laktaz, sükröz, maltaz ve  $\alpha$ -dekstrinaz enzimlerini ihtiva eder. Bu enzimler disakkaritleri monosakkaritlere dönüştürür. Monosakkaritler ve disakkaritler emilen karbonhidratların başlıca yıkım ürünleridir. Nişastanın yıkım ürünü olan glukoz, en fazla miktarda elde edilen karbonhidrattır. Süt kaynaklı galaktoz ve fruktoz diğer iki önemli monosakkarit kaynaklarıdır. Glukoz emilimi, Na aktif taşınmasına bağımlı kotransport mekanizmasıyla gerçekleşir. Glukoz enterosit içine girdikten sonra kolaylaştırılmış difüzyon ile interstisyuma geçer. Galaktoz da benzer mekanizmayla emilir. Fruktozun enterosit içine ve dışına transportu sadece kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Kolaylaştırılmış difüzyon aktif bir olay olmadığından fruktoz taşınması, glukoz ve galaktoz taşınmasının yaklaşık yarısı kadardır. Fizyopatolojiden de anlaşılacağı gibi karbonhidrat malabsorpsiyonu pankreas yetersizliklerinde özellikle tümörlerinde, konjenital mukozal enzim defektlerinde, intestinal rezeksiyon ve by-passlarda sıklıkla görülür.<sup>10</sup>

**Proteinler:** Proteinler, peptid bağlarıyla bağlanmış aminoasit topluluklarıdır. Protein sindirimi midede esas hücreler tarafından sekrete edilen pepsin tarafından başlatılır. Pepsin, asidik mide ortamında en aktif durumdadır. Pepsin et kaynaklı gıdaların ana bileşeni olan kollajeni sindirir. Pepsin aktivitesi tüm protein sindiriminin %20 sinden sorumludur. Protein sindiriminin önemli bir kısmı, pankreatik proteolitik enzimlerce ince barsak proksimalinde gerçekleşir. Tripsin, kimotripsin, proelastaz ve karboksipolipeptidaz başlıca pankreas

kaynaklı proteolitik enzimlerdir. Bu enzimler, proteinleri dipeptid, tripeptid ve farklı daha büyük moleküllere parçalarlar. Duodenum ve jejunum mikrovillus fırçamsı kenarlarında bulunan peptidazlar polipeptidleri dipeptid, tripeptid ve aminoasitlere sindirir. Enterosit içine emilim Na kotransportuyla beraber gerçekleşirken bazı aminoasitler Na kotransportundan bağımsız şekilde kolaylaştırılmış difüzyonla emilirler. Enterosit içine alındıktan sonra kalan dipeptid ve tripeptidler aminoasitlere hidrolize edildikten sonra kana karışırlar. Sonuç olarak proteinlerin emilimi ve sindirimi klinik olarak kronik pankreatitte, edinsel laktaz eksikliği, yaygın mukozal hasarda (çölyak, Crohn hastalığı), venöz staz ve obstrüksiyonda (solid tümör, lenfoma) ve otonomik nöropatide bozulur.<sup>11,12</sup>

**Yağlar:** Trigliseritler, diyet kaynaklı yağın major formudur. Lingual bezler tarafından salgılanan lingual lipaz enzimi, midede az miktarda da olsa yağ sindirimi yapar. Neredeyse tüm yağ emilimi ince barsaklarda gerçekleşir. Mide kontraksiyonlarının yardımıyla emulsifikasyon gerçekleşir. Böylece yağ globüllerinin küçük moleküllere parçalanarak suda çözünebilir sindirim enzimleriyle olan teması artırılması hedeflenir. Safra salgısı, emulsifikasyonun gerçekleşmesinde önemli katkıya sahiptir. Safra içeriğindeki yağ asitleri ve lesitin, yağ globüllerini daha küçük parçalara ayırarak geniş yüzey alanı oluşturur. Pankreatik lipaz, trigliserit sindiriminden sorumludur. Trigliseritleri, yağ asitleri ve 2-monogliseridlere hidrolize eder. Safra tuzları, emulsifikasyonu sağlamalarının yanı sıra miçel formasyonu oluşumuna yardımcı olur. Böylece yağ asitleri ve monogliseritler polarize kürecikler içinde taşınabilirler. Miçel oluşumları, enterositlerin fırçamsı kenarına ulaştıklarında monogliserit ve serbest yağ asitleri difüzyon yoluyla derhal enterosit içine girerler. Enterosit içinde endoplazmik retikulumda tekrar birleşerek trigliseritleri oluştururlar. Trigliseritler, Golgi cisimciğinde kolesterol ve fosfolipidlerle birleşerek şilomikron adı verilen polarize globülleri oluştururlar. Şilomikronlar, golgi cisimciğinden eksositoz ile salgılanır ve lenf akımına karışırlar. Lenf sistemindeki şilomikronlar, duktus torasikus vasıtasıyla boyun venlerine dökülerek sistemik dolaşıma katılırlar. Yine fizyopatolojiden de anlaşılacağı gibi yağların emilim ve sindirimi karaciğerin parankimal hastalıkları, obstrüktif biliyer hastalıklar, pankreas hastalıklarında, hipertiroidide (hızlı pasaj) ve lenfatik obstrüksiyonda sıklıkla görülür.<sup>13</sup> Özellikle lenfatik blokaj vakalarında unutulmaması gereken bir bilgi vardır. Orta zincirli yağ asitleri (C6-C10 karbonlu yağ asitleri) şilomikron yapısına girmeden, direkt enterositlerden portal vene geçerek karaciğere ulaşırlar. Bu özellikle lenfatik blokajda (intestinal lenfanjiektazi gibi) yağ metabolizmasını düzeltmede yararlı bir diyet faktörü olarak değerlendirilir.

**Diğer Maddeler:** Su, enterositlere difüzyon yoluyla girmektedir; kimusun konsantrasyonuna göre iki yönlü transportu mümkündür. Kimus dilüe ise, su hücre içine girerken; kimus konsantrasyonunda ise, kimus konsantrasyonunu plazma ile izoosmolar hale getirecek şekilde hücreden dışarı çıkar. Sodyum hücre içine difüzyon

yoluyla girer; bazolateral membrandan aktif transport yoluyla interstisyuma geçer. Su, sodyum gradyentini takip edecek şekilde hücreler içinde ve paraselüler alanda hareket eder. Sodyum emilimi aldosteron tarafından düzenlenir. Aldosteron düzeyi, dehidratasyon varlığında artar. Aldosteron; sodyum, klor ve su emilimini artırır; böylece feçes ile sodyum kaybı engellenir, su kaybı minimal düzeylere iner. Pankreas ve safra salgıları ile sekrete olan bikarbonat CO<sub>2</sub> olarak kana geri emilir. Kalsiyum, paratiroid hormon ve D Vitamini kontrolünde duodenumdan emilir. Demir, ince barsaktan aktif olarak emilir. A,D,E ve K vitaminleri yağ çözünen vitaminler olup terminal ileumdan emilirler. Kalın barsak günde 7 litreye varan sıvı emilim kapasitesine sahiptir. Henüz emilmemiş olup kolona ulaşan sodyum ve klor iyonları, proksimal kolonda emilirler. Kolon, klor emilimi yaparken lümenine bikarbonat sekrete eder. Devam eden sodyum ve klor absorpsiyonu, su emilimi için gerekli olan osmotik gradienti sağlar.<sup>14</sup>

Sonuç olarak fizyopatolojinin iyi bilinmesi ile birlikte özellikle GİS'i ilgilendiren sindirim ve emilim bozukluklarına yaklaşım daha doğru olacaktır.

## Kaynaklar

1. Pandolfi SJ, Raybould HE, Yee HF. Integrative responses of the gastrointestinal tract and liver to a meal. In: Textbook of Gastroenterology 5th ed. Ed by Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. Black Well pub. 2009; 3-39.
2. Konturek SJ, Brzozowski T, Konturek PC, et al. Brain-gut and appetite regulating hormones in the control of gastric secretion and mucosal protection. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 2:7-31.
3. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1842-1860.
4. Gillen D, Wirz A, Ardill JE, et al. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116: 239-247.
5. Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, et al. Reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1061-1065.
6. Besisk F, Sürücü F, Mungan Z, et al. *Helicobacter pylori* eradication lowers esophageal sphincter pressures in functional dyspepsia patients. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(42):1772-1775.
7. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55:137-154.
8. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Classification of malabsorption syndromes. *Dig Dis* 2008;26(2):104-111.
9. Valentini G, Capristo E, De Vitis I, Gasbarrini G. Malabsorption: current diagnosis trends. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2000;46(1):35-44.
10. Singh D, Laya AS, Clarkston WK, Allen MJ. Jejunioleal bypass: a surgery of the past and a review of its complications. *World J Gastroenterol* 2009;15(18):2277-2279.
11. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1673-1676.
12. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1042-1066.
13. Setchell KD, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S17-22.
14. Winter TA. The effects of undernutrition and refeeding on metabolism and digestive function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(5):596-602.