

BÖLÜM 6

SAFRA ASİTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

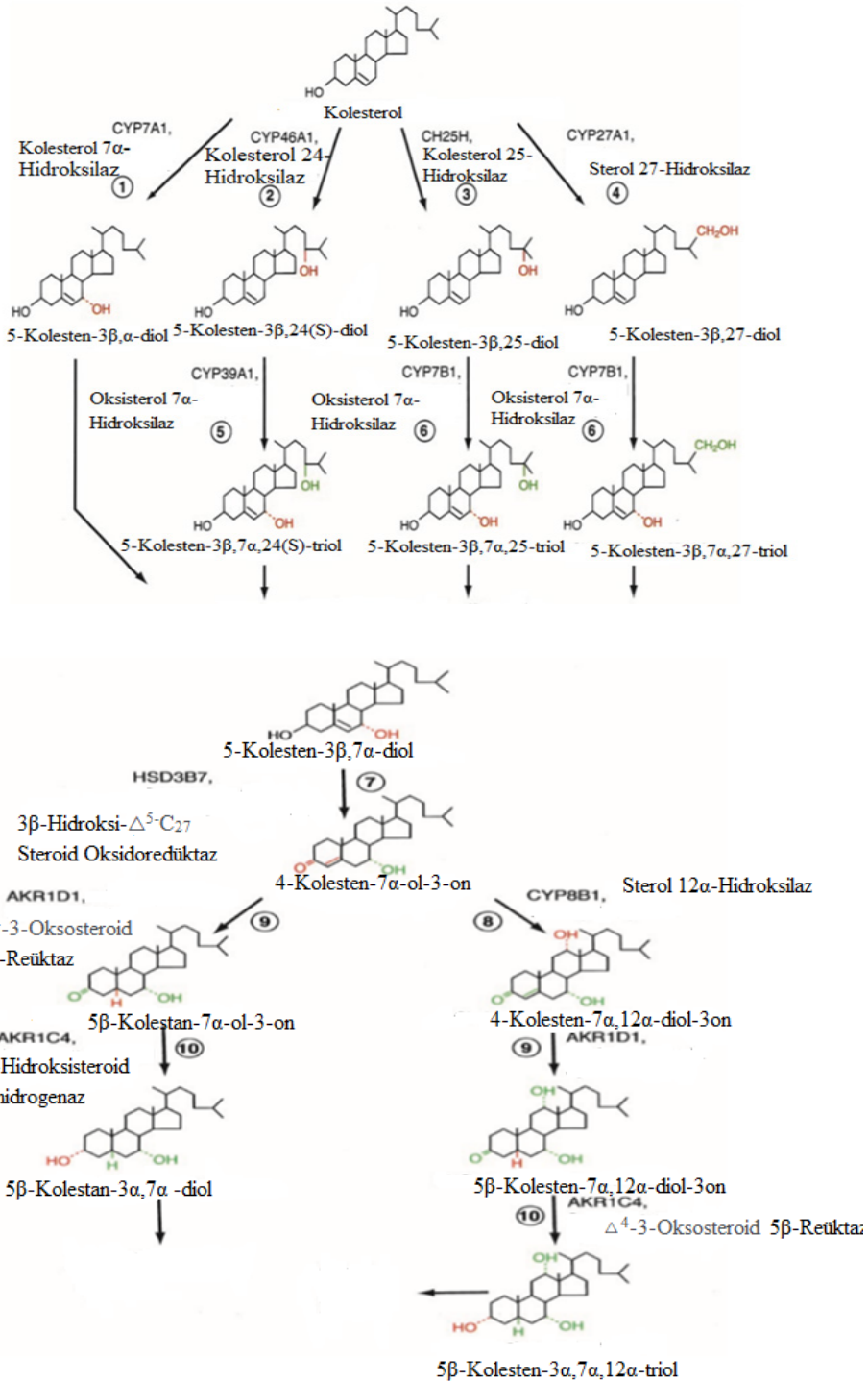
Gamze GÖK¹

SAFRA

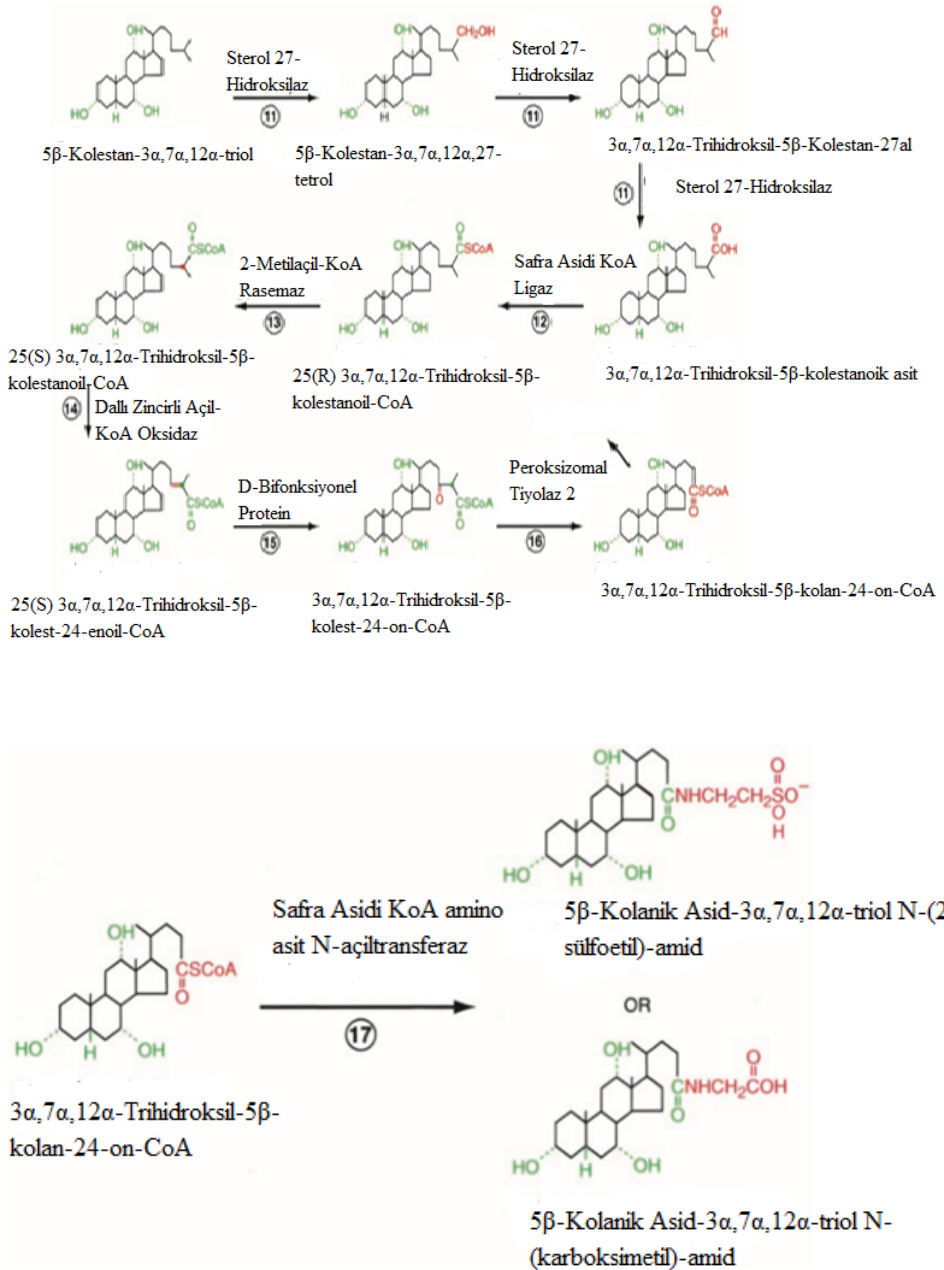
Yetişkin bir insan karaciğeri her gün yaklaşık 500 mg kolesterolü safra asitlerine dönüştürür (1). Safra sıvısı, karaciğerde yapılmaktadır. Bu sıvının rengi sarımtırak yeşilimsidir. Plazma ve safra sıvısı aynı ozmolariteye sahiptir. pH'sı 7.8'dir (2). Karaciğerden salgılanan günlük safra miktarı yaklaşık 600 ml ile 1200 ml arasında değişmektedir. Safra sindirimde görev alır bu nedenle bazı metabolizma işlemleri tamamlanmış ürünler safraya atılır. Safra; kolesterol, lesitin, plazma elektrolitleri, safra tuzları, biliverdin ve bilirubin gibi safra pigmentleri içerir. Safra hepatositlerde yapıldıktan sonra salgılanır. Epitel hücreleri, safra kanalı boyunca sekretin ile uyarılan, bikarbonat ve sodyum iyonları içeren sulu bir salgı salgılayarak safraya ilave ederler. Bu salgı safra miktarını %100'e kadar arttırarak mideden gelen asidi nötralize eder (3).

Safra asitleri yapılarında yirmi dört adet karbon atomu içerirler. Safra asitlerinin sentezi karaciğerde olur. Safra asidinin sentezi; sterol öncüllerinin hidrokisilyasyonu ile başlar, halka yapılarında modifikasyonlar meydana gelir, oksidasyon ve yan zincir kısaltılmasından sonra bir amino asit ile konjügasyon sağlanır. On yedi basamaklı bu süreçte yer alan enzimler endoplazmik retikülüm, mitokondri, sitozol ve peroksizom organellerinde bulunur. Safra asidi sentezinde meydana gelen bozukluklar farklı hastalıklara yol açarlar. Genel olarak, erken biyosentez aşamalarını etkileyenler yenidoğanlarda hastalığa neden olurken, daha sonraki adımları etkileyenlerin sonuçları farklılık gösterir (1).

¹ Uzm., Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, gamze_gok@outlook.com



Güncel Biyokimya Çalışmaları IV



Şekil 1: Safra Asitlerinin Sentezi (1)

Kolesterol 7 α -Hidroksilaz Eksikliği

Safra asidi sentezinde klasik ve alternatif olarak adlandırılan iki yol vardır. Sentez yaklaşık %95 oranında klasik yol kullanılarak olur. Bu yolda hız sınırlayan enzim kolesterol 7 α -hidroksilaz'dır. Alternatif yolda rol alan enzimler ise sterol 27- hidroksilaz ve 25-hidroksikolesterol-7- α hidroksilaz'dır (4). Kolesterol 7- α hidroksilaz eksikliği olan bireylerde plazma kolesterol seviyeleri yükselir. Safra asidi atılımının azalması ile karaciğerde kolesterol birikir. Pullinger ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada; kolesterol 7- α hidroksilaz eksikliği olan hastaların hiperlipidemi tedavisine dirençli olduklarını ve plazma kolesterol ve trigliserit seviyelerinin kontrol altına alınabilmesinin atorvastatin ve niasin kombinasyonu kullanımı ile mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Wang ve ark. (6) ratlarda yapmış oldukları çalışmada Cyanidin-3-O- β -glucoside tüketiminin hiperkolesterolemide azalma, fekal safra asit atılımında artma ve hepatik kolesterol 7 α -hidroksilaz enzim ekspresyonunda artma sağladığını göstermişlerdir.

Sterol 27-Hidroksilaz Eksikliği

Sterol 27-hidroksilaz kaybı nöropatolojik bir bozukluk olan serebrotendinöz ksantomatozise (CTX) neden olur. CTX, normal safra asitlerinin sentezinin azalması ve anormal safra alkollerinin sentezi ile karakterizedir. Miyelin kılıflarda biriken steroller nöronların düzenli yapısını bozarak nörolojik disfonksiyona ve ölüme neden olur (7). Sterol 27-hidroksilaz eksikliği kenodeoksikolik asit (CDCA) sentezini engeller. Literatürde neonatal sarılığı ve Sterol 27-hidroksilaz eksikliği olan 14 hastaya rastlandığı bildirilmiştir. Lipiński ve ark. (8) yapmış oldukları olgu çalışmasında; neonatal sarılığı ve Sterol 27-hidroksilaz eksikliği olan iki kardeşten birinin 10 haftadan itibaren kolestatik sarılık ile teşhis edildiğini, 8 aylıkken karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyduğunu, 3 yaşında ise hemolitik anemi ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hayatını kaybettiğini belirtmiştir. Aynı çalışmada diğer kardeşin yaşamının ilk gününden itibaren kolestatik sarılık ile teşhis edildiği ve 4 aylık olunca CDCA tedavisi başladığı belirtilmiştir.

Oksisterol 7- α Hidroksilaz Eksikliği

Oksisterol 7- α hidroksilaz eksikliğinde hepatotoksisite görülmektedir (9). CYP7B1 tarafından kodlanan oksisterol 7 α -hidroksilaz eksikliğinin, ölümcül infantil progresif intrahepatik kolestaz ve kalıtsal spastik parapleji tip 5 ile ilişkili olduğu ve bebeklik döneminde karaciğer hastalığı ile başvuran CYP7B1 mutasyonlu hastaların çoğunun karaciğer yetmezliğinden öldüğü, ancak CDCA tedavisine yanıt vererek hayatta kalan iki kişinin bulunduğu bildirilmiştir. (10).

3 β -Hidroksi- Δ 5-C27-Steroid Oksiredüktaz Eksikliği

3 β -Hidroksi- Δ 5-C27-Steroid Oksiredüktaz enzim eksikliği ilk olarak 1987 yılında tarif edilmiştir. Bu enzimin eksikliği yenidoğanda sarılık, karaciğer büyümesi, yağda çözünen vitaminlerde eksiklik ve lipit emilim bozukluğuna neden olur (1). Yamato ve ark. (11) yapmış oldukları çalışmada; 3 β -Hidroksi- Δ 5-C27-Steroid Oksiredüktaz enzim eksikliğinde CDCA tedavisinin faydalı olduğunu ve bu enzim eksikliğinin geç teşhis edilmesine hastanın ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımının neden olabileceğini ve bu hastalarda prednizolon kullanımının kontrendike olabileceğini belirtmişlerdir.

Δ 4-3-Oksosteroid 5 β -Redüktaz Eksikliği

Δ 4-3-Oksosteroid 5 β -Redüktaz eksikliği hepatatoksositeye ve karaciğer yetmezliğine neden olur (12). Eksikliğinin primer safra asitlerinde önemli ölçüde azalmaya neden olurken ve Δ 4 allo safra asitlerinde birikmeye neden olduğu belirtilmiştir (13).

2-Metilaçil-CoA Rasemaz Eksikliği

2-Metilaçil-CoA Rasemaz eksikliğinde plazmada pristanik asit seviyeleri artmaktadır (14). Gündüz ve ark. (15) yapmış oldukları çalışmada; peroksizom ve mitokondride bulunan alfa metil açil Co-A rasemaz eksikliğinin nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olduğunu belirtmişler ve etiyojisi bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliklerinde çok uzun zincirli yağ asitlerinin kontrol edilmesini önermişlerdir.

Safra Asitleri

Safra asitlerinin primer ve sekonder formları vardır. İnsanlarda sentezlenen kolik asit (CA) ve CDCA primer safra asitleridir. CA; üçüncü, yedinci ve onikinci karbon atomlarının her birinde hidroksil grubu içerir. CDCA, üçüncü ve yedinci karbon atomlarının her birinde hidroksil grubu içerir. Sentez sonrası primer safra asitlerinin konjügasyonu bağırsakta bakteriyel enzimler vasıtasıyla taurin ya da glisin ile olmaktadır. Konjügasyon yapılarak yedinci karbondan bulunan hidroksil grubu ayrılır ve artık oluşan safra asitleri 7-deoksi formundadır. Böylece CA'dan; deoksikolik kolik asit (DCA) oluşurken; CDCA'dan litokolik asit (LCA) oluşur. DCA ve LCA sekonder safra asitleridir. (1,16).

Safra Asitlerinin Düzenlenmesinde Rol Alan Reseptörler

Safra asitleri reseptörlerle etkileşerek; hücre içinde ve dışında sinyal molekülü gibi davranırlar. (17). Bu etkileşimleri nedeni ile hormona benzer özellik gösteriri-

ler. Androstan reseptörleri, vitamin D reseptörleri ve Farnesoid X reseptör (FXR) grubu nükleer reseptör grubuna dahil olan ve safra asitleri ile uyarılabilen reseptörlerdir. Safra asitleri bu gruba dahil olmayan G-protein coupled reseptör diğer adı ile TGR5'i de uyarabilirler. Safra asitleri, hipofizde, midede, ince bağırsakta, karaciğerde, adrenal bezlerde, kolonda, yağ dokusunda, plasentada, dalakta, akciğerde, meme dokusunda, böbrekte ve iskelet kaslarında bulunan bu reseptörlerin uyarılmasında rol alırlar. DCA, LCA ve Taurolitokolik asit (TLCA), TGR5'e bağlanırken afinitelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Fakat; CDCA , UDCA ve CA, TGR5'e bağlanırken afinitelerinin düşük olduğu görülmüştür (18).

TGR5, hücre içi cAMP seviyesinde artışa neden olur. Kas hücrelerinde ve kahverengi yağ dokusunda tip 2 iodotironin deiodinazın aktivasyonunu sağlayarak; enerji harcanmasının kontrolünde rol alır. Farelerde yapılan çalışmada; safra asitlerinden zengin beslenme protokolü uygulanan farelerin enerji harcanmalarında artış olduğu ve beslenme şekilleri nedenine dayanan obezitenin gelişmediği bildirilmiştir (19).

Safra asitleri FXR'yi uyararak; hem glukoz metabolizmasında hem de kolesterol metabolizmasında bulunan genlerin transkripsiyonlarında aktivatör olarak görev yaparlar. CA'nın uyarısı ile aktive olan FXR glukoneogenez basamaklarında bulunan fosfoenolpirüvat kinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6-fosfataz enzimlerinin genlerinin ekspresyonun azalmasında rol alır; böylece glukoneogenez azalmaktadır (18). Glikodeoksikolik asit (GDCA) artışı ile insulin direnci ilişkili bulunmuştur (20). Kolesterol metabolizmasında rol alan FXR hedef geni safra asitleri ile kontrol edilmektedir. Aktive olmuş FXR'nin, LDL reseptör ekspresyonunu uyardığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir fakat in vivo çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilememiştir (18).

FXR kanser patogenezinde önemli rol oynar. Yapılan araştırmalarda karaciğer kanserinde aktive FXR'nin, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunun artması, onkogen transkripsiyonunun inhibisyonu ile bağlantılı olarak koruyucu etki gösterdiği gözlemlenmiştir. FXR'nin aktivasyonu kolon ve prostat kanserinde protektif etki gösterirken, özofagus, pankreas ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde kanser oluşumunu teşvik edici etki gösterir. Meme kanserinde ise tümörün büyüklüğüne ve östrojen reseptörlerinin pozitif olmasına bağlı olarak hem kanserden koruyucu hem de kanseri teşvik edici özellik gösterebilir (17). Barrett özofagus hücrelerinde Glikoursodeoksikolik asit koruyucu etkiye sahiptir (21).

Safra Asitleri ve İlişkili Hastalıklar

Safra asitleri birçok hastalığın patogeneğinde rol almaktadır. Kolestazın tanımı geniştir. Safra üretiminde oluşan bozukluk ya da safra salgılanmasında, akışında oluşan bozukluk gibi durumların her biri ayrı ayrı ya da birlikte kolestaza neden olur. Sarılık, halsizlik, kaşıntı içeren bu klinik duruma enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, genetik hastalıklar, ilaçlar neden olabilir. Kolestaz genellikle karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir (22). Kuipers ve ark. (23) yaptıkları araştırma ile ratlarda kolestatatik etki için sülfatlanmış glikolitik asit salgısının gerekliliğini göstermişlerdir.

Gebelikte görülen intrahepatik kolestaz, gebelik sürecinde en fazla karşılaşılan karaciğer hastalığıdır. Anne ve fetusun klinik tablosuna etki eden ve genellikle gebeliğin son üç ayında bulgu gösteren bu hastalık için; açlık durumundaki total serum safra asit değerinin 10 $\mu\text{mol/L}$ den fazla olması, iki saatlik toklukta total serum safra asit değerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olması tanı koydurucudur. Semptomları iyileştirmede en etkili ilaçlardan biri olduğu çalışmalarca gösterilen UDCA'dır. UDCA'nın safra yolu hücrelerinde koruyucu etki gösterdiği ve safra dolaşımının artmasına katkı sağladığına inanılmaktadır (22).

Oktar ve ark. (24) sıçanlararla yapmış oldukları çalışmanın sonucunda; primer safra asitlerinin oral yolla uygulamasının gastrointestinal enflamasyonların tedavisi için faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Ward ve ark. (25) yapmış oldukları çalışmada LCA ve UDCA'nın kolonda antiinflamatuvar etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir.

Collazos (26) yapmış olduğu çalışmada; kronik aktif hepatit hastalarında GCA'nın özgülüğünün yüksek olduğunu ve sirotik olmayan karaciğer hastalarında, hastalığın histolojik şiddeti ile uyumlu olarak ilgili durumu yansıttığını göstermiştir. Wang ve ark. (27) yaptıkları çalışmada Tauroursodeoksikolik asidin ratlarda nonalkolik karaciğer hastalığında; bağırsak enflamasyonunu engellediğini göstermişlerdir. Siroz belirteci olan TCA'nın siroz biyobelirteci olmasının yanısıra siroz oluşumunu desteklediği ve karaciğer sirozunun önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olduğu belirtilmiştir (28).

Safra asidi sentezi bozukluklarında ve Zellweger Sendromunda CA, güvenli, etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak kullanılmaktadır (29).

Yapılan araştırmalar safra asidi metabolizması bozukluklarının doğru ve etkin tedavisine yardımcı olarak gelecekte kişiye özgü genetik, yeni tedavilerin bulunabileceği umudunu bizlere vermektedir.

KAYNAKÇA

1. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:137-74. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712. Epub 2003 Jan 16. PMID: 12543708.
2. Saunders WB. editor. *Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996; p.886
3. Üçok, K., Mollaoglu, H., Genç, A., Akkaya, M. ve Şener, Ü., "Safla Sistemi Fizyolojisi", *Cerrahi Sanatlar Dergisi* 3 (1), s.1-8, 2010.
4. Pikuleva, I. A., Cholesterol-metabolizing cytochromes P450. *Drug Metab. Dispos.* 2006, 34, 513-520.
5. Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK, Erickson SK, Verhagen A, Rivera CR, Mulvihill SJ, Malloy MJ, Kane JP. Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(1):109-17. doi: 10.1172/JCI15387. PMID: 12093894; PMCID: PMC151029.
6. Wang D, Xia M, Gao S, Li D, Zhang Y, Jin T, Ling W. Cyanidin-3-O- β -glucoside upregulates hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase expression and reduces hypercholesterolemia in mice. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Apr;56(4):610-21. doi: 10.1002/mnfr.201100659. PMID: 22495986.
7. Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E. 2001. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed. CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle, B Childs, et al., 2:2961-88. New York: McGraw-Hill. 8th ed.
8. Lipiński P, Kludel-Dreszler M, Ciara E, Jurkiewicz D, Płoski R, Cielecka-Kuszyk J, Socha P, Jankowska I. Sterol 27-Hydroxylase Deficiency as a Cause of Neonatal Cholestasis: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2021 Jan 13;8:616582. doi: 10.3389/fped.2020.616582. PMID: 33520900; PMCID: PMC7838534.
9. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, Lund EG, Davis DL, Lathe R, Thompson HR, Weslie Tyson R, Sokol RJ, Russell DW. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest.* 1998 Nov 1;102(9):1690-703. doi: 10.1172/JCI2962. PMID: 9802883; PMCID: PMC509117.
10. Tang YP, Gong JY, Setchell KDR, Zhang W, Zhao J, Wang JS. Successful treatment of infantile oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency with oral chenodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterol.* 2021 Apr 13;21(1):163. doi: 10.1186/s12876-021-01749-x. PMID: 33849447; PMCID: PMC8045390.
11. Yamato Y, Kimura A, Murai T, Yoshimura T, Kurosawa T, Terazawa S, Takao A, Maeda K, Nakashima E, Yamashita Y, Kato H. 3 β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health.* 2001 Oct;37(5):516-9. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00751.x. PMID: 11885722.
12. Onishi Y, Noshiro M, Shimosato T, Okuda K. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding Δ^4 -3-ketosteroid 5 β -reductase of rat liver. *FEBS Lett.* 1991 Jun 3;283(2):215-8. doi: 10.1016/0014-5793(91)80591-p. PMID: 1710579
13. Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, Zimmer-Nechemias L, Heubi J, Balistreri WF. Δ^4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J Clin Invest.* 1988 Dec;82(6):2148-57. doi: 10.1172/JCI113837. PMID: 3198770; PMCID: PMC442799
14. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, McLean BN, Brown AY, Vreken P, Waterham HR, Wanders RJ. Mutations in the gene encoding peroxisomal α -methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet.* 2000 Feb;24(2):188-91. doi: 10.1038/72861. PMID: 10655068.
15. Gündüz M, Ünal Ö, Kükükçongar-Yavaş A, Kasapkar Ç. α methyl acyl CoA racemase deficiency: Diagnosis with isolated elevated liver enzymes. *Turk J Pediatr.* 2019;61(2):289-291. doi: 10.24953/turkjped.2019.02.023. PMID: 31951345.
16. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2647-2658.// Arab JP, Cabrera D, Arrese M. Bile acids in cholestasis

- and its treatment. *Ann Hepatol.* 2017;16(1):53-57.
17. Di Ciaula A, Wang DQ, Molina-Molina E, Lunardi Baccetto R, Calamita G, Palmieri VO, Portincasa P. Bile Acids and Cancer: Direct and Environmental-Dependent Effects. *Ann Hepatol.* 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s87-s105. doi: 10.5604/01.3001.0010.5501. PMID: 29080344.
 18. Ünal A ve Ünal HÜ. Glukoz Metabolizmasında Yeni Oyuncu: Safra Asitleri. *Güncel Gastroenteroloji* 15/4 . s.254-257, Aralık 2011)
 19. Watanabe M, Houten SM, Matakı C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006;439:484-9.)
 20. Ahlin S, Cefalo C, Bondia-Pons I, Capristo E, Marini L, Gastaldelli A, Mingrone G, Nolan JJ. Bile acid changes after metabolic surgery are linked to improvement in insulin sensitivity. *Br J Surg.* 2019 Aug;106(9):1178-1186. doi: 10.1002/bjs.11208. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216062; PMCID: PMC6771783.).
 21. Goldman A, Condon A, Adler E, Minnella M, Bernstein C, Bernstein H, Dvorak K. Protective effects of glycochenodeoxycholic acid in Barrett's esophagus cells. *Dis Esophagus.* 2010 Feb;23(2):83-93. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00993.x. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19549210.
 22. Ersoy AÖ ve Uygur D. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Yönetimi. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2015; Volum: 12, Sayı: 6, Sayfa: 217-220
 23. Kuipers F, Hardonk MJ, Vonk RJ, van der Meer R. Bile secretion of sulfated glycolithocholic acid is required for its cholestatic action in rats. *Am J Physiol.* 1992 Feb;262(2 Pt 1):G267-73. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.2.G267. PMID: 1539660.).
 24. Oktar BK, Gülpınar MA, Ercan F, Cingi A, Alican I, Yegen BC. Beneficial effects of glycocholic acid (GCA) on gut mucosal damage in bile duct ligated rats. *Inflammation.* 2001 Oct;25(5):311-8. doi: 10.1023/a:1012812616083. PMID: 11820458.
 25. Ward JBJ, Lajczak NK, Kelly OB, O'Dwyer AM, Giddam AK, Ní Gabhann J, Franco P, Tambuwala MM, Jefferies CA, Keely S, Roda A, Keely SJ. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Jun 1;312(6):G550-G558. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2016. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28360029.
 26. Collazos J. Glycocholic acid in chronic active hepatitis and mild liver diseases. *Clin Investig.* 1993 Dec;72(1):36-9. doi: 10.1007/BF00231114. PMID: 8136614.
 27. Wang W, Zhao J, Gui W, Sun D, Dai H, Xiao L, Chu H, Du F, Zhu Q, Schnabl B, Huang K, Yang L, Hou X. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol.* 2018 Feb;175(3):469-484. doi: 10.1111/bph.14095. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29139555; PMCID: PMC5773980.
 28. Liu Z, Zhang Z, Huang M, Sun X, Liu B, Guo Q, Chang Q, Duan Z. Taurocholic acid is an active promoting factor, not just a biomarker of progression of liver cirrhosis: evidence from a human metabolomic study and in vitro experiments. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jul 11;18(1):112. doi: 10.1186/s12876-018-0842-7. PMID: 29996772; PMCID: PMC6042259.
 29. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Sep;65(3):321-326. doi: 10.1097/MPG.0000000000001657. PMID: 28644367; PMCID: PMC5559188.