

Kolon polipli hastalarda hastalığın patogeneğinde adenzin deaminaz, ksantin oksidaz, ürik asit ve nitrik oksit metabolizması

Adenosine deaminase, xanthine oxidase, uric acid, and nitric oxide metabolism in the pathogenesis of disease in patients with colon polyps

Rafet Mete¹, Murat Aydın², Feti Tülübaş², Mustafa Oran³, Bünyamin Cüneyt Turan⁴, Birol Topçu⁵, Ahmet Gürel², Hamit Ateş²

ÖZET

Amaç: Kolonik mukozanın lümene protrüze olması polip olarak adlandırılır. Adenomatöz polipler neoplastik polipler olduğundan dolayı hastalığın patogeneğine katkıda bulunabilecek tüm faktörlerin gözden geçirilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından uygun olacaktır. Çeşitli araştırmalar karsinogeneşte artmış oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. Kolon adenomlarının malignleşme potansiyeli taşımasından dolayı oksidatif stresin polip patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı kolon polipli hastalarda adenzin deaminaz, ksantin oksidaz, ürik asit ve nitrik oksit düzeylerinin oksidatif stres ve hastalığın patofizyolojisi ile ilişkisini araştırmaktır

Yöntemler: Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan gastrointestinal semptomu olan ve yapılan kolonoskopik biyopsi sonucunda adenomatöz polip saptanan 35 hasta incelendi. Kontrol grubu da 36 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Ürik asit ölçümü fotometrik metod ile otomatize sistemde, adenzin deaminaz, ksantin oksidaz ve nitrik oksit (NO) ölçümleri manuel olarak spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

Bulgular: Kolon polipli hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, kolon polipli hastalarda, ksantin oksidaz, ürik asit ve NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla p=0.007, p=0.02 ve p<0.001). Adenzin deaminaz düzeyi poliplilerde sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı değildi (p=0.07)

Sonuç: Kolon polipli hastalarda ksantin oksidaz, ürik asit ve NO düzeylerinin, sağlıklı popülasyondan yüksek bulunması hastalığın fizyopatolojisinde oksidatif stresin artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Antioksidan tedavi seçeneklerinin bu hasta grubunda tedaviye eklenmesi konusunda daha ileri çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kolon polipleri, adenzin deaminaz, ksantin oksidaz, ürik asit, nitrik oksit

ABSTRACT

Objective: Protrusion of colonic mucosa to the lumen is called polyp. Since adenomatous polyps are neoplastic polyps, determining the factors contributing to the pathogenesis of the disease would be helpful in terms of reducing mortality and morbidity. Variety studies have showed that increased oxidative stress might play an important role in carcinogenesis. The aim of this study was to investigate the relationship between adenosine deaminase, xanthine oxidase nitric oxide, uric acid levels and oxidative stress in patients with colonic polyps to help the elucidation of pathophysiology of the disease.

Methods: The study was conducted at Gastroenterology Clinics of Namik Kemal University Training and Research Hospital. Thirty-five subjects who underwent colonoscopy because of any gastrointestinal symptom and whose pathologic evaluation of colonoscopic biopsy revealed adenomatous polyps were enrolled as patient group. Control group was consisted of 36 healthy subjects. Uric acid was measured by an autoanalyzer using photometric method. Adenosine deaminase, xanthine oxidase, and nitric oxide were measured manually using a spectrophotometric method.

Results: Xanthine oxidase, uric acid, and nitric oxide levels were found to be significantly higher in patients with colonic polyp compared that of the healthy controls. (p = 0.007; p = 0.02; p<0.001, respectively). Although adenosine deaminase levels were significantly higher in patient group, the difference was not statistically significant (p = 0.07)

Conclusion: Increased serum levels of adenosine deaminase, xanthine oxidase, nitric oxide, and uric acid levels in patients with colonic adenomatous polyp may indicate the increased oxidative stress and the oxidative impairment of the colonic mucosa which may play an important role in the pathophysiology of the disease. Further studies would be useful to assess antioxidant treatment options in these patients.

Key words: Colon polyps, adenosine deaminase, xanthine oxidase, uric acid, nitric oxide.

¹ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, Tekirdağ, Türkiye

² Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Tekirdağ, Türkiye

³ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tekirdağ, Türkiye

⁴ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon ABD, Tekirdağ, Türkiye

⁵ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD, Tekirdağ, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Rafet Mete,

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye Email: rafetmete@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 01.09.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 19.10.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Gastrointestinal traktüste lümeneye doğru mukozal yüzeyin protrüzyonu veya elevasyonu polip olarak adlandırılır. Adenomatöz polipler malignleşme riski taşırlar. Kolonik mukozada normal hücre proliferasyonu ve diferansiasyondaki veya apoptozisin herhangi bir basamağındaki yetersizlik sonucu, oluştuğu sanılmaktadır. Normal kolon kriptalarında sadece kriptin alt 1/3 teki kolonositler proliferer olurken, adenomalarda hücre proliferasyonu kriptanın üst bölümüne doğru uzanmaktadır. Genelde, adenomaların, kolon epitelindeki anormal bir hücrenin monoklonal ekspansiyonundan geliştiği düşünülmektedir. Poliplerin çoğu, adenomatöz poliplerdir. Adenomatöz polipler, ABD’de 50 yaş ve yukarısında genel populasyonda, %25-40 oranında görülmektedir. Bu poliplerin önemi, malign dejenerasyona dönüşmesidir. Batı populasyonunda, birçok kolorektal kanser, adenomalardan gelişmektedir [1].

Çoğu hastalarda adenomlar, büyüyüp kanamaya, anemi oluşumuna veya kanser gelişimine kadar asemptomatik olarak seyreder. Genel olarak kanser polip oluşumundan yaklaşık on yıl sonra gelişmeye başlayabilir. Nonspesifik belirtiler kabızlık veya ishal, karın ağrısı, ele gelen abdominal kitleler ve kilo kaybı olabilir [2]. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %1’i bu hastalık-tan köken almaktadır. Günümüzde son yapılan yayınlar kanser gelişiminde artmış oksidatif stres sonucu gelişen doku hasarının ve DNA mutasyonlarının rol oynadığını göstermektedir [3,4].

Enerji metabolizması sonucunda hücre içerisinde serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri oluşur. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi oksidatif stres lehine bozulması hücre hasarına yol açar [5]. Nötralize edilemeyen serbest radikaller temel yapı taşları olan protein, karbonhidrat, DNA oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre zarı başta olmak üzere tüm organellerde geri dönüşümsüz hasara neden olurlar. Böylece basit fonksiyon bozukluğundan apoptozise ulaşan yelpazede ciddi hücre ve doku hasarı meydana gelebilmektedir [6,7].

Nitrik oksit (NO) endotelde nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentezlenen, vazodilatasyondan inflamatuvar sitokinlerin salınımına kadar önemli fonksiyonları olan bir moleküldür. Nitrik oksitin

immün sistemde non-spesifik immünite; kardiyovasküler sistemde vazorelaksasyon, kan hücreleri düzenlenmesi, miyokard kasılması ve mikrovasküler permeabilite [8,9] gibi birçok karmaşık fonksiyonu vardır.

Ksantin oksidaz (XO) ve adenozin deaminaz (ADA) pürin katabolizmasının önemli enzimleridir. Ürik asit pürin yıkımının son ürünü olup, sentezi XO enzimin katalizörülüğünde yapılmaktadır. Ürik asit potent bir antioksidandır ve etkisini süperoksit radikallerinin etkisiz hale getirilmesi ve demirin şelasyonu ile C vitamini oksidasyonunu engellemesi yoluyla gösterir [10,11].

Kolon poliplerinde, oksidatif hasarın mekanizmasının açıklığa kavuşturulması hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarından kaçınmada önem kazanmaktadır. Bu çalışmada hastalarında ürik asit, ADA, XO ve NO düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve oksidatif stres metabolizmasında bu parametrelerin fonksiyonunun aydınlatılması amaçlanmaktadır.

YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği’ne başvuran çeşitli nedenlerden dolayı kolonoskopi yapıp polip tespit edilen, biyopsi alınan hastalardan patolojik inceleme sonucu adenomatöz polip teşhisi konulanlar ile sağlıklı kişilerden gönüllük esasına göre oluşturulmuştur. (Tablo-1)

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Hasta Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)
Erkek	16	16
Kadın	19	20
Yaş ortalaması	58.4±12.20	54.00±8.10

Çalışmaya patoloji sonucu adenomatöz polip olan hastalar alındı. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların diğer laboratuvar test sonuçları ve hasta dosyaları gözden geçirilerek, endokrin veya metabolik hastalığı olanlar, akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, gebeler, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı olanlar, renal hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu, akut yada

kronik hastalığı olmayan, benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir.

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır.

Biyokimyasal ölçümler

Biyokimyasal ölçümler için 8–10 saat açlık sonrası sabah alınan venöz kan kullanılmıştır. Ürik asit testi ticari ölçüm kiti kullanılarak Cobas C 501 Roche (Japonya) Biyokimya analizöründe yapılmıştır.

Plazma ADA aktivitesi ölçümü

Plazma adenozin deaminaz aktivitesi, Giuisti yöntemi ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu metod ADA'nın adenezine etkisi sonucu oluşan amonyak üzerinden indirekt ölçüm yapmaktadır [12]. Sonuçlar litre başına birim (U / L) olarak ifade edildi ve ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı.

Plazma XO aktivitesi ölçümü

Plazma XO (EC 1.2.3.2), aktivitesi 293 nm'de absorban artışı yoluyla ksantinden ürik asit oluşumu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü [13]. Aktivitenin bir ünitesi, 37 ° C, pH 7.5 'te dakikada oluşan 1 mmol ürik asit olarak tanımlandı. Sonuçlar litre plazma başına ünite (U/L) olarak ifade edildi.

Nitrik oksit ölçümü

Biyolojik örneklerde NO ölçümü çok zor olduğu için, nitrit ve nitrat seviyeleri NO üretiminin bir göstergesi olarak kullanılır. Bu yöntem, Griess reaksiyonuna [14] dayanmaktadır. Numuneler ilk olarak Somogy reaktif ile deproteinize edilir. Toplam nitrit (nitrit + nitrat) kadmiyum granülleri ile nitratın nitrite dönüşümü ile 545 nm'de spektrofotometre ile ölçüldü. Bir standart eğri kullanılarak elde edilen denklem bilinmeyen numune konsantrasyonunu hesaplamak için kullanıldı. Sonuçlar mmol / L olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

Tüm analizlerde SPSS 17.0 (Chicago, IL.) programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 35 adenomatöz polip hastası (16 kadın, 19 erkek) ve 36 sağlıklı kontrol (16 kadın, 20 erkek) dahil edilmiştir. Toplam hasta yaş ortalaması 58.4 12.20 yıl olarak bulunmuş-tur. Kontrol grubu yaş ortalaması 54.00 8.10 yıl gerek cinsiyet gerekse yaşlar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p > 0.05$).

Kolon polipli hastalarda, Ksantin oksidaz, Ürik asit ve NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Sırasıyla ortalama değerleri $0,23 \pm 0,08$, $5,50 \pm 1,60$, $54,40 \pm 1,60$ $p = 0.007$, 0.02 ve < 0.001 . Adenozin deaminaz düzeyi kolon polipli hastalarda, sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.07$). Tüm biyokimyasal ölçüm sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin ADA, XO, NO ve ÜA sonuçları

	Sağlıklı Kontrol	Kolon Polipli Hastalar	p
ADA (U/L)	51,90 \pm 17,30	59,10 \pm 15,50	0,074
XO (U/L)	0,18 \pm 0,08	0,23 \pm 0,08	0,007
NO μ mol/L	42,30 \pm 4,60	54,40 \pm 4,50	0,000
ÜA (mg/dl)	4,70 \pm 1,10	5,50 \pm 1,60	0,021

ADA: Adenozin deaminaz, XO: Ksantin oksidaz, NO: Nitrik oksit, ÜA: Ürik asit

TARTIŞMA

Kolon poliplerinde oksidatif stresin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İkea ve arkadaşları, artmış oksidatif stres ve polip gelişimi üzerine yaptıkları hayvan deneyi ile okside trigliseritin ve artmış oksidatif stresin polip formasyonu oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir [15] Genel itibariyle farklı hastalık gruplarında oksidatif stresin arttığı durumları içeren çalışmalarda sıklıkla XO aktivitesinde artış görülmektedir [16,17]. Adenomatöz polipoziste prooksidan/antioksidan dengesinin bozulmasının, APC ve prostaglandin H sentaz-2 genleri ile ilişkili olduğu, ve sonuçta serbest radikallerin önemli bir kaynağı olan XO aktivitesinin arttığı bildirilmiştir [18]. Böylece kolon polipli hastalarda antioksidan defans zayıflamaktadır. Bizim çalışmamızda Adenomatöz polipli hastalarda XO düzeyi

sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur, bu sonuç literatür ile uyumludur.

Ürik asit albuminden sonra plazmada bulunan en güçlü antioksidandır ve etkisini süperoksit radikallerinin etkisiz hale getirilmesi ve demirin şelasyonu ile C vitamini oksidasyonunu engellemesi yoluyla gösterir [10]. Ürik asidin normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir [19]. Patofizyolojik mekanizma net olmamakla birlikte yüksek ürik asit düzeylerinin inflamasyon, endotel disfonksiyonu, antiproliferatif etki, yüksek hücre içi oksidatif stres ve subklinik ateroskleroz ile önemli derecede ilişkili olduğu bilinmektedir [20,21]. Literatürde adenomatöz polipli hastalarda ürik asit düzeyi ile ilgili yapılmış bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda polip hastalarında ürik asit düzeyi sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Ürik asit düzeyindeki bu yükseklik iki sebepten kaynaklanabilir. Birincisi XO enzim aktivitesinde artış sebebiyle ürik asitin aşırı üretilmesi; ikincisi olarak artmış serbest oksijen radikallerinin nötralize edilmesi sırasında antioksidan ihtiyacına karşın ürik asit sentezinin uyarılması olabilir. Nitekim ürik asit sentez enzimi olan XO aktivitesi polip grubunda yüksek bulunmuştur.

Serum ADA aktivitesinin hücre sel bağışıklıktan sorumlu olduğu düşünülen fizyolojik işlevleri vardır. Bu etkiyi hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak T hücrelerini harekete geçirerek gösterirler [22] Yaptığımız literatür taramasında adenomatöz polip hastalarında ADA düzeyini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte Dennis ve arkadaşları adenomatöz polipli hastalarda T hücreleri ve T regülatör hücrelerin IL 10 salgısı için önemli bir kaynak olduğunu, salgılanan IL 10'un poliplerin hem sayısını hem de büyüklüğünü arttırdığını farelerde oluşturdukları bir deney modelinde göstermişlerdir [23]. Ayrıca T regülatör hücrelerin adenomatöz polipoziste anti tümör immün cevabı suprese ettiği, artan IL 10 düzeyinin kanser gelişimi ve tümör büyümesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [24]. Tüm bu bulguların ışığında kolon poliplerinin gelişimi ve kanser oluşumu ile ADA arasında bir ilişki olması olasıdır. Bizim çalışmamızda adenomatöz polip grubunda ADA düzeyi kontrol grubunda yüksek olmakla birlikte istatistik olarak anlamlılık bulunmamıştır. Bu hafif artışın bozulan T hücre

fonksiyonlarına karşı kompensasyon amacıyla olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada serum NO düzeyi adenomatöz polip grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar bizim sonucumuzu desteklemektedir. Çalışmamızda ürik asit düzeyinin artmasına karşın azalan NO aktivitesinin altında, ürik asitin NO'yu inaktive etmesi [25], ayrıca ürik asit ile NO arasında negatif korelasyon olması [26] yatmaktadır. Azalan NO düzeyinin hem endotel disfonksiyonuna hem de immünyete zayıflamaya yol açması kolon polibi oluşumuna zemin hazırlayacak etkenler olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde oksidatif stres parametrelerinin sonuçları ile ilgili yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Ürik asitin adenomatöz polipte artmasının mekanizması tam olarak net olmakla birlikte elde ettiğimiz sonuçlar, oksidan- antioksidan dengesinin bozulması ile kolon polibi oluşumu ve kanser gelişimi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Göral V. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7/1.
2. Yamaner S. Colorectal Polyps. *Kolon Rektum Hast Derg* 2007;17:1-8.
3. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007;121,2381-2386.
4. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:499-510.
5. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact* 1994;91:133-140.
6. Diaz-Castro J, Alferez MJ, Lopez-Aliaga I, et al. Influence of nutritional iron deficiency anemia on DNA stability and lipid peroxidation in rats. *Nutrition* 2008;24:1167-1173.
7. Hori A, Mizoue T, Kasai H, et al. Body iron store as predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women. *Cancer Sci* 2010;101:517-522.
8. Nathan C, Xie OW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994;269:13725-13728.
9. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *The Lancet* 1994; 343:1199-1206.
10. Waugh WH: Inhibition of iron-catalyzed oxidations by attainable uric acid and ascorbic acid levels: therapeutic implications for Alzheimer's disease and late cognitive impairment. *Gerontology* 2008;54:238-243.

11. Gurel A, Altinyazar HC, Unalacak M, et al. Purine catabolic enzymes and nitric oxide in patients with recurrent aphthous ulceration. *Oral Dis* 2007;13:570-574.
12. Giuisti G. Enzyme activities. Bergmeyer U. (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie, Gmbh Weinheim, Bergest 1974;1092-1098.
13. Prajda N, Weber G. Malign transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975;59:245-249.
14. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36: 1440-1443.
15. Ikeda K, Mutoh M, Teraoka N, et al. Increase of oxidant-related triglycerides and phosphatidyl cholines in serum and small intestinal mucosa during development of intestinal polyp formation in mice. *Cancer Sci* 2011;102:79-87.
16. Nagababu E, Chrest FJ, Rifkind JM. Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: the protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 2003;1620: 211-217.
17. Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34: 313-319.
18. Bras A, Sanches R, Cristovao L, et al. Oxidative stress in familial adenomatous polyposis. *Eur J Cancer Prev* 1999;8: 305-310.
19. Yildirim A, Altinkaynak K, Aksoy H, et al. Plasma xanthin oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 213-217.
20. Kaya EB, Yorgun H, Canpolat U. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010; 213: 178-183.
21. Cheng TH, Lin JW, Chao HH. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol* 2010;139:42-49.
22. Sogut S, Aydin E, Elyas H, et al. The activities of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase enzymes in Behcet's disease. *Clin Chim Acta* 2002: 325;133-138.
23. Dennis KL, Wang Y, Blatner NR, et al. Adenomatous polyps are driven by microbe-instigated focal inflammation and are controlled by IL-10 producing T-cells. *Cancer Res* 2013;1;73:5905-5913.
24. Gounaris E, Blatner NR, Dennis K, et al. T-regulatory cells shift from a protective anti-inflammatory to a cancer-promoting proinflammatory phenotype in polyposis. *Cancer Res* 2009;69:5490-5497.
25. Gersch C, Pali SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:967-978.
26. Kanabrocki EL, Sothorn RB, Messmore HL, et al. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *J Am Med Assoc* 2000; 283;2240-2241.