

DeneySEL Travmatik Katarakt Modelinde Aposinin Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of the Effect of Apocynin on Experimental Traumatic Cataract Model

Nihat POLAT,^a
Murat Atabey ÖZER,^b
Hakan PARLAKPINAR,^c
Nigar VARDI,^d
Abuzer GÜNDÜZ,^a
Cemil ÇOLAK^e

^aGöz Hastalıkları AD,
^bTıbbi Farmakoloji AD,
^cHistoloji ve Embriyoloji AD,
^dBiyoistatistik AD
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya
^eGöz Hastalıkları AD,
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Giresun

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nihat POLAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
drnihatpolat@gmail.com

ÖZET Amaç: Yeni bir travmatik katarakt modeli oluşturmak ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (indirgenmiş) oksidaz inhibitörü olan aposinin molekülünün travmatik katarakt üzerine olan etkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma için erişkin ve sağlıklı Yeni Zelanda cinsi tavşanlar kullanıldı. Yirmi bir tavşan eşit olarak üç gruba ayrıldı. 1. Grup: Kontrol grubu, 2. Grup: Santral 5 mm ön kapsülün künt spatül ile süpürülerek (polisaj) katarakt (perforasyonsuz) oluşturulup ilaçsız bırakılan grup, 3. Grup: Santral 5 mm ön kapsülün künt spatül ile polisaj yapılarak katarakt (perforasyonsuz) oluşturulup 21 gün boyunca intraperitoneal 20 mg/kg/gün aposinin verilen grup idi. Tavşanlara günlük olarak biyomikroskopik muayene yapıldı. Katarakt varlığı ve ilk oluşum zamanları kayıt edildi. Yirmi birinci gün kataraktlı bölge çapları ölçüldü. Ötanazi sonrası lens çıkarılarak kapsül histopatolojik incelemeler yapıldı. **Bulgular:** Kontrol grubundaki hiçbir tavşanda katarakt oluşumu gözlenmez iken, 2 ve 3. Gruptaki bütün tavşanlarda travmatik kataraktın 7. günde başladığı saptandı. Oluşan kataraktların 21. gündeki çapları 2. Grupta ortalama 7,6±0,5 mm, 3. Grupta ise ortalama 3,4±0,5 mm idi ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0001). **Sonuç:** Günümüze kadar deneySEL travmatik katarakt modelleri lens kapsülünün perfore edilmesi ile yapılıyordu. Bu çalışmada, ilk defa kapsül perforasyonu yapmadan travmatik katarakt modeli oluşturuldu. Kullanılan aposinin molekülünün katarakt gelişimini tam olarak engelleyemediği, ancak anlamlı şekilde katarakt progresyonunu azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Katarakt; diaposinin; lens, kristalin

ABSTRACT Objective: To create a new traumatic cataract model and to evaluate the effect of Apocynin which is a reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase inhibitor on traumatic cataract formation. **Material and Methods:** Experiments were performed on healthy adult New Zealand rabbits. Twenty one animals were equally assigned to the following 3 Groups: Group 1: Control, Group 2: Central 5 mm anterior capsular area was polished to create cataract (nonperforated) by blunt spatula and monitored without apocynin. Group 3: Central 5 mm anterior capsular area was polished to create cataract (nonperforated) by blunt spatula and intraperitoneal 20 mg/kg/day apocynin was given for 21 days. The animals were examined daily. The presence of cataract and first appearance time of cataract was recorded. Cataract diameters were measured in 21. day. The animals were euthanized and lens was extracted for histopathological examinations. **Results:** There wasn't any cataract formation in the control group. Cataract started in all animals in the Group 2 and Group 3 at 7. days. The mean diameters of cataract were 7.6±0.5 mm in the Group 2 and 3.4±0.5 mm in the Group 3 at 21. days. The difference was statistically significant (p= 0.0001). **Conclusion:** Experimental models of traumatic cataract have been done by the lens capsule perforation until today. In our study, we created the model of traumatic cataract without capsule perforation for the first time. We found that apocynin couldn't prevent cataract formation but provided a significant decrease in cataract progression.

Keywords: Cataract; diaposynin; lens, crystalline

Lense olan bir travmanın katarakt geliştirmesi klinik pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur. Lens de travmatik katarakt, lense doğrudan veya dolaylı travmalarla olabileceği gibi intraoküler cerrahi ve enstrümantasyonlara bağlı olan travmalar tarafından da tetiklenebilmektedir. İntraoküler cerrahi sırasında aletlerin veya sonraki dönemlerde si-

likon, gaz gibi endotamponadların nonperforan lens kapsülü temasları, kapsülün sağladığı biyokimyasal değişimleri bozarak katarakta neden olabilmektedir.¹

Tek bir katarakt modeli her tür katarakt gelişim sürecini tamamıyla açıklayamadığı veya aynı şekilde taklit edemediğinden her durum için en uygun modeli bulmak önem arz etmektedir.² En iyi modeli bulmak katarakt tedavisinde veya gelişiminin engellenmesinde geliştirilecek stratejilere gerçekçi bilgiler sağlayabilecektir. Günümüzde katarakt modeli, ya kimyasal madde ya da ultraviyole ışık gibi bir etkenle indüklenerek veya genetik modellerle oluşturulmaktadır.^{2,3} Travmatik katarakt modeli ise lens kapsülünün iğne ile perforasyonu ile yapılmaktadır.^{4,5} Biz, yeni bir travmatik katarakt modeli üzerinde çalışmayı planladık. Bilgilerimize göre literatürde oluşturduğumuz modele benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yeni modeli oluşturmadaki amacımız, lens kapsülünü perfore etmeden katarakt oluşumunu sağlayarak lens fibrillerine aközün teması ile olabilecek ekstra kataraktojenik etkiyi engellemek, dolayısıyla lensin esas metabolik değişim üniti olan lens kapsülünün polisaj travması ile hasarlanmasının katarakt gelişimindeki rolünü ortaya koymaktır. Ayrıca, oluşturduğumuz bu modelde antioksidan ve antiinflamatuvar bir molekül olan aposinin (Apocynin, Sigma-Aldrich, ABD) kullanılarak mekanizmanın konfirme edilebilmesi ve bu ilacın antikataraktojenik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.⁶⁻⁸ Aposinin (4-hidroksi-3-metoksi asetofenon) bir nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (indirgenmiş) [reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)] oksidaz (NOX) inhibitörüdür.⁸ NOX multi-ünit bir enzim olup, moleküler oksijenin süperoksit radikallerine indirgenmesini kataliz eder. Aktifleştiğinde hücre içi ve hücre dışı reaktif oksijen radikallerini üretir ve bu radikaller inflamasyon başlatılmasında ve devam ettirilmesinde fonksiyon görürler.⁹ Aposinin, birçok alanda çalışmalarda kullanılmış ve çeşitli nedenlerden kaynaklanan oksidatif hasarların azaltılmasında etkili bulunmuştur.¹⁰⁻¹⁴

Bu çalışmada, yeni bir travmatik katarakt modeli oluşturarak, aposinin molekülünün travmatik

katarakt üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel hayvan çalışması ARRIVE kılavuzuna uygun olarak tasarlandı.¹⁵ Bu deneysel çalışma için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı (Protokol no: 2015/A-101) alındı. Bu çalışma "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda yapılarak hayvan hakları korundu. Çalışma için erişkin ve sağlıklı Yeni Zelanda cinsi beyaz tavşan kullanıldı. Tavşanlar bir yaşında ve ortalama 2,5 kg ağırlıkta idi. Hayvanlar, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edildi. Sıcaklık (21±2 °C) ve nem (%60±5) kontrollü odalarda 12:12 saat aydınlık/karanlık döngüsü altında barındırıldı. Hayvanlar her grupta 7 tavşan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. 1. Grup: Kontrol grubu, 2 ve 3. Grup katarakt oluşturulduktan sonra randomize şekilde oluşturuldu. 2. Grup: Lens ön kapsülün künt spatül ile santral 5 mm çapında süpürülmesi ile (polisaj) katarakt (perforasyonsuz) oluşturulup intraperitoneal ilaçsız 2 mL fosfat tamponlu salin verilen grup, 3. Grup: Santral 5 mm ön kapsülün künt spatül ile polisaj yapılarak katarakt (perforasyonsuz) oluşturulup 21 gün boyunca intraperitoneal 2 mL fosfat tamponlu salin içinde 20 mg/kg/gün aposinin (Apocynin, Sigma-Aldrich, ABD) verilen grup idi.¹² Hayvanlara günlük olarak biyomikroskopik muayene yapıldı. Göz içi basınçları Perkins tonometre (Haag-Streit, Birleşik Krallık) ile ölçüldü. İşleme veya ilaca bağlı herhangi bir yan etki (inflamasyon vb.) oluşup oluşmadığının saptanması için işlem ve ötanazi öncesi dilatasyonlu fundus muayeneleri yapıldı. Katarakt varlığı ve ilk oluşum zamanları kayıt altına alındı. Yirmi birinci gün kataraktlı bölge çapları ölçüldü. Katarakt çap ölçümleri, grupları bilmeyen bir diğer araştırmacı tarafından fotoğraflar üzerinden matematiksel olarak hesaplandı. Daha sonra hayvanlar ötanazi yapılarak gözler enükle edildi. Lens materyalleri dikkatli bir şekilde çıkarılarak kapsüller histopatolojik incelemeler yapıldı. Histopatolojik incelemede ön kapsül perforasyonu olup olmadığı incelendi.

DENEYSEL KATARAKT ENDÜKSİYONU

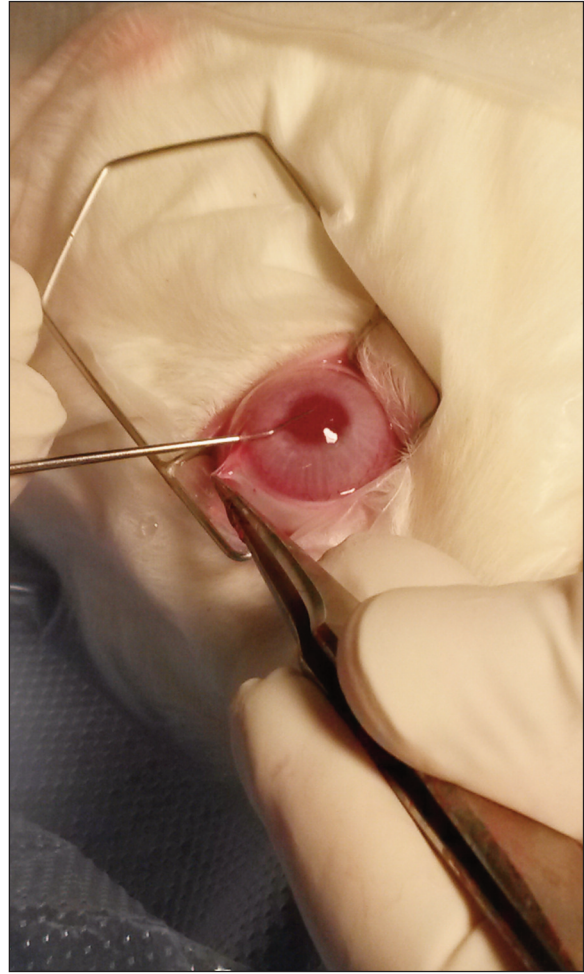
Bütün cerrahi girişimler intramusküler ketamin (35 mg/kg) (Ketalar, Pfizer, ABD) + ksilazin (5 mg/kg) (Xylazinbio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) karışımı ile oluşturulan genel anestezi altında gerçekleştirildi. Bütün cerrahi işlemler aynı araştırmacı tarafından yapıldı ve hayvanlara işlemde 30 dk önce iki damla topikal %1 siklopentolat (Sikloplejin, Abdi İbrahim, Türkiye) damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. Korneal anestezi iki damla topikal %0,5 proparakain HCL (Alcaine, Alcon, ABD) uygulanarak sağlandı. Kapak spekulumunun yerleştirilmesinin ardından bir damla %5 povidon-iyodür göze damlatılarak 1 dk bekleddikten sonra yıkandı. 23 gauge MVR bıçağı kullanılarak kornea da yan giriş oluşturuldu. Lens ön kapsülünün merkezi 5 mm'lik alanı penetrasyon yapılmaksızın künt spatül ile 5 saniye boyunca aynı uygulayıcı tarafından süpürülerek (polisaj) travmatik katarakt modeli oluşturuldu. Polisajın ön kamara tamamen boşalmadan yapılmasına dikkat edildi. Daha sonra yan giriş hidrasyonla şişirilerek operasyon sonlandırıldı (Resim 1). Kontrol grubuna ise korneadan yan giriş yapıp korneal hidrasyonla yara yeri kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

BULGULAR

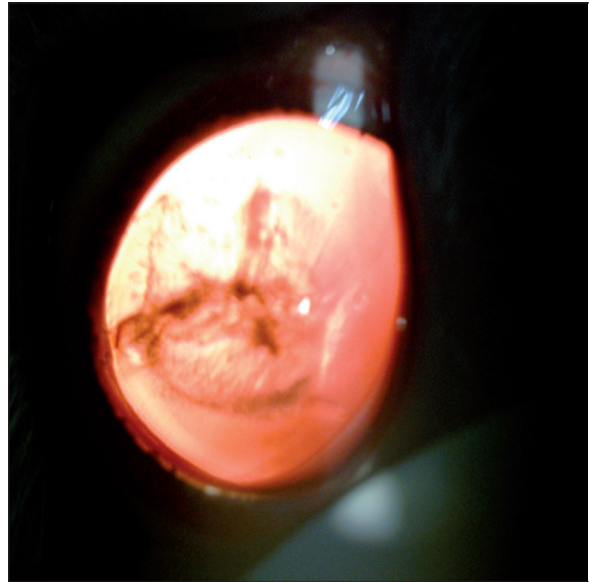
Kontrol grubundaki hiçbir tavşanda katarakt oluşumu gözlenmez iken, 2 ve 3. Gruptaki bütün tavşanlarda travmatik kataraktın 7. günde başladığı saptandı (Resim 2). Oluşan kataraktların 21. gündeki çapları 2. Grupta ortalama $7,6 \pm 0,5$ mm, 3. Grupta ise ortalama $3,4 \pm 0,5$ mm idi ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Histopatolojik incelemede hiçbir grupta kapsül perforasyonu olmadığı saptandı ($p=1,0$) (Resim 3). Göz içi basınçları ve fundus muayeneleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

TARTIŞMA

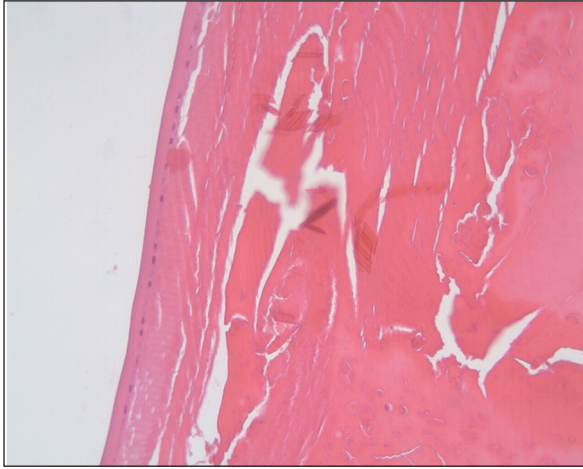
İntraoküler cerrahi sırasında, aletlerin veya silikon gibi endotamponadların nonperforan lens temasları sıklıkla ortaya çıkmakta ve bu nedenle ileriki dönemlerde kaçınılmaz olarak katarakt problemi ortaya çıkmaktadır. Bu tür kataraktların tedavisi



RESİM 1: Tavşan gözünde deneysel travmatik katarakt oluşturulması.



RESİM 2: Deneysel travmatik kataraktın görünümü.



RESİM 3: Lens kapsülünün histopatolojik incelenmesi (H&E,x20).

için sekonder cerrahilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, bu tür bir travmatik katarakt modeli oluşturarak hem bu süreçteki mekanizmanın anlaşılmasını hem de bu durumun cerrahi tedaviye olan ihtiyacını azaltmak veya tümünden ortadan kaldırmak için tedavi seçeneği geliştirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, özellikle kapsül bütünlüğünün bozulmaması hedeflenmiştir. En sık kullanılan travmatik katarakt modeli olan iğneleme ile kapsül perforasyonu yönteminde iyatrojenik enfeksiyon, üveit ve glokom için artmış tabii risk mevcuttur.⁴ Lens ön kapsülünün travmatik yırtılması lens proteinlerinin açığa çıkmasına sebep olur iken, bu durum bir tür göz içi inflamasyon olan fakoantijenik üveite neden olabilmektedir.¹⁶ Oluşturduğumuz modelde ise enfeksiyon için benzer oranda risk olacağı varsayılsa da kapsül bütünlüğü bozulmadığı için üveit ve glokom riskinin son derece düşük olacağı kanaatindeyiz. Dolayısıyla kapsülün sağlam kalması sayesinde ek kataraktojenik faktörler de işin içine girmemiş olacaktır. Çalışma gruplarımızın hiçbirinde bu türden bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Ayrıca, eğer lens kapsülü yırtılırsa ya bütün lens kataraktojenik bir hâle gelecek ya da kapsül iyileşecek ve yırtık bölgesinde lokal bir katarakt oluşacaktır.¹⁷ Dolayısıyla oluşturduğumuz bu model ile pratikte sıklıkla karşılaşabildiğimiz kapsülün yırtılmadığı birçok durumun daha gerçekçi şekilde taklit edilebileceği kanaatindeyiz. Bir diğer katarakt modeli olarak kullanılan Nd-

YAG lazer ile katarakt oluştururken de yine kapsül sağlam kalmaktadır.⁴ Ancak, bu tür modellerde yine katarakt modelinin travmayı çok iyi taklit edemediği düşünülmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan katarakt tipi, arka subkapsüler katarakt şeklinde idi ve yırtık olmadığına bir göstergesi de bu tip bir katarakt gelişmesidir. Subkapsüler kataraktlar daha çok diyabetik ve steroide bağlı kataraktlar gibi metabolik kaynaklı ve inflamatuvar durumlarda ortaya çıktığı için bu nonperforan kapsül travmalarının da sonuçta kapsülün metabolik disfonksiyonu sonucunda oluştuğu söylenebilir.² Arka subkapsüler kataraktların lens epitel hücrelerinin çoğalması ve epitelyal mezenkimal hücrelere dönüşmesi ile oluştuğu savunulmuştur.^{18,19} Travma sonrası ortaya çıkan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin epitel hücrelerinin çoğalmasını ve mezenkime dönüşümünü uyardığı belirtilmiştir.²⁰ Bilinen bir görüş olarak kataraktlar bölgesel olarak nükleer, kortikal veya subkapsüler olarak başlasa da daha sonraki zamanlarda diğer lens bölgelerine de ilerleyerek mikst katarakt görünümünü alabilmektedir.² Çalışmamızdaki sonuçlara göre, aposinin subkapsüler olarak ortaya çıkan kataraktın çapının genişlemesini durdurarak progresyonunu engellemektedir. Genel olarak oksidatif hasarın lens opasitesi oluşumunda anahtar rol oynadığı ve antioksidan sistemlerin lens şeffaflığını devam ettirmede çok önemli olduğu kabul edilen bir görüşdür.^{21,22} Birçok çalışmada oluşturulan katarakt modellerinde kafeik asit fenetil ester [caffeic acid phenethyl ester (CAPE)], resveratrol gibi antioksidan bazı moleküllerin katarakt engelleyici etkileri rapor edilmiştir.^{23,24} Çalışmamızda, antioksidan ve antiinflamatuvar bir molekül kullanarak katarakt progresyonunu belli oranda engellenmiştir. Yapılan çalışmalarda aposininin NOX inhibisyonu yaparak inflamasyon, granülasyon oluşumu ve skar dokusu oluşumunu azalttığı saptanmıştır.^{13,25} Yakın zamanda aposinin ile yaptığımız bir deneysel çalışmada, proliferatif vitreoretinopati (PVR) gelişimini durdurmada etkili olduğu saptanmıştır.¹⁴ PVR gelişiminin önlenmesi, aposinin vasıtası ile yapılan NOX inhibisyonu ve bu sayede sağlanan antiinflamatuvar ve antioksidan etki ile başarılmış idi. Bu çalışmada da aynı mekanizmanın ağırlıklı olarak

etkili olduğu düşünülmektedir. Aposinin yüksek oral biyoyararlanımı olan, düşük toksisitesi olan, yüksek in vivo etkinliğe sahip bir ilaç olarak umut verici bir tedavi seçeneği adayı olabilir.²⁶ Teknik yetersizlikler sebebiyle biyokimyasal parametrelere bakamamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ön kamara antioksidan seviyelerinin ve lens protein kromatografi ölçümlerinin yapılabildiği yeni çalışmalar bu konuya daha fazla katkı sunabilecektir.

SONUÇ

Bu çalışma ile ilk defa kapsül perforasyonu yapmadan yeni bir deneysel travmatik katarakt modeli tanımladık. Bu model basit, iyi uyarlanabilen ve

tekrarlanabilir bir model olarak bilimsel çalışmalar için katkı sağlayabilir. Ayrıca, bu model üzerinden aposinin molekülünün katarakt oluşumunu ve oluşum başlangıç zamanını engelleyemediğini, ancak katarakt çapının büyümesini azalttığını yani progresyon hızını düşürdüğünü saptadık. Ancak; bu bir ön çalışmadır, farklı dozların kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bütün yazarlar makalenin hazırlanma ve yazılmasında her aşamada katkıda bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Sueiras VM, Moy VT, Ziebarth NM. Lens capsule structure assessed with atomic force microscopy. *Mol Vis* 2015;21(3):316-23.
- Lim JC, Umapathy A, Donaldson PJ. Tools to fight the cataract epidemic: A review of experimental animal models that mimic age related nuclear cataract. *Exp Eye Res* 2016; 145(4):432-43.
- Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14(1):1-10.
- Cangelosi G, McDonald MB, Morgan KS. Cataract induction in rabbits with the Nd:YAG laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(7): 1037-40.
- Xiao W, Chen X, Li W, Ye S, Wang W, Luo L, et al. Quantitative analysis of injury-induced anterior subcapsular cataract in the mouse: a model of lens epithelial cells proliferation and epithelial-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2015;5(2):83-62.
- Andjelic S, Drašlar K, Hvala A, Lopic N, Strancar J, Hawlina M. Anterior lens epithelial cells attachment to the basal lamina. *Acta Ophthalmol* 2016;94(3):e183-8.
- Ghosh A, Kanthasamy A, Joseph J, Anantharam V, Srivastava P, Dranku BP, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of an orally active apocynin derivative in pre-clinical models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2012;9(10):241.
- Simonyi A, Serfozo P, Lehmidi TM, Cui J, Gu Z, Lubahn DB, et al. The neuroprotective effects of apocynin. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4(1):2183-93.
- Dang DK, Shin EJ, Nam Y, Ryou S, Jeong JH, Jang CG, et al. Apocynin prevents mitochondrial burdens, microglial activation, and pro-apoptosis induced by a toxic dose of methamphetamine in the striatum of mice via inhibition of p47phox activation by ERK. *J Neuroinflammation* 2016;13(1): 12.
- El-Sawalhi MM, Ahmed LA. Exploring the protective role of apocynin, a specific NADPH oxidase inhibitor, in cisplatin-induced cardiotoxicity in rats. *Chem Biol Interact* 2014; 207(1):58-66.
- Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Pedraza-Chaverri J. Protective effects of apocynin against cisplatin-induced oxidative stress and nephrotoxicity. *Toxicology* 2008;245(1-2):18-23.
- Kilic T, Parlakpınar H, Taslidere E, Yildiz S, Polat A, Vardi N, et al. Protective and therapeutic effect of apocynin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2015;38(3):1166-80.
- Cagin YF, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Atayan Y, Erdogan MA, et al. The protective effects of apocynin on ionizing radiation-induced intestinal damage in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2016;42(2):317-24.
- Ozer MA, Polat N, Ozen S, Ogurel T, Parlakpınar H, Vardi N. Histopathological and ophthalmoscopic evaluation of apocynin on experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbit eyes. *Int Ophthalmol* 2016 Aug 5. Doi: 10.1007/s10792-016-0318-0.
- Colak C, Parlakpınar H. [Animals in research: reporting in vivo experiments: ARRIVE guidelines-review]. *J Turgut Ozal Med Cent* 2012; 19(2):128-31.
- Eren MH. [Timing, biometry, selection of intraocular lens, complications and other problems in traumatic cataracts]. *Turk J Ophthalmol* 2012;42(1):31-5.
- Coleman DJ, Lizzi FL, Torpey JH, Burgess SE, Driller J, Rosado A, et al. Treatment of experimental lens capsular tears with intense focused ultrasound. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(9):645-9.
- Srinivasan Y, Lovicu FJ, Overbeek PA. Lens-specific expression of transforming growth factor beta1 in transgenic mice causes anterior subcapsular cataracts. *J Clin Invest* 1998; 101(3):625-34.
- de longh RU, Wederell E, Lovicu FJ, McAvoy JW. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation. *Cells Tissues Organs* 2005;179(1-2):43-55.
- Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4): 555-62.
- Giblin FJ, Chakrapani B, Reddy VN. Glutathione and lens epithelial function. *Invest Ophthalmol* 1976;15(5):381-93.
- Chylack LT Jr. Mechanism of senile cataract formation. *Ophthalmology* 1984;91(6):596-602.
- Doganay S, Turkoz Y, Evereklioglu C, Er H, Bozaran M, Ozerol E. Use of caffeic acid phenethyl ester to prevent sodium selenite-induced cataract in rats. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(8):1457-62.
- Doganay S, Borazan M, Iraz M, Cigremis Y. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res* 2006;31(2):147-53.
- Cagin YF, Erdogan MA, Sahin N, Parlakpınar H, Atayan Y, Polat A, et al. Protective effects of apocynin on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Arch Med Res* 2015; 46(7):517-26.
- Yu J, Weiwei M, Linhardt RJ, Dordick JS. The role of the methoxyphenol apocynin, a vascular NADPH oxidase inhibitor, as a chemopreventive agent in the potential treatment of cardiovascular diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6(3):204-17.