

## Perbandingan Histopatologi *Neovascular Tuft* pada Retina Tikus yang Mengalami *Oxygen-Induced Retinopathy* dengan dan tanpa Pemberian *L-Carnitine*

Raihana Rustam, Kemala Sayuti, Hendriati

Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/  
RSUP Dr. M. Djamil Padang, Sumatera Barat, Indonesia

### Abstrak

*Retinopathy of prematurity* (ROP) adalah salah satu penyebab kebutaan pada anak. Metode *oxygen-induced retinopathy* (OIR) pada tikus, menilai patogenesis dan terapi neovaskularisasi retina pada ROP. Hiperoksia retina berperan dalam patogenesis ROP dengan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). *L-carnitine* (LC) berpotensi melawan stres peroksidatif dengan mencegah pembentukan ROS. Tujuan penelitian ini mengetahui efek *L-carnitine* (LC) terhadap *neovascular tuft* pada retina tikus dengan *oxygen induced retinopathy*. Penelitian ini dilakukan dari Februari–April 2018 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas menggunakan 36 tikus baru lahir galur Wistar yang terbagi dalam 2 kelompok. Kelompok 1 diberi paparan oksigen 75% dan mendapat *L-carnitine* intraperitoneal 0,2 mg/gram/hari. Kelompok 2 hanya mendapat paparan oksigen 75%. Setelah tikus berusia 13 hari, kedua kelompok dipindahkan ke ruangan biasa dan usia 20 hari dilakukan enukleasi dan pemeriksaan histopatologi menggunakan imunohistokimia *griffonia simplicifolia lectin* (GSL) untuk menilai *neovascular tuft*. Bobot badan tikus kelompok OIR dengan LC rerata lebih berat daripada tikus OIR tanpa LC. *Neovascular tuft* yang dinilai adalah rerata jumlah *neovascular tuft* per  $10^{-4}$  panjang penampang retina. Jumlah rerata *neovascular tuft* kelompok OIR tanpa LC sebanyak  $62,98 \pm 14$  dibanding dengan kelompok OIR dengan LC;  $22,43 \pm 9,87$  ( $p < 0,05$ ). Simpulan, *L-carnitine* berpengaruh terhadap perubahan histopatologi retina tikus dengan *oxygen induced retinopathy*.

**Kata kunci:** *L-carnitine*, *neovascular tuft*, *oxyge-induced retinopathy* (OIR)

## Comparison of Retinal Neovascular Tuft Histopathological Features in Rats with Oxygen-Induced Retinopathy with and without L-Carnitine Provision

### Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of blindness in childhood. Oxygen-induced retinopathy (OIR) method in rats can help in investigating the pathogenesis and therapy for retinal neovascularization in ROP. Hyperoxia plays an important role in ROP pathogenesis with increased ROS levels. L-carnitine (LC) has protective effects on tissues through its mechanisms against peroxidative stress by preventing the formation of ROS. This study aimed to assess the effects of L-carnitine on rats with oxygen-induced retinopathy in terms of neovascular tuft formation. This study was performed in February–April 2018 at the Faculty of Medicine, Andalas University. Thirty six Wistar rat pups were randomly divided into 2 groups. Group 1 was exposed to 75% hyperoxygen and received 0,2 mg/gram/day LC intraperitoneally. Group 2 was only exposed to 75% hyperoxygen. Both groups were transferred to room air condition 13 after birth. After postnatal day 20, enucleation was performed to investigate the retinal neovascular tuft formation. Griffonia simplicifolia lectin immunohistochemistry (GSL) was used to assess the neovascular response. Analysis showed that the average weight of rats in OIR group with LC was heavier than those in the group without LC. The mean of neovascular tuft per  $10^{-4}$   $\mu\text{m}$  retinal section was  $62.98 \pm 14$  neovascular tuft in OIR group without LC and  $22.43 \pm 9.87$  neovascular tuft in OIR group with LC ( $p < 0.05$ ). Hence, LC has beneficial effects on the histopathological changes in oxygen-induced retinopathy in rats..

**Key words:** L-carnitine, neovascular tuft, OIR

**Korespondensi:** Raihana Rustam, dr, Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Jl. Perintis Kemerdekaan No.94, Jati, Padang Tim, Padang, Sumatera Barat 25127 Email: ry\_hana22@yahoo.co.id

## Pendahuluan

*Retinopathy of prematurity* (ROP) pertama kali dilaporkan oleh Theodore L. Terry pada tahun 1942. Kondisi ini dulunya disebut sebagai *retrolental fibroplasia*. ROP memiliki karakteristik terdapat proliferasi pembuluh darah retina yang abnormal. Faktor risiko seperti kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, sepsis, transfusi darah, dan penggunaan ventilasi mekanik dengan paparan oksigen tinggi akan meningkatkan risiko terjadi ROP.<sup>1</sup> *Retinopathy of prematurity* terutama ditemukan pada bayi prematur dengan usia kehamilan <8 minggu dan berat lahir <1.500 gram. Jika tidak dilakukan terapi, ROP yang berat dapat menimbulkan ablasio retina dan menyebabkan kebutaan.<sup>2,3</sup>

Data dari *Canadian Neonatal Network* (2015) menyatakan bahwa neonatus dengan usia gestasi <31 minggu, sebanyak 40–50% berkembang menjadi ROP dalam berbagai stadium dan 7–8% menjadi *severe* ROP.<sup>4</sup> Insidens ROP di India juga meningkat, dari 26 juta kelahiran/tahun, sebanyak 2 juta merupakan bayi dengan berat lahir <2.000 gram yang berisiko ROP sekitar 38–51,9%.<sup>5</sup> Data di Indonesia diperoleh angka kejadian kelahiran prematur pada bayi lahir hidup di RS Cipto Mangunkusumo tahun 2007 adalah 20,22% dan sebanyak 71% kasus mengalami ROP.<sup>6</sup>

Penelitian dalam mempelajari ROP pada manusia telah banyak dilakukan pada hewan coba. Untuk membedakan ROP pada manusia dengan percobaan retinopati pada hewan, digunakan istilah *oxygen induced retinopathy* (OIR).<sup>7</sup> *Oxygen induced retinopathy* adalah metode penelitian secara *in vivo* dalam meneliti retinopati iskemik untuk menilai pertumbuhan pembuluh darah. Model percobaan pada OIR berhasil dilakukan pada beberapa spesies seperti tikus, kucing, dan anjing. Model tikus pada OIR lebih sering dipakai karena memungkinkan dilakukan manipulasi genetik. Selain itu, perkembangan vaskular retina pada tikus baru lahir sesuai dengan kondisi manusia dengan usia kehamilan 26 minggu sehingga berguna dalam studi angiogenesis retina pada kondisi normal dan patologis.<sup>8</sup>

Patogenesis ROP terjadi dalam 2 fase. Fase 1 terjadi penghentian pertumbuhan pembuluh darah. Kondisi ini terjadi saat bayi prematur lahir yang sangat berkaitan dengan kehilangan *maternal derived factors*, terjadi penurunan *vascular endothelial growth factors* (VEGF) dan *insulin-like growth factors-1* (IGF-1). Kondisi ini

menyebabkan pertumbuhan normal pembuluh darah retina terhenti dan terjadi vasoobliterasi sehingga menimbulkan avaskular retina perifer. Fase 1 juga dicetuskan oleh faktor tambahan dari lingkungan ektrauterin terutama oksigen dengan level yang lebih tinggi daripada intrauterin. Keadaan ini disebut dengan *relative hyperoxia* yang akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan VEGF. Sebagaimana pertumbuhan normal setelah kelahiran, retina menjadi semakin aktif secara metabolik. Pada kondisi ini, retina avaskular menjadi hipoksia dan memicu fase 2 ROP. Hipoksia pada fase ini menginduksi peningkatan *hypoxia-inducible factor* (HIF) *growth factor* dan menimbulkan proliferasi neovaskular.<sup>9,10</sup>

Prosedur pelaksanaan OIR lalu dibuat dengan langkah yang menyerupai fase perkembangan vaskular retina pada ROP. Tahap awal penelitian pada tikus baru lahir diberikan paparan oksigen tinggi. Kondisi hiperoksia akan menyebabkan regresi pembuluh darah retina dan menghentikan pertumbuhan vaskular normal sehingga akan terbentuk area retina avaskular. Keadaan ini menyerupai fase 1 ROP. Selanjutnya, hewan coba dipindahkan ke udara ruangan, area retina avaskular akan menjadi hipoksia. Hipoksia akan menginduksi pelepasan faktor angiogenik yang menyebabkan pertumbuhan vaskular retina abnormal sehingga terbentuk neovaskularisasi. Fase neovaskular pada OIR ini menyerupai fase 2 ROP.<sup>11</sup>

Retina merupakan jaringan yang rentan terhadap kerusakan oksidatif oleh *reactive oxygen species* (ROS). Pada kondisi patologis seperti iskemik retina, terjadi ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kemampuan membuang ROS oleh sistem antioksidan endogen. ROS memicu berbagai jalur signal tubuh yang selanjutnya menyebabkan kematian sel. Antioksidan dapat menghambat atau mencegah proses oksidatif sehingga dapat melindungi sel retina dari kerusakan iskemik. *L-carnitine* memproteksi jaringan dengan beberapa mekanisme yang melawan stres oksidatif dengan mencegah pembentukan ROS sehingga dapat menurunkan kerusakan membran sel.<sup>12</sup>

Tujuan penelitian ini mengetahui jumlah *neovascular tuft* pada retina tikus yang telah mengalami *oxygen induced retinopathy* dengan pemberian *L-carnitine*, tanpa *L-carnitine*, dan membandingkan kedua kelompok tersebut. *Neovascular tuft* adalah *vascular endothelial nuclei* yang meluas melewati *internal limiting membrane* (ILM) menuju ke arah vitreus.

**Tabel 1 Distribusi Bobot Badan dan Panjang Penampang Retina pada Kelompok *Oxygen Induced Retinopathy* (OIR) dengan Pemberian *L-Carnitine* dan Kelompok tanpa Pemberian *L-Carnitine***

Variabel	OIR dengan <i>L-Carnitine</i>	OIR tanpa <i>L-Carnitine</i>
Bobot badan (gram)	28,56 ± 3,82	25,97 ± 4,40
Panjang penampang retina (µm)	1872,02 ± 663,1	2435,46 ± 673,1

## Metode

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan Februari–April 2018. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 011/KEP/FK/2018. Bayi tikus baru lahir disiapkan sebanyak 36 ekor yang dipelihara bersama dengan induknya dan dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok I mendapat perlakuan paparan oksigen 75% (usia tikus 7–12 hari) dan diberikan injeksi *L-carnitine* (® Carnitene-Sigma Tau, ampul, 1 g/5 mL), dengan dosis 0,2 mg/gramBB/hari (usia tikus 6–12 hari) secara intraperitoneal. Kelompok II mendapat perlakuan paparan oksigen 75% saja (usia tikus 7–12 hari). Kedua kelompok dipindahkan ke udara ruangan saat usia tikus 13 hari. Pada usia tikus 21 hari dilakukan enukleasi dan dibuat preparat untuk menilai histopatologi retina. Sediaan dibuat dengan potongan paralel dari nervus optikus ke puncak kornea dan dilakukan pewarnaan dengan menggunakan imunohistokimia *griffinia simplicifolia lectine* (GSL).

Pemeriksaan histologi menggunakan teknik *lectin immunohistochemistry* dengan marker; *Biotinylated isolectin B4, Griffinia Simplicifolia Lectine* (GSL), dilusi 1:25; (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). Pengukuran panjang penampang retina dilakukan dengan pemotretan pada perbesaran 40x, dengan bantuan program DP2 BSW, penampang diukur pada permukaan membran limitans interna dalam satuan µm. Penilaian *neovascular tuft* dilakukan dengan

pemotretan sediaan dengan mikroskop cahaya Olympus pada perbesaran 400x, *neovascular tuft* dihitung dengan menghitung jumlah *vascular endothelial nuclei* dengan reaksi GCL positif terwarnai coklat pada sitoplasma, dan berada di atas membran limitans interna. *Neovascular tuft* dinilai pada satu sediaan penampang melintang mata, dari nasal sampai temporal di sepanjang retina, dihitung jumlah *vascular endothelial nuclei* yang meluas melewati *internal limiting membrane* (ILM) menuju ke arah vitreus. Data yang didapat dari penelitian ini berupa data numerik. Uji hipotesis yang digunakan adalah *T-test*. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasar atas nilai  $p < 0,05$ .

## Hasil

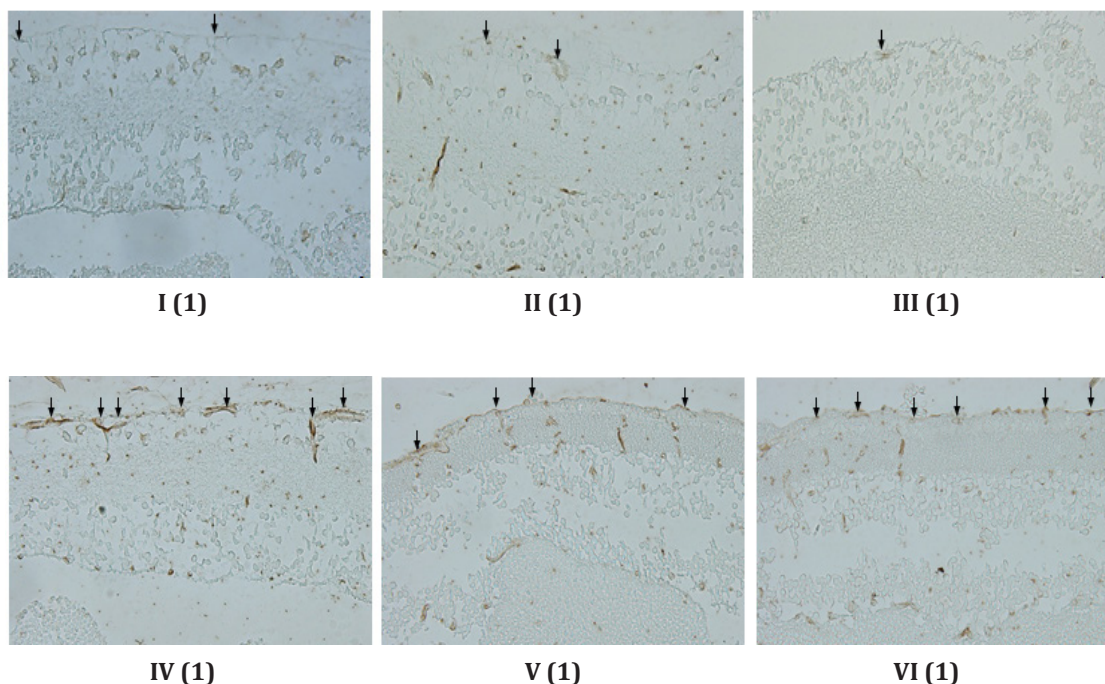
Tabel 1 terlihat bahwa rerata bobot badan tikus coba lebih besar pada kelompok OIR dengan pemberian *L-carnitine*, yaitu sebesar 28,56±3,82. Panjang penampang retina ditemukan lebih panjang pada kelompok OIR tanpa pemberian *L-carnitine*, yaitu 2435,46±673,1. Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata jumlah *neovascular tuft* lebih sedikit pada kelompok OIR dengan pemberian *L-carnitine*. Hasil analisis statistik disimpulkan terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah *neovascular tuft* antara kedua kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ).

Pada Gambar tampak *neovascular tuft* sel endotelial dengan reaksi imunoperoksidase positif yang terwarnai coklat pada sitoplasma (panah) pada lapisan atas retina di atas *internal limiting membrane* (ILM). Jumlah *neovascular*

**Tabel 2 Perbandingan Rerata Jumlah *Noevascular Tuft* pada Tikus dengan *Oxygen Induced Retinopathy* (OIR) pada Kelompok dengan Pemberian *L-Carnitine* dan Kelompok Tanpa Pemberian *L-Carnitine***

Kelompok	N	Rerata ± SD	nilai p
OIR dengan <i>L-carnitine</i>	18	22,43 ± 9,87	0,000
OIR tanpa <i>L-carnitine</i>	18	62,98 ± 14	

\* Uji t-independen



**Gambar Gambaran Histopatologi Retina Tikus dengan Pewarnaan GSL Menggunakan Mikroskop Cahaya Olympus pada Perbesaran 400x**

*Neovascular tuft* dihitung jumlah sel endotel dengan reaksi GSL positif terwarnai coklat pada sitoplasma dan berada di atas membran limitan interna (tanda panah). Gambar di atas merupakan kelompok hewan coba OIR dengan injeksi *L-carnitine*, grup indukan I(1), II(1), III(1). Gambar sebelah bawah adalah kelompok hewan coba OIR tanpa injeksi *L-carnitine*, grup indukan IV(1), V(1), dan VI(1).

*tuft* sel endotel pada kelompok tanpa injeksi *L-carnitine* lebih tinggi bila dibanding dengan kelompok dengan injeksi *L-carnitine*.

### Pembahasan

*Oxygen induced retinopathy* (OIR) pada tikus coba sudah banyak digunakan sebagai model penelitian ROP pada manusia, keadaan ini berkaitan dengan pola dilatasi pembuluh darah, avaskularitas, dan neovaskularisasi yang terjadi. Pada OIR, paparan terhadap hiperoksia menginduksi regresi perkembangan vaskular retina sentral oleh mekanisme yang melibatkan penekanan pelepasan *vascular endothelial growth factors* (VEGF) dan kerusakan oksidatif terhadap sel akibat terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). Saat tikus coba kemudian dipindahkan ke udara ruangan menghasilkan kondisi iskemik lokal pada retina yang memicu berkembangnya revaskularisasi retina avaskular dan perkembangan *neovascular tuft* yang meluas

ke arah vitreus pada permukaan retina.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini ditemukan jumlah *neovascular tuft* pada kelompok OIR tanpa pemberian *L-carnitine* (kelompok II) rerata sebanyak  $62,98 \pm 14$ . Hasil ini merupakan nilai rerata jumlah *neovascular tuft* per  $10^{-4} \mu\text{m}$  panjang penampang retina. Hasil tersebut serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Smith dkk.<sup>14</sup> yang menilai jumlah *neovascular tuft* pada tikus OIR, namun dengan jumlah yang lebih sedikit. Pada penelitian Smith dkk., kelompok tikus OIR ditemukan rerata jumlah *neovascular tuft*  $89 \pm 34$  dibanding dengan kelompok kontrol rerata berjumlah  $0,6 \pm 0,9$ , hasil tersebut merupakan penilaian jumlah per  $6 \mu\text{m}$  sediaan histopatologi. Hasil *neovascular tuft* yang didapatkan pada penelitian ini lebih sedikit disebabkan oleh sediaan histopatologi yang dinilai hanya dari satu sediaan potongan melintang, sedangkan pada penelitian terdahulu menilai *neovascular tuft* dari beberapa potongan histopatologi yang dibuat.

Penilaian *neovascular tuft* pada tikus OIR juga

tercatat dalam studi yang dilakukan Wang dkk.<sup>15</sup> yang melakukan penelitian dengan protokol OIR pada tikus coba dan menilai histopatologi jumlah *neovascular tuft* yang melewati *internal limiting membrane* (ILM) dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* (HE). Dalam studi ini, sediaan histopatologi yang dibuat untuk tiap-tiap sampel sebanyak 3 potongan yang dipilih secara random. Hasilnya, pada kelompok tikus kontrol tidak ditemukan *neovascular tuft*, sedangkan kelompok tikus OIR ditemukan jumlah *neovascular tuft* sebanyak  $44,93 \pm 6,78$ .

Pembentukan ROS juga berdampak pada kerusakan oksidatif terhadap komponen seluler berupa kerusakan protein seluler dan asam nukleat serta lipid membran. Oksidasi ROS pada lipid membran mengakibatkan pelepasan produk peroksidase lipid. Peroksidase lipid menyebabkan kerusakan seluler dan keberadaan produk peroksidase lipid merupakan tanda kerusakan oksidatif sel dan jaringan.<sup>16</sup>

*L-carnitine* melindungi jaringan dengan beberapa mekanisme melawan stres peroksidatif dengan cara mencegah pembentukan ROS. *L-carnitine* juga berfungsi dalam memfasilitasi transportasi asam lemak melewati membran mitokondria bagian dalam yang berguna untuk proses  $\beta$ -oksidasi mitokondria. Oksidasi asam lemak di mitokondria adalah sumber utama energi seluler, terutama pada jantung dan otot skeletal. Selain itu, mitokondria juga sumber utama produksi ROS (*reactive oxygen species*) pada tingkat seluler.<sup>17</sup>

Hasil penelitian pada kelompok OIR dengan pemberian *L-carnitine* (kelompok I) ditemukan rerata jumlah *neovascular tuft* sebesar  $22,43 \pm 9,87$ . Pada penelitian ini, jika dibanding dengan kelompok OIR tanpa pemberian *L-carnitine*, didapatkan jumlah rerata *neovascular tuft* lebih rendah pada kelompok pemberian *L-carnitine*. Hasil ini bermakna secara statistik ( $p=0,000$ ).

Keles dkk.<sup>18</sup> juga mempelajari pengaruh *L-carnitine* yang diberikan pada tikus coba dengan OIR (*oxygen induced retinopathy*). Pada penelitian ini telah diberikan injeksi *L-carnitine* secara intraperitoneal pada tikus OIR yang dibanding dengan kelompok OIR yang diberikan injeksi cairan *salin*. Hasil yang dinilai dalam studi ini adalah level MDA (*malondialdehyde*) dalam plasma. Pada hasil akhir penelitiannya didapatkan bahwa level MDA kelompok OIR yang diterapi *L-carnitine* ditemukan lebih rendah bila dibanding dengan kelompok OIR tanpa injeksi *L-carnitine*.

Simpulan, rerata jumlah *neovascular tuft* pada kelompok OIR dengan pemberian

*L-carnitine* lebih rendah daripada kelompok OIR tanpa pemberian *L-carnitine*. *L-carnitine* berperan penting dalam OIR pada tikus yang berpengaruh pada perubahan histopatologi neovaskular retina. Diperlukan penelitian lebih lanjut penggunaan *L-carnitine* sebagai salah satu pilihan penatalaksanaan bayi ROP.

## Daftar Pustaka

1. Quinn GE, Fielder AR. Retinopathy of prematurity. Taylor & Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus. Edisi ke-5. China: Elsevier; 2017. hlm. 443–55.
2. Aikawa H, Noro M. Low incidence of sight-threatening retinopathy of prematurity in infants born before 28 weeks gestation at a neonatal intensive care unit in Japan Tohoku J Experimental Med. 2013;230:185–90.
3. Holmstrom GE, Hellstrom A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. Arch Ophthalmol. 2012;130(11):1418–24.
4. Jefferies AL. Retinopathy of prematurity: an update on screening and management. Paediatr Child Health. 2016;21(2):101–4.
5. Sen P, Rao C, Bansal N. Retinopathy of prematurity: an update. Sci J Med & Vis Res Foun. 2015;XXXIII(2):93–6.
6. Lukitasari A. Retinopati pada prematuritas. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2012;12:118–21.
7. Yanni SE, Penn JS. Animal models of retinopathy of prematurity. Dalam: Pang IH, Clark AF, penyunting. Animal models for retinal diseases. New York: Springer; 2010. hlm. 99–111.
8. Kermorvant-Duchemin E, Sapiha P, Sirinyan M, Beauchamp M, Checchin D, Hardy P, dkk. Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. Doc Ophthalmol. 2010;120(1): 51–60.
9. Kim CB, D'Amore PA, Connor KM. Revisiting the mouse model of oxygen-induced retinopathy. Eye Brain. 2016;8:67–79.
10. Smith LEH. Through the eyes of a child : understanding retinopathy through ROP. The friedenwald lecture. investigative Ophthalmol Visual Sci. 2008;49(12):5177–82.
11. Connor KM, Krah NM, Dennison RJ, Aderman CM, Chen J, Guerin KI, dkk. Quantification of

- oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nature Protocols*. 2009;4(11):1565-73.
12. Li S-Y, Fu ZJ, Lo ACY. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:426769.
  13. Villacampa P, Menger KE, Abelleira L, Ribeiro J, Duran Y, Smith AJ, dkk. Accelerated oxygen-induced retinopathy is a reliable model of ischemia-induced retinal neovascularization. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179759.
  14. Smith LEH, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, dkk. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(1):101-11.
  15. Wang W, Li Z, Sato T, Oshima Y. Tenomodulin Inhibits retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Int J Molecular Sci*. 2012;13:15373-86.
  16. Wang H, Hartnett ME. Oxidative stress and signaling pathways involved in developmental and aberrant angiogenesis relating to retinopathy of prematurity. pediatric retina. Edisi ke-2. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
  17. Ribas GS, Biancini GB, Mescka C, Wayhs CY, Sitta A, Wajner M, dkk. Oxidative stress parameters in urine from patients with disorders of propionate metabolism: a beneficial effect of L-carnitine supplementation. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(1):77-82.
  18. Keles S, Caner İ, Ates O, Cakici O, Saruhan F, Mumcu UY, dkk. Protective effect of *L-carnitine* in a rat model of retinopathy of prematurity. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):471-5.