



# Plagiarism Checker X Originality Report

**Similarity Found: 25%**

Date: Kamis, Oktober 29, 2020

Statistics: 607 words Plagiarized / 2449 Total words

Remarks: Medium Plagiarism Detected - Your Document needs Selective Improvement.

---

Peran Reseptor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada Konka Hipertropi yang Disebabkan oleh Rinitis Alergi Secara Immunohistokimia \*Indra Zachreini, \*\*Suprihati, \*\*\*Muhammad Nadjib DahlanLubis,\*\*\*\*Adi Koesoema Aman \*Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh/RSUD Cut Meutia Aceh Utara \*\*Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSU.

Kariadi Semarang \*\*\*Depatemen Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara \*\*\*\* Departemen Patologi Klinik Universitas Sumatera Utara ABSTRAK Latar Belakang: Konka hipertropi suatu keadaan yang tidak mengancam jiwa, akan tetapi berakibat gangguan kualitas hidup yang disebabkan oleh sumbatan hidung. Patogenesis konka hipertropi dapat terjadi akibat airway remodeling khususnya di konka nasal bagian inferior.

Vascular endothelial growth factor adalah faktor angiogenik yang berperan dalam terbentuknya neovaskularisasi. Namun peran angiogenik reseptor VEGF pada rinitis alergi yang menyebabkan konka hipertropi, belum diketahui secara jelas dan belum banyak diteliti sampai saat ini. Tujuan: Untuk mengetahui peran faktor angiogenesis VEGF pada rhinitis alergi yang menyebabkan konka hipertropi.

Metodologi: Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan disain kasus kontrol pada sampel penelitian yang memenuhi criteria inklusi. ReseptorVEGFdiperiksa secara immunohistokimia dimana nilainya terdiri dari nilai negative dan positif. Hasil Penelitian: Hasil penelitian mendapatkan, reseptor VEGF berfungsi sebagai faktor protektif pada konka hipertropi yang diakibatkan oleh rinitis alergi, dimana  $p=0,052$ , Odds Rasio adalah 0,11dan  $95\% CI=0,013-0,982$ , artinya reseptor VEGF positif mempunyai peluang

0,11 kali untuk menyebabkan konka hipertropi dibandingkan reseptor VEGF negatif.  
Kesimpulan: VEGF berperan sebagai faktor protektif terjadinya konka hipertropi yang diakibatkan oleh rinitis alergi.

Kata Kunci: Reseptor VEGF, Konka Nasal Hipertropi, Rinitis Alergi, Immunohistokimia  
ABSTRACT Background: Although hypertrophic concha is not life threatening disease but this condition often disturb quality of life resulted nasal obstruction. Pathogenesis of hypertrophic concha was resulted airway remodelling especially in inferior turbinate.

Vascular endothelial growth factor is angiogenic factor which have a role in neovascularitation. However, how do have a role of angiogenic from VEGF receptor caused by allergic rhinitis, until now there has not been a clear and has not been widely studied. Purpose: To know role of VEGF as a angiogenic factor on hypertrophic concha caused by allergic rhinitis.

Methods: This research was analytical observational by case control study on the sample which include inclusion criteria. Vascular endothelial growth factor receptor be examined by immunohistochemistry with negative and positive value. Result: From this research, that VEGF receptor as protective factor in hypertrophic concha caused by allergic rhinitis, which  $p=0,052$ , Odds Ratio: 0,11 and 95% CI: 0,013-0,982.

It mean is VEGF receptor with positive value at allergic rhinitis have chance 0,11 times to caused hypertrophic concha depend VEGF receptor with negative value. Conclusion: VEGF acts as a protective factorto occurrence hypertrophic concha caused by allergic rhinitis. Keywords: Vascular endothelial growth factor receptor, Hypertrophic concha, Allergic Rhinitis, Immunohistochemistry. Alamatkorespondensi: dr\_indrazachreini@yahoo.com  
PENDAHULUAN Konka hipertropi dapat diakibatkan oleh rinitis alergi, rinitis non alergi dan septum deviasi yang diakibatkan oleh kompensasi dalam rongga hidung.

Gejala utama dari konka hipertropi adalah adalah sumbatan hidung.<sup>1,2</sup> Walaupun penyakit ini tidak sampai mengancam jiwa, namun dapat mengganggu kualitas hidup serta beban ekonomi yang ditanggung penderita.<sup>2</sup> Prevalensi konka hipertropi yang diakibatkan rinitis alergi di USA dan Eropa berkisar 10-25%.<sup>3,4</sup> Patogenesis konka hipertropi timbul akibat struktur jaringan yang berubah pada saluran nafas yang disebut airway remodeling, yaitu hiperplasia sel goblet, fibrosis subepitel, hipertropi kelenjar sub mukosa, penebalan membran basal, jumlah pembuluh darah dengan kongesti yang meningkat, dilatasi serta odem jaringan stroma, dan jumlah sel eosinofil meningkat.<sup>5,6,7,8,9</sup> Vascular endothelial growth factor (VEGF) atau nama lainnya vascular permeability factor (VPF) adalah suatu protein yang menstimulir lapisan endotel

disekitar pembuluh darah kecil untuk berproliferasi, berpindah tempat (migrasi) dan merubah pola gen, dimana terjadi pengeluaran plasma protein ke ruang ekstrasvaskuler.

VEGF terdapat di endotel dan merupakan mediator yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dalam keadaan patologis. Vascular endothelial growth factor melalui reseptor VEGFA berfungsi pada tipe reaksi alergi fase cepat, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan kebocoran vaskuler.<sup>10,11,12,13</sup> Penelitian terakhir menyatakan faktor-faktor angiogenik yang berperan dalam proses angiogenesis seperti VEGF-VEGFRs, Angiopoetin-Tie, Ephhrin-EphRs, Delta-Notch, akan tetapi VEGF dan reseptornya merupakan pusat pengaturan dalam proses angiogenesis baik dalam keadaan patologis maupun fisiologis.<sup>14,15,16</sup> Sampai saat ini, peran reseptor VEGF dalam proses angiogenesis pada konkahipertropi yang disebabkan rinitis alergi, belum jelas.

Demikian juga pemeriksaan immunohistokimia pada konka hipertropi akibat rinitis alergi belum banyak publikasinya. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui peran VEGF sebagai faktor angiogenesis pada konka hipertropi akibat rinitis alergi. METODE Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol.

Sampel penelitian adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu: penderita konka hipertropi dipastikan berdasarkan anamnesis dijumpai sumbatan hidung yang menetap, pemeriksaan fisik berupa pembesaran konka inferior telah melebihi sebagian dari kavumnasi (klasifikasi B dari kriteria Yanez), rinomanometri (pemeriksaan untuk mengukur retensi hidung dalam bentuk kurva tekanan aliran udara hidung) menggunakan alat Rhynometri Gama IV dengan satuan alat ukur mmHg, dimana rasio tekanan ekspirasi melebihi 1,33 mmHg dan pemeriksaan histopatologis terdapat penebalan membran basal, jumlah sel goblet yang meningkat, degenerasi kistik pada kelenjar, jumlah sel eosinofil meningkat dan stroma mengalami edema pada kelompok kasus dan kontrol.

Penderita konka hipertropi akibat rinitis alergi persisten derajat sedang sampai berat (kriteria WHO ARIA 2008), anamnesis terdapat alergi terhadap tungau debu rumah yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan skin prick test menggunakan Alystal prick (Stallergenes produksi HypensPharma), pemeriksaan IgE spesifik untuk tungau debu rumah menggunakan teknik chemiluminescent immunoassay menggunakan alat Immulite 2000 systems (Siemen, USA) dan pemeriksaan histopatologi pada kelompok kasus.

Penderita konka hipertropi akibat rinitis non alergi, anamnesis tidak terdapat alergi tungau debu rumah yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan skin prick test, pemeriksaan

IgE spesifik tungau debu rumah dan pemeriksaan histopatologi pada kelompok kontrol. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: penderita mengkonsumsi obat dekongestan nasal saat pengambilan data, penderita didapati hasil rinomanometri ada perbedaan hasil setelah ditetesi dekongestan hidung, lebih dari 0.05 mmHg<sup>17</sup>, wanita hamil. dan sampel jaringan konka hipertropi yang dikirim rusak.

Reseptor VEGF diperiksa secara immunohistokimia menggunakan antibodi primer VEGFR (A-20, SC 152 Rabbit pyclonal, Santa Cruz, Dako, Denmark) oleh dokter ahli patologi anatomi yang kompeten di bidang immunohistokimia dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Universitas Sumatera Utara menggunakan software Image J. Hasil pemeriksaan immunohistokimia berupa skor 0,+1,+2 dan +3. Skor ini dikonversi menjadi nilai negatif (-) bila skor 0 dan +1, nilai positif bila skor +2 dan +3.

HASIL Berdasarkan hasil penelitian ini didapat penderita konka hipertropi sebanyak 58 orang yang terdiri dari konka hipertropi akibat rinitis alergi sebanyak 29 orang dan rinitis non alergi sebanyak 29 orang. Frekuensi karakteristik penderita konka hipertropi berdasarkan penyebab dapat dilihat pada tabel 1 dan 2. Tabel 1 Jenis Kelamin Penderita Konka Hipertropi RinitisAlergi Rinitis Non Alergi

	n	%
Laki-laki	4	13,8
Perempuan	25	86,2
Total	29	100

Pada table ini, baik konka hipertropi akibat rinitis alergi maupun rinitis non alergi lebih banyak perempuan dibanding laki-laki.

Tabel 2 Kelompok Umur Penderita Konka Hipertropi RinitisAlergi Rinitis Non Alergi

Umur	n	%
15 - 24	25	86,2
25 - 34	3	10,3
35 >	1	3,5
Total	29	100

Berdasarkan frekuensi kelompok umur, paling banyak konka hipertropi terdapat pada umur 15-24 tahun, baik pada penderita konka hipertropi akibat rinitis alergi maupun rinitis non alergi. Hasil pemeriksaan immunohistokimia.

Gambar 1: Hasil pemeriksaan immunohistokimia reseptorVEGF / Analisis Inferensial Tabel 3 Hasil pemeriksaan immunohistokimia reseptor VEGF pada konka hipertropi.

	n	%	OR	p value	95% CI
Reseptor VEGF (+)	1	12,5	7	87,5	0,11
Reseptor VEGF (-)	28	56,0	22	44,0	0,052 - 0,982
Jumlah	29	29			

Pada table 3, didapatkan bahwa hasil pemeriksaan immunohistokimia reseptor VEGF pada konka hipertropi tidak ada perbedaan signifikan antara reseptor VEGF positif dengan reseptor VEGF negatif dimana nilai p=0,052, Odds Rasio adalah 0,11 dan 95% CI=0,013-0,982, artinya reseptor VEGF positif mempunyai peluang 0,11 kali untuk menyebabkan konka hipertropi dibandingkan reseptor VEGF negatif.

sehingga VEGF bertindak sebagai faktor protektif pada konka hipertropi akibat rinitis alergi. DISKUSI Berdasarkan penelitian ini tidak ada perbedaan signifikan antara reseptor VEGF positif dengan reseptor VEGF negatif (nilai p: 0,052 ( $p > 0,05$ ), OR:0,11 dan 95% CI=0,013-0,982) dan reseptor VEGF bertindak sebagai faktor protektif terjadinya konka hipertropi akibat rinitis alergi.

Vascular endothelial growth factor yang terdapat di endotel, melalui reseptor VEGFA menyebabkan an permeabilitas vaskuler meningkat serta mengakibatkan kebocoran vaskuler, karena VEGF mengaktifkan signal molekul interseluler seperti  $Ca^{2+}$ , protein kinase C, tirosin kinase, myosin light chain kinase dan GTPase yang menyebabkan penurunan fungsi barier dan disosiasi terjadi pada gap junctions di antara sel-sel endotel disertai sitoskeleton mengalami kontraksi mengakibatkan terjadinya pelebaran rongga interseluler yang mengakibatkan hiperpermeabilitas vaskuler.

Akibatnya terjadi pertukaran aliran plasma di transendotel dari pembuluh darah menuju ke jaringan, terjadi edema, pembengkakan jaringan serta terbentuknya neovaskularisasi. Hal ini menyebabkan struktur jaringan saluran nafas di hidung berubah dan terbentuknya konka hipertropi.<sup>10,11,12,18</sup> Peran VEGF dalam patogenesis konka hipertropi akibat rinitis alergi belum jelas sampai saat ini.

Beberapa penelitian mendapatkan VEGF pada penderita rinitis alergi, namun penelitian peran VEGF pada konka hipertropi yang disebabkan oleh rinitis alergi, belum ada sampai saat ini. Penelitian Matsune (2008) menjumpai kadar VEGF dalam sekret nasal dan kubah nasal penderita rinitis alergi, kadarnya lebih tinggi daripada rinitis non alergi.

Penelitian Matsune, selanjutnya pada tahun 2010 membuktikan VEGF terdapat pada sekret nasal penderita rinitis alergi, dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler 6 kali lipat lebih poten dibanding histamin. Vascular endothelial growth factor pada penderita rinitis alergi, lebih banyak terdapat di kelenjar nasal serous acini dibanding kelenjar nasal mukous acini, sedangkan pada rinitis non alergi lebih banyak terdapat di kelenjar nasal mukous acini.<sup>12,19</sup> Kadar VEGF yang meningkat pada sekresi nasal, terutama terjadi pada respon awal rinitis alergi seperti dilaporkan oleh Choi et al (2009).<sup>20</sup> Moon (2012) pada penelitiannya mendapatkan faktor angiogenik seperti VEGF dan PDGF, yang dapat menyebabkan perubahan struktur jaringan saluran nafas hidung akibat respon inflamasi alergi kronis.

Diduga terdapat hubungan sebab akibat antara VEGF dan PDGF dalam mengakibatkan perubahan struktur jaringan saluran nafas hidung (nasal airway remodeling) pada penderita rinitis alergi. Penghambatan reseptor VEGF dan PDGF akan menekan

terjadinya perubahan struktur jalan nafas melalui regulasi ekspresi MMP-9/TIMP-1.<sup>21</sup> Namun mekanisme proses terjadinya angiogenesis pada rinitis alergi belum jelas sampai saat ini.<sup>12,22</sup> Vascular endothelial growth factor dapat dideteksi melalui pemeriksaan immunohistokimia pada mukosa nasal penderita rinitis alergi maupun rinitis non alergi.

Cengiz (2004) melaporkan VEGF berperan sebagai angiogenic marker disamping CD34 dan von Willebrand's factor (FvW), dijumpai pada mukosa hidung penderita rinitis alergi seasonal (SAR) secara immunohistokimia.<sup>23</sup> Penatalaksanaan pencegahan konka hipertropi akibat rinitis alergi, Dong (2012) menyatakan bahwa inhibisi faktor angiogenik dapat menurunkan airway remodelling pada rinitis alergi untuk mencegah konka hipertropi akibat rhinitis alergi.<sup>22</sup> Matsune (2010) menyatakan peningkatan permeabilitas vaskuler oleh VEGF, tidak bisa dihambat dengan pemberian antagonis reseptor Histamin 1, akan tetapi secara nyata hanya dengan antibodi anti reseptor VEGF, dimana pengaturan VEGF merupakan opsi terapi baru untuk gejala hidung persisten pada rinitis alergi.<sup>12</sup> Akan tetapi berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan bahwa reseptor VEGF sebagai faktor protektif konka hipertropi akibat rinitis alergi, pemberian anti VEGF sebagai anti angiogenik untuk mencegah konka hipertropi tidak diperlukan.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah VEGF berperan sebagai faktor protektif terjadinya konka hipertropi akibat rinitis alergi. DAFTAR PUSTAKA 1. Quinn FB, Ryan MW, Reddy SS, 2003. Turbinate dysfunction: focus on the role of the inferior turbinates in nasal airway obstruction. Grand Rounds Presentation UTMB, Dept of Otolaryngol; 1-11. 2. Salzano FA, Mora R, Dellepiane M, Zannis I, Salzano G, Moran E, et al, 2009.

Radiofrequency, high-frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior turbinotomy. Arch Otolaryngology Head and Neck Surg; 135 (8):752-8. 3. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al, 2008. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: Findings from the burden of rhinitis in an America survey. Allergy Asthma Proc.

29: 600-8. 4. Rutkowski R, Kosztyla-Hojna B, Rutkowska J, 2008. Allergic rhinitis – an epidemiological, economical and social problem of the XXI century. Pneumonol Alergol Pol; 76:348-52. 5. Maria PF, Cesare PG, Damiani V, Bellusi I, 2003. Treatment of inferior turbinate hypertrophy a randomized clinical trial. Ann Otol Rhinol Laryngol; 112: 683-88. 6. Former SEJ, Eccles R., 2006. Chronic inferior turbinate enlargement and implications for surgical intervention.

Rhinology; 44:234-8. 7. Berger, Gass S, Ophir D, 2006. The hypertrophic inferior turbinate. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg; 132: 588-94. 8. Lim YS, Won TB, Shim



WS, Kim YM, Kim JW, Lee CH, et al 2007. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98:22-31. 9. Lei F, Zhu D, Sun J, Dong Z, 2010. Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 24, e23-e28. 10.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, 2004. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*; 9:669-76. 11. Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY, 2009. Molecular mechanisms of endothelial hypermeability: implications in inflammation. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, Vol. 11, 1-21. 12. Matsune S, Ohori J, Yoshifuku K, Kurono Y, 2010. Effect of vascular endothelial growth factor on nasal vascular permeability. *Laryngoscope*, 120(4):844-8. 13.

Yamashita T, Terada N, Hamano N, Kishi H, Kobayashi N, Kotani Y, et al 2000. Involvement of vascular endothelial growth factor in nasal obstruction in patients with nasal allergy. *Allergology International*, 49:183-8. 14. Dvorak AM, 2005. Mast cell-derived mediators of enhanced microvascular permeability, vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, histamine, and serotonin, cause leakage of macromolecules through a new endothelial cell permeability organelle, the vesiculo-vacuolar organelle. *Chem Immunol Allergy*; 85:185-204. 15.

Shibuya M, 2008. Vascular endothelial growth factor –dependent and –independent regulation of angiogenesis. *BMB reports*; 41(4): 278-86. 16. Stüttfeld E, Ballmer-Hofer K, 2009. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life*, 61(9):915-22. 17. Ciprandi et al, 2008. Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 22, 502 - 505. 18.

Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA, 2004. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*; 56 (4):549-80. 19. Matsune S, Ohori J, Sun D, Yoshifuku K, Fukuiwa T, Kurono Y, 2008. Vascular endothelial growth factor produced in nasal glands of perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 22, 365 - 370. 20. Choi GS, Park HJ, Hur GY, Choi SJ, Shin SY, Ye YM, et al, 2009. Vascular endothelial growth factor in allergen-induced nasal inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*, 39, 655-61. 21. Moon IJ, Kim DY, Rhee CS, Lee CH, Min YG, 2012.

Role of angiogenic factors in airway remodeling in an allergic rhinitis murine model. *Allergy Asthma Immunol Res*. 4:37-45. in deciding surgical treatment modality in patients with deviated nasal septum. *Int J Morphol*; 27(20):503-6. 22. Dhong HJ, 2012. Angiogenic factors play a significant role in nasal airway remodelling in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*; 4(1):2-4. 23.

Cengiz K, Kemal O, Hasan Y, Papatya B, Halis U, Gulsen G, et al, 2004. Increased expression of angiogenic markers in patients with seasonal allergic rhinitis. *European cytokine network*, vol. 15, n04, 317 - 22.

#### INTERNET SOURCES:

---

8% - <http://www.orli.or.id/index.php/orli/article/download/160/140>  
<1% - <https://123dok.com/document/rz3rw8zx-gambaran-tingkat-kecemasan-pasien-menjalani-tindakan-kateterisasi-jantung.html>  
1% - <https://www.scribd.com/document/372315633/168355-laporan-pbl-pilek-menahun>  
<1% - <https://id.123dok.com/document/1y9regjy-hubungan-pengetahuan-kecacingan-kejadian-kecacingan-transmitted-helminth-lampung.html>  
<1% - <http://www.orli.or.id/index.php/orli/article/view/160>  
<1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674487/>  
<1% - [https://www.researchgate.net/publication/23468208\\_Allergic\\_rhinitis\\_-\\_An\\_epidemiological\\_economical\\_and\\_social\\_problem\\_of\\_the\\_XXI\\_century](https://www.researchgate.net/publication/23468208_Allergic_rhinitis_-_An_epidemiological_economical_and_social_problem_of_the_XXI_century)  
<1% - <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1354/vp.44-6-823>  
<1% - [https://www.researchgate.net/publication/6999351\\_The\\_Histopathology\\_of\\_the\\_Hypertrophic\\_Inferior\\_Turbinate](https://www.researchgate.net/publication/6999351_The_Histopathology_of_the_Hypertrophic_Inferior_Turbinate)  
<1% - <http://eprints.umm.ac.id/40698/3/BAB%20II.pdf>  
1% - <https://ipdusu.blogspot.com/2012/06/>  
<1% - <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/66909/Chapter%20III-%20V.pdf?sequence=3&isAllowed=y>  
<1% - <http://repository.unmuhpnk.ac.id/166/1/jurnal.pdf>  
<1% - <https://antonchristanto.wordpress.com/2008/10/>  
1% - <https://majalahfk.ub.ac.id/index.php/mkfkub/article/download/349/203>  
1% - <https://www.scribd.com/document/352150766/bahan-tht-pdf>  
1% - <http://repository.unimus.ac.id/273/7/DAFTAR%20PUSTAKA.pdf>  
1% - [https://www.researchgate.net/publication/332212400\\_Nasal\\_Nitric\\_Oxide\\_Is\\_Correlated\\_With\\_Nasal\\_Patency\\_and\\_Nasal\\_Symptoms](https://www.researchgate.net/publication/332212400_Nasal_Nitric_Oxide_Is_Correlated_With_Nasal_Patency_and_Nasal_Symptoms)  
1% - <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0298-x>  
1% - [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74380-4\\_14](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74380-4_14)



1% - <https://link.springer.com/article/10.1186/1939-4551-7-25>  
1% - <https://link.springer.com/article/10.1186/1752-0509-5-112>  
1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsune+S>  
1% - <https://apallergy.org/DOIx.php?id=10.5415/apallergy.2011.1.3.138>  
1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416517302696>  
1% -  
<https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/molecular-mechanisms-of-endothelial-hyperpermeability-implications-in-inflammation/BF53B1E8B785D80B0D001E12BB1C1051>  
<1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395424/>  
1% - <http://www.freepatentsonline.com/y2017/0137404.html>  
1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587617300654>  
1% -  
<http://ukrbiochemjournal.org/2020/02/profiling-of-metabolic-biomarkers-in-the-serum-of-prostate-cancer-patients.html>  
1% -  
<https://www.longdom.org/open-access/efficacy-of-dobesilate-in-allergic-rhinitis--case-report-2329-6631-1000139.pdf>  
1% - <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168/air.2012.4.1.2>