

## STATUS MEROKOK MEMPENGARUHI MOLEKUL ADHESI SEL VASKULAR-1 PADA PEROKOK PRIA DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Jessica Christanti<sup>1</sup>, Fransisca P Hardimarta<sup>1</sup>, Ariosta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran UNIKA Soegijapranata, Semarang, Indonesia

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Korespondensi Penulis:

Nama : Jessica Christanti

Alamat : Jalan Taman Alamanda 3 no.1, Perum Graha Padma

Nomor Telepon : 088220239785

Email : jessica@unika.ac.id

### Abstrak

**Latar belakang:** Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit tidak menular pada orang yang berusia lebih dari 35 tahun di seluruh dunia. VCAM-1 sebagai biomarker diagnostik potensial untuk memprediksi disfungsi endotel sebagai bagian dari proses kronis dari faktor risiko kardiovaskular menjadi penyakit kardiovaskular.<sup>8</sup> Namun, belum ada laporan tentang hubungan antara VCAM-1 dengan faktor risiko kardiovaskular pada laki-laki Indonesia dengan penyakit kardiovaskular.

**Tujuan penelitian:** Perbedaan kadar serum VCAM-1 pada faktor risiko kardiovaskular seperti status merokok, status diabetes, riwayat hipertensi, dan *Body Mass Index* (BMI) pasien pria dengan penyakit kardiovaskular.

**Metode:** Penelitian *cross-sectional* retrospektif ini dilakukan dengan melibatkan pasien penyakit kardiovaskular. Semua pasien dengan rentang usia antara 30 hingga 65 tahun. Periode pendaftaran antara Januari 2021 dan September 2021 dengan 46 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik pasien dikumpulkan dari rekam medis pasien dengan informasi umur dan jenis kelamin. Status kesehatan meliputi faktor risiko kardiovaskular seperti *Body Mass Index* (BMI), diabetes, riwayat merokok, riwayat hipertensi, dan data laboratorium seperti VCAM-1. Perbandingan variabel BMI dan Diabetes dengan tiga kelompok atau lebih, uji One-way ANOVA untuk data parametrik untuk menemukan perbedaan dengan level VCAM-1. Perbedaan antara VCAM-1 dengan riwayat merokok dan hipertensi diperiksa menggunakan uji-t.

**Hasil:** Semua BMI ( $p=0,693$ ) dan diabetes ( $p=0,647$ ) tidak memiliki signifikansi statistik dengan tingkat VCAM-1. Perbandingan riwayat merokok dengan kadar VCAM-1 bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0,001$  namun tidak ada perbedaan bermakna secara statistik antara riwayat hipertensi dengan kadar VCAM-1.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan kadar VCAM-1 pada pasien dengan status merokok.

**Kata kunci:** VCAM-1, kardiovaskular, faktor risiko

### Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit tidak menular pada orang yang berusia lebih dari 35 tahun di seluruh dunia.<sup>1</sup> Penyakit tersebut juga merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di Indonesia.<sup>2</sup> Sebagian besar kasus penyakit kardiovaskular di Indonesia disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dicegah, seperti

hipertensi, obesitas, dan merokok.<sup>3,4</sup> Selain itu, kurang dari sepertiga populasi dengan risiko kardiovaskular sedang hingga tinggi tidak menerima pengobatan yang tepat.<sup>5</sup> Studi sebelumnya menemukan bahwa strategi pencegahan primer seperti gaya hidup sehat dan pengendalian dengan obat secara teratur, jarang terjadi pada pria dibandingkan wanita. Insiden penyakit kardiovaskular cukup tinggi, dengan 6,4 untuk pria per 1000 orang-tahun. Meningkatkan pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular diperlukan untuk kedua jenis kelamin, terutama pria.<sup>5</sup>

Penyakit kardiovaskular memiliki mekanisme patofisiologi yang kompleks seperti peradangan, stres oksidatif, trombosis, disfungsi endotel, hiperlipidemia dan perubahan hemodinamik. Terdapat korelasi positif antara faktor risiko kardiovaskular dan kerusakan vaskular karena disfungsi endotel sebagai tanda awal aterosclerosis.<sup>6</sup> Disfungsi endotel akan terjadi bila terjadi ketidakseimbangan bioavailabilitas Nitric Oxide (NO) turunan endotelium, sehingga mengganggu aktivitas vasodilator, endotelium protrombotik dan proinflamasi. Selama proses yang dipicu oleh faktor risiko kardiovaskular, terjadi peningkatan interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ , dan *C-reactive protein* (CRP). Kenaikan itu menginduksi kelompok *Cell adhesion molecules* (CAM), terutama VCAM-1.<sup>7</sup>

*Vascular cellular adhesion molecule-1* (VCAM-1) adalah protein molekul adhesi sel yang menginduksi disfungsi endotel dan migrasi leukosit. Di dalam sel endotel, proses inflamasi menyebabkan sitokin inflamasi mengekspresikan CAM dan disekresikan ke dalam aliran darah. Sinyal endotel yang diinduksi VCAM-1 kemudian leukosit terjadi melalui jalur antar sel. Respons sitokin dan kemokin juga terjadi pada sel jantung terutama fibroblas dengan melepaskan kemoatraktannya selama cedera jantung. Proses ini melibatkan beberapa jalur sehingga menginduksi ekspresi VCAM-1 dan migrasi leukosit. Inisiasi respon inflamasi disebabkan oleh faktor inflamasi. NLRP3 (*NLR-family pyrin domain-containing protein 3*) adalah inflamasiom penting untuk menginduksi kematian sel. VCAM-1 adalah salah satu pemicu untuk menginduksi inflammasome NLRP3. Endotel vaskular memiliki peran penting dalam progresivitas inflamasi dan mempengaruhi penyakit kardiovaskular.<sup>8</sup> Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa penghambatan NLRP3 inflamasi dapat meningkatkan fungsi endotel.<sup>9</sup> Karakteristik ini akan menjadikan VCAM-1 sebagai biomarker diagnostik potensial untuk memprediksi disfungsi endotel sebagai bagian dari proses kronis dari faktor risiko kardiovaskular menjadi penyakit kardiovaskular.<sup>8</sup> Namun, belum ada laporan tentang hubungan antara VCAM-1 dengan faktor risiko kardiovaskular pada laki-laki Indonesia dengan penyakit kardiovaskular.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini, kami meneliti perbedaan kadar serum VCAM-1 pada faktor risiko kardiovaskular seperti status merokok, status diabetes, riwayat hipertensi, dan *Body Mass Index* (BMI) pasien pria dengan penyakit kardiovaskular.

## Metode

### Desain Penelitian

Penelitian *cross-sectional* retrospektif ini dilakukan dengan melibatkan pasien penyakit kardiovaskular di rawat jalan kardiologi di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi Semarang. Pasien penyakit kardiovaskular didefinisikan sebagai pasien dengan infark miokard akut, penyakit arteri koroner, gagal jantung, hipertensi, penyakit serebrovaskular dan penyakit arteri perifer berdasarkan rekam medis. (1) Semua pasien dengan rentang usia antara 30 hingga 65 tahun dan suhu normal (36,5-37,5 °C) diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria yang dikecualikan termasuk ketidakmampuan untuk memberikan *informed consent*. Periode pendaftaran antara Januari 2021 dan September 2021 dengan 46 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### Karakteristik Pasien dan Pengumpulan Data

Karakteristik pasien dikumpulkan dari rekam medis pasien dengan informasi umur dan jenis kelamin. Status kesehatan meliputi faktor risiko kardiovaskular seperti *Body Mass Index* (BMI), diabetes, riwayat merokok, riwayat hipertensi, dan data laboratorium seperti VCAM-1. Untuk analisis, BMI dikelompokkan menjadi 4 kelompok: obesitas, kelebihan berat badan, normal, dan kurus (berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) Klasifikasi BMI Asia<sup>10</sup> dan diabetes dikelompokkan menjadi 3 kelompok: normal, pradiabetes, dan diabetes berdasarkan AIC hasil dari rekam medis dan Klasifikasi American Diabetes Association<sup>11</sup> Selain itu, status merokok dan status hipertensi dikelompokkan menjadi 2 kelompok: ya (dulu/saat ini) dan tidak (tidak ada riwayat sama sekali). Evaluasi tingkat VCAM-1 dilakukan dengan metode *sandwich immune assay* dengan spesimen whole blood beku (-20°C) di Laboratorium Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Nilai referensi VCAM-1 adalah 395-714 ng/ml.

Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Distribusi normal dinilai dengan uji Shapiro-Wilk untuk sampel kurang dari 50. Distribusi dikatakan normal jika nilai  $p > 0,05$ . Perbandingan variabel BMI dan Diabetes dengan tiga kelompok atau lebih, uji One-way ANOVA untuk data parametrik untuk menemukan perbedaan dengan level VCAM-1. Perbedaan antara VCAM-1 dengan riwayat merokok dan hipertensi diperiksa menggunakan uji-t. P dua sisi  $< 0,05$  dianggap signifikan secara statistik.

**Hasil**

46 pasien pria dengan penyakit kardiovaskular antara Januari 2021 dan September 2021 diambil dari rekam medis. Karakteristik pasien dan status kesehatan ditunjukkan pada tabel 1. Median usia pasien adalah 57,5 tahun. Lebih dari separuh pasien memiliki riwayat merokok (60,9%) dan riwayat hipertensi (71,7%). Pasien lebih cenderung mengalami obesitas (52,2%) tetapi status diabetes seperti diabetes dan normal masing-masing sebesar 39,1%. Rerata kadar VCAM-1 pasien adalah 353,96 ng/ml.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien dan Status Kesehatan**

Karakteristik Pasien	Total Sampel (N=46)	IK 95%
Pria, n(%)	46(100)	92,29-100
Umur, median(min-max)	57.50(46-65)	
Status Kesehatan	Total Samples (N=46)	CI 95%
Riwayat Merokok, n(%)	Ya	28(60.9) 45.37-74.91
	Tidak	18(39.1) 25.09-54.63
Riwayat Hipertensi, n(%)	Ya	33(71.7) 56.54-84.01
	Tidak	13(28.3) 15.99-43.46
Diabetes, n(%)	Diabetes	18(39.1) 25.09-54.63
	Prediabetes	10(21.7) 10.95-36.36
	Normal	18(39.1) 25.09-54.63
Body Mass Index, n(%)	Obesitas	24(52.2) 36.95-67.11
	Overweight	11(23.9) 12.59-38.77
	Normal	11(23.9) 12.59-38.77
VCAM-1, Mean±SD, ng/ml	353.96±119.97	

Mean±SD adalah mean ± standard deviasi, VCAM-1 adalah *Vascular cellular adhesion molecule-1*. IK adalah interval kepercayaan

Seperti yang ditunjukkan pada tabel 2, ditemukan semua BMI (p=0,693) dan diabetes (p=0,647) tidak memiliki signifikansi statistik dengan tingkat VCAM-1

**Tabel 2. Perbandingan kadar VCAM-1 dengan BMI dan Diabetes**

		n	Mean±SD (ng/ml)	p-Value
BMI	Obesitas	24	355.29±126.48	0.693
	<i>Overweight</i>	11	330.27±105.95	
	Normal	11	374.73±125.09	
		N	Mean±SD (ng/ml)	p-Value
Diabetes	Diabetes	18	377.39±141.95	0.647
	Prediabetes	10	346.90±124.66	
	Normal	18	374.44±94.63	

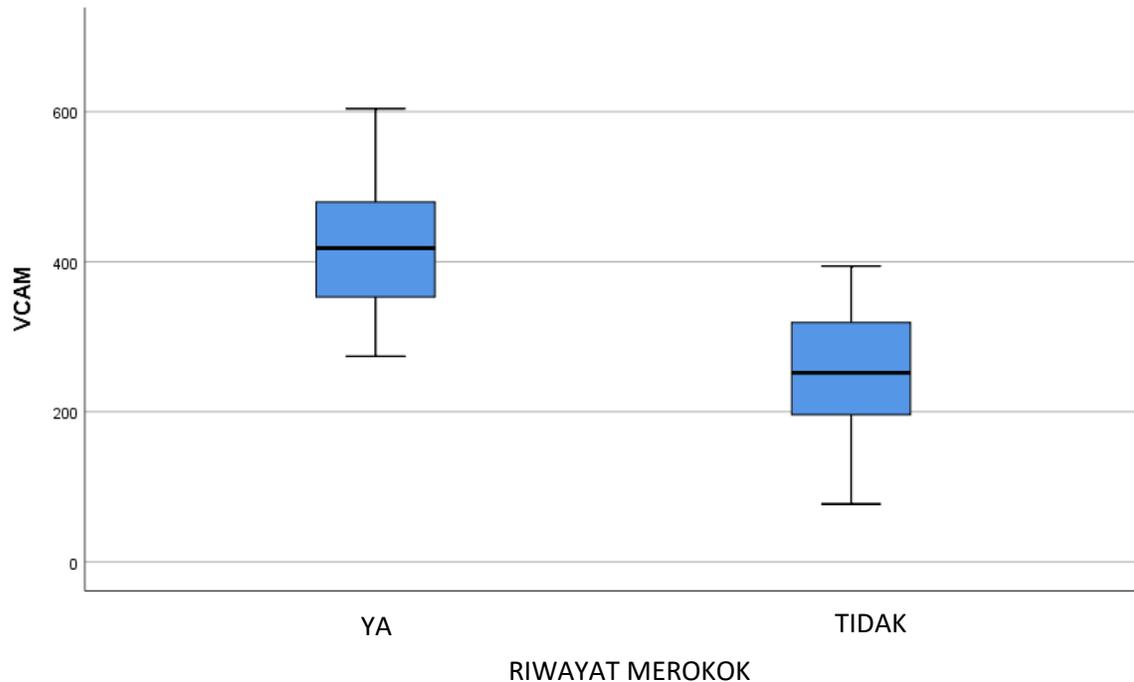
Uji One Way Anova, Mean±SD adalah mean ± standard deviasi

Perbandingan riwayat merokok dengan kadar VCAM-1 bermakna secara statistik dengan nilai p < 0,001 (gambar 1) namun tidak ada perbedaan bermakna secara statistik antara riwayat hipertensi dengan kadar VCAM-1 (tabel 3).

**Tabel 3. Perbandingan kadar VCAM-1 dengan Riwayat Merokok dan Riwayat Hipertensi**

		Mean±SD (ng/ml)	p-Value	<i>Mean Difference (IK 95%)</i>
Riwayat Merokok	Ya	419.39±87.84	<0.001	167.23(113.20-221.25)
	Tidak	252.17±88.43		
		Mean±SD (ng/ml)	p-Value	<i>Mean Difference (IK 95%)</i>
Riwayat Hipertensi	Ya	350.30±114.88	0.746	-12.93(-92.89-67.04)
	Tidak	363.23±136.55		

Uji T Test, Mean±SD are mean ± standard deviasi. IK adalah interval kepercayaan



**Gambar 1. Perbandingan VCAM-1 dengan Riwayat Merokok**

**Diskusi**

Faktor risiko dominan penyakit kardiovaskular yang dapat dicegah di Indonesia adalah hipertensi, obesitas, dislipidemia, dan merokok. Penyakit kardiovaskular biasanya akan terjadi pada usia paruh baya hingga dewasa tua, akibat proses kronis dari usia dewasa muda.<sup>5</sup> Penelitian sebelumnya ini konsisten dengan temuan kami bahwa usia rata-rata pasien penyakit kardiovaskular adalah 57,5 tahun. Peradangan sistemik kronis yang terjadi pada seseorang dengan risiko kardiovaskular akan meningkatkan regulasi VCAM-1 pada permukaan sel endotel yang terjadi. Dalam penelitian ini, kami menyelidiki apakah VCAM-1 berkorelasi dengan BMI, status diabetes, status hipertensi, dan status merokok.

BMI merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, terutama obesitas. Massa lemak dalam BMI mungkin secara mekanis terkait dengan disfungsi endotel dan penyakit kardiovaskular.<sup>12</sup> Temuan kami menemukan bahwa tingkat VCAM-1 tidak signifikan secara statistik dengan BMI. Studi sebelumnya menemukan hasil yang sama, CAM kecuali VCAM-1 ditemukan lebih tinggi pada pasien obesitas dibandingkan pada pasien kurus. Temuan VCAM-1 dari penelitian sebelumnya disebabkan oleh adipokin seperti faktor chemerin yang tidak diekspresikan dalam penelitian in vitro.<sup>13</sup>

Hiperglikemia berperan dalam fungsi sel endotel yang mempengaruhi kadar VCAM-1. Sel endotel yang diisolasi dari pasien diabetes menunjukkan VCAM-1 yang lebih tinggi ketika sitokin dirangsang dalam lingkungan mikro glukosa tinggi.<sup>14</sup> Dalam penelitian ini, kadar VCAM-1 tidak signifikan secara statistik dengan Status Diabetes. Hasil kami setuju dengan penelitian sebelumnya bahwa kadar VCAM-1 pada pasien Diabetes dengan komplikasi mikrovaskular tidak signifikan secara statistik. Studi sebelumnya menyimpulkan bahwa CAMs tidak terkait dengan komplikasi kronis dan tahap akhir pada T2DM.<sup>15</sup> Namun, penelitian lain sebelumnya melaporkan bahwa VCAM-1 secara statistik signifikan pada pasien diabetes dengan komplikasi makrovaskular. Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh perbedaan ukuran sampel dan informasi komplikasi.

Mekanisme peningkatan molekul adhesi larut oleh hipertensi belum dipahami. Hipertensi dapat meningkatkan stres sehingga sitokin inflamasi menginduksi sel endotel aktif dan ekspresi molekul adhesi permukaan endotel menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan jaringan. VCAM-1 menginisiasi adhesi yang kuat dari leukosit ke endotel sehingga disfungsi endotel merupakan tanda dari efek hipertensi kronis.<sup>16,17</sup> VCAM-1 juga menunjukkan tidak signifikan secara statistik dengan riwayat hipertensi. Temuan ini sama dengan penelitian sebelumnya.<sup>18</sup> Namun, penelitian lain sebelumnya melaporkan bahwa VCAM-1 secara statistik signifikan pada pasien hipertensi dengan dan tanpa hipertrofi ventrikel kiri. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan oleh perbedaan ukuran sampel dan metodologi yang mempengaruhi temuan VCAM-1.

Ekspresi VCAM-1 pada merokok merupakan proses multifaktorial, merokok tidak dapat mempengaruhi VCAM-1 secara mandiri tanpa faktor risiko kardiovaskular lainnya. Paparan asap rokok kronis dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan meningkatkan ekspresi VCAM-1.<sup>19</sup> Beberapa bukti menyatakan bahwa perubahan endotel vaskular dimulai dengan pengurangan bioavailabilitas nitrit oksida (NO). Penurunan aktivitas NO akibat reaksi NO dari radikal bebas asap rokok dan kerusakan endotel dapat menyebabkan disfungsi endotel seperti vasodilatasi, antitrombotik, antiinflamasi dan antioksidan. Disfungsi ini dapat memicu penyakit aterosklerotik dan mengeraskan dinding pembuluh darah. Dengan demikian, mungkin memiliki kontribusi dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular.<sup>6,20</sup> Dalam penelitian kami, tingkat VCAM-1 secara statistik signifikan dengan status merokok. Studi kami setuju dengan penelitian sebelumnya oleh Ravi *et al*, yang menemukan perbedaan yang signifikan antara tingkat VCAM-1 dengan perokok / mantan

perokok dan non-perokok dalam kejadian gagal jantung.<sup>12</sup> Sebuah Studi dari Meity *et al* menyatakan bahwa tingkat VCAM-1 meningkat pada tikus Wistar setelah 28 hari paparan asap rokok (40 batang per hari).<sup>19</sup>

Perlu dicatat bahwa penelitian ini memiliki sejumlah keterbatasan. Pertama, data kami hanya berdasarkan catatan medis tanpa ada wawancara dengan pasien. Keterbatasan lain adalah bahwa penelitian ini hanya dilakukan di 1 rumah sakit, yang mungkin tidak mewakili populasi yang lebih luas.

### **Kesimpulan**

Terdapat perbedaan kadar VCAM-1 pada pasien dengan status merokok. Sedangkan kadar VCAM-1 tidak berbeda antara IMT, riwayat hipertensi dan status diabetes. Diperlukan penelitian selanjutnya dengan berbagai metodologi tentang VCAM-1 untuk memahami faktor risiko penyakit kardiovaskular.

### **Ucapan Terima Kasih**

Terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Unika Soegijapranata dan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memungkinkan terlaksananya penelitian ini.

### **Daftar Pustaka**

1. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *European Journal of General Practice*. 2018 Jan 1;24(1):45–50.
2. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018 [Internet]. Jakarta; 2019 [cited 2022 May 2]. Available from: <http://labdata.litbang.kemkes.go.id/ccount/click.php?id=19>
3. Astuti PAS, Assunta M, Freeman B. Why is tobacco control progress in Indonesia stalled? - A qualitative analysis of interviews with tobacco control experts. *BMC Public Health*. 2020 Apr 19;20(1).
4. Ayuningtyas DA, Tuinman MA, Prabandari YS, Hagedoorn M. Smoking Cessation Experience in Indonesia: Does the Non-smoking Wife Play a Role? *Frontiers in Psychology*. 2021 Jul 14;12.
5. Maharani A, Sujarwoto, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARThealth Extend study. *PLoS ONE*. 2019 Apr 1;14(4).

6. Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, Panova-Noeva M, Schulz A, Lackner KJ, et al. Cigarette Smoking Is Related to Endothelial Dysfunction of Resistance, but Not Conduit Arteries in the General Population—Results From the Gutenberg Health Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021 May 19;8.
7. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
8. Lembas A, Zawartko K, Sapuła M, Mikuła T, Kozłowska J, Wiercińska-Drapało A. VCAM-1 as a Biomarker of Endothelial Function among HIV-Infected Patients Receiving and Not Receiving Antiretroviral Therapy. *Viruses*. 2022 Mar 11;14(3):578.
9. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. Vol. 11, *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2020.
10. Nishida C, Barba C, Cavalli-Sforza T, Cutter J, Deurenberg P, Darnton-Hill I, et al. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S15–33.
12. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ, Larson NB, Ding J, Allen NB, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 and incident heart failure: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020;9(22).
13. Mulhem A, Moulla Y, Klötting N, Ebert T, Tönjes A, Fasshauer M, et al. Circulating cell adhesion molecules in metabolically healthy obesity. *International Journal of Obesity*. 2021 Feb 1;45(2):331–6.
14. Hegazy GA, Awan Z, Hashem E, Al-Ama N, Abunaji AB. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications. *Journal of International Medical Research*. 2019;48(4).
15. Hocaoglu-Emre FS, Saribal D, Yenmis G, Guvenen G. Vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and cluster of differentiation 146 levels in patients with type 2 diabetes with complications. *Endocrinology and Metabolism*. 2017 Mar 1;32(1):99–105.
16. Chu LY, Hsueh YC, Cheng HL, Wu KK. Cytokine-induced autophagy promotes long-term VCAM-1 but not ICAM-1 expression by degrading late-phase I $\kappa$ B $\alpha$ . *Scientific Reports*. 2017 Dec 1;7(1).
17. Kuroda YT, Komamura K, Tatsumi R, Mori K, Yoneda K, Katayama Y, et al. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as a Biochemical Marker of Left Ventricular Mass in the Patients With

Hypertension [Internet]. Vol. 14, AJH. 2001. Available from:  
<https://academic.oup.com/ajh/article/14/9/868/160358>

18. Shalia KK, Mashru MR, Vasvani JB, Mokal RA, Mithbawkar SM, Thakur PK. CIRCULATING LEVELS OF CELL ADHESION MOLECULES IN HYPERTENSION. Vol. 24, Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2009.
19. Ardiana M, Santoso A, Hermawan HO, Nugraha RA, Pikir BS, Suryawan IGR. Acute effects of cigarette smoke on Endothelial Nitric Oxide synthase, vascular cell adhesion molecule 1 and aortic intima media thickness. F1000Res. 2021 May 18;10:396.
20. Yang JJ, Yu D, Wen W, Shu XO, Saito E, Rahman S, et al. Tobacco Smoking and Mortality in Asia A Pooled Meta-analysis. JAMA Network Open. 2019 Mar 1;2(3).