**HUBUNGAN PROTEINURIA DENGAN MEROKOK PADA MAHASISWA PRIA DENGAN PREHIPERTENSI DAN HIPERTENSI DI UNIVERSITAS MATARAM**

**Yohanes Yoga Laksono, Ima Arum Lestarini, Rina Lestari**

**Fakultas Kedokteran Universitas Mataram**

***Abstract***

***Background*** *: Prehypertension and hypertension are known to increase the incidence of proteinuria when compared to those with normotensive. Smoking is one of the risk factors that lead to the deterioration of renal function and proteinuria form. This study was conducted to determine the relationship of proteinuria in smokers with prehypertension and hypertension circumtances.*

***Methods****: The study design was cross-sectional. Data was collected by consecutive sampling.The number of samples examined as many as 94 people smokers and non smokers. Both group were assessed based on blood pressure (prehypertension and hypertension) according to JNC7. Urine sample examined with dipstick test. Statistical analysis used is a comparative analysis using chi square with Yates correction method to determine the correlation between proteinuria and smoking on prehypertension and hypertension subjects.*

***Results*** *: There was significant correlation between smoking and proteinuria in prehypertension and hypertension. Compared with non smoker participants, the adjusted odds ratio and 95% confidene intervals (CIs) for proteinuria were 2.44 (1.36-4.36, P=0.001) for those with prehypertension and 3.56 (1.05-12.07, P=0.015) with hypertension.*

***Conclusion*** *: There is a significant correlation between smoking and proteinuria on male groups students with prehypertension and hypertension at the Mataram University.*

***Keywords****: cigarette smoking, proteinuria, prehypertension, hypertension*

**Abstrak**

**Latar Belakang** : Prehipertensi dan hipertensi diketahui meningkatkan kejadian proteinuria bila dibandingkan dengan orang dengan normotensi. Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan memburuknya fungsi ginjal dan membentuk proteinuria. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan proteinuria pada perokok dengan keadaan prehipertensi dan hipertensi.

**Metode :** Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*. Teknik pengambilan data yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Jumlah sampel yang diperiksa sebanyak 94 orang perokok dan bukan perokok. Kedua kelompok dinilai berdasarkan tekanan darah (prehipertensi dan hipertensi) sesuai JNC 7. Urin diperiksa menggunakan uji *dipstick*. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis komparasi menggunakan metode *chi square* dengan metode koreksi *Yates* untuk mengetahui hubungan merokok dengan proteinuria pada subyek dengan prehipertensi dan hipertensi.

**Hasil**: Didapatkan hubungan yang bermakna antara merokok dengan proteinuria pada prehipertensi dan hipertensi. Pada subyek merokok dengan prehipertensi didapatkan rasio odds dengan tingkat kemaknaan 95% adalah 2,44 (1,36-4,36 dengan nilai p=0,010). Pada subyek merokok dengan hipertensi didapatkan rasio odds dengan tingkat kemaknaan 95% adalah 3,56 (1,05-12,07 dengan nilai p=0,015).

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan proteinuria pada kelompok prehipertensi dan hipertensi pada mahasiswa pria di Universitas Mataram.

**Kata Kunci** : *merokok, proteinuria, hipertensi, prehipertensi*

**Pendahuluan**

Pada tahun 2000, lebih dari 25% populasi dunia merupakan penderita hipertensi, atau satu miliar orang, dan dua pertiga penderita hipertensi ada di negara berkembang. Angka kejadian hipertensi di Indonesia berkisar 6-15% dan masih banyak penderita yang belum terjangkau oleh pelayanan kesehatan, terutama di daerah pedesaan. Data NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 2005-2008 menunjukan bahwa risiko hipertensi di Amerika Serikat meningkat sesuai dengan peningkatan usia, kurang lebih 76,4 juta orang berusia >20 tahun adalah penderita hipertensi, berarti 1 dari 3 orang dewasa menderita hipertensi.1

Prehipertensi merupakan prekursor terjadinya hipertensi. Vasan *et al.* menemukan bahwa kejadian perubahan tekanan darah dari prehipertensi menjadi hipertensi selama empat tahun sebanyak 30%. Prehipertensi juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovasular dan diabetes mellitus.2

Proteinuria merupakan manifestasi klinis besar dari gangguan ginjal dan merupakan indikator dari memburuknya fungsi ginjal baik pada penyakit ginjal pada orang dengan diabetes maupun penyakit ginjal non diabetes. Sejak dahulu proteinuria dianggap sebagai suatu faktor prognostik yang paling bermakna dan paling akurat. Faktor–faktor yang bisa menyebabkan peningkatan protein dalam urin termasuk infeksi saluran kemih, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan merokok.3,4

Penelitian *cross sectional* yang dilakukan NHANES terhadap subyek prehipertensi antara tahun 1999-2006 menunjukkan bahwa orang dengan prehipertensi mengalami peningkatan proteinuria (30% dibandingkan orang dengan tekanan darah yang normal). Lebih dari 6,3% partisipan dengan prehipertensi menunjukkan adanya kerusakan ginjal yang menyebabkan terjadinya proteinuria.5

Survey yang dilakukan oleh *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) tahun 2011 meunjukkan, bila dibandingkan dengan negara-negara lain yang melaksanakan GATS, Indonesia menduduki posisi pertama dengan prevalensi perokok aktif tertinggi, yaitu 67% pada laki-laki dan 2,7% pada wanita jika dibandingkan dengan India, laki-laki 47,9% dan wanita 20,3%, Filipina (2009) laki-laki 47,7% dan wanita 9%, Thailand (2009) laki-laki 45% dan wanita 3,1%.6

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara merokok dan proteinuria. Kebiasaan merokok meningkatkan risiko mengalami gagal ginjal kronik sampai 52% dibandingkan dengan tidak merokok, meskipun masih belum diketahui dengan pasti prevalensi perokok dengan kejadian proteinuria. 7

Merokok diketahui dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya proteinuria dan meningkatkan progresifitas dari proteinuria menuju nefropati serta pada akhirnya menyebabkan penurunan GFR. Penelitian *cross sectional* yang melibatkan 7.476 sampel non diabetik menunjukkan bahwa rerata ekskresi protein pada kelompok perokok lebih tinggi daripada yang bukan perokok, meningkatkan risiko mengalami proteinuria dan penurunan GFR. Perokok dengan jumlah lebih dari 20 batang/hari akan memiliki risiko gangguan fungsi ginjal yang lebih tinggi dibandingkan yang jumlah rokoknya kurang dari 20 batang/hari.9 Prevalensi proteinuria pada perokok dengan hipertensi dua kali lebih besar dibandingkan orang dengan hipertensi tanpa merokok. Perokok yang mengkonsumsi rokok lebih dari 20 batang perhari yang disertai dengan hipertensi diketahui 3,7 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok untuk terbentuknya proteinuria.9

.

**Metode Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel yang digunakan menggunakan *non probability sampling* dengan metode *consecutive*. Penelitian ini dilakukan secara langsung pada mahasiswa pria yang ada di lingkungan Universitas Mataram. Penelitian ini dilaksanakan mulai dari bulan Oktober 2013 hingga Februari 2014. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 94 orang dengan prehipertensi dan hipertensi dengan 48 orang yang merokok dan 46 orang yang tidak merokok.

Subyek perokok adalah subyek yang telah merokok aktif dalam jangka waktu minimal 1 tahun dan merokok minimal 1 batang perhari. Subyek bukan perokok adalah subyek yang tidak merokok atau tidak merokok aktif dalam jangka waktu minimal 6 bulan. Subyek yang mempunyai nilai nilai tekanan darah hipertensi dan prehipertensi sesuai kriteria JNC 7.

Profil proteinuria diperiksa dengan pemeriksaan tes *dipstick*. Hasil pemeriksaan dicatat dengan hasil sesuai interpretasi dari tes dipstick berupa negatif, samar-samar (trace), +1, +2, +3 dan +4. Proteinuria disebut positif jika hasil pemeriksaan urin ≥+1(30mg/100ml) dan negatif bila hasil pemeriksaan dipstick urin <+1(30mg/100ml).

**Hasil Penelitian**

Pada penelitian ini didapatkan sampel penelitian sejumlah 94 orang yang dibagi dalam dua kelompok yaitu 48 orang subyek penelitian prehipertensi dan hipertensi yang merokok dan 46 orang subyek penelitian prehipertensi dan hipertensi yang tidak merokok. Karakteristik subyek penelitian tampak pada tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Karakteristik** | **Perokok**  **(Rerata ±SD)** | **Bukan Perokok**  **(Rerata ±SD)** |
| Usia | 22.08 ±1.75 | 21.28 ± 1.34 |
| Prehipertensi |  |  |
| Sistolik | 130.18± 5.02 | 129.13 ± 4.75 |
| Diastolik | 80 ± 7.3 | 80.39 ± 6.54 |
| Hipertensi Derajat 1 | | |
| Sistolik | 141 ± 3.83 | 138.62 ± 5.83 |
| Diastolik | 91.9 ± 2.42 | 92.37 ± 2.33 |

Berdasarkan tabel 1 tampak bahwa rerata umur subyek penelitian perokok yaitu 22,08 ±1,75 tahun dan subyek bukan perokok yaitu 21,28 ± 1,34 tahun. Rerata tekanan darah pada subyek perokok dengan prehipertensi yaitu 130,18 ± 5,02 mmHg untuk tekanan sistolik dan 80 ± 7,30 mmHg untuk tekanan diastolik. Rerata tekanan darah pada subyek perokok dengan hipertensi derajat 1 yaitu 141 ± 3,83 mmHg untuk tekanan sistolik dan 91,9 ± 2,42 mmHg untuk tekanan diastolik. Subyek bukan perokok dengan prehipertensi didapatkan tekanan darah sistolik sebesar 129 ± 4.75 mmHg dan 80,39 ± 6.54 mmHg untuk tekanan diastolik. Rerata tekanan darah pada subyek bukan perokok dengan hipertensi derajat 1 didapatkan sebesar 138.62 ± 5.83 mmHg untuk tekanan sistolik dan 92.37 ± 2.33 untuk tekanan diastolik. Penelitian ini tidak didapatkan subyek perokok atau bukan perokok dengan hipertensi derajat 2.

**Tabel 2. Distribusi Tekanan Darah Subyek Penelitian**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tekanan Darah** | **Jumlah Subyek (%)** | | **Jumlah** |
| **Perokok** | **Bukan Perokok** |  |
| Prehipertensi | 39 (81,2) | 38 (82,6) | 77 (81,9) |
| Hipertensi Derajat 1 | 9 (18,8) | 8 (17,4) | 17 (18,1) |
| Hipertensi Derajat 2 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 48 (51,1) | 46 (48,9) | 94 (100) |

Berdasarkan tabel 2, dari total 48 orang subyek yang merokok, diketahui subyek dengan prehipertensi sebanyak 39 orang (81,2%), hipertensi derajat 1 sebanyak 9 orang (18,8 %). Pada 46 subyek yang tidak merokok didapatkan bahwa subyek dengan prehipertensi didapatkan sebanyak 38 orang (82,6 %) dan hipertensi derajat 1 sebanyak 8 orang (17,4 %). Tidak ada subyek dengan hipertensi derajat 2. Jumlah subyek dengan prehipertensi adalah sebanyak 77 orang (81,9%) dan hipertensi derajat 1 sebanyak 17 orang (18,1%).

**Tabel 3. Distribusi Proteinuria Berdasarkan Karakteristik Subyek Penelitian**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Proteinuria** | **Jumlah Subyek (N =94)** | | **Jumlah (%)** |
| **Perokok (%)** | **Bukan Perokok (%)** |  |
| Negatif | 7 (14,6) | 17 (37) | 24 (25,5) |
| *Trace* (<30mg/100ml) | 8 (16,7) | 17 (37) | 25(21,3) |
| +1(30mg/100ml) | 27 (56,3) | 12 (26) | 37 (39,4) |
| +2 (100mg/100ml) | 6 (12,5) | 0 | 6 (7,7) |
| +3 (300mg/100ml) | 0 | 0 | 0 |
| +4 (1gr/100ml) | 0 | 0 | 0 |
| Total | 48 (51,1) | 46 (48,9) | 94 (100) |

Berdasarkan tabel 3 pada 48 subyek penelitian dengan prehipertensi dan hipertensi pada perokok didapatkan hasil pemeriksaan proteinuria +2 pada 6 subyek (12,5%), proteinuria +1 pada 27 subyek (56,3%), samar-samar (*trace*) pada 8 subyek (16,7%) dan negatif pada 7 subyek (14,6%). Tidak ada subyek penelitian perokok yang didapatkan hasil pemeriksaan proteinuria +3 dan +4. Dapat diketahui jumlah subyek perokok yang didapatkan hasil proteinuria positif (≥+1│30mg/100ml) sebanyak 33 orang (68,7%). Sedangkan hasil proteinuria negatif (<+1│30mg/100ml) sebanyak 15 orang (31,3%).

Distribusi proteinuria pada 46 subyek penelitian yang bukan perokok didapatkan hasil pemeriksaan protinuria semikuantitatif +1 pada 12 subyek (26%), samar-samar (*trace*) pada 17 subyek (37%), dan negatif pada 17 subyek (37%). Tidak didapatkan hasil pemeriksaan semikuantitatif +2, +3 dan +4. Jumlah subyek penelitian bukan perokok dengan hasil proteinuria positif sebanyak 12 orang (26%) dan proteinuria negatif sebanyak 34 orang (74%).

**Tabel 4. Distribusi Proteinuria Berdasarkan Tekanan Darah Prehipertensi dan Hipertensi pada Perokok**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Proteinuria** | **Klasifikasi Tekanan Darah** | | **Jumlah (%)** |
|  | **Prehipertensi (%)** | **Hipertensi (%)** |  |
| Negatif | 7 (17,9) | 0 | 7 (14,6) |
| *Trace* | 7 (17,9) | 1 (11,1) | 8 (16,7) |
| +1 | 22 (56,4) | 5 (55,5) | 27 (56,2) |
| +2 | 3 (7,7) | 3 (33,3) | 6 (12,5) |
| +3 | 0 | 0 | 0 |
| +4 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 39 (81,3) | 9 (18,7) | 48 (100) |

Berdasarkan tabel 4, pada perokok dengan prehipertensi didapatkan hasil proteinuria +2 pada 3 orang (7,7%), +1 pada 22 orang (56,4%), samar-samar (*trace*) pada 7 orang (17,9%) dan hasil proteinuria negatif pada 7 orang (17,9%). Tidak ada subyek penelitian prehipertensi yang didapatkan hasil proteinuria +3 dan +4. distribusi proteinuria perokok dengan hipertensi derajat 1 didapatkan hasil proteinuria +2 pada 3 orang (33,3%), +1 pada 5 orang (55,5%) dan samar-samar (*trace*) pada 1 orang (11,1%). Tidak ada subyek penelitian hipertensi derajat 1 yang didapatkan hasil pemeriksaan proteinuria negatif, +3 dan +4.

**Tabel 5. Distribusi Proteinuria Berdasarkan Tekanan Darah Prehipertensi dan Hipertensi pada Bukan Perokok**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Proteinuria** | **Klasifikasi Tekanan Darah** | | **Jumlah (%)** |
| **Prehipertensi (%)** | **Hipertensi (%)** |
| Negatif | 17  (44,7) | 0 | 17 (36,9) |
| *Trace* | 11  (28,9) | 6  (75) | 17 (36,9) |
| +1 | 10  (26,3) | 2  (25) | 12 (26,1) |
| +2 | 0 | 0 | 0 |
| +3 | 0 | 0 | 0 |
| +4 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 38 (82,6) | 8 (17,4) | 46 (100) |

Tabel 5 menunjukkan pada subyek bukan perokok dengan prehipertensi didapatkan hasil proteinuria +1 pada 10 subyek (26,3%), samar-samar (*trace*) pada 11 subyek (28,9%), dan negatif pada 17 orang (44,7%). Tidak ada subyek penelitian yang didapatkan hasil proteinuria +2, +3 dan +4. Pada subyek dengan hipertensi didapatkan hasil proteinuria +1 pada 2 subyek (25%) dan samar-samar (*trace*) pada 6 subyek (75%). Tidak ditemukan subyek penelitian dengan hipertensi yang didapatkan proteinuria negatif,+2, +3 dan +4.

**Tabel 6. Korelasi Kebiasaan Merokok dengan Proteinuria pada Prehipertensi**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kebiasaan Merokok** | **Jumlah Subyek** | | **P** | **OR (CI=95%)** |
| **Proteinuria Negatif** | **Proteinuria Positif** |
| Merokok | 14 | 25 | 0,001 | 2,436  (1,362 – 4,357) |
| Tidak Merokok | 28 | 10 |  |  |

Catatan :

* Proteinuria Positif [ ≥ +1(30mg/100ml)]
* Proteinuria Negatif [< +1(30mg/100ml)]

Berdasarkan hasil uji analisis yaitu uji *chi-square (X2)* menggunakan metode koreksi *Yates* didapatkan nilai p=0,001 (p<0,05) pada mahasiswa prehipertensi. Terdapat hubungan yang bermakna antara subyek penelitian prehipertensi yang merokok terhadap proteinuria.

Berdasarkan hasil uji statistik, didapatkan nilai OR = 2,436 dengan selang kepercayaan (*Confidence Interval*) didapatkan [(1,362), (4,357)], pada selang kepercayaan (*Confidence Interval*) tidak mengandung nilai *odds ratio* 1, sehingga menunjukkan adanya hubungan antara merokok dengan proteinuria pada taraf signifikan 5% dengan risiko subyek perokok untuk mengalami proteinuria sekitar 2 kali lebih besar dibandingkan subyek bukan perokok.

**Tabel 7. Korelasi Kebiasaan Merokok dengan Proteinuria pada Hipertensi**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kebiasaan Merokok** | **Jumlah Subyek** | | **P** | **OR (CI=95%)** |
| **Proteinuria Negatif** | **Proteinuria Positif** |
| Merokok | 1 | 8 | 0,015 | 3,556  (1,047 – 12,070) |
| Tidak Merokok | 6 | 2 |  |  |

Berdasarkan hasil uji analisis yaitu uji *chi-square (X2)* menggunakan metode koreksi *Yates* didapatkan nilai p=0,015 (p < 0,05) pada mahasiswa dengan hipertensi. Terdapat hubungan yang bermakna antara subyek penelitian hipertensi yang merokok terhadap proteinuria.

Berdasarkan hasil uji statistik, didapatkan nilai OR = 3,556 dengan selang kepercayaan (*Confidence Interval*) didapatkan [(1,047),(12,070)], pada selang kepercayaan (*Confidence Interval*) mengandung nilai *odds ratio* 1, sehingga menunjukkan ada hubungan antara merokok dengan proteinuria pada taraf signifikan 5% dengan risiko subyek perokok untuk mengalami proteinuria sekitar 3 kali lebih besar dibandingkan bukan perokok.

**Pembahasan**

Hasil penelitian serupa dilaporkan oleh Orth, pada perokok dengan hipertensi didapatkan risiko terjadinya proteinuria 3.7 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok.10

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) juga menunjukkan prevalensi proteinuria pada orang prehipertensi dan hipertensi lebih tinggi dibandingkan orang dengan tekanan darah optimal. Bila dibandingkan dengan partisipan dengan tekanan darah optimal, *odds ratio* dan 95% interval kepercayaan untuk proteinuria adalah 1,3 (1,0-1,7; p=0,03) pada orang dengan prehipertensi, 2,3(1,8-3,0; p<0,01) dengan hipertensi derajat 1, 4,8(3,7-6,3; p<0,01) pada hipertensi derajat 2 dan 1,6 (1,3-2,1; p<0,01) pada hipertensi yang terkontrol dengan pengobatan.5

Klarlund *et al.* justru mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara merokok dengan proteinuria. Penelitian subyek dengan prehipertensi yang berhenti merokok dibandingkan dengan perokok selama 26 minggu untuk mengetahui penurunan albumin urin, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (p=0.4).8

Rokok diketahui dapat meningkatkan tekanan darah melalui berbagai mekanisme yang menyebabkan ditemukannya protein dalam urin. Efek merokok pada fase akut yaitu meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah dan peningkatan denyut jantung dan menyebabkan resistensi pembuluh darah ginjal. Pada fase akut beberapa pembuluh darah juga sering mengalami vasokontriksi, sehingga pada perokok akut sering diikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus.10

Efek dari rokok juga meningkatkan tekanan kapiler intraglomerulus ditambah dengan kerusakan pembuluh darah. Penelitian menunjukkan bahwa rokok menyebabkan terjadinya atherosklerosis pada arteri ginjal dan hiperplasia intima arteri dan arteriol intrarenal. Rokok berefek toksik terhadap sel endotel melalui berbagai mekanisme. Hal ini diketahui bahwa kandungan karbon monoksida pada rokok menyebabkan hipoksia endotel. Terdapat pula penelitian bahwa rokok menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan peningkatan adhesi monosit ke sel endotel.10

Proteinuria merupakan penanda dari disfungsi endotel yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas terhadap sistem kardiovaskular, ginjal dan serebrovaskular. Proteinuria biasa ditemukan pada orang dengan hipertensi dan diabetes yang merupakan penyebab utama *End Stages Renal Disease* di Amerika Serikat. Meski demikian hubungan proteinuria dengan hipertensi masih belum diketahui sepenuhnya.5

Pada orang dengan hipertensi yang terkontrol dengan pengobatan, diketahui mempunyai kadar proteinuria yang lebih rendah dibandingkan dengan orang hipertensi tanpa pengobatan. Meskipun demikian, kadar proteinuria pada orang hipertensi terkontrol oleh pengobatan masih lebih tinggi daripada orang normal. Perkembangan dari prehipertensi menjadi hipertensi dapat terjadi secara cepat selama 4 tahun. Penelitian ini juga menganjurkan bagi orang dengan prehipertensi dan hipertensi derajat 1 untuk melakukan skrining dan intervensi farmakologi terhadap terjadinya proteinuria.5

**Kesimpulan**

1. Terdapat hubungan yang bermakna antara proteinuria dengan kebiasaan merokok pada orang dengan prehipertensi. Merokok dapat meningkatkan kejadian proteinuria pada subyek prehipertensi sebanyak dua kali lipat dibandingkan bukan perokok.
2. Terdapat hubungan yang bermakna antara proteinuria dengan kebiasaan merokok pada orang dengan hipertensi. Merokok dapat meningkatkan kejadian proteinuria pada subyek hipertensi tiga kali lipat dibandingkan bukan perokok.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Tedjaksukmana P. Tatalaksana Hipertensi. *Cermin Dunia Kedokteran 2012,* Volume 39, No.4. Kalbe: Jakarta.
2. Guo, X., Zou, L., Zhang, X. et al. Prehypertension: A Meta-Analysis of the Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Progression. *Texas Heart Institute Journal* 2011 ; 38(6): 643-52.
3. Bawazier, L.A. Proteinuria in: Sudoyo, A.W, Setiyohadi, B, Alwi,I, Simandibrata, M. (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FKUI ed.5 Jilid 2*. Interna Publishing 2009 , Jakarta.
4. Carroll, M.F. & Temte, J.L. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000*,*  September 15; Vol. 62 No. 4 ;1333-40.
5. Ogunniyi, M.O., Croft, J.B., Greenlund, K.J, et al. Racial/Ethnic Differences in Microalbuminuria Among Adults With Prehypertension and Hypertension: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *American Journal of Hypertension* 2010*,* Volume 23 Number 8: 859-864.
6. Surahman, A.Z. Hubungan Lingkungan Akademik dengan Frekuensi Merokok pada Mahasiswa Laki-laki Perokok Kampus Terpadu Ngudi Waluyo Ungaran. STIKES Ngudi Waluyo Ungaran: Semarang, 2013.
7. Shah, H. Incidence Of Microalbuminuria In Tobacco Chewers. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry* 2005,Volume 20 Number 2 ; 189-191.
8. Klarlund, M, Prieme, H, Loft,S, Poulsen, H.E. Smoking cessation does not change urinary albumin excretion in normal subjects, *Scand J Clin Invest* 1997; 57:513-520.
9. Sietsma *et al*. Smoking is Related to Albuminuria and Abnormal Renal Function in a Nondiabetic Persons**.** *Annals of Internal Medicine* 2000*,* Volume 133; 585-591.
10. Orth et al. Smoking and the Kidney, *Journal American Society Nephrology* 2002*,* Volume 13 ; 1663–1672.