

## KEPATUHAN PENGGUNAAN ANTIHIPERTENSI SEBAGAI PREDIKTOR LAJU KEJADIAN DAN BIAYA RAWAT INAP

### THE PERSISTENCE IN THE USE OF ANTIHYPERTENSION AS THE PREDICTOR OF INCIDENCE RATE AND HOSPITALIZATION COST

Nurmainah <sup>1)</sup>, Achmad Fudholi <sup>2)</sup> dan Iwan Dwiprahasto <sup>3)</sup>

1) Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak

2) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

3) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

#### ABSTRAK

Persistensi penggunaan antihipertensi pada pasien hipertensi sangat diperlukan. Mengingat luaran utama dari terapi hipertensi adalah menurunkan atau mencegah terjadinya kejadian penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, stroke yang berujung pada risiko kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak klinis berupa laju kejadian dan biaya rawat inap pada kelompok pasien hipertensi yang persisten dan tidak persisten menggunakan obat antihipertensi berdasarkan klaim resep pengobatan PT Askes (Persero). Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi kohort retrospektif dengan menggunakan basis data pasien hipertensi rawat jalan peserta asuransi kesehatan PT Askes (Persero) di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Jumlah subjek yang ikut dalam penelitian ini sebanyak 304 pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi pertama kali (tanggal indeks pengobatan 1 Juli 2007 – 31 Desember 2008). Analisis data yang digunakan pada penelitian ini, antara lain uji khi kuadrat, analisis kesintasan Kaplan-Meier, dan *cox proportion hazard test*. Setelah dilakukan pengamatan berkisar 3 sampai 4,5 tahun bahwa laju kejadian rawat inap pada pasien yang persisten menggunakan antihipertensi lebih lambat dan bermakna secara statistik daripada pasien hipertensi yang tidak persisten menggunakan antihipertensi (HR= 0,12; IK 95%= 0,006-0,23). Rata-rata biaya untuk mengatasi luaran klinis berupa rawat inap pada kelompok pasien yang persisten menggunakan antihipertensi (Rp. 2.758.109,28) lebih rendah daripada kelompok pasien hipertensi yang tidak persisten menggunakan antihipertensi dan dirawat inap (Rp. 4.125.412,00). Kesimpulan dari penelitian ini adalah peningkatan persistensi penggunaan antihipertensi pada pasien hipertensi dapat menekan laju kejadian dan biaya rawat inap.

**Kata kunci:** *persistensi, hipertensi, kejadian rawat inap, biaya*

#### ABSTRACT

Persistence of the use of antihypertensive drugs in hypertensive patients greatly needed. Considering the primary outcome of treatment for hypertension is to reduce or prevent the occurrence of cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke that led to the risk of death. The study examined the clinical outcomes, which were the incidence rate and hospitalization cost incurred by the hypertension patients in persistent group and non persistent group in the use of antihypertension based on claimed prescribing database of PT Askes (Persero). It was of the kind of observational study with retrospective cohort study. It was conducted by collecting the claimed prescribing database of the hypertension outpatients covered by health insurance (Askes) who used antihypertension in Panembahan Senopati Public Hospitals Bantul. This cohort study involving 304 patients using antihypertensive medications first (index date of therapy July 1<sup>st</sup>, 2007 to December 31<sup>st</sup>, 2008). Data analysis used in the study included chi-square analysis, Kaplan-Meier's survival analysis, and cox's proportion hazard test. After observation for 3 to 4.5 years found that incidence rate of hospitalization in patients with persistent use of antihypertensives drugs more slowly and statistically significant than hypertensive patients who are not persistent use of antihypertensive (HR= 0.12; 95% CI= 0.06-0.23). The average cost for each of the persistent and hospitalized patients to obtain the clinical outcomes was lower (IDR 2,758,109.28) as compared to that for the non persistent and hospitalized patients (IDR 4,125,412.00). The conclusion of this study is to increase the persistence of the use of the antihypertensive in hypertensive patients can reduce the rate of incidence and cost hospitalization.

**Keywords:** *persistence, hypertension, hospitalization, cost*

#### PENDAHULUAN

Penyakit hipertensi pada dasarnya termasuk dalam golongan penyakit kronik yang membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu lama, sehingga menjadi hal menarik untuk didalami.

Korespondensi

**Nurmainah, S.Si., MM., Apt,**

Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura,  
Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi, Pontianak, 78124,

Email : noermainah@yahoo.com

HP : 081352225210

Oleh sebab itu, ketaatan pasien untuk minum obat antihipertensi sangat diperlukan. Ketaatan memiliki arti pasien harus patuh terhadap dosis, waktu penggunaan obat, dan frekuensi penggunaan obat yang diresepkan oleh dokter (Cramer *et al.*, 2008).

Tidak hanya ketaatan minum obat antihipertensi yang diperlukan oleh pasien hipertensi, di sisi lain penggunaan antihipertensi harus dilakukan secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama atau sepanjang hidup

pasien. Dalam istilah klinis perlu persisten dalam mengkonsumsi obat antihipertensi. Persistensi didefinisikan sebagai perilaku pasien dalam menggunakan obat secara terus menerus dalam periode waktu yang lama (Sikka *et al.*, 2005; Cramer *et al.*, 2008; Halpern *et al.*, 2006). Artinya, penggunaan obat dilihat dari lamanya pasien menggunakan obat.

Perilaku pasien dalam menggunakan antihipertensi secara persisten memberikan dampak klinis bagi pasien hipertensi, antara lain: pertama, dapat mengendalikan penurunan tekanan darah (Prandin *et al.*, 2007; Borghi *et al.*, 2007; Veronesi *et al.*, 2007). Kedua, dapat mencegah terjadinya *end point of cardiovascular death*, seperti infark miokard, stroke, dan rawat inap karena penyakit gagal jantung (*heart failure*) (Bohm *et al.*, 2013). Terkendalinya luaran klinis pada pasien hipertensi yang persisten menggunakan obat antihipertensi diharapkan beban biaya untuk mengatasi dampak klinis berupa rawat inap menjadi lebih sedikit. Berdasarkan kajian yang dilakukan oleh Wagner *et al.* (2008) dan penelitian oleh Duh *et al.* (2009), penanggulangan penyakit kardiovaskular di rumah sakit menghabiskan biaya yang sangat besar.

Kondisi tersebut memperlihatkan bahwa perlu dilakukan assesment atau penilaian terhadap persistensi penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi. Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah mengevaluasi perbedaan laju kejadian rawat inap pada kelompok pasien hipertensi yang persisten menggunakan antihipertensi dengan kelompok pasien hipertensi yang tidak persisten menggunakan obat antihipertensi dan mengevaluasi perbedaan biaya untuk mengatasi dampak klinis berupa rawat inap pada kelompok pasien hipertensi yang persisten menggunakan antihipertensi dengan kelompok pasien hipertensi yang tidak persisten menggunakan antihipertensi.

## METODE

Penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif ini menggunakan sumber data sekunder data pasien hipertensi rawat jalan peserta asuransi PT Askes (Persero) yang

menggunakan obat antihipertensi di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Hipertensi didefinisikan berdasarkan *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems* (ICD-10) dengan kode I10. Kriteria inklusi dari penelitian ini ada beberapa. Pertama, pasien hipertensi yang berusia  $\geq 45$  tahun. Usia ditentukan berdasarkan waktu pengambilan resep obat antihipertensi pertama kali yang dilakukan oleh pasien hipertensi. Kedua, pasien yang disertakan dalam penelitian ini jika sedikitnya menggunakan satu obat antihipertensi antara lain, diuretik, ACE inhibitor, calcium channel blocker (CCB), angiotensin II reseptor blocker (ARB), dan beta blocker (BB). Ketiga, pasien baru yang enam bulan sebelumnya tidak pernah menggunakan obat antihipertensi dan tidak pernah dirawat inap karena penyakit kardiovaskular (tanggal indeks diagnosis 1 Juli 2007 hingga 31 Desember 2008). Pasien hipertensi rawat jalan diikuti proses perjalanan pengobatannya ke depan sampai pasien dirawat inap pertama kali karena penyakit kardiovaskular atau di akhir penelitian pada 31 Desember 2011. Kriteria eksklusi adalah pasien hipertensi yang dirawat inap di luar wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY).

Pengukuran persistensi pengobatan dilakukan dengan menggunakan metode *the gaps between refill*. Subjek masih dapat diikutsertakan dalam penelitian ini jika selama periode pengamatan tidak mengambil obat antihipertensi berikutnya maksimal selama 30 hari. Pasien dikatakan persisten jika secara berturut-turut menggunakan obat antihipertensi sekurang-kurangnya selama 6 bulan. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan uji khi kuadrat, uji kesintasan Kaplan–Meier, dan uji *cox proportion hazard test*.

Proses rekrutmen subjek penelitian diawali dengan pengumpulan basis data pasien hipertensi yang selanjutnya dilakukan validasi data. Validasi data dilakukan dengan melihat catatan medis pasien hipertensi yang ada di rumah sakit. Setelah dilakukan validasi data diperoleh 304 pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Sisanya tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak ditemukan catatan medis

pasien karena hilang saat gempa di Bantul pada tahun 2006.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Responden

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien hipertensi peserta asuransi PT Askes (Persero) yang menggunakan obat antihipertensi di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Sampel yang digunakan sebanyak 304 subjek dengan berbagai karakteristik. Tampak pada Tabel I bahwa karakteristik subjek penelitian sebagian besar (91,4%) berusia 50 tahun atau lebih. Hasil laporan Depkes RI (2008) bahwa prevalensi hipertensi akan terus meningkat dengan bertambahnya usia. Di Indonesia prevalensi hipertensi pada pasien usia 45-54 tahun sebanyak 42,2%, usia 55-64 tahun sebanyak 53,7%, usia 65-74 tahun sebanyak 63,5%, dan usia 70 tahun atau lebih sebanyak 67,3% (Depkes RI, 2008).

Usia tua lebih berisiko untuk terjadinya hipertensi disebabkan terjadinya penurunan fungsi endotelium. Endotelium berfungsi untuk menjaga elastisitas dan struktur dari pembuluh darah dengan adanya relaksasi dari nitrat oksida sehingga dapat mencegah terjadinya arterosklerosis dan trombosis. Pasien dengan usia tua cenderung terjadi penurunan endotelium baik yang memiliki tekanan darah normal maupun tekanan darah tinggi (hipertensi). Kecenderungan ini memiliki risiko bagi pasien usia tua untuk terjadinya penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular (Virdis *et al.*, 2010; Higashi *et al.*, 2012).

Jika dilihat dari perbandingan jenis kelamin terlihat seimbang antara laki-laki (48,7%) maupun perempuan (51,3%). Depkes RI (2008) menyimpulkan hal yang sama bahwa penderita hipertensi pada laki laki maupun perempuan adalah sama di atas 30%. Hal yang sama juga disimpulkan dari laporan risekdas 2013 (Kemenkes RI, 2013).

Berbeda halnya dengan laporan AHA (2013) bahwa prevalensi hipertensi pada laki-laki dan perempuan sama pada saat subjek berusia 45-54 tahun dan 55-64 tahun. Namun demikian penderita hipertensi pada subjek dengan usia 65-74 tahun dan 75 tahun atau lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan

laki-laki. Hal ini disebabkan perempuan lebih banyak memiliki komorbiditi dibandingkan laki-laki, sehingga risiko kematian lebih besar terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki.

Lebih dari separuh subjek disertai dengan komorbiditi minimal satu (53,3%). Komorbiditi yang menyertai pasien hipertensi antara lain, diabetes mellitus, angina pektoris, dan jantung. Hipertensi merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Hipertensi yang tidak dikontrol dengan baik melalui penggunaan obat dan modifikasi gaya hidup, maka berisiko untuk berkembangnya penyakit kardiovaskular seperti, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan jantung (Chobanian *et al.*, 2003; WHO, 2003<sup>a</sup>).

Jenis antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah ACE *inhibitor* (42,4%) dalam bentuk monoterapi. ACE *inhibitor* merupakan obat yang baru diperkenalkan pada tahun 1990-an dan masih sering diresepkan oleh dokter sampai sekarang (Leenen, 2004).

Selama penelitian berlangsung 3 hingga 4,5 tahun periode pengamatan terlihat tidak ada perbedaan kejadian rawat inap antara kelompok yang persisten yang menggunakan antihipertensi dan tidak persisten menggunakan antihipertensi. Tampak pada Tabel II bahwa kejadian rawat inap secara statistik tidak dipengaruhi oleh persistensi penggunaan obat antihipertensi (RR= 0,98; IK 95%= 0,67-1,45). Hal ini disebabkan persentase kejadian rawat inap yang terjadi pada kedua kelompok baik itu kelompok pasien hipertensi yang tidak persisten dan kelompok pasien hipertensi yang persisten menggunakan antihipertensi adalah sama.

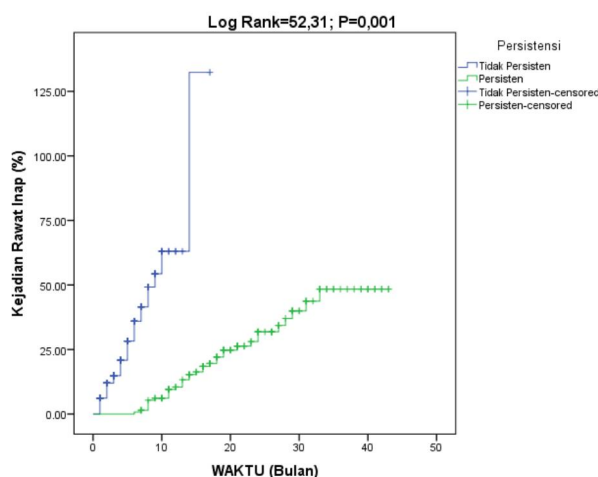
Namun demikian jika dilihat pada uji kesintasan seperti pada gambar 1, bahwa laju kejadian rawat inap pada kelompok yang tidak persisten menggunakan antihipertensi lebih cepat dibandingkan dengan laju kejadian rawat inap pada kelompok yang persisten menggunakan antihipertensi. Secara nyata laju kejadian rawat inap terus meningkat hingga 125% hingga akhir observasi, sedangkan laju kejadian rawat inap pada kelompok yang persisten menggunakan antihipertensi berkisar 50% hingga akhir observasi. Perbedaan laju kejadian rawat inap diantara dua kelompok

Tabel I. Sebaran Awal Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	%
<b>Usia</b>		
<50 tahun	26	8,6
≥ 50 tahun	278	91,4
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	148	48,7
Perempuan	156	51,3
<b>Diagnosis</b>		
Hipertensi tanpa komorbid	142	46,7
Hipertensi dengan komorbid:		
Diabetes Mellitus	70	23,0
Angina Pektoris	79	26,0
Jantung	13	4,3
<b>Farmakoterapi</b>		
Monoterapi		
ACEI	129	42,4
Diuretik	7	2,3
CCB	52	17,1
ARB	11	3,6
Kombinasi		
ACEI+CCB	32	10,5
Diuretik+ACEI+CCB	8	2,6
CCB+ARB	3	1,0
Diuretik+CCB	4	1,3
Diuretik+ACEI	13	4,3
CCB+BB	1	0,3

Tabel II. Kejadian Rawat Inap pada Kelompok Persisten dan Tidak Persisten

Variabel	Dirawat RS		Tak dirawat RS		p	RR dan IK 95%
	n	%	n	%		
Persisten	35	25,5	102	74,5		Ref
Tidak persisten	42	25,1	125	74,9	0,94	0,98 (0,67-1,45)



Gambar 1. Kejadian Rawat Inap Berdasarkan pada Faktor Persistensi Farmakoterapi

bermakna secara statistik (HR= 0,12; IK 95%= 0,06-0,23).

Risiko rawat inap karena penyakit kardiovaskular tidak terlepas dari persistensi

dalam menggunakan obat antihipertensi (Bohm *et al.*, 2013). Kajian Cooper-DeHoff *et al.* (2010) menyimpulkan bahwa rata-rata kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien yang

**Tabel III. Biaya Pengobatan Penderita Hipertensi dengan atau Tanpa Komorbid**

Kelompok Penderita	n	Rata-rata biaya per orang X ± SD
Tidak persisten + rawat inap	42	4.125.412,00 ± 5.212.670,33
Persisten + rawat inap	35	2.758.109,28 ± 1.657.524,08
Persisten + tidak dirawat inap	102	1.421.764,11 ± 1.291.609,60
Tidak persisten + tidak dirawat inap	125	207.583,59 ± 316.074,22

selalu mengontrol tekanan darah sistolik dengan menggunakan obat antihipertensi sebesar 12,6%, sedangkan kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien yang tidak mengontrol tekanan darah sistolik sebesar 19,8%.

Conen *et al.* (2007) juga menyimpulkan hal yang sama setelah 10 tahun observasi bahwa kelompok subjek dengan tekanan darah normal memiliki risiko terjadinya kejadian penyakit kardiovaskular lebih rendah 61% dibandingkan dengan subjek yang memiliki tekanan darah tinggi. Oleh karena itu, bahwa tekanan darah yang terkontrol melalui penggunaan obat antihipertensi secara teratur dan terus-menerus sangat baik dalam pengendalian kejadian rawat inap dengan diagnosis penyakit kardiovaskular (Grassi *et al.*, 2011; Chobanian *et al.*, 2003; WHO, 2003).

Tampak pada Tabel III bahwa kelompok yang tidak persisten dalam menggunakan antihipertensi merupakan kelompok yang paling berisiko untuk dirawat inap di rumah sakit. Kelompok tersebut menghabiskan rata-rata biaya rawat inap yang dikeluarkan per orang sebesar Rp. 4.125.412,00 ± 5.212.670,33. Kelompok lainnya dengan perjalanan klinis yang berbeda, yaitu kelompok yang persisten menggunakan antihipertensi dan dirawat inap di rumah sakit menghabiskan rata-rata biaya rawat inap per orang lebih sedikit, yaitu sebesar Rp. 2.758.109,28 ± 1.657.524,08.

Hal ini didukung oleh beberapa kajian dengan jenis penyakit kronik yang berbeda, yaitu kajian Sunyecz *et al.* (2008) bahwa pasien yang persisten menggunakan obat cenderung mengeluarkan biaya pengobatan lebih sedikit selama rawat inap di rumah sakit dibandingkan dengan pasien yang tidak persisten menggunakan obat. Blouin *et al.* (2009) juga menyimpulkan hal yang sama bahwa biaya perawatan di rumah sakit pada kelompok yang persisten menggunakan obat 17% lebih rendah

dibandingkan pasien yang tidak persisten menggunakan obat.

## KESIMPULAN

Laju kejadian rawat inap pada pasien hipertensi yang persisten menggunakan antihipertensi lebih lambat dan bermakna secara statistik daripada pasien hipertensi yang tidak persisten menggunakan obat antihipertensi. Disisi lain, rata-rata biaya yang dikeluarkan per orang untuk mengatasi luaran klinis berupa rawat inap pada kelompok pasien hipertensi yang persisten menggunakan antihipertensi lebih rendah daripada kelompok pasien hipertensi yang tidak persisten dalam penggunaan antihipertensinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- AHA, 2013, *Statistical Fact Sheet 2013 Update, High Blood Pressure*, [http://www.heart.org.idc/groups/heartpublic/@wcm/@sop/document/downloadable/ucm\\_319587](http://www.heart.org.idc/groups/heartpublic/@wcm/@sop/document/downloadable/ucm_319587), diakses 26 Desember 2013.
- Blouin, J., Dragomir, A., Fredette, M., Ste-Marie, L.G., Fernandes, J.C., Perreault, S., 2009, Comparison of Direct Health Care Costs Related to The Pharmacological Treatment of Osteoporosis and to The Management of Osteoporotic Fractures among Compliant and Noncompliant Users of Alendronate and Risedronate: A Population-Based Study, *Osteoporosis International*, **20**: 1571-1581.
- Bohm, M., Schumacher, H., Laufs, U., Sleight, P., Schmieder, R., Unger, T., *et al.*, 2013, Effect of Nonpersisten with Medication on Outcomes in High-Risk Patient with Cardiovascular Disease, *American Heart Journal*, **166**(2): 306-314.
- Borghgi, C., Veronesi, M., Dormi, A., Prandin, M.G., Cosentino, E., Strocchi, E., 2007, Persistence of Treatment and Blood

- Pressure Control in Elderly Hypertensive Patients Treated with Different Classes of Antihypertensive Drugs, *The American Journal of Geriatric Cardiology*, **16**(5): 280-286.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., *et al.*, 2003, Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension*, **42**: 1206-1252.
- Conen, D., Ridker, P.M., Mora, S., Buring, J.E., Glynn, R.J., 2007, Blood Pressure and Risk Developing Type 2 Diabetes Mellitus: The Women's Health Study, *European Heart Journal*, **28**(23): 2937-2943.
- Cooper-DeHoff, R.M., Gong, Y., Handberg, E.M., Bavry, A.A., Denardo, S.J., Bakris, J.L., *et al.*, 2010, Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes among Hypertensive Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease, *JAMA*, **304**(1): 61-68.
- Cramer, J.A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C.J., Fuldeore, M.J., Ollendorf, D.A., *et al.*, 2008, Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions, *Value in Health*, **11**(1): 44-47.
- Depkes RI, 2008, *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional 2007*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Duh, M.S., Fulcher, N.M., White, L.A., Jayawant, S.S., Ramamurthy, P., Moyneur, E., *et al.*, 2009, Costs Associated with Cardiovascular Events in Patients with Hypertension in US Managed Care Settings, *Journal of the American Society of Hypertension*, **3**(6): 403-415.
- Grassi, G., Seravalle, G., dan Mancia, G., 2011, Cardiovascular Consequences of Poor Compliance to Antihypertensive Therapy, *Blood Press*, **20**(4): 196-203.
- Halpern, M.T., Khan, Z. M., Schmier, J. K., Burnier, M., Caro, J.J., Cramer, J., *et al.*, 2006, Recommendations for Evaluating Compliance and Persistence with Hypertension Therapy Using Retrospective Data, *Hypertension*, **47**: 1039-1048.
- Higashi, Y., Kihara, Y., dan Noma, K. 2012, Endothelial Dysfunction and Hypertension in Aging, *Hypertension Research*, **35**: 1039-1047.
- Kemenkes RI, 2013, *Penyajian Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013*, Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, [www.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/48](http://www.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/48), diakses 23 Desember 2013.
- Leenen, F.H, 2004, ALLHAT: What has It Taught Us So Far, *CMAJ*, **171**(7): 719-720.
- Prandin, M.G., Cicero, A.F.G., Veronesi, M., Cosentino, E., Dormi, A., Strocchi, E., Borghi, C., 2007, Persistence on Treatment and Blood Pressure Control with Different First-Line Antihypertensive Treatments: A Prospective Evaluation, *Clinical and Experimental Hypertension*, **29**: 553-562.
- Sikka, R, Xia F, Aubert, R.E, 2005, Estimating Medication Persistency Using Administrative Claims Data, *The American Journal of Managed Care*, **11**(7): 449-457.
- Sunycz, J.A., Mucha, L., Baser, O., Barr, C.E., Amonkar, M.M., 2008, Impact of Compliance and Persistence with Bisphosphonate Therapy on Health Care Cost and Utilization, *Osteoporos International*, **19**: 1421-1429.
- Veronesi, M., Cicero, A.F.G., Prandin, M.G., Dormi, A., Cosentino, E., Strocchi, E., *et al.*, 2007, A Prospective Evaluation of Persistence on Antihypertensive Treatment with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice, *Journal of Vascular Health and Risk Management*, **3**(6): 999-1005.
- Viridis, A., Ghiadoni, L., Giannarelli, C., Taddei, 2010, Endothelial Dysfunction dan Vascular Disease in Later Life, *Maturitas*, **67**(1): 20-24.
- Wagner, A.K., Valera, M., Graves, A.J., Lavina, S., Ross-Degman, D., 2008, Cost of Hospital Care for Hypertension in an Insured Population without an Outpatient Medicines Benefit: an Observational Study

in The Philippines, *BMC Health Services Research*, **8**: 161-168.

WHO, 2003b, *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*, <http://www.who.int/chp/en/>, diakses 2 Juni 2010.

WHO, 2003, World Health Organization (WHO)/  
Internasional Society of Hypertension

(ISH) Statement on Management of Hypertension, *Journal of Hypertension*, **21**: 1983-1992.