JURNAL FARMASI SAINS DAN KOMUNITAS, Mei 2013, hlm. 1-8 Vol. 10 No. 1
ISSN : 1693-5683

# HUBUNGAN FAKTOR KOMORBIDITAS, INTENSIFIKASI TERAPI, DAN PENGENDALIAN TEKANAN DARAH

RITA SUHADI[1], JARIR ATTHOBARI[2], BAMBANG IRAWAN[2], IWAN DWIPRAHASTO[2]

**[1]Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta**
**[2]Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta**

***Abstract:*** *Background: Therapy intensification (TI) is the most important factor in blood pressure control among the adherent patients. The TI is the physician prescription behavior to add the item(s) and/or the dosage of hypertensive medicine when the patients' BP was ≥10mmHg above the target. Comorbid patients have 10mmHg lower BP target. Aims: to evaluate the effect of comorbidity on TI score and blood pressure control; and to correlate the variables of TI and BP control. Method: retrospective cohort study done in 4 hospitals in Yogyakarta for 5 months. The subjects of age >18 years, hypertensive out-patient covered with Askes insurance, and ≥ 1 visit with uncontrolled BP were included. Hemodialysis subjects were excluded. Subjects were grouped into with/without comorbid. The BP profile was analyzed with T-test, repeated-measurement Anova, and odds ratio. Results: subjects consisted of without (WO) (n=268) vs. with comorbid (W) (n=401) patients. Comorbid subjects had older age, more male proportion and more visits (p<0.05). The profiles of final SBP/DBP in WO vs. W subjects were as follow: 148.9/89.1 (WO) vs. 143.8/86.1mmHg (W) (p<0.05); TI score (-) 0.36±0.26 (WO) vs. (-)0.38±0.24 (W) (p>0.05); the final SBP: worse BP control 20.9 (WO) vs.16.2% (W), not controlled in all visits 38.1 vs. 45.9%, improved 17.5 vs. 23.9%, and good controlled in all visit 23.5 vs.13.2%; proportion of subjects reached BP target 40.7% (WO) vs. 37.4% (W) (p>0.05); the different of final minus target SBP: (-)9.0±18.5 vs. (-)13.9±17.4mmHg (p<0.05); correlation between TI and variables of SBP (p<0.05) with the coefficient (r) at 0.4-0.6 (medium). Conclusion: comorbidity had no effect on TI score; but subjects with comorbid had worse BP control (p<0.05); TI score correlated in medium level with SBP.*

***Keywords:*** *Comorbidity Factor, Therapy Intensification, Blood Pressure Control*

## 1. Pendahuluan

Pengendalian tekanan darah (TD) menurunkan kejadian kardiovaskular.Terapi hipertensi yang tepat menurunkan kejadian dan angka kematian terkait kardiovaskular (Chobanian*et al.*, 2003). Kemajuan dan ketersediaan obat hipertensi belum berhasil mencapai pengendalian TD yang optimal terutama di negara berkembang (Wu *et al.,* 2009). Intensifikasi terapi merupakan faktor yang paling penting dalam pengendalian TD. Kurangnya usaha IT merupakan faktor yang umum di temukan dalam praktek klinik (O'Connor, 2005), merupakan satu-satunya penyebab kegagalan pencapaian target TD (Samuels *et al.*, 2008). Pasien umumnya menggunakan obat antihipertensi yang lebih sedikit dari yang seharusnya (Ogedegbe 2006, Schmittdiel *et al.,* 2006). Hasil survei di Indonesia berdasarkan RISKESDAS 2007, prevalensi hipertensi sebesar 31.7% (Rahajeng & Tuminah, 2009) dan hanya 23.9% pasien hipertensi yang mengkonsumsi obat hipertensi, sementara penelitian dari Setiati & Sutrisna (2005) dilaporkan bahwa prevalensi hipertensi pada 3080 subyek >40 tahun sebesar 58% dan 37.3% di antara yang hipertensi tidak mendapatkan obat.

Intensifikasi terapi adalah perilaku dokter untuk menambah jumlah antihipertensi sampai dengan 4 item atau meningkatkan dosis obatnya pada saat TD subyek ≥ 10mmHg di atas target. Target TD sesuai standar JNCVII adalah ≥ 140/90mmHg

untuk subyek diabetes, renal, dan stroke iskemik dan ≥ 150/100mmHg untuk subyek indikasi lainnya (Schmittdiel *et al.,* 2006; Bolen *et al.,* 2007; Rose *et al*., 2009a; Maddox *et al.,* 2010). Intensifikasi terapi dihitung dengan rumus "*standard-based method*"(Rose *et al*., 2009b). Faktor lain misalnya ketaatan (Ho *et al.* 2008); ras (Umscheid *et al* 2010); seleksi obat (Wei *et al.* 2008), dan sistem kesehatan dapat juga mempengaruhi pengendalian luaran terapi subyek, namun demikian faktor IT paling lebih besar pengaruhnya pada pengendalian penyakit kroniksubyek (Ogedegbe, 2008).

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh faktor komorbid terhadap nilai intensifikasi terapi (IT) dan pengendalian TD; menetapkan hubungan IT dengan pengendalian TD.

## 2. Metode

Studi ini dilakukan dengan desain kohort restrospektif selama durasi Januari-Mei 2011. Survei dilakukan di 4 RS yang melayani pasien Askes di DI Yogyakarta. Kriteria inklusi subyek meliputi pasien rawat jalan, >18 tahun, pembayaran ditanggung Askes, ≥ 2 kunjungan, dengan diagnosis hipertensi atau mendapatkan obat antihipertensi.Subyek dieksklusi kalau mengalami hemodialisis dan/atau hipertensi sekunder akut. Penggunaan obat dievaluasi berdasarkan nama generik, ketaatan dihitung berdasarkan rumus *medication possession ratio*(MPR) (Robertson *et al*. 2006) dan intensifikasi terapi dihitung berdasarkan *standard based method* (Rose *et al*., 2009b). Rumus MPR dihitung menggunakan rasio jumlah hari yang mendapat obat dibagi jumlah hari yang seharusnya mendapat obat ditambah dengan jumlah hari mendapat obat pada peresepan terakhir (Robertson *et al*., 2008). Rumus intensifikasi terapi diperoleh dari selisih intensifikasi terapi yang telah dilakukan oleh dokter pada subyek yang memenuhi persyaratan dikurangi prediksi intensifikasi terapi yang seharusnya diperoleh pasien dibagi dengan jumlah kunjungan total pasien yang bersangkutan (Rose*et al*., 2009b).

Sebelum pelaksanaan penelitian pendahuluan ini, proposal dikirimkan kepada RS tempat penelitian dan pihak PT. Askes Indonesia Cabang Utama Yogyakarta untuk mendapatkan izin. Data dikumpulkan dari rekam medik dengan populasi penelitian sebanyak 1519 pasien hipertensi. Selanjutnya dari pasien tersebut ditetapkan subyek berdasarkan kriteria inklusi dan dan eksklusi.di antaranya 268 subyek tanpa komorbid dan 409 subyek dengan komorbid yang memenuhi kriteria penelitian dan mempunyai kelengkapan data untuk proses analisis.

Dalam evaluasi pengendalian tekanan darah, TDS subyek dikategorikan menjadi 4 kelompok yaitu TDS terkendali baik sepanjang penelitian (disingkat terkendali); TD tidak terkendali sepanjang penelitian (tidak terkendali); TD buruk pada saat awal dan membaik pada akhir penelitian (membaik); dan awal baik di akhir menjadi tidak terkendali (memburuk) berdasarkan modifikasi dari Maddox *et al.* (2008).

### *2.1. Analsis statistik*

Semua data penelitian diamati distribusinya berdasarkan profil Q-Q Plot. Perbandingan profil subyek tanpa dan dengan komorbid untuk data rasio dianalisis dengan uji-T sedangkan data proporsi yaitu jender dan proporsi TDS akhir dan rerata TDS yang mencapai target dianalisis menggunakan uji *chi-square*. Untuk mengevaluasi data TDS subyek tanpa atau dengan komorbid yang mencapai atau tidak mencapai target TD dilakukan dengan analisis *odds ratio*. Perubahan data rerata TDS bulanan subyek dalam kelompok yang samadianalisis dengan *repeated measurement* Anova dengan uji *within-subjects effects* sedangkan perbandingannya dengan kelompok lainnya dianalisis dengan uji *between-subjects effects*.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini ditemukan 268 subyek tanpa komorbid dan 409 subyek dengan komorbid yang memenuhi kriteria inklusi

**Tabel I.** Profil Subyek dan Beberapa Paramater Tekanan Darah pada Subyek Tanpa dan Dengan Komorbid

| Karakteristik dan Tekanan Darah | Subyek Tanpa Komor Target TD 140/90mmHg | Subyek Dengan Komor Target TD 130/80mmHg |
|---|---|---|
| Number | 268 | 401 |
| Umur (tahun)* | 62.7±10.0 | 64.9±9.5 |
| Frekuensi Kunjungan* | 3.7±1.2 | 4.1±1.1 |
| Pria (%)* | 39.6 | 47.6 |
| MPR | 0.79±0.23 | 0.83±0.19 |
| TI-Score | (-)0.36±0.26 | (-)0.38±0.24 |
| Jumlah Obat Hipertensi* | 1.70±0.73 | 1.53±0.72 |
| Jumlah Semua obat CVD * | 2.28±0.97 | 3.29±1.25 |
| TDS Awal mmHg* | 149.1±19.0 | 146.0±18.8 |
| TDD Awal mmHg* | 88.9±9.9 | 87.3±9.6 |
| Rerata TDS mmHg* | 149.6±14.8 | 145.5±13.7 |
| Rerata TDD mmHg* | 88.8±7.5 | 86.8±7.0 |
| ?Target-Rerata TDS* | -8.9±18.4 | -13.8±17.2 |
| TDS akhir mmHg* | 148.9±18.4 | 143.8±17.2 |
| TDD akhir mmHg* | 89.1±9.3 | 86.1±9.2 |
| ?Awal-Akhir TDS mmHg | 1.3±21.7 | 2.4±22.2 |
| ?Awal-Akhir TDD mmHg | 0.2±11.2 | 1.5±11.8 |
| ?Target-Akhir TDS* | -9.0±18.5 | -13.9±17.4 |
| ? Target-Akhir TDD* | 0.9±9.3 | -1.0±9.4 |
| TDS Akhir Mencapai Target (%) | 43.3 | 32.7 |
| | OR: 1.33(95%CI: 1..09-1.61) | |
| Rerata TDS Mencapai Target (%) | 31 | 12.5 |
| | OR: 2.48(95% CI:1..81-3.40) | |

IT=intensifikasi terapi; MPR= *medication possession ratio** Berbeda bermakna; OR= *odds ratio*

dan ekslusi serta mempunyai data yang cukup untuk dapat diproses analisis lebih lanjut. Pada Tabel 1 terlihat bahwa subyek dengan komorbid mempunyai rerata umur yang lebih tua yaitu 64.9 vs. 62.7 ($p<0.05$). Faktor komorbid juga meningkatkan frekuensi kunjungan subyek secara bermakna.

Subyek tanpa dan dengan komorbid tidak berbeda dalam hal ketaatan berdasarkan nilai MPR 0.79 vs. 0.83 ($p>0.05$). Bila nilai MPR >0.8 subyek dianggap mempunyai ketaatan baik, subyek dengan komorbid MPR 0.83 dan subyek tanpa komorbid MPR hampir mencapai nilai 0.8 berarti subyek penelitian ini mempunyai ketaatan yang baik. Adanya dukungan pendanaan Askes merupakan faktor penting dalam ketaatan subyek. Meskipun subyek merupakan subyek dengan ketaatan yang baik subyek yang berhasil mencapai target hanya 43.3% (tanpa) vs. 32.7% (dengan) komorbid. Ketaatan yang tinggi subyek belum berhasil mencapai target TDS, hal ini sesuai dengan hasil dari publikasi sebelumnya yang menyatakan tidak ada korelasi antara ketaatan subyek dan lebih bergantung pada nilai IT (Maddox*et al.*, 2008; Rose*et al.* 2009a).

Subyek 2 kelompok memiliki proporsi subyek yang berhasil mencapai target TDS yang relatif rendah padahal subyek rutin berobat. Hal ini kuat kemungkinannya dikarenakan oleh nilai IT.Nilai IT penelitian ini -0.36 (kelompok tanpa komorbid) vs. -0.38 (kelompok dengan komorbid) relatif rendah dari nilai yang ideal IT 0.0. Nilai IT tidak berbeda antar kelompok.

Subyek dengan komorbid menggunakan lebih sedikit antihipertensi tetapi lebih banyak semua obat kardiovaskular ($p<0.05$). Beberapa obat kardiovaskular non-hipertensi misalnya furosemid yang digunakan subyek

meskipun tidak dikategorikan sebagai antihipertensi tetapi mempunyai efek antihipertensi sedang (Musini, 2009). Subyek dengan komorbid menggunakan lebih sedikit antihipertensi karena sudah menggunakan lebih banyak obat kardiovaskular non-hipertensi. Pengendalian faktor risiko yang lebih ketat oleh dokter akan memperbaiki hipertensi sedangkan subyek tanpa komorbid pengendalian hipertensi yang lebih ketat akan mencegah munculnya komorbid pada subyek.

Berdasarkan hasil uji-T, subyek tanpa dan dengan komorbid mempunyai selisih TDS akhir hanya 5 mmHg dan selisih rerata TDS 4 mmHg dari seharusnya 10 mmHg. Kedua kelompok subyek gagal mencapai TDS target baik dengan parameter TDS akhir (-9.0 vs -13.9mmHg) maupun dengan rerata TDS subyek (-8.9 vs. -13.8mmHg), namun kegagalan mencapai target TDS lebih besar pada subyek dengan komorbid $p<0.05$. Pada subyek dengan komorbid kenaikkan TDS melebihi >10mmHg vs. target sedangkan subyek tanpa faktor komorbid kenaikkan TD tidak melebih >10mmHg dari target TDS. Hal ini berarti subyek dengan komorbid lebih memerlukan intensifikasi terapi untuk menurunkan TDSnya.

Subyek tanpa komorbid berdasarkan nilai *odds ratio* (OR) juga secara bermakna lebih berhasil mencapai target TDS. Rerata TDS subyek tanpa vs. dengan komorbid yang berhasil mencapai target OR:2.48 (95%:1.81-3.40) dan TDS akhir OR: 1.33(95% CI: 1.09-1.61). Subyek tanpa komorbid yang rerata TDS terkendali 31.0% dan subyek dengan komorbid lebih rendah lagi 12.5%. Analisis *odds ratio* TDS akhir tanpa vs. dengan komorbid yang berhasil mencapai target OR: 1.33 (95%:1.09-1.61); TDS akhir yang berhasil mencapai target pada subyek tanpa komorbid 43.3% vs. dengan komorbid 32.7%. Jika dilihat dari proporsi subyek yang berhasil mencapai target terapi subyek di RS penelitian di akhir observasi terjadi perbaikan TDS dibandingkan dengan TDS bulan-bulan sebelumnya terutama pada subyek dengan komorbid (Tabel 1). Hal serupa ditunjukkan pada Gambar 2.

Tabel 2 menampilkan profil proporsi obat

**Tabel II.** Profil Obat Antihipertensi dalam Satuan Proporsi yang Digunakan Subyek

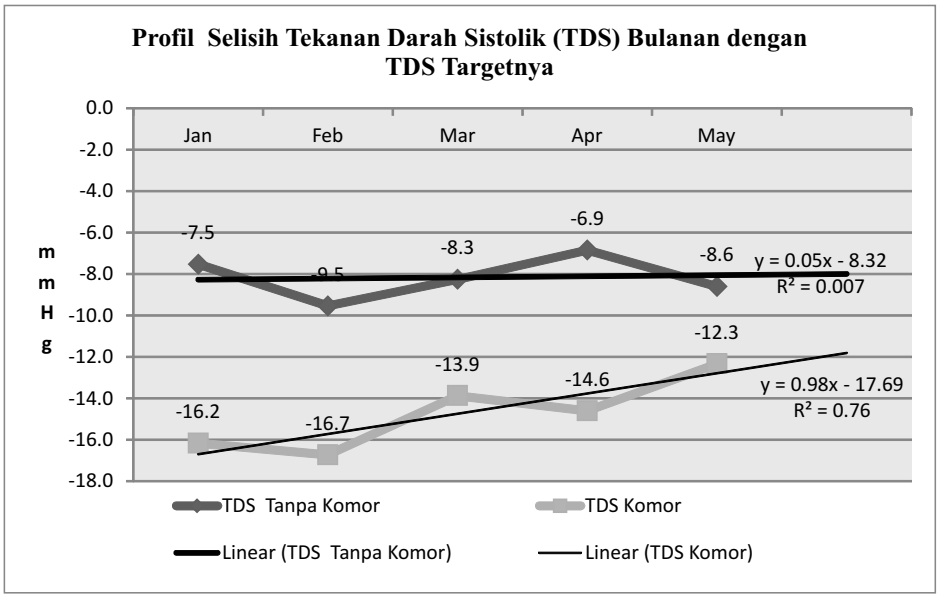
| Jenis Obat | Subyek Total | Subyek Tanpa Komor | Subyek Dg Komor |
|---|---|---|---|
| amlodipin | 46.5 | 42.5 | 49.1 |
| valsartan | 46.0 | 39.9 | 50.1 |
| bisoprolol | 19.6 | 22.4 | 17.7 |
| diltiasem | 14.6 | 18.7 | 12.0 |
| lisinopril | 14.1 | 14.9 | 13.5 |
| nifedipin | 13.3 | 16.0 | 11.5 |
| HCT | 9.7 | 13.8 | 7.0 |
| irbesartan | 9.6 | 9.7 | 9.5 |
| klonidin | 6.4 | 8.2 | 5.2 |
| kaptopril | 4.8 | 4.1 | 5.2 |
| lain-lain | 15.2 | 15.3 | 15.2 |

antihipertensi yang digunakan subyek total, tanpa dan dengan komorbid. Antihipertensi golongan *calcium channel blockers* (CCB) dengan 3 jenis obat amlodipin, diltiasem, and nifedipin merupakan golongan antihipertensi yang paling banyak diresepkan, setelah itu disusul golongan ARB dan ACEI. Antihipertensi CCB terutama yang dengan dosis satu kali sehari misalnya amlodipin merupakan pilihan yang sesuai untuk mencegah penyakit *stroke* (Wright&Musini, 2009) dan penyakit ini merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi di Indonesia (Depkes, 2008). Pasien berumur rata-rata di atas 60 tahun, CCB sesuai untuk pasien yang berusia tua dan umumnya ditoleransi dengan baik, karena praktis dengan dosis sekali sehari, relatif poten untuk pasien terkait *isolated systolic hypertension* (ISH), dan karena dapat dikombinasi relatif lebih baik dengan obat hipertensi lain.

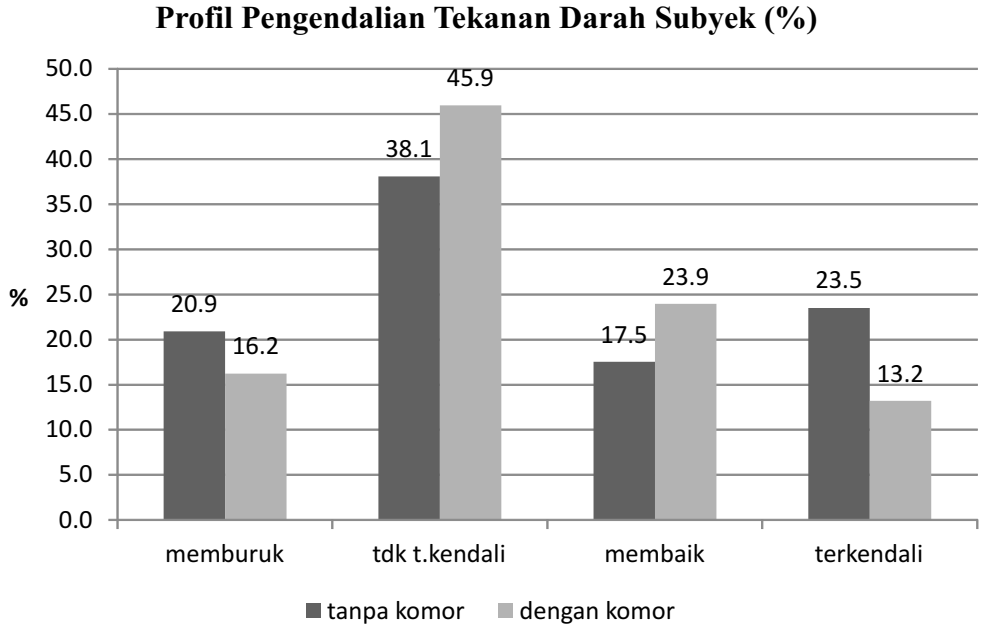
Antihipertensi yang digunakan pada subyek tanpa dan dengan komorbid relatif sama hanya berbeda pada besar proporsi. Subyek dengan komorbid paling banyak menggunakan valsartan (50.1%), amlodipin (49.1%), dan bisoprolol (17.7%) sedangkan subyek tanpa komorbid paling banyak menggunakan amlodipin (42.5%), valsartan (39.9%), dan bisoprolol (22.4%). Amlodipin merupakan antihipertensi yang paling banyak digunakan oleh subyek penelitian terutama subyek tanpa komorbid. Amlodipin merupakan pilihan yang sudah tepat seperti yang telah dijelaskan pada penggunaan CCB

Obat-obatan yang digunakan oleh subyek secara umum sudah termasuk dalam golongan obat pilihan pertama berdasarkan standar JNCVII kecuali klonidin. Klonidin sebagai antihipertensi golongan sentral yang jarang digunakan sebagai antihipertensi pilihan karena tidak memberikan keuntungan proteksi organ primer dan tidak praktis aturan pemberiannya (Chobanian *et al*., 2003). Obat antihipertensi yang digunakan sebagian besar mempunyai aturan dosis sekali sehari, nifedipin dan diltiasem mempunyai bentuk sediaan 1 kali sehari dan 3 kali sehari serta ditemukan paling banyak dalam sediaan sekali sehari. Daftar 10 besar obat antihipertensi, klonidin dan kaptopril yang digunakan lebih dari 1 kali sehari berada pada posisi sembilan dan sepuluh.

Obat HCT meskipun direkomendasikan sebagai antihipertensi pilihan terutama pada kasus tanpa komplikasi oleh standar JNCVII, tetapi penelitian ini penggunaan HCT relatif sedikit. Golongan ACEI meskipun efektif untuk semua komplikasi terkait kardiovaskular termasuk pada komorbid




**Gambar 1** Perbedaan Tekanan Darah Sistolik Rerata Bulanan dengan TD Target (ΔmmHg) antara Subyek Hipertensi Tanpa dan Dengan Komorbid




**Gambar 2.** Profil Pengendalian Tekanan Darah Subyek (%)

diabetes mellitus dan ginjal kronis (ESH Guideline, 2003) tetapi temuan pada hasil penelitian penggunaannya relatif sedikit.Valsartan merupakan ARB yang paling banyak digunakan karena pertama kali masuk dalam Daftar dan Plafon Harga Obat Askes.

Subyek pada 2 kelompok gagal mencapai target TDS, namun demikian subyek dengan komorbid mengalami perbaikan yang lebih baik berdasarkan garis *trend* TDS bulanan. Garis yang dibentuk subyek komorbid mempunyai koefisien determinasi ($R^2$) relatif tinggi. Subyek komorbid mengalami perbaikan TDS yang lebih dibandingkan dengan subyek tanpa komorbid dikarenakan subyek tanpa komorbid TDS mendekati target TDS sehingga relatif lebih sulit dikoreksi lagi (Gambar 1).

Pada analisis dengan *repeated measurement: within-subjects effects* tidak terdapat perbedaan bemakna ($p<0.05$) antara TDS bulanan dari bulan ke bulan subyek pada masing-masing kelompok. Hasil serupa analisis berdasarkan "*between-subjects effects*" juga tidak ditemukan perbedaan antara subyek tanpa dan dengan komorbid ($p>0.05$). Subyek dengan komorbid terkait CVD seharusnya memiliki TDS yang lebih rendah 10mmHg. Hal ini menandakan subyek dengan komorbid mencapai TDS yang lebih buruk dibandingkan dengan subyek tanpa komorbid.

Analisis *repeated measurement* hanya menganalisis subyek yang memiliki data TD setiap bulan atau kehadiran 100%, jumlah subyek yang demikian relatif sedikit jumlahnya yaitu 54 subyek pada kelompok tanpa komorbid dan 113 subyek pada kelompok dengan komorbid dapat saja belum mewakili keseluruhan subyek yang ada.. Berdasarkan *between-subjects effects* hasil analisis tidak ada perbedaan bermakna antara TDS bulanan subyek tanpa dan dengan komorbid.

Proporsi subyek yang berhasil atau tidak berhasil mencapai target TD digambarkan dengan grafik profil pengendalian TDS subyek. Berdasarkan proporsi subyek yang TDS tidak terkendali dan terkendali subyek dengan komorbid lebih buruk proporsi subyeknya, tetapi berdasarkan perbaikan dan perburukan TDS subyek dengan komorbid yang lebih proporsinya. Hal ini mungkin terkait dengan subyek komorbid yang memiliki TDS yang masih jauh dari target

sedangkan subyek tanpa komorbid memiliki TDS yang sudah mendekati target TDS sehingga subyek dengan komorbid masih relatif mudah mengalami perbaikan TDS sedangkan yang tanpa komorbid relatif sulit.

Nilai IT tidak berbeda secara bermakna di antara kelompok tanpa dan dengan komorbid ($p>0.05$) pada Tabel 1, tetapi berdasarkan *Pearson correlation* IT ini berkorelasi secara bermakna dengan beberapa parameter TDS ($p<0.05$). Ketaatan dengan parameter MPR tidak berkorelasi dengan TD dan tidak dievaluasi lebih lanjut. Subyek tanpa komorbid mempunyai korelasi yang bermakna ($p<0.01$) antara TDS akhir dengan nilai IT dan rerata TDS dengan nilai IT dengan koefisien korelasi sebesar $r=0.52$ atau dikategorikan berkorelasi sedang. Subyek dengan komorbid mempunyai korelasi yang bermakna antara TDS akhir dan rerata TDS dengan nilai IT, koefisien korelasi sama sebesar $r=0.46$. Subyek total berkorelasi antara nilai IT dan rerata TDS dengan $r=0.49$ dan nilai IT dan TDS akhir mempunyai $r=0.48$. Dalam analisis Spearman, faktor komorbid dengan nilai IT tidak berkorelasi, sedangkan dengan rerata TDS dan TDS akhir berkorelasi bermakna dengan komorbid tetapi dengan tingkat sangat lemah $r<0.2$. Faktor komorbid terkait dengan perbedaan TDS standar yang berbeda seharusnya mendapat perhatian yang berbeda untuk intensifikasi.

Dari paparan hasil dan diskusi di atas, pencapaian target TD subyek yang masih rendah diprediksi kuat terkait dengan rendahnya nilai IT. Subyek tanpa dan dengan komorbid TDS berbeda 4-5mmHg kurang dari 10mmHg yang seharusnya.Pada penelitian ini subyek komorbid lebih memerlukan intensifikasi terapi.Subyek Askes di RS umumnya adalah pasien rujukan dengan kondisi yang lebih serius. Akhirnya, studi pendahuluan dapat dilanjutkan dengan intervensi pada dokter untuk meningkatkan nilai IT. Peningkatan IT diharapkan dapat meningkatkan pengendalian TD.

## 4. Kesimpulan

Subyek tanpa dan dengan komorbid memiliki nilai intensifikasi terapi yang sama, tetapi subyek dengan komorbid mempunyai pengendalian TD yang lebih buruk vs. tanpa komorbid berdasarkan *odds ratio*; selisih TDS/TDD final-target; selisih rerata TDS/TDD dengan target ($p<0.05$).

## Keterbatasan penelitian

Penelitian ini menggunakan TD yang diperoleh dari rekam medis subyek namun demikian RS tempat penelitian merupakan RS terakreditasi dan dianggap mempunyai SOP pengukuran TD untuk hasil pengukuran TD yang baik serta pengukuran dilakukan oleh tenaga profesional (perawat).

## Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan banyak terima kasih kepada Direktur, Manajemen, Ka Instalasi Farmasi dan staf yang ada di 4 Rumah Sakit Penelitian untuk izin penelitian dan bantuan teknis yang diberikan.

## Daftar Pustaka

Bolen, S.D., Samuels, T.A., Yeh, H.C., Marinopoulos, S.S., McGuire Maura, Abuid. M., Brancati, F.L., 2008, Failure to Intensify Antihypertensive Treatment by Primary Care Providers: A Cohort Study in Adults with Diabetes Mellitus and Hypertension, J Gen Intern Med, 23(5):543-50.

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 in Hypertension, 42:1206-1252.

Depkes RI, 2008, Hipertensi Faktor Risiko Utama Penyakit Kardiovaskular. Downloaded from http://www.depkes.go.id/index.php/press-release/157-hipertensi-faktor-risiko-utama-penyakit-kardiovaskular.html. Accessed on 11 Nov 2010.

ESH Guidelines Committee, 2003, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.J Hypertens, 21:1011-53.

Ho, P.M., Magid, D.J., Shetterly, S.M., Olson, K.L., Peterson, P.N., Masoudi, F.A., Rumsfeld, J.S., 2008. Importance of Therapy Intensification and

Medication Nonadherence for Blood Pressure Control in Patients with Coronary Disease. Arch Intern Med,168(3):271-6.

Maddox, T.M., Ross, C., Tavel, H.M., Lyons, E.E., Tillquist, M., Ho, M., Rumsfeld, J.S., Margolis, K.L., O'Connor, P.J., Selby, J.V., Magid, D. J., 2010, Blood Pressures Trajectories and Association with Treatment Intensification, Medication Adherence, and Outcomes among Newly Diagnosed Coronary Artery Disease Patients.Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 3:347-57.

Musini, V.M., Wright, J.M., Bassett, K., Jauca, C.D., 2009, Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension.Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD003825. DOI: 10.1002/14651858.CD003825.pub2.

O'Connor, P.J., Sperl-Hillen, J.M., Johnson, P.E., Rush, W.A., Biltz, G., 2005, Clinical inertia and Outpatient Medical Errors, Advances in Patient Safety, 2:293-308.

Ogedegbe, G., 2008, Barriers to Optimal Hypertension Control, J Clin Hypertens, 10(8):644-6.

Rahajeng, E., Tuminah, S., Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia, Maj Kedokt Indon, 59:12, Des.2009.

Robertson, T.A., Cooke, C.E., Wang, J.S., Shaya, F.T., Lee, H.Y., 2008, Effect of Medication Burden on Persistent Use of Lipid-Lowering Drugs Among Patients with Hypertension, Am J Manag Care, 14(11): 710-716.

Rose, A.J., Berlowitz, D.R., Manze, M., Orner, M.B., Kressin, N.R., 2009a, Intensifying Therapy for Hypertension Despite Suboptimal Adherence, Hypertension, 54; 524-9.

Rose, A.J., Berlowitz, D.R., Manze, M., Orner, M.B., Kressin, N.R., 2009b, Comparing Method of Measuring Treatment Intensification in Hypertension Care, Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2: 385-391.

Samuels, T.A., Bolen, S., Yeh, H.C., Abuid, M., Marinopoulos, S.S., Weiner, J.P., McGuire, M., Brancati, F.L., 2008, Missed Opportunities in Diabetes Management: A Longitudinal Assessment of Factors Associated with Sub-optimal Quality, J Gen Intern Med, 23(11):1770–7.

Schmittdiel, J.A., Uratsu, C.S., Karter, A.J., Heisler, M., Subramanian, U., Mangione, C.M., Selby, J.V., 2008, Why Don't Diabetes Patients Achieve Recommended Risk Factor Targets? Poor Adherence versus Lack of Treatment Intensification, J Gen Intern Med, 23(5):588-94.

Setiati, S. and Sutrisna, B., 2005, Prevalence of Hypertension without Anti-hypertensive Medications and Its Association with Social Demographic Characteristics Among 40 Years and Above Adult Population in Indonesia, Acta Med Indones-Indones J Intern Med, 37(1)

Umscheid, C.A., Gross, R., Weiner, M.G., Hollenbeak, C.S., Tang, S.S.K., Turner, B.J., 2010, Racial Disparities in Hypertension Control, but not Treatment Intensification, Am J Hypertens, 23:54-61

Wei, L., Fahey, T., MacDonald, T.M., 2008, Adherence to statin or aspirin or both in patients with established cardiovascular disease: exploring healthy behavior vs drug effects and 10-year follow-up of outcome, Br J Clin Pharmacol., 66(1):110-6.

Wright, J.M., Musini, V.M., 2009, First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.:CD001841. DOI: 10.1002/14651858. CD001841.pub2.

Wu, Y., Tai, E.S., Heng, D., Tan, C.E., Low, L.P., Lee, J., 2009, Risk factors associated with hypertension awareness, treatment, and control in a multi-ethnic Asian population, J Hypertens, 27:190-7.