

REVIEW ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA TERAPI HIPERTENSI DARI BERBAGAI NEGARA

Meivana Esther Rosinta Tambunan, Iyan Sopyan

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km.21, Jatinangor, 45363

Email: meivanaaa@gmail.com

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko utama untuk Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan stroke. Dengan prevalensi pengidap hipertensi di dunia yang meningkat dengan pesat, maka perlunya peningkatan efektivitas terapi hipertensi. Salah satu hal yang dapat dilakukan untuk meningkatkannya adalah dengan menganalisis pedoman terapi hipertensi dan golongan-golongan obatnya dalam aspek farmakoeкономи, yaitu Analisis Efektivitas Biaya. Dari enam data studi literatur di berbagai negara, yaitu Amerika Serikat, Jerman, Afrika Selatan, Serbia, Indonesia dan Brazil, maka dapat diketahui bahwa tiap pedoman terapi hipertensi serta obat-obatan menghasilkan efektivitas dan biaya yang berbeda-beda. Tetapi secara umum setiap pedoman terapi hipertensi merupakan *highly cost effective* karena ICER kurang dari GDP tiap negara, dan golongan obat antihipertensi dengan efektivitas biaya terbaik adalah golongan Diuretik.

Kata Kunci: Analisis Efektivitas biaya, hipertensi, pedoman terapi hipertensi, golongan obat anti hipertensi

Abstract

Hypertension is a major risk factor for Coronary Heart Disease (CHD) and stroke. With the prevalence of people with hypertension in the world that increase rapidly, therefore, we need to improve the effectiveness of treatment for hypertension. One thing that we can do to improve it is by analyzing the hypertension treatment guidelines and drug factions in Pharmacoeconomics aspects, which is Cost-Effectiveness Analysis. By six data from the study of literature in various countries, the United States, Germany, South Africa, Serbia, Indonesia and Brazil, it is known that each of hypertension treatment guidelines and medicines create a different effectiveness and costs. But generally every guidelines for treatment of hypertension is highly cost effective because ICER less than the GDP of each country, and antihypertensive drug classes with the best cost-effectiveness is a class of diuretics.

Keywords: Cost-effectiveness analysis, hypertension, hypertension treatment guidelines, anti-hypertensive drug classes

PENDAHULUAN

Dewasa ini, tekanan darah tinggi, atau disebut juga hipertensi semakin meningkat diidap oleh masyarakat. Tekanan darah yang tinggi merupakan

faktor resiko utama pada Penyakit Jantung Koroner (PJK), dan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia⁽¹⁾. Sebagian besar pasien hipertensi, awalnya tidak merasa bahwa ia mengidap

penyakit tersebut, hingga kemudian keadaan tersebut menimbulkan komplikasi, seperti gagal ginjal, serangan jantung, hingga stroke. Hal tersebut terjadi karena hipertensi tidak memiliki gejala-gejala awal yang berarti, oleh sebab itu penyakit ini disebut juga '*Silent Killer*', satu-satunya cara untuk mengetahuinya adalah mengukur tekanan darah menggunakan alat pengukur tekanan darah (Tensimeter) ⁽²⁾.

Hipertensi mempengaruhi lebih dari 50 juta orang di Amerika Serikat dan sekitar 1 miliar orang di seluruh dunia⁽³⁾. Hipertensi juga tersebar luas di Eropa, dengan prevalensi sebesar 55% di Jerman, 47% di Spanyol, dan 42% di Inggris ⁽⁴⁾. Prevalensi hipertensi ini akan semakin meningkat kecuali jika tindakan pencegahan diimplementasikan sejak dini. Pada tahun 2014, diperkirakan 44% dari 64 juta penderita penyakit hipertensi di Amerika Serikat tidak mengontrol kondisi mereka⁽⁵⁾, dan data dari *Framingham Heart Study* menunjukkan bahwa individu yang *normotensive* pada usia 55 memiliki risiko seumur hidup 90 % untuk mengembangkan hipertensi ⁽³⁾.

Dewasa ini, farmakoeкономи telah tumbuh menjadi salah satu metode yang senantiasa diperhatikan dalam penyusunan standar-standar pengobatan, terutama bila menggunakan pembiayaan dari pihak ketiga (misalnya asuransi, jaminan kesehatan masyarakat, dan lain lain)⁽⁶⁾. Penilaian efektifitas biaya menggunakan metode CEA (*Cost-effectiveness analysis*) sangat baik untuk memberikan rekomendasi terapi yang terbaik, memperkirakan kemajuan kesehatan dan biaya paling efektif untuk treatment hipertensi. Analisis ini merupakan alternatif dari analisis keuntungan biaya (CBA) yang menganalisis keuntungan menggunakan nilai moneter. CEA umum digunakan untuk menghitung analisis biaya pada perawatan kesehatan, karena hasil yang dihitung merupakan nilai yang tidak dapat diukur dalam bentuk uang, seperti pada kasus analisis efektifitas biaya hipertensi, yang dinilai adalah pengurangan mmHg tekanan darah⁽⁷⁾. Sehingga pada review ini, analisis efektivitas biaya treatment hipertensi dari berbagai negara dibandingkan untuk

mengetahui obat serta *guideline* hipertensi mana yang terbaik di suatu negara.

Metode Penelitian

Merupakan metode penelitian komparatif dari beberapa studi literatur mengenai *guideline* terapi hipertensi, serta golongan obat hipertensi yang umum, seperti ACE Inhibitor, Calcium Channel Blocker, Beta Blocker dan Diuretik di beberapa negara di dunia. Pencarian dilakukan secara online dengan menggunakan database meliputi Google Scholar, Pubmed, Medline, Science Direct. Istilah pencarian meliputi: *Cost Effectiveness Analysis*, *hypertension guidelines*, dan *hypertension medicines*. Hal yang dibandingkan adalah *quality-adjusted life-years* (QALY), *Cost*, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) dan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER).

QALY, atau bisa disebut juga Jumlah Tahun Kehidupan Berkualitas yang Disesuaikan (JTKD) merupakan suatu

hasil/ *outcome* yang diharapkan dari suatu intervensi kesehatan yang terkait erat dengan besaran kualitas hidup. Intervensi kesehatan tersebut adalah upaya untuk meningkatkan kesehatan, seperti terapi farmakologi maupun non farmakologi. Kemudian setelah QALY dan Cost diperhitungkan, maka ditentukan *incremental effectiveness cost ratio* (ICER), dengan rumus $\frac{Cost_o - Cost_1}{QALY}$ untuk mengetahui berapa biaya yang dibutuhkan untuk mendapatkan kualitas hidup yg baik dalam 1 tahun. ACER ditentukan dari biaya dibanding nilai efektivitas/outcome suatu obat dalam persen (%).

Kriteria Inklusi yang digunakan adalah: literatur mengenai efektivitas biaya pada pedoman terapi hipertensi atau efektivitas biaya pada obat-obat golongan antihipertensi. Kriteria eksklusi adalah: literatur dengan penilaian ICER dan ACER yang kurang jelas.

Hasil

Tabel 1. Pedoman pengobatan hipertensi dibanding dengan QALY

No	Guideline	Populasi	Strategy/ Group	Total QALY	Cost	ICER (Cost/ QALY)	Referen ce
1	2014 Guideline s for Hyperten sion Treatmen t.	United States	Males status quo (35-59 years)	44.162	\$ 32.548.707		(7)
			Males base case (35-59 years)	44.164	\$ 32.389.198	Cost- saving	
			Males stage one (35-59 years)	44.187	\$ 31.992.497	Cost- saving	
			Females Status quo (35-59 years)	44.995	\$ 20.256.506		
			Females base case(35-59 years)	44.996	\$ 20.233.485	Cost- saving	
			Females stage one (35-59 years)	45.002	\$ 20.334.623	17.700	
			Males status quo (60-74 years)	20,924	\$ 46.204.464		
			Males base case (60-74 years)	20,932	\$ 45.608.476	Cost saving	
			Males stage one (60-74 years)	20,954	\$ 45.005.183	Cost saving	
			Females Status quo (60-74 years)	23,201	\$ 30.970.745		
			Females base case (60-74 years)	23,206	\$ 30.708.052	Cost saving	
			Females stage one (60-74 years)	23,221	\$ 30.498.158	Cost saving	
2	Barostim therapy	German		2.17	€ 16. 891	€ 7.797/ QALY	(8)
3	South African Hyperten sion Society Guidelin e	South Africa	No treatment	78.173.0 00	\$ 5.820.000		(9)
			Absolute Risk CVD >40% in10 years	78.185.0 00	\$ 5.828.000	\$ 700	
			Absolute Risk CVD >30% in10 years	78.214.0 00	\$ 5.874.000	\$ 1600	

No	Guideline	Populasi	Strategy/ Group	Total QALY	Cost	ICER (Cost/ QALY)	Referen ce
3	South African Hyperten sion Society Guidelin e	South Africa	Absolute Risk CVD >20% in10 years	78.262.0 00	\$ 6.110.000	\$ 4900	(9)
			Absolute Risk CVD >15% in10 years	78.284.0 00	\$ 6.351.000	\$ 11000	
			1995 South African guidelines (target level 160/95 mm Hg)	78.260.0 00	\$ 6.418.000	Dominated	
			2001 South African guidelines (target level 140/90 mm Hg)	78.279.0 00	\$ 6.735.000	Dominated	

Tabel 2. Obat antihipertensi dibanding dengan QALY

No	Populasi	Obat	QALY	Efektivi tas (%)	Cost	ICER (Cost/ QALY)	ACER (Cost/ Efektivi tas)	Referen ce
1	Serbia	Tidak ada intervensi	0,858		€ 699	-		(10)
		Diuretik	0,9494		€ 1078	€ 74.27/ QALY		
		Beta Blocker	0,9998		€ 1136.7	€ 75.58/ QALY		
		ACE Inhibitor	0.9234		€ 1112.6	dominate d		
		Ca channel blocker	0.8517		€ 1142.9	dominate d		
2	Indonesi a (Semara ng)	ACEI+ CCB		33,33	Rp 126.775, 76		Rp 3.803,6 5	(2)
		D+BB		25	Rp 58.403,5		Rp 2.336,1 4	
		D+CCB		42,86	Rp 94.439,9 6		Rp 2.203,4 5	
		ACEI+ BB		12,5	Rp 23.250,1 0		Rp 1.860,4 5	
		ACEI+ D		46,88	Rp 29.209,2 8		Rp 623,06	

No	Populasi	Obat	QALY	Efektivi- tas (%)	Cost	ICER (Cost/ QALY)	ACER (Cost/ Efektivi- tas)	Referen- ce
3	Indonesi- a (Palu)	Amlodipin - Furosemid		55,56	Rp 17.022,2 2		Rp 306,37	(11)
		Amlodipin - Bisoprolol		54,35	Rp 58.760,8 7		Rp 1.081,1 6	
4	Brazil (Pelotas)	Diuretik		54,9	R\$ 63,84		R\$ 1.164	(12)
		Beta Blocker		71	R\$ 162.24		R\$ 2.285	
		Calcium Channel Blocker		80	R\$ 609.6		R\$ 7.62	
		ACE Inhibitor		52	R\$ 316.44		R\$ 6.085	
		D+BB		55.6	R\$ 161.88		R\$ 2.912	
		D+CCB		61.5	R\$ 531.12		R\$ 8.636	
		D+ACEI		36.7	R\$ 459.6		R\$ 12.523	
		BB+ CCB		50	R\$ 522.72		R\$ 10.454	
		BB+ ACEI		66.7	R\$ 622.68		R\$ 9.336	

Pembahasan

Review ini membandingkan hasil dari beberapa studi literatur mengenai efektivitas biaya dari 3 pedoman terapi hipertensi di Amerika Serikat, Jerman dan Afrika Selatan. Serta membandingkan efektivitas biaya obat antihipertensi golongan Diuretik, ACE Inhibitor, Calcium Channel Blocker, dan Beta Blocker, serta kombinasinya di Serbia, Indonesia (Semarang dan Palu), serta Brazil. Seluruh data tersebut diambil dari

penelitian-penelitian yang berbeda, sehingga metode yang digunakan pun berbeda, tetapi memberikan hasil yang

Perbandingan Efektivitas-Biaya pada pedoman terapi hipertensi

Pedoman pengobatan hipertensi yang dianalisis merupakan 2014 *Guidelines for Hypertension Treatment* di Amerika Serikat, *Barostim Therapy* di Jerman, serta *South African Hypertension Society Guideline*. Pedoman tersebut memiliki metode yang berbeda, yaitu

untuk *2014 Guidelines for Hypertension Treatment* di Amerika Serikat, *Barostim Therapy* menggunakan *The Cardiovascular Disease Policy Model*, yaitu simulasi komputer yang menggambarkan kejadian, prevalensi, kematian, dan biaya pada penyakit jantung koroner dan stroke pada usia antara 35-94 tahun di Amerika Serikat. Kemudian pada *Barostim Therapy* dan *South African Hypertension Society Guideline* menggunakan Markov model, yaitu metode yang mempelajari sifat - sifat suatu variabel pada masa sekarang yang didasarkan pada sifat -sifatnya di masa lalu dalam usaha menaksir sifat-sifat variabel tersebut dimasa yang akan datang⁽¹³⁾, metode ini cocok untuk penelitian studi cohort⁽⁹⁾.

Dari data yang didapatkan pada *U.S 2014 Guidelines for Hypertension Treatment*⁽⁷⁾, nilai ICER pada rata-rata group merupakan cost saving, yaitu penghematan biaya atau biaya tereduksi dari nilai status quo, status quo merupakan simulasi untuk memproyeksi aktivitas dari penyakit jantung koroner dan stroke, biaya,

dan QALYs untuk populasi Amerika Serikat berumur 35-74 tahun selama periode dari 2014 sampai 2024, dengan asumsi bahwa pasien yang tidak diobati akan tetap tidak diobati. Base Case merupakan group dengan pasien PJK yang ditreatment hingga tekanan darahnya menurun hingga 140/90 mmHg. Dapat dilihat dari data tersebut, bahwa pemberian treatment kepada pasien meningkatkan QALY dan penghematan biaya, penghematan biaya tersebut dikarenakan pengurangan jumlah penderita kardiovaskular dan angka kematian dibanding dengan group yang tidak diobati. Tetapi pada *group stage one* dengan pasien wanita 35-59 tahun, biaya naik \$17.000 dari base case, tetapi masih pada rentang cost effective (ICER < \$50,000), kenaikan biaya tersebut dikarenakan perbandingan total QALY stage one dengan base case tidak terlalu tinggi, yang berbanding lurus dengan penurunan angka kematian. GDP Amerika Serikat 16,77 triliun USD (2013) (14) sehingga, nilai ICER dari *U.S 2014 Guidelines for Hypertension Treatment*

dikatakan *highly cost effective* karena kurang dari GDP Amerika Serikat (<1x GDP) berdasarkan WHO⁽¹⁵⁾.

Barostim Therapy ⁽⁸⁾ adalah suatu perangkat yang dapat mengurangi tekanan darah yang tinggi dan meningkatkan fungsi kardiovaskular. Teknologi Barostim memicu sistem regulasi tekanan darah alami dengan mengaktifkan elektrik baroreseptor karotis. Terapi ini dapat digunakan sebagai 2nd line terapi hipertensi. Terapi ini juga termasuk *highly cost effective* karena kurang dari GDP Jerman, yaitu 3,73 triliun USD (2013) ⁽¹⁴⁾.

Pada penelitian *South African Hypertension Society Guideline* dibuat beberapa group yaitu pasien dengan resiko

Perbandingan Efektivitas Biaya pada obat anti hipertensi

Saat ini tersedia 5 golongan obat antihipertensi yaitu Diuretik tiazida, Calcium Channel Blocker, ACE Inhibitor, ARB, dan Beta-blockers dengan mekanisme yang berbeda-beda tetapi secara signifikan dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi *outcome* dari kardiovaskular ⁽¹⁶⁾. Obat-obat ini dapat

Penyakit PJK > 40%, > 30%, >20%, >15% serta 1995 *South African guidelines* dan 2001 *South African guidelines (target level* 140/90 mm Hg), dari hasil data yang didapatkan, semakin rendah persen resiko penyakit PJK yang diobati maka semakin tinggi pula total QALY, biaya dan nilai ICER, biaya tersebut meningkat karena semakin banyak jumlah pasien yang perlu diobati, tetapi karena itu pula jumlah kematian dapat menurun sehingga nilai QALY meningkat. 1995 *South African guidelines* dan 2001 *South African guidelines* mengalami *dominated*, yang berarti *guidelines* tersebut kurang efektif dan biaya lebih tinggi dibandingkan pedoman lain⁽⁶⁾.

digunakan sebagai monoterapi maupun sebagai bagian dari terapi kombinasi⁽¹⁷⁾. Review dilakukan dari beberapa studi penelitian di Serbia, Indonesia (Semarang dan Palu), serta Brazil.

Pada penelitian di Serbia ⁽¹⁰⁾, penelitian tersebut menganalisis efektivitas biaya obat antihipertensi Diuretik, Calcium Channel Blocker, ACE Inhibitor, dan Beta-blockers yang digunakan secara

monoterapi. Nilai QALY dari obat-obat tersebut, dibandingkan dengan nilai QALY dari ‘*no intervention*’ yaitu kelompok pasien hipertensi yang tidak diberikan terapi. Nilai QALY memiliki skala dari 0 hingga 1, 0 mewakili “mati” dan 1 mewakili “kesehatan yang sempurna” (18). *No intervension* memiliki nilai QALY sebesar 0,858, nilai tersebut berada di rentang health state 11221-11111 atau value 0,760-1,000 ⁽¹⁹⁾ yang berarti pasien tidak mengalami masalah saat berjalan, mengurus diri, tidak merasa depresi atau cemas, tetapi memiliki beberapa masalah saat melakukan aktivitas sehari-hari dan mengalami rasa sakit⁽²⁰⁾. Dari penelitian tersebut, Diuretik dan Beta Blocker merupakan obat antihipertensi dengan nilai *incremental effectiveness cost ratio* paling baik. ACE Inhibitor terdominasi oleh Diuretik dan Beta Blocker karena meski dari segi biaya ia lebih murah dari Beta Blocker, tetapi nilai QALYnya lebih rendah daripada keduanya, sedangkan Calcium Channel Blocker merupakan obat antihipertensi yang keefektivitasnya paling rendah dan biaya yang paling rendah

dibanding golongan lainnya, sehingga Ca Channel Blocker pun terdominasi.

Pada penelitian di Semarang, Indonesia⁽²⁾, analisis efektivitas biaya dilakukan pada terapi obat yang dikombinasikan. ACE Inhibitor dan Diuretik merupakan golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan, karena ACE Inhibitor efektivitasnya kurang lebih sama dengan golongan lain, dan aman karena tidak menimbulkan efek samping metabolik pada penggunaan jangka panjang, dan Diuretik dapat meningkatkan kerja obat antihipertensi lainnya. Sehingga jika keduanya dikombinasikan, menghasilkan nilai efektivitas yang tinggi dan nilai efektivitas-biaya terbaik.

Analisis efektivitas biaya yang dilakukan di Palu, Indonesia⁽¹¹⁾ adalah pada kombinasi obat Amlodipin – Furosemid dan Amlodipin – Bisoprolol, yang merupakan terapi kombinasi paling sering digunakan di rumah sakit di Palu. Amlodipin – Furosemid merupakan efektivitas biaya terbaik, karena biaya furosemid, yaitu obat golongan diuretik

memiliki biaya paling murah diantara obat golongan lainnya. Tetapi dari segi efektivitas terapi, Amlodipin – Bisoprolol merupakan yang lebih baik, karena efektivitas bisoprolol, yaitu obat antihipertensi golongan Beta Blocker memiliki efek yang lebih tinggi.

Penelitian efektivitas biaya di Brazil⁽¹²⁾ menganalisis golongan obat antihipertensi secara monoterapi maupun terapi kombinasi. Dalam segi efektivitas-biaya, pada monoterapi, golongan diuretik merupakan yang terbaik dengan nilai ICER R\$ 1.164 dan pada kombinasi terapi, Diuretik + Beta Blocker merupakan yang terbaik dengan nilai ICER R\$ 2.912.

Dari penelitian - penelitian efektivitas-biaya obat hipertensi tersebut, dapat diketahui bahwa tiap populasi masyarakat yang berbeda, efektivitas dan biaya obat antihipertensinya juga berbeda. Tetapi dapat ditarik kesimpulan bahwa secara umum obat golongan diuretik merupakan obat hipertensi dengan efektivitas-biaya terbaik di Serbia, Brazil dan Indonesia yang dapat digunakan sebagai monoterapi maupun terapi

kombinasi. Sedangkan golongan obat antihipertensi efektivitas-biaya terendah adalah Calcium Channel Blocker, karena biayanya tinggi tetapi efektivitasnya sama seperti golongan lainnya.

Simpulan

Evaluasi ekonomi dalam bidang kesehatan, salah satunya hipertensi, telah lama dilakukan. Salah satunya analisis efektivitas biaya, tetapi perbedaan metode-metode yang digunakan menyebabkan sulitnya membandingkan efektivitas-biaya pada pedoman terapi hipertensi serta golongan obatnya. Tetapi dari review ini dapat ditarik kesimpulan bahwa setiap pedoman terapi hipertensi merupakan *highly cost effective* karena ICER kurang dari GDP tiap negaranya masing-masing, dan golongan obat antihipertensi dengan efektivitas biaya terbaik adalah golongan Diuretik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak – pihak yang berperan secara langsung maupun tidak langsung pada review artikel ini. Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada

Bapak Iyan Sopyan selaku dosen pembimbing, dan juga Bapak Rizky Abdulah selaku dosen metodologi penelitian.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FR, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *The Lancet*. 2011;378(9798):1219-30.
2. Timur WW, Andayani TM, Aribawa R. Analisis Efektivitas-Biaya Kombinasi Antihipertensi Oral Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang Periode 2007 Cost-Effectiveness Analysis of Combined Use of Oral Antihypertensive Outpatient Hypertension in Regional Gener. *Sains Medika*. 2012;4(2):124-33.
3. Chobanian AV. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
5. Navar-Boggan A, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. Proportion of us adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. *JAMA*. 2014;311(14):1424-9.
6. Kementrian Kesehatan R. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta. 2013.
7. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D, et al. Cost-effectiveness

of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):447-55.

8. Borisenko O, Beige J, Lovett EG, Hoppe UC, Bjessmo S. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *Journal of hypertension*. 2014;32(3):681-92.

9. Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, Weinstein MC, Opie LH. Cost-Effectiveness Analysis of Hypertension Guidelines in South Africa Absolute Risk Versus Blood Pressure Level. *Circulation*. 2005;112(23):3569-76.

10. Lakić D, Petrova G, Bogavac-Stanojević N, Jelić-Ivanović Z, Kos M. The cost-effectiveness of hypertension pharmacotherapy in Serbia: A Markov model. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012;26(3):3066-72.

11. Wijayanti NW, Makaddas A, Tandah MR. Analisis Efektifitas Biaya Pengobatan Kombinasi Amlodipin Furosemid Dibandingkan dengan Kombinasi Amlodipin Bisoprolol pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Rsud

Undata Palu Periode Agustus-Oktober Tahun 2014. *Online Journal of Natural Science FMIPA*. 2016;5(1).

12. Costa JSDd, Fuchs SC, Olinto MTA, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S, et al. Cost-effectiveness of hypertension treatment: a population-based study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2002;120(4):100-4.

13. Allo DG, Hatidja D, Paendong M. Analisis Rantai Markov untuk Mengetahui Peluang Perpindahan Merek Kartu Seluler Pra Bayar GSM (Studi Kasus Mahasiswa Fakultas Pertanian Unsrat Manado). *Jurnal Mipa Unsrat Online*. 2013;2(1):17-22.

14. GDP at market prices (current US\$) [Internet]. The World Bank Group. 2013. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD>.

15. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(2):118-24.

16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
17. Tedjasukmana P. Tata Laksana Hipertensi. Departemen Kardiologi RS Premier Jatinegara dan RS Grha Kedoya. 2012;4:251-5.
18. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):1.
19. Dionne G, Lebeau M. Le calcul de la valeur statistique d'une vie humaine [Estimation of statistical value of life]. University Library of Munich, Germany, 2010.
20. Weiss J, Potts D. Current issues in project analysis for development: Edward Elgar Publishing; 2012.