

Bab II. Tinjauan Pustaka

II.1 Penyakit Tidak Menular

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan salah satu masalah dan juga penyebab utama kematian di dunia. PTM juga dikenal sebagai penyakit kronis dimana penyakit ini memiliki durasi yang panjang dan perkembangannya relative lambat. Berdasarkan data WHO dua pertiga kematian yang terjadi di dunia pada tahun 2008 disebabkan oleh penyakit tidak menular. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian paling besar (39%) diikuti oleh penyakit kanker (27%), penyakit pernafasan kronis, penyakit pencernaan dan PTM lainnya sekitar 30% dan diabetes 4%. Penyakit kardiovaskular menjadi penyumbang angka kematian paling besar dikarenakan faktor risiko utama berupa peningkatan tekanan darah (hipertensi) (WHO,2011).

II.2 Hipertensi

Penyakit dengan berbagai kondisi medis yang sebagian besar penyebabnya belum diketahui esensial atau primer. Berbagai faktor resiko dari hipertensi baik endogen maupun eksogen dapat mempengaruhi kesembuhan pasien. Sebagian besar pasien hipertensi termasuk dalam hipertensi esensial dan sisanya merupakan pasien hipertensi sekunder. Sampai saat ini penyebab hipertensi primer belum diketahui secara pasti, karena hipertensi primer biasanya

disebabkan oleh faktor genetic (keturunan). Sementara pada hipertensi sekunder kebanyakan kasus disebabkan oleh penyakit ginjal kronis, baik menjadi penyebab secara langsung ataupun memperparah terjadinya peningkatan tekanan darah. Selain itu hipertensi sekunder dapat juga disebabkan oleh efek samping obat dan pola hidup pasien (JNC VIII)

II.2.1 Patofisiologi

Renin-angiotensin-aldosteron diaktifkan ketika renin disekresikan oleh sel-sel juxtaglomerular di ginjal, kemudian mengkatalisasi konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I (AT-I) di hati. AT-I secara lokal diubah menjadi aktif AT-II melalui ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). AT-II merupakan suatu hormon peptida yang bertanggung jawab untuk berbagai efek diantaranya; produksi dan pelepasan aldosteron, vasokonstriksi aferen dan eferen, reabsorpsi natrium di tubulus proksimal, peningkatan inotropisme dan chronotropisme, stimulasi perilaku minum dan nafsu makan, dan stimulasi reseptor b-adrenergik. Terdapat dua sub tipe reseptor AT-II yang telah diidentifikasi. Reseptor tipe 1 terutama ditemukan pada endotelium vaskular dan terkait dengan semua tindakan fisiologis dan farmakologis yang diketahui dari AT-II. Stimulasi reseptor tipe 1 oleh AT-II menginduksi vasokonstriksi, reabsorpsi natrium tubular ginjal, pelepasan aldosterone, remodeling otot polos vaskular, dan stimulasi aktivitas simpatis sentral dan perifer, sehingga menyebabkan peningkatan volume darah dan tekanan darah, sementara reseptor 2 masih belum banyak teridentifikasi. Pengobatan dengan menggunakan obat golongan ARB memiliki mekanisme

menurunkan tekanan darah dengan menghambat AT-II pada reseptor 1(Dzau, 1994).

Tekanan yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah melalui sistem sirkulasi dilakukan oleh aksi memompa dari jantung (*cardiac output/CO*) dan dukungan dari arteri (peripheral resistance/PR). Fungsi kerja masing-masing penentu tekanan darah ini dipengaruhi oleh interaksi dari berbagai faktor yang kompleks. Hipertensi sesungguhnya merupakan abnormalitas dari faktor-faktor tersebut, yang ditandai dengan peningkatan curah jantung dan / atau ketahanan peripheral (Sugiharto, 2007).

II.2.2 Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan Joint National Committee VIII dan American Society of Hypertension nilai normal tekanan darah berbeda beda sesuai dengan kondisi pasien. Nilai normal untuk pasien tanpa penyakit penyerta sebagai berikut :

Tabel 1. Nilai normal tekanan darah pasien hipertensi tanpa komplikasi

Referensi	Nilai
JNC VIII	< 60 tahun : < 140/90 mmHg
	> 60 tahun : < 150/90 mmHg
AHA	< 120/80 mmHg

Penyakit hipertensi juga sering disertai oleh penyakit lainnya seperti diabetes mellitus, gangguan ginjal dan gangguan pembuluh darah lainnya. Berikut adalah nilai rujukan untuk pasien dengan penyakit penyerta tersebut :

Tabel 2. Nilai rujukan pasien hipertensi dengan komplikasi

	Diabetes	Gangguan ginjal	Gangguan pembuluh arteri
JNC VIII	< 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg	-
ASH	< 140/90 mmHg	< 130/90 mmHg	< 140/90 mmHg

Diagnosa hipertensi sangat mempengaruhi terapi yang akan diberikan. Pengobatan hipertensi akan berbeda bergantung dari tingkat keparahan penyakit. Kategori dari tingkatan tersebut sebagai berikut :

Tabel 3. Kategori tingkatan hipertensi berdasarkan AHA

Kategori	Tekanan Darah Sistol (mmHg)	Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Prehipertensi (Elevated)	120-129	< 80
Hipertensi stage 1	130-139	80-89
Hipertensi stage 2	≥ 140	≥ 90
Hypertensive Crisis	>180	>120

II.2.3 Terapi Hipertensi

Terapi nonfarmakologi untuk semua jenis hipertensi dapat dilakukan dengan perubahan gaya hidup. Perubahan gaya hidup tersebut seperti membatasi asupan natrium, diet garam, makan makanan kaya nutrisi (buah & sayur) , berolahraga 3-4 kali dalam seminggu dapat membantu menurunkan tekanan darah. Jika terapi non farmakologi masih belum efektif dalam menurunkan tekanan darah maka dapat diberikan terapi farmakologi berupa pemberian obat antihipertensi. Terapi farmakologi lini pertama antihipertensi antara lain Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), Angiotensin II receptor blocker (ARB), Calcium channel blocker (CCB), dan Diuretik (James et al., 2014; Wells, 2015).

a. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)

ACE inhibitor merupakan pilihan obat lini pertama dengan cara kerja memblok perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE inhibitor merupakan suatu vasokonstriktor poten dan stimulator sekresi aldosterone. ACE inhibitor dapat menghambat degradasi dari bradikinin dan merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya. (Wells, 2015). Contoh dari ACE inhibitor antara lain ; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril.

b. Angiotensin II receptor blocker (ARB)

Angiotensin II merupakan hasil dari konversi angiotensin I oleh ACE dalam system renin-angiotensin. ACE inhibitor hanya memblokir jalur renin-angiotensin, sedangkan ARB memblokir reseptor angiotensin II sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptornya (Wells, 2015). Contoh obat yang termasuk ARB

adalah ; Telmisartan, Irbesartan, Kandesartan, Valsartan, Losartan.

c. Calcium channel blocker (CCB)

CCB menyebabkan relaksasi otot jantung dan mengurangi sensitifitas kanal kalsium, sehingga mengurangi masuknya kalsium yang ada di ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Golongan ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu dihidropiridin dan nondihidropiridin (Wells, 2015). Contoh obat CCB antara lain; Amlodipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil.

d. Diuretik

Diuretik adalah suatu zat yang meningkatkan laju pengeluaran volume urin melalui kerja langsung terhadap ginjal. Diuretik dibagi menjadi lima golongan obat yaitu:

a) diuretik lengkungan (loop of henle)

disebut juga diuretik kuat karena bekerja di ansa henle bagian asenden pada nefron ginjal. Golongan obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion Na^+ , K^+ dan Cl^- di ansa henle dan tubulus distal, mempengaruhi sistem co-transport ion Cl^- yang menyebabkan meningkatnya ekskresi air. Obat-obat yang termasuk diuretik kuat adalah furosemida, asam etakrinat dan bumetamida.

b) diuretik tiazid

yaitu obat lini pertama untuk mengobati hipertensi tanpa komplikasi. Diuretik ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion Na^+ dan Cl^- di tubulus distal. Efeknya lebih lemah dan lambat tetapi lebih lama dibanding diuretik kuat.

Obat-obat yang termasuk diuretik tiazid adalah hidroklorotiazid, politiazid, indapamid, klortaridon dan siklotiazid.

c) diuretik osmotik

yaitu obat yang bekerja pada tiga tempat di nefron ginjal, yakni tubuli proksimal, ansa henle dan duktus koligentes. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi natrium dan air melalui daya osmotiknya. Obat-obat golongan diuretik osmotik adalah mannitol, sorbitol, gliserin, dan isosorbid.

d) diuretik hemat kalium

diuretik ini dibagi dua berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu diuretik penghambat aldosteron dan penghambat saluran ion natrium. Aldosteron menstimulasi reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Proses ini dihambat oleh diuretik penghambat aldosteron, yaitu; spironolakton dan eplerenon. Ketika direabsorpsi, natrium akan masuk melalui kanal natrium tetapi hal ini dihambat oleh penghambat saluran natrium, yaitu: triamteren dan amilorid.

e) diuretik penghambat enzim karbonik anhidrase,

golongan obat ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat melalui penghambatan enzim karbonik anhidrase. Enzim ini berfungsi meningkatkan ion hidrogen pada tubulus proksimal yang akan bertukar dengan ion natrium di lumen. Penghambatan enzim ini akan meningkatkan ekskresi natrium, kalium, bikarbonat dan air. Obat-obat dari golongan ini adalah asetazolamid dan

diklorofenamid. Efek samping diuretik umumnya berupa hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual (Depkes RI, 2006).

II.3 Resep

Resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi, kepada apoteker, baik dalam bentuk paper maupun electronic untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku (Depkes, 2016).

Penggunaan obat yang rasional adalah penggunaan obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pasien dalam jumlah yang memadai dan biaya yang rendah. Obat merupakan produk yang diperlukan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan, namun jika penggunaannya salah, tidak tepat, tidak sesuai dengan takaran dapat membahayakan (Depkes, 2008).

Berdasarkan Kemenkes RI (2011), kriteria penggunaan obat yang rasional terutama terkait persepan obat meliputi :

- a. Tepat indikasi Keputusan pemilihan obat yang diresepkan didasari indikasi penyakit serta pemilihan terapi obat yang efektif dan aman.
- b. Tepat obat Pemilihan obat didasari efficacy, safety, suitability, dan cost considerations.
- c. Tepat pasien Tidak diberikan terhadap pasien yang kontraindikasi, kemungkinan adverse reactions minimal dan obat dapat diterima pasien.

d. Tepat informasi Pasien diupayakan menerima informasi yang relevan, akurat, penting dan jelas mengenai kondisinya dan pengobatan yang diresepkan.

e. Tepat evaluasi Antisipasi kemungkinan efek samping dari pengobatan ditafsirkan dan dimonitoring dengan tepat. Untuk menghindari penggunaan obat irasional dalam pelayanan kesehatan, maka hal-hal yang perlu ditinjau diantaranya terkait polifarmasi yang dapat memicu interaksi obat, obat yang diberikan tidak mempertimbangkan kondisi finansial pasien, pemberian antibiotik yang memicu resistensi, serta obat yang diresepkan beresiko menimbulkan efek yang berbahaya jika diberikan secara non oral (Zunilda, 2011).

Drug-related Problems (DRPs) atau disebut juga masalah terkait obat didefinisikan sebagai keadaan yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien bersangkutan atau diduga bersangkutan dengan terapi obat dan mengganggu pencapaian dari tujuan terapi. Identifikasi terhadap kemungkinan terjadinya bagi DRPs yang dialami oleh pasien merupakan salah satu tahapan dari pelayanan asuhan kefarmasian yang dilakukan oleh apoteker (Cipolle et.al., 1998). DRPs terbagi dalam 7 kategori, yaitu terapi obat tidak tepat, pasien membutuhkan terapi obat tambahan, konsumsi obat yang salah, dosis obat kurang dari dosis lazim, dosis obat melebihi dosis lazim, interaksi obat yang merugikan, obat menyebabkan efek samping.

II.4. Interaksi Obat

II.4.1. Definisi Interaksi Obat

Stockley (2008) mendefinisikan interaksi obat sebagai fenomena yang terjadi ketika efek suatu obat berubah karena keberadaan obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau karena adanya agen kimia lingkungan. Interaksi obat juga dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek obat yang diberikan secara bersamaan atau penggunaan dua atau lebih obat yang berinteraksi dimana akan memberikan efek masing-masing atau saling berinteraksi antar keduanya (Badan POM, 2015). Efek dari kombinasi obat dapat bersifat sinergis atau meningkatkan efek dari satu atau lebih obat, antagonis atau saling berlawanan efek dari obat yang dikombinasikan, maupun efek lainnya yang dapat mempengaruhi dari masing-masing obat (Thanacoody, 2012).

II.4.2. Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi secara farmasetik, farmakokinetika, maupun farmakodinamika.

II.4.2.1. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas terjadi diluar tubuh sebelum obat diberikan antara obat yang tidak dapat bercampur (inkompatibel). Pencampuran obat tersebut menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna, dan juga perubahan yang tidak dapat dilihat secara visual. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Setiawati, 2007).

II.4.2.2. Interaksi Farmakokinetika

Suatu interaksi yang mempengaruhi suatu obat pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat lainnya, dimana akan berpengaruh terhadap kadar obat dalam tubuh sehingga dapat mempengaruhi efek farmakologisnya (Syamsudin, 2011).

a. Absorpsi

Kebanyakan interaksi yang dapat mempengaruhi absorpsi obat terjadi di saluran cerna melalui berbagai mekanisme yaitu perubahan pH lambung, perubahan motilitas saluran cerna, pembentukan kompleks dan induksi atau inhibisi protein transfer. Absorpsi obat ditentukan oleh nilai pKa, kelarutan dalam lemak, pH usus serta sejumlah parameter lainnya yang dapat merubah pH, sehingga dapat mempengaruhi absorpsi obat. Sebagian besar interaksi yang memiliki makna klinis yang besar adalah pembentukan dari kompleks yang tidak dapat diabsorpsi. Tetrasiklin misalnya, akan membentuk kompleks dengan ion Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{2+} pada antasida sehingga absorpsi akan terhambat dan efek keduanya pun akan menurun (Stockley, 2008).

b. Distribusi

Penggunaan kombinasi obat secara bersamaan akan mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh. Dua obat atau lebih yang berikatan tinggi pada protein albumin akan saling berkompetisi agar dapat berikatan dengan albumin dalam plasma, sehingga obat lain mengalami penurunan ikatan dengan albumin. Akibatnya di dalam plasma akan banyak mengandung obat yang tidak berikatan dengan protein atau obat bebas yang tentunya akan meningkatkan kadar obat dalam darah sehingga dapat

bersifat toksik atau menimbulkan efek farmakologis lain. Pemberian warfarin bersama dengan fenilbutazon akan meningkatkan resiko perdarahan dikarenakan fenilbutazon memiliki ikatan protein yang sangat kuat dibanding warfarin sehingga kadar warfarin dalam darah meningkat dan dapat meningkatkan efek farmakologi warfarin (Stockley, 2008)

c. Metabolisme

Suatu obat akan memiliki efek sistemik ketika obat tersebut bertemu dengan reseptornya. Untuk mencapai reseptor, obat harus melintasi membran plasma lipid. Oleh karena itu, obat harus larut dalam lipid. Peran metabolisme adalah mengubah senyawa aktif yang larut dalam lipid menjadi senyawa tidak aktif yang larut dalam air, sehingga dengan mudah dapat dikeluarkan dari tubuh melalui ekskresi. Sebagian besar enzim terdapat di hati. Salah satunya adalah isoenzim sitokrom p-450 yang bertanggung jawab dalam oksidasi kebanyakan obat dan juga merupakan enzim yang paling sering di induksi oleh obat lain (Tatro, 2009). Induksi enzim adalah merangsang peningkatan aktivitas enzim. Suatu obat yang mengalami peningkatan aktivitas enzim akan terjadi peningkatan metabolismenya di hati. Metabolisme yang meningkat akan mempercepat eliminasi obat dalam tubuh, sehingga konsentrasi obat dalam plasma akan menurun dan efek obat tidak tercapai dengan maksimal. Penggunaan rifampisin dengan warfarin akan mengurangi efek terapeutik warfarin karena rifampisin menginduksi aktifitas enzim, sehingga konsentrasi warfarin menurun (Stockley, 2008).

Sedangkan penghambat enzim metabolisme obat umumnya dapat menurunkan laju metabolisme, sehingga konsentrasi obat dalam plasma meningkat dan dapat bersifat toksik. Penggunaan eritromisin bersama dengan lovastatin akan meningkatkan konsentrasi lovastatin dalam plasma karena eritromisin menghambat aktifitas enzim CYP3A4 (Stockley, 2008).

d. Eliminasi

Interaksi yang mempengaruhi eliminasi umumnya berhubungan dengan filtrasi glomerulus dan transport aktif di tubulus ginjal ataupun efek pH pada transport pasif asam lemah dan basa lemah (Tatro, 2009). Sehingga dapat mempengaruhi ekskresi obat dan tentunya mempengaruhi juga konsentrasi obat dalam plasma. Penggunaan digoksin bersama dengan kuinidin dapat meningkatkan konsentrasi serum digoksin hingga dua kali lipat dengan jalan kuinidin menghambat klirens dari digoksin (Stockley, 2008).

II.4.2.3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang dapat merubah efek suatu obat oleh obat lainnya pada tempat kerja obat tersebut. Sebagian kecil obat – obat bersaing pada reseptor secara langsung, namun umumnya terjadi secara tidak langsung serta melibatkan mekanisme fisiologis (Syamsudin, 2011).

a. Efek Adisi

Efek adisi atau aditif akan terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan akan menghasilkan jumlah efek tersendiri berdasarkan dosis yang digunakan. Efek ini dapat

bersifat menguntungkan ataupun merugikan tergantung dari kondisi pasien.

b. Efek Sinergis

Efek sinergis terjadi ketika digunakannya dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama secara bersamaan maka akan menghasilkan efek lebih besar dari komponen salah satunya.

c. Efek Antagonis

Efek antagonis interaksi yang terjadi dari penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah dari komponen masing masing.

II.4.3. Jenis Interaksi Obat

II.4.3.1. Interaksi Obat dengan Obat

Interaksi obat dengan obat dapat terjadi ketika dua atau lebih obat diberikan secara bersamaan. Hal tersebut dapat menimbulkan peningkatan atau penurunan efek terapeutik maupun efek samping suatu obat (Mosquou dan Snipe, 2009). Interaksi obat dengan obat dapat bersifat menguntungkan ataupun merugikan. Interaksi yang menguntungkan contohnya penisilin dengan probenesid, dimana probenesid akan memperpanjang efek terapi dari penisilin dengan cara menghambat sekresi penisilin di tubuli ginjal sehingga kadar penisilin dalam plasma meningkat. Sedangkan interaksi yang merugikan contohnya parasetamol dengan fenobarbital dimana keduanya dapat meningkatkan resiko hepatotoksik (Setiawati, 2007).

II.4.3.2. Interaksi Obat dengan Makanan dan Minuman

Interaksi obat dengan makanan dan minuman dapat menyebabkan perubahan klinis dalam tubuh. Hal tersebut terjadi pada proses absorpsi obat melalui efek terhadap motilitas usus ataupun ikatan dengan obat. Interaksi obat- makanan dan minuman dapat bersifat menguntungkan maupun merugikan. Interaksi yang menguntungkan misalnya parasetamol dengan kopi/ teh akan meningkatkan efek analgesik dari parasetamol karena kopi/teh mengandung kafein. Sedangkan interaksi yang bersifat merugikan misalnya warfarin dengan brokoli, bayam, kubis dan makanan lain merupakan sumber vitamin K akan mengurangi efek dari warfarin karena kedua nya memiliki efek yang bertolak belakang (Stockley, 2008).

II.4.3.3. Interaksi Obat dengan Herbal

Interaksi Obat dengan herbal dapat menyebabkan efek yang signifikan misalnya St John's wort (ekstrak hypericum) yang digunakan untuk depresi. Pustaka menunjukan bahwa ekstrak hypericum dapat menginduksi sitrokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan glikoprotein-P sehingga dapat menurunkan efek dari siklosporin dan digoxin jika digunakan secara bersama-sama (Stockley, 2008).

II.4.3.4. Interaksi Obat dengan Penyakit

Interaksi obat dengan penyakit terjadi ketika suatu obat memiliki potensi memperparah penyakit yang diderita sebelumnya. Pasien geriatri memiliki resiko tinggi mengalami interaksi ini karena rentan terserang berbagai penyakit dan menggunakan beberapa jenis obat (Lindblad et al., 2005).

II.4.3.5. Interaksi Obat dengan Uji lab

Interaksi obat dengan uji lab terjadi pada saat obat mempengaruhi akurasi uji diagnostik. Interaksi ini terjadi melalui gangguan kimia. Misalnya antrakuinon dapat mempengaruhi uji urin (Siregar dan kumolosasi, 2006).

II.4.4. Kategori Terjadinya Resiko Interaksi Obat

a. Kategori A

Interaksi tidak diketahui. Kejadian interaksi tersebut diragukan atau tidak ada kejadian interaksi yang menyebabkan terjadinya efek klinik.

b. Kategori B

Tidak dibutuhkan tindakan. Resiko yang timbul relative kecil. Potensi bahaya pada pasien rendah dan tidak ada tindakan spesifik yang direkomendasikan. Tetap waspada terhadap kemungkinan terjadinya interaksi obat.

c. Kategori C

Monitoring terapi, memiliki potensi interaksi yang signifikan. Harus mempertimbangkan manfaat dan resiko dari terapi. Penyesuaian dosis dibutuhkan.

d. Kategori D

Sebaiknya hindari kombinasi, penggunaan kombinasi hanya dapat dilakukan pada keadaan khusus. Penggunaan obat alternative dapat dilakukan jika memungkinkan. Pasien harus dipantau sebaik baiknya jika obat tetap diberikan dengan disertai modifikasi terapi.

e. Kategori X

Kombinasi obat termasuk kontraindikasi karena resiko lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diberikan (Shetty et al., 2018).

II.4.5. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Keparahan interaksi diberi tingkatan dan dapat diklasifikasikan ke dalam tiga level: minor, moderate, atau major

a. Keparahan Minor

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan minor jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikan potensial berbahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian. Contohnya adalah penurunan absorpsi ciprofloxacin oleh antasida ketika dosis diberikan kurang dari dua jam setelahnya (Bailie, 2004).

b. Keparahan Moderat

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan moderate jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien, dan beberapa tipe intervensi/monitor sering diperlukan. Efek interaksi moderate mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan, perawatan di rumah sakit dan atau perpanjangan lama tinggal di rumah sakit. Contohnya adalah dalam kombinasi vankomisin dan gentamisin perlu dilakukan monitoring nefrotoksisitas (Bailie, 2004).

c. Keparahan Mayor

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan major jika terdapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejadian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen (Bailie, 2004). Contohnya adalah perkembangan aritmia yang terjadi karena pemberian eritromisin dan terfenadin (Piscitelli, 2005).