

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Interaksi obat merupakan suatu faktor yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Obat dapat berinteraksi dengan makanan atau minuman, zat kimia atau dengan obat lain. Dikatakan terjadi interaksi apabila makanan, minuman, zat kimia, dan obat lain tersebut mengubah efek dari suatu obat yang diberikan bersamaan atau hampir bersamaan (Ganiswara, 2000).

Beberapa obat sering diberikan secara bersamaan pada penulisan resep, maka mungkin terdapat obat yang kerjanya berlawanan. Obat pertama dapat memperkuat atau memperlemah, memperpanjang atau memperpendek kerja obat kedua. Interaksi obat harus lebih diperhatikan, karena interaksi obat pada terapi obat dapat menyebabkan kasus yang parah dan tingkat kerusakan-kerusakan pada pasien, dengan demikian jumlah dan tingkat keparahan kasus terjadinya interaksi obat dapat dikurangi (Mutschler, 1991).

Kejadian interaksi obat yang mungkin terjadi diperkirakan berkisar antara 2,2% sampai 30% dalam penelitian pasien rawat inap di rumah sakit, dan berkisar antara 9,2% sampai 70,3% pada pasien di masyarakat. Kemungkinan tersebut sampai 11,1% pasien yang benar-benar mengalami gejala yang diakibatkan oleh interaksi obat (Fradgley, 2003).

Penyakit Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit menahun dengan komplikasi yang baru terlihat lima belas atau dua puluh tahun kemudian. Penyakit

gula sering pula berlangsung tanpa keluhan atau gejala sampai kemudian menampakkan diri dalam bentuk kerusakan pada organ-organ tubuh (misal, jantung, pembuluh darah, ginjal, saraf, otak, mata, kulit) (Hartono, 1995).

Meningkatnya prevalensi DM di beberapa negara berkembang akibat peningkatan kemakmuran di negara bersangkutan, akhir-akhir ini banyak disoroti. Prevalensi DM tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3-6% dari orang dewasanya. Angka ini merupakan baku emas untuk membandingkan kekerapan diabetes antar berbagai kelompok etnik di seluruh dunia. Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini telah dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes berkisar antara 1,5 sampai dengan 2,3%, kecuali di Manado yang agak tinggi sebesar 6% (Suyono, 2005<sup>a</sup>).

Menurut Lestari (2006), kasus interaksi antara obat anti DM dengan obat anti DM lain yang paling sering terjadi adalah interaksi antara golongan biguanid dengan golongan sulfonilurea yaitu sebesar 6,67%, dan kasus interaksi antara obat anti DM dengan obat lain yang paling sering terjadi adalah interaksi antara kelompok obat anti DM dengan furosemid sebesar 28,33 % serta interaksi antara golongan sulfonilurea dengan ranitidin sebesar 28,33 %.

Mengingat risiko terjadinya interaksi obat pada pasien DM dari penelitian yang sudah ada, maka tinjauan interaksi obat terhadap pasien DM sangat penting untuk mengurangi terjadinya DRP (*Drug Related Problem*), sehingga dapat memperkecil kemungkinan terjadinya efek yang tidak dikehendaki.

Berpijak pada gambaran di atas, maka penulis tertarik untuk mengadakan penelitian tentang interaksi obat pada pasien DM di Rumah Sakit Daerah Sunan Kalijaga Demak disebabkan masih adanya kasus DM setiap bulan pada tahun 2006, tetapi jumlah kasus DM di Instalasi Rawat Inap pada RSD Sunan Kalijaga Demak lebih sedikit dibandingkan jumlah kasus penyakit demam tifoid yang menduduki peringkat pertama pada tahun 2006. Hal tersebut dapat ditunjukkan oleh data jumlah pasien DM dengan rata-rata pada setiap bulannya dalam tahun 2006 adalah 5 pasien DM.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan dari uraian yang telah dikemukakan dalam latar belakang masalah, maka dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran persepsian obat anti diabetes pada pasien DM di instalasi rawat inap RSD Sunan Kalijaga Demak tahun 2006?
2. Bagaimana kemungkinan terjadinya interaksi obat-obat pada pasien DM di instalasi rawat inap RSD Sunan Kalijaga Demak tahun 2006?

## **C. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran persepsian obat antidiabetes dan interaksi obat yang terjadi pada pasien DM di instalasi rawat inap pada pasien DM di instalasi rawat inap RSD Sunan Kalijaga Demak tahun 2006.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Diabetes Mellitus**

#### **a. Definisi**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2003, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang

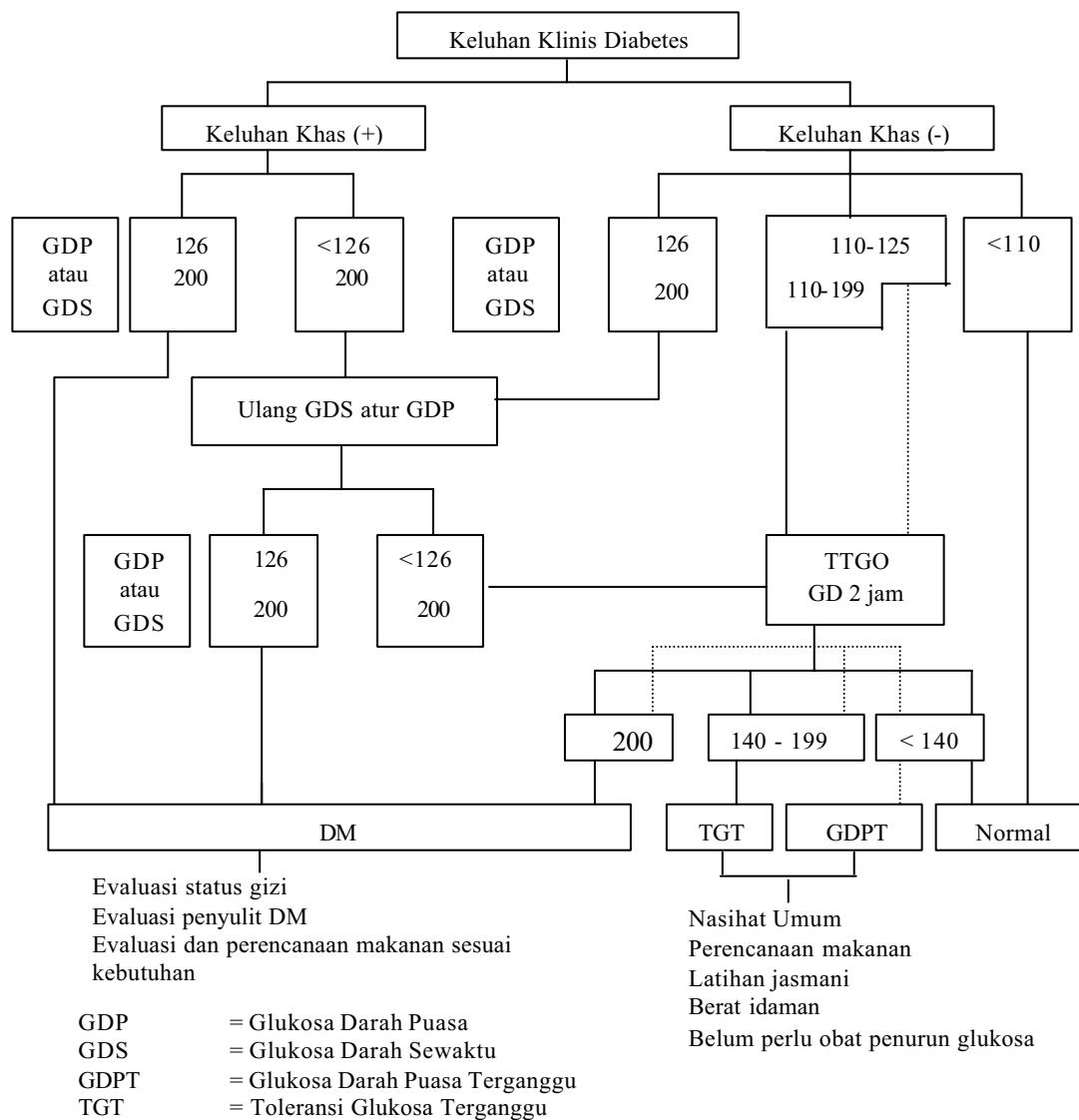
terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Soegondo, 2005<sup>a</sup>).

#### **b. Diagnosis**

Diagnosa DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah dan tidak dapat ditegakkan hanya atas dasar adanya glukosuria saja. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis DM, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Soegondo, 2005<sup>a</sup>).

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita. Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan

pemastian lebih lanjut dengan mendapat sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu 200 mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan 200 mg/dl (Soegondo,2005<sup>a</sup>).



Gambar 1. Langkah-langkah Diagnostik DM dan Gangguan Toleransi Glukosa

(Anonim, 2002)

**c. Gejala dan Tanda-tanda Awal**

Adanya penyakit DM ini pada awalnya seringkali tidak dirasakan dan tidak disadari oleh penderita. Beberapa keluhan dan gejala yang perlu mendapat perhatian ialah:

## 1). Keluhan klasik

- a). Penurunan berat badan (BB) dan rasa lemah
- b). Banyak kencing
- c). Banyak minum
- d). Banyak makan

## 2). Keluhan lain

- a). Gangguan saraf tepi
- b). Gangguan penglihatan
- c). Gatal / bisul
- d). Gangguan ereksi
- e). Keputihan

(Subekti, 2005)

**d. Klasifikasi Etiologis**

Klasifikasi etiologis DM meliputi empat kategori besar yaitu :

## 1). DM tipe 1

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke definisi insulin absolut.

- a). Autoimun
- b). Idiopatik

## 2). DM tipe 2

Bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

## 3). DM tipe lain

- a). Defek genetik fungsi sel beta
- b). Defek genetik kerja insulin
- c). Penyakit eksokrin pankreas
- d). Endokrinopati
- e). Karena obat atau zat kimia
- f). Infeksi
- g). Sebab imunologi yang jarang
- h). Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

## 4). DM gestasional

(Anonim, 2002)

### **e. Komplikasi**

Sejak ditemukannya insulin oleh Banting dan Best pada tahun 1921 serta kemudian dikembangkannya dan diterapkannya pada pengelolaan pasien DM, gambaran komplikasi DM bergeser dari komplikasi akut seperti koma ketoasidosis dan infeksi ke arah komplikasi kronik (Waspadji,1995<sup>a</sup>).

#### 1). Komplikasi akut

##### a). Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah. Gejala ini dapat ringan berupa gelisah sampai berat

berupa koma dengan kejang. Penyebab terserang hipoglikemia adalah obat-obat hipoglikemia oral golongan sulfonilurea, khususnya glibenklamid.

b). Hiperglikemia

Kelompok hiperglikemia, secara anamnesis ditemukan adanya masukan kalori yang berlebihan, penghentian obat oral maupun insulin yang didahului oleh stress akut. Tanda khas adalah kesadaran menurun disertai dehidrasi berat. Pada sub kelompok Ketoasidosis Diabetik (KAD) terdapat hiperglikemia berat dengan ketosis atau asidosis ringan. Patogenesis kedua jenis subkelompok berbeda hanya dalam derajat defisiensi insulin.

c). Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis Diabetik (KAD) merupakan defisiensi insulin berat dan akut dari suatu perjalanan penyakit DM. Keadaan komplikasi akut ini memerlukan pengelolaan tepat. Timbulnya KAD merupakan ancaman kematian bagi penyandang DM (Boedisantoso dan Subekti, 2005).

2). Komplikasi Kronik

Komplikasi kronik DM terjadi pada semua pembuluh darah di seluruh bagian tubuh (angiopati diabetik). Angiopati diabetik di bagi menjadi 2 yaitu :

a). Makroangiopati (Makrovaskuler)

Makrovaskuler mempunyai risiko untuk terjadinya penyakit pada ginjal dan mata.

b). Mikroangiopati (Mikrovaskuler)

Mikrovaskuler mempunyai risiko untuk terjadinya penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah kaki, dan penyakit pembuluh darah otak.



Sedang pada makrovaskuler dan mikrovaskuler akan mudah timbul infeksi dan penyakit neuropati (Waspadji,1995<sup>a</sup>).

#### **f. Pencegahan DM**

##### 1). Pencegahan Primer

Pencegahan primer berarti mencegah terjadinya DM. Usaha pencegahan primer ini dilakukan secara menyeluruh pada masyarakat tetapi diutamakan dan ditekankan untuk dilaksanakan dengan baik pada mereka yang berisiko tinggi untuk kemudian mengidap DM.

##### 2). Pencegahan Sekunder

Usaha pencegahan sekunder dimulai dengan usaha mendeteksi dini penyandang DM. karena itu dianjurkan untuk pada setiap kesempatan terutama untuk mereka yang mempunyai risiko tinggi agar dilaksanakan pemeriksaan penyaring glukosa darah (Waspadji, 2005<sup>a</sup>).

##### 3). Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier DM mencakup setiap tindakan yang dilaksanakan untuk mencegah atau memperlambat perkembangan penyakit-penyakit akut atau kronis (Anonim, 2000<sup>b</sup>).

#### **g. Terapi DM**

Dalam melakukan terapi DM langkah pertama yang harus dilakukan adalah terapi nonfarmakologis, berupa perencanaan makan dan kegiatan jasmani. Bila langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian diabetes yang ditentukan belum tercapai, dilanjutkan dengan langkah berikut, yaitu penggunaan obat atau terapi farmakologis. Pada kebanyakan kasus DM umumnya dapat diterapkan

langkah tersebut. Pada keadaan tertentu seperti ketoasidosis, diabetes dengan infeksi dan stress, terapi farmakologis dapat langsung diberikan umumnya berupa suntikan insulin. Tentu saja dengan tidak melupakan pengelolaan non farmakologis. (Waspadji, 2005<sup>b</sup>).

#### **h. Obat-obat Antidiabetes**

##### 1). Insulin

Insulin dihasilkan oleh sel beta yang memenuhi 60-80% pulau langerhans dan sebagian besar ( $\pm 85$ ) terletak pada korpus dan kauda pankreas. Nasib insulin di peredaran darah adalah 50% mempunyai reseptor atau tempat kerja di hati, sedangkan 50% di sirkulasi umum yaitu 10-20% di ginjal, 30-40% di sel-sel darah, otot dan jaringan lemak (Tjokroprawiro, 1996).

Preparat insulin di pasaran mengandung 3 komponen : komponen A, komponen B dan komponen C. Komponen A dan B mengandung pro insulin dan bahan lain yang tidak mempunyai efek biologik tetapi berpengaruh dalam hal alergi dan imunologi sedangkan komponen C mengandung insulin murni (Sanger Insulin) yang mempunyai efek biologik. Atas dasar adanya komponen-komponen tersebut dan cara sintesisnya, maka preparat insulin dipasaran dibedakan menjadi 3 macam, yaitu:

##### a. Insulin konvensional, yang mengandung komponen A, B dan C

Contoh : Reguler Insulin, *NPH* dan *PZI* dr Leo

##### b. Insulin monokomponen (*monocomponent insulin = Mc insulin*) yang mengandung hanya komponen C disebut pula highly purified insulin atau insulin sangat murni.

Contoh : Actrapid, Rapitard, dan Monotard dr Novo

c. *Biosynthetic Human Insulin* (BHI) yaitu insulin manusia sintetik yang diperoleh melalui DNA *recombinant* dari fermentasi *E.Coli* (Tjokropawiro, 1996).

2). Obat Hipoglikemia Oral (OHO)

a). Sulfonilurea

Sulfonilurea dibagi menjadi :

(1). Sulfonilurea generasi pertama

Seperti tolbutamide diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati, masa kerja singkat, dan paling aman untuk pasien usia lanjut, chlorpropamide dimetabolisme dengan lambat di dalam hati menjadi produk yang masih mempertahankan beberapa aktivitas biologisnya, reaksi yang berlangsung dalam waktu panjang lebih lazim terjadi dibandingkan dengan tolazamide yang lebih lambat diabsorpsi dibanding dengan sulfonil yang lain.

(2). Sulfonilurea generasi kedua

Seperti gliburide, glipizide dan glimepiride digunakan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler ataupun pada pasien usia lanjut, karena hipoglikemia akan sangat berbahaya bagi mereka (Katzung, 2002).

b). Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat, yaitu repaglinid yang merupakan derivat asam

benzoat dan nateglinid yang cara kerjanya hampir sama dengan repaglinid, namun nateglinid merupakan derivat dari fenilalanin.

c). Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemia) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia.

d). Thiazolidion / Glitazon

Thiazolidion berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR $\gamma$ ) suatu reseptor inti dari sel otot dan sel lemak. Contoh golongan ini adalah pioglitazon yang mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dan golongan rosiglitazon yang cara kerjanya hampir sama dengan pioglitazon.

e). Penghambat Alphaglukosidase/Acarbose

Acarbose merupakan suatu penghambat enzim alfa glukosidase yang terletak pada dinding usus halus. Acarbose juga menghambat alfa-amilase pankreas yang berfungsi melakukan hidrolisa tepung-tepung kompleks di dalam lumen usus halus (Soegondo, 2005<sup>d</sup>).

## 2. Interaksi Obat

### a. Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu atau lebih akan berubah (Fradgley, 2003).

Interaksi obat terjadi ketika modifikasi aksi obat yang satu dengan obat yang lain di dalam tubuh. Biasanya seperti aksi kuantitatif, yaitu peningkatan atau

penurunan dalam ukuran respon yang diharapkan. Interaksi obat mungkin merupakan hasil perubahan farmakokinetik, perubahan farmakodinamik, atau kombinasi keduanya (Katzung dan Trevor, 2002).

#### **b. Mekanisme Interaksi Obat**

Menurut jenis mekanisme kerjanya, interaksi obat dibedakan menjadi 3 macam, yaitu:

##### 1). Interaksi farmasetik

Interaksi farmasetik terjadi jika antara dua obat yang diberikan bersamaan tersebut terjadi inkompatibilitas atau terjadi reaksi langsung, yang umumnya di luar tubuh, dan berakibat berubahnya atau hilangnya efek farmakologik obat yang diberikan. Sebagai contoh, pencampuran penisilin dan aminoglikosida akan menyebabkan hilangnya efek farmakologik yang diharapkan (Anonim, 2000<sup>a</sup>).

##### 2). Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah perubahan yang terjadi pada absorpsi, distribusi, metabolisme atau biotransformasi, atau ekskresi dari satu obat atau lebih (Kee dan Hayes, 1996).

##### a). Interaksi pada proses absorpsi

Interaksi ini dapat terjadi akibat perubahan harga pH obat pertama. Pengaruh absorpsi suatu obat kedua mungkin terjadi akibat perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks (Mutschler, 1991).

b). Interaksi pada proses distribusi

Dua obat yang berikatan tinggi dengan protein atau albumin bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Akibatnya terjadi penurunan dalam pengikatan dengan protein pada salah satu atau kedua obat itu, sehingga lebih banyak obat bebas yang bersirkulasi dalam plasma dan meningkatkan kerja obat (Kee dan Hayes, 1996). Kompetisi dalam plasma dan meningkatkan kerja obat misalnya antara digoksin dan kuinidin, dengan akibat peningkatan kadar plasma digoksin (Setiawati, 2005).

c). Interaksi pada proses metabolisme

Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme dari obat yang lain dengan merangsang (menginduksi) enzim-enzim hati (Kee dan Hayes, 1996).

Dengan cara yang sama seperti pada albumin plasma, mungkin terjadi persaingan terhadap enzim yang berfungsi untuk biotransformasi obat, khususnya sitokrom P450 dan dengan demikian mungkin terjadi metabolisme yang diperlambat. Biotransformasi suatu obat kedua selanjutnya dapat diperlambat atau dipercepat berdasarkan penghambatan enzim atau induksi enzim yang ditimbulkan oleh obat pertama (Mutschler, 1991).

d). Interaksi pada proses eliminasi

Interaksi pada eliminasi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan hingga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Mutschler, 1991). Kompetensi terjadi antara obat-obat yang menggunakan mekanisme transport aktif yang sama di tubulus proksimal. Contohnya, probenesid yang menghambat ekskresi banyak

obat, termasuk golongan penisilin, beberapa sefalosporin, indometasin dan dapson. Mekanisme yang sama, asetosal meningkatkan toksisitas metotreksat (Anonim, 2000<sup>a</sup>).

### 3). Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah hal-hal yang menimbulkan efek-efek obat yang aditif, sinergis (potensiasi), atau antagonis. Jika dua obat yang mempunyai kerja yang serupa atau tidak serupa diberikan, maka efek kombinasi dari kedua obat itu dapat menjadi aditif (efek dua kali lipat), sinergis (lebih besar dari dua kali lipat), atau antagonis (efek dari salah satu atau kedua obat itu menurun) (Kee dan Hayes, 1996).

#### **c. Pasien yang Rentan Terhadap Interaksi Obat**

Efek dan tingkat keparahan interaksi obat dapat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lain. Berbagai faktor dapat mempengaruhi kerentanan pasien terhadap interaksi obat, antara lain yaitu:

- 1). Pasien lanjut usia
- 2). Orang yang minum lebih dari satu macam obat
- 3). Pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal dan hati
- 4). Pasien dengan penyakit akut
- 5). Pasien dengan penyakit yang tidak stabil
- 6). Pasien yang memiliki karakteristik genetik tertentu
- 7). Pasien yang dirawat oleh lebih dari satu dokter (Fradgley, 2003).

Reaksi yang merugikan dan interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia adalah tiga sampai tujuh kali lebih banyak daripada mereka yang berusia

pertengahan dan dewasa muda. Pasien lanjut usia menggunakan banyak obat karena penyakit kronis dan banyaknya penyakit mereka, oleh karena itu mereka mudah mengalami reaksi dan interaksi yang merugikan (Kee dan Hayes, 1996).

Reaksi yang merugikan dan interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia lebih tinggi karena beberapa sebab, yaitu:

- 1). Pasien lanjut usia menggunakan banyak obat karena penyakit kronik dan banyaknya penyakit mereka.
- 2). Banyak dari pasien lanjut usia melakukan pengobatan diri sendiri dengan obat bebas, memakai obat yang diresepkan untuk masalah kesehatan yang lain, menggunakan obat yang diberikan oleh beberapa dokter, menggunakan obat yang diresepkan untuk orang lain, dan tentunya proses penuaan fisiologis yang terus berjalan.
- 3). Perubahan-perubahan fisiologis yang berkaitan dengan proses penuaan seperti pada sistem gastrointestinal, jantung dan sirkulasi, hati dan ginjal dan perubahan ini mempengaruhi respon farmakologik terhadap terapi obat.

#### **d. Penatalaksanaan Interaksi Obat**

Langkah pertama dalam penatalaksanaan interaksi obat adalah waspada terhadap pasien yang memperoleh obat-obatan yang mungkin dapat berinteraksi dengan obat lain. Langkah berikutnya adalah memberitahu dokter dan mendiskusikan berbagai langkah yang dapat diambil untuk meminimalkan berbagai efek samping obat yang mungkin terjadi. Strategi dalam penataan obat ini meliputi :



1). Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi

Jika risiko interaksi obat lebih besar daripada manfaatnya, maka harus dipertimbangkan untuk memakai obat pengganti.

2). Menyesuaikan dosis

Jika hasil interaksi obat meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilaksanakan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

3). Memantau pasien

Jika kombinasi obat yang saling berinteraksi diberikan, pemantauan diperlukan.

4). Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak bermakna klinis, atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan (Fradgley, 2003).

**e. Level Signifikansi Klinis dalam Interaksi Obat**

Menurut Hansten dan Horn (2002) signifikansi klinis dibuat dengan mempertimbangkan kemungkinan bagi pasien dan tingkat dokumentasi yang tersedia. Setiap interaksi telah ditandai dengan salah satu dari tiga kelas, yaitu: Mayor, Moderat, atau Minor. Sistem klasifikasi tersebut telah disesuaikan dengan banyak *provider* lain dari informasi interaksi obat. Pengetahuan signifikansi klinis dari suatu interaksi hanya menyediakan sedikit informasi untuk memilih strategi manajemen yang tepat untuk pasien khusus. Interaksi obat ditandai dengan salah satu dari tiga kelas berdasarkan intervensi yang dibutuhkan untuk

meminimalisasi risiko dari interaksi. Interaksi ditandai berdasarkan nomer signifikansi sebagai berikut:

1. Interaksi kelas 1

Sebaiknya kombinasi ini dihindari, karena lebih banyak risikonya dibandingkan keuntungannya.

2. Interaksi kelas 2

Biasanya kombinasi ini dihindari, sebaiknya penggunaan kombinasi tersebut hanya pada keadaan khusus.

3. Interaksi kelas 3

Interaksi kelas 3 ini risikonya minimal, untuk itu perlu diambil tindakan yang dibutuhkan untuk mengurangi risiko.