

**PENGARUH PENGGUNAAN CLOZAPIN TERHADAP KADAR
LEUKOSIT, TROMBOSIT, DAN GLUKOSA DARAH PADA
PASIEN SKIZOFRENIA DI RSU BANYUMAS**

***THE EFFECTS OF USING CLOZAPINE ON LEUKOCYTES,
PLATELETS AND GLUCOSE LEVELS IN SCHIZOPHRENIC
PATIENTS IN BANYUMAS HOSPITAL***

Ikhwan Yuda Kusuma^{1,2*}, Peppy Octaviani¹, Gita Ahaba Oktavia¹, Annima Alfi Fauqina¹, Julia Pungki Astuti Piri¹

1. Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Purwokerto
2. Departement of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Szeged, Hungary

Submitted: 14-10-2021

Revised: 20-11-2021

Accepted: 31-12-2021

*Corresponding author
Ikhwan Yuda Kusuma

Email:
ikhwanyudakusuma@gmail.com

ABSTRAK

Skizofrenia adalah gangguan pikiran yang disebabkan hiperaktivitas dopaminergik. Tata laksana terapi skizofrenia ialah pemberian obat anti psikotik misalnya clozapin yang bekerja sebagai antagonis reseptor serotonin dan dopamin. Efek samping potensial penggunaan clozapin terhadap sindrom metabolik perlu dipertimbangkan seperti gangguan regulasi glukosa darah serta gangguan pada elemen darah seperti leukosit dan trombosit. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh clozapin terhadap nilai trombosit, leukosit, dan kadar glukosa darah pasien skizofrenia di RSU Banyumas. Desain penelitian menggunakan *cross-sectional* dengan metode analitik prospektif observasional dan rancangan pre-post test. Sampel darah diperiksa pada hari pertama dan 10 hari setelah penggunaan clozapin. Analisa statistik uji t berpasangan digunakan untuk melihat pengaruh clozapin terhadap nilai trombosit, leukosit, dan kadar glukosa darah. Hasil uji t-test diketahui bahwa terdapat hubungan penggunaan clozapin terhadap kadar glukosa darah dan trombosit pasien, namun tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap kenaikan kadar leukosit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 100% pasien mengalami kenaikan kadar glukosa darah, 63,5% pasien mengalami leukopenia dan 75% pasien mengalami trombositopenia. Pasien yang mengalami hiperglikemia, leukopenia dan trombositopenia adalah pasien yang menggunakan clozapin > 12 bulan.

Kata kunci: Clozapin, Skizofrenia, Glukosa Darah, Leukosit, Trombosit

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychologic disorder caused by dopaminergic hyperactivity. The treatment for schizophrenia is anti-psychotic drugs, such as clozapine, which acts as a serotonin and dopamine receptor antagonist. Potential side effects of clozapine use in metabolic syndrome should be considered such as blood glucose regulation disorders and blood elements disorders such as leukocytes and platelets. This study aims to identification the effect of clozapine on the platelets, leukocytes, and blood glucose levels of schizophrenia patients at Banyumas General Hospital. The study design use cross-sectional with observational prospective analytical methods and pre-posttest design. Blood samples were examined on the first day and 10 days after the using clozapine. Statistical analysis used paired t-test to measure the effect of clozapine on platelets, leukocytes, and blood glucose levels. Based on the t-test results, there had a correlation between clozapine effects on the patient's blood glucose and platelet levels, but significant effect on the increase in leukocyte levels. The results showed that 100% of patients had elevated blood glucose levels, 63.5% of patients had leukopenia and 75% of patients had thrombocytopenia. Patients who have hyperglycemia, leukopenia and thrombocytopenia are patients taking clozapine more than 12 months.

Keywords: Clozapine, Scizophrenia, Blood Glucose, Leukocytes, Thrombocytes

1. PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan pikiran, gangguan fungsi psikososial, halusinasi, dan delusi, yang disebabkan hiperaktivitas dopaminergik (Dipiro et al., 2020). Studi *Epidemiologi Catchmen Area* (ECA) menunjukkan prevalensi Skizofrenia terus meningkat, termasuk di Amerika Serikat dimana 1 diantara 100 orang mengalami skizofrenia seumur hidup (Halgin and Whitbourne, 2010). Indonesia mengalami peningkatan jumlah prevalensi skizofrenia pada tahun 2018 mencapai 7% dari sebelumnya hanya 1.7% (2013) (Kemenkes RI; BRIN, 2018). Terapi antipsikotik merupakan pilihan utama untuk mengurangi gejala awal dan mengendalikan skizofrenia. Clozapin merupakan obat golongan antipsikotik atipikal yang merupakan “*drug of choice*” dalam penatalaksanaan pasien skizofrenia karena clozapine mampu bekerja dengan menyeimbangkan zat alami kimia otak (neurotransmitter) dengan cara memblokir reseptor dopamin, histamin, dan serotonin yang ada di otak, sehingga dengan lebih seimbang kadar neurotransmitter, maka keluhan atau gejala skizofrenia akan mereda. Penggunaan clozapin yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidrositriptamin (5-HT₂) dan dopamin tipe 2 (D₂) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia (Kartika, Saida and Nola, 2020). Clozapin menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya Ca channel, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin sehingga menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa di dalam intrasel dan terjadi penumpukan glukosa (hiperglikemia) (Vicchi et al., 2016; Ikawati Z, 2015). Efek samping hiperglikemia, dan beberapa kejadian agranulositosis, leukopenia, dan trombositopenia dilaporkan muncul pada pasien dengan penggunaan jangka panjang dari clozapin (Herceg, Mužinić and Jukić, 2010). Kerusakan sel hemapoeitik dipengaruhi oleh munculnya reaksi idiosinkrasi dimana clozapin yang menyebabkan gangguan pada pematangan sel darah di sumsum tulang dan berpotensi menyebabkan pansitopenia. Pansitopenia merupakan suatu kondisi dimana kadar trombosit, sel darah putih (leukosit), dan sel darah merah (eritrosit) seseorang menurun hingga kurang dari nilai normal (Cashen and Tine, 2016). Penelitian ini dilakukan untuk mengukur nilai hasil uji laboratorium untuk trombosit, leukosit, dan kadar glukosa darah pasien skizofrenia yang di berikan terapi clozapin sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat pada pasien secara rasional berdasarkan klinis pasien dan resiko komorbidnya.

2. METODE

Rancangan Penelitian

Metode penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross-sectional* dan metode analitik prospektif observasional dan rancangan pre-post test. Pasien rawat jalan skizofrenia di RSUD Banyumas yang mendapat terapi Clozapin dipilih secara *total sampling* dan telah diseleksi berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi, pasien yang memenuhi kriteria selanjutnya diukur nilai leukosit, trombosit dan glukosa darahnya di laboratorium sebelum dan sesudah pemberian terapi clozapin. Sampel darah diambil pada hari pertama dan 10 hari setelah penggunaan clozapin pada pasien. Analisa statistik uji t berpasangan digunakan untuk melihat pengaruh clozapin terhadap nilai trombosit, leukosit, dan kadar glukosa darah.

Populasi dan Sampel

Sebanyak 20 pasien skizofrenia di Poli Rawat Jalan RSUD Banyumas dengan terapi Clozapin dipilih sebagai sampel dan diukur nilai trombosit, leukosit, dan kadar glukosa

darahnya di laboratorium sebelum dan sesudah pemberian terapi clozapin dan pasien telah memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi serta menyetujui *inform consent*. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi: (1) pasien dengan rentang usia 18 hingga 70 tahun; (2) pasien masih dapat berkomunikasi dengan baik; (3) Pasien berasal dari wilayah Kabupaten Cilacap dan Banyumas yang menjalani rawat jalan; (4) Pasien dengan pengobatan Clozapin monoterapi ataupun kombinasi. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi: (1) pasien dengan komorbid gangguan kardiovaskular dan diabetes (2) pasien dengan diagnosis lain termasuk mania dan bipolar. Sampel dipilih secara *total sampling* dan telah diseleksi berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi yang diberikan pengobatan dengan Clozapin pada rentang dosis 25 - 100 mg per oral per hari (awal), serta dosis lanjutan sebanyak 300 mg per hari sebagai monoterapi ataupun kombinasi.

Pengumpulan Data

Data primer dalam penelitian ialah hasil uji laboratorium untuk leukosit, trombosit dan kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia sebelum dan setelah pemberian Clozapin. Data sekunder juga digunakan dalam penelitian ini untuk mendapatkan informasi terkait identitas dan tindakan terapi pada pasien yang tercantum dalam rekam medik.

Analisis Data

Uji Statistik Pengolahan dan analisis data dalam penelitian ini menggunakan teknik analisis statistik uji t atau uji beda (t test) dengan dua rata-rata (paired-samples t test) dengan alat uji menggunakan software SPSS 25 pada setiap kelompok uji.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 20 pasien skizofrenia di Poli Rawat Jalan RSUD Banyumas dengan terapi Clozapin dipilih sebagai sampel diukur nilai leukosit, trombosit dan glukosa darahnya di laboratorium sebelum dan sesudah pemberian terapi clozapin dan bersedia mengisi *inform consent* sebagai persetujuan sebagai subjek penelitian.

Karakteristik Pasien Skizofrenia

Sosiodemografi responden dapat digambarkan berdasarkan karakteristik pasien rawat jalan skizofrenia yang tercantum pada [Tabel 1](#). Berdasarkan data pada [Tabel 1](#), pasien berjenis kelamin laki-laki berjumlah 13 pasien (65%), lebih banyak jika dibandingkan dengan perempuan sebanyak 7 pasien (35%). Penelitian [Ochoa et al., \(2012\)](#) menyebutkan bahwa laki-laki memiliki angka kejadian skizofrenia lebih tinggi. Hal ini juga didukung penelitian [Li et al. \(2016\)](#) dimana laki-laki cenderung memiliki fungsi sosial yang lebih rendah dan gejala yang muncul lebih mengarah pada gejala negatif, sedangkan perempuan kecenderungan terhadap gejala yang afektif besar dan onset penyakit yang relatif lambat dibandingkan pada pria. Fungsi hormonal pada perempuan juga memiliki pengaruh besar. Antidopaminergik berupa estrogen mampu menurunkan resiko Skizofrenia melalui inhibisi pada *release dopamin* sehingga mengurangi aktivitas dopamin di nukleus akumben. Skizofrenia ditandai dengan meningkatnya reseptor dopamin di nukleus akumben, putamen, dan kaudatus, sehingga penurunan jumlah reseptor akibat estrogen ini menurunkan faktor resiko dan etiologi penyakit skizofrenia ([Jarut, Fatimawali and Wiyono, 2013a](#)). Estrogen yang merupakan hormon spesifik wanita ini mampu bertindak sebagai neuroprotektan dan menurunkan progresifitas serta onset penyakit ([Mueser and Jeste, 2008](#)).

Tabel 1. Data Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah
Jenis Kelamin:	
Laki - Laki	13 Pasien (65%)
Perempuan	7 Pasien (35%)
Usia:	
18 – 25	6 Pasien (30%)
26 – 35	7 Pasien (35%)
36 – 45	3 Pasien (15%)
46 – 55	1 Pasien (5%)
56 – 60	1 pasien (5%)
60 >	2 Pasien (10%)
Lama Pengobatan:	
Grup A: 1 – 3 bulan	3 Pasien (15%)
Grup B: 4 – 6 bulan	1 Pasien (5%)
Grup C: 7 - 12 bulan	0 Pasien (0%)
Grup D: > 12 bulan	16 Pasien (80%)

Hubungan Umur dengan Prevalensi Skizofrenia

Berdasarkan data pada Tabel 1 rentang usia dengan prevalensi terbanyak (35%) berada pada rentang 26-35 tahun. Skizofrenia jarang terjadi sebelum masa remaja atau setelah usia 40 tahun dan sebaliknya prevalensi terbanyak terjadi pada usia produktif, hal ini dikarenakan pada usia produktif seseorang, akan muncul banyak konflik, pencetus stress dan tanggung jawab sehingga berpengaruh terhadap perkembangan emosi seseorang (Dipiro et al., 2017) (Jarut, Fatimawali and Wiyono, 2013b). Stress merupakan pencetus sekresi glutamat (senyawa yang merupakan prekursor GABA), meningkatkan jumlah glutamat di sistem limbik yang berakibat pada ketidakseimbangan neurotransmitter glutamat sehingga mencetuskan terjadinya skizofrenia (Sadock and Saddock, 2005) (Sadock, et. al., 2019). Kejadian ini juga ditandai dengan hilangnya volume otak, yang dapat diidentifikasi dengan berkurangnya neuropil, plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal yang abnormal yang selanjutnya menyebabkan mekanisme hipofungsi reseptor glutamat tipe NMDA, yang mengurangi eksitasi penghambatan interneuron GABAergik, menghasilkan disinhibisi neuron piramidal glutamatergik. Disinhibisi sel piramidal dapat mengakibatkan stimulasi berlebihan oleh glutamat, yang pada gilirannya dapat menyebabkan kerusakan saraf atau kematian melalui eksitotoksisitas sehingga mempertinggi resiko schizoprenia (Marsman et al., 2014).

Tabel 2. Hubungan Lama Penggunaan dengan, Leukosit, Trombosit dan Glukosa Darah Pre-Post Test Lama Penggunaan

Lama Pengobatan	Jumlah Pasien	PRE - POST TEST		
		Glukosa darah	Leukosit	Trombosit
GRUP A: 1-3 bulan	3 pasien	3 pasien naik (100%)	3 pasien turun (100 %)	2 pasien naik (66,66%) 1 pasien turun (33,33%)
GRUP B: 4-6 bulan	0 pasien	0 pasien (0%)	0 pasien (0%)	0 pasien (0%)
GRUP C: 7-12 bulan	1 pasien	1 pasien naik (100%)	1 pasien naik (100%)	1 pasien naik (100%)
GRUP D: > 12 bulan	16 pasien	16 pasien naik (100%)	6 pasien naik (37.5%) 10 pasien turun (62.5 %)	12 pasien naik (75%) 4 pasien turun (25%)

Berdasarkan pada Tabel 2, hasil pengujian terhadap kadar glukosa darah diketahui seluruh pasien (100%) mengalami peningkatan dan berpotensi terjadi hiperglikemia. Clozapin mampu menghambat depolarisasi membran sel sehingga *Ca channel* tertutup, hal ini menyebabkan kadar Ca intrasel turun dan berakibat pada turunnya sekresi insulin yang diinduksi Ca. Terhambatnya pelepasan insulin menyebabkan glukosa darah di ekstrasel semakin meningkat, sehingga terjadi hiperglikemia atau penumpukan glukosa di ekstraseluler (Lopez Vicchi et al., 2016) (Ikawati, 2015).

Tabel 3. Pre-Post Test Kombinasi Obat terhadap kadar, Leukosit, Trombosit dan Glukosa Darah

Kombinasi	Obat yang digunakan	PRE TEST			POST TEST		
		Gula Darah (mg/dl)	Leukosit (μ l)	Trombosit ($10^3/\mu$ l)	Gula Darah (mg/dl)	Leukosit (μ l)	Trombosit ($10^3/\mu$ l)
Tunggal	CLO	242	8300	249	330	9800	359
Kombinasi 2 obat	CLO + THP	97	6.300	342	109	5900	323
	CLO + SIK	129	10.900	350	133	8100	331
Kombinasi 3 obat	CLO + THP + ALP	98	9.900	168	125	7100	193
	CLO + RISP + TRIF	95	7.000	195	127	6000	231
	CLO + CBZ + THP	230	10.100	295	244	9100	307
	CLO + TRIF + THP	80	10.400	299	87	9200	278
	CLO + RISP + THP	157	7.800	246	184	7000	253
	CLO + THP + RISP	83	9.300	208	93	10200	210
	CLO + THP + RISP	94	8.000	326	108	6600	371
	CLO + THP + CBZ	109	6.400	255	130	8400	233
Kombinasi 4 obat	CLO + CPZ + THP	92	6.400	179	156	7200	197
	CLO + THP + DEP ER + CPZ	113	10.700	274	118	6800	285
	CLO + TRIF + RISP + THP	88	10.300	183	105	13300	209
	CLO + ZYP + MERL + AMT	85	5.300	208	151	6700	247
	CLO + RISP + THP + CBZ	84	8.300	216	102	6400	218
Kombinasi 5 obat	CLO + TRF + CBZ + THP	88	8.000	259	110	8200	276
	CLO + CPZ + THP + TRIF + DEP	170	6.300	255	180	6800	285
	CLO + RISP + THP + ALP + DEP ER	108	8.100	210	180	4100	233
	CLO + CPZ + THP + LOR + SER	105	8.800	275	110	6800	285

Keterangan:

CLO: Clozapine; **ALP:** Alprazolam; **SKI:** Sikzonoat; **THP:** Trihexyphenidyl; **TRF:** Trifluoferazin; **CBZ:** Clobazam; **RSP:** Risperidone; **CPZ:** Chlorpromazine; **ZYP:** Zypasidone; **MERL:** Merlopam; **AMT:** Amitriptyline; **SER:** Sertraline ; **CERQ:** Ceroquel XL ; **DEP ER:** Depakote ER ; **DEP:** Depakote; **LOR:** Lorazepam

Data hasil pengujian pada nilai leukosit pasien pada Tabel 2 dan Tabel 3 menunjukkan sebanyak 7 pasien mengalami leukositosis dan 13 pasien mengalami leukositopeni. Prevalensi leukositopeni muncul terbanyak dari pasien dari kategori D dimana penggunaan clozapin selama > 12 bulan. Mekanisme leukositopenia timbul karena Clozapin mampu mengganggu agen pro inflamasi, neutrophil dan leukosit di jalur asam arakhidonat. Clozapin bekerja di reseptor D2 di jalur Fosfolipase. Fosfolipase C bekerja menguraikan Phosphatidyl Inositol biphosphate (PIP2) menjadi DAG (Diasil gliserol) dan IP3. DAG inilah yang akan mengawali proses regulasi

inflamasi di jalur sintesis asam arakhidonat (Ikawati, 2015). Asam arakhidonat dibantu oleh enzim Cyclooxygenase (COX) akan menghasilkan prostaglandin. Ketika terjadi respon inflamasi maka prostaglandin dan neutrofil akan keluar. Melalui jalur NADPH / myeloperoxidase (MPO), neutrophil akan mereleasekan asam hipoklorit, yang pada gilirannya mampu mengoksidasi clozapin menjadi metabolit reaktif yang secara kovalen mengikat neutrofil. Metabolit reaktif yang terikat ini dapat menyebabkan leukopenia melalui toksisitas langsung (Goldstein et al., 2015; Legge and Walters, 2019)

Berdasarkan data pada Tabel 3, respon hiperglikemia muncul pada penggunaan Clozapin monoterapi yaitu 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 3 obat meliputi Clozapin, Trihexylphenidyl, dan Clobazam yaitu 3 pasien (10%). Kejadian Leukositosis paling potensial muncul pada kombinasi 2 obat Clozapine dan Sikzonoate yaitu 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 4 obat meliputi Clozapin, Trihexylphenidyl, Chlorpromazine, dan Depakote yaitu 1 pasien (3,33%).

Data nilai pengujian terhadap kadar trombosit pasien pada Tabel 2 dan Tabel 3 menunjukkan sebanyak 15 pasien mengalami trombositosis dan 5 pasien mengalami trombositopenia. Trombositopenia muncul pada pasien dari kategori D (penggunaan clozapin selama > 12 bulan). Hal ini menunjukkan bahwa lama penggunaan clozapin berpengaruh terhadap trombosit. Reaksi Idiosinkrasi clozapin menyebabkan terjadinya gangguan pada pembentukan darah di sumsum tulang dan kerusakan sel hematopoietik sehingga menyebabkan pansitopeni. Pansitopenia merupakan suatu kondisi dimana kadar sel darah putih, sel darah merah dan trombosit seseorang menurun hingga kurang dari nilai normal (Cashen and Tine, 2016). Di sisi lain, pasien dalam kategori D juga mengalami trombositosis. Mekanisme trombositosis belum diketahui secara jelas, karena efek samping ini jarang terjadi. Sehingga kami menitik beratkan pada penggunaan clozapin lebih lama (Cashen and Tine, 2016).

Hasil Uji T berpasangan

Uji Kadar Glukosa Darah

Syarat Uji T Paired adalah perbedaan dua kelompok data berdistribusi normal, sehingga terlebih dahulu dilakukan uji normalitas pada perbedaan kedua kelompok kadar glukosa darah pasien pre dan post test. Hasil uji normalitas kadar glukosa darah dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah Pasien

Pengujian	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Kadar Glukosa	Pre Test	.192	20	.052	.906	20	.053
	Post Test	.144	20	.200*	.911	20	.066

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Berdasarkan *output* pada Tabel 4, nilai sig. pada Shapiro-Wilk untuk data pre-test sebesar 0,053 dan data post-test sebesar 0,066 artinya nilai Sig. untuk kedua kelompok tersebut >0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil uji pre-post test kadar glukosa darah pasien adalah berdistribusi normal dan dengan demikian maka syarat uji paired sample t-test sudah terpenuhi dan dapat dilanjutkan.

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 5. diperoleh nilai Sig. (2-tailed) yaitu 0.000 <0.05 dan nilai t hitung (4.772) > t tabel (1.725) artinya dapat disimpulkan dari hasil uji T-test dengan

nilai sig. (2-tailed) dan nilai t, diketahui bahwa ada perbedaan rata-rata antara nilai kadar glukosa darah pre-dan post-test yang artinya ada pengaruh penggunaan clozapin terhadap peningkatan kadar glukosa darah pasien dengan nilai p value < 0.05 (95 % kepercayaan) dan nilai rata-rata (mean) selisih kadar glukosa darah pada pre dan post test ialah 26.750 mg/dL dan selisih perbedaan tersebut antara -38,482 sampai -15.018 (95% Confidence interval of the Difference Lower dan Upper).

Tabel 5. Hasil T-test pada Kadar Glukosa Darah Pasien

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Pre Test - Post Test	-26.750	25.068	5.605	-38.482	-15.018	-4.772	19	.000

Data tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kejadian hiperglikemi gada penggunaan Clozapine jangka panjang yang disebabkan karena kehilangan kontrol glukosa, penurunan sensitivitas insulin dan peningkatan uptake glukosa terutama pada penggunaan lebih dari 12 minggu (Alex et al., 2018; Grajales, Ferreira and Valverde, 2019). Clozapine mampu meningkatkan kejadian hiperglikemi melalui abnormalitas pada IGF1BP-1 (Insulin like Growth Factor Binding Protein-1) yang diindikasikan menyebabkan disfungsi glukoregulatori (Howes et al., 2004). Mekanisme lain diketahui bahwa Clozapine memiliki efek molekular yang unik dimana mampu meningkatkan resiko diabetes melitus yang dimediasi melalui blokade pada reseptor muskarinik M3 sehingga menurunkan kolinergik dan sekresi glukosa tergantung insulin (Glucose dependent insulin) dari sel beta pankreas (Nielsen et al., 2013).

Leukosit

Hasil uji normalitas nilai leukosit darah dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Uji Normalitas Nilai Leukosit Darah Pasien

	Pengujian	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai Leukosit	Pre Test	.123	20	.200*	.944	20	.288
	Post Test	.197	20	.040	.912	20	.069

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Berdasarkan output pada Tabel 6, nilai sig. pada Shapiro-Wilk untuk data pre-test sebesar 0,228 dan data post-test sebesar 0,069 artinya nilai Sig. untuk kedua kelompok tersebut >0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil uji pre-post test nilai leukosit pasien adalah berdistribusi normal dan dengan demikian maka syarat uji paired sample t-test sudah terpenuhi dan dapat dilanjutkan.

Tabel 7. Uji T-test pada Nilai Leukosit Pasien

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Pre Test - Post Test	645.000	1937.572	433.254	-261.811	1551.811	1.489	19	.153

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 7, diperoleh nilai Sig. (2-tailed) yaitu 0.153 > 0.05 dan nilai t hitung (1.489) < t tabel (1.725), hal ini berbeda dari statistik pada glukosa dimana hasil uji leukosit pasien ini artinya dari hasil uji T test penggunaan clozapin terhadap kadar leukosit dinyatakan bahwasannya H_0 di terima maka H_a di tolak dengan demikian bisa dinyatakan bahwa penggunaan clozapin tidak terlalu berpengaruh signifikan terhadap kenaikan kadar leukosit akan tetapi adanya perubahan dalam angka leukosit dapat dilihat berdasarkan dari nilai selisih yang tertera dalam Tabel 7 yang menunjukkan adanya penurunan dan peningkatan dengan nilai selisih kadar leukosit pada pre dan post test ialah antara -261.811 sampai 1551.811 (95% Confidence interval of the Difference Lower dan Upper).

Reaksi Idiosinkrasi Clozapin menyebabkan Kerusakan sel Hemapoeitik, supresi Sumsum tulang, dan pansitopenia. Pansitopenia adalah keadaan dimana terjadi penurunan jumlah eritrosit, leukosit, dan trombosit (Cashen and Tine, 2016).

Trombosit

Hasil uji normalitas nilai leukosit darah dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil Uji Normalitas Nilai Trombosit Darah Pasien

Pengujian	Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Kadar Trombosit	Pre Test	.133	20	.200*	.956	20	.463
	Post Test	.135	20	.200*	.949	20	.348

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Berdasarkan output pada Tabel 8, nilai sig. pada Shapiro-Wilk untuk data pre-test sebesar 0,463 dan data post-test sebesar 0,348 artinya nilai Sig. untuk kedua kelompok tersebut > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil uji pre-post test nilai trombosit pasien adalah berdistribusi normal dan dengan demikian maka syarat uji paired sample t-test sudah terpenuhi dan dapat dilanjutkan.

Tabel 9. Uji T-test pada Nilai Trombosit Pasien

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
			Lower	Upper					
Pair 1	Pre Test - Post Test	-16.600	29.774	6.658	-30.534	-2.666	-2.493	19	.022

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 9, diperoleh nilai Sig. (2-tailed) yaitu $0.022 < 0.05$ dan nilai t hitung ($2.493 > t$ tabel (1.725)), artinya dapat disimpulkan dari hasil uji T-test dengan nilai sig. (2-tailed) dan nilai t, diketahui bahwa ada perbedaan rata-rata antara nilai kadar glukosa darah pre-dan post-test yang artinya ada pengaruh penggunaan clozapin terhadap kadar trombosit pasien dengan nilai p value < 0.05 (95 % kepercayaan) dan nilai rata-rata (mean) selisih kadar trombosit ialah $16.600 \mu\text{L}$ serta selisih perbedaan pre dan post test tersebut antara -30.534 sampai -2.666 (95% Confidence interval of the Difference Lower dan Upper).

Reaksi Idiosinkrasi oleh clozapin mampu menyebabkan kerusakan sel hematopoietik dan sumsum tulang, hal ini mengakibatkan proses hematopoiesis terganggu sehingga menyebabkan pansitopeni, disisi lain trombositosis muncul pada beberapa pasien namun mekanisme trombositosis belum diketahui secara jelas, karena efek samping ini jarang terjadi. Sehingga kami menitik beratkan pada penggunaan clozapin lebih lama (Cashen and Tine, 2016). Pasien yang mengalami hiperglikemia, leukopenia dan trombositopenia adalah pasien yang menggunakan clozapine > 12 bulan.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap efek terapi dengan penggunaan clozapin terhadap kadar, leukosit, trombosit dan glukosa darah pasien skizofrenia rawat inap diketahui bahwa ada hubungan yang signifikan antara penggunaan Clozapin terhadap peningkatan kadar trombosit dan glukosa darah pasien, namun tidak ada hubungan yang signifikan antara penggunaan clozapin terhadap kadar leukosit.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan syukur pada Allah, berterimakasih kepada Kemenristek BRIN yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Dosen Pemula tahun 2020 dengan nomor 26/E1/KPT/2020, 10/E1/KPT/2020. Terima kasih kepada Universitas Harapan Bangsa dan RSUD Banyumas yang mendukung penuh berjalannya penelitian ini melalui kerjasama mengenai material transfer assessment serta pengambilan sampel pada pasien. Terimakasih kepada enumerator penelitian ini yaitu Gita Ahaba Oktavia, Annima Alfi Fauqina dan Julia Pungki Astuti Piri.

6. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini

7. DAFTAR PUSTAKA

- Alex, S. M. et al. (2018) "Clozapine-induced diabetic ketoacidosis: A case report," *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3), pp. 1–2. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.19140.
- Cashen, A. F. and Tine, B. A. Van (2016) *The Washington Manual Hematology and Oncology Subspecialty Consult*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Dipiro, J. T. et al. (2017) "Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach, 10th Edition," *Mc-Graw Hill Medical*.
- Dipiro, J. T. et al. (2020) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11th Edition*. 11th ed, *Mc-Graw Hill Medical*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical. doi: 10.1002/jppr1997274340.
- Goldstein, J. I. et al. (2015) "HHS Public Access." doi: 10.1038/ncomms5757.Clozapine-induced.
- Grajales, D., Ferreira, V. and Valverde, Á. M. (2019) "of Glucose Metabolism : Beyond Weight Gain," pp. 1–27.

- Halgin, R. P. and Whitbourne, S. K. (2010) *Psikologi Abnormal: Perspektif Klinis pada Gangguan Psikologis*. Jakarta: Salemba Humanika.
- Herceg, M., Mužinić, L. and Jukić, V. (2010) "Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine," in *Psychiatria Danubina*.
- Howes, O. D. et al. (2004) "The effect of clozapine on factors controlling glucose homeostasis," *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(10), pp. 1352–1355. doi: 10.4088/JCP.v65n1009.
- Ikawati, Z. (2015) *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- Jarut, Y. M., Fatimawali and Wiyono, W. I. (2013a) "Tinjauan Penggunaan Antipsikotik Pada Pengobatan Skizofrenia Di Rumah Sakit Prof . Dr . V . L. Ratumbuang Manado Periode Januari 2013- Maret 2013," *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(03), pp. 54–57.
- Jarut, Y. M., Fatimawali and Wiyono, W. I. (2013b) "Tinjauan Penggunaan Antipsikotik Pada Pengobatan Skizofrenia Di Rumah Sakit Prof . Dr . V . L. Ratumbuang Manado Periode Januari 2013- Maret 2013," *Jurnal Ilmiah Farmasi*.
- Kartika, Y., Saida, S. A. and Nola (2020) "Universitas Abulyatama Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine," *Jurnal Riset dan Inovasi Pendidikan*, 2(1), pp. 108–115.
- Kemkes RI; BRIN (2018) "Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar," *Kemertian Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 1–100. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>.
- Legge, S. E. and Walters, J. T. (2019) "Genetics of clozapine-associated neutropenia: Recent advances, challenges and future perspective," *Pharmacogenomics*, 20(4), pp. 279–290. doi: 10.2217/pgs-2018-0188.
- Li, R. et al. (2016) "Why sex differences in schizophrenia? HHS Public Access," *J Transl Neurosci (Beijing)*, 1(1), pp. 37–42.
- Lopez Vicchi, F. et al. (2016) "Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis," *Pharmacological Research*. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029.
- Marsman, A. et al. (2014) "GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study," *NeuroImage: Clinical*, 6, pp. 398–407. doi: 10.1016/j.nicl.2014.10.005.
- Mueser, K. T. and Jeste, D. V. (2008) *Clinical Handbook of Schizophrenia*. Edited by The Guilford Press. New York.
- Nielsen, J. et al. (2013) "Termination of clozapine treatment due to medical reasons: When is it warranted and how can it be avoided?," *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), pp. 603–613. doi: 10.4088/JCP.12r08064.
- Ochoa, S. et al. (2012) "Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review," *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, pp. 1–9. doi: 10.1155/2012/916198.
- Sadock, B. J. and Saddock, V. A. (2005) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, vol 1, Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*.
- Sadock, B., Sadock, V. and Ruuiz, P. (2019) *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Vicchi, F. L., Luque, G. M., Brie, B., Nogueira, J. P., Tornadu, I. G., & Becu-Villalobos, D. (2016). Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacological research*, 109, 74-80.