

## Gambaran Kadar Glukosa, Leukosit dan Trombosit Pasien Schizophrenia Rawat Jalan dengan Terapi Clozapine di RSUD Banyumas, Indonesia

Ikhwan Yuda Kusuma, Peppy Oktaviani DM, Almas Amalul Fasha, Elza Puspita Apriliansa  
Pharmacy Study Program, University of Harapan Bangsa, Jl. Raden Patah No. 100, 53182, Ledug, Kec.  
Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah Indonesia  
Email: [ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id](mailto:ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id)

Received: 8 Nov 2020; Revised: 17 Des 2020; Accepted: 8 Nov 2020; Available online: 31 Desember 2020

### ABSTRACT

Schizophrenia is a psychotic disorder caused by a hyper reaction of the dopaminergic system with a high prevalence in Indonesia. The use of antipsychotics is a drug of choice because it can block dopamine so that it cannot interact with its receptors, but this therapy has potential drug side effects that need attention, namely hyperglycemia, leukocytosis, and thrombocytopenia, especially when using clozapine. This study aims to determine the effect of using clozapine on blood glucose, leukocyte, and platelet levels in schizophrenic patients in the mental services unit of Banyumas Hospital. This research method was carried out by an observational descriptive method in which outpatients with schizophrenia who received clozapine therapy and had met the inclusion and exclusion criteria were taken by a total sampling of 30 patients. From the results of laboratory analysis in patients using clozapine > 12 months, 2 patients (6.67%) had hyperglycemia and 2 patients (6.67%) had leukocytosis, but the platelet values were normal in all respondents. In the use of single clozapine, 1 patient (3.33%) and a combination of 3 drugs including Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl as many as 3 patients (10%) experienced hyperglycemia. The combination of 2 drugs includes Clozapine, Sikzonoate in 1 patient (3.33%), and a combination of 4 drugs including Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote as much as 1 patient (3.33%) had leukocytosis. This study concludes that the use of clozapine alone or in combination with a duration of therapy > 12 months increases the potential for hyperglycemia and leukocytosis. The combination of Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl has the most potential to cause hyperglycemia, and the use of a combination of Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote, and Clozapine, Sikzonoate has the same potential causes leukocytosis.

**Keywords:** Clozapine; Glucose; Leukocytes; Platelets.

### ABSTRAK

Schizophrenia merupakan gangguan psikotik yang disebabkan hiperreaktivitas sistem dopaminergik dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia. Penggunaan antipsikotik merupakan *drug of choice* karena mampu memblokir dopamin sehingga tidak dapat berinteraksi dengan reseptornya, namun terapi ini memiliki efek samping obat potensial yang perlu diperhatikan, yaitu hiperglikemia, leukositosis, dan trombositopenia terutama pada penggunaan Clozapine. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan Clozapine terhadap kadar glukosa darah, leukosit, dan trombosit pada pasien skizofrenia di Unit pelayanan jiwa RSUD Banyumas. Metode penelitian ini dilakukan dengan metode deskriptif observasional dimana pasien rawat jalan schizophrenia yang mendapat terapi Clozapine dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil secara total sampling sebanyak 30 pasien. Dari hasil analisa laboratorium pada pasien dengan penggunaan Clozapine >12 bulan muncul 2 pasien (6,67%) hiperglikemia dan 2 pasien (6,67%) mengalami leukositosis, namun nilai trombosit normal pada semua responden. Pada penggunaan Clozapin tunggal, 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 3 obat meliputi Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl sebanyak 3 pasien (10%) mengalami hiperglikemia. Kombinasi 2 obat meliputi Clozapine, Sikzonoate sebanyak 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 4 obat meliputi Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote sebanyak 1 pasien (3,33%) mengalami leukositosis. Kesimpulan penelitian ini ialah Penggunaan Clozapine tunggal maupun kombinasi dengan lama terapi >12 bulan meningkatkan potensi hiperglikemia dan leukositosis dengan kombinasi Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl paling potensial menyebabkan hiperglikemia, dan penggunaan kombinasi Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote serta Clozapine, Sikzonoate memiliki potensi yang sama menyebabkan leukositosis.

**Kata kunci:** Clozapine; Glukosa; Leukosit; Trombosit

## PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah sindrom heterogen kronis dari pikiran yang tidak teratur dan aneh, delusi, halusinasi, pengaruh yang tidak pantas, dan gangguan fungsi psikososial (Dipiro *et al.*, 2017). Prevalensi Skizofrenia ini tergolong tinggi dan terus meningkat, hal ini didukung oleh data dari *Studi Epidemiologic Catchment Area* (ECA) di Amerika Serikat menyebutkan bahwa prevalensi skizofrenia seumur hidup sekitar 1 persen, yang berarti bahwa 1 dari 100 orang akan mengalami skizofrenia selama masa hidupnya (Halgin dan Whitbourne, 2010). Sementara prevalensi skizofrenia di Indonesia meningkat dari 1,7% (2013) menjadi 7% (2018). Prevalensi tertinggi berada di Bali sebesar 11,%, sedangkan prevalensi terendah di Kepulauan Riau sebesar 2,8% (Kemenkes RI; BRIN, 2018). Salah satu pengobatan skizofrenia dengan menggunakan antipsikotik (Dipiro *et al.*, 2020).

Antipsikotik merupakan *first line therapy* yang efektif mengatasi skizofrenia dengan cara memodulasi neurotransmitter yang terlibat (Dipiro *et al.*, 2017). Antipsikotik merupakan antagonis pada berbagai sistem neurotransmitter termasuk sistem dopaminergik, adrenergik, serotonergik, histaminergik dan subtipe reseptor muskarinik. Neurotransmitter mempengaruhi jalur metabolisme dan juga regulasi asupan makanan baik secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian akan meningkatkan resiko terjadinya hiperglikemia terutama antipsikotik golongan atipikal. Clozapine merupakan obat golongan antipsikotik atipikal yang merupakan “*drug of choice*” dalam penatalaksanaan pasien skizofrenia, obat ini hampir tidak menimbulkan efek ekstrapiramidal (Dipiro *et al.*, 2020). Penggunaan Clozapine yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidroksitriptamin (5-HT<sub>2</sub>) dan dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia (Kardika, Herawati dan Yasa, 2544). Clozapine menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya  $Ca^{2+}$  channel, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa didalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia (Lopez Vicchi *et al.*, 2016)(Ikawati, 2015)

Selain menyebabkan potensi hiperglikemia, Clozapine juga dapat menimbulkan efek buruk pada darah seperti leukopenia, neutropenia, agranulositosis, leukositosis, anemia, eosinofilia, trombositopenia, trombositemia yang termasuk dalam diskrasia darah (Liu, Mahgoub dan Ferrando, 2011; Ng, Kennar dan Utrecht, 2014; Velayudhan dan Kakkann, 2014). Agranulositosis yang disebabkan konsumsi Clozapine dapat menimbulkan efek toksik baik secara langsung maupun dimediasi oleh sel imun (Herceg, Mužinić dan Jukić, 2010). Reaksi Idiosinkrasi Clozapine menyebabkan Kerusakan sel Hematopoietik, supresi Sumsu tulang, dan pansitopenia. Pansitopenia adalah keadaan dimana terjadi penurunan jumlah eritrosit, leukosit, dan trombosit (Cashen dan Tine, 2016). Clozapine bekerja di reseptor D<sub>2</sub>, dimana dopamin termasuk Reseptor yang terganggu protein G (Ikawati, 2015). Clozapine bekerja di jalur Fosfolipase. Reseptor terganggu protein G akan teraktivasi jika terganggu dengan protein Gq. Setelah aktif akan terjadi perubahan konformasi G $\alpha$  akan melepaskan GDP dan akan mengikat GTP. G $\alpha$  akan terdisosiasi dari sub unit  $\beta\gamma$  menjadi sub unit aktif dan akan mengaktifkan Fosfolipase C. Fosfolipase C bekerja menguraikan *Fosfatidil inositol bifosfat* (PIP<sub>2</sub>) menjadi IP<sub>3</sub> dan DAG (Diasil gliserol) DAG menghasilkan asam arakidonat (Ikawati, 2015). Asam arakidonat menghasilkan enzim Cyclooxygenase (COX) akan menghasilkan prostaglandin, kemudian terjadi inflamasi / peradangan, ketika ada peradangan neutrofil keluar (Ikawati, 2015; Yulianty, Cahaya dan Srikartika, 2017). Neutrofil sendiri dapat menghasilkan asam hipoklorit melalui jalur NADPH / myeloperoksidase (MPO), yang mampu mengoksidasi Clozapine menjadi metabolit reaktif yang secara kovalen mengikat neutrofil. Pengikatan metabolit reaktif ini pada gilirannya dapat menyebabkan agranulositosis atau neutropenia melalui toksisitas langsung (Goldstein *et al.*, 2015)(Legge dan Walters, 2019). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa Clozapine dapat menyebabkan hipotensi ortostatik dan efek samping sindrom metabolik(Yulianty, Cahaya dan Srikartika, 2017).

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terkait efek penggunaan Clozapine terhadap kadar glukosa darah, leukosit, dan trombosit pada pasien skizofrenia di Unit pelayanan jiwa di RSUD Banyumas sehingga dapat menjadi rujukan dalam pemilihan terapi obat yang rasional bagi pasien gangguan psikotik.

## **METODE PENELITIAN**

### **Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deskriptif. Pengambilan data dilakukan menggunakan jenis pengamatan terlibat (observational partisipatif). Metode deskriptif observasional dilakukan untuk melihat gambaran pasien rawat jalan di RSUD Banyumas yang menggunakan Clozapine. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik dengan no. 103/KEPK-RSUDBMS/X/2020.

### **Populasi Dan Sampel**

Populasi yang diambil sebagai subjek penelitian adalah 30 pasien skizofrenia rawat jalan di RSUD Banyumas yang menggunakan Clozapine terhadap perubahan kadar glukosa darah, leukosit dan trombosit, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) Pasien Skizofrenia usia 18-70 tahun; (2) Pasien Skizofrenia lak-laki dan perempuan; (3) Pasien Skizofrenia rawat jalan di wilayah Kabupaten Banyumas dan Cilacap; (4) Pasien baru dan pasien dengan lama penggunaan 3 bulan hingga 5 tahun yang mendapatkan Clozapine tunggal dan kombinasi. Dan kriteria eksklusi meliputi : (1) Memiliki penyakit komorbid (penyakit penyerta) contoh : penyakit kardiovaskular, gangguan hormonal, gangguan metabolit dan gangguan system imun; (2) Pasien dengan penyakit psikis lainnya seperti bipolar dan mania; (3) Pasien yang tidak mendapatkan Clozapine.

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*. Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien gangguan jiwa di Unit pelayanan di RSUD Banyumas yang diterapi dengan Clozapine dengan dosis awal 25 - 100 mg per oral per hari per dosis lanjutan 300 mg per hari baik penggunaan tunggal maupun kombinasi.

### **Pengumpulan Data**

Penelitian ini menggunakan data primer berupa pengujian darah lengkap dan glukosa darah pada pasien dengan pemberian Clozapine. Data yang diambil dipindahkan ke lembaran pengumpul data yang disiapkan. Pengumpulan data yang kedua yaitu pengumpulan data sekunder dari rekam medik pasien, berupa kelengkapan data pasien (nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, tanggal lahir, alamat, nomor telepon), tindakan terapi terhadap penyakit Skizofrenia (jenis obat, dosis, dan lama penggunaan obat Clozapine). Pengambilan sampel darah dilakukan oleh perawat RSUD Banyumas menggunakan *sput 5 mL, tourniquet*, dan sampel darah dimasukkan dalam *vacutainer*, kemudian dikirimkan ke Lab uji darah lengkap di Laboratorium Klinik Medico Labora 1 jam sesudah penggunaan clozapin sebagai data awal (pre-test). Setelah 10 hari akan di uji kembali data darah lengkap dan glukosa darah 1 jam setelah penggunaan clozapine (post test). Pengujian darah lengkap menggunakan jasa laboratorium klinik Medico Labora.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilakukan pada pasien rawat jalan Skizofrenia baru atau lama yang menerima pengobatan Clozapine tunggal dan kombinasi, yang bersedia menjadi subjek penelitian dengan meyetujui *inform consent* yang diberikan oleh peneliti. Jumlah subjek penelitian sebanyak 30 pasien.

### **Karakteristik Pasien Skizofrenia**

Gambaran karakteristik sosiodemografi responden yaitu pasien rawat jalan skizofrenia dapat dilihat pada tabel 1. Pasien skizofrenia yang berjenis kelamin laki-laki selama periode penelitian sebanyak 20 pasien (66,67%) jika dibandingkan dengan perempuan sebanyak 10 pasien (33,33%). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa studi kejadian skizofrenia lebih tinggi pada pria penelitian (Ochoa *et al.*, 2012). Hal ini dikarenakan laki-laki menunjukkan onset awal usia, kecenderungan lebih tinggi terhadap gejala negatif, fungsi sosial yang lebih rendah, dan penyalahgunaan obat dibandingkan

perempuan, sedangkan perempuan menunjukkan onset penyakit yang relatif terlambat dengan gejala yang lebih afektif (Li *et al.*, 2016). Adanya pengaruh antidopaminergik estrogen yang dimiliki oleh wanita juga berperan pada rendahnya resiko schizophrenia. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamine. Peningkatan jumlah reseptor dopamine di nukleus kaudatus, akumben dan putamen merupakan etiologi penyebab terjadinya skizofrenia (Canuso dan Pandina, 2014). Akibat adanya perlindungan atau neuroprotektif dari hormon estrogen ini secara tidak langsung akan mempengaruhi kemunduran onset dan perjalanan penyakit skizofrenia yang lebih baik pada wanita (Mueser dan Jeste, 2008).

**Tabel 1.** Jenis kelamin, Umur dan Lama Pengobatan

Karakteristik	Jumlah
Jenis kelamin :	
Laki – Laki	14 Pasien (63,63%)
Perempuan	8 Pasien (36,36%)
Umur :	
18 - 25	6 Pasien (27,27%)
26 – 35	8 Pasien (36,36%)
36 – 45	4 Pasien (18,18%)
46 – 55	1 Pasien (4,54%)
56 – 60	1 pasien (4,54%)
60 >	2 Pasien (9,09%)
Lama Pengobatan :	
Grup A : 1 – 3 bulan	3 Pasien (13,63%)
Grup B : 4 – 6 bulan	1 Pasien (4,54%)
Grup C : 7 - 12 bulan	0 Pasien (0%)
Grup D : > 12 bulan	18 Pasien (81,81%)

### Hubungan Umur dengan Prevalensi Skizofrenia

**Tabel 2.** Hasil Pemeriksaan berdasarkan umur

Umur	Jumlah	Glukosa	Leukosit	Trombosit
18 – 25 tahun	7 pasien (27,27%)	7 pasien normal (100%)	6 pasien normal (86%) 1 pasien naik (14%)	7 pasien normal (100%)
26 – 35 tahun	11 pasien (36,67%)	10 pasien normal (91%) 1 pasien naik (9%)	11 pasien normal (100%)	11 pasien normal (100%)
36 – 45 tahun	8 pasien (26,67%)	8 pasien normal (100%)	7 pasien normal (87,5%) 1 pasien naik (12,5%)	8 pasien normal (100%)
46 – 55 tahun	1 pasien (3,33%)	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)
56 – 60 tahun	1 pasien (3,33%)	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)
> 60 tahun	2 pasien (6,66%)	1 pasien normal (50%) 1 pasien naik (50%)	2 pasien normal (100%)	2 pasien normal (100%)

Pada tabel 2 Pasien skizofrenia paling banyak berusia pada rentang 26-35 tahun (37,03%). Skizofrenia paling sering terjadi pada akhir masa remaja dewasa awal dan jarang terjadi sebelum

masa remaja atau setelah usia 40 tahun, dikarenakan rentang usia tersebut merupakan usia produktif yang dipenuhi dengan banyak faktor pencetus stress dan memiliki beban tanggung jawab yang besar. Faktor pencetus stress tersebut diantaranya mencangkup masalah dengan keluarga maupun teman kerja, pekerjaan yang terlalu berat, hingga masalah ekonomi yang dapat mempengaruhi perkembangan emosional (Dipiro *et al.*, 2017)(Jarut, Fatimawali dan Wiyono, 2013). Stress dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi neurotransmitter glutamat (senyawa prekursor GABA) meningkatkan pada sistem limbik sehingga menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmitter glutamat dan mencetuskan terjadinya skizofrenia (Sadock dan Saddock, 2005; Sadock, Sadock dan Ruiz, 2019). Proses penuaan terutama pada pasien pada rentang 36 – 60 tahun ke atas menyebabkan menurunnya kemampuan sel Beta pankreas dalam memproduksi insulin yang pada akhirnya berpotensi meningkatkan kadar glukosa darah, pada usia tersebut system pertahanan dari organ tubuh menurun sehingga mempengaruhi potensi inflamasi yang berdampak pada kadar leukosit dan trombosit (Herceg, Mužinić dan Jukić, 2010; Dipiro *et al.*, 2020).

### Hubungan Lama Penggunaan dengan Glukosa Darah, Leukosit Dan Trombosit

**Tabel 3.** Hasil Pemeriksaan berdasarkan Lama Penggunaan

Lama Penggunaan	Jumlah	Glukosa	Leukosit	Trombosit
Grup A : 1 – 3 bulan	6 pasien	6 pasien normal (100%)	6 pasien normal (100%)	6 pasien normal (100%)
Grup B : 3 – 6 bulan	1 pasien	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)	1 pasien normal (100%)
Grup C : 6 – 12 bulan	3 pasien	3 pasien normal (100%)	3 pasien normal (100%)	3 pasien normal (100%)
Grup D : >12 bulan	20 pasien	18 pasien normal (90%) 2 pasien naik (10%)	18 pasien normal (90%) 2 pasien naik (10%)	20 pasien normal (100%)

Tabel 3 menunjukkan hubungan antara lama penggunaan terhadap kadar glukosa darah, leukosit dan trombosit. Lama Pengobatan paling banyak ialah lebih dari 12 bulan dengan jumlah pasien sebanyak 20 pasien (66,67%). *American Psychiatric Association* (APA) telah mempertimbangkan penggunaan antipsikotik jangka panjang untuk stabilitas klinis pasien. Penggunaan lebih dari 12 bulan mempengaruhi profil glukosa darah dan kejadian leukopenia dan agranulositosis (Harrow dan Jobe, 2013). Penghentian antipsikotik setelah penggunaan jangka panjang menyebabkan paradoks yang mencolok karena dalam 6-10 bulan pertama setelah penghentian 25% -55% dari pasien mengalami kekambuhan. Sebaliknya, pada penggunaan jangka panjang kecenderungan prevalensi kekambuhan rendah, namun muncul resiko efek samping obat terutama pada sistem metabolic (Harrow dan Jobe, 2013).

Berdasarkan tabel 3, diperoleh hasil bahwa pasien skizofrenia pengguna Clozapine pada Grup A (1-3 bulan) terdapat 6 pasien, dengan hasil 6 pasien (100%) dengan glukosa darah normal, 6 pasien dengan nilai leukosit normal (100%) dan 6 pasien dengan nilai trombosit normal (100 %). Pada Grup B (3-6 bulan) terdapat 1 pasien, dengan hasil dari 1 pasien tersebut kadar glukosa darah normal (100%), nilai leukosit normal (100%) dan nilai trombosit normal (100%). Pada Grup C (6-12 bulan) terdapat 3 pasien, dengan hasil dari 3 pasien tersebut kadar glukosa darah normal (100%), nilai leukosit normal (100%) dan nilai trombosit normal (100%). Pada Grup D (lebih dari 12 bulan) terdapat 20 pasien dimana hasil pemeriksaan lab menunjukkan 18 pasien dengan glukosa darah normal (90%), serta terdapat 2 pasien yang mengalami hiperglikemi (10%). Data tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kejadian hiperglikemi pada 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 dan Valverde, 2019). Clozapine mampu meningkatkan kejadian hiperglikemi melalui abnormalitas pada IGFBP-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).

Clozapine juga diketahui mampu mengurangi serapan glukosa ke otak daerah, terutama sistem ekstrapiramidal dan talamus pada pemberian akut. Meskipun mekanismenya tidak sepenuhnya dipahami, hasil ini dengan jelas menunjukkan bahwa Clozapine dapat menghambat pengambilan glukosa melalui protein GLUT dari otak dan jaringan perifer (Livingstone dan Rampes, 2003). Penggunaan Clozapine yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidroksitriptamin (5-HT<sub>2</sub>) dan dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia. Clozapine menghambat depolarisasi membran sel (Kartika, Saida dan Nola, 2020). Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya *Ca channel*, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa didalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia (Ikawati, 2015; Lopez Vicchi *et al.*, 2016)

Pada Grup D (lebih dari 12 bulan) dimana terdapat 20 pasien juga menunjukkan 2 pasien yang mengalami kenaikan kadar leukosit (10%) dan 18 pasien dengan nilai leukosit normal (90%) serta nilai trombosit pada 20 pasien menunjukkan nilai normal (100%). Mekanisme dan faktor risiko leukositosis yang diinduksi Clozapine tidak diketahui secara jelas namun muncul hipotesis bahwa Clozapine merangsang pelepasan sitokin tertentu termasuk TNF, IL-2, IL-6, dan G-CSF.8 (James *et al.*, 2018; Legge dan Walters, 2019). Sitokin ini menghambat apoptosis hingga regulasi protein anti-apoptosis, dan menginduksi diferensiasi dan pematangan sel myeloid menjadi granulosit yang menyebabkan peningkatan jumlah leukosit (Liu, Mahgoub dan Ferrando, 2011).

### **Hubungan Kombinasi Obat dengan Glukosa Darah, Leukosit Dan Trombosit**

Faktor kombinasi obat juga mempengaruhi angka kejadian leukositosis, sehingga penting untuk mewaspadai obat yang menyertai yang membawa risiko leukositosis (misalnya litium, prednison). Clozapine memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D<sub>2</sub>. Dopamin termasuk Reseptor yang terganggu protein G. Reseptor terganggu protein G akan teraktivasi jika terganggu dengan protein Gq. Setelah aktif akan terjadi perubahan konformasi G $\alpha$  akan melepaskan GDP dan akan mengikat GTP. G $\alpha$  akan terdisosiasi dari sub unit  $\beta\gamma$  menjadi sub unit aktif dan akan mengaktifkan Fosfolipase C. Fosfolipase C bekerja menguraikan Fosfatidil inositol bifosfat (PIP<sub>2</sub>) menjadi IP<sub>3</sub> dan DAG (Diasil gliserol) DAG menghasilkan asam arakidonat. Asam arakidonat itu sendiri menghasilkan enzim COX dan Lipooksigenase. COX akan menghasilkan prostaglandin, kemudian terjadi inflamasi / peradangan, ketika ada peradangan neutrofil keluar. Neutrofil sendiri dapat menghasilkan asam hipoklorit melalui jalur NADPH / myeloperoksidase (MPO), yang mampu mengoksidasi senyawa obat menjadi metabolit reaktif yang secara kovalen mengikat neutrofil. Pengikatan metabolit reaktif ini pada gilirannya dapat menyebabkan agranulositosis atau neutropenia melalui toksisitas langsung (Ikawati, 2015).

Penggunaan terapi obat antipsikotik baik tunggal maupun kombinasi di RSUD Banyumas pada 30 responden ditunjukkan pada tabel 4. Berdasarkan data riwayat pengobatan pasien skizofrenia di RSUD Banyumas terdapat 1 pasien (3,34%) pasien dengan terapi Clozapine tunggal dan 29 pasien (96,67%) pasien menggunakan terapi kombinasi Clozapine dengan obat golongan lain. Kombinasi terapi yang digunakan pada pasien skizofrenia di RSUD Banyumas terbagi menjadi 4 kelompok mulai dari kombinasi 2 sampai 5 macam obat dengan presentase terbesar yaitu pasien yang menggunakan 3 kombinasi obat yaitu sebanyak 15 pasien (50 %), diikuti 9 pasien (30%) yang menggunakan 4 kombinasi obat, 3 pasien (10%) yang menggunakan 5 kombinasi obat, dan 2 pasien (6,67 %) yang menggunakan 2 kombinasi obat. Berdasarkan data kombinasi obat pada tabel 5, kombinasi paling potensial menunjukkan respon hiperglikemia ialah penggunaan Clozapine tunggal sebanyak 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 3 obat meliputi Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl sebanyak 3 pasien (10%). Clobazam merupakan terapi tambahan yang digunakan pada pasien skizofrenia sebagai

antidepresan. Terapi utama yang diberikan kepada pasien skizofrenia adalah antipsikotik dan antidepresan (Dipiro *et al.*, 2017). Kombinasi terapi ini bermanfaat tidak hanya mengobati gejala positif dan gejala negatif yang terjadi pada pasien skizofrenia tetapi juga dapat meningkatkan fungsionalitas dan kualitas hidup pada individu dengan skizofrenia (Katona, Cooper dan Robrtson, 2012; Redayani, 2015). Triheksifenidil (THP) juga merupakan terapi tambahan yang paling banyak diberikan yang merupakan antiparkinson. Triheksifenidil merupakan obat antikolinergik yang banyak digunakan untuk mengatasi Extrapiramidal symptoms (EPS). THP yang merupakan senyawa piperidin yang memiliki daya antikolinergik dan efek sentralnya mirip atropin namun lebih lemah, bekerja dengan cara mengurangi aktivitas kolinergik di kaudatus dan puntamen yaitu dengan memblokir reseptor asetilkolin (Rahaya dan Cahaya, 2016)

**Tabel 4.** Kombinasi Obat pada pasien Schizophrenia

Terapi	Jumlah pasien
<b>Tunggal :</b> Clozapine	(1 pasien) 1 pasien
<b>Kombinasi 2 obat :</b> Clozapine + Sikzonoat Clozapine + Trihexyphenidyl	(2 pasien) 1 pasien 1 pasien
<b>Kombinasi 3 obat :</b> Clozapine + Trihexyphenidyl + Alprazolam Clozapine + Risperidone + Trifluoferazin Clozapine + Clobazam + Trihexyphenidyl Clozapine + Trihexyphenidyl + CPZ Clozapine + Trifluoferazin + Trihexyphenidyl Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl	(15 pasien) 1 pasien 1 pasien 3 pasien 2 pasien 4 pasien 4 pasien
<b>Kombinasi 4 obat :</b> Clozapine + Trihexyphenidyl + Depakote + CPZ Clozapine + Trifluoferazin + Risperidone + Trihexyphenidyl Clozapine + Zypras + Merlopam + Amitriptyline Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl + Amitriptyline Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl + Chlorpromazine Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl + Clobazam Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl + Sertraline Clozapine + Trifluoferazin + Clobazam + Trihexyphenidyl Clozapine + Ceroquel xl + Depakote ER + Trihexyphenidyl	(9 pasien) 1 pasien 1 pasien 1 pasien 1 pasien 1 pasien 1 pasien 1 pasien 1 pasien
<b>Kombinasi 5 obat</b> Clozapine + Chlorpromazine + Trihexyphenidyl + Trifluoferazin + Depakote Clozapine + Risperidone + Trihexyphenidyl + Alprazolam + Depakote ER Clozapine + CPZ + Trihexyphenidyl + Lorazepam + Sertraline	(3 pasien) 1 pasien 1 pasien 1 pasien

Kombinasi obat yang paling potensial menyebabkan leukositosis ialah kombinasi 2 obat meliputi Clozapine, Sikzonoate sebanyak 1 pasien (3,33%) dan kombinasi 4 obat meliputi Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote sebanyak 1 pasien (3,33%). Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa Clozapine juga dapat menimbulkan efek buruk pada darah seperti leukopenia, neutropenia, agranulositosis, leukositosis, anemia, eosinofilia, trombositopenia, trombositemia yang termasuk dalam diskrasia darah (Sadock dan Saddock, 2005). Mekanisme leukositosis yang diinduksi Clozapine dapat dikaitkan dengan perubahan konsentrasi plasmatic dari granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL) -2 dan IL-6 cytokines, yang dapat distimulasi oleh Clozapine (Liu, Mahgoub dan Ferrando, 2011). Klorpromazin berikatan kuat dengan reseptor D2 sama halnya dengan Clozapine memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D2. Efek yang kuat pada reseptor itulah yang menimbulkan beberapa efek samping. Efek samping yang cukup berbahaya dan sering ditemukan adalah efek samping hematologik. Efek-efek samping hematologik

yang sering diteliti adalah leukopenia, neutropenia, leukositosis, agranulositosis, dan eosinofilia (Sadock dan Saddock, 2005).

**Tabel 5.** Hubungan Kombinasi obat terhadap Glukosa darah, Leukosit dan Trombosit

Kombinasi	Obat yang digunakan	Gula Darah (mg/dl)	Leukosit ( $\mu$ l)	Trombosit ( $10^3/\mu$ l)
Tunggal	CLO	242	8,300	349
Kombinasi 2 obat	CLO + SKI	129	10,900	350
	CLO + THP	97	6,300	342
Kombinasi 3 obat	CLO + THP + ALP	98	9,900	168
	CLO + RISP + TRIF	95	7,000	195
	CLO + CBZ + THP	230	10,100	295
	CLO + THP + CPZ	90	7,500	327
	CLO + TRIF + THP	80	10,400	299
	CLO + CBZ + THP	81	7,300	263
	CLO + RISP + THP	157	7,800	246
	CLO + TRIF + THP	103	5,100	196
	CLO + THP + RISP	83	9,300	208
	CLO + TRIF + THP	182	7,900	428
	CLO + THP + RISP	114	5,100	240
	CLO + THP + RISP	94	8,000	326
	CLO + THP + CBZ	109	6,400	255
	CLO + CPZ + THP	92	6,400	179
	CLO + TRIF + THP	148	7,700	203
Kombinasi 4 obat	CLO + THP + DEP ER + CPZ	113	10,700	274
	CLO + TRIF + RISP + THP	88	10,300	183
	CLO + ZYP + MERL + AMT	85	5,300	208
	CLO + RISP + THP + AMT	122	5,300	189
	CLO + RISP + THP + CPZ	116	9,800	324
	CLO + RISP + THP + CBZ	84	8,300	216
	CLO + RISP + THP + SER	88	8,800	272
	CLO + TRF + CBZ + THP	88	8,000	259
	CERQ + CLO + DEP ER + THP	129	8,100	246
Kombinasi 5 obat	CLO + CPZ + THP + TRIF + DEP	170	6,300	255
	CLO + RISP + THP + ALP + DEP ER	108	8,100	210
	CLO + CPZ + THP + LOR + SER	105	8,800	275

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

## KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini ialah Penggunaan Clozapine tunggal maupun kombinasi dengan lama terapi >12 bulan meningkatkan potensi hiperglikemia dan leukositosis dengan kombinasi Clozapine, Clobazam, Trihexylphenidyl paling potensial menyebabkan hiperglikemia, dan penggunaan kombinasi Clozapine, Chlorpromazine, Trihexylphenidyl, Depakote serta Clozapine, Sikzonoate memiliki potensi yang sama menyebabkan leukositosis.



## UCAPAN TERIMA KASIH

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, Juli Pungki A.P, dan Annima Alfi Fauqina.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alex, S. M. *et al.* (2018) "Clozapine-induced diabetic ketoacidosis: A case report," *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3), hal. 1–2. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.19140.
- Canuso, C. M. dan Pandina, G. J. (2014) "Gender and Schizophrenia," *Psychopharmacology bulletin*, 40(May), hal. 178.
- Cashen, A. F. dan 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*. 11 ed, *Mc-Graw Hill Medical*. 11 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. dan Valverde, Á. M. (2019) "of Glucose Metabolism : Beyond Weight Gain," hal. 1–27.
- Halgin, R. P. dan Whitbourne, S. K. (2010) *Psikologi Abnormal: Perspektif Klinis pada Gangguan Psikologis*. Jakarta: Salemba Humanika.
- Harrow, M. dan Jobe, T. H. (2013) "Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery?," *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), hal. 962–965. doi: 10.1093/schbul/sbt034.
- Herceg, M., Mužinić, L. dan 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), hal. 1352–1355. doi: 10.4088/JCP.v65n1009.
- Ikawati, Z. (2015) *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- James, S. L. *et al.* (2018) "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017," *The Lancet*, 392(10159), hal. 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Jarut, Y. M., Fatimawali dan Wiyono, W. I. (2013) "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), hal. 54–57.
- Kardika, I. B. W., Herawati, S. dan Yasa, I. W. P. S. (2544) "Peanalitik dan Interpretasi Glukosa Darah untuk Diagnosis Diabetes Mellitus," hal. 1–14.
- Kartika, Y., Saida, S. A. dan Nola (2020) "Universitas Abulyatama Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine," *Jurnal Riset dan Inovasi Pendidikan*, 2(1), hal. 108–115.
- Katona, C., Cooper, C. dan Robrtson, M. (2012) *At Glance Psikiatri*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Kemenkes RI; BRIN (2018) "Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar," *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, hal. 1–100. Tersedia pada: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>.
- Legge, S. E. dan Walters, J. T. (2019) "Genetics of clozapine-associated neutropenia: Recent advances, challenges and future perspective," *Pharmacogenomics*, 20(4), hal. 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), hal. 37–42.

- Liu, F., Mahgoub, N. dan Ferrando, S. (2011) "Leukocytosis Associated with Clozapine Treatment: A Case Report," *Psychosomatics*, 52(5), hal. 488–491. doi: 10.1016/j.psych.2011.01.032.
- Livingstone, C. dan Rampes, H. (2003) "Atypical antipsychotic drugs and diabetes," *Practical Diabetes International*, 20(9), hal. 327–331. doi: 10.1002/pdi.552.
- Lopez Vicchi, F. *et al.* (2016) "Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis," *Pharmacological Research*, 109, hal. 74–80. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029.
- Mueser, K. T. dan Jeste, D. V. (2008) *Clinical Handbook of Schizophrenia*. Diedit oleh The Guilford Press. New York.
- Ng, W., Kennar, R. dan Utrecht, J. (2014) "Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: Implications for drug-induced agranulocytosis," *Chemical Research in Toxicology*, 27(7), hal. 1104–1108. doi: 10.1021/tx500183x.
- 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), hal. 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, hal. 1–9. doi: 10.1155/2012/916198.
- Rahaya, A. dan Cahaya, N. (2016) "Studi Retrospektif Penggunaan Trihexyfenidil pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap yang Mendapat Terapi Antipskotik di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*. doi: 10.22487/j24428744.2016.v2.i2.5986.
- Redayani, P. (2015) *Buku Ajar Psikiatri*. 2nd ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sadock, B. J. dan Saddock, V. A. (2005) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, vol 1, Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*.
- Sadock, B., Sadock, V. dan Ruuiz, P. (2019) *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Velayudhan, R. dan Kakkan, S. (2014) "Late onset clozapine induced agranulocytosis," *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(4), hal. 425–427. doi: 10.4103/0253-7176.140738.
- Yulianty, M. D., Cahaya, N. dan Srikartika, V. M. (2017) "Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), hal. 153–164. Tersedia pada: <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/108>.