



Studi Efek Klozapin pada Leukosit, Trombosit, dan Gula Darah pada Pasien Skizofrenia di RSJ Sambang Lihum Tahun 2024

Muhammad Jafar¹, Muhammad Fauzi², Nily Su'aida³

^{1,2,3}Fakultas Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari, Indonesia

Email : muhammadjafar6359@gmail.com

Abstrak

Klozapin adalah antipsikotik atipikal yang sering digunakan untuk pasien skizofrenia yang tidak merespons terapi lain. Namun, penggunaannya bisa menyebabkan efek samping pada kadar leukosit, trombosit, dan gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh klozapin terhadap ketiga parameter tersebut pada pasien skizofrenia di RSJ Sambang Lihum selama tahun 2024. Penelitian ini bersifat deskriptif dengan pengumpulan data retrospektif menggunakan survei deskriptif dan metode total sampling. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang dampak klozapin dan membantu tenaga kesehatan dalam memantau serta mengelola efek samping pada pasien yang menerima terapi ini.

Keywords: Clozapine, schizophrenia, leukocytes, platelets, blood sugar, purposive sampling.

Abstract

Clozapine is an atypical antipsychotic commonly used for schizophrenia patients who do not respond to other treatments. However, its use can cause side effects on leukocyte, platelet, and blood glucose levels. This study aims to analyze the effects of clozapine on these parameters in schizophrenia patients at RSJ Sambang Lihum during 2024. The study is descriptive, using retrospective data collection with a descriptive survey method and purposive sampling in a cross-sectional approach. It is hoped that this research will provide information on the impact of clozapine and help healthcare professionals monitor and manage side effects in patients receiving this therapy.

Kata kunci: Klozapin, skizofrenia, leukosit, trombosit, gula darah, purposive sampling.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data hasil Riskesdas 2013 secara Nasional terdapat 1,7 % penduduk Indonesia yang mengalami gangguan mental berat (Skizofrenia) atau secara absolut terdapat

400 ribu jiwa lebih penduduk Indonesia. Prevalensi skizofrenia di Indonesia sebesar 1,7 per seribu penduduk, sedangkan prevalensi skizofrenia di Kalimantan Selatan sebesar 1,4 per seribu penduduk (Kemenkes RI, 2013).

Klozapin merupakan obat antipsikotik yang digunakan terutama untuk mengobati skizofrenia yang tidak merespons terhadap obat antipsikotik lainnya. Klozapin termasuk dalam golongan antipsikotik atipikal, bekerja dengan memengaruhi neurotransmitter di otak, terutama dopamin dan serotonin, untuk membantu mengurangi gejala psikosis, seperti halusinasi dan delusi (Ellen Broek *et al.*, 2020).

Penggunaan Klozapin, yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidrokstriptamin (5-HT₂) dan dopamin tipe 2 (D₂), dapat menginduksi sindrom metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi, serta hiperglikemia (Kusuma *et al.*, 2021). Klozapin menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya kanal Ca²⁺, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa di dalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia (Grajales *et al.*, 2019).

Selain menyebabkan potensi hiperglikemia, Klozapin juga dapat menimbulkan efek buruk pada darah seperti leukopenia, neutropenia, agranulositosis, leukositosis, anemia, eosinofilia, trombositopenia, dan trombositemia yang termasuk dalam diskrasia darah (Lally *et al.*, 2016).

Penurunan jumlah total leukosit dalam darah, adalah efek samping yang umum terjadi pada pasien yang menggunakan klozapin. Penurunan jumlah leukosit ini dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, yang merupakan masalah klinis penting. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 1-2% pasien yang menggunakan klozapin mengalami leukopenia, yang memerlukan pemantauan rutin untuk mendeteksi perubahan pada jumlah leukosit (Kane *et al.*, 1988). Agranulositosis adalah kondisi yang lebih parah dibandingkan dengan leukopenia, di mana terdapat penurunan yang signifikan dalam jumlah neutrofil, yaitu tipe leukosit yang sangat penting dalam melawan infeksi bakteri. Agranulositosis yang disebabkan oleh klozapin dapat berpotensi fatal dan memerlukan perhatian medis segera. Risiko agranulositosis pada pasien yang menggunakan klozapin dilaporkan sekitar 0,5-1% (Hollingworth *et al.*, 2018).

Trombositopenia terkait klozapin dapat terjadi sebagai bagian dari spektrum efek samping hematologis. Penurunan kadar trombosit dapat berkisar dari ringan hingga berat, tergantung pada respons individu terhadap obat. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sekitar 3,13% pasien yang menggunakan klozapin mengalami trombositopenia (Yure *et al.*, 2018).

Mekanisme di balik trombositopenia ini mungkin melibatkan efek langsung pada sumsum tulang, mengakibatkan pengurangan produksi trombosit, atau efek imunologis yang menyebabkan destruksi trombosit yang berlebihan (Audia *et al.*, 2017).

Klozapin, sebagai antipsikotik atipikal, juga memiliki dampak signifikan terhadap metabolisme glukosa, yang dapat mengakibatkan hiperglikemia dan berkontribusi pada risiko diabetes melitus tipe 2. Efek ini penting untuk diperhatikan, terutama karena gangguan metabolik dapat mempengaruhi kesehatan jangka panjang pasien yang menggunakan klozapin (Cernea *et al.*, 2020).

Klozapin dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah, atau hiperglikemia, yang merupakan efek samping yang cukup sering dilaporkan. Penelitian menunjukkan bahwa klozapin dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 melalui beberapa mekanisme, termasuk peningkatan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Yuen *et al.*, 2021). Kenaikan kadar gula darah ini mungkin disebabkan oleh efek klozapin pada reseptor serotonin dan dopamin yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa, serta efeknya pada peningkatan berat badan, yang sering terjadi pada pasien yang menggunakan klozapin (Himmerich *et al.*, 2015).

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan yaitu dengan jenis penelitian yang bersifat deskriptif pengambilan data dilakukan secara *retrospektif* dengan metode survei deskriptif, teknik pengambilan data *total sampling* dengan *cross sectional*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain retrospektif. Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien yang baru menerima klozapin di Rumah Sakit Jiwa Daerah (RSJ) Sambang Lihum selama periode 2024. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien skizofrenia yang baru menerima Klozapin dari 1 Januari 2024 hingga 31 Desember 2024 dengan jumlah 85 orang.

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah total sampling. Total sampling adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi. Alasan mengambil total sampling karena jumlah populasi yang kurang dari 100. Jadi jumlah sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 85 orang selama periode 2024.

Penelitian ini menggunakan aplikasi SPSS dengan metode *paired t-test* dengan syarat bahwa data terdistribusi normal yang diperoleh melalui uji normalitas. Uji ini dipilih karena desain penelitian bersifat sebelum-sesudah (*pre-post*), di mana data dikumpulkan dari subjek yang sama sebelum dan setelah intervensi pemberian klozapin.

Paired t-test bertujuan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara rata-rata kedua kelompok pengukuran tersebut. Hipotesis nol (H_0) menyatakan bahwa tidak ada perbedaan rata-rata antara pengukuran sebelum dan setelah pemberian klozapin, sedangkan hipotesis alternatif (H_1) menyatakan bahwa terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan.

Apabila hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal, maka analisis dilanjutkan dengan menggunakan uji non-parametrik Wilcoxon Signed Rank Test. Uji ini dipilih karena tidak mensyaratkan asumsi normalitas dan dapat digunakan untuk menguji perbedaan dua kondisi berpasangan pada subjek yang sama (Rizki, 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Variabel	Min	Maks	Mean	SD
Leuko Pre	5700	14350	8570	1587.979
LeukoPost	4200	13800	8382	1664.412
Tromb Pre	155000	463000	270208.24	71707.118
Tromb Post	144000	460000	267241.18	71230.077
GD Pre	83	220	131.92	29.048
GD Post	83	225	136.09	33.811

Tabel 1. Hasil Statistika Deskriptif

Hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa seluruh variabel, baik kadar leukosit, trombosit, maupun gula darah sebelum dan sesudah pemberian klozapin, memiliki nilai mean yang lebih besar daripada standar deviasi. Hal ini mengindikasikan bahwa sebaran data relatif kecil dan terpusat di sekitar nilai rata-rata

Variabel	Sig.	Keputusan
Kadar Leukosit Sebelum	0.000	Tidak Normal
Kadar Leukosit Sesudah	0.000	Tidak Normal
Kadar Trombosit Sebelum	0.007	Tidak Normal
Kadar Trombosit Sesudah	0.010	Tidak Normal
Gula Darah Sebelum	0.000	Tidak Normal
Gula Darah Sesudah	0.000	Tidak Normal

Tabel 2. Uji Normalitas

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa pada masing-masing variabel memiliki nilai sig. < 0.05, dengan demikian dapat diputuskan bahwa data tidak berdistribusi normal. Karena data berdistribusi normal, maka pengujian menggunakan uji wilcoxon.

Uji Wilcoxon digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata dua sampel yang berpasangan, uji ini merupakan uji dari statistika non parametrik dimana dalam pengujiannya tidak memerlukan asumsi normalitas.

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji wilcoxon dengan bantuan software SPSS 26 didapatkan hasil sebagai berikut:

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Sebelum- Sesudah	Negative Ranks	50	31.33	1566.50
	Positive Ranks	13	34.58	449.50
	Ties	22		
	Total	85		
Z	-3.834			
Asymp Sig. (2-tailed)	0.000			

Tabel 3. Uji Wilcoxon Leukosit

Hasil uji Wilcoxon Signed Rank Test menunjukkan bahwa sebanyak 50 responden mengalami penurunan kadar leukosit, 13 responden mengalami peningkatan, dan 22 responden tidak mengalami perubahan setelah pemberian klozapin. Nilai uji statistik diperoleh $Z = -3,834$ dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dengan demikian, terdapat perbedaan bermakna kadar leukosit sebelum dan sesudah pemberian klozapin, yang menunjukkan adanya pengaruh signifikan pemberian klozapin terhadap kadar leukosit.

Sebelum- Sesudah		N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Negative Ranks	54	35.60	1922.50
	Positive Ranks	17	37.26	633.50
	Ties	14		
	Total	85		
Z	-3.708			
Asymp Sig. (2-tailed)	0.000			

Tabel 4. Uji Wilcoxon Trombosit

Hasil uji Wilcoxon Signed Rank Test menunjukkan bahwa sebanyak 54 responden mengalami penurunan kadar trombosit, 17 responden mengalami peningkatan, dan 14 responden tidak mengalami perubahan setelah pemberian klozapin. Nilai uji statistik diperoleh $Z = -3,708$ dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dengan demikian, terdapat perbedaan bermakna kadar trombosit sebelum dan sesudah pemberian klozapin, yang menunjukkan adanya pengaruh signifikan pemberian klozapin terhadap kadar trombosit.

Sebelum- Sesudah		N	Mean Rank	SOR
	Negative Ranks	21	44.62	937
	Positive Ranks	55	36.16	1989
	Ties	9		
	Total	85		
Z	-2.727			
Asymp Sig. (2-tailed)	0.006			

Tabel 4. Uji Wilcoxon Gula Darah

Hasil uji Wilcoxon Signed Rank Test menunjukkan bahwa sebanyak 21 responden mengalami penurunan kadar gula darah, 55 responden mengalami peningkatan, dan 9 responden tidak mengalami perubahan setelah pemberian klozapin. Nilai uji statistik diperoleh

$Z = -2,727$ dengan $p = 0,006$ ($p < 0,05$). Dengan demikian, terdapat perbedaan bermakna kadar gula darah sebelum dan sesudah pemberian klozapin, yang menunjukkan adanya pengaruh signifikan pemberian klozapin terhadap kadar gula darah.

Dari data diatas didapat bahwa mayoritas responden (50 pasien) mengalami penurunan kadar leukosit setelah pemberian klozapin, dengan hasil uji Wilcoxon menunjukkan $p = 0,000$ ($< 0,05$), yang menandakan adanya pengaruh signifikan. Selain leukopenia akibat supresi sumsum tulang (Prasetya *et al.*, 2023; Kusuma *et al.*, 2021), penelitian Paribello *et al.* (2021) menyoroti bahwa klozapin juga dapat memicu leukositosis melalui peningkatan produksi spesies oksigen reaktif, ekspresi gen pro-apoptotik, serta pelepasan sitokin proinflamasi pada fase awal terapi. Hal ini menunjukkan bahwa efek klozapin terhadap leukosit dapat bervariasi, bergantung pada respons imun dan mekanisme hematopoiesis yang terlibat.

Mayoritas responden (54 pasien) mengalami penurunan kadar trombosit setelah pemberian klozapin, dengan uji Wilcoxon menunjukkan $p = 0,000$ ($< 0,05$). Hal ini menegaskan adanya pengaruh signifikan klozapin terhadap kadar trombosit. Temuan ini sejalan dengan Rakesh *et al.* (2022) yang menekankan bahwa trombositopenia akibat klozapin merupakan efek samping jarang namun serius, sehingga pemantauan trombosit perlu dipertimbangkan selain leukosit. Reaksi idiosinkrasi klozapin dapat mengganggu hematopoiesis dan memicu pansitopenia, meskipun pada sebagian kecil pasien juga dilaporkan trombositosis, yang mekanismenya belum sepenuhnya jelas (Kusuma *et al.*, 2021).

Mayoritas responden (55 pasien) mengalami peningkatan kadar gula darah setelah pemberian klozapin, dengan uji Wilcoxon menunjukkan $p = 0,006$ ($< 0,05$). Hal ini membuktikan adanya pengaruh signifikan klozapin terhadap kadar gula darah. Temuan ini sesuai dengan Kawai *et al.* (2023) yang melaporkan meningkatnya risiko hiperglikemia pada penggunaan klozapin jangka panjang, terkait penurunan sensitivitas insulin, gangguan regulasi glukosa, serta abnormalitas IGF1. Selain itu, klozapin memiliki efek molekular unik yang dapat meningkatkan risiko diabetes melitus melalui blokade reseptor muskarinik M3, sehingga mengganggu sekresi insulin bergantung glukosa dari sel β pankreas (Kusuma *et al.*, 2021).

Clozapine juga dapat menurunkan serapan glukosa di otak dan jaringan perifer melalui hambatan transport GLUT. Sebagai antagonis reseptor 5-HT₂ dan D₂, klozapin berpotensi memicu sindrom metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi, dan hiperglikemia. Mekanismenya melibatkan hambatan depolarisasi membran sel yang menutup kanal kalsium,

menurunkan sekresi insulin, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menumpuk dalam darah (Kusuma et al., 2020).

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian klozapin berpengaruh signifikan terhadap kadar leukosit, trombosit, dan gula darah pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. Mayoritas pasien mengalami penurunan leukosit dan trombosit, serta peningkatan kadar gula darah setelah terapi klozapin. Temuan ini menegaskan pentingnya pemantauan rutin parameter hematologi dan metabolik selama penggunaan klozapin untuk mengantisipasi risiko efek samping serius

DAFTAR PUSTAKA

- Audia, S., Mahévas, M., Samson, M., Godeau, B., & Bonnotte, B. (2017). Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity reviews*, 16(6), 620-632.
- Cernea, S., Dima, L., Correll, C. U., & Manu, P. (2020). Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs*, 80(17), 1763-1781.
- Ellenbroek, B. A., & Cesura, A. M. (2015). Antipsychotics and the dopamine–serotonin connection. *Small Molecule Therapeutics for Schizophrenia*, 1-49.
- Grajales, D., Ferreira, V., & Valverde, Á. M. (2019). Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain. *Cells*, 8(11), 1336.
- Himmerich, H., Minkwitz, J., & Kirkby, K. (2015). Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 15(4), 252-260.
- Hollingworth, S. A., Winckel, K., Saiepour, N., Wheeler, A. J., Myles, N., & Siskind, D. (2018). Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993–2014. *Psychopharmacology*, 235, 1915-1921.
- Kementerian Kesehatan RI (2013). Riset Kesehatan Dasar. Riskesdas 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

- Kusuma, I. Y., Oktaviani, P., Fasha, A. A., & Apriliansa, E. P. (2020). Gambaran Kadar Glukosa, Leukosit dan Trombosit Pasien Schizophrenia Rawat Jalan dengan Terapi Clozapine di RSUD Banyumas, Indonesia. *Open Journal of Pharmacopolium*, 3(3), 121-130.
- Kusuma, I. Y., Oktaviani, P., Oktavia, G. A., Fauqina, A. A., & Piri, J. P. A. (2021). Pengaruh Penggunaan Clozapin Terhadap Kadar Leukosit, Trombosit, dan Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia di RSUD Banyumas. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(3), 374-383.
- Lally, J., & Flanagan, R. J. (2016). Severe neutropenia and agranulocytosis. In *Life-Threatening Effects of Antipsychotic Drugs* (pp. 105-148). Academic Press.
- Paribello, P., Manchia, M., Zedda, M., Pinna, F., & Carpiniello, B. (2021). Leukocytosis Associated with Clozapine Treatment: A Case Series and Systematic Review of the Literature. *Medicina*, 57(816), 1-12.
- Prasetya, H. R., Nuryati, A., Murtiningrum, S., & Ramadhani, R. W. (2024). Leukositosis pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik. *Jurnal Kolaboratif Sains*, 7(2), 958-966.
- Rakesh, K. R. M., Innamuri, R. T., & Kattula, D. (2022). Clozapine and Thrombocytopenia: Case Report & Literature Review. *Indian J Psychiatry*, 64(3), 1-10.
- Rizki, N. A., Watulingas, J. R., & Asnawati, A. (2023). Analisis Perbedaan Nilai Setiap Siklus dalam Penelitian Tindakan Kelas Menggunakan Uji Wilcoxon. *Buana Matematika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Pendidikan Matematika*, 13(2), 169-180.
- Yuen, J. W., Kim, D. D., Procyshyn, R. M., Panenka, W. J., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2021). A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Frontiers in endocrinology*, 12, 609240.